



ISSN 1310-8131

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGIA

Списанието се индексира от/The journal is indexed by:

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

Editorial Board/Редакционна колегия и съвет

Editor-in-Chief: Maria ORBETZOVA

Гл. редактор: Мария ОРБЕЦОВА

Honorary Editor-in-chief Bojan LOZANOV

Почетен главен редактор Боян ЛОЗАНОВ

Anna-Maria Borissova/

Анна-Мария Борисова

Vladimir Christov/Владимир Христов

Georgi Kirilov/Георги Кирилов

Dragomir Koev/Драгомир Коев

Julieta Gerenova/Жулиета Геренова

Zdravko Kamenov/Здравко Каменов

Ivan Tzinlikov/Иван Цинликов

Iliana Atanassova/Илиана Атанасова

Kalinka Koprivarova/Калинка Коприварова

Kiril Hristozov/Кирил Христозов

Lidia Koeva/Лидия Коева

Malina Petkova/Малина Петкова

Mihail Boyanov/Михаил Боянов

Roussanka Kovatcheva/Русанка Ковачева

Sabina Zacharieva/Сабина Захариева

Philip Kumanov/Филип Куманов

Tsvetalina Tankova/Цветалина Танкова

International Scientific Board/Международен научен съвет

A. Bulatov (Moscow) / А. Булатов (Москва)

M. Coculescu (Bucharest) / М. Кокулеско (Букурещ)

G. Erdogan (Ankara) / Г. Ердоган (Анкара)

J. Fovenyi (Budapest) / Й. Фьовени (Будапеща)

A. Isidori (Rome) / А. Изидори (Рим)

B. Karanfilski (Scopie) / Б. Каранфилски (Скопие)

P. Kendall-Taylor (Newcastle upon Tyne) / П. Кендъл-Тейлър (Нюкасл на Тайн)

G. Krassas (Thessaloniki) / Г. Красас (Солун)

P. Lauberg (Denmark) / П. Лауберг (Дания)

J. H. Lazarus (Cardiff) / Дж. Лазарус (Кардиф)

E. Nieschlag (Munster) / Е. Нишлаг (Мюнстер)

S. Refetoff (Chicago) / С. Рефетоф (Чикаго)

M. Serrano Rios (Madrid) / М. Серрано Риос (Мадрид)

Българско дружество по ендокринология

Том XX / Volume XX

Bulgarian Society of Endocrinology 3/2015

Съдържание**Обзори**

- *Лозанов, Лъчезар Б.*
Асоциация между тиреоидна функция и мастна тъкан 125

Оригинални статии

- *Раянова, Гинка Х., Ганева, Силвия С., Тодорова, Катя Н., Луканов, Цветан Х., Гечева, Светла П.*
Адипонектин, лептин и резистин при пациенти с метаболитен синдром 134
- *Борисова, Анна-Мария И., Шинков, Александър Д., Влахов, Йордан Д., Даковска, Лилия Н., Тодоров, Тодор Ц.*
Метаболитен синдром в българската популация през 2012 година 144
- *Борисова, Анна-Мария И., Шинков, Александър Д., Влахов, Йордан Д., Даковска, Лилия Н., Тодоров, Тодор Ц.*
Характеристика на метаболитния синдром в българска популация 153
- *Борисова, Анна-Мария И., Шинков, Александър Д., Влахов, Йордан Д., Даковска, Лилия Н., Тодоров, Тодор Ц.*
Дислипидемия - разпространение в българска популация днес 163

Указания за авторите

174

Journal ENDOCRINOLOGIA volume XX, number 3, 2015**Contents****Reviews**

- *Lozanov, Lachezar B.*
Association Between Thyroid Function and Adipose Tissue 125

Original articles

- *Rayanova, Ginka H., Ganeva, Silvia S., Todorova, Katya N., Lukanov, Tsvetan H., Gecheva, Svetla P.*
Adiponectin, Leptin and Resistin in Patients with Metabolic Syndrome 139
- *Borissova, Anna-Maria I., Shinkov, Alexander D., Vlahov, Jordan D., Dakovska, Lilia N., Todorov, Todor C.*
Metabolic Syndrome in Bulgarian Population in 2012 Year 144
- *Borissova, Anna-Maria I., Shinkov, Alexander D., Vlahov, Jordan D., Dakovska, Lilia N., Todorov, Todor C.*
Features of Metabolic Syndrome in Bulgarian Population 153
- *Borissova, Anna-Maria I., Shinkov, Alexander D., Vlahov, Jordan D., Dakovska, Lilia N., Todorov, Todor C.*
Dyslipidemia - Prevalence in Bulgarian Population Today 163

Instructions to authors

174





Честит юбилей – 20 години списание „ЕНДОКРИНОЛОГИЯ“

Уважаеми колеги и приятели,

Изминаха две десетилетия от паметната 1996 година, когато за първи път се появи списание „Ендокринология“ – първото периодично научно издание на Българското дружество по ендокринология. Началото бе трудно, защото съвпадна с голямата икономическа и финансове криза в страната, довела до спиране на повечето периодични издания у нас, както и поради липсата на достатъчно опит и традиции. Новосъздаденият издателски екип успя, въпреки трудностите, да създаде необходимата организация по регистрацията и осигуряване на необходимите финансови средства за отпечатване и разпространение на изданието в предвидените срокове – през 3 месеца (4 броя годишно). Създаден бе съвременен дизайн и художествено оформление на изданието. Обемът на всеки том през годините възлизаше на 250-270 страници, съдържащи оригинални статии и обзори от български и чуждестранни автори. Още от началото бяха поставени високи изисквания относно научните качества и оформянето на публикациите, приемани за отпечатване след рецензиране от водещи специалисти. С времето сп. „Ендокринология“ се утвърди като едно от водещите научни медицински издания в България, двукратно спечелило конкурси на Министерството на науката и образованието като едно от най-добрите научни издания у нас. Още след 5^{-та} година от издаването му списанието намери признание и в чужбина, като бе включено в списъка на водещите реферативни агенции в Европа и САЩ. С това бяха създадени възможности за цитиране на българските автори в международната научна литература и се издига авторитетът на българската ендокринологична школа.

С отпечатване на оригиналните статии на английски и български език, възприето през последните две години, тези възможности се разширяват. Като поздравявам всички колеги с юбилея на списание „Ендокринология“, искам да благодаря на всички сътрудници допринесли за успешното реализиране на изданието от създаването му до днес. Пожелавам на сегашния Главен редактор проф. М. Орбецова и на целия издателски екип да продължат още по-успешно утвърждаването на списанието в национален и международен план.

Проф. д-р Боян Лозанов, дмн
Почетен главен редактор





Честит юбилей!

Скъпи колеги и читатели,

С вълнение и професионална гордост отбелязваме 20-годишния юбилей на сп. „Ендокринология“ – списанието на Българско Дружество по Ендокринология, нашето списание!

Преди 2 години ми бе гласувано доверието да продължа делото на проф. д-р Боян Лозанов като Главен Редактор. Пред мен възникна предизвикателството да запазя престижа и високото научно ниво на списанието като същевременно се съобразя с обновяващите се изисквания към научната периодика и съвременните възможности за разпространение на печатните материали в различни електронни сайтове и база-данни.

Оригиналните статии вече се отпечатват на български и английски език, списанието има веб-страница и на двата езика, завършено е електронното архивиране на всички броеве от 1996 г. до момента, което позволява изключително улеснен достъп и широко популяризиране на всички научни материали, публикувани през годините. Очакваме това да спомогне и за повишаване цитируемостта на българските автори в областта на ендокринологията не само в национални, но и в реномирани международни издания.

Въведени бяха нови рубрики като „Консенсуси и препоръки“, „Критичен анализ“, „Causa pro diagnosi“, с които редакционната колегия разчита на своевременно отразяване на най-новите становища и дискусии в ендокринологията и по-тясна връзка с авторите и читателите. Разширен беше и научният обхват на списанието с привличане на обзорни и оригинални материали, имащи отношение към заболяванията на ендокринната система и метаболизма, от автори със специалности физиология, имунология, фармакология, гинекология, гастроентерология и др.

Българската ендокринологична школа има своите добри традиции, запазили се в годините. Има своето изключително успешно 20-годишно „традиционно“ списание „Ендокринология“, което редовно излиза 4 пъти всяка година, преодолявайки затруднения от всякакво естество. То е нашето прекрасно наследство, което съхранява основните научни постижения в областта на ендокринологията в България, но то е и наша висока отговорност – да го съхраним, да го направим още по-значимо и по-известно в националната и международната научна периодика.

Благодаря на проф. Боян Лозанов за дългогодишната му неуморна редакторска дейност и ценните напътствия.

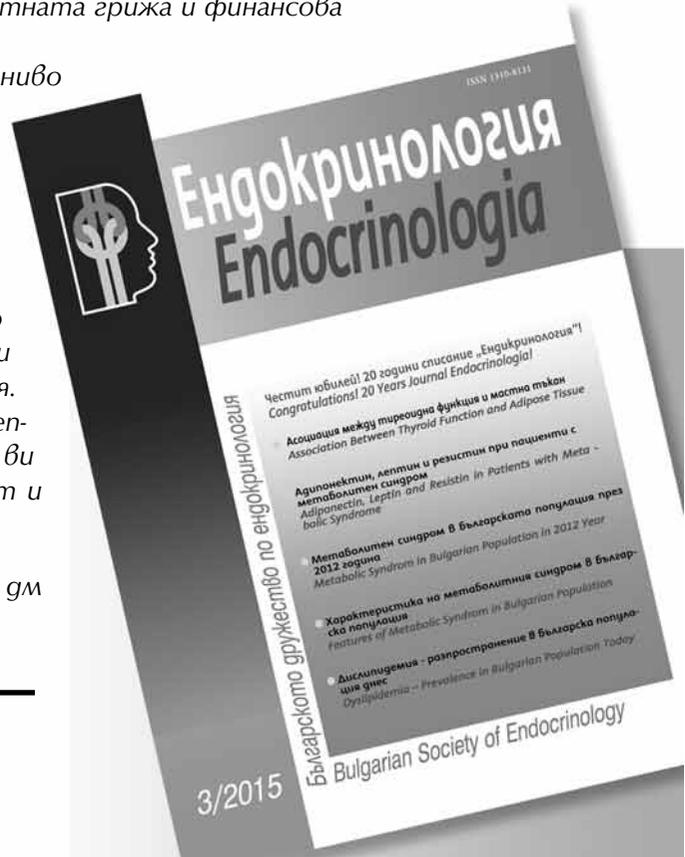
Благодаря на проф. Анна-Мария Борисова за цялостната грижа и финансова поддръжка на списанието и електронната му версия.

Благодаря на всички автори за високото научно ниво на материалите, на всички рецензенти и на редакторите на английския текст д-р Александър Шинков и г-н Джеф Томас за навременната и безотказна работа, на г-жа Маргарита Славчева за безценната техническа помощ.

Благодаря на г-н Румен Нинов за прецизната му и високо професионална работа по художественото оформление и дизайна на списанието, създаването и поддържането на съвременната му престижна визия.

Благодаря ви, уважаеми читатели и колеги, за непрекъсващия интерес към сп. „Ендокринология“ като ви призовавам към още по-висока творческа активност и съпричастност към бъдещото му развитие.

Проф. д-р Мария Орбецова, дм
Главен редактор



Асоциация между тиреоидна функция и мастна тъкан

Лозанов, Лъчезар Б.

Клиника по Ендокринология и нефрология, МБАЛ Токуда Болница, София

Association Between Thyroid Function and Adipose Tissue

Lozanov, Lachezar B.

Clinic of Endocrinology & Nephrology, Tokuda Hospital, Sofia

Резюме

В последните десетилетия затлъстяването и заболяванията на щитовидната жлеза са все по-често срещани заболявания сред населението. Съществуват различни хипотези за пряка взаимовръзка между тях. Хормоните на щитовидната жлеза са важен и определящ фактор за разхода на енергия и спомагат за регулиране на апетита. От друга страна, секреторните продукти от адипозната тъкан влияят на централната нервна система и я сигнализират за количеството енергийни запаси и това оказва влияние върху активността на оста хипоталамус-хипофиза-щитовидна жлеза. Непрекъснатото взаимодействие между щитовидната жлеза и мастната тъкан е важно за контрола на човешкото телесно тегло и поддържането на оптимален енергиен баланс. Многообразните ефекти на тиреоидните хормони по отношение на адипогенезата, метаболизма на мазнините и термогенезата повдигат въпроса дали първична дисфункция на щитовидната жлеза може да доведе до промяна в мастната маса. Установена е връзка между някои тиреоидни заболявания и циркулиращите нива на някои адипоцитокини, напр. лептин, но отчетените резултати са противоречиви.

Причинно-следствена връзка между затлъстяването и тиреоидния аутоимунитет не е установена до момента, но някои данни по-

Abstract

Obesity and thyroid disorders are common diseases affecting many populations in the last decades. Many hypotheses are available for their association. The thyroid hormones appear important and determining factors in energy expenditure and are involved in appetite regulation. On the other hand, the adipose tissue interacts with the central nervous system by adipocytokines signaling body energy storages which influence the hypothalamic-hypophyseal – thyroid axis. The continuous relationship between the thyroid gland and adipose tissue is very important for the control of body weight and the maintenance of optimal energy balance. The multiple effects of thyroid hormones on adipogenesis, metabolism of fats and thermogenesis raise the question of whether the thyroid dysfunction might be crucial for the changing of fat depots. A relationship between thyroid dysfunction and circulating levels of some adipocytokines as leptin was established but the data obtained were inconsistent.

The causal relation between obesity and thyroid autoimmunity was not proven but some data show that obesity may increase the risk of some autoimmune thyroid disorders by chronic inflammation as a result of accumulated white adipose tissue. The introduction of medicines with selective effects on the different isoforms of thyroid receptors might be prospective in the

казват, че затлъстяването може да повиши риска от развитие на някои аутоимунни заболявания чрез хронично про-възпалително състояние вследствие натрупване на бяла мастна тъкан. Разработването на лекарства със селективно насочване към различни изоформи на тиреоидните рецептори представлява нововъзникващо терапевтично средство и е обещаваща стратегия за лечение на затлъстяването и метаболитния синдром.

Ключови думи:

затлъстяване, метаболитен синдром, хипотиреоидизъм, бяла мастна тъкан, кафява мастна тъкан, лептин

В последните десетилетия се установява повишена честота на ко-морбидност между затлъстяването (ОБ), метаболитния синдром (МетС) и заболяванията на щитовидната жлеза. Съществуват различни хипотези за пряка взаимовръзка между тях. Хормоните на щитовидната жлеза са определящ фактор за разхода на енергия и спомогат за регулиране на апетита. От друга страна, секреторните продукти от адипозната тъкан влияят на централната нервна система и я сигнализират за количеството енергийни запаси и това, което оказва влияние върху активността на оста хипоталамус-хипофиза-щитовидна жлеза. Непрекъснатото взаимодействие между щитовидната жлеза и мастната тъкан е важно за контрола на човешкото телесно тегло и поддържането на оптимален енергиен баланс, като всяко нарушение в тиреоидната функция може да засегне това равновесие.

Хипотиреоидизмът (ХипоТ) е най-честото тиреоидно заболяване в районите с достатъчен йоден прием и най-често е свързан с аутоимунни процеси (тиреоидит на Хашимото в различните му варианти (с и без гуша). По данни на Българското Дружество по Ендокринология, базиращо се на представително епидемиологично проучване, проведено през 2006 г. върху 2404 лица, честотата на нарушенията в тиреоидната функция е 8,51%, от които 4,7% с ХипоТ и 3,8% с хипертиреоидизъм. Тези проценти са значително по-високи при лица с МетС (1).

Според някои автори честотата на субклиничния и манифестния хипотиреоидизъм варира между 10 и 60% – средно 3 пъти над тази в общата популация, достигайки 19,5% според ня-

therapeutic strategy of obesity and metabolic syndrome.

Key words:

obesity, metabolic syndrome, hypothyroidism, white adipose tissue (WAT), brown adipose tissue (BAT), leptin

кои проучвания (2, 3).

Тези големи разлики в честотите зависят от пола, възрастта, определени фамилни и генетични характеристики, както и от влиянието на редица външни фактори, които водят до активиране на хипофизо-надбъбречната ос и до състояние на хиперкортизолизъм, потискане на имунния отговор и възникване на ендотелна дисфункция, включително такава в метаболитно активната мастна тъкан с развитие на локална исхемия и тъканно възпаление.

Влияние могат да имат и някои медикаменти, широко използвани в клиничната практика за лечение на ОБ и захарен диабет тип 2. Така например, метформинът директно повлиява йодния метаболизъм на щитовидната жлеза, осъществявайки модулиращ ефект върху натриево-йодния симпортер (NIS) с последващо намаляване на йодния пул на тиреоцитите и повлияване на тиреоидния функционален статус (4).

Асоциацията на МетС с ниско-нормална тиреоидна функция е документирана в редица проучвания. В PREVENT (Prevention of Renal and Vascular End stage Disease) субклиничен ХипоТ е бил предсказуем при 4 от 5 от компонентите на МетС, само артериалното налягане не е било свързано с нивата на TSH и FT₄ (5). Високо-нормално ниво на TSH също определя повишена честота на МетС в проучването Healthy ABC (Health, Ageing, and Body Composition) (6). Хипотиреоидизмът води до инсулинова резистентност в напречно-набраздената мускулатура и мастната тъкан, което може да се дължи поне отчасти на намаляване преместването на GLUT4 към клетъчната мембрана, което увреж-

да глюкозния транспорт (7).

Епидемиологичните данни показват, че ОБ може да бъде свързано с повишена честота на рак на щитовидната жлеза. Тази асоциация, въпреки че все още се обсъжда, стана повод за обсъждане на възможните механизми, лежащи в основата на ефекта на ОБ върху тиреоидната онкогенеза.

Термогенен ефект на хормоните на щитовидната жлеза

Регулацията на телесното тегло се постига чрез фина настройка между приема и потреблението на енергия, като последното се определя от разхода на енергия в покой (т.н. основна обмяна) и този, вследствие двигателна активност. T_3 играе критична роля в хомеостазата на температурата и е отговорен за ~30% от разхода на енергия в покой. T_3 -индуцираната термогенеза се осъществява чрез α -рецептора на хормоните на щитовидната жлеза ($TR\alpha$), докато β -рецепторът ($TR\beta$) е ключов регулатор на обмяната на холестерола (8).

Чрез взаимодействие с мастната тъкан хипоталамо-хипофизно-тиреоидната ос посредничи както за адаптацията на обмяната на веществата, така и за термогенезата чрез регулиране на транскрипционни фактори, като пероксисомния пролифератор активиран рецептор гама (PPARG γ), участващи в адипогенезата на бялата мастна тъкан (WAT) и кафявата мастна тъкан (BAT); гени, участващи в липидния метаболизъм (липогенезата и липолизата) и окислението; и гени, регулиращи термогенезата в BAT.

Тиреоидните рецепторни (TRs) изоформи $\alpha 1$, $\alpha 2$ и $\beta 1$ са експресирани в WAT и BAT. В WAT T_3 засяга липолитичната активност, което се медира по цикличен аденозин-монофосфат (сАМР)-зависим механизъм и е синергичен на адренергичната нервна система. Термогенезата също се регулира от хормоните на щитовидната жлеза на хипоталамично ниво. TRs в хипоталамуса модулират симпатиковите нервни пътища към BAT (9). Това допринася за отрицателен енергиен баланс и се среща при състояние на тиреотоксикоза.

По време на излагане на студ дейодиназа-2 (ЙДИ-2) увеличава образуването на T_3 в BAT, което стимулира производството на топлинна енергия. Това е основният път на т.нар адаптивна термогенеза. Наличието на BAT дълго време се е считало за незначително при хората. Тази концепция е преразгледана, защото неотда-

вна бе доказано, че активността на BAT е нарушена при ОБ и значително подобрена при излагане на студ (10).

Множествените ефекти на тиреоидните хормони по отношение на адипогенезата, метаболизма на мазнините и термогенезата повдигат въпроса дали първична дисфункция на щитовидната жлеза може да доведе до промяна в мастната маса.

Хормони на щитовидната жлеза и хранене

През последните години са налице множество проучвания за връзката на тиреоидната хормонална секреция и храненето. При слаби индивиди, производството на T_3 , но не и на T_4 значително се увеличава по време на прехранване. От друга страна, калорийния дефицит както при слаби, така и при затлъстели индивиди, се характеризира с намаляване на T_3 и едновременно увеличаване на метаболитно неактивния обратен T_3 (reverse T_3) в циркулацията. Тези ефекти изглеждат свързани както с калоричността, така и със състава на храната.

Експериментални данни показват важната роля на тиреоидните хормони и дейодиназите в регулацията на храненето. При бозайници периферното въвеждане на T_3 има катаболен ефект и води до намаляване на телесното тегло. Въпреки това, когато хормоните на щитовидната жлеза се инжектират в хипоталамуса, е налице анаболен ефект, който включва повишен апетит и благоприятства увеличаването на телесното тегло.

При мишки, гладуването увеличава глиалната дейодиназна (D2) активност и локалното производство на T_3 в дългообразното ядро (ARC), като по този начин насърчава митохондриалната пролиферация и стимулиране на NPY/AgRP орексигенните неврони (11).

Освен това, T_3 упражнява отрицателна обратна връзка към хипоталамичната експресия на тип 4 меланокортиновия рецептор (MCR-4), основен медиатор на анорексичните ефекти на лептина (ЛЕП) (12). Промените в активността на хипоталамичните дейодинази (D2 и D3) и локалното наличие на T_3 показват, че са основни регулатори на сезонните промени в телесното тегло в спящите зимен сън бозайници (13).

Връзката лептин-тиреоидна функция

Лептинът е адипоцитен хормон, който е дългосрочен регулатор на телесното тегло, действащ чрез инхибиране на приема на храна и стимулиране на разхода на енергия и двигателната активност. Лептиновите рецептори (Lep-Rb) се експресират предимно в централната нервна система, но също така и в периферните органи като бял дроб, панкреас, хематопоеични и имунни клетки. Освен в ARC на хипоталамуса, който се счита за основно място на действие на ЛЕП, Lep-Rb са открити в хипофизата и в TRH-секретиращите неврони на паравентрикулярното ядро (PVN) (14).

Намаленият енергиен прием при постни се характеризира с понижение на циркулиращите нива на ЛЕП в резултат на намаляване на мастната тъкан и голяма серия от невро-ендокринни адаптации, насочени към пестенето на енергия. Потискането на оста хипоталамус-хипофиза-щитовидна жлеза, медирана от ниски нива на ЛЕП, може да играе роля в този процес на адаптиране.

Действието на лептина върху TRH в PVN на хипоталамуса се осъществява пряко чрез въздействие върху TRH-невроните, продуциращи Lep-R, и непряко – чрез производство α -MSH (15). При слаби здрави лица циркадните ритми на TSH и ЛЕП се наслаждат и подкожното приложение на лептин значително потиска снижението на TSH-секрецията при продължително гладуване (16). Това показва, че ЛЕП има регулаторен ефект върху TSH-секрецията. Съответно, прилагането на ЛЕП във физиологични дози може частично да обърне намалението на циркулиращите хормони на щитовидната жлеза, което се извършва по време на продължително ограничение на калориите (17).

Взети заедно, тези данни подкрепят становището, че намаляването на серумните нива на ЛЕП действа като периферен сигнал, способен директно да инхибира оста хипоталамус-хипофиза-щитовидна жлеза. Тази функция се осъществява на хипоталамично ниво чрез инхибиране на TRH-секрецията и би могла да бъде една наследствена реакция, насочена към спестяване на енергия в условия на недостиг на храна.

Голям брой автори изследват връзката между тироидните дисфункции и циркулиращите нива на ЛЕП, но отчетените резултати са силно противоречиви както при базални условия, така и след корекция на тироидната дисфункция. Като цяло, данните са оскъдни и са в подкрепа на директното въздействие на T_4 или T_3 върху лептиновата регулация.

Предполага се двупосочно взаимодействие, тъй като има наблюдения, че TSH-рецептори са изразени и в адипоцитите (18) и че *in vivo* приложението на рекомбинантен човешки TSH в надфизиологични дози може да предизвика освобождаването на малки, но значими количества ЛЕП, които са пропорционални на мастната маса (19). Последната находка потвърждава, че функциониращи TSH-рецептори са експресирани върху повърхността на белите адипоцити (Фиг. 1).

Тиреоидна функция и затлъстяване

Изявеният ХипоТ се свързва с променливи степени на наддаване на тегло. Макар че е често проява (наднормено тегло се съобщава в 54% при пациенти с изявен ХипоТ) (20), наддаването на тегло, обикновено е в умерена степен.

Промяната на телесното тегло при ХипоТ може да е свързана с натрупване на мастна маса, поради намалена основна обмяна и намалена физическа активност, както и с увеличено съдържание на вода в тялото, вследствие на намален капацитет на отделяне на свободната вода (21). Хипотиреоидните лица същевременно са с увеличени количества на гликозаминогликани, които са отговорни за по-голяма водозагърщаща способност, състояние, което води до типичния „микседем“ при ХипоТ.

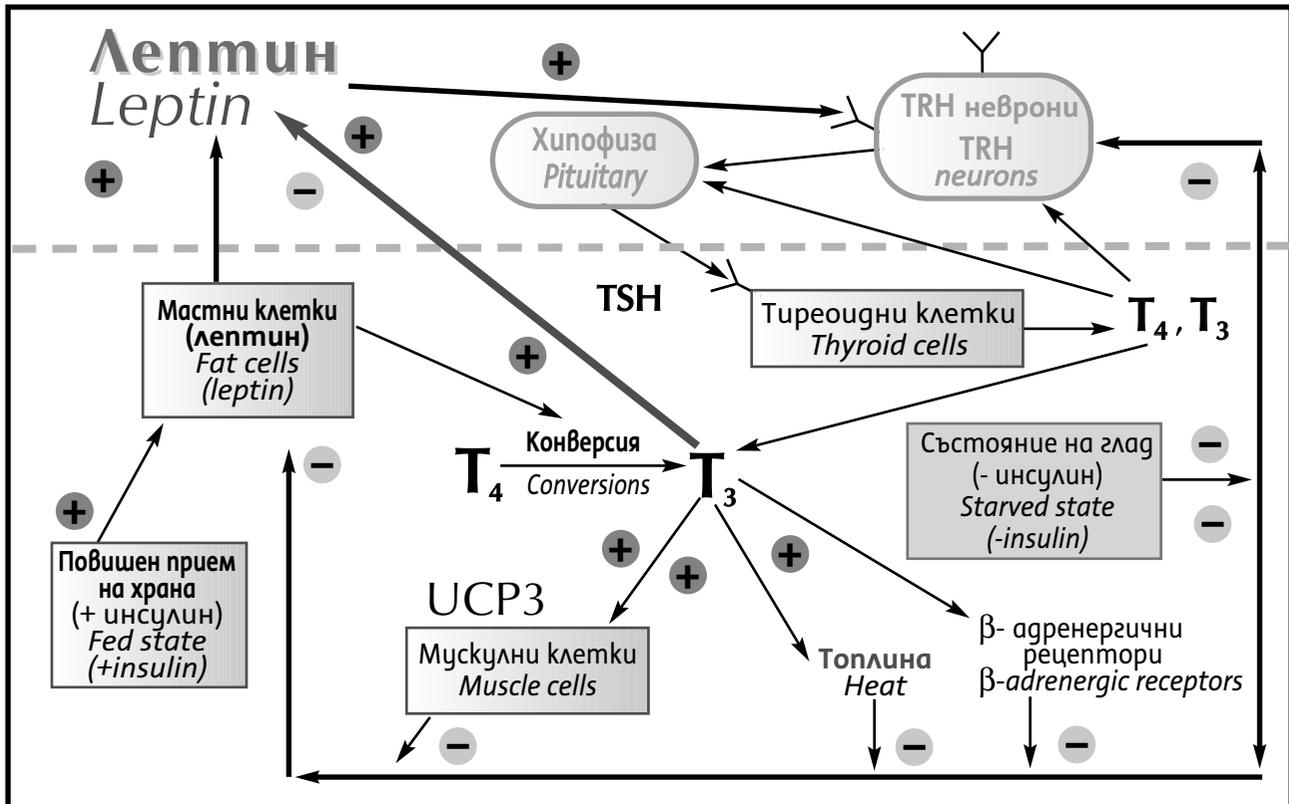
Възстановяването на еутиреоидно състояние води до увеличаване на основната обмяна и дори малки промени в серумния TSH, индуцирани от $L-T_4$ заместителната терапия, са свързани с противоположни промени в основната обмяна (22). Все пак, въпреки адекватно заместване с левотироксин ($L-T_4$), хипотиреоидните пациенти могат да имат само една преходна загуба на тегло на фона на субституиращата терапия. Отделянето на излишната вода от организма, а не намаляването на мастната тъкан, обяснява тази промяна на телесното тегло.

Не се наблюдава връзка между $L-T_4$ нужди и серумния ЛЕП (23), което предполага, че масата на мастната тъкан има незначително влияние върху $L-T_4$ нужди при хипотиреоидни пациенти.

Съществуват значителен брой проучвания върху тиреоидната функция при пациенти с ОБ с цел търсене на връзка между увеличаването на телесното тегло и подлежащите тиреоидни нарушения. Скорошен преглед на 29 проучвания оценяват връзката между серумния TSH и ИТМ в еутиреоидни субекти. Осемнадесет от тези проучвания показват положителна корелация между измеренията при ОБ и серумния TSH. Данните за циркулиращите концентрации на тиреоидни хормони са разнопосочни, тъй като серум-

Фигура 1. Адаптирано от Feldt-Rasmussen, 2007. Лептин може да повлияе TRH или директно да повлияе T_4 - T_3 реализацията, което показва регулаторна роля на ЛЕП върху оста хипофиза-щитовидна жлеза. Въпреки противоречивите данни, тиреоидните хормони също така регулират нивата на ЛЕП в зависимост от състоянието. UCP3: Mitochondrial uncoupling protein 3.

Figure 1. Adapted from Feldt-Rasmussen, 2007. Leptin can act on TRH or can directly influence T_4 - T_3 conversion, showing a regulatory role on thyroid axis. Despite contradictory data, thyroid hormone also regulates leptin levels increasing or decreasing depending on condition. TRH: thyroid release hormone; TSH: thyroid stimulating hormone; UCP3: uncoupling protein 3; T_4 : thyroxine; T_3 : triiodothyronine.



ните нива на свободния трийодтиронин (FT_3) са съобщени като увеличени, без промяна, или намалени. От друга страна, повечето проучвания описват по-обща тенденция към ниски/нормални нива на свободния тироксин (FT_4) при пациенти с ОБ (24).

Дискутабилен е въпросът дали високо-нормалните нива на TSH са следствие или са причина за наднормено тегло. Това е важен въпрос, защото във втория случай малки промени в серумните нива на TSH, дори и в рамките на нормата, биха могли да имат негативни последици върху телесното тегло и в крайна сметка върху метаболизма и сърдечно-съдовите резултати (25).

Наблюденията, че серумните нива на TSH спадат след нормализиране на теглото вследствие на хипокалорийна диета или бариатрична хирургическа намеса показват, че при пациенти с ОБ повишеният TSH е адаптивен отговор на оста хипоталамус-хипофиза-тиреоидна жлеза към повишението на теглото (26).

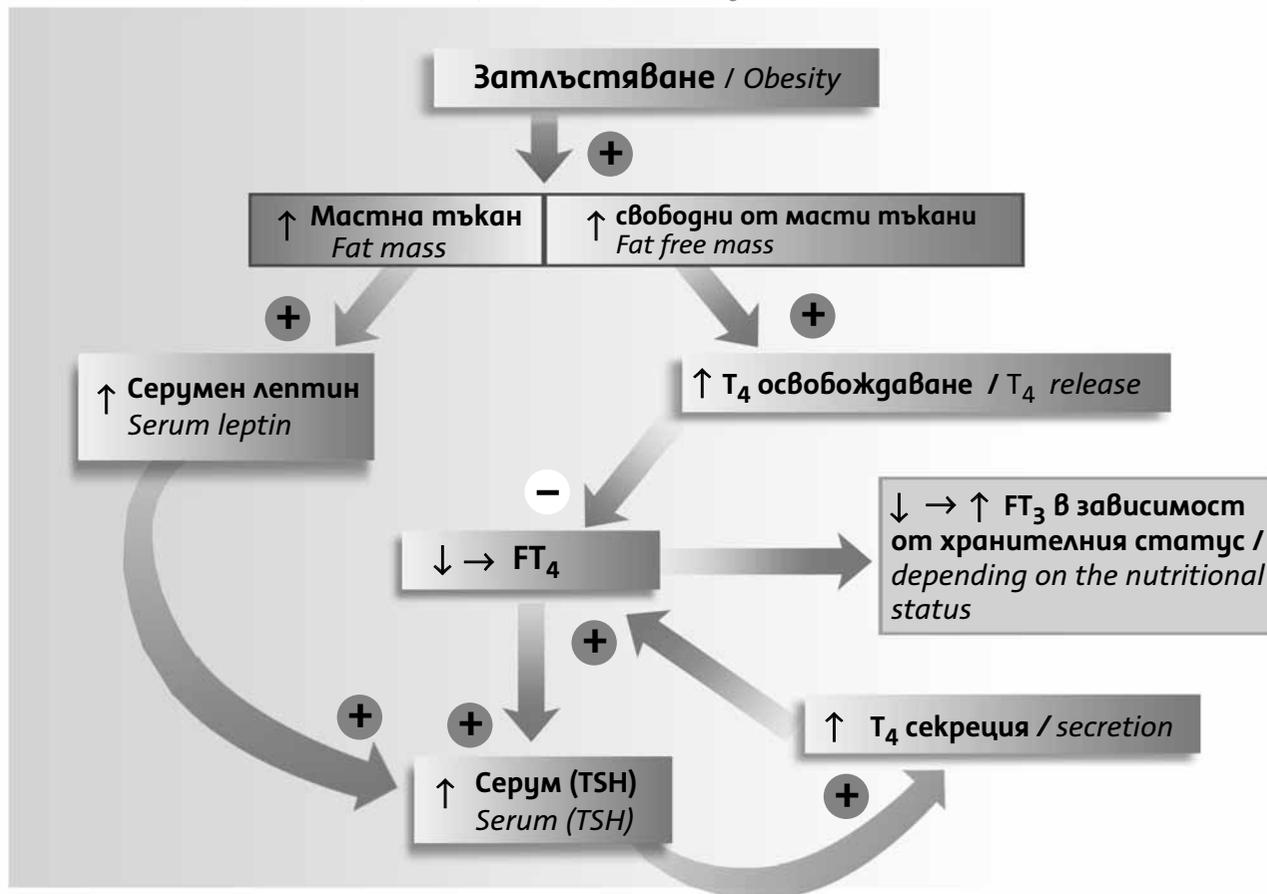
Ако повишението на серумните нива на TSH

е било основно събитие при този отговор, би могло да се очаква повишение и на тиреоидните хормони. Това е в контраст с повечето изследвания, установяващи ниски/нормални нива на FT_4 при затлъстели индивиди.

Алтернативно обяснение е, че степента на търновъра на T_4 е пропорционална на размера на тялото, който е наистина основен фактор при определяне на дозата на заместване с L- T_4 при хипотиреоидни пациенти (27). По този начин, по-високите нива на хормоните на щитовидната жлеза (в резултат на големия размер на тялото) ще бъдат стимул за активиране на оста хипоталамус-хипофиза-тиреоидна жлеза, насочена към поддържане на серумните тиреоидни хормони в еутиреоидния диапазон. В крайна сметка, тази поредица от събития ще доведе до ниско-нормални серумни нива на FT_4 , свързани с малко по-високо ниво на TSH и умерено увеличение на размерите на щитовидната жлеза. В този случай, серумните нива на FT_3 ще бъдат основно свързани с хранителния статус (Фиг. 2) (28).

Фигура 1. Представяне на адаптивните механизми, които водят до промени в серумните хормони на щитовидната жлеза и TSH при пациенти с ОБ. (Biondi B, et al.) + Стимулиране; - Инхибиране; ↑ - увеличена; ↓ - намалена; → - непроменена

Figure 1. Tentative representation of the adaptive mechanisms leading to changes in serum thyroid hormones and TSH in obese subjects. + Stimulation; - inhibition; ↑ increased; ↓ decreased; → - unchanged



Възможността, при която хроничният аутоимунен тиреоидит може да бъде причина за повишени серумни нива на TSH при пациенти с ОБ, е оценена в две скорошни изследвания. Установено е, че аутоимунният ХипоТ е по-разпространен при пациенти с лека степен на наднормено тегло (29), докато леко повишени серумни нива на TSH, несвързани с тиреоидния аутоимунитет, преобладават при пациенти с високостепенно ОБ (30).

Затлъстяване и тиреоиден аутоимунитет

Възможността за изява на аутоимунно тиреоидно заболяване (АТЗ) зависи преди всичко от генетичните детерминанти в рамките на HLA и не-HLA локуси (*CTLA4*, *CD40*, *PTPN22*, *TG* и *TSH-R* гени), които могат да бъдат повлияни от различни стресови фактори на околната среда,

като например йоден прием, химични замърсители, стрес, лекарства и инфекциозни заболявания. Причинно-следствена връзка между ОБ и тиреоидния аутоимунитет не е установена до момента, но някои данни показват, че ОБ може да повиши риска от развитие на алергии и някои аутоимунни заболявания, евентуално чрез хронично про-възпалително състояние вследствие натрупване на WAT при пациенти с ОБ. При ОБ имунологичният толеранс може да се повлияе както пряко, така и косвено, чрез променена секреция на адипоцитокени (лептин, адипонектин) и/или цитокини (интерлевкин 6; IL-6), тумор-некротизиращ фактор алфа (TNFa) и интерлевкин 10 (IL-10). Крайният резултат трябва да бъде преминаване от Th-2 към Th-1 имунен отговор; като последният е по-склонен да възпроизвежда аутоимунни реакции (31).

Висцералната мазна тъкан съдържа макрофаги, ендотелни клетки и Т-клетки с Т-клетъчни рецептори, които могат да допринесат за изява -

на имунен отговор, като се произвеждат прекомерни количества проинфламаторни цитокини. Освен това тя е резервоар на регулаторни Т (Treg клетки), а малка част (5-15%) от Т клетки могат да контролират автоимунните реакции. *In vitro* Treg клетки са показали, че се влияят от лептин, който чрез „down“-регулация на CD4 + CD25 + клетките участва в контрола както на автоимунитета, така и на тиреоидната клетъчна апоптоза (32).

До момента ясна причинна връзка между ОБ и АТЗ не е доказана според наличните проучвания, оценяващи конвенционални маркери на тиреоидния автоимунитет – ТРОАб и/или тиреоидна хипоехогенност при ултразвуково изследване. Изследвания при деца показват, че ОБ само по себе си е свързано с умерено повишени нива на TSH в комбинация с нормални или леко повишени нива на FT₄ и/или FT₃. Като цяло този хормонален профил се наблюдава в 7-23% от децата с наднормено тегло (33).

Дискутабилен е въпросът дали повишените серумни нива на TSH при детското ОБ представляват адаптивно явление, насочено към увеличаване на скоростта на метаболизма, или показват субклиничен ХипоТ, евентуално свързан с тиреоидна хормонална резистентност.

Други изследвания показват повишено разпространение на хуморалните показатели на тиреоиден автоимунитет при детското ОБ. Намерени са високи нива на ТРОАб в почти 24% от тези с наднормено тегло или затлъстели деца. Това разпространение е подобно на наблюдаваното при деца със захарен диабет тип 1 (21,6%) (34) и наподобява текущите епидемиологични данни при йод-достатъчни ученици, които показват, че ТРОАб превалят в диапазона 3,4-4,6% (35).

В проучване на Marzullo и сътр. (24), в което са включени пациенти до 50 годишна възраст с умерена или тежка форма на ОБ (класове II и III), е установена двойно по-голяма честота на ТРОАб (17%) в сравнение с контролната група индивиди (7,6% , P <0,01).

В разрез с тези констатации, е проучването на Rotondi и сътр. (30), което е ограничено до болестно ОБ (клас III). Пациентите с повишени серумни нива на TSH са имали слабо разпространение на ТРОАб и не показват по-високо съотношение жени към мъже, което е типично за тиреоидния автоимунитет. По този начин е установено че разпространението на автоимунния ХипоТ е ниско в тази група пациенти с болестно ОБ. Въз основа на последното проучване вероятността хроничният автоимунен тиреоидит да е основната причина за леко повишения TSH, наблюдаван при пациенти с ОБ, остава под въпрос (29, 30, 36).

В интерес на истината, въпросът дали ОБ стимулира развитието на АТЗ остава без отговор. Трябва да се подчертае, че умерено повишените серумни нива на TSH, често се наблюдават при пациенти с ОБ и се различават в зависимост от основната причина. Ако е налице „истински“ ХипоТ при хроничен автоимунен тиреоидит, неблагоприятните последици няма да се различават от тези на субклиничен ХипоТ, срещащ се при хора с нормално тегло (37).

От друга страна, когато няма друга причина за ХипоТ, като например АТЗ, изменението на серумния TSH вероятно се дължи на ОБ.

Хормоните на щитовидната жлеза могат да бъдат потенциално лечение на затлъстяването.

Обосновката за използването на хормони на щитовидната жлеза произтича от общия опит, че загубата на тегло, предизвикана от хипокалорийна диета често намалява с времето, а сред възможните причини за неуспех е намалена скорост на метаболизма в резултат на намаляване на серумните FT₃ нива по време на нискокалорийната диета. Тези промени в хормоните на щитовидната жлеза се разглеждат като адаптивен процес, насочени към минимизиране на разградните продукти от катоболизма на протеините в организма.

Значителна загуба на тегло се наблюдава само в 20% от проучванията, използващи Т₃ третиране. Ефектите на Т₃ или Т₄ върху общата загуба на тегло не корелират с дозата на хормона, продължителността на лечението и продължителността на калорийното лишаване. Въпреки това, дори очевидно физиологични дози Т₃ са в състояние да намалят значително серумните нива на TSH (в 50% от проучванията). Тези данни показват развитието на субклинична тиреотоксикоза. В проучване, специално проектирано за оценяване на компонентите на загубата на тегло, 74% от допълнително намаляване на теглото в Т₃ лекуваната група е отчетено като загуба на мастна тъкан (38).

Въпреки влиянието на Т₃ за производството на топлинна енергия, хипотезата, че прилагането на Т₃ може да доведе до отрицателен енергиен баланс и до последващо намаляване на липидното съхранение, е под въпрос поради няколко причини. Повишението на общата обмяна при Т₃ приложение може да се компенсира чрез едновременно стимулиране на апетита, което от своя страна води до увеличаване на приема на енергия. Освен това, повишената липолиза, предизвикана от Т₃, се свързва с индуциране на липогенезата.

Разработването на лекарства със селективно насочване към различни изоформи на TRs представлява нововъзникващо терапевтично средство, насочено към подобряване на загубата на телло, глюкозния толеранс, и дислипидопротеинемията. Селективното активиране на различни TRs-медирувани пътища е обещаваща стратегия за лечение на ОБ и липидните разстройства (39).

Независимо от значението на лечението на субклиничния ХипоТ и изявеното подобряване на сърдечно-съдовата прогноза, към момента няма достатъчно основания да се препоръча фармакологичната корекция на изолираното повишено серумно ниво на TSH, често срещана при пациенти с ОБ.

Заклучение

Повишената честота на ко-морбидност между тиреоидните нарушения и затлъстяването поставят практически важния въпрос за необходимостта от насочено изследване на тиреоидната функция при всички случаи със свързано телло и при пациенти с данни за МетС. Изучаването на патогенетичните връзки между тях биха позволили създаване на индивидуализирани терапевтични подходи, съобразени със специфичните характеристики на пациентите.

References

1. **Borissova A-M, Kovacheva R, Shinkov A, Atanassova I, Aslanova N, Vlahov J, Vukov M.** Hypothyroidism and metabolic syndrome. *Endocrinologia* 2009; 2:118-126. (In Bulgarian) (Борисова А-М, Ковачева Р, Шинков А, Атанасова И, Асланова Н, Влахов Й, Вуков М. Хипотиреоидизъм и метаболитен синдром. *Ендокринология* 2009; 2:118-126).
2. **Galfiore J, Frubeck G, Salvador J.** Obesity and Thyroid Function: Pathophysiological and Therapeutic Implications. *Hot Thyroidology* 6/10:1-16 (online).
3. **Michalaki MA, Vagenakis AG, Leonardou MN, et al.** Thyroid and Obesity: An Intriguing Relationship. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95 (8): 3614-3616.
4. **Abdulrahman RM, Boon MR, Sips HC, Guigas B, Rensen PC, Smit JW, Hovens GC.** Impact of Metformin and Compound C on NIS Expression and Iodine Uptake In Vitro and In Vivo: A role for CRE in AMPK Modulation of Thyroid Function. *Thyroid* 2014; 24 (1): 78-87.
5. **Dullaart RP, Hoogenberg K, Groener JE, Dikkeschei LD, Erkelens DW, Doorenbos H.** The activity of cholesteryl ester transfer protein is decreased in hypothyroidism: A possible contribution to alterations in high-density lipoproteins. *Eur J Clin Invest* 1990; 20: 584-587.
6. **Waring AC, Rodondi N, Harrison S, Kanaya AM, Simonsick EM, Miljkovic I, et al.** Health, Ageing, and Body Composition (Health ABC) Study Thyroid function and prevalent and incident metabolic syndrome in older adults: The Health, Ageing and Body Composition Study. *Clin Endocrinol* 2012; 76: 911-918.
7. **Orbetzova M, Mincheva L.** Thyroid hormones and insulin resistance. *Nauka Endocrinologia* 2012; 1: 4-8 (In Bulgarian) (Орбетцова М, Минчева Л. Тиреоидни хормони и инсулинова резистентност. *Наука ендокринология* 2012;1: 4-8).
8. **Marrif H, Schifman A, Stepanyan Z, Gillis MA, Calderone A, Weiss RE, et al.** Temperature homeostasis in transgenic mice lacking thyroid hormone receptor- α gene products. *Endocrinology* 2005; 146: 2872-2884.
9. **López M, Varela L, Vázquez MJ, Rodríguez-Cuenca S, González CR, Velagapudi VR, et al.** Hypothalamic AMPK and fatty acid metabolism mediate thyroid regulation of energy balance. *Nature Medicine* 2010; 16: 1001-1008.
10. **Van der Lans AA, Hoeks J, Brans B, Vijgen GH, Visser MG, Vosselman MJ, et al.** Cold acclimation recruits human brown fat and increases nonshivering thermogenesis. *J Clin Invest* 2013; 123: 3395-3403.
11. **Coppola A, Liu ZW, Andrews ZB, Paradis E, Roy MC, Friedman JM, et al.** A central thermogenic-like mechanism in feeding regulation: an interplay between arcuate nucleus T3 and UCP2. *Cell Metabolism* 2007; 5:21-33
12. **Santini F, Maffei M, Pelosini C, Salvetti G, Scartabelli G, Pinchera A.** Melanocortin-4 receptor mutations in obesity. *Advances Clin Chem* 2009; 48: 95-109.
13. **Murphy M, Ebling FJ.** The role of hypothalamic triiodothyronine availability in seasonal regulation of energy balance and body weight. *J Thyroid Res* 2011; 387562.
14. **Nilni EA.** Regulation of the hypothalamic thyrotropin releasing hormone (TRH) neuron by neuronal and peripheral inputs. *Frontiers Neuroendocrinol* 2010; 31: 134-156.
15. **Kim MS, Small CJ, Stanley SA, Morgan DG, Seal LJ, Kong WM, et al.** The central melanocortin system affects the hypothalamo-pituitary thyroid axis and may mediate the effect of leptin. *J Clin Invest* 2000; 105: 1005-1011.
16. **Chan JL, Heist K, DePaoli AM, Veldhuis JD & Mantzoros CS.** The role of falling leptin levels in the neuroendocrine and metabolic adaptation to short-term starvation in healthy men. *J Clin Invest* 2003; 111: 1409-1421.
17. **Rosenbaum M, Goldsmith R, Bloomfield D, Magnano A, Weimer L, Heymsfield S, et al.** Low-dose leptin reverses skeletal muscle, autonomic, and neuroendocrine adaptations to maintenance of reduced weight. *J Clin Invest* 2005; 115: 3579-3586.
18. **Sorisky A, Bell A, Gagnon A.** TSH receptor in adipose cells. *Horm Metab Res* 2000; 32: 468-474.
19. **Santini F, Galli G, Maffei M, Fierabracci P, Pelosini C, Marsili A, et al.** Acute exogenous TSH administration stimulates leptin secretion in vivo. *Eur J Endocrinol* 2010; 163: 63-67.
20. **Zulewski H, Müller B, Exer P, Miserez AR, Staub JJ.** Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score: evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controls. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 771-776.

21. **Smith TJ, Bahn RS, Gorman CA.** Connective tissue, glycosaminoglycans, and diseases of the thyroid. *Endocrine Reviews* 1989; 10: 366-391.
22. **Boeving A, Paz-Filho G, Radominski RB, Graf H, Amaral de Carvalho G.** Low-normal or high-normal thyrotropin target levels during treatment of hypothyroidism: a prospective, comparative study. *Thyroid* 2011; 21: 355-360.
23. **Santini F, Pinchera A, Marsili A, Ceccarini G, Castagna MG, Valeriano R, et al.** Lean body mass is a major determinant of levothyroxine dosage in the treatment of thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 124-127.
24. **Marzullo P, Minocci A, Tagliaferri MA, Guzzaloni G, Di Blasio A, De Medici C, et al.** Investigations of thyroid hormones and antibodies in obesity: leptin levels are associated with thyroid autoimmunity independent of bioanthropometric, hormonal, and weight-related determinants. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 3965-3972.
25. **Biondi B.** The normal TSH reference range: what has changed in the last decade? *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 3584-3587.
26. **Rosenbaum M, Hirsch J, Murphy E, Leibel RL.** Effects of changes in body weight on carbohydrate metabolism, catecholamine excretion, and thyroid function. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1421-1432.
27. **Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JL, et al.** American Association of Clinical Endocrinologists and American Thyroid Association Taskforce on Hypothyroidism in Adults. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocrine Practice* 2012; 18: 988-1028.
28. **Santini F, Marzullo P, Rotondi M, Ceccarini G, Pagano L, Ippolito S, Chiovato L, Biondi B.** Mechanisms in endocrinology: The crosstalk between thyroid gland and adipose tissue: signal integration in health and disease. *Eur J Endocrinol* 2014; 171: R137-R152
29. **Moon MK, Hong ES, Lim JA, Cho SW, Soo L, Choi SH, et al.** Association between thyroid hormone levels and regional fat accumulation in euthyroid men. *Eur J Endocrinol* 2013; 168(6): 805-810.
30. **Rotondi M, Loporati P, La Manna A, Pirali B, Mondello T, Fonte R, et al.** Raised serum TSH levels in patients with morbid obesity: is it enough to diagnose subclinical hypothyroidism? *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 403-408.
31. **Procaccini C, Carbone F, Galgani M, La Rocca C, De Rosa V, Cassano S, Matarese G.** Obesity and susceptibility to autoimmune diseases. *Exp Rev Clin Immunol* 2011; 7: 287-294.
32. **Sakaguchi S, Ono M, Setoguchi R, Yagi H, Hori S, Fehervari Z, et al.** Foxp3+ CD25+ CD4+ natural regulatory T cells in dominant self-tolerance and autoimmune disease. *Immunological Reviews* 2006; 212: 8-27.
33. **Pacifico L, Anania C, Ferraro F, Andreoli GM, Chiesa C.** Thyroid function in childhood obesity and metabolic comorbidity. *Clinica Chimica Acta* 2012; 413: 396-405.
34. **Kordonouri O, Klinghammer A, Lang EB, Grüters-Kieslich A, Grabert M, Holl RW.** Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes: a multicenter survey. *Diabetes Care* 2002; 25: 1346-1350.
35. **Kaloumenou I, Mastorakos G, Alevizaki M, Duntas LH, Mantzou E, Ladopoulos C, et al.** Thyroid autoimmunity in school-children in an area with long-standing iodine sufficiency: correlation with gender, pubertal stage, and maternal thyroid autoimmunity. *Thyroid* 2008; 18: 747-754
36. **La'ulu SL, Slev PR, Roberts WL.** Performance characteristics of 5 automated thyroglobulin autoantibody and thyroid peroxidase autoantibody assays. *Clinica Chimica Acta* 2007; 376: 88-95.
37. **Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JL, et al.** American Association of Clinical Endocrinologists and American Thyroid Association Taskforce on Hypothyroidism in Adults. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid* 2012; 22: 1200-1235.
38. **Koppeschaar HP, Meinders AE, Schwarz F.** Metabolic responses in grossly obese subjects treated with a very-low-calorie diet with and without triiodothyronine treatment. *Intern J Obes* 1983; 7: 133-141
39. **Silvestri E, Glinni D, Cioffi F, Moreno M, Lombardi A, Lange PD, et al.** Metabolic effects of the iodothyronine functional analogue TRC150094 on the liver and skeletal muscle of high-fat diet fed overweight rats: an integrated proteomic study. *Molecular BioSystems* 2012; 8: 1987-2

Address for correspondence:

Д-р Лъчезар Б. Лозанов

Клиника по Ендокринология и нефрология,
МБАЛ Токуда Болница, София
бул. „Н.Вапцаров“ 51-б, София 1407
e-mail: l.lozanov@abv.bg

Lachezar B. Lozanov

Clinic of Endocrinology & Nephrology,
Tokuda Hospital, Sofia
51-b N. Vaptsarov Boul, 1497 Sofia
e-mail: l.lozanov@abv.bg

Адипонектин, лептин и резистин при пациенти с метаболитен синдром

Раянова, Гинка Х.¹, Ганева, Силвия С.¹, Тодорова, Катя Н.¹, Луканов, Цветан Х.², Гечева, Светла П.²

¹ Клиника по Ендокринология и болести на обмяната;

² Медико-диагностична лаборатория по имунология УМБАЛ „Д-р Георги Странски“, Медицински университет, Плевен

Адрес за кореспонденция

Д-р Гинка Раянова,

Клиника по Ендокринология,

УМБАЛ „Д-р Георги Странски“,

гр. Плевен 5800, ул. „Ген. Владимир Вазов“ №91

E-mail: grayanova@abv.bg

Резюме

Цел на настоящето проучване е изследване на серумните нива на адипокините- адипонектин, лептин и резистин при пациенти с метаболитен синдром (МС).

Материал и методи: В проучването са включени 153 лица с МС (108 жени, 45 мъже), от които 40 с нормален глюкозен толеранс (нормален ГТ), 40 с нарушена гликемия на гладно (НГГ), 28 с нарушен глюкозен толеранс (НГТ) и 45 с новооткрит захарен диабет тип 2 (НЗДт2). Възгледигратната обмяна е оценена чрез провеждане на орален глюкозотолерансен тест (ОГТТ) със 75 g глюкоза. Резултатите са сравнени с контролна група от 20 лица без данни за МС. Адипокините – адипонектин, лептин и резистин са изследвани чрез ензимно-свързан имуносорбентен метод (ELISA).

Резултати: При сравняване на изследваните пациенти с МС с контролната група се наблюдава значима разлика в индекса на телесна маса, обиколката на талията, систоличното артериално налягане, плазменото ниво на кръвната захар и серумното ниво на триглицеридите. Установи се сигнификантно по-ниско ниво на адипонектин при НЗДт2, сравнено с контролната група ($0,97 \pm 0,47$ $\mu\text{g/ml}$ ср. $1,96 \pm 0,73$ $\mu\text{g/ml}$); ($P < 0,05$). При пациентите с МС нивото на лептина е значимо по-високо от това в контролната група ($27,82 \pm 4,75$ ng/ml ср. $11,86 \pm 8,83$ ng/ml); ($P < 0,05$). Подобна разлика в нивото на лептина се наблюдава при сравняване на контролната група с нормален ГТ, НГГ, НГТ и НЗДт2. Установи се сигнификантно по-високо ниво на резистин при НЗДт2 спрямо нивото на адипокина при контролната група ($1,85 \pm 0,7$ ng/ml ср. $0,71 \pm 0,31$ ng/ml); ($P < 0,05$).

Заключение: Промените в серумната концентрация на адипокините – адипонектин, лептин и резистин са най-изразени при лица с МС и НЗДт2.

Ключови думи: метаболитен синдром, мастна тъкан, адипонектин, лептин, резистин.

В последните години се доказва, че мастната тъкан не е пасивно енергийно депо, а метаболитно-активен ендокринен орган – адипоцитите експресират върху повърхността си множество рецептори, секретират адипокини, хормони, цитокини, хуморални и растежни фактори. Адипокините са биологично активни вещества с локален ефект върху метаболитните процеси в мастната тъкан – усвояване и съхранение на липидите в мастните депа, повлияват процесите на съдово и тъканно възпаление, коагулация, фибринолиза, проявяват системен ефект върху други органи

и системи – централна нервна система, сърдечно-съдова система, панкреас, черен дроб (1, 2). Предполага се участие на някои адипокини (адипонектин, лептин, резистин) в регулацията на възгледигратната обмяна, повлияване на инсулиновата чувствителност и изява на инсулиновата резистентност при затлъстяване, метаболитен синдром и захарен диабет тип 2 (3, 4).

Адипонектинът се секретира напълно от мастната тъкан. Обсъжда се неговото участие в стимулиране на глюкозното поемане от скелетната мускулатура и инхибиране на черно-

дробната глюконеогенеза. Този адипокин показва антиатерогенно и антиинфламаторно действие (5, 6). Лептинът е първият хормон, изолиран от мастната тъкан. Доказана е неговата роля в регулацията на телесното тегло и енергийния баланс, приема на храна, процесите на ангиогенеза, имунен отговор и поддържане на артериалното налягане (7). Физиологичните метаболитни ефекти на адипонектина и лептина включват усилване окислението на мастни киселини и намаляване на липидното натрупване в мускулната тъкан, миокарда и черния дроб, което се последва от повишаване на инсулиновата чувствителност и намаляване на инсулиновата резистентност (3, 8). Резистинът е сравнително малък протеин (м. т. по-малко от 10 kDa), който основно се секретира от макрофагите, инфилтрирани в мастната тъкан. Еспресията на резистиновия ген, както и нивото на циркулация на протеина намаляват при състояния на гладуване. Експерименталните изследвания (при обезни мишки) показват повишени нива на резистин при затлъстяване, които се редуцират от медикаменти от групата на тиазолидиндионите (9). Предполага се, че резистинът е важен адипоцитен сигнал, отключващ нарушения във въглехидратния толеранс, свързани с инсулинова резистентност при затлъстяване, метаболитен синдром, захарен диабет тип 2 (8,9).

При метаболитен синдром настъпва хипертрофия на адипоцитите, последвана от хиперплазия на мастните клетки и натрупване на активни макрофаги в мастната тъкан, което води до нарушения в секрецията и метаболитните ефекти на адипокините (10).

Цел на настоящето проучване е да се изследват серумните нива на адипокините – адипонектин, лептин и резистин при пациенти с метаболитен синдром, да се сравнят нивата с тези при контролна група – здрави лица, както и да се съпоставят резултатите при нормален глюкозен толеранс, нарушена гликемия на гладно, нарушен глюкозен толеранс и новооткрит захарен диабет тип 2.

Материали и методи

В проучването са включени 153 лица с МС (108 жени, 45 мъже). Диагнозата метаболитен синдром е поставена при наличието на 3 от приетите 5 критерии за МС (11), (Табл. 1). Включена е контролна група от 20 лица без данни за МС (Табл. 2). Приложени са антропометрични методи – измерване на ръст и телесно тегло, определяне на индекс на телесна маса (ИТМ). Обиколка-

та на талията (см) е измервана в хоризонталната равнина, намираща се по средата между долния ръб на 12-мо ребро и горния ръб на илиачната кост, с точност до 0,5 см, като е приета средна стойност от две измервания. Артериалното налягане (mmHg) е измервано в седящо положение при стандартни условия, след 5-минутна почивка, с интервал 5 минути между отделните измервания, приета е средна стойност от две последователни измервания. Наличието на артериална хипертония се прие при стойности ≥ 130 mm Hg за систолно и/или ≥ 85 mm Hg за диастолно артериалното налягане, или прием на антихипертензивни медикаменти при пациенти с анамнеза за артериална хипертония. Въглехидратната обмяна е оценена чрез провеждане на орален глюкозотолерансен тест (ОГТТ) със 75 g глюкоза. Кръвната глюкоза е проследена във венозна плазма на 0-ва, 60-та и 120-та минута, като е използван глюкозооксидазен метод (Glucose Analyzer Beckman, USA). В Таблица 3 е показана клиничната характеристика на изследваните лица в отделните групи – нормален глюкозен толеранс (Нормален ГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), нарушен глюкозен толеранс (НГТ) и новооткрит захарен диабет тип 2 (НЗДт2). Нормален ГТ се прие при кръвна глюкоза на гладно $< 5,6$ mmol/l, НГГ – при кръвна глюкоза на гладно $\geq 5,6$ mmol/l и $< 7,0$ mmol/l. Категориите НГТ и НЗДт2 са диагностицирани по критериите, дефинирани от СЗО (12). Изследван е липиден профил (общ холестерол, HDL- холестерол, LDL-холестерол, триглицериди) на гладно. Общият холестерол, HDL-холестерол и триглицеридите са изследвани по ензимно-колориметричен метод (GPO- PAP; Biocor® Diagnostik), LDL-холестеролът е изчислен по формулата на Friedwald ($LDL\text{-холестерол} = \text{общ холестерол} - HDL\text{-холестерол} - \text{триглицериди}/2,2$). Адипокините – адипонектин, лептин и резистин са изследвани чрез ензимно-свързан имуносорбентен метод (ELISA)- компетитивен анализ за количествено измерване на човешки адипонектин, лептин и резистин в серум или плазма, предназначен за *in vitro* изследвания с научна цел, BioVendor Laboratory Medicin, Inc., Czech Republic.

Обработката и анализът на данните са извършени с помощта на компютърна програма – статистически пакет за биостатистически анализ SPSS версия 17,0 (SPSS Chicago, USA). Изследваните показатели са представени като средна стойност \pm стандартно отклонение (SD) или като пропорции. При всички анализи за ниво на статистическа значимост е прието $P < 0,05$.

Таблица 1. Диагностични критерии за оценка на метаболитния синдром.

Критерии за диагноза	Мъже	Жени
Обиколка на талията (см)	> 94	> 80
Триглицериди (ммол/л)	≥ 1,7	≥ 1,7
HDL-холестерол (ммол/л)	<1,03	< 1,29
Артериално налягане (mmHg)	≥ 130/85	≥ 130/85
Кръвна глюкоза на гладно (ммол/л)	≥ 5,6	≥ 5,6

Таблица 2. Клинични характеристики на изследваните пациенти

Показател	Контролна група (n=20)	Пациенти с МС (n=153)	P
Средна възраст (години)	43,26 ± 12,0	42,65 ± 13,0	NS
Индекс на телесна маса (кг/м ²)	21,64 ± 2,33	35,52 ± 7,2	P<0,05
Обиколка на талията (см)	76,42 ± 3,56	112,42 ± 15,02	P<0,05
Систолично артериално налягане (mmHg)	116,32 ± 7,61	132,32 ± 17,62	P<0,05
Диастолично артериално налягане (mmHg)	77,37 ± 6,42	85,01 ± 9,41	NS
Кръвна захар на гладно (ммол/л)	4,89 ± 0,45	6,47 ± 1,85	P<0,05
Общ холестерол (ммол/л)	5,44 ± 1,2	5,21 ± 1,09	NS
HDL-холестерол (ммол/л)	1,45 ± 0,39	1,97 ± 0,2	NS
LDL-холестерол (ммол/л)	3,47 ± 1,05	3,31 ± 1,39	NS
Триглицериди (ммол/л)	1,00 ± 0,15	1,96 ± 0,16	P<0,05

Резултати:

Клиничните характеристики на изследваните пациенти с МС и контролната група са показани в Таблица 2. Средната възраст на включените в проучването лица е 42,65 ± 13,0 години, на контролната група е сходна – 43,26 ± 12,0 г. При сравняване на пациентите с МС с контролната група се установи статистически значима разлика в ИТМ, обиколката на талията, систолично-то артериално налягане, плазменото ниво на кръвната захар и серумното ниво на триглицеридите. След проведения ОГПТ нормален ГТ се установи при 40 (26,20%) лица, при останалите 113 (73,80%) – патологичен ГТ, от които 40 (26,1%) – с НГГ, 28 (18,3%) – с НГТ, 45 (29,4%) – с НЗДм2 (Табл. 3). Нивото на адипонектина в серума при пациентите с МС не показва статистически значима разлика, сравнено с контролната група (1,57±0,19 µg/ml ср.1,96±0,73 µg/ml) (Табл. 4). Значимо снижение в серумната концентрация на адипонектина се наблюдава само при НЗДм2, (22,90±4,76 ng/ml) с нивото при контролната гру-

сравнено с контролната група (0,97±0,47 µg/ml ср. 1,96±0,73 µg/ml); (P<0,05). По-ниска стойност на адипонектина се установи при НГГ в сравнение с нормален ГТ и НГТ, но посочените разлики не са статистически значими (Табл. 5). При пациентите с МС нивото на лептина е сигнификантно по-високо от това в контролната група (27,82±4,75 ng/ml ср.11,86±8,83 ng/ml); (P<0,05) (Табл. 4). Статистически значима разлика се наблюдава също при сравняване нивото на лептина при нормален ГТ (33,55±14,63 ng/ml), НГГ (26,83 ±6,26 ng/ml), НГТ (29,0± 6,91 ng/ml) и НЗДм2

на (11,86±8,83 ng/ml); (P<0,05) (Табл. 5). Не се установи сигнификантна разлика в серумната концентрация на резистина между пациентите с МС (1,10±0,29 ng/ml) и контролната група (0,71±0,31 ng/ml), (Табл. 4). Най-високо ниво на резистин се наблюдава при НЗДм2 (1,85±0,7 ng/ml) като разликата с контролната група (0,71±0,31 ng/ml) е сигнификантна; (P<0,05). Серумната концентрация на резистина при НГГ (1,06±0,26 ng/ml) е по-висока от тази при нормален ГТ (0,86±0,21 ng/ml) и при НГТ (0,93±0,15 ng/ml), но разликите не са статистически значими (Табл. 5).

Обсъждане:

Получените данни от проведения ОГПТ показват значима честота на НЗДм2 при пациенти с МС, което е в подкрепа на публикуваните в литературата данни (13,14).

Резултатите от проведението изследване не показват сигнификантна разлика между серумната концентрация на адипонектина при групата

Таблица 3. Клинична характеристика на пациентите с МС в групите според ГТ - нормален ГТ, НГГ, НГТ, НЗДм2.

Показател	Нормален ГТ (n=40)	НГГ (n=40)	НГТ (n=28)	НЗДм2 (n=45)	P
Средна възраст (години)	32,83 ± 8,74	44,93 ± 13,34	43,11 ± 10,91	49,22 ± 12,32	P<0,05*#v
Индекс на телесна маса (кг/м ²)	33,33 ± 6,73	34,03 ± 5,92	37,10 ± 9,00	34,83 ± 5,92	NS
Обиколка на талията (см)	109,65 ± 14,89	112,95 ± 19,28	113,39 ± 19,28	112,64 ± 12,92	NS
Систолично артериално налягане (mmHg)	126,88 ± 16,71	137,13 ± 19,58	135,0 ± 8,05	131,22 ± 15,23	NS
Диастолично артериално налягане (mmHg)	84,0 ± 9,62	85,62 ± 7,94	87,86 ± 9,07	83,56 ± 10,42	NS
Кръвна захар на гладно (ммол/л)	4,80 ± 0,49	6,18 ± 0,40	5,50 ± 0,73	8,82 ± 1,50	P<0,05*v
Общ холестерол (ммол/л)	4,90 ± 0,93	5,30 ± 1,09	5,25 ± 1,06	5,40 ± 1,21	NS
HDL-холестерол (ммол/л)	1,02 ± 0,17	1,03 ± 0,40	1,36 ± 0,66	1,06 ± 0,35	NS
LDL-холестерол (ммол/л)	3,32 ± 0,79	3,44 ± 0,99	3,26 ± 1,01	3,21 ± 1,01	NS
Триглицериди (ммол/л)	1,44 ± 0,30	1,76 ± 0,4	2,12 ± 0,40	2,52 ± 0,40	P<0,05*

с МС в сравнение с контролната група. Клинико-експериментални изследвания показват намалено ниво на адипонектина при затлъстяване, захарен диабет тип 2, метаболически синдром, сърдечно-съдови заболявания и при лица с висок риск за изява на сърдечно-съдови събития (5, 15). Публикувани са данни за сигнификантно намаление на адипонектина при жени с андроидно затлъстяване спрямо контролна група здрави лица (16). Получените от нас резултати са в подкрепа на заключенията на други автори за липсваща сигнификантна разлика в нивото на адипонектина при МС спрямо здрави контроли (17).

Нашите данни показват значимо по-ниско серумно ниво на адипонектина при изследваните лица с МС и НЗДм2, сравнено с контролната група. Тези резултати съответстват на публикуваните в литературата за потвърждаваща връзка на хипоадипонектинемията с инсулиновата резистентност, която се наблюдава при захарен диабет тип 2 (17, 18).

* – показва сигнификантна разлика между нормален ГТ и НЗДм2

– показва сигнификантна разлика между НГГ и НЗДм2

v – показва сигнификантна разлика между НГТ и НЗДм2

Таблица 4. Ниво на адипонектин, лептин и резистин при пациентите с МС и при контролната група.

Показател	Контролна група (n=20)	Пациенти с МС (n=153)	P
Адипонектин (µg/ml)	1,96 ± 0,73	1,57 ± 0,19	NS
Лептин (ng/ml)	11,86 ± 8,83	27,82 ± 4,75	P<0,05
Резистин (ng/ml)	0,71 ± 0,31	1,10 ± 0,29	NS

Таблица 5. Нива на адипонектин, лептин и резистин при пациентите с нормален ГТ, НГГ, НГТ, НЗДм2 и при контролната група.

Показател	Контролна група (n=20)	Нормален ГТ (n=40)	НГГ (n=40)	НГТ (n=28)	НЗДм2 (n=45)	P
Адипонектин (µg/ml)	1,96±0,73	1,68±0,90	1,67±0,41	1,92±0,65	0,97± 0,47	P<0,05*
Лептин (ng/ml)	11,86±8,83	33,55±14,63	26,83±6,26	29,01±6,91	22,90±4,76	P<0,05*#v
Резистин(ng/ml)	0,71±0,31	0,86±0,21	1,06±0,26	0,93±0,15	1,85±0,70	P<0,05*

* – показва сигнификантна разлика между НЗДм2 и контролната група
 # – показва сигнификантна разлика между нормален ГТ и контролната група
 v – показва сигнификантна разлика между НГГ и контролната група
 o – показва сигнификантна разлика между НГТ и контролната група

В предишно проучване на колектива установихме при лицата с МС и НЗДм2 значимо по-изразена инсулиновата резистентност спрямо тези с нормален ГТ, НГГ и НГТ (19). При лица с МС е наблюдавано намаляване на инсулиновата резистентност и снижение на риска за изява на захарен диабет тип 2 успоредно с повишаване на плазменото ниво на адипонектина (20). Тези данни потвърждават описаните директни ефекти на адипонектина в черния гроб и скелетната мускулатура, където последният подобрява инсулиновата чувствителност и намалява инсулиновата резистентност (5, 20).

Изследваните от нас лица с МС са с висцерално затлъстяване и тяхната обиколка на талията е сигнификантно по-голяма от тази на контролната група. Доказана е корелационната зависимост между плазмената концентрация на лептина и количеството мастна тъкан (7,16,21). Нашите резултати показват повишено серумно ниво на лептин при лицата с МС, значима е разликата при сравнение с контролната група. Всички подгрупи – нормален ГТ, НГГ, НГТ и НЗДм2 показват сигнификантно по-високо ниво на лептин, сравнено с контролната група. При затлъстяване серумното ниво и действието на лептина се опосредстват от количеството мастна тъкан, но се развива лептинова резистентност (3,21).

В нашето проучване не се наблюдава значима разлика между нивото на резистина при групата с МС, сравнено с контролната група. Сигнификантно по-високо серумно ниво на резистина се установи при МС и НЗДм2 в сравнение с контролната група. Публикуваните в литературата данни за промените в серумната концентрация на резистина при пациенти с МС са противоречиви. Някои автори установяват повишено серумно ниво на резистин при висцерално затлъстява-

не, МС, инсулинова резистентност, захарен диабет тип 2 (22). Други изследователски колективи не намират сигнификантна зависимост между нивото на резистина и степента на покачване на телесното тегло, инсулиновата резистентност и МС. Те се основават на резултатите от клиничко-експериментални изследвания с опитни животни (мишки), които предполагат различни ефекти на резистина в зависимост от мястото на експресия на резистиновия ген – повишена експресия в циркулиращи мононуклеарни клетки, ниска концентрация в адипоцити, преадипоцити, ендотелни клетки, гладкомускулни клетки (23).

При пациентите с МС промените в нивото и във физиологичните ефекти на адипонектин, лептин и резистин се последват от променена активност на адипокините, което забавя процесите на окисляване на мастните киселини. Натрупването на липиди в мускулните клетки влошава инсулиновата чувствителност и повишава инсулиновата резистентност (8, 24).

Заклучение:

Метаболитният синдром е значим риск фактор за изява на нарушения във възлехидратната обмяна – нарушена гликемия на гладно, нарушен глюкозен толеранс и захарен диабет тип 2. Промените в нивото на адипокините – адипонектин, лептин и резистин са най-изразени при метаболитен синдром и новооткрит захарен диабет тип 2.

Научен проект №7/2012, финансиран от МУ, Плевен

Adiponectin, Leptin and Resistin in Patients with Metabolic Syndrome

Rayanova, Ginka H.¹, Ganeva, Silvia S.¹, Todorova, Katya N.¹, Lukanov, Tsvetan H.², Gecheva, Svetla P.²

¹ Clinic of Endocrinology and metabolic diseases,

² Medico-diagnostic laboratory of immunology,
„Dr G. Stransky“ University Hospital, Medical University, Pleven

Address for correspondence:

Dr Ginka Rayanova,
Clinic of Endocrinology,
„Dr Georgi Stransky“ University Hospital,
91 „Gen.Vladimir Vazov“ Str., 5800 Pleven
E-mail: grayanova@abv.bg

Abstract

The aim of this study was to examine serum adipokines levels, i.e. adiponectin, leptin and resistin in patients with metabolic syndrome (MS).

Patients and methods: A group of 153 patients (108 females and 45 males) with MS were included, of which 40 were with normal glucose tolerance (NGT), 40 with impaired fasting glucose (IFG), 28 with impaired glucose tolerance (IGT) and 45 with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus (NDDMt2). Carbohydrate tolerance was assessed using an oral glucose tolerance test (OGTT) with 75 g of glucose. The results were compared with a control group of 20 healthy volunteers without MS. Adipokines levels, i.e. adiponectin, leptin and resistin were determined using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method.

Results: When comparing the patients with MS with the controls, significant differences in the body mass index (BMI), waist circumference, systolic arterial pressure, plasma blood glucose and serum triglycerides were observed. A significantly lower level of adiponectin was detected in the patients with NDDMt2 in comparison with the control group ($0,97\pm 0,47$ $\mu\text{g/ml}$ vs. $1,96\pm 0,73$ $\mu\text{g/ml}$, $P<0,05$). In patients with MS the leptin levels were significantly higher than those in the control group ($27,82\pm 4,75$ ng/ml vs. $11,86\pm 8,83$ ng/ml , $P<0,05$). Similar differences in the leptin levels were observed when comparing the control group with the groups with NGT, IFG, IGT and NDDMt2. Significantly higher resistin levels were found in NDDMt2 patients in comparison with the controls ($1,85\pm 0,7$ ng/ml vs. $0,71\pm 0,31$ ng/ml , $P<0,05$).

Conclusion: Alterations in the adipokines levels, i.e. adiponectin, leptin and resistin, were found mostly in the patients with MS and NDDMt2.

Key words: metabolic syndrome, adipose tissue, adiponectin, leptin, resistin

Introduction

It has been recently proven, that the adipose tissue is not just a passive energy depot, but rather a metabolically active endocrine organ – adipocytes are expressing on their surface multiple receptors and are releasing adipokines, hormones, cytokines, humoral and growth factors. Adipokines are biologically active substances with a local effect on metabolic processes in the adipose tissue – lipid digestion and storage in fat depots; they affect the processes of vessels and tissue inflammation, coagulation, fibrinolysis; they display a

systematic effect on other organs and systems - the central nervous system, cardio-vascular system, pancreas and liver (1, 2). Involvement of some adipokines (adiponectin, leptin, resistin) in the regulation of carbohydrate metabolism is assumed, as well as affecting insulin sensitivity and presence of insulin resistance in cases of obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus (3, 4).

Adiponectin is being released fully by the adipose tissue. It is involved in stimulation of glucose absorption by skeletal muscles and inhibition of hepatic gluconeogenesis. This adipokine shows anti-atherogenic

and anti-inflammatory effects (5, 6). Leptin is the first hormone isolated from the adipose tissue. Its role in body weight regulation and energy balance, nutrition, processes of angiogenesis, immune response and maintenance of arterial pressure (7) has been proven. Physiological metabolic effects of adiponectin and leptin include increased oxidation of fatty acids and reduction of lipid storage in the muscle tissue, myocardium and liver, followed by increased insulin sensitivity and insulin resistance reduction (3, 8). Resistin is a relatively small protein (mol. weight less than 10 kDa) which is primarily released by the macrophages infiltrated in the fat tissue. The expression of resistin gene, as well as the protein circulation level are reduced in the case of fasting. Experimental studies (with obese mice) have shown increased resistin levels in case of obesity, which can be reduced by administering thiazolidinediones (9). It is presumed that resistin is an important adipocyte signal, triggering carbohydrate tolerance disturbances related to insulin resistance in case of obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus (8, 9).

In the case of metabolic syndrome, adipocytes hypertrophy occurs followed by fat cells hyperplasia and building up of active macrophages in the adipose tissue that results in disturbed release and metabolic effects of adipokines (10).

The aim of this study was to examine serum adipokines levels, i.e. adiponectin, leptin and resistin in patients with metabolic syndrome (MS), to compare their levels with those in the control group consisting of healthy individuals, and also to compare the results in groups of patients with normal glucose tolerance (NGT), impaired fasting glucose (IFG), impaired glucose tolerance (IGT), and newly diagnosed type 2 diabetes mellitus (NDDMt2).

Patients and methods:

The study comprised of 153 patients (108 females and 45 males) with MS. The diagnosis of MS has been determined based on the presence of 3 of the approved 5 MS criteria (Table 1) (11) and a control group of 20 healthy volunteers without MS data (Table 2). Anthropometric methods were applied – measuring height and body weight as well as determination of body mass index (BMI). Waist circumference (in cm) was measured on a horizontal plane, located in the middle between the bottom edge of the 12th rib and the top edge of the iliac bone, with an accuracy of up to 0,5 cm, where the average value of two measurements was taken. Arterial pressure (mmHg) was measured in a sitting position in standard conditions; after a 5-minutes break, with an interval of 5 minutes between individual takings, and the average value of two subsequent measurements was taken. Existing arterial hypertension was alleged for values ≥ 130 mm Hg of the

systolic and/or ≥ 85 mm Hg of the diastolic arterial pressure or administration of anti-hypertensive medication in the patients with proven arterial hypertension. The carbohydrate tolerance was assessed using an oral glucose-tolerance test (OGTT) with 75 g of glucose. Blood glucose was monitored in the venous plasma at minutes 60 and 120, by applying the glucose oxidising method (Glucose Analyzer Beckman, USA).

Table 3 illustrates clinical parameters of the studied MS patients in separate groups – NGT, IFG, IGT and NDDMt2. NGT was assumed when fasting plasma glucose was $<5,6$ mmol/l, NFG – when fasting plasma glucose was $\geq 5,6$ mmol/l and $<7,0$ mmol/l. The categories IGT and NDDMt2 were diagnosed according to the WHO criteria (12). Lipid profile was investigated (total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, triglycerides) in fasting state. Total cholesterol, HDL-cholesterol, and triglycerides were determined by the enzyme-calorimetric method (GPO- PAP; Biocon® Diagnostik), LDL-cholesterol was calculated by the Friedwald formula ($LDL\text{-cholesterol} = total\ cholesterol - HDL\text{-cholesterol} - triglycerides/2,2$). Adipokines, i.e. adiponectin, leptin and resistin were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method which is a competitive analysis for quantitative measurement of human adiponectin, leptin and resistin in serum or plasma, intended for *in vitro* research studies, BioVendor Laboratory Medicin, Inc., Czech Republic.

The data processing and analysis were carried out using a computer program – statistical package for biostatistical analysis SPSS, version 17,0 (SPSS Chicago, USA). Studied parameters were presented as mean values \pm standard deviation (SD) or as ratios. A statistical significance level of $P < 0,05$ was applied to all analyses.

Results:

Clinical characteristics of the studied MS patients and the control group are shown in Table 2. The mean age of the study participants was $42,65 \pm 13,0$ years, and the mean age of the control group was similar – $43,26 \pm 12,0$ years, $P > 0,05$. When comparing the MS patients with the controls statistically significant differences in BMI, waist circumference, systolic arterial pressure, plasma glucose and serum triglycerides were observed. After performing an OGTT, a normal glucose tolerance was found in 40 (26,20%) patients, and in the rest 113 (73,80%) – pathological glucose tolerance, out of whom 40 (26,1%) were with impaired fasting glycaemia, 28 (18,3%) were with impaired glucose tolerance, and 45 (29,4%) with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus (Table 3). The serum adiponectin levels in the patients with MS did not show statistically significant differences in comparison with those in the control group ($1,57 \pm 0,19$ $\mu\text{g/ml}$ vs. $1,96 \pm 0,73$ $\mu\text{g/ml}$) (Table 4).

Table 1. Diagnostic criteria for metabolic syndrome

Diagnostic criteria	Men	Women
Waist circumference (cm)	> 94	> 80
Ttriglycerides (mmol/l)	≥ 1,7	≥ 1,7
HDL-cholesterol (mmol/l)	<1,03	< 1,29
Blood pressure (mm Hg)	≥ 130/85	≥ 130/85
Fasting blood glucose (mmol/l)	≥ 5,6	≥ 5,6

Table 2. Clinical characteristics of the investigated patients

Parameter	Control group (n=20)	Patients with MS (n=153)	P
Mean (years)	43,26 ± 12,0	42,65 ± 13,0	NS
Body mass index (kg/m ²)	21,64 ± 2,33	35,52 ± 7,2	P<0,05
Waist circumference (cm)	76,42 ± 3,56	112,42 ± 15,02	P<0,05
Systolic blood pressure (mmHg)	116,32 ± 7,61	132,32 ± 17,62	P<0,05
Diastolic blood pressure (mmHg)	77,37 ± 6,42	85,01 ± 9,41	NS
Fasting blood glucose (mmol/l)	4,89 ± 0,45	6,47 ± 1,85	P<0,05
Cholesterol (mmol/l)	5,44 ± 1,2	5,21 ± 1,09	NS
HDL-cholesterol (mmol/l)	1,45 ± 0,39	1,97 ± 0,2	NS
LDL-cholesterol (mmol/l)	3,47± 1,05	3,31 ± 1,39	NS
Triglycerides (mmol/l)	1,00 ± 0,15	1,96 ± 0,16	P<0,05

A significant reduction in the serum concentration of adiponectin was detected only in cases of NDDMt2 in comparison with the control group (0,97±0,47 µg/ml vs. 1,96±0,73 µg/ml, P<0,05). Lower adiponectin levels were found in IFG patients in comparison with those with NGT and IGT, however the differences were not statistically significant (Table 5). In the patients with MS the leptin levels were significantly higher than those in the control group (27,82±4.75 ng/ml vs 11,86±8,83 ng/ml, P<0,05) (Table 4). A statistically significant difference was observed also when comparing the leptin levels in the cases with NGT (33,55±14,63 ng/ml), IFG (26,83±6,26 ng/ml), IGT (29,0± 6,91 ng/ml), and NDDMt2 (22,90±4,76 ng/ml) with the levels in the control group (11,86±8,83 ng/ml, P<0,05) (Table5).

No significant difference in the serum resistin concentrations were found when comparing the MS group (1,10±0,29 ng/ml) and the control group (0,71±0,31 ng/ml), (Table 4). The highest resistin levels were observed in the NDDMt2 patients (1,85±0,7 ng/ml), where the differences with the control group (0,71±0,31 ng/ml) were significant, P<0,05. Serum-resistin concentrations in IFG patients (1,06±0,26 ng/

ml) were higher than those in the patients with NGT (0,86±0,21 ng/ml), and with IGT (0,93±0,15 ng/ml), however the differences did not reach statistical significance (Table 5).

Discussion:

The data obtained from OGTT showed significant frequency of newly diagnosed type 2 diabetes in the patients with MS, which supports the information published in the literature (13, 14). The results of our study did not show a significant difference between the

serum concentration of adiponectin in the group with MS in comparison with the control group. Clinical and experimental studies showed reduced adiponectin levels in case of obesity, type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome, cardio-vascular diseases and in individuals with high risk of cardio-vascular events (5, 15). Data were published about significant reduction in adiponectin levels in female patients with male-type obesity in comparison with a control group consisting of healthy individuals (16). The results obtained by us supported the conclusions made by other authors about the absence of significant differences in the adiponectin levels in patients with MS in comparison with healthy controls (17). Our data showed significantly lower serum levels of adiponectin only in the patients with MS and newly diagnosed type 2 diabetes in comparison with the control group.

These results correspond to the information in the literature confirming the closer link between the hypo-adiponectinemia and the insulin resistance observed in cases of type 2 diabetes (17, 18). The previous study carried out by our team has identified more pronounced insulin resistance in patients with MS and newly diagnosed type 2 diabetes as compared

Table 3. Clinical characteristics of the patients according to glucose tolerance sub-groups

Parameter	NGT (n=40)	IFG (n=40)	IGT (n=28)	NDDMt2 (n=45)	P
Mean age (years)	32,83 ± 8,74	44,93 ± 13,34	43,11 ± 10,91	49,22 ± 12,32	P<0,05*#v
Body mass index (kg/m ²)	33,33 ± 6,73	34,03 ± 5,92	37,10 ± 9,00	34,83 ± 5,92	NS
Waist circumference (cm)	109,65 ± 14,89	112,95 ± 19,28	113,39 ± 19,28	112,64 ± 12,92	NS
Systolic blood pressure (mmHg)	126,88 ± 16,71	137,13 ± 19,58	135,0 ± 8,05	131,22 ± 15,23	NS
Diastolic blood pressure (mmHg)	84,0 ± 9,62	85,62 ± 7,94	87,86 ± 9,07	83,56 ± 10,42	NS
Fasting blood glucose (mmol/l)	4,80 ± 0,49	6,18 ± 0,40	5,50 ± 0,73	8,82 ± 1,50	P<0,05*#v
Total cholesterol (mmol/l)	4,90 ± 0,93	5,30 ± 1,09	5,25 ± 1,06	5,40 ± 1,21	NS
HDL-cholesterol (mmol/l)	1,02 ± 0,17	1,03 ± 0,40	1,36 ± 0,66	1,06 ± 0,35	NS
LDL-cholesterol (mmol/l)	3,32 ± 0,79	3,44 ± 0,99	3,26 ± 1,01	3,21 ± 1,01	NS
Ttriglycerides (mmol/l)	1,44 ± 0,30	1,76 ± 0,4	2,12 ± 0,40	2,52 ± 0,40	P<0,05*

* – indicates significant difference between NGT and NDDMt2

– indicates significant difference between IFG and NDDMt2

v – indicates significant difference between IGT and NDDMt2

to the MS patients with NGT, IFG, and IGT (19). Reduction of insulin resistance and a lower risk of developing type 2 diabetes was observed in patients with MS and higher adiponectin levels (20). These data confirm the described adiponectin direct effects in the liver and skeletal muscles where the insulin sensitivity is improved and the insulin resistance is reduced (5, 20). Our patients with MS were with visceral obesity and their waist circumference was significantly higher than that of the control group. Correlation has been proven between the plasma concentrations of leptin and the quantity of the adipose tissue (7, 16, 21).

Our results showed increased serum leptin levels in the patients with MS, with significant differences in comparison with the control group. All sub-groups, i.e. NGT, IFG, IGT, and NDDMt2, showed significantly higher leptin levels in comparison with the control group. In cases of obesity, leptin levels and biological effects are dependent on the fat tissue quantity, however leptin resistance is being developed (3, 21).

In our study no significant differences were observed in resistin levels in the group with MS in comparison with the control group. Significantly higher serum resistin levels were found in the subgroup of MS with NDDMt2 in comparison with the control group. Data in the literature regarding the changes in serum concentration of resistin in

Table 4. Levels of adiponectin, leptin and resistin in the patients with metabolic syndrome and in the control group

Parameter	Control group (n=20)	Patients with MS (n=153)	P
Adiponectin (µg/ml)	1,96 ± 0,73	1,57 ± 0,19	NS
Leptin (ng/ml)	11,86 ± 8,83	27,82 ± 4,75	P<0,05
Resistin (ng/ml)	0,71 ± 0,31	1,10 ± 0,29	NS

patients with MS are not consistent. Some authors reported an increase serum resistin levels in cases of visceral obesity, MS, insulin resistance, type 2 diabetes (22). Other research teams did not find any correlation between the resistin levels and the body weight increase rate, insulin resistance and MS. They referred to the results of clinical and experimental studies with experimental animals (mice) which anticipate different resistin effects depending on the place of expression of resistin gene, i.e. an increased expression in circulating mononuclear cells, low concentration in adipocytes, pre-adipocytes, endothelial cells, smooth muscle cells (23).

In patients with MS changes in the levels and physiological effects of adiponectin, leptin and resistin are associated with altered activity of adipokines, which slows down the process of fatty acids oxidation. Accumulation of lipids in muscle cells impairs insulin sensitivity and increases insulin resistance (8, 24).

Table 5. Levels of adiponectin, leptin and resistin in the patients according to glucose tolerance and in control group

Parameter	Control group (n=20)	NGT (n=40)	IFG (n=40)	IGT (n=28)	NDDMt2 (n=45)	P
Adiponectin (µg/ml)	1,96±0,73	1,68±0,90	1,67±0,41	1,92±0,65	0,97± 0,47	P<0,05*
Leptin (ng/ml)	11,86±8,83	33,55±14,63	26,83±6,26	29,01±6,91	22,90±4,76	P<0,05*#vo
Resistin (ng/ml)	0,71±0,31	0,86±0,21	1,06±0,26	0,93±0,15	1,85±0,70	P<0,05*

* – indicates significant difference between NDDMt2 and control group

– indicates significant difference between NGT and control group

v – indicates significant difference between IFG and control group

o – indicates significant difference between IGT and control group

Conclusion:

Metabolic syndrome is a significant risk factor for developing disturbed carbohydrate metabolism - impaired fasting glycaemia, impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus. Changes in levels of certain adipocytokines, i.e. adiponectin, leptin and resistin, are mostly expressed in metabolic syndrome with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus.

Research project No. 7/2012, financed by Pleven Medical University

References

- Galik S, Oakhill J, Steinberg G. Adipose tissue as an endocrine organ. *Molec Cell Endocrinol* 2010; 316:129-139.
- Karastegiou K, Mohamed-Ali V. The autocrine and paracrine roles of adipokines. *Molec Cell Endocrinol* 2010; 318: 1784-1792.
- Koleva D, Orbetzova M, Atanasova P. Adipose tissue hormones and appetite and body weight regulators in insulin resistance. *Folia medica* 2013; 55(11): 25-32.
- Deng Y, Scherer P. Adipokines as novel biomarkers and regulators of the metabolic syndrome. *Diab Obes* 2010; 1221: 1-19.
- Koev D. Adiponectin- a new metabolic regulator in the adipocyte family. *Endocrinologia*. 2004; 1: 22-32 (in Bulgarian).
- Hoffstedt J, Arvidsson E, Sjolín E, Wahlen K, Arner P. Adipose tissue, adiponectin production and adiponectin serum concentration in human obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:1391-1396.
- Houseknecht K, Baile C, Matteri R, Spurlock M. The biology of leptin: a review. *J Anim Sci* (1988) 2008; 76: 1405-1420.
- Rabe K, Lehrke M, Parhofer K, Broedi U. Adipokines and insulin resistance. *Mol Med* 2008; 14 (11-12): 741-751.
- Dogru T, Sonmez A, Tasci I, Bozoglu E, Yilmaz MI, Gene H. et al. Plasma resistin levels in patients with newly diagnosed untreated type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Diab Res Clin Pract* 2007; 76 (1): 2-7.
- Rasouli N, Kern P. Adipocytokines and metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(11): S64-S73.
- Christov VI, Gocheva N, Petkova M, Zaharieva S, Tankova Tz, Orbetzova M et al. A consensus of the Bulgarian Institute Metabolic Syndrome. *Nauka Endocrinologia* 2010; 2: 53-70 (in Bulgarian) (Христоф Вл, Гочева Н, Петкова М, Захариева С, Танкова Ц, Орбецова М и съвм. Консенсус на Българския институт „Метаболичен синдром“ за победение при метаболически синдром. *Наука Ендокринология* 2010; 2: 53-70).
- World Health Organization. Definition and diagnosis of Diabetes Mellitus and intermediate Hyperglycaemia. *Report of WHO/IDF Consultation*. Geneva, World Health Org.2006.
- Borissova A-M, Kovatcheva R, Shinkov A, Atanasova I, Vukov M, Aslanova N et al. Prevalence and features of the metabolic syndrome in unselected Bulgarian population. *Endocrinologia* 2007; 2: 68-77 (in Bulgarian).
- Tota-Maharaj R, Defilippis A, Blumenthal R and Blaha M. A practical approach to the metabolic syndrome: review of current concepts and management. *Curr Opin Cardiol* 2010; 25: 502-512.
- Hajer G, Graaf Y, Olijhoek J, Edlinger M, Visseren F. Low plasma levels of adiponectin are associated with low risk for future cardiovascular events in patients with clinical evident vascular disease. *Am Heart J* 2007; 154(4): 749-756.
- Orbetzova M, Zaharieva S, Atanasova I, Milcheva B, Shigarginova R, Aslanova N. Adiponectin and its relationship to certain clinical, hormonal and metabolic characteristics in women with and android obesity. *Endocrinologia* 2007; 1: 4-17 (in Bulgarian).
- Whittehead J, Richards A, Hickman I, Macdonald G and Prins J. Adiponectin- a key adipokine in the metabolic syndrome. *Diab Obes Metab* 2006; 8:264-280.
- Cook JR, Semple RK. Hypoadiponectinemia- cause or consequence of human „insulin resistance“? *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(4): 1544-1554.
- Rayanova G, Ganeva S, Todorova K, Lukanov T, Gecheva S. Disorders of the carbohydrate metabolism in patients with metabolic syndrome. *Endocrinologia* 2014; 3: 139-143.
- Vasilescu R, Ifrim S, Trigoviste C. Relationship between plasma adipokines, inflammation, insulin resistance and subclinical atherosclerosis in newly diagnosed type 2 diabetes. *J Diab Mellitus* 2011; 1(2): 17-25.
- Margetic S, Gazzola C, Pegg GG, Hill R. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26 (11): 1407-33.
- Norata GD, Ongari M, Garlaschelli K, Raselli S, Grigore L, Catapano AL. Plasma resistin levels correlate with determinants of the metabolic syndrome. *Eur J Endocrinol* 2007; 156: 279-284.
- Utzscheider K, Carr D, Tong J, Wallace T, Hull R, Zrika S et al. Resistin is not associated with insulin sensitivity or metabolic syndrome in humans. *Diabetologia* 2005; 48:2330-2333.
- Silva V, Kresk M, Skrha J, Sucharda P, Nyomba B, Murphy L. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance. *Eur J Endocrinol* 2003;149:331-335.

Метаболитен синдром в българската популация през 2012 година

Борисова, Анна-Мария И., Шинков, Александър Д., Влахов, Йордан Д., Даковска, Лилия Н., Тодоров, Тодор Ц.

Трета клиника по ендокринология, Университетска болница по ендокринология, Медицински университет, София

Адрес за кореспонденция:

Проф. Анна-Мария Борисова,
Трета клиника по ендокринология
Университетска болница по ендокринология,
Медицински университет-София, България
ул. „Здраве“ №2, 1431, София, България
E-mail: anmarbor@yahoo.com

Metabolic Syndrome in Bulgarian Population in 2012 Year

Borissova, Anna-Maria I., Shinkov, Alexander D., Vlahov, Jordan D., Dakovska, Lilia N., Todorov, Todor C.

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

Address for correspondence:

Prof. Anna-Maria Borissova
Third Clinic of Endocrinology
University Hospital of Endocrinology,
Medical University-Sofia, Bulgaria
2 Zdrave Str, 1431 - Sofia, Bulgaria
E-mail: anmarbor@yahoo.com

Резюме

Диагностицирането на Метаболитния синдром (МетСин) е ефективен и прост клиничен способ за идентифициране на високо-рисковите болни с предиспозиция към сърдечносъдови заболявания и Т2ЗД.

Целта е да се изследва разпространението на МетСин в българска популация, както и да се уточни ролята на основните рискови фактори за него – пол, възраст, местоживеене.

Материал и методи: В проучването са включени 1050 жени (53,4%) и 917 мъже (46,6%), от ≥ 20 до 80 г, разпределени в три възрастови групи: млада (≥ 20 -44 г) – 895 лица; средна възраст (45-59 г) – 534 лица; трета възраст (≥ 60 -80 г) – 538 лица. Работено е според препоръките на IDF (2005г), WHO (2000г) и в съгласие с новата хармонизираща дефиниция на МетСин (2009г) и като европейци и от бялата раса оценихме за нашата популация праг за абдоминално затлъстяване чрез обиколка на талията ≥ 94 cm-мъже и ≥ 80 cm – жени.

Резултати: Не винаги увеличената талия означава непременно наличие на МетСин, защото не се подкрепя с другите необходими признаци – в нашия материал увеличената талия е налице в 100% от лицата с МетСин и в 41,7% при липса на МетСин ($p < 0,001$). Най-често МетСин се диагностицира с три признака (49,6%) и най-рядко с пет признака (13,6%), $p < 0,001$. Разпространението на МетСин в българската популация е 35,7%, значимо по-често сред мъжете – 40,9%, отколкото сред жените – 31,1%, $p < 0,001$. МетСин нараства сигнификантно с напредване на възрастта – 20,8% млада срещу 43,3% средна, респ. 53% трета възраст, $p < 0,001$. Честотата на МетСин сред селското население е значимо по-висока в сравнение с Големия град – 43% срещу 31,8%, $p < 0,001$.

Заключение: Честотата на МетСин в България е подобна на тази в другите страни. Таргетните групи за превенция и лечение са мъжете и лицата живеещи в селата.

Ключови думи: метаболитен синдром, пол, възраст, местоживеене

Abstract

Diagnosing metabolic syndrome (MetS) is a simple and efficient approach for identifying subjects with high risk of cardiovascular disease and type two diabetes mellitus. The aim of the study was to explore the prevalence of MetS in the Bulgarian population and the role of some major factors such as age, gender and place of residence.

Material and methods: A thousand and fifty women (53,4%) and 917 males (46,6%), aged 20 to 80 years were enrolled in the study – 895 young (20-44 years), 534 middle-aged (45-59 years) and 538 elderly (60-80 years). MetS and diabetes are defined according to WHO 2000 and IDF 2005 as well as the newer harmonizing MetS definition (2009). As criteria of abdominal obesity the reference values for Caucasians: ≥ 94 cm for males and ≥ 80 cm for females were applied.

Results: Increased waist circumference was found in all subjects with MetS (as an obligatory component) and in 41,7% of those without MetS, $p > 0,001$. Most often MetS was diagnosed with three components (in 49,6%) and least often – with five (in 13,6%), $p < 0,001$. MetS was found in 35,7% and was more prevalent in the males (40,9%) than in the females (31,1%), $p < 0,001$. MetS prevalence increased with age – 20,8% in the young, 43% in the middle-aged and 53% in the elderly, $p < 0,001$. MetS was more common in the rural (43%) than in the urban population (31%), $p < 0,001$.

Conclusion: MetS prevalence in Bulgaria was similar to that in other countries. Prevention target groups should be the males and the rural population.

Key words: metabolic syndrome, gender, age, place of residence

Метаболитният синдром (МетСин) е съвкупност от клинични рискови фактори, които повишават личния риск от сърдечносъдово заболяване (ССЗ), инсулт, бъбречно заболяване и захарен диабет тип 2 (Т2ЗД) (1). МетСин е изследван многократно в различни страни и в различен аспект – разпространение, зависимост от пол, възраст, семеен и личен доход, ниво на образование, стил на живот – хранене, заседнал живот, продължителност на съня и други фактори (2). Диагностицирането на МетСин е ефективен и прост клиничен способ за идентифициране на високо-рисковите болни с предиспозиция към сърдечносъдови заболявания и Т2ЗД (3). Факторите, които повишават риска от МетСин са възрастта, пола, ниското социално ниво, ВМІ, инсулиновата резистентност. Най-силните фактори се явяват ВМІ ≥ 25 kg/m² и напредващата възраст (≥ 60 -годишните срещу ≤ 30 -годишните, OR=17,58 (95% CI 3,45-49,51) (4).

Целта на настоящото проучване е да се изследва разпространението на МетСин в българска популация, както и да се уточни ролята на основните рискови фактори за него – пол, възраст, местоживеене.

Материал

По данни на Националния статистически институт (НСИ) от 31.12.2011 г. населението на България е 7 364 570 жители – 3 586 571 (48,7%) мъже и 3 777 999 (51,3%) жени (5). През

януари-февруари 2012 година е проведено трансверзално (cross-sectional) мултицентрово проучване. Изследваните лица бяха разпределени по пол и възрастови групи според последното преброяване на населението (01-28 февруари 2011 година). След статистически анализ бяха предварително подбрани регионите за проучване и оптималния репрезентативен брой на изследваните лица от всеки регион. Проучването включва 3450 лица – жени и мъже на възраст ≥ 20 -80 години, които са поканени за участие със специално подготвено писмо-обръщение. Всички отзовали се 2032 лица (58,8% от поканените) най-напред се запознаха с характера на изследванията и подписаха Информационно съгласие, което предварително бе разгледано и утвърдено от местната Етична комисия. Участниците попълниха въпросник, който включваше: демографски данни, настоящия им здравен статус, минали заболявания, фамилност с основни хронични заболявания (хипертония, диабет, тиреоидни заболявания, бъбречни заболявания), лечение в миналото и настоящото. Член от изследователския екип измери всеки участник – ръст, тегло, изчислен ВМІ, обиколка на талия (най-високата точка на ръба на илиачната кост при леко дишане) и артериално налягане в седнало положение след минимум 5 минути покой средната стойност от три измервания. Всички измервания са правени на гладно сутрин, до 9.00 часа.

Изследваните 2032 лица са от 12 региони на страната – Видин, Дунавци, Монтана, Троян и

прилежащите им села; Добрич, Русе, Бяла и прилежащите им села; Сливен, Стара Загора и прилежащите им села; Благоевград, Сандански и прилежащите им села; София. Изследваните лица бяха разпределени по пол, възрастови групи и местоживеене съгласно последното преброяване на населението от 2011 година (5). От настоящото изследване са изключени лицата пребиваващи постоянно в Старчески дом поради по-особения режим на живот в тези институции. Същите съображения имат и в епидемиологичните проучвания на National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), които обхващат американско цивилно неинституциализирано на-

селение (6), както специално се отбелязва и в Канадско национално проучване (7).

Включените 1050 жени (53,4%) и 917 мъже (46,6%), на възраст ≥ 20 -80 г. бяха разпределени в три възрастови групи: млада възраст (≥ 20 -44 години) – 895 лица (45,5%); средна възраст (45-59 години) – 534 лица (27,1%); трета възраст (≥ 60 -80 години) – 538 лица (27,4%). Изследваното градско и селско население също следваше националното им разпределение съгласно данните на НСИ от 2011г (5). Според националните данни 27% е селското население в България и именно този процент бе спазен и в нашето срезово проучване – таблица 1.

Таблица 1. Разпределение на изследваните групи лица по пол, възрастова категория и местоживеене

групи	мъже	жени	20-44 г	45-59 г	>60 г	голям град	малък град	село
брой	917/1967	1050/1967	895/1967	534/1967	538/1967	965/1967	467/1967	535/1967
процент	46,6%	53,4%	45,5%	27,1%	27,4%	49,1%	23,7%	27,2%

Методология

През юни 2005 г. International Diabetes Federation (IDF) излиза с консенсус по отношение на критериите за оценка на лицата с метаболитен синдром. Водещо изискване е обиколката на талията, която е >94 см при мъже и >80 см при жени (8). Според определението на IDF при обиколка на талията над посочената за дадения пол и при наличие допълнително поне на два други показателя за даденото лице се приема наличие на метаболитен синдром.

Появи се спор и противоречие с предварително съществуващите критерии за оценка на МетСин (9). Това наложи преразглеждане на експертно ниво на всички критерии и така се стигна до хармонизиране на критериите за МетСин, кои-

можните пет лицето може да получи диагноза МетСин. Всеки критерий има точен праг (КЗГ $\geq 5,6$ mmol/l или известен диабет; АХ $\geq 130/85$ mmHg; HDL-холестерол $<1,03$ mmol/l – мъже, $<1,3$ mmol/l – жени; ТГЛ $\geq 1,7$ mmol/l) или прилагане на лекарства за някои от горните критерии. Изключение прави само обиколката на талията. За този критерий се използва национален или регионален праг и таблицата с критериите за оценка на лицата с метаболитен синдром според хармонизацията придобива следния вид, таблица 2. Съгласно препоръките на IDF (2005г), WHO (2000г) прагът за абдоминално затлъстяване оценено с обиколката на талията е >94 см-мъже и >80 см-жени за европейци и бяла раса (10,11). На базата на всичко това ние ще се придържаме

Таблица 2. Критерии за оценка на лицата с метаболитен синдром след хармонизацията

Обиколка на талията	Мъже - популационна или специфична за страната	Жени - популационна или специфична за страната
Триглицериди (ТГЛ)	$\geq 1,7$ mmol/l	$\geq 1,7$ mmol/l
HDL-cholesterol	$<1,0$ mmol/l	$<1,3$ mmol/l
Артериално налягане (АН)	$\geq 130/85$ mmHg	$\geq 130/85$ mmHg
Кръвна захар на гладно (КЗГ)	$\geq 5,6$ mmol/l	$\geq 5,6$ mmol/l

то са потвърдени от няколко международни организации (1). Съгласно тази хармонизация обиколката на талията е първият критерий за предварителен скрининг на лицата с очакван МетСин. С три положителни критерия от въз-

към приетите критерии IDF (2005г) за МетСин и съгласно новата хармонизираща дефиниция на Метаболитния синдром (1). Като бяла раса и европейци за българската популация прагът за обиколка на талията е >94 см-мъже и >80 см – жени.

Артериалното налягане (АН) е измервано на гясна ръка след 5 минути покой в седнало положение с живачен манометър според изискванията на European Society of Hypertension Guidelines Committee Hypertension (12). Според стойностите на измереното кръвно налягане, данните от интервюто и съгласно критериите на The IDF Consensus worldwide definition of the metabolic syndrome, June 2005 (8) за оценка на лицата с метаболитен синдром участниците от нашето проучване са разпределени в две групи: 1) Лица с АН $\leq 130/85$ mmHg – нормотоници (НеАХ); 2) Лица с АН $\geq 130/85$ mmHg за двата пола – хипертоници (АХ) с предварително диагностицирана (известна) АХ и под лечение или с новодиагностицирана АХ (*в настоящото проучване*) и без лечение. Трябва специално да се отбележи, че критериите за диагноза на АХ при много възрастни лица са идентични с тези при млади лица (13). Посочените по-горе критерии за АХ не сме ограничавали или променяли според възрастта на включените в проучването лица.

Кръвни проби след венепункция на а.subitalis бяха вземани след 12-часов нощен глад за определяне на кръвна захар и липиден профил – общ холестерол, high density lipoprotein cholesterol (HDL-холестерол), триглицериди (ТГЛ). При плазмена глюкоза на гладно $\geq 5,7$ mmol/l лицата са включвани за оценка наличието на МетСин. Към тях са добавени известните диабетици с антихипергликемично лечение, както и новодиагностицирани диабетици съгласно критериите на СЗО от 1999 г след oГТТ (14).

Лабораторни методи

Плазмената глюкоза е определена чрез автоматизиран глюкозо-оксидазен метод с Glucose Analyzer II (Beckman, USA). Провеждан е ежедневен контрол с Presinorm (Roche) – кръвна захар $4,9 \pm 0,3$ mmol/l и Presipath (Roche) – кръвна захар $12,6 \pm 0,5$ mmol/l. Общият холестерол, HDL-холестерол и ТГЛ са изследвани чрез Enzymatic Colour Test (CHO-POD) с напълно автоматизиран анализатор UniCel® DxС 660i System, Beckman Coulter. Аналитичните качества на липидните и липопротеинните измервания съответстват на препоръчителните критерии на NCEP (The US National Cholesterol Education Program) за аналитична точност и обща грешка (9).

Статистическите обработки са направени със SPSS 13.0. Дескриптивен анализ е направен за определяне на базисните характеристики на изследваната популация. Извършен е описателен анализ с помощта на групировки по един или няколко признака, както и диагностичен анализ за оценка на наличието на статистически значими ефекти чрез проверка на статистически хипотези относно наличие на определена връзка, както и хипотези относно ефекти на променливи, мерени на слаби скали. За оценка на нивото на значимост на определени емпирични характеристики

се използват базираните на предположения относно разпределението на тестваните признаци нива. Като гранична стойност за равнището на значимост се приема 0,05, освен ако не е изрично отбелязана друга стойност.

Резултати и обсъждане

1. **Талия** – първият скринирац признак за определяне евентуалното наличие на МетСин. Увеличена обиколка на талията по общоприетите критерии за бяла и европеидна раса – >94 cm-мъже, >80 cm – жени (1,8) се установи при 62,5% от изследваните лица, т.е. значимо е повишена честота на увеличена талия в популацията ни, $p < 0,001$. Не се установи значима разлика между жени и мъже по отношение разпределението на увеличената обиколка на талията (NS), таблица 3.

2. Метаболитен синдром (МетСин)

Първият задължителен критерий е увеличената обиколка на талията т.е. наличие е доказателство за висцерално затлъстяване. При наличието на това доказателство следва да са наличие поне още два от общо 5^{ме} признака и тогава се диагностицира МетСин. Разпространението на МетСин в изследваната българска популация е 35,7%. Гръцки автори сравняват при 9669 лица (големи градове, малки градове, села) разпространението на МетСин според трите му различни дефиниции (1. the National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel-III (NCEP-ATP-III); 2. the International Diabetes Federation (IDF) and 3. the American Heart Association/National Heart Lung and Blood Institute (AHA/NHLBI) definitions). За нас представлява интерес честотата на МетСин оценена по критериите на IDF (2005 г.) и тя е 43,4% т.е. по-висока в сравнение с нашите данни при същите критерии (15).

И така наличие на увеличена талия е първият задължителен критерий за диагностициране на МетСин, но се изискват и още два от останалите общоприети критерии – артериална хипертония ($\geq 130/85$ mmHg); кръвна захар на гладно (КЗГ) $\geq 5,6$ mmol/l или известен диабет; HDL-холестерол $<1,03$ mmol/l-мъже и $<1,3$ mmol/l-жени; ТГЛ $\geq 1,7$ mmol/l или провеждане на лечение за който и да е от 4^{ме} критерия. В нашето проучване значимо най-често МетСин се диагностицира с три признака (49,6%) и най-рядко с пет признака (13,6%), $p < 0,001$ (таблица 6). В друго гръцко изследване от 2005 г (16) се отчита подобно съотношение за диагностициране на МетСин – по три признака в 61%, по четири признака – в 29% и по пет признака – 10%, $p < 0,001$.

Таблица 3. Честота на увеличена талия в двата пола*

Увеличена талия (мъже >94 см, жени >80 см)	общо	жени	мъже
Разпределение на увеличената талия между двата пола	1229/1967 62,5%	664/1229 54%	565/1229 46%
Честота на увеличената талия в групата жени респ. мъже	1229/1967 62,5%	664/1050 63,2%	565/917 61,6%
Нормална талия (мъже <94 см, жени <80 см)			
Разпределение на нормална талия между двата пола	738/1967 37,5%	386/738 52,3%	352/738 47,7%
Честота на нормална талия в групата жени респ. мъже	738/1967 37,5%	386/1050 36,8%	352/917 38,4%

С напредване на възрастта нараства и честотата на увеличена талия. Значимо най-ниска е честотата на увеличената талия сред младата възрастова група срещу средната и третата възрастови групи ($p < 0,001$), таблица 4.

Типът на населеното място не играе съществена роля върху разпределението на увеличената талия (таблица 5).

*Няма статистически значима разлика между двата пола

Таблица 4. Честота на увеличената талия според възрастта

Увеличена талия (мъже >94 см, жени >80 см)	Общо	20-44 г.	45-59 г.	>60 г.
Разпределение на увеличената талия между трите възрастови групи	1229/1967 62,5%	434/1229 35,3%	376/1229 30,6%	419/1229 34,1%
Честота на увеличената талия във всяка възрастова група	1229/1967 62,5%	434/895 48,5%*	376/534 70,4%*	419/538 77,9%*
Нормална талия (мъже <94 см, жени <80 см)				
Разпределение на нормална талия между трите възрастови групи	738/1967 37,5%	461/738 62,1%	158/738 21,4%	119/738 16,1%
Честота на нормална талия във всяка възрастова група	738/1967 37,5%	461/895 51,5%	158/534 29,6%	119/538 22,1%

* $p < 0,001$ – значимо по-рядко младата възрастова група е с увеличена талия в сравнение с другите две възрастови групи

Таблица 5. Честота на увеличена талия според местоживеенето

Увеличена талия (мъже >94 см, жени >80 см)	общо	Голям град – ГГ	Малък град – МГ	Село
Разпределение на увеличената талия между трите типа селище	1229/1967 62,5%	586/1229 47,7%	285/1229 23,2%	358/1229 29,1%*
Честота на увеличената талия за всеки тип селище	1229/1967 62,5%	586/965 60,7%	285/467 61%	358/535 66,9%*
Нормална талия (мъже <94 см, жени <80 см)				
Разпределение на нормална талия между трите типа селище	738/1967 37,5%	379/738 51,4%	182/738 24,7%	177/738 24%
Честота на нормална талия за всеки тип селище	738/1967 37,5%	379/965 39,3%	182/467 39%	177/535 33,1%*

* $p = 0,056$ сред населението в селата по-често има увеличена талия

Таблица 6. Број признаци за изява на МетСин в българската популация

Метаболитен синдром (МетСин)	Три признака*	Четири признака	Пет признака*
Број (%) от всички изследвани лица	348/1967 17,7%	258/1967 13,1%	96/1967 4,9%
Број (%) от лицата с МетСин	348/702 49,6%	258/702 36,8%	96/702 13,6%

* $p < 0,001$ – значимо най-често МетСин се изявява с три признака и най-рядко с пет признака

Не винаги увеличената талия означава непременно наличие на МетСин, защото не се подкрепя с другите необходими признаци. В нашето изследване разпределението на лицата с увеличена талия е 57,1% при МетСин и 42,5% – без МетСин. Вътре в групите с и без МетСин честотата на увеличената талия е, както следва: естествено в 100% при МетСин и в 41,7% при липса на МетСин ($p < 0,001$). Следователно при наличие на увеличена талия значимо по-често се касае за МетСин, таблица 7.

Таблица 7. Честота на МетСин сред лицата с увеличена талия (талиа >94 см за мъже, >80 см за жени)

С увеличена талия (>94 см за мъже, >80 см за жени)	общо	С метаболитен синдром	Без метаболитен синдром
Разпределение на увеличената талия между двете групи (с и без МетСин)	1229/1967 62,5%	702/1229 57,1%	527/1229 42,9%
Честота на увеличена талия във всяка група (с и без МетСин)	1229/1967 62,5%	702/702 100%*	527/1265 41,7%*
С нормална талия (<94 см за мъже, <80 см за жени)			
Разпределение на нормална талия между двете групи (с и без МетСин)	738/1967 37,5%	0	738/1265 58,3%*
Честота на нормална талия във всяка група (с и без МетСин)	738/1967 37,5%	0	738/738 100%

* $p < 0,001$ – увеличена талия има значимо по-рядко при лицата без МетСин

Честотата на МетСин в Канада според данните на Правителствената статистика след последното проучване (2009-2011г.), съобразено с новата хармонизиращата дефиниция на МетСин и при приет национален праг за обиколка на талия >102 см-мъже и >88 см-жени, е 22% в популация от 18 г. до 79г. (мъже – 24%, жени – 19%, NS) т.е. с превес на мъжете (7). Честотата на МетСин в нашето проучване сред мъже и жени представяме в таблица 8. Разпределението между двата пола е, както следва: мъже – 53,4% срещу жени – 46,6% ($p < 0,001$). Вътре в групите значително по-често МетСин е налице сред мъжете – 40,9% (375/917), отколкото сред жените – 31,1% (327/1050), $p < 0,001$.

Таблица 8.

Честота на метаболитен синдром в двата пола

С метаболитен синдром	Общо	Жени*	Мъже*
Разпределение на метаболитния синдром между двата пола	702/1967 35,7%	327/702 46,6%	375/702 53,4%
Честота на метаболитния синдром в групата жени респ. мъже	702/1967 35,7%	327/1050 31,1%*	375/917 40,9%*
Без метаболитен синдром			
Разпределение между двата пола	1265/1967 64,3%	723/1265 57,2%	542/1265 42,8%
Честота в групата жени респ. мъже	1265/1967 64,3%	723/1050 68,9%	542/917 59,1%

* $p < 0,001$ – мъжете значимо по-често са с метаболитен синдром в сравнение с жените

Китайски автори (17) изследват населението в северо-западната част на страната си и анализират данните по три начина – по критериите на IDF (2006г) (18), по критериите на Adult Treatment Panel III, ATP III, 2001 (9) и по модифицирания вариант на ATP III (2005г) с дефиниция за азиатска популация препоръчан от the American Heart Association, the National Heart, Lung, Blood Institute (10). Това проучване е полезно, за да се сравнят данните според различната обиколка на талията и оценки доколко това се отразява на крайния резултат. Освен това могат да се сравнят данните, които се опират на критериите на IDF (2006г), които и ние ползваме. Китайските резултати показват преваляване на МетСин сред жени – 13,6% (95% CI 9,2-22,8) срещу мъже – 8,1% (95%CI 3,9-18,4), $p < 0,01$ т.е. точно обратното на нашите данни при ползване на едни и същи критерии (IDF, 2006г). Същите автори

разглеждат и ролята на възрастта върху МетСин и намират, че с напредване на възрастта нараства и честотата на МетСин – от 7,9% в млада възраст, 10,8% в средна възраст, до 15,1% в третата възраст. Авторите отбелязват още, че до 65-годишна възраст честотата на МетСин нараства, но след 65-годишна възраст – намалява (17).

Ролята на възрастта в българската популация е представена в таблица 9. С напредване на възрастта расте и делът на МетСин – от 26,5% при младите, 32,9% при средната възрастова група, до 40,6% при третата възрастова група. Налице е значима разлика в честотата на МетСин в младата възрастова група (20-44 г.) срещу другите две възрастови групи (45-59 г. респ. ≥ 60 г) – 20,8% (186/895) срещу 43,3% (231/534), респ. 53% (285/538), $p < 0,001$.

Таблица 9. Честота на метаболитен синдром според възрастта

С метаболитен синдром	общо	20-44 г.*	45-59 г.*	>60 г.*
Разпределение на метаболитния синдром между трите възрастови групи	702/1967 35,7%	186/702 26,5%	231/702 32,9%	285/702 40,6%
Честота на метаболитния синдром във всяка възрастова група	702/1967 35,7%	186/895 20,8%*	231/534 43,3%*	285/538 53%*
Без метаболитен синдром				
Разпределение между трите възрастови групи	1265/1967 64,3%	709/1265 79,2%	303/1265 24%	253/1265 20%
Честота във всяка възрастова група	1265/1967 64,3%	709/895 56%	303/534 56,7%	253/538 47%

* $p < 0,001$ – сред младите значимо по-рядко има МетСин в сравнение с другите две възрастови групи

Сред канадците МетСин е анализиран 2011 г. и също се отбелязва значимо нарастване с напредване на възрастта и докато при 18-39-годишните той е налице в 12,5%, при 40-59-годишните – в 23%, то при 60-79-годишните достига 42%, $p < 0,01$ (7). Имайки предвид различния праг за обиколка на талията в канадската популация (>102 см – мъже, >88 см – жени), ние може само да коментираме тенденциите в трите възрастови групи. Прави впечатление при канадците, че всяка следваща възрастова група удвоява честотата на МетСин спрямо предходната. В българската популация удвояването настъпва в средната възрастова група срещу младата, след което увеличението е наполовина. Прави впечатление при нас високата честота на МетСин още в млада и особено в средната възрастови групи.

Френски изследователи правят петгодишно проспективно наблюдение върху динамиката на МетСин при 1366 приети за здрави индивиди т.е. без фамианост за ССЗ, като авторите следват критериите на National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP) definition (19). Важното в това изследване е, че се установява отчетливо нарастване в честотата на МетСин с напредване на възрастта с пет години при мъжете с 22%, а при жените екратно – 2,5 пъти. Това изследване много добре илюстрира пряката връзка между възрастта и честотата на МетСин (20). Животът в различен тип селища предлага и различен стил на живот - хранене, двигателна активност, различен размер на доходите, образователно ниво, стрес и други рискови фактори. В нашето проучване сред селското население честотата на МетСин е значимо по-висока в сравнение с Големия град – 43% (230/535) срещу 31,8% (307/965), $p < 0,001$ (таблица 10).

Таблица 10. Честота на метаболитен синдром според местожибеенето

С метаболитен синдром	Общо	Голям град - ГГ*	Малък град - МГ	Село*
Разпределение на метаболитния синдром между трите типа селища	702/1967 35,7%	307/702 43,7%	165/702 23,5%	230/702 32,8%
Честота на метаболитния синдром във всеки тип селище	702/1967 35,7%	307/965 31,8%*	165/467 35,3%	230/535 43%*
Без метаболитен синдром				
Разпределение между трите типа селище	1265/1967 64,3%	658/1265 52%	302/1265 23,9%	305/1265 24,1%
Честота във всеки тип селище	1265/1967 64,3%	658/965 68,2%	302/467 64,7%	305/535 57%

* $p < 0,001$ – на село значимо по-често има МетСин, докато в големия град е обратното – значимо по-рядко има МетСин

Известна констатация е, че социално-икономически статус на отделния индивид е свързан с ССЗ в развитите страни. Автори от Китай изследват евентуалната връзка между социално-икономическия статус на индивида (ниво на образование, доход) и МетСин. Те намират връзка на МетСин с тези фактори само при жени - по-нисък риск имат по-образованите и тези с по-висок доход – OR 0,83 (95% CI 0,62-0,91) обучавани над 12 години срещу обучаваните под 7 години и OR 0,72 (95% CI 0,65-0,88) за жените с голям срещу нисък семеен доход (21). Финландско проучване (22) също изследва ролята на нивото на образование върху честотата на МетСин като диагнозата на МетСин се базира на оценка по Third Report of NCEP (9). Установява, че лицата с висше образование имат значимо по-рядко МетСин в сравнение с лицата с базисно

образование – мъже 21% [95% CI (10-31%)] срещу 41% [95% CI (37-45%), $p < 0,001$ и жени 14% [5-22%]] срещу 27% [95% CI (23-30%)], $p < 0,001$. В нашите села населението е по-възрастно, с по-ниско образование ниво и с по-ниски доходи. В българските села висшистите са 5,8% срещу 4 пъти повече в градовете (24,8%). Със средно образование са съответно 34,5% в селата и 48,7% в градовете (5). Без съмнение и този фактор оказва влияние върху разпространението на затлъстяването преимуществено в селата. Всички тези фактори дори поотделно допринасят за нарастване честотата на МетСин.

Заклучение: Честотата на МетСин в България е подобна на тази в другите страни. Таргетните групи за превенция и лечение са мъжете и лицата живеещи в селата.

References

1. K.G.M.M. Alberti, Robert H. Eckel, Scott M. Grundy, Paul Z. Zimmet, James I. Cleeman, Karen A. Donato, Jean-Charles Fruchart, W. Philip T. James, Catherine M. Loria, Sidney C. Smith. Harmonizing the Metabolic Syndrome A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120:1640-1645.
2. Donna Saleh, Ian Janssen. Interrelationships among sedentary time, sleep duration, and the metabolic syndrome in adults. *BMC Public health* 2014;14:666-674.
3. Hiram Beltran-Sanchez, Michael O. Harhay, Meera M. Harhay, Sean McElligott. Prevalence and Trends to Metabolic Syndrome in the Adult U.S. Population, 1999-2010. *J of the American*

College of Cardiology, 2013, Vol 62,8:697-703

4. Fernanda de Carvalho Vidigal, Josefina Bressan, Nancy Babio and Jordi Salas-Salvad?. Prevalence of metabolic syndrome in Brazilian adults: a systematic review. *BMC Public Health* 2013, 13:1198-1297.

5. **Национален статистически институт.** 17^{мо} Национално преброяване на населението в България, 1-28 февруари 2011 (<http://censusresults.nsi.bg/Census/Reports/2/2/R1.aspx>).

6. Cathleen D. Gillespie, Kimberly A. Hurvitz. Prevalence of Hypertension and Controlled Hypertension - United States, 2007-2010. Center for Disease Control and Prevention. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report, Suppl*, Vol62,3, Nov 22, 2013.

7. **Canadian Health Measures Survey (CHMS)** Metabolic syndrome in Canadians, 2009 to 2011. *Statistics Canada, Government of Canada*.

8. **International Diabetes Federation:** The IDF Consensus worldwide definition of the metabolic syndrome, June 2005.
9. **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* 285:2486-2497,2001.
10. **Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F.** American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement [published corrections appear in *Circulation*. 2005;112:e297 and *Circulation*. 2005;112:e298]. *Circulation*. 2005;112:2735-2752.
11. **World Health Organization.** Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic: Report on a WHO Consultation (WHO Technical Report Series 894). Geneva, Switzerland: *World Health Organization*; 2000.
12. **European Society of Hypertension Guidelines Committee** Hypertension 2003; 21:1011.
13. **Andreas W. Schoenenberger, Renate Schoenenberger-Berzins, Paul Erne.** Arterial hypertension in elderly patients. *Cardiovascular Medicine* 2014;17(3):76-81.
14. **WHO, Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications,** Geneva, 1999.
15. **Athyros VG, Ganotakis ES, Tziomalos K, Papageorgiou AA, Anagnostis P, Griva T, Kargiotis K, Mitsiou EK, Karagiannis A, Mikhailidis DP.** Comparison of four definitions of the metabolic syndrome in a Greek (Mediterranean) population. *Curr Med Res Opin*. 2010 Mar;26(3):713-9.
16. **Athyros VG, Bouloukos VI, Pehlivanidis AN, Papageorgiou AA, Dionysopoulou SG, Symeonidis AN, Petridis DI, Kapousouzi MI, Satsoglou EA, Mikhailidis DP.** The prevalence of the metabolic syndrome in Greece: the MetS-Greece Multicentre Study. *Diabetes Obes Metab*. 2005 Jul;7(4):397-405.
17. **Yaling Zhao, Hong Yan, Ruihai Yang, Qiang Li, Shaonong Dang, Yuying Wang.** Prevalence and Determinants of Metabolic Syndrome among Adults in a Rural Area of Northwest China. *PLOS ONE*. March 2014, *Volume 9*, Issue 3, e91578.
18. **International Diabetes Federation** (2013) The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Brussels: IDF Communication, 2006 (available at: https://www.idf.org/web-data/docs/MetS_def_update2006.pdf).
19. **National Institutes of Health:** Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (*Adult Treatment Panel III*). *Executive Summary*. Bethesda, MD, *National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute*, 2001 (NIH publ. no.01-3670).
20. **Sandy Maumus, Berangere Marie, Gerard Siest, Sophie Visvikis-Siest.** A Prospective Study on the Prevalence of Metabolic Syndrome Among Healthy French Families. *Diabetes Care*, *Volume 28*, number 3, march 2005,675-682.
21. **Yiqiang Zhan, Jinming Yu, Ruoqing Chen, Junling Gao, Rongjing Ding, Yuanyuan Fu, Lijun Zhang and Dayi Hu.** Socioeconomic status and metabolic syndrome in the general population of China: a cross-sectional study. *BMC Public Health* 2012, 12:921-928.
22. **Karri Silventoinen, James Pankow, Pekka Jousilahti, Gang Hu1 and Jaakko Tuomilehto.** Educational inequalities in the metabolic syndrome and coronary heart disease among middle-aged men and women. *International Journal of Epidemiology* 2005;34:327-334.

Характеристика на метаболитния синдром в българска популация

Борисова, Анна-Мария И., Шинков, Александър Д., Влахов, Йордан Д., Даковска, Лилия Н., Тодоров, Тодор Ц.

Трета клиника по ендокринология, Университетска болница по ендокринология, Медицински университет, София

Адрес за кореспонденция:

Проф. Анна-Мария Борисова,
Трета клиника по ендокринология
Университетска болница по ендокринология,
Медицински университет-София, България
ул. „Здраве“ №2, 1431, София, България
E-mail: anmarbor@yahoo.com

Features of Metabolic Syndrome in Bulgarian Population

Borissova, Anna-Maria I., Shinkov, Alexander D., Vlahov, Jordan D., Dakovska, Lilia N., Todorov, Todor C.

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

Address for correspondence:

Prof. Anna-Maria Borissova
Third Clinic of Endocrinology
University Hospital of Endocrinology,
Medical University-Sofia, Bulgaria
2 Zdrave Str, 1431 - Sofia, Bulgaria
E-mail: anmarbor@yahoo.com

Резюме

В различните страни отделните компоненти на метаболитния синдром (МетСин) имат различна честота и това създава специфика за проявлението на МетСин в дадената популация.

Целта на настоящото изследване е да се установи честотата на отделните компоненти на МетСин в българска популация, както и връзката между диабета и МетСин респ. артериална хипертония (АХ) и МетСин.

Материал и методи: В проучването са включени 1050 жени (53,4%) и 917 мъже (46,6%), от ≥ 20 до 80 г, разпределени в три възрастови групи: млада ($\geq 20-44$ г) – 895 лица; средна възраст (45-59 г.) – 534 лица; трета възраст ($\geq 60-80$ г) – 538 лица. Работено е според препоръките на IDF (2005 г.), WHO (2000 г.) и в съгласие с новата хармонизираща дефиниция на МетСин (2009 г.) и като европейци и от бялата раса оценихме за нашата популация праг за абдоминално затлъстяване чрез обиколка на талията ≥ 94 cm – мъже и ≥ 80 cm – жени.

Резултати: МетСин се наблюдава значимо по-често при болните с Диабет и Предиабет – 78,3% (144/184) респ. 73,3% (55/75) срещу 29,4% (503/1708) при лица с нормогликемия, $p < 0,001$. При АХ (АН $> 140/90$ mmHg) рискът от МетСин е значимо повишен – 57,4% (440/766) срещу 21,8% (262/1201) при нормотония (АН $< 140/90$ mmHg), $p < 0,001$. Увеличената талия е първият и задължителен показател, за да се приеме наличие на МетСин. Вторият по честота признак сред лицата с МетСин в българската популация е АХ $\geq 135/85$ mmHg (85%), третият е хипертриглицеридемията (63,8%), четвъртият – ниското ниво на HDL-с (55,6%) и едва накрая е повишената КЗГ $\geq 5,6$ mmol/l (53,4%).

Заклучение: Специфичното за българската популация подреждане на отделните компоненти определя и подходът при провеждане на скрининговите програми за МетСин.

Ключови думи: метаболитен синдром, увеличена талия, хипертония, диабет, дислипидемия

Abstract

The prevalence of the various components of metabolic syndrome (MetS) differs among the different countries which contributes to a population-specific MetS prevalence as well.

The aim of the study was to determine the prevalence of the separate components of MetS in the Bulgarian population and to explore the association of Met S with diabetes and arterial hypertension (AH).

Material and methods: A thousand and fifty women (53,4%) and 917 males (46,6%), aged 20 to 80 years were enrolled in the study – 895 young (20-44 years), 534 middle-aged (45-59 years) and 538 elderly (60-80 years). MetS and diabetes are defined according to WHO 2000 and IDF 2005 as well as the newer harmonizing MetS definition (2009). As criteria of abdominal obesity the reference values for Caucasians: ≥ 94 cm for males and ≥ 80 cm for females were applied.

Results: MetS was more prevalent in the subjects with diabetes (78,3%, 144/184) and prediabetes (73,3%, 55/75) than in the normoglycemic ones (29,4%, 503*1708), both $p < 0,001$. The risk of MetS was higher in the hypertensive subjects (57,4%, 44/766) than in the normotensive (21,8%, 262/1201), $p < 0,001$. Increased waist circumference is an obligatory component of MetS. The second most prevalent component of MetS in the Bulgarian population was arterial hypertension (85%), the third – hypertriglyceridemia (63,8%), the fourth – low HDL (55,6%) and the one with lowest prevalence was hyperglycemia (53,4%).

Conclusion: The specificity of the prevalence of the separate components of MetS in our population should affect the optimal approaches for disease screening.

Key words: Metabolic syndrome, increased waist circumference, hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia

Метаболитният синдром (МетСин) е съвкупност от няколко метаболитни рискови фактори често срещани при болни с висок риск за сърдечносъдово заболяване (ССЗ) – абдоминално затлъстяване, дислипидемия, артериална хипертония (АХ), повишена кръвна захар на гладно (КЗГ), инсулинова резистентност (ИР)(1). Всеки един от компонентите на МетСин е независимо и самостоятелно свързан със ССЗ и захарен диабет тип 2 (Т2ЗД) и е директен обект за превенция и лечение (2).

В различните популации честотата на МетСин е различна и не само по причина на възприетите различни популационни и/или национални критерии за обиколка на талията (това е неминуемо при специфичните антропометрични данни на различните раси в отделните части на света), но и поради придържането към различен праг на отделните критерии, които са компоненти за диагностицирането на МетСин. Така докато в Източна Индия (3) съобщават за доста високо разпространение на МетСин от 43,2% (според критериите на IDF, 2005), то италиански автори съобщават популационна честота на МетСин при лица над 19 г. 18% сред жените и 15% сред мъжете (4), но при други критерии – NCEP ATP III (обиколка на талията – 102 см – мъже, 88

см – жени и КЗГ – $\geq 6,1$ mmol/l). В същото време японско изследване (5) дава честота на МетСин според критериите на Alberti K.G.M.M. et al. за хармонизация на МетСин (6), 18,5% за мъже и 12,8% за жени (5).

За нас особено важно се яви изследването на нашите съседи от Румъния(7) по две причини. Първо те са направили анализ за честотата на МетСин по два начина – по IDF 2005 г.(8) и по Third Report of NCEP (9) и така може да се направи сравнение на двата анализа, и от друга страна с анализа им по IDF 2005 г може да се направи сравнение с нашите данни. Разпространението на МетСин в Румъния по критериите на IDF (8) показва малко по-висок резултат в сравнение с българските данни – 44,2% (43,1% мъже и 45,3% жени) срещу 35,7% (40,9% мъже и 31,1% жени).

Интересно би било да се уточни приносът на отделните компоненти на МетСин за неговото формиране в отделните популации, защото това ще създаде определена специфика в подхода в различните страни за неговата ранна диагностика и превенция т.е. ще се създаде различна стратегия в зрабеопазната система (3,10,11). Разпространението на МетСин по критериите на IDF от 2005г в средиземноморската част на Турция е 34,6% (мъже-31,2%, жени-37,3%, $p > 0,05$)

(12). Подреждането по честота на отделните компоненти на МетСин в това проучване е следното – диабет 15%, АХ 41,4%, нисък HDL-холестерол (HDL-c) 34,1%, хипертриглицеридемия 35,9%.

Редица автори изследват връзката между АХ(13), диабета (14), дислипидемията и МетСин и стигат до заключението, че те са много тясно обвързани. Практическият извод от това е необходимостта здравеопазната система да предвиди възможности за скриниране на болни с тези заболявания за уточняване наличието и на МетСин.

Целта на настоящото изследване е да се установи честотата на отделните компоненти на МетСин в българска популация, както и връзката между диабета и МетСин респ. АХ и МетСин.

Материал

През януари-февруари 2012 година е проведено трансверзално (cross-sectional) мултицентрово проучване. Изследваните лица бяха разпределени по пол и възрастови групи според последното преброяване на населението (01-28 февруари 2011 година) – общо в страната 7 364 570 жители, от които 3 586 571 (48,7%) мъже и 3 777 999 (51,3%) жени (15). След статистически анализ бяха предварително подбрани регионите за проучване и оптималния репрезентативен брой на изследваните лица от всеки регион. Проучването включва 3450 лица – жени и мъже на възраст ≥ 20 -80 години, които са поканени за участие със специално подготвено писмо-обръщение. Всички отзовали се 2032 лица (58,8% от поканените) най-напред се запознаха с характера на изследванията и подписаха Информирано съгласие, което предварително бе разгледано и утвърдено от местната Етична комисия. Участниците попълниха въпросник, който включваше: географски данни, настоящия им здравен статус, минали заболявания, фамилност с основни

хронични заболявания (хипертония, диабет, миокардни заболявания, бъбречни заболявания), лечение в миналото и настоящото. Член от изследователския екип измери всеки участник – ръст, тегло, изчислен ВМІ, обиколка на талия (най-високата точка на ръба на илиачната кост при леко дишане) и артериално налягане в седнало положение след минимум 5 минути покой средната стойност от три измервания. Всички измервания са правени на гладно сутрин, до 9,00 часа.

Изследваните 2032 лица са от 12 региони на страната – Видин, Дунавци, Монтана, Троян и прилежащите им села; Добрич, Русе, Бяла и прилежащите им села; Сливен, Стара Загора и прилежащите им села; Благоевград, Сангански и прилежащите им села; София. Изследваните лица бяха разпределени по пол, възрастови групи и местоживеење съгласно последното преброяване на населението от 2011 година (15). От настоящото изследване са изключени лицата пребиваващи постоянно в Старчески дом поради по-особения режим на живот в тези институции. Същите съображения имат и в епидемиологичните проучвания на National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), които обхващат американско цивилно неинституционализирано население (16), както специално се отбелязва и в Канадско национално проучване (17).

Включените 1050 жени (53,4%) и 917 мъже (46,6%), на възраст ≥ 20 -80 г. бяха разпределени в три възрастови групи: млада възраст (≥ 20 -44 години) – 895 лица (45,5%); средна възраст (45-59 години) – 534 лица (27,1%); трета възраст (≥ 60 -80 години) – 538 лица (27,4%). Изследваното градско и селско население също следваше националното им разпределение съгласно данните на НСИ от 2011г (15). Според националните данни 27% е селското население в България и именно този процент бе спазен и в нашето срезово проучване – таблица 1.

Таблица 1. Критерии за оценка на лицата с метаболитен синдром след хармонизацията

групи	мъже	жени	20-44 г	45-59 г	>60 г	голям град	малък град	село
брой	917/1967	1050/1967	895/1967	534/1967	538/1967	965/1967	467/1967	535/1967
процент	46,6%	53,4%	45,5%	27,1%	27,4%	49,1%	23,7%	27,2%

Методология

Съгласно препоръките на IDF (2005г), WHO (2000г) прагът за абдоминално затлъстяване оценено с обиколката на талията е >94 cm за мъже и >80 cm за жени – европейци и бяла раса

(18,19). На тази базата ние ще се придържаме към приетите критерии на IDF от 2005г за МетСини съгласно новата хармонизираща дефиниция на МетСин (6) за българската популация приемаме праг за обиколка на талията >94 cm – мъже и >80 cm – жени, таблица 2.

Таблица 2. Критерии за оценка на лицата с метаболитен синдром след хармонизацията

Обиколка на талията	Мъже – популационна или специфична за страната >94 cm	Жени – популационна или специфична за страната >80 cm
Триглицериди (ТГЛ)	≥ 1,7 mmol/l	≥ 11,7 mmol/l
HDL-c	<1,0 mmol/l	<1,3 mmol/l
Артериално налягане (АН)	≥ 1130/85 mmHg	≥ 1130/85 mmHg
Кръвна захар на гладно (КЗГ)	≥ 15,6 mmol/l	≥ 15,6 mmol/l

Таблица 3. Честота на МетСин сред лицата с увеличена талия (>94 cm за мъже, >80 cm за жени)

С увеличена талия (>94 cm за мъже, >80 cm за жени)	Общо	С метаболитен синдром	Без метаболитен синдром
Разпределение на увеличената талия между двете групи (с и без МетСин)	1229/1967 62,5%	702/1229 57,1%	527/1229 42,9%
Честота на увеличена талия във всяка група (с и без МетСин)	1229/1967 62,5%	702/702 100%*	527/1265 41,7%*
Честота на увеличена талия за всяка група (с и без МетСин) към общата популация	1229/1967 62,5%	702/1967 35,7%	527/1967 26,8%
С нормална талия (<94 cm за мъже, <80 cm за жени)			
Разпределение на нормална талия между двете групи (с и без МетСин)	738/1967 37,5%	0	738/1265 58,3%
Честота на нормална талия във всяка група (с и без МетСин)	738/1967 37,5%	0	738/738 100%
Честота на нормална талия за всяка група (с и без МетСин) към общата популация	738/1967 37,5%	0	738/1967 37,5%

**p*<0,001 – увеличена талия има значимо по-рядко при лицата без МетСин

Артериалното налягане (АН) е измервано на дясна ръка след 5 минути покой в седнало положение с живачен манометър според изискванията на European Society of Hypertension Guidelines Committee Hypertension (20). Според стойностите на измереното кръвно налягане, данните от интервюто и съгласнокритериите на IDF, June 2005 (8) за оценка на лицата с МетСин, участниците от нашето проучване са разпределени в две групи: 1) Лица с АН ≤ 130/85 mmHg – нормотоници (НеАХ); 2) Лица с АН ≥ 130/85 mmHg за двата пола – хипертоници (АХ) с предварително диагностицирана (известна) АХ и под лечение или с новодиагностицирана АХ (в настоящото проучване) и без лечение. Трябва специално да се отбележи, че критериите за диагноза на АХ при мно-

го възрастни лица са идентични с тези при млади лица (21). Посочените по-горе критерии за АХ не сме ограничавали или променяли според възрастта на включените в проучването лица.

Кръвни проби след венепункция на а.субиталис бяха вземани след 12-часов нощен глад за определяне на кръвна захар и липиден профил-общ холестерол, high density lipoprotein cholesterol (HDL-c), триглицериди (ТГЛ). При плазмена глюкоза на гладно ≥ 5,7 mmol/l лицата са включвани за оценка наличието на МетСин. Към тях са добавени известните диабетици с антихипергликемично лечение, както и новодиагностицирани диабетици съгласно критериите на СЗО от 1999 г след oГТТ (22).

Лабораторни методи

Плазмената глюкоза е определена чрез автоматизиран глюкозо-оксидазен метод с GlucoseAnalyzerII (Beckman, USA). Провеждан е ежедневен контрол с Presinorm (Roche) – кръвна захар $4,9 \pm 0,3$ mmol/l и Presipath (Roche) – кръвна захар $12,6 \pm 0,5$ mmol/l. Общи-ят холестерол, HDL-холестероли ТГЛ са изследвани чрез Enzymatic Colour Test (CHO-POD) с напълно автоматизиран анализатор UniCel® DxС 660i System, Beckman Coulter. Аналитичните качества на липидните и липопротеинните измервания съответстват на препоръчителните критерии на NCEP (The US National Cholesterol Education Program) за аналитична точност и обща грешка (9).

Статистическите обработки са направени със SPSS 13,0. Дескриптивен анализ е направен за определяне на базисните характеристики на изследваната популация. Проведен е непараметричен анализ за сравнение на променливи. Извършен е описателен анализ с помощта на групировки по един или няколко признака, както и диагностичен анализ за оценка на наличието на статистически значими ефекти чрез проверка на статистически хипотези относно наличие на определена връзка, както и хипотези относно ефекти на променливи, мерени на слаби скали. За оценка на нивото на значимост на определени емпирични характеристики се използват базираните на предположения относно разпределението на тестваните признаци нива. Като гранична стойност за равнището на значимост се приема 0,05, освен ако не е изрично отбелязана друга стойност.

Резултати и обсъждане

1. Характеристика на метаболитния синдром в българска популация според честотата на отделния критерий.

Не всяко лице с данни за увеличена талия (според популационните и специфични за страната критерии) има МетСин. В нашия материал се оказва, че от лицата с увеличена талия в 41,7% (527/1265) няма данни за МетСин, защото липсват поне още два от общо петте критерия за МетСин, таблица

2. Загължително условие, за да се приеме наличието на МетСин е обиколката на талията да изпълнява приетия праг за висцерално затлъстяване и следователно честотата на този критерий е винаги 100%, таблица 3.

• АХ > 135/85 mmHg

Сред лицата с МетСин честотата на АХ (АН $\geq 135/85$ mmHg) е 85% (597/702) срещу 40,7% (515/1265) сред лицата без МетСин, $p < 0,001$. При нормотониците (АН $< 135/85$ mmHg) само в 15% (105/702) има МетСин срещу 59,3% (750/1265) без МетСин, $p < 0,001$. АХ ($\geq 135/85$ mmHg) е много силен предиктор за МетСин и в българската популация е на второ място след загължителната обиколка на талията, таблица 4.

Таблица 4. Честота на АН $\geq 135/85$ mmHg сред лицата с и без МетСин

АН $\geq 135/85$ mmHg	Общо	С метаболитен синдром	Без метаболитен синдром
Разпределение на АН $\geq 135/85$ mmHg между двете групи (с и без МетСин)	1112/1967 56,5%	597/1112 53,7%	515/1112 46,3%
Честота на АН $\geq 135/85$ mmHg във всяка група (с и без МетСин)	1112/1967 56,5%	597/702 85%*	515/1265 40,7%*
Честота на АН $\geq 135/85$ mmHg за всяка група (с и без МетСин) към общата популация	1112/1967 56,5%	597/1967 30,4%	515/1967 26,2%
АН $< 135/85$ mmHg			
Разпределение на АН $< 135/85$ mmHg между двете групи (с и без МетСин)	885/1967 43,5%	105/885 12,3%	750/885 87,7%
Честота на АН $< 135/85$ mmHg във всяка група (с и без МетСин)	885/1967 43,5%	105/702 15%*	750/1265 59,3%*
Честота на АН $< 135/85$ mmHg за всяка група (с и без МетСин) към общата популация	885/1967 43,5%	105/1967 5,3%	750/1967 38,1%

* $p < 0,001$ – значимо по-висока честота на АН $\geq 135/85$ сред лицата с МетСин

В проучване от Източна Индия (3) също се отбелязва, че най-високата честота има АХ като компонента на МетСин – 63,1%, докато повишената КЗГ е най-рядката компонента (31,2%) в изследването им. В материала на шведски автори отново се посочва АХ като втора по честота компонента във формирането на МетСин

цата с диабет (10) или лицата с КЗГ $\geq 5,6$ mmol/l от нашия проект сакратно повече сред лицата с МетСин срещу групата без МетСин ($p < 0,001$ и в двата проекта. Това означава, че участието на този показател при формирането на МетСин е категорично високо. В друго изследване от средиземноморската част на Турция специал-

Таблица 5. Честота на кръвна захар на гладно (КЗГ) $\geq 5,6$ mmol/l сред лицата с и без МетСин

(КЗГ) $\geq 5,6$ mmol/l	Общо	С метаболитен синдром	Без метаболитен синдром
Разпределение на КЗГ $\geq 5,6$ mmol/l между двете групи (с и без МетСин)	495/1967 25,2%	375/495 75,8%	120/495 24,2%
Честота на КЗГ $\geq 5,6$ mmol/l във всяка група (с и без МетСин)	495/1967 25,2%	375/702 53,4%*	120/1265 9,5%*
Честота на КЗГ $\geq 5,6$ mmol/l за всяка група (с и без МетСин) към общата популация	495/1967 25,2%	375/1967 19,1%	120/1967 6,1%
кръвна захар на гладно (КЗГ) $< 5,6$ mmol/l			
Разпределение на КЗГ $< 5,6$ mmol/l между двете групи (с и без МетСин)	1472/1967 74,8%	327/1472 22,2%	1145/1472 77,8%
Честота на КЗГ $< 5,6$ mmol/l във всяка група (с и без МетСин)	1472/1967 74,8%	327/702 46,6%*	1145/1265 90,5%*
Честота на КЗГ $< 5,6$ mmol/l за всяка група (с и без МетСин) към общата популация	1472/1967 74,8%	327/1967 16,6%	1145/1967 58,2%

* $p < 0,001$ – значимо по-висока честота на лица с КЗГ $\geq 5,6$ mmol/l при МетСин

след обиколката на талията (13). Ние също отчитаме много висока честота на АХ като компонент на МетСин – 85%, а що се отнася до участието на повишената КЗГ във формирането на МетСин ще разгледаме по-долу тази компонента.

• КЗГ $\geq 5,6$ mmol/l

Сред лицата с МетСин КЗГ $\geq 5,6$ mmol/l е налице в 53,4% (375/702) срещу 9,5% (120/1265) сред лицата без МетСин, $p < 0,001$. При КЗГ $< 5,6$ mmol/l МетСин е налице в 46,6% (327/702) срещу 90,5% (1145/1265) без МетСин, $p < 0,001$. КЗГ $\geq 5,6$ mmol/l се явява умерен предиктор за МетСин, таблица 5.

Rhee Sang Youl et al. също проучват честотата на диабета, оценен по критериите на ADA от 2012 г. (23) при лицата с и без МетСин. Установява се честотата на диабета 9,5% при МетСин само в 1,0% при лица без МетСин, $p < 0,001$ (10). В нашия материал ние сме разгледали честотата на повишена КЗГ $\geq 5,6$ mmol/l сред лицата с и без МетСин. И в двата случая убедително ли-

но се прави разбор върху честотата на проявление на отделните компоненти на МетСин и диабетът заема последното по честота място с 15% (12).

• Нисък HDL-с ($< 1,03$ mmol/l за мъже, $< 1,3$ mmol/l за жени)

Сред лицата с МетСин нисък HDL-с е налице в 55,6% (390/702) срещу 20,4% (258/1265) сред лицата без МетСин, $p < 0,001$. При нормално ниво на HDL-с в 44,4% (312/702) е налице МетСин срещу 79,6% (1007/1265) без МетСин, $p < 0,001$. Ниското ниво на HDL-с е добър предиктор за МетСин, таблица 6.

В испанско проучване (11) се установява, че при жените МетСин по-често се диагностицира с нисък HDL-с ($p < 0,001$), а при мъжете МетСин най-често се изявява с АХ ($p < 0,019$) и високи ТГЛ ($p < 0,001$). При нас нисък HDL-с е умерено силен предиктор на МетСин.

Таблица 6. Честота на нисък HDL-с (<1,03 mmol/l за мъже, <1,3 mmol/l за жени) сред лицата с и без МетСин

Ниско HDL-с (<1,03 mmol/l за мъже, <1,3 mmol/l за жени)	Общо	С метаболически синдром	Без метаболически синдром
Разпределение на нисък HDL-с между двете групи (с и без МетСин)	648/1967 32,9%	390/648 60,2%	258/648 39,8%
Честота на нисък HDL-с във всяка група (с и без МетСин)	648/1967 32,9%	390/702 55,6%*	258/1265 20,4%*
Честота на нисък HDL-с за всяка група (с и без МетСин) към общата популация	648/1967 32,9%	390/1967 19,8%	258/1967 13,1%
Нормално ниво на HDL-с (>1,03 mmol/l за мъже, >1,3 mmol/l за жени)			
Разпределение на нормално ниво на HDL-с между двете групи (с и без МетСин)	1312/1967 67,1%	312/1312 23,7%	1007/1312 76,3%
Честота на нормално ниво на HDL-с във всяка група (с и без МетСин)	1312/1967 67,1%	312/702 44,4%*	1007/1265 79,6%*
Честота на нормално ниво на HDL-с за всяка група (с и без МетСин) към общата популация	1312/1967 67,1%	312/1967 15,9%	1007/1967 51,2%

* $p < 0,001$ – значимо по-висока честота на нисък HDL-с сред лицата с МетСин

• Хипертриглицеридемия (TGL>1,7 mmol/l)

Сред лицата с МетСин хипертриглицеридемия е налице в 63,8% (448/702) срещу 16,8% (212/1265) сред лицата без МетСин, $p < 0,001$. При нормално ниво на ТГЛ МетСин е налице в 36,2% (254/702) срещу 83,2% (1053/1265) сред лицата без МетСин, $p < 0,001$. Хипертриглицеридемията е много силен предиктор за МетСин и заема третото място след критериите обиколка на талия и АХ, таблица 7.

Таблица 7. Честота на хипертриглицеридемия сред лицата с и без МетСин

TGL>1,7 mmol/l	Общо	С метаболически синдром	Без метаболически синдром
Разпределение на TGL>1,7 mmol/l между двете групи (с и без МетСин)	660/1967 33,6%	448/660 67,9%	212/660 32,1%
Честота на TGL>1,7 mmol/l във всяка група (с и без МетСин)	660/1967 33,6%	448/702 63,8%*	212/1265 16,8%*
Честота на TGL>1,7 mmol/l за всяка група (с и без МетСин) към общата популация	660/1967 33,6%	448/1967 22,8%	212/1967 10,8%
TGL<1,7 mmol/l			
Разпределение на TGL<1,7 mmol/l между двете групи (с и без МетСин)	1307/1967 66,4%	254/1307 19,4%	1053/1307 80,6%
Честота на TGL<1,7 mmol/l във всяка група (с и без МетСин)	1307/1967 66,4%	254/702 36,2%*	1053/1265 83,2%*
Честота на TGL<1,7 mmol/l за всяка група (с и без МетСин) към общата популация	1307/1967 66,4%	254/1967 12,9%	1053/1967 53,5%

* $p < 0,001$ – сред лицата с МетСин значимо по-често има TGL>1,7 mmol/l

Увеличената талия е първият и задължителен показател, за да се приеме наличие на МетСин. Вторият по честота признак сред лицата с МетСин в българската популация е АХ \geq 135/85 mmHg (85%), третият е хипертриглицеридемията (63,8%), четвъртият – ниското ниво на HDL-с (55,6%) и едва накрая е повишената КЗГ \geq 5,6 mmol/l (53,4%).

Честотата на същите параметри в низходящ ред сред лицата без МетСин е следната: увеличена талия – в 41,7%, АХ \geq 135/85 mmHg – в 40,7%, ниско ниво на HDL-с – в 20,4%, хипертриглицеридемия – в 16,8% и повишена КЗГ \geq 5,6 mmol/l – в 9,5%. Всеки от тези признаци е значително по-чест сред лицата с МетСин при сравнение с лицата без МетСин ($p < 0,001$), таблица 8. Овладяването на МетСин има пряко отношение към успеха на антидиабетното лечение. В италианско лонгитудинално епидемиологично проучване при възрастни лица 65-84 г.

стартирало 1992 г., е установена честота на МетСин сред мъже диабетици 64,9% срещу 25,9% при недиабетици и подобно съотношение при жените – с диабет в 87,1% и без диабет в 55,2%, $p < 0,001$ за двата пола (14). Трябва специално да се отбележи, че критериите за диагностициране на МетСин в това проучване са според Third Report of NCEP (9), с праг на КЗГ \geq 6.1 mmol/l и освен това изследваните лица са възрастни 65-84 г. Все пак корелацията между диабета и МетСин е твърде силна и това дава тежест на връзката. В друго проучване с критерии за хармонизация на МетСин (6) и отговарящо на приетата от нас методология, се установява, че МетСин липсва само при 30,9% от диабетичите включени в изследването и е налице при 69,1% от тях, $p < 0,001$ (10). Този резултат е твърде близък до нашия – 78,3% от българските диабетици имат и МетСин, което допълнително повишава сърдечно-съдовия риск при тази група болни.

Таблица 8. Честота на отделните критерии за МетСин в българска популация сред двете групи лица – с и без МетСин 4,7% (527/1265)

	Общо (n=1967)	С МетСин- (n=702)	Без МетСин (n=1265)
Честота на увеличена талия във всяка група (с и без МетСин)	1229/1967 62,5%	702/702 100%*	527/1265 41,7%*
Честота на АХ \geq 135/85 mmHg във всяка група (с и без МетСин)	1112/1967 56,5%	597/702 85%*	515/1265 40,7%*
Честота на ТГЛ $>$ 1,7 mmol/l във всяка група (с и без МетСин)	660/1967 33,6%	448/702 63,8%*	212/1265 16,8%*
Честота на нисък HDL-с във всяка група (с и без МетСин)	648/1967 32,9%	390/702 55,6%*	258/1265 20,4%*
Честота на КЗГ \geq 5,6 mmol/l във всяка група (с и без МетСин)	495/1967 25,2%	375/702 53,4%*	120/1265 9,5%*

* $p < 0,001$ – значима разлика за всички показатели между групите с и без МетСин

2. Връзка на Метаболитния синдром с групи заболявания

А **Диабет респ. Предуабет**

МетСин се наблюдава значително по-често при болните с Диабет и Предуабет – 78,3% (144/184) респективно 73,3% (55/75) срещу 29,4% (503/1708) при лица с нормогликемия, ($p < 0,001$), таблица 9. Без МетСин са 70,6% (1205/1708) от лицата с нормална кръвна захар срещу 21,7% (40/184) от диабетичите респ. 26,7% (20/75) от лицата с Предуабет, $p < 0,001$. Диабетът респективно Предуабетът са заболявания тясно свързани с МетСин и това изисква тези болни да бъдат целенасочено скринирани на МетСин (6) и отговарящо на приетата от нас методология, се установява, че

МетСин липсва само при 30,9% от диабетичите включени в изследването и е налице при 69,1% от тях, $p < 0,001$ (10). Този резултат е твърде близък до нашия – 78,3% от българските диабетици имат и МетСин, което допълнително повишава сърдечно-съдовия риск при тази група болни.

Б **Артериално налягане (АН $>$ 140/90 mmHg)**

При АХ (АН $>$ 140/90 mmHg) рискът от МетСин е значително повишен – 57,4% (440/766) срещу 21,8% (262/1201) при нормотония (АН $<$ 140/90 mmHg), $p < 0,001$. МетСин липсва при 42,6% (326/766) от хипертониците (АН $>$ 140/90 mmHg) и при 78,2% (939/1201) от нормотониците (АН $<$ 140/90 mmHg), $p < 0,001$ (таблица 10). АХ е заболяване изискващо системно изследване за наличие на метаболитни нарушения – въглехидратни, ли-

пигни и при наличието им често оформя МетСин, което изисква комплексно лечение. Не бива да се забравя, че в българската популация най-честата компонента на МетСин е именно АХ.

Заклучение: В българската популация най-честата компонента на МетСин е АХ ($\geq 135/85$ mmHg) – 85%, втората по честота компонента

е хипертриглицеридемията (63,8%), на трето място е ниското ниво на HDL-с (55,6%) и едва накрая е повишената КЗГ $\geq 5,6$ mmol/l (53,4%). Това подкреждаше на отделните компоненти определя и подхода при провеждане на скрининговите програми за МетСин.

Таблица/Table 9. Честота на МетСин при Диабет респ. Прегуабет

С метаболичен синдром – 702/1967 (35,7%)	С нормална КЗ	Прегуабет (КЗ 6,1-6,9 mmol/l)*	Диабет*
Разпределение на метаболичния синдром между трите типа ниво на гликемия	503/702 71,7%	55/702 7,8%	144/702 20,5%
Честота на метаболичния синдром за всеки тип гликемия	503/1708 29,4%*	55/75 73,3%*	144/184 78,3%*
Честота на метаболичния синдром за всеки тип гликемия към общата популация	503/1967 25,6%	55/1967 2,8%	144/1967 7,3%
Без метаболичен синдром – 1265/1967 (64,3%)			
Разпределение между трите типа гликемия	1205/1265 95,3%	20/1265 1,6%	40/1265 3,2%
Честота във всеки тип гликемия	1205/1708 70,6%	20/75 26,7%	40/184 21,7%
Честота на всеки тип гликемия към общата популация	1205/1967 61,3%	20/1967 1%	40/1967 2,0%
Общо	1708/1967 86,8%	75/1967 3,8%	184/1967 9,4%

* $p < 0,001$ – при диабет респ. прегуабет има значимо по-често МетСин

Таблица/Table 10. Честота на МетСин при хипертоници (АН $>140/90$ mmHg)

С метаболичен синдром – 702/1967 (35,7%)	АН $<140/90$ mmHg	АН $>140/90$ mmHg
Разпределение на МетСин между двете нива на АН	262/702 37,3%	440/702 62,7%
Честота на МетСин за всеки тип АН	262/1201 21,8%*	440/766 57,4%*
Честота на МетСин за всеки тип АН към общата популация	262/1967 13,3%	440/1967 22,4%
Без метаболичен синдром – 1265/1967 (64,3%)		
Разпределение между двете нива на АН	939/1265 74,2%	326/1265 25,8%
Честота във всеки тип АН	939/1201 78,2%	326/766 42,6%
Липсващ МетСин за всеки тип АН към общата популация	939/1967 47,7%	326/1967 16,6%
Общо	1201/1967 61,1%	766/1967 38,9%

* $p < 0,001$ – при повишено артериална налягане ($>140/90$ mmHg) има значимо по-често МетСин

1. **Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ.** The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365:1415-28.
2. **Eckel RH, Alberti KG, Grundy SM, Zimmet PZ.** The metabolic syndrome. *Lancet* 2010;375:181-3.
3. **Prasad D. S., Z. Kabir, A. K. Dash, B. C. Das.** Prevalence and risk factors for metabolic syndrome in Asian Indians: A community study from urban Eastern India. *Journal of Cardiovascular Disease Research Vol. 3 / No 3* 204-211. DOI:10.4103/0975-3583.98895.
4. **Miccoli R, Bianchi C, Odoguardi L, Penno G, Caricato F, Giovannitti MG, Pucci L, Del Prato S.** Prevalence of the metabolic syndrome among Italian adults according to ATPIII definition. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2005 Aug;15(4):250-4.
5. **Nagahama Satsue, Kayo Kurotani, Ngoc Minh Pham, Akiko Nanri, Keisuke Kuwahara, Masashi Dan, Yuji Nishiwaki, Tetsuya Mizoue.** Self-reported eating rate and metabolic syndrome in Japanese people: cross-sectional study. *BMJ Open* 2014; 4:e 005241. doi:10.1136/bmjopen-2014-005241.
6. **Alberti K.G.M.M., Robert H. Eckel, Scott M. Grundy, Paul Z. Zimmet, James I. Cleeman, Karen A. Donato, Jean-Charles Fruchart, W. Philip T. James, Catherine M. Loria, Sidney C. Smith.** Harmonizing the Metabolic Syndrome A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009;120:1640-1645.
7. **Costelmatei, Ioana Pop, Ruxandra Jurcut, Mihaela Suceveanu, Dumitru Predescu, Eugenia Nechita, Paul Ionescu, Dana Ciovisa, Carmen Ginghamal. R Omaniian Multicentric Study of the Prevalence of Metabolic Syndrome - ROMES.** *Hellenic J Cardiol* 2008; 49: 303-309.
8. **International Diabetes Federation:** The IDF Consensus world wide definition of the metabolic syndrome, June 2005.
9. **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* 285:2486-2497, 2001.
10. **Rhee Sang Youl, So Young Park, Jin Kyung Hwang, Jung Il Son, Sang Ouk Chin, Young Seol Kim and Jeong-taek Woo.** Metabolic syndrome as an indicator of high cardiovascular risk in patients with diabetes: Analyses based on Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) 2008. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2014, 6:98.
11. **Fernandez-Berge Daniel, Antonio Cabrera de Leo, Hector Sanz, Roberto Elosua, Marua J. Gumbre, Maite Alzamora et al.** Metabolic Syndrome in Spain: Prevalence and Coronary Risk Associated With Harmonized Definition and WHO Proposal. *DAR-IOS Study. Rev Esp Cardiol.* 2012;65(3):241-248.
12. **Gündogan K, Bayram F, Capak M, Tanriverdi F, Karaman A, Ozturk A, Altunbas H, Gökce C, Kalkan A, Yazici C.** Prevalence of metabolic syndrome in the Mediterranean region of Turkey: evaluation of hypertension, diabetes mellitus, obesity, and dyslipidemia. *Metab Syndr Relat Disord.* 2009 Oct;7(5):427-34.
13. **Hollman G, Kristenson M.** The prevalence of the metabolic syndrome and its risk factors in a middle-aged Swedish population—mainly a function of overweight? *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2008 Mar;7(1):21-6.
14. **Maggi Stefania, Marianna Noale, Pietro Gallina, Daniele Bianchi, Chiara Marzari, Federica Limongi, and Gaetano Crepaldi.** Metabolic Syndrome, Diabetes, and Cardiovascular Disease in an Elderly Caucasian Cohort: The Italian Longitudinal Study on Aging. *Journal of Gerontology: Medical Sciences* 2006, Vol. 61A, No. 5, 505-510.
15. **Национален статистически институт.** 17^{мо} Национално преброяване на населението в България, 1-28 февруари 2011 (<http://censusresults.nsi.bg/Census/Reports/2/2/R1.aspx>).
16. **Cathleen D. Gillespie, Kimberly A. Hurvitz.** Prevalence of Hypertension and Controlled Hypertension - United States, 2007-2010. Center for Disease Control and Prevention. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report, Suppl*, Vol 62,3, Nov 22, 2013.
17. **Canadian Health Measures Survey (CHMS)** Metabolic syndrome in Canadians, 2009 to 2011. Statistics Canada, *Government of Canada.*
18. **Grundy SM, Cleeman JJ, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F.** American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement [published corrections appear in *Circulation.* 2005;112:e297 and *Circulation.* 2005;112:e298]. *Circulation.* 2005;112:2735-2752.
19. **World Health Organization.** Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic: Report on a WHO Consultation (WHO Technical Report Series 894). Geneva, Switzerland: *World Health Organization*; 2000.
20. European Society of Hypertension Guidelines Committee. *Hypertension* 2003;21:1011.
21. **Andreas W. Schoenenberger, Renate Schoenenberger-Berzins, Paul Erne.** Arterial hypertension in elderly patients. *Cardiovascular Medicine* 2014;17(3):76-81.
22. **WHO,** Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications, Geneva, 1999.
23. **American DA:** Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2012, 35(Suppl 1): S64-S71.

Дислипидемия - разпространение в българска популация днес

Борисова, Анна-Мария И., Шинков, Александър Д., Влахов, Йордан Д., Даковска, Лилия Н., Тодоров, Тодор Ц.

Трета клиника по ендокринология, Университетска болница по ендокринология, Медицински университет, София, България

Адрес за кореспонденция:

Проф. Анна-Мария Борисова,
Трета клиника по ендокринология
Университетска болница по ендокринология,
Медицински университет, София, България
ул „Здраве“ №2, 1431, София, България
E-mail: anmarbor@yahoo.com

Dyslipidemia – Prevalence in Bulgarian Population Today

Borissova, Anna-Maria I., Shinkov, Alexander D., Vlahov, Jordan D., Dakovska, Lilia N., Todorov, Todor C

Third Clinic of Endocrinology, University Hospital of Endocrinology, Medical University, Sofia, Bulgaria

Address for correspondence:

Prof. Anna-Maria Borissova
Third Clinic of Endocrinology
University Hospital of Endocrinology,
Medical University, Sofia, Bulgaria
2 Zdrave Str, 1431– Sofia, Bulgaria
E-mail: anmarbor@yahoo.com

Резюме

Дислипидемията означава абнормно количество липиди в кръвта. В развитите страни повечето случаи на дислипидемия всъщност са хиперлипидемии, което обикновено се дължи на нездравословна диета и начин на живот.

Целта на настоящото проучване е да се установи разпространението на повишените общ холестерол и ТГЛ, както и на намаления HDL-холестерол и да се уточни ролята на пола, възрастта и местоживеенето в оформянето на атерогенни условия за българската популация.

Материал: Изследвани са 1050 жени (53,4%) и 917 мъже (46,6%); ≥ 20 -годишна възраст, разпределени в три възрастови групи: млада възраст (≥ 20 -44 години) – 895 лица (45,5%); средна възраст (45-59 години) – 534 лица (27,2%); трета възраст (≥ 60 -80 години) – 538 лица (27,3%); и според местоживеенето – 27% селско и 73% градско население. Общият холестерол, HDL-холестерол и ТГЛ са изследвани чрез Enzymatic Colour Test (CHO-POD) с напълно автоматизиран анализатор UniCel® DxС 660i System, Beckman Coulter.

Резултати: 1. Полът е силен фактор за ТГЛ (по-висока честота на повишени ТГЛ при мъжете в сравнение с жените – 46,9% срещу 22,2%, $p < 0,001$) и HDL-холестерола (по-висока честота на нисък HDL-холестерол при жените в сравнение с мъжете – 35,8% срещу 29,7%, $p < 0,004$).

2. Възрастта е силен фактор за общия холестерол (значимо повишен при 45-59-годишните и прогресивно нараства в третата възраст (>60 г) при сравнение с младата възраст (20-44г) – 77,5% респ. 78,6% срещу 55,5%, $p < 0,001$) и ТГЛ (повишени в средната възраст и се задържат на същото ви-

соко ниво в третата възраст срещу младата – 39,7% респ. 39,2% срещу 26,8%, $p < 0,001$).

3. Местоживеенето не играе съществена роля върху нивото на липидите.

Заключение: Здравеопазната система трябва да насочи вниманието си към популационно изследване на холестерол и ТГЛ след 40-годишна възраст в България.

Ключови думи: хиперхолестеролемиа, хипертриглицеридемиа, нисък HDL-холестерол, пол, възраст, местоживеене

Abstract

Dyslipidemia means abnormal serum lipid levels. In most developed countries the majority of dyslipidemias are hyperlipidemias, some of them related to dietary mistakes and an unhealthy life style.

The aim of the study was to determine the prevalence of hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia and low HDL cholesterol and the role of age, gender and place of residence for the atherogenic profile among the Bulgarian population.

Material and methods: A thousand and fifty women (53,4%) and 917 males (46,6%), aged 20 to 80 years were enrolled in the study – 895 young (20-44 years), 534 middle-aged (45-59 years) and 538 elderly (60-80 years). Twenty seven percent lived in rural areas and 73% in urban. Serum total cholesterol, HDL cholesterol and triglycerides were measured by an Enzymatic Colour Test (CHO-POD) on an automated analyzer UniCel® DxС 660i System, Beckman Coulter.

Results: Gender was a strong factor for triglyceride levels (46,9% hypertriglyceridemia in the males vs. 22,2% in the females, $p < 0,001$) and for HDL (low HDL were found in 35,7% of the females and 29,7% of the males, $p < 0,001$). Age was a strong predictor of the total cholesterol levels, which rose from 55,5% in the young to 77,5% in the middle-aged and 78,6% in the elderly, $p < 0,001$. Age was a strong factor for the triglyceride levels as well – hypertriglyceridemia was found in 26,8% of the young, 39,7% in the middle-aged and 39,2% in the elderly, $p < 0,001$. Place of residence did not significantly affect the lipid levels.

Conclusion: Screening for dyslipidemia is recommended in Bulgaria for the population over 40 years of age.

Key words: hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, low HDL cholesterol, gender, age, place of residence

Дислипидемиа означава абнормно количество липиди в кръвта. В развитите страни повечето случаи на дислипидемиа всъщност са хиперлипидемиа, което обикновено се дължи на нездравословна диета и начин на живот.

Високият общ холестерол е значим рисков фактор за атеросклероза на големи и средно големи артерии, което води до исхемична болест на сърцето и инсулт (1). Тези две заболявания стоят в основата на висока болестност и смъртност (2). Смята се, че холестеролът стои в основата на 2,6 милиона смъртни случаи или 4,5% от цялата смъртност. Разпространението на хиперхолестеролемиа глобално е около 39% (3,4).

В многобройни проучвания от всички краи-

ща на света се намират противоречиви констатации по отношение на различна честота и форми на дислипидемиа – по отделен показател или комбинирани нарушения. Изследователите търсят причинно-следствени връзки за тези нарушения – пол, възраст, затлъстяване, хипертония, диабет, тютюнопушене, местоживеене и редица други. Така в италианско проучване се установява честота на хиперхолестеролемиа 55,6%, а на хипертриглицеридемиа – 20,8% (5). В същото време в изследване от Близкия изток се намира идентична степен в разпространението на хипертриглицеридемиа и нисък HDL-холестерол – около 48,5% от изследваните лица (6). Същите автори установяват негативна връзка между женски пол и нисък HDL-холесте-

рол. Други допълнителни фактори за това липидно нарушение са затлъстяване, диабет, заседнал начин на живот, тютюнопушене, исхемична болест на сърцето, инсулт. Хипертриглицеридемията авторите свързват със същите допълнителни фактори, към които добавят хипертонията и възраст ≥ 70 години. В тази изследвана популация съчетанието на нисък HDL-холестерол и повишени ТГЛ е отчетено при около 50% от изследваните болни, а дислипидемия – общо при 85,7% от всички болни.

Френски изследователи проучват не само разпространението на дислипидемията, но и честотата на различните съчетания между отделните показатели (7). Авторите отбелязват, че поне едно нарушение в липидния статус е налице при 50,8% от изследваните от тях болни. Техните данни са доста интересни – най-честата самостоятелна дислипидемия са повишените ТГЛ (28,7%), а честотата на смесената дислипидемия е 30,9%, като в 2/3 от случаите се касае за комбинацията повишени ТГЛ и нисък HDL-холестерол. Само в 4,6% от болните има тройна дислипидемия (едновременно повишени ТГЛ, нисък HDL-холестерол и висок LDL-холестерол).

Мета-анализ на китайски автори показва, че популационната честота на дислипидемията е 41,9%, от които хиперхолестеролемия в 10,1%, хипертриглицеридемия в 17,7%, нисък HDL-холестерол в 11% и смесена дислипидемия в 5,1%. Разпределението на дислипидемията в двата пола е 43,2% при мъжете и 35,6% при жените т.е. по-висока честота при мъжете (8).

В наскоро публикувано изследване от Индия се третира въпросът за ролята на местоживенето върху разпространението на дислипидемията (9). В изследваната популация водещото нарушение е нисък HDL-холестерол (72,3%), на второ място е хипертриглицеридемията (29,5%) и най-рядко се среща хиперхолестеролемията (13,9%). Градското население като цяло впечатление има по-висока честота на дислипидемия в сравнение със селското, въпреки че в отделните изследвани региони има и обратни съотношения по отделните показатели на дислипидемията. Авторите споделят установената и от други изследователи позитивна връзка между хиперхолестеролемията и ≥ 60 -годишната възраст, както и връзката с градското местоживене и високия доход. Заключение на анализа на това проучване показва, че 79% от изследваните възрастни лица имат някаква дислипидемия, поне в един от липидните параметри, като няма категорични различия според фактора местоживене.

Целта на настоящото проучване е да се установи разпространението на нарушената липидна обмяна (повишен общ холестерол, повишени ТГЛ, нисък HDL-холестерол) и уточни ролята на пола, възрастта и местоживенето за оформянето на атерогенни условия за българската популация.

Материал

През януари-февруари 2012 година се проведе трансверзално (cross-sectional) мултицентрово проучване сред българска популация. Изследваните лица бяха разпределени по пол и възрастови групи според последното преброяване на населението от 01-28 февруари 2011 година (10). След щателен статистически анализ бяха предварително подбрани регионите за проучване и оптималния репрезентативен брой на изследваните лица от всеки регион по пол и възрастова група. Проучването включва 3450 лица – жени и мъже на възраст ≥ 20 -80 години, които са поканени за участие със специално подготвено писмо-обръщение. Всички отзовали се 2032 лица (58,8% от поканените) най-напред се запознаха с характера на изследванията и подписаха Информирано съгласие, което предварително бе разгледано и утвърдено от местната Етична комисия. Участниците попълниха въпросник, който включваше: демографски данни, настоящия им здравен статус, минали заболявания, фамилност с основни хронични заболявания (хипертония, диабет, тиреоидни заболявания, бъбречни заболявания), лечение в миналото и настоящето.

Изследваните 2032 лица са от 12 региони на страната – Видин, Дунавци, Монтана, Троян и прилежащите им села; Добрич, Русе, Бяла и прилежащите им села; Сливен, Стара Загора и прилежащите им села; Благоевград, Сангански и прилежащите им села; София. От настоящото изследване са изключени лицата пребиваващи постоянно в Старчески дом поради по-особения режим на живот в тези институции. Включените 1050 жени (53,4%) и 917 мъже (46,6%), ≥ 20 -годишна възраст бяха разпределени в три възрастови групи: млада възраст (≥ 20 -44 години) – 895 лица (45,5%); средна възраст (45-59 години) – 534 лица (27,2%); трета възраст (≥ 60 -80 години) – 538 лица (27,3%). Изследваното градско и селско население също следваше националното им разпределение съгласно данните на НСИ от 2011г (10) – 27% е селското население в България и именно този процент бе спазен и в нашето срезово проучване – таблица 1.

Таблица/Table 1. Разпределение на участниците по пол, възраст и местоживеене/Distribution of participants according sex, age and place of living

Група Group	мъже Males	жени Females	20-44 г 20-44 y	45-59 г 45-59 y	>60 г >60 y	голям град Town	малък град Small town	село Village
Брой/ Number	917/1966	1050/1966	895/1966	534/1966	538/1966	965/1966	466/1966	535/1966
Процент/ Percent	46,6%	53,4%	45,5%	27,2%	27,3%	49,1%	23,7%	27,2%

Методи

Кръвни проби чрез венепункция на а.cubitalis са вземани след 12-часов нощен глад за определяне на липиден профил-общ холестерол, high density lipoprotein cholesterol (HDL-холестерол), триглицериди (ТГЛ). Общият холестерол, HDL-холестерол и ТГЛ са изследвани чрез Enzymatic Colour Test (CHO-POD) с напълно автоматизиран анализатор UniCel® DxC 660i System, Beckman Coulter. Аналитичните качества на липидните и липопротеинните измервания съответстват на препоръчителните критерии на NCEP (The US National Cholesterol Education Program) за аналитична точност и обща грешка (11).

Общоприетите критерии за дислипидемия са съгласно National Cholesterol Education Programme (NCEP) guidelines (11), които са утвърдени и в поредицата Препоръки на International Diabetes Federation в периода 2005-2011 г. (12,13,14):

- Хиперхолестеролемия $\geq 5,2$ mmol/l
- Хипертриглицеридемия – ТГЛ $\geq 1,7$ mmol/l
- Нисък HDL-холестерол при мъже $<1,03$ mmol/l и при жени $<1,3$ mmol/l
- Висок LDL-холестерол $\geq 3,4$ mmol/l

Статистически анализ на данните

Статистическите обработки са направени със SPSS 13.0. Дескриптивен анализ е направен за определяне на базисните характеристики на изследваната популация. Извършен е описателен анализ с помощта на групировки по един или няколко признака, както и диагностичен анализ за оценка на наличието на статистически значими ефекти чрез проверка на статистически хипотези относно наличие на определена връзка, както и хипотези относно ефекти на променливи, мерени на слаби скали. За оценка на нивото на значимост на определени емпирични характеристики се използват базираните на предположенията относно разпределението на тестваните признаци нива. Като гранична стойност за равнището на значимост се приема 0,05, освен ако не е изрично отбелязана друга стойност.

Резултати и обсъждане

В таблица 2 са представени данните за цялата изследвана група лица относно общия холестерол, HDL-холестерола и триглицеридите (ТГЛ). Разликата е значима за всеки един от изследваните показатели – абнормно срещу нормално ниво, $p < 0,001$. В българската популация честотата на хиперхолестеролемията е 67,8%, на хипертриглицеридемията – 33,9%, а на ниския HDL-холестерол – 32,9%.

Поотделно се представя всеки отделен показател относно евентуалната му връзка с различни фактори – пол, възраст и местоживеене.

Холестерол

От таблицата става ясно, че полът не играе роля върху хиперхолестеролемията. Честотата ѝ е висока и идентична в групата на жените и тази на мъжете – 66,7% респ. 69% (NS). Разпределението между двата пола е с лек превес на жените 52,5% (700/1333) срещу мъжете 47,5% (633/1333), но отново без значима разлика (NS). Немски автори представят популационно изследване, в което намират хиперхолестеролемия ($>5,2$ mmol/l) при 56,6% от мъжете и 60,5% от жените (18-79 г) (15). Следователно и те не установяват полови различия в честотата на хиперхолестеролемията.

Изследователи от Германия установяват, че с напредване на възрастта средното ниво на общия холестерол нараства за двата пола с 23,5% (над 65-годишните срещу 19-30-годишните), като увеличението при мъжете е с 20,5% и при жените с 25,4% (15). В нашето проучване ролята на възрастта е много по-силно изразена. Тя се оказва мощен фактор, който има много силно влияние върху нивото на холестерола. С напредване на възрастта прогресивно нараства и серумното ниво на холестерола. Хиперхолестеролемията е налице при 55,5% (496/895) от лицата

Таблица/Table 2. Разпространение на дислипидемията сред българската популация/*Prevalence of Dyslipidemia among Bulgarian population*

Показател/Parameter	Абнормно ниво/Abnormal level (брой/number, %)*	Нормално ниво/Normal level (брой/number, %)*
Холестерол – общ/ Cholesterol-total	1333 (67,8%) (>5,2mmol/l)	634 (32,2%) (<5,2 mmol/l)
HDL-холестерол/ HDL-cholesterol	648 (32,9%) (<1,3 – жени, <1,03 – мъже))	1319 (67,1%) (>1,3 жени, >1,03 мъже)
ТГЛ/TGL	663 (33,7%) (>1,7 mmol/l)	1304 (66,3%) (<1,7 mmol/l)

* $p < 0,001$ – абнормен срещу нормален параметър

Таблица/Table 3. Роля на пола върху разпространението на хиперхолестеролемията в българска популация*/*Role of sex on prevalence of Hypercholesterolemia in Bulgarian population*

Холестерол/Cholesterol – общ/total (>5,2mmol/l)	Общо/Total	Жени/Females	Мъже/Males
Разпределение на хиперхолестеролемията между двата пола/ <i>Distribution of hypercholesterolemia between two sex</i>	1333/1967 67,8%	700/1333 52,5%	633/1333 47,5%
Честота на хиперхолестеролемията в двата пола – жени респ. мъже/ <i>Prevalence of hypercholesterolemia in female resp. male</i>	1333/1967 67,8%	700/1050 66,7%	633/917 69%
Холестерол/Cholesterol – общ/total (<5,2mmol/l)			
Разпределение на нормохолестеролемията между двата пола/ <i>Distribution of normocholesterolemia between two sex</i>	634/1967 32,2%	349/634 55,1%	284/634 44,9%
Честота на нормохолестеролемията в двата пола – жени респ. мъже/ <i>Prevalence of normocholesterolemia in females – resp. males</i>	634/1967 32,2%	349/1050 33,3%	284/917 31%

*Няма значима разлика между двата пола

в групата на младите (20-44г) и достига 78,9% (423/538) в групата от третата възраст (>60г), $p < 0,001$. Много важно е да се отбележи, че хиперхолестеролемията значимо нараства още в средната възрастова група (45-59г) – 77,5% (414/534) срещу младата група 55,5% (496/895), $p < 0,001$. Тези данни са твърде тревожни и изискват провеждане на системно скринингово изследване на популацията ни още от млада възраст. Факт е, че 55,5% от лицата в тази млада възраст вече имат хиперхолестеролемиа и това налага изграждане на цялостна политика за промяна в режима на хранене - състав на храните, начин на обработка на продуктите, култура на здравословно хранене.

Таблица/Table 4. Роля на възрастта върху разпространението на хиперхолестеролемията в България/*Role of age on distribution of hypercholesterolemia in Bulgaria*

Холестерол/Cholesterol – общ/total (>5.2mmol/l)	Общо/Total	20-44 г*/20-44 y	45-59 г*/45-59 y	≥ 60 г*/≥ 60 y
Разпределение на хиперхолестеролемията между трите възрастови групи/ <i>Distribution of hypercholesterolemia between three age groups</i>	1333/1967 67,8%	496/1333 37,2%	414/1333 31,1%	423/1333 31,7%
Честота на хиперхолестеролемията в трите възрастови групи/ <i>Prevalence of hypercholesterolemia in each age group</i>	1333/1967 67,8%	496/895 55,5%*	414/534 77,5%*	423/538 78,6%*
Холестерол/Cholesterol – общ/total (<5,2mmol/l)				
Разпределение на нормохолестеролемията между трите възрастови групи/ <i>Distribution of normocholesterolemia between three age groups</i>	634/1967 32,2%	399/634 62,9%	120/634 19%	115/634 18,2%
Честота на нормохолестеролемията в трите възрастови групи/ <i>Prevalence of normocholesterolemia in each age group</i>	634/1967 32,2%	399/895 44,5%	120/534 22,5%	115/538 21,4%

* $p < 0,001$ – млади срещу другите две възрастови групи

Таблица/Table 5. Роля на местоживеенето върху разпространението на хиперхолестеролемията в българска популация*/*Role of place of living on distribution of hypercholesterolemia in Bulgarian population*

Холестерол/Cholesterol - общ/total (>5.2mmol/l)	Общо/Total	Голям град - ГГ/Town	Малък град - МГ/Small town	Село/Village
Разпределение на хиперхолестеролемията между жителите на трите типа селища/ <i>Distribution of hypercholesterolemia between three place of living</i>	1333/1967 67,8%	647/1333 48,5%	310/1333 23,3%	376/1333 28,2%
Честота на хиперхолестеролемията в трите типа селища/ <i>Prevalence of hypercholesterolemia in each place of living</i>	1333/1967 67,8%	647/965 67%	310/467 66,5%	376/535 70,3%
Холестерол/Cholesterol – общ/total (<5,2mmol/l)				
Разпределение на нормохолестеролемията между жителите на трите типа селища/ <i>Distribution of normocholesterolemia between three place of living</i>	634/1967 32,2%	318/634 50,2%	156/634 24,6%	159/634 25,1%
Честота на нормохолестеролемията в трите типа селища/ <i>Prevalence of normocholesterolemia in each place of living</i>	634/1967 32,2%	318/965 33%	156/467 33,5%	159/535 29,7%

*Няма значима разлика според мястото на живеене

От горната таблица 5 става ясно, че местоживеенето не играе роля върху нивото на общия холестерол. Популацията и в Големия град и в селата има идентична честота на хиперхолестеролемиа – 67% (647/965) срещу 70,3% (376/535), NS. Изводът от тези данни е, че усилията за промяна в хранителните навици и култура на населението се отнасят за градско и селско население т.е. за цялата популация.

HDL-холестерол

В групата на жените честотата на нисък HDL-холестерол е значимо по-висока при сравнение с групата на мъжете – 35,8% (376/1050) срещу 29,7% (272/917), $p < 0,004$. Връзката между нисък HDL-холестерол и женския пол се потвърждава и от други автори (9). В немско проучване, обаче, констатациите са обратните. Нисък HDL-холестерол се установява при около 22,9% от изследваните и при това 5 пъти по-често при мъжете (15).

Има ли влияние факторът възраст върху серумното ниво на HDL-холестерола се представя в таблица 7.

Таблица/Table 6. Роля на пола върху разпространението на ниския HDL-холестерол в българска популация/*Role of sex on distribution of low HDL-cholesterol in Bulgarian population*

HDL-холестерол/HDL-cholesterol (<1,3-жени/females,<1,03 мъже/males)	Общо/Total	Жени*/Females	Мъже*/Males
Разпределение на нисък HDL-холестерол между двата пола/ <i>Distribution of low HDL-cholesterol between two sex</i>	648/1967 32,9%	376/648 58%	272/648 42%
Честота на нисък HDL-холестерол в двата пола – жени респ. мъже/ <i>Prevalence of low HDL-cholesterol in females, resp. males</i>	648/1967 32,9%	376/1050 35,8%*	272/917 29,7%*
HDL-холестерол/HDL-cholesterol (>1,3-жени/females, >1,03-мъже/males)			
Разпределение на нормален HDL-холестерол между двата пола/ <i>Distribution of normal HDL-cholesterol between two sex</i>	1319/1967 67,1%	674/1319 51,1%*	645/1319 48,9%
Честота на нормален HDL-холестерол в двата пола – жени респ. Мъже/ <i>Prevalence of normal HDL-cholesterol in females, resp. males</i>	1319/1967 67,1%	674/1050 64,2%	645/917 70,3%

* $p < 0,004$ – жени срещу мъже

Таблица/Table 7. Роля на възрастта върху разпространението на нисък HDL-холестерол в България*/*Role of age on distribution of low HDL-cholesterol in Bulgarian population*

HDL-холестерол/HDL-Cholesterol (<1,3-жени, <1,03-мъже)	Общо/Total	20-44 г 20-44 y	45-59 г 45-59 y	≥60 г ≥60 y
Разпределение на нисък HDL-холестерол между трите възрастови групи/ <i>Distribution of low HDL-cholesterol between three age groups</i>	648/1967 45,5%	314/648 48,5%	161/648 24,8%	173/648 26,7%
Честота на нисък HDL-холестерол във всяка от трите възрастови групи/ <i>Prevalence of low HDL-cholesterol in each age group</i>	648/1967 32,9%	314/895 35,1%	161/534 30,1%	173/538 32,2%
HDL-холестерол/HDL-Cholesterol (>1,3 – жени/females, >1,03 – мъже/males)				
Разпределение на нормален HDL-холестерол между трите възрастови групи/ <i>Distribution of normal HDL-cholesterol between three age groups</i>	1319/1967 67,1%	581/1319 44%	373/1319 28,3%	365/1319 27,7%
Честота на нормален HDL-холестерол във всяка от трите възрастови групи/ <i>Prevalence of normal HDL-cholesterol in each age group</i>	1319/1967 67,1%	581/895 64,9%	373/534 69,1%	365/538 67,8%

*Няма значима разлика според възрастта.

Оказва се, че възрастта не играе роля върху нивото на HDL-холестерола. Абсолютно идентични са нивата му в трите възрастови групи, както в спектъра на нормално ниво, така и в спектъра на намалено ниво. Следователно трябва да заключим, че възрастта не играе роля по отношение на този показател в липидната обмяна. Немски изследователи също не установяват промяна в средното ниво на HDL-холестерола в отделните възрастови група. Те също заключават, че възрастта не оказва влияние върху HDL-холестерола (15).

Остава да се проучи влиянието на фактора местоживеене върху нивото на HDL-холестерола и данните представяме в таблица 8.

Таблица/Table 8. Роля на местоживеенето върху разпространението на нисък HDL-холестерол сред българска популация/Role of place of living on distribution of low HDL-cholesterol in Bulgarian population

HDL-холестерол/HDL-cholesterol (<1,3 – жени/females, <1,03 – мъже/males)	Общо/Total	Голям град - ГГ/Town	Малък град - МГ/Small town	Село/Village
Разпределение на нисък HDL-холестерол между жителите на трите селища/ <i>Distribution of low HDL-cholesterol between three place of living</i>	648/1967 32,9%	292/648 45,1%	174/648 26,9%	182/648 28,1%
Честота на нисък HDL-холестерол в трите типа селища/ <i>Prevalence of low HDL-cholesterol in each place of living</i>	648/1967 32,9%	292/965 30,3%*	174/467 37,2%	182/535 34%
HDL-холестерол/HDL-Cholesterol (>1,3 – жени/females, >1,03 – мъже/males)				
Разпределение на нормален HDL-холестерол между жителите на трите типа селища/ <i>Distribution of normal HDL-cholesterol between three place of living</i>	1319/1967 67,1%	673/1319 51%	293/1319 22,2%	353/1319 26,8%
Честота на нормален HDL-холестерол в трите типа селища/ <i>Prevalence of normal HDL-cholesterol in each place of living</i>	1319/1967 67,1%	673/965 69,7%*	293/467 62,7%	353/535 66%

* $p < 0,02$ – в ГГ са значимо повече лицата с нормално ниво HDL-cho, но няма значима разлика в нивото му между типовете селища

Оказва се, че в Големите градове значимо по-често е налице нормално ниво на HDL-холестерол, отколкото е честотата на намаленото му ниво – 69,7% (673/1319) срещу 30,3% (292/965), $p < 0,02$. Не се установява значима разлика в нивата на HDL-холестерола между отделните типове селища. Очевидно местоживеенето не е фактор със значима сила, която да оказва влияние върху нивото на HDL-холестерола.

ТГА

Полът играе значима роля върху нивото на ТГА. При мъжете честотата на хипертриглицеридемията е значимо по-честа в сравнение с жените – 46,9% (430/917) срещу 22,2% (233/1050), $p < 0,001$. Този факт изисква при мъжете скрининговото изследване на липидите задължително да включва и изследване на триглицеридите. Подобно е и изследването на индийски изследователи. Те установяват, че при жените има по-висока честота на дислипидемия (общ холестерол, нисък HDL-холестерол), но не и на хипертриглицеридемия, която е по-честа сред мъжете (9).

Ролята на възрастта се представя в следващата таблица 10.

Хипертриглицеридемията е значимо по-честа във втората и третата възрастови групи в сравнение с младата възрастова група – 39,7% (212/534) респ. 39,2% (211/538) срещу 26,8% (240/895), $p < 0,001$. Очевидно с напредване на възрастта рискът от този тип липидно нарушение нараства и изисква целенасочен контрол. Изследване върху индийска популация, обаче не показва връзка между хипертриглицеридемията и напредването на възрастта. Такава връзка авторите намират само с хиперхолестеролемията. За този параметър се очертава и връзка с градското местоживеене и по-високия доход (9). Именно факторът местоживеене ще се проучи относно евентуалното му влияние върху честотата на хипертриглицеридемията (таблица 11).

Таблица/Table 9. Роля на пола върху разпространението на хипертриглицеридемията в България/*Role of sex on distribution of hypertriglyceridemia in Bulgarian population*

ТГЛ/TGL (>1,7mmol/l)	Общо/Total	Жени/Females	Мъже/Males
Разпределение на повишени ТГЛ между двата пола/ <i>Distribution of hypertriglyceridemia between two sex</i>	663/1967 33,7%	233/663 35,1%	430/663 64,9%
Честота на повишени ТГЛ в двата пола – жени респ. мъже/ <i>Prevalence of hypertriglyceridemia in females, resp. males</i>	663/1967 33,7%	233/1050 22,2%*	430/917 46,9%*
ТГЛ/TGL (<1,7 mmol/l)			
Разпределение на нормални ТГЛ между двата пола/ <i>Distribution of normotriglyceridemia between two sex</i>	1304/1967 66,3%	817/1304 62,7%	487/1304 37,3%
Честота на нормални ТГЛ в двата пола – жени респ. мъже/ <i>Prevalence of normotriglyceridemia in females, resp. males</i>	1304/1967 66,3%	817/1050 77,8%	487/917 53,1%

* $p < 0,001$ – между двата пола

Таблица/Table 10. Роля на възрастта върху разпространението на хипертриглицеридемията в българска популация/
Role of age on distribution of hypertriglyceridemia in Bulgarian population

ТГЛ/TGL (>1,7mmol/l)	Общо/Total	20-44 г 20-44 y	45-59 г 45-59 y	≥60 г >60 y
Разпределение на повишени ТГЛ между трите възрастови групи/ <i>Distribution of hypertriglyceridemia between three age groups</i>	663/1967 33,7%	240/663 36,2%	212/663 32%	211/663 31,8%
Честота на повишени ТГЛ във всяка въз- растова група/ <i>Prevalence of hypertriglyceride- mia in each age group</i>	663/1967 33,7%	240/895 26,8%*	212/534 39,7%*	211/538 39,2%*
ТГЛ/TGL (<1,7 mmol/l)				
Разпределение на нормални ТГЛ между трите възрастови групи/ <i>Distribution of normotriglyceridemia between three age groups</i>	1304/1967 66,3%	655/1304 50,2%	322/1304 24,7%	327/1304 25,1%
Честота на нормални ТГЛ във всяка въз- растова група/ <i>Prevalence of normotriglyce- ridemia in each age group</i>	1304/1967 66,3%	655/895 73,2%	322/534 60,3%	327/538 60,8%

* $p < 0,001$ между младата и другите две възрастови групи

Местожибееенето не се оказва фактор, който да играе някаква роля върху нивото на триглицеридите. И в трите типа селища честотата на хипертриглицеридемията е идентична и засяга около 32-36% от населението.

Ако трябва да обобщим ролята на трите фактора – пол, възраст, местожибееене върху липидните нарушения в българска популация, ще заявим следното:

1. Полът е силен фактор за два липидни показателя – ТГЛ и HDL-холестерола.

- Честотата на хипертриглицеридемията е двойно по-висока при мъжете в сравнение с жените – 46,9% срещу 22,2%, $p < 0,001$.

- Честотата на нисък HDL-холестерол е значимо по-висока при жените в сравнение с мъжете – 35,8% срещу 29,7%, $p < 0,004$.

2. Възрастта е силен фактор за два липидни показателя – общ холестерол и ТГЛ.

- Честотата на хиперхолестеролията е значимо повишена още в средната възрастова група (45-59г) и прогресивно нараства в третата възрастова група (>60г) при сравнение с младата възрастова група (20-44г) – 77,5% респ. 78,6% срещу 55,5%, $p < 0,001$.

- Честотата на хипертриглицеридемията също е повишена още в средната възрастова група, но се затържда на същото ниво и в трета-

Таблица/Table 11. Роля на местоживеенето върху разпространението на хипертриглицеридемията в България*/Role of place of living on distribution of hypertriglyceridemia in Bulgarian population

ТГЛ/TGL (>1,7mmol/l)	Общо/ Total	Голям град - ГГ/Town	Малък град - МГ/Small town	Село/ Village
Разпределение на хипертриглицеридемията между жителите на трите селища/ Distribution of hypertriglyceridemia between three place of living	663/1967 33,7%	315/663 47,5%	155/663 23,4%	193/663 29,1%
Честота на хипертриглицеридемията в трите типа селища/Prevalence of hypertriglyceridemia in each place of living	663/1967 33,7%	315/965 32,6%	155/467 33,2%	193/535 36,1%
ТГЛ/TGL (<1,7 mmol/l)				
Разпределение на нормални ТГЛ между жителите на трите селища/Distribution of normotriglyceridemia between three place of living	1304/1967 66,3%	650/1304 49,8%	312/1304 23,9%	342/1304 26,2%
Честота на нормални ТГЛ в трите типа селища/Prevalence of normotriglyceridemia in each place of living	1304/1967 66,3%	650/965 67,4%	312/467 66,8%	342/535 63,9%

*Няма значима разлика между различните селища

та възрастова група – 39,7% респ. 39,2% срещу 26,8% в младата възрастова група, $p < 0,001$.

• Нарушенията в нивото на HDL-холестерола не зависят от възрастта.

3. Местоживеенето всъщност се оказва, че не играе никаква съществена роля върху нивото на липидите. Само в Големите градове се отбелязва значимо по-висока честота на нормално

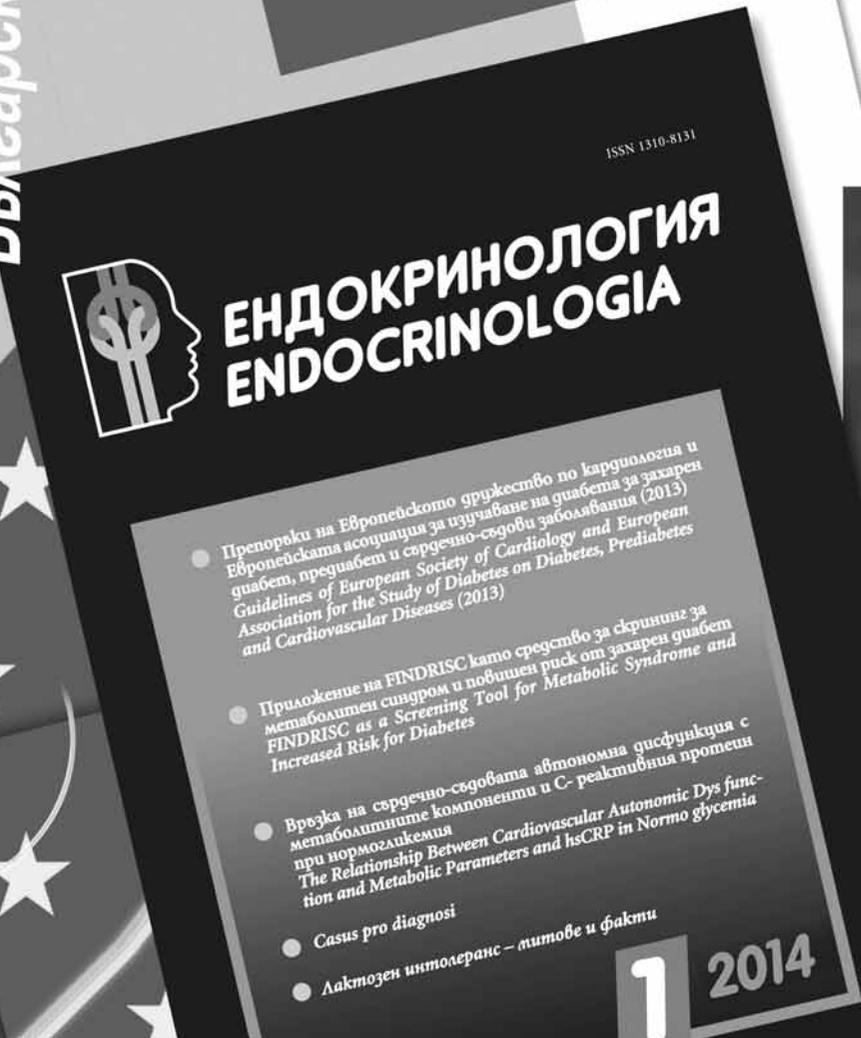
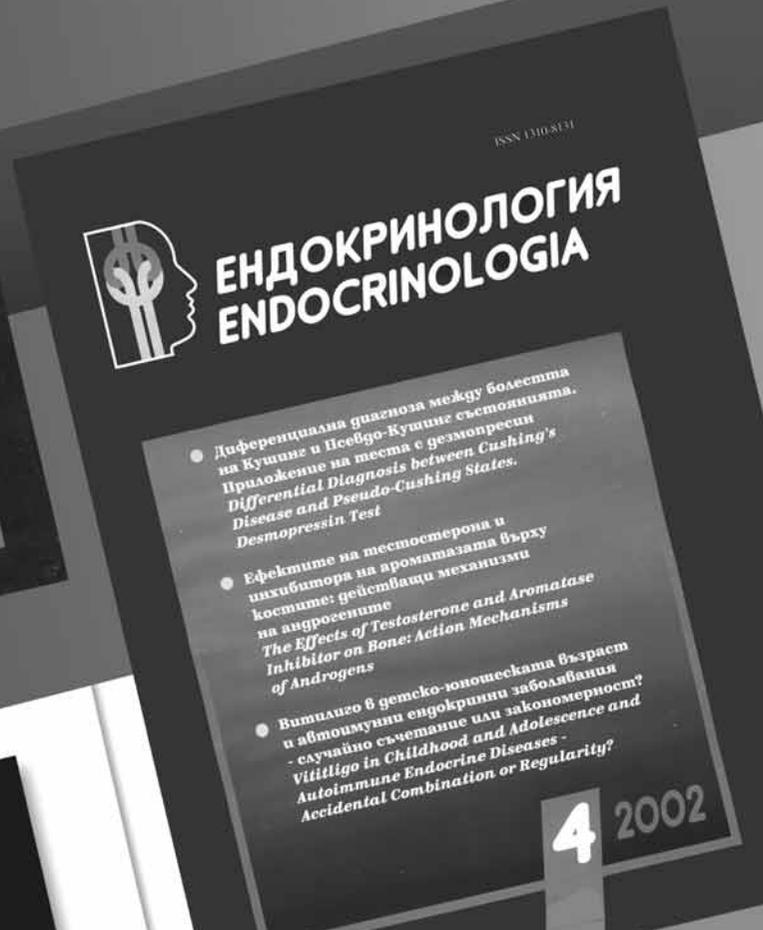
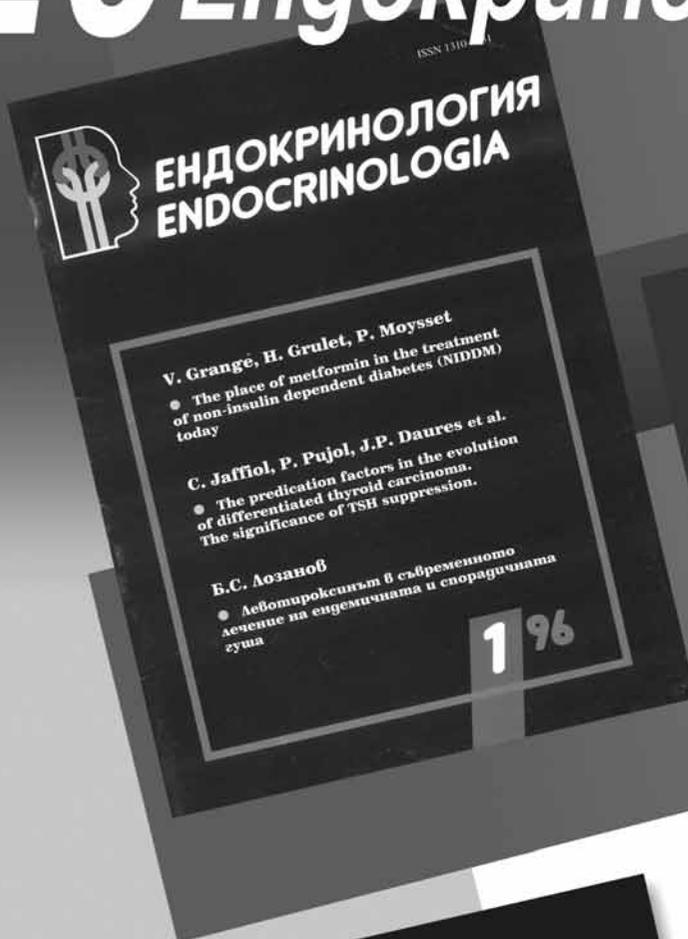
ниво HDL-холестерол – 69,7% срещу нисък HDL-холестерол – 30,3%, $p < 0,02$.

Заклучение: Имайки предвид съществената роля на дислипидемията върху атеросклерозата и сърдечно-съдовите заболявания и смъртност, здравеопазната система трябва да насочи вниманието си към популационно изследване на холестерол и ТГЛ след 40-годишна възраст.

References

1. Yuanxiu Huang, Lin Gao, Xiaoping Xie, Seng Chuen Tan. Epidemiology of dyslipidemia in Chinese adults: meta-analysis of prevalence, awareness, treatment and control. *Population Health Metrics* 2014,12-28,2-9.
2. Pisciotta L, Bertolini S, Pende A. Lipoproteins, stroke and statins. *Curr Vasc Pharmacol* 2013, [Epub ahead of print].
3. WHO 2009. Global health risks mortality and burden of disease attributable to selected major risks. *World Health Organization*, Geneva.
4. Laurent Laforest, Baishali M. Ambegaonkar, Thierry Souchet et al. *Vascular Health and Risk management* 2012;8,247-254.
5. Elena Tragni, Alessandro Filippi, Manuela Casula et al. Risk factors distribution and cardiovascular disease prevalence in the Italian population: The CHECK study. *Open Journal of Epidemiology*, 2012,2,90-100.
6. Saud N. AlSifri, WaelAlmahmeed, Sami Azar et al. Results of the Dyslipidemia International Study (DYSIS)-Middle East: Clinical Perspective on the Prevalence and Characteristics of Lipid Abnormalities in the Setting of Chronic Statin Treatment. *Plos One* 2014, Vol 9, Issue 1, e84350.
7. Laurent Laforest, Baishali M. Ambegaonkar, Thierry Souchet et al. Mixed dyslipidemias in primary care patients in France. *Vascular Health and Risk management* 2012;8,247-254.
8. Yuanxiu Huang, Lin Gao, Xiaoping Xie, Seng Chuen Tan. Epidemiology of dyslipidemia in Chinese adults: meta-analysis of prevalence, awareness, treatment and control. *Population Health Metrics* 2014,12-28,2-9.
9. Shashank R. Joshi, Ranjit Mohan Anjana, Mohan Deepa et al. Prevalence of Dyslipidemia in Urban and Rural India: The ICMR-INDIAB Study. *PLOS ONE*, May 2014, Vol 9, Issue 5, e96808.
10. **Национален статистически институт.** 17^{мо} Национално преброяване на населението в България, 1-28 февруари 2011 (<http://censusresults.nsi.bg/Census/Reports/2/2/R1.aspx>).
11. 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* 285:2486-2497,2001.
12. **International Diabetes Federation:** Global Guideline for Type 2 Diabetes, 2005.
13. **International Diabetes Federation.** IDF Diabetes Atlas, 4th edn. Brussels, Belgium: *International Diabetes Federation*, 2009.
14. **International Diabetes Federation.** IDF Diabetes Atlas, 5th edn. Brussels, Belgium: *International Diabetes Federation*, 2011.
15. Scheidt-Nave C, Du Y, Knopf H. et al. Prevalence of dyslipidemia among adults in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS 1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitschutz* 2013 May; 56(5-6):661-7.

20 години списание Ендокринология



Българско дружество по ендокринология *Bulgarian Society of Endocrinology*

Списание
ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ISSN 1310-8131

Journal
ENDOCRINOLOGIA ISSN 1310-8131

Адрес на редакционната колегия:

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

Editorial Board address for correspondence:

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

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

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

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

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

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

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

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

Структурата на статиите трябва да отговаря на следните изисквания:

Титулна страница

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

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

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

Резюме

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

Основен текст

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

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

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

Title page

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

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

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

Abstract

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

Main text

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

Tables and figures

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

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

Таблицы и илюстрации

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

Книгопис

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

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

References

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

Examples

Reference to a journal article:

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

If the original cited paper is in Bulgarian:

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

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

Примери:

Статия от списание:

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

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

Глава (раздел) от книга:

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

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

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

References to a book chapter:

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

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

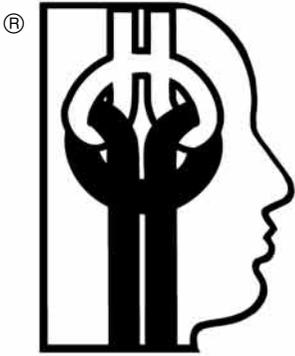
Address for sending the manuscripts and other editorial correspondence

Editorial Board Address for Correspondence:

Clinical Center of Endocrinology,
„Acad. Iv. Penchev“, University Hospital, 2
Zdrave Str., 1431 Sofia, Bulgaria;
Prof. Maria Orbetzova, *Editor in Chief*
Tel (+359) 2-895 6001; Fax 02-987 4145;
Mobile (+359) 887771322
E-mail: morbetzova@abv.bg

Адрес на редакционната колегия:

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



ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

ENDOCRINOLOGIA

Списание
на Българското дружество
по ендокринология
към СНМД в България

Journal
of the Bulgarian Society
of Endocrinology (BSE)

Главен редактор

Проф. д-р Мария ОРБЕЦОВА, гм

Редактор на английския текст

Джеф ТОМАС

Отговорен редактор

Румен НИНОВ

© Първа корица и графичен дизайн

Румен НИНОВ

Editor-in-chief

Prof. Maria ORBETZOVA, MD PhD

English language editor

Jeff THOMAS

Art director Rumen NINOV

© *Cover&Design* Rumen NINOV

Технически секретар

Маргарита СЛАВЧЕВА

E mail: mora4a2@abv.bg

Tehcnical secretary

Margarita SLAVCHEVA

E mail: mora4a2@abv.bg

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

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

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

• SCOPUS Elsevier
Bibliographic Databases (since
2001)

• EMBASE
• Bulgarian Citation Index
(since 1996)

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

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