



# ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGIA

Списание  
на Българското дружество  
по ендокринология  
(БДЕ)

Journal  
of the Bulgarian Society  
of Endocrinology  
(BSE)

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

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

**Редакционна колегия:**

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

**Editorial Board:**

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

**Редакционен съвет:**

Г. Кирилов, Ж. Геренова, Ил. Атанасова, И.  
Даскалова, К. Цачев, Т. Хаджиева, Т. Сечанов,  
Ив. Цинликов

**Advisory Board:**

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

**Международен научен съвет:**

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

**International Scientific Board:**

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

Ñî èñàí èàòî ñà èí ääéñèðà î ò/The journal is indexed by:

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

Ñî èñàí èà

# ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

том XIV, книжка 4, 2009

## Съдържание

**Редакционна статия** ..... 202

### Оригинални статии

**Н. Стойнев, Б. Рукова, В. Димова, С. Хаджидекова, Д. Николова,  
Д. Тончева, Ц. Танкова**

Повишена експресия на COL3A1, IL4, PDGFA и RXRA в периферната кръв у лица с новооткрит захарен диабет тип 2 и артериална хипертония ..... 204

**Вера Карамфилова, Владимир Христов, Здравко Каменов**

Благоприятен ефект от омега-3 полиненаситени мастни киселини при лекувани със статини пациенти със захарен диабет ..... 211

**Борисова А-М, Шинков А, Ковачева Р, Атанасова И, Асланова Н, Вуков М.**

Артериална хипертония при болни с хипотиреоидизъм и при болни със захарен диабет тип 2 ..... 220

**Енчо Енчев**

Оценка на полови хормони и костна минерална плътност при мъже с тип 1 захарен диабет ..... 229

### Обзори

**Соня Галчева**

Масна тъкан – структура, функции, теории за възпаление ..... 237

**Соня Галчева**

Метаболитна и възпалителна активност на мастната тъкан при затлъстяване ..... 245

**Указания за авторите** ..... 253

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

• Elsevier Bibliographic Databases, (SCOPUS) Netherlands • Library, National Institute of Infectious Diseases, Tokio  
• Nagasaki University Medical Library, Nagasaki • ВИНТИ/РАН-МинНауке России, Москва  
• Державна Наукова Медична Библиотека, Київ

ISSN 1310-8131

Journal

# ENDOCRINOLOGIA

volume XIV, number 4, 2009

## Contents

**Editorial article** ..... 202

### Originale articles

**N. Stoynev, B. Rukova, V. Dimova, S. Hadjidekova, D. Nikolova, D. Toncheva, T. Tankova**

Increased Expression of COL3A1, IL4, PDGFA and RXRA in Peripheral Blood of Subjects with Newly-Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus and Arterial Hypertension ..... 204

**Vera Karamfilova, Vladimir Christov, Zdravko Kamenov**

Beneficial Effect of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Diabetic Patients Treated With Statins ..... 211

**Borissova AM, Shinkov A, Kovatcheva R, Atanassova I, Aslanova N, Vukov M.**

Arterial Hypertension Among the Patients with Hypothyroidism and Among the Patients with Diabetes Mellitus Type 2 ..... 220

**Encho Enchev**

Evaluation of Sex Hormone Levels and Bone Mineral Density in Men With Type 1 Diabetes ..... 229

### Reviews

**Sonya Galcheva**

Adipose Tissue – Structure, Functions and Inflammatory Hypotheses ..... 237

**Sonya Galcheva**

Metabolic and Inflammatory Activity of the Adipose Tissue in Obesity ..... 245

**Instructions to Authors** ..... 253

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

УВАЖАЕМИ КОЛЕГИ,

Списание „ЕНДОКРИНОЛОГИЯ“, което е официално научно издание на Българското дружество по ендокринология, навърши 14 години от излизане на първия си брой през 1996 г. Както е прието, това е една възраст на утвърждаване (confirmation) и настъпила зрялост. През този период списанието е излизало редовно всеки 3 месеца или по 4 броя годишно – всичко 56 книжки с общ обем близо 4,000 страници, със съдържание 25 – 30 научни статии за всяка издателска година.

Повечето от публикуваните статии представляват оригинални научни разработки на български автори, работещи в различни сфери на ендокринологията и в различни университетски центрове на страната. Те са базата за оценяване научната продукция на съответните звена и конкретно на тяхните автори при процедури за присъждане на научни степени и звания от съответните специализирани научни съвети към ВАК.

Стриктно са спазвани критериите, на които трябва да отговаря всяка статия, рецензирана от един или повече водещи специалисти в съответната област. Едно от основните изисквания е всички базданни, включени в таблиците, графиките и схемите, да бъдат означени на два езика, български и английски, освен титула и резюмето. Това дава възможност чуждестранните автори да се запознаят по-подробно с резултатите, обосноваващи направените изводи и научните приноси на разработките.

Известно е, че сп. „Ендокринология“ фигурира в каталозите на всички големи библиотеки в България, разпространява се чрез международния книгообмен в над 10 международни научни институции и се индексират в няколко авторитетни реферативни агенции, включително в най-голямата агенция „SCOPUS“ (Amsterdam), където фигурират само 6 от общо 98 български научни издания. Това голямо признание показва засилен интерес към постиженията на Българската ендокринологична школа, много от които са цитирани в научната литература.



Списание „Ендокринология“ има определена роля в непрекъснатото следдипломно обучение на специалистите чрез публикуваните научни обзори върху актуални проблеми на науката и практиката в различни области на ендокринологията. Същото се отнася и за определени раздели на оригиналните статии, в които собствените резултати се интерпретират в светлината на последните научни постижения. През последните две години тиражът на списанието беше значително увеличен във връзка със задължителното абониране на всички членове на Българското дружество по ендокринология.

Редакционната колегия изразява признателност на спонсорите, които чрез рекламни материали на различни фармацевтични продукти дават допълнителна информация за ендокринологичната практика и участват във финансиране на списанието.

**На всички колеги пожелавам през новата 2010 година крепко здраве, благополучие и успехи в попрището!**

Искрено Ваш  
Проф. д-р Боян Лозанов,  
Главен редактор

DEAR COLLEAGUES,

The „ENDOCRINOLOGIA“ journal, an official scientific edition of the Bulgarian Society of Endocrinology, turned 14 years of its first number back in 1996. As is accepted to state, this is an age of confirmation and maturity. During that period the journal came out regularly every three months or 4 numbers annually – a total of 56 with the global volume of some 4,000 pages and 25 – 30 scientific articles for each year of the edition.

Most of the articles carried in the journal are original research developments by Bulgarian authors working in different fields of endocrinology and at various university centres of the country. They represent the basis of assessing the scientific output of the respective units and their authors in particular in procedures to adjudge

scientific degrees and titles by the corresponding scientific councils with the Higher Attestation Committee of Bulgaria. There has always been strict observance of the criteria to be met by each article reviewed by the leading specialists in the respective sphere. One of the major requirements is for all databases included in the tables, graphs and diagrams, to be indicated in two languages – Bulgarian and English. This gives the foreign authors the opportunity to become familiar in a greater detail with the results supporting the conclusions and the scientific contributions of the developments.

It is known that the „Endocrinologia“ journal figures in the catalogues of all mayor libraries in Bulgaria. It is distributed through the international book exchange to more than ten scientific institution in the world and is indexed by several reference agencies including the biggest one – „SCOPUS“ in which are included only 6 of a total 98 Bulgarian editions in medicine. This great recognition shows an increasing interest in the achievements of the Bulgarian school of endocrinology, many of which are cited in the scientific literature abroad.

The „Endocrinology“ journal has a great role in the ongoing post-graduated education of specialists by means of research reviews published on topical problems of science and clinical practice in different endocrinology fields. The same refers to some part of the original articles where proper results are interpreted in the light of the latest scientific achievements.

For the last two years the circulation of the journal has gone considerably in relation to the mandatory subscription of all members of the Bulgarian Society of Endocrinology.

The editors acknowledge the contribution of the sponsors who, through advertising various pharmacological products, give additional information concerning the endocrinological practice and take part in the Journal's financial backing.

Addressing all colleagues, I wish everybody lots of health, prosperity and professional successes in the New Year 2010.

Sincerely yours,  
Prof. Boyan Lozanov, MD, PhD  
Editor-in-chief



## Повишена експресия на COL3A1, IL4, PDGFA и RXRA в периферната кръв у лица с новооткрит захарен диабет тип 2 и артериална хипертония (предварително съобщение)

Н. Стойнев<sup>1</sup>, Б. Рукова<sup>2</sup>, В. Димова<sup>2</sup>, С. Хаджидекова<sup>2</sup>, Д. Николова<sup>2</sup>,  
Д. Тончева<sup>2</sup>, Ц. Танкова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Клиника по Диабетология, Клиничен Център по Ендокринология,  
Медицински Университет, София

<sup>2</sup> Катедра по Медицинска Генетика, Медицински Университет, София

## Increased Expression of COL3A1, IL4, PDGFA and RXRA in Peripheral Blood of Subjects with Newly-Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus and Arterial Hypertension (preliminary report)

N. Stoynev<sup>1</sup>, B. Rukova<sup>2</sup>, V. Dimova<sup>2</sup>, S. Hadjidekova<sup>2</sup>, D. Nikolova<sup>2</sup>, D. Toncheva<sup>2</sup>,  
T. Tankova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Diabetology, Clinical Center of Endocrinology, Medical University Sofia

<sup>2</sup> Department of Medical Genetics, Medical University Sofia

### Резюме

**Цел** на настоящето предварително проучване е да се изследва експресията на панел от 84 гена в периферната кръв на лица с новооткрит захарен диабет тип 2 и новооткрита артериална хипертония, в сравнение с новооткрит захарен диабет тип 2 без хипертония.

**Материал и методи:** Изследвани са общо 10 лица от двата пола (8 мъже и 2 жени), на средна възраст  $45,2 \pm 14,37$  години,

### Abstract

**Aim:** The aim of this preliminary study is to evaluate the expression of 84 genes in peripheral blood of patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus and newly diagnosed hypertension in comparison with normotensive subjects with newly diagnosed type 2 diabetes.

**Material and methods:** Ten subjects (8 males and 2 females), of mean age  $45,2 \pm 14,37$  years, are included in the study – 5 subjects with newly diagnosed type 2 diabetes and newly

---

от които 5 лица с новооткрит захарен диабет тип 2 и новооткрита артериална хипертония, и контролна група от 5 лица с новооткрит захарен диабет тип 2 без наличие на артериална хипертония.

За оценка на артериалното налягане е използвано 24-часово амбулаторно мониториране на артериалното налягане (Oscar, SunTech Medical Instruments, USA) – измерването на артериалното налягане е през 15-минутен интервал през деня (07,00-22,00) и през 30-минутен интервал през нощта (22,00-07,00).

Генната експресия в периферна кръв е изследвана с Human Atherosclerosis RT<sup>2</sup> Profiler™ PCR Array.

**Резултати:** При сравняване на лицата със захарен диабет и артериална хипертония с лица със захарен диабет без хипертония се установява повишена експресия на 4 гена – COL3A1, IL4, PDGFA и RXRA.

**Изводи:** Според резултатите от нашето проучване до настоящия момент, при лицата със захарен диабет и нелекувана артериална хипертония в периферната кръв се наблюдават повишени нива на експресия на COL3A1, IL4, PDGFA и RXRA в сравнение с нормотензивни лица с диабет тип 2. Необходимо е изследването на по-голям брой лица за потвърждаване на получените данни.

---

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** хипертония, захарен диабет тип 2, генна експресия, real-time PCR

---

## Въведение

Артериалната хипертония е два пъти по-честа при пациенти със захарен диабет, отколкото в популацията без диабет. Около 60-70% от пациентите със захарен диабет тип 2 са с хипертония. Освен това пациентите с есенциална хипертония са с повишена склонност към развитие на диабет тип 2. От средата на 90<sup>те</sup> години се

диагностицират хипертония, и контролна група от 5 лица с новооткрит захарен диабет тип 2 без наличие на хипертония.

Twenty four-hour ambulatory blood pressure monitoring (Oscar, SunTech Medical Instruments, USA) was used to measure arterial blood pressure on 15-minute intervals during the day (07-22h) and at 30-minute intervals at night (22-07h).

Gene expression in peripheral blood is evaluated by Human Atherosclerosis RT<sup>2</sup> Profiler™ PCR Array.

**Results:** The subjects with both type 2 diabetes and hypertension demonstrate increased expression of 4 genes – COL3A1, IL4, PDGFA and RXRA – in comparison with subjects with type 2 diabetes without hypertension.

**Conclusion:** According to the results of our study at this stage, subjects with type 2 diabetes and untreated hypertension have higher levels of expression of COL3A1, IL4, PDGFA and RXRA than normotensive subjects with diabetes. The data need to be evaluated by further investigation.

---

**KEY WORDS:** hypertension, type 2 diabetes mellitus, gene expression, real-time PCR

---

правят опити за идентифициране на гени – надеждни маркери за риска от развитие на хипертония (1). Идентифицирани са множество кандидат-гени, но в част от случаите резултатите на различни изследователи са противоречиви. Оказва се, че някои гени корелират с риска от хипертония само в определени популации или етнически групи (2,3). Постоянно се търсят нови кандидат-гени и нови мутации във вече

идентифицираните. Има данни, че някои от установените като „свързани с хипертонията гени“ (гени за ангиотензин 1-конвертиращ ензим, ангиотензиноген, NOS3 и др.) корелират и с риска от развитие на инсулинова резистентност (4). Артериалната хипертония при захарен диабет е важен рисков фактор за развитие на основните усложнения на заболяването – диабетна микроангиопатия, невропатия и макроангиопатия. Съчетаването на захарен диабет и артериална хипертония значително увеличава сърдечно-съдовия риск.

Цел на настоящето проучване е да се изследва експресията на панел от 84 гена в периферната кръв на лица с новооткрит захарен диабет тип 2 и новооткритата артериална хипертония, в сравнение с лица с новооткрит захарен диабет тип 2 без хипертония.

### Материал и методи

Изследвани са общо 10 лица от двата пола (8 мъже и 2 жени), на средна възраст  $45,2 \pm 14,37$  години, от които 5 лица с новооткрит захарен диабет тип 2 и новооткритата артериална хипертония, и контролна група от 5 лица с новооткрит захарен диабет тип 2 без наличие на артериална хипертония. Всички участници са включени в проучването след подписване на информирано съгласие.

Никой от участниците в изследването няма предварително установена артериална хипертония и никой не приема антихипертензивни лекарства, дори назначени по друг повод. За оценка на артериалното налягане е използвано 24-часово амбулаторно мониториране на артериалното налягане (Oscar, SunTech Medical Instruments, USA) – измерването на артериалното налягане е през 15-минутен интервал през деня (07,00-22,00) и през 30-минутен интервал през нощта (22,00-07,00). Използвани са следните прагови стойности за поставяне на диагноза хипертония – 130/80 mmHg за средните 24-часови стойности, 135/85 mmHg

за средните дневни стойности и 120/70 mmHg за средните нощни стойности.

За експресионен анализ е използвана тотална РНК, изолирана от периферна кръв. Пробата е взета стерилно – по 3 ml във вакуумни контейнери, съдържащи K<sub>3</sub>EDTA, като антикоагулант. РНК е изолирана с QIAamp RNA Blood MiniKit според инструкциите на производителя.

Количествената оценка на РНК е извършена спектрофотометрично (Спектрофотометър NanoDrop ND 1000).

Качеството на РНК е оценено с агарозна гел-електрофореза. Проведена е обратна транскрипция на 37°C за 2 часа с помощта на случайни хексамери. От получената тотална РНК са взети по 2µg за всяка реакция. За обратната транскрипция е използван кит High Capacity Reverse Transcription Kit -2x Reverse Transcription Master Mix (N #4368814, Applied Biosystems), съобразно протокола на производителя (PCR-машината Techne TC-412).

Q-PCR се провежда на ABI PRISM 7500 Sequence Detection System; Perkin-Elmer Applied Biosystems, Foster City, CA.

Анализът е проведен с RT2 Real-time™ SYBR Green/Rox PCR master mix. Използвана е 96-ямкова плака RT<sup>2</sup> Profiler™ PCR Arrays Human Atherosclerosis според инструкциите на производителя. Тя включва набор от 84 гена, пряко свързани с образуването на атеросклеротични плаки, 5 „housekeeping“ гена, както и три контролни РНК фрагмента. Тези гени участват в процесите на кръвосъсирване и циркулация, клетъчна адхезия, липиден транспорт и метаболизъм. Включени са и гени от отговора на оксидативен стрес, клетъчния растеж, пролиферацията и апоптозата. (Табл.1) Статистическият анализ на получените резултати е направен с RT<sup>2</sup> Profiler PCR Array System (N #1022A, Version 3.3, SuperArray Bioscience Corporation) съгласно инструкциите на производителя.

Сигнификантна разлика в експресията се приема при минимум 4-кратно повишение/понижение в експресията спрямо прие-

Таблица 1. Изследвани гени с Human Atherosclerosis PCR array  
 Table 1. Genes studied with Human Atherosclerosis PCR array

<b>Отговор на стрес/Response to Stress:</b>
<p><b>Inflammatory Response:</b> CCL2, CCL5, CCR1, CCR2, IL1R1, IL1R2, ITGB2, NFKB1, NOS3, SELE, SPP1, TNF.</p> <p><b>Response to Oxidative Stress:</b> APOE, CCL5, SOD1.</p> <p><b>Response to Pests, Pathogens or Parasites:</b> CCL2, CCR2, CSF2, FN1, IL4, ITGB2, TNF.</p> <p><b>Response to Virus:</b> CCL5, IFNAR2, TNF.</p> <p><b>Response to Wounding:</b> CCR1, CCR2, CTGF, FN1, PDGFB, TNF, VWF.</p> <p><b>Other Genes Related to Stress Response:</b> IFNG, PPARG, VEGFA.</p>
<b>Апоптоза/Apoptosis:</b>
<p><b>Anti-apoptosis:</b> BCL2, BCL2A1, BCL2L1, BIRC3, CCL2, CFLAR, FAS (TNFRSF6), IL1A, IL2, NFKB1, SERPINB2, SPP1, TGFB1, TNF, TNFAIP3.</p> <p><b>Induction of Apoptosis:</b> APOE, BAX, BID, CFLAR, FAS (TNFRSF6).</p> <p><b>Other Genes Related to Apoptosis:</b> IL5, ITGB2.</p>
<b>Коагулация и кръвообращение/Blood Coagulation and Circulation:</b>
<p><b>Blood Coagulation:</b> FGA, ITGA2, LPA, SERPINE1.</p> <p><b>Circulation:</b> APOA1, APOB, APOE, COL3A1, ELN, ENG, LPA, LPL, NPY.</p> <p><b>Platelet Activation:</b> PDGFA, PDGFB, PDGFRB, VWF.</p> <p><b>Regulation of Blood Pressure:</b> ACE, FGA.</p>
<b>Агхезионни молекули/Adhesion Molecules:</b>
<p><b>Cell-cell Adhesion:</b> CD44, CDH5, ICAM1, ITGB2, SELE, SELL, TNF, VCAM1, VEGFA.</p> <p><b>Cell-matrix Adhesion:</b> CD44, ITGA2, ITGA5, ITGAX, ITGB2, SPP1.</p> <p><b>Other Genes Involved in Adhesion:</b> CCL2, CCL5, CCR1, CTGF, ELN, ENG, FN1, LAMA1, SELPLG, THBS4, TNC, VWF.</p>
<b>Екстрацелуларни молекули/Extracellular Molecules:</b>
<p><b>ECM Protease Inhibitors:</b> LPA, SERPINB2, SERPINE1.</p> <p><b>ECM Proteases:</b> ACE, MMP1, MMP3.</p> <p><b>Extracellular Matrix (ECM) Structural Constituents:</b> COL3A1, ELN, FN1.</p> <p><b>Other Extracellular Molecules:</b> ADFP, APOA1, APOB, APOE, CCL2, CCL5, CSF2, CTGF, FGA, FGF2, HBEGF (DTR), IFNAR2, IFNG, IL1A, IL2, IL3, IL4, IL5, LAMA1, LIF, LPL, NPY, PDGFA, PDGFB, SPP1, THBS4, TNC, VEGFA, VWF.</p>
<b>Липиден транспорт и метаболизъм/Lipid Transport and Metabolism:</b>
<p><b>Cholesterol Metabolism:</b> ABCA1, APOA1, APOB, APOE, IL4, LDLR.</p> <p><b>Fatty Acid Metabolism:</b> FABP3, LPL, PPARA, PTGS1.</p> <p><b>Lipid Transport:</b> ABCA1, APOA1, APOB, APOE, FABP3, LDLR, LPA, LPL, MSR1.</p> <p><b>Lipoprotein Metabolism:</b> APOA1, APOE, LDLR, LPL.</p> <p><b>Steroid Metabolism:</b> NR1H3, PPARA, PPARD, PPARG, RXRA.</p> <p><b>Other Genes Related to Lipid Metabolism:</b> ADFP, APOE, LPA.</p>

**Таблица 1.** Изследвани гени с Human Atherosclerosis PCR array

**Table 1.** Genes studied by Human Atherosclerosis PCR array

<b>Клетъчен растеж и полиферация/Cell Growth and Proliferation:</b>
<p><b>Growth Factors and Receptors:</b> CSF2, KDR, PDGFRB, SPP1.  <b>Negative Regulation of Cell Proliferation:</b> BCL2, FABP3, IL1A.  <b>Positive Regulation of Cell Proliferation:</b> CSF1, FGA, FGF2, HBEGF (DTR), IL2, IL3, IL5, IL6, IL7, LIF, VEGFA.  <b>Regulation of the Cell Cycle:</b> FGF2, IL1A, PDGFA, PDGFB, TGFB1, TGFB2, VEGFA.  <b>Other Genes Involved in Cell Growth and Proliferation:</b> CTGF, ELN, IFNG, IL4, NPY.</p>
<b>Регулатори на транскрипцията/Transcription Regulators:</b>
<p><b>Nuclear Receptors:</b> NR1H3, PPARA, PPARD, PPARG, RXRA.  <b>Other Transcription Regulators:</b> EGR1, KLF2, NFKB1, TNF, TNFAIP3.</p>

**Таблица 2.** Гени с повишена експресия при лица със захарен диабет и артериална хипертония, в сравнение с лица със захарен диабет без хипертония

**Table 2.** Over-expressed genes in subjects with diabetes mellitus and hypertension in comparison to subjects with diabetes mellitus without hypertension

Позиция Position	Обозначение Gene Symbol	Fold Regulation	RT2 Catalog
B08	COL3A1	4,4333	PPH00439E
D05	IL4	8,794	PPH00565A
F01	PDGFA	8,8764	PPH00217B
F08	RXRA	8,4351	PPH01244E

**Таблица 3.** Експресия на COL3A1, IL4, PDGFA и RXRA в индивидуалните експресионни профили при лица със захарен диабет и артериална хипертония, в сравнение с лица със захарен диабет без хипертония

**Table 3.** Expression of COL3A1, IL4, PDGFA and RXRA in individual expression profiles of subjects with diabetes mellitus and hypertension in comparison with subjects with diabetes mellitus without hypertension

Пациент Patient	COL3A1	IL4	PDGFA	RXRA
№ 1	Повишена <i>Increased</i>	Повишена <i>Increased</i>	Без разлика <i>no difference</i>	Без разлика <i>no difference</i>
№ 2	Без разлика <i>no difference</i>	Повишена <i>Increased</i>	Повишена <i>Increased</i>	Повишена <i>Increased</i>
№ 3	Понижена <i>decreased</i>	Без разлика <i>no difference</i>	Повишена <i>Increased</i>	Повишена <i>Increased</i>
№ 4	Без разлика <i>no difference</i>	Без разлика <i>no difference</i>	Без разлика <i>no difference</i>	Без разлика <i>no difference</i>
№ 5	Повишена <i>Increased</i>	Без разлика <i>no difference</i>	Повишена <i>Increased</i>	Без разлика <i>no difference</i>

тата за контролна група.

## Резултати

При сравняване на лицата със захарен диабет и артериална хипертония с лица със захарен диабет без хипертония се установява повишена експресия на 4 гена – COL3A1, IL4, PDGFA и RXRA. (Табл. 2) По отношение на останалите гени разликите не достигнаха зададеното ниво на статистическа значимост.

Съпоставянето на генната експресия при отделните лица от групата с диабет и хипертония със средната стойност на експресията при контролната група показва, че сигнификантно повишена експресия на COL3A1 се наблюдава при 2 лица, съпоставена с контролната група, повишена експресия на IL4 се наблюдава при 2 лица, повишена експресия на PDGFA – при 3 лица, повишена експресия на RXRA – при 2 лица. (Табл. 3)

## Обсъждане

Идентифицираните 4 гена са от различни функционални пътища, свързани с развитието на атеросклероза.

Генът COL3A1 кодира продукцията на колаген тип III- $\alpha$ 1, един от основните типове колаген в състава на съдовата стена. Повишена експресия на COL3A1 при условия на повишено вътресъдово налягане е установена единствено при експериментален модел на повишено артериално налягане в малкия кръг на кръвообращението при прасета (5). До момента не са публикувани данни за промяна в експресията на COL3A1 при лица с диабет.

Генът IL4 кодира продукцията на интерлевкин 4, цитокин, отговорен за индуциране на диференциация на „наивните“ Т-хелперни клетки, както и за индуциране на Т- и В-клетъчна пролиферация. При опити с трансгенни мишки, въвеждането на плазмид с IL4 ген има протективен ефект спрямо развитието на аутоимунен инсулит (6). До момента не са публикувани данни

за изследване на експресията на IL4 при захарен диабет тип 2. Няма литературни данни за нивата на експресия на IL4 при лица с артериална хипертония.

Генът PDGFA кодира продукцията на тромبوцитен растежен фактор алфа. Няколко проучвания показват повишени експресионни нива при лица със захарен диабет и диабетна нефропатия в сравнение с лица със захарен диабет без нефропатия (7, 8). До момента не е установявана разлика в експресията при лица с диабет в сравнение със здрави лица. В литературата няма данни за изследване на генната експресия на PDGFA при лица с артериална хипертония.

Генът RXRA кодира продукцията на ретиноид X-рецептор алфа, плейотропен нуклеарен рецептор, който може да се комбинира в димери с други рецепторни протеини. До момента няма публикувани данни за промяна в експресията на RXRA при захарен диабет и при артериална хипертония.

Повишената експресия на тези 4 гена, асоциирана с наличието на артериална хипертония, предполага тяхната потенциална стойност като генетични маркери за стратификация на риска от развитие на хипертония.

## Изводи

Според резултатите от нашето проучване до настоящия момент, при лицата със захарен диабет тип 2 и нелекувана артериална хипертония в периферната кръв се наблюдават повишени нива на експресия на COL3A1, IL4, PDGFA и RXRA в сравнение с нормотензивни лица с диабет тип 2. За преценка на потенциалната стойност на тези гени като маркери за риска от артериална хипертония е необходимо изследване на по-голям брой лица.

## Благодарносту / Acknowledgements

*Това изследване е финансирано с изследователски грант от Съвета по Медицинска Наука към Медицински Университет – София, договор № 17Д, 2008г.*

## КНИГОПИС/REFERENCES

1. Hingorani AD, Brown MJ Identifying the genes for human hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11:575-586.
2. Glavnik N, Petrovic C M235T polymorphism of the angiotensinogen gene and insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-1 converting enzyme gene in essential arterial hypertension in Caucasians. *Fol Biol (Praha)* 2007; 53:69-70.
3. Komiya I, Yamada T, Takara M, Asawa T, Shimabukuro M, Nishimori T, Takasu N Lys173Arg and -344T/C variants of CYP11B2 in Japanese patients with low-renin hypertension. *Hypertension* 2000; 35:699-703.
4. Guo X, Cheng S, Taylor KD, Cui J, Hughes R, Quinones MJ, Bulnes-Enriques I, De La Rosa R, Aurea G, Yang H, Hsueh W, Rotter JI Hypertension genes are markers for insulin sensitivity and resistance. *Hypertension* 2005; 45:799-803. .
5. Medhora M, Bousamra M 2nd, Zhu D, Somberg L, Jacobs ER. Upregulation of collagens detected by gene array in a model of flow-induced pulmonary vascular remodeling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002 Feb;282(2):H414-22.
6. Rehman KK, Trucco M, Wang Z, Xiao X, Robbins PD. AAV8-mediated gene transfer of interleukin-4 to endogenous beta-cells prevents the onset of diabetes in NOD mice. *Mol Ther.* 2008 Aug;16(8):1409-16. Epub 2008 Jun 17.
7. Langham RG, Kelly DJ, Maguire J, et al. Over-expression of platelet-derived growth factor in human diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2003 Jul;18(7):1392-6.
8. Uehara G, Suzuki D, Toyoda M, et al. Glomerular expression of platelet-derived growth factor (PDGF)-A, -B chain and PDGF receptor-alpha, -beta in human diabetic nephropathy. *Clin Exp Nephrol.* 2004 Mar;8(1):36-42.

### АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Николаї Стойнев  
Клиника по Диабетология, Клиничен Център  
по Ендокринология,  
Ул. „Здраве“ №2, София 1431  
e-mail: niki\_stoynev@abv.bg

### ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Dr. Nikolay Stoynev, MD  
Department of Diabetology, Clinical Center  
of Endocrinology,  
2 Zdrave Str., Sofia 1431, Bulgaria  
e-mail: niki\_stoynev@abv.bg

## Благоприятен ефект от омега-3 полиненаситени мастни киселини при лекувани със статини пациенти със захарен диабет

Вера Карамфилова, Владимир Христов, Здравко Каменов

Клиника по Ендокринология, УМБАЛ „Александровска“,  
Медицински университет – София

## Beneficial Effect of Omega–3 Polyunsaturated Fatty Acids in Diabetic Patients Treated With Statins

Vera Karamfilova, Vladimir Christov, Zdravko Kamenov

Clinic of Endocrinology, „Alexandrovskа“ Hospital, Medical University – Sofia, Bulgaria

### Резюме

В практиката често се наблюдават случаи на комбинирани дислипидемии, при които монотерапията със статини не води до достатъчна корекция на триглицеридите и HDL. Особено съществен е този проблем при пациенти със захарен диабет (ЗД). Добре известен е неблагоприятният ефект на ниските нива на HDL, който е независим рисков фактор за сърдечно-съдови заболявания.

**Цел** на настоящото проучване беше да се оцени ефекта върху липидния профил от добавянето на омега-3 полиненаситени мастни киселини (О-ЗПНМК) към провежданата базисна терапия със статини с пер-

### Abstract

In clinical practice there are frequently observed cases of combined dyslipidemia, when monotherapy with statins does not result in sufficient correction of triglycerides and HDL. This problem is essential for patients with diabetes. Well-known is the unfavorable effect of the low levels of HDL, which is an independent risk factor for cardiovascular disorders.

**The aim** of this study was to evaluate the effect of by adding of omega-3 polyunsaturated fatty acids to the current basic therapy with statins on the lipid profile in patients with persisting hypertriglyceridemia.

систираща хипертриглицеридемия.

**Пациенти и методи:** В това проспективно проучване бяха включени 10 души (мъже/жени = 6/4) на средна възраст  $52,6 \pm 10,4$  г. със ЗД тип 2 с давност от 1 до 23 г., на лечение със статини в стабилна доза от поне една година. О-3ПНМК (Триомега, Borola) в доза 1500 мг дневно се добави към лечението със статин за срок от три месеца, без да се правят допълнителни диетични интервенции. Преди и след приложението на Триомега бяха регистрирани следните показатели: телесно тегло, ИТМ, обиколки на талията (Т) и ханша (Х), телесен състав (импедансен метод), артериално налягане, липиден и кръвно-захарен профил, HbA<sub>1c</sub>, ASAT, ALAT, GGT, AP, СРК, CRP, фибриноген.

**Резултати:** След лечението се установи сигнификантно намаление на триглицеридите спрямо изходните стойности ( $2,5 \pm 1,1$  спрямо  $3,8 \pm 1,4$ ;  $p < 0,001$ ), талията ( $103,6 \pm 15,2 / 106,4 \pm 15,7$  см), отношението Т/Х ( $0,93 \pm 0,07 / 0,96 \pm 0,06$ ), HbA<sub>1c</sub> ( $5,7 \pm 1,0 / 6,6 \pm 0,9\%$ ), КЗ на гладно ( $6,4 \pm 1,1 / 7,3 \pm 1,5$  ммол/л) – за всички  $p < 0,05$  и повишение на HDL ( $1,1 \pm 0,3 / 1,0 \pm 0,2$  ммол/л;  $p < 0,01$ ).

**Заключение:** Добавянето на О-3ПНМК към базисната терапия със статин е (1) ефективен способ за постигане на цялостен контрол на липидния профил при пациенти със ЗД тип 2 и дислипидемия, който не може да се повлияе само със статини и (2) способства за подобряване на гликемичния контрол.

---

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** омега-3 полиненаситени мастни киселини, дислипидемия, захарен диабет тип 2, статини

---

**Patients and methods:** In this prospective study were involved 10 patients (male/female = 6/4) at average age  $52,6 \pm 10,4$  years with diabetes type 2, treated with statins at a stable dose for at least 1 year. Omega-3 polyunsaturated fatty acids (Triomega, Borola) at a daily dose of 1500 mg was added to the treatment with statins for three months, without other life-style interventions (diet, physical activity etc.). Before and after the treatment with Triomega the following parameters were evaluated: body weight, BMI, waist (W) and hip (H) circumferences, body composition and fat content (impedance method), blood pressure, lipid and blood sugar profiles, HbA<sub>1c</sub>, ASAT, ALAT, GGT, AP, СРК, CRP, fibrinogen.

**Results:** A significant decrease of triglycerides ( $2,5 \pm 1,1$  vs.  $3,8 \pm 1,4$ ;  $p < 0,001$ ), waist circumference ( $103,6 \pm 15,2$  vs.  $106,4 \pm 15,7$  cm), W/H ratio ( $0,93 \pm 0,07$  vs.  $0,96 \pm 0,06$ ), HbA<sub>1c</sub> ( $5,7 \pm 1,0$  vs.  $6,6 \pm 0,9\%$ ), fasting plasma glucose ( $6,4 \pm 1,1$  vs.  $7,3 \pm 1,5$  mmol/l) – all  $p < 0,05$  and increase of HDL ( $1,1 \pm 0,3$  vs.  $1,0 \pm 0,2$  mmol/l;  $p < 0,01$ ) were observed after the treatment.

**Conclusion:** The addition of omega-3 polyunsaturated fatty acids to the basic therapy with a statin is (1) an effective approach to achieve adequate control on the lipid profile in patients with diabetes type 2 and dyslipidemia, which can not be reached only by statins, and (2) contribute to on improvement in the glucemic control.

---

**KEY WORDS:** omega-3 polyunsaturated fatty acids, dyslipidemia, diabetes mellitus type 2, statins.

---

Днес сърдечно-съдовите заболявания (ССЗ) са водеща причина за смъртност. ЗД се асоциира с повишен риск за развитие и смъртност от ССЗ. Една от причините за

този повишен риск е дислипидемията, която е изключително честа при това заболяване. Атерогенният липиден профил при ЗД се характеризира с хиперхолестероле-

мия при нисък HDL и/или хипертриглицеридемия. Според съвременните консенсусни становища, лечението на дислипидемията при ЗД трябва да бъде по-агресивно – както при вторична профилактика на съдови инциденти, тъй като ЗД се счита за еквивалент на вече налично ССЗ. Това означава, че медикаментозната терапия се включва при по-ниски стойности на липидните показатели и се провежда с нарастваща интензивност до достигане на по-ниски техни таргетни нива от тези при здравите лица.

Най-често лечението се започва със статин, което се препоръчва на практика при всеки диабетик. Комплексният характер на дислипидемията много често не позволява да бъдат достигнати таргетните нива на всички параметри при приложение само на статин. „Проблемни“ за статиновата монотерапия са ниският HDL и високите триглицериди, които представляват сериозен „остатъчен риск“. Една от стъпките, която може да бъде предприета в такива случаи е добавянето на фибрат. Ние потърсихме алтернативна възможност на тази комбинация.

През последните години интересът към полиненаситените мастни киселини значително нарастна. Това се свързва преди всичко с влиянието им върху ССЗ, което бе потвърдено в множество големи международни проучвания (1-4).

Едни от най-ранните данни са свързани с обсервационни студии, показващи по-ниска честота на ССЗ при ескимосите в сравнение със скандинавци (5-8). Установена е понижена тромбоцитна активност и удължено време на кървене в сравнение с контролната група. Това се свързва преди всичко с ескимоската диета, която е много богата на риба и рибни продукти, съдържащи полиненаситени мастни киселини и най-вече ейкозапентаенова (ЕПК) и докозахексаенова киселини (ДХК) (9). Такава корелация между консумацията на риба и понижена смъртност от ССЗ е установена и при други популации, като жителите на Аляска (10), както и сред японците (11,12),

където рибата е традиционна храна.

Диета богата на омега-3 полиненаситени мастни киселини (О-ЗПНМК) води до частично заместване на омега-6 с омега-3 МК в мембранните фосфолипиди на всички клетки, което е свързано с промяна в метаболизма на биологично активните ейкозаноиди – простагландини, тромбокساني и левкотриени, съдържащи дълговерижни МК. О-ЗПНМК понижават тромбоцитната и левкоцитната активност и артериалното налягане, понижават атерогенезата и тромбозата, намаляват плазмените триглицериди и вероятно притежават антиаритмичен ефект (13).

Цел на настоящото проучване беше да се оцени ефекта върху липидния профил от добавянето на О-ЗПНМК към провежданата базисна терапия със статини с персистираща хипертриглицеридемия. Проследихме влиянието на О-ЗПНМК в продължение на 3 месеца върху пациенти със ЗД2 в проспективно проучване с открит и не-рандомизиран дизайн.

## Пациенти и методи

В проучването бяха включени 10 пациенти (мъже/жени = 6/4) на средна възраст  $52,6 \pm 10,4$  г. със ЗД тип 2 с давност от 1 до 23 г., със стабилен контрол на гликемията в рамките на последните три месеца ( $HbA_{1c}$   $6,6\% \pm 0,9$ ). С изключение на един пациент, който беше на диета, всички останали бяха на перорална терапия. На лечение с Метформин – 7 души в доза от 1700 до 3000 мг и на СУП – 2 души. Всички пациенти провеждаха лечение със статини, в стабилна доза от поне една година, която остана непроменена в хода на проследяването.

Към лечението със статин се добави О-ЗПНМК (Триомега, Vorola) в доза 1500 мг дневно за срок от три месеца, без да се правят допълнителни диетични интервенции или други промени в стила на живот. Преди и след приложението на Триомега бяха регистрирани следните показатели: телесно тегло, ИТМ, обиколки на талията (Т)

и ханша (X), телесен състав (импедансен метод), артериално налягане, липиден и кръвно-захарен профили, HbA<sub>1c</sub>, ASAT, ALAT, GGT, AP, CPK, CRP, фибриноген.

Лабораторните изследвания са проведени в Централна клинична лаборатория на Александровска болница, както следва: кръвна захар (венозна плазмена глюкоза) с използване на глюкозо-оксидазен метод, HbA<sub>1c</sub> с HPLC, липиден профил – с ензимен метод, като HDL и LDL са определени директно. Телесният състав беше определен с Body Composition Analyzer TANITA TBF-215, Япон.

Данните бяха обработени със статистическия пакет SPSS 15.0.0. Поради малкия обем на извадката бяха използвани SPSS Exact tests и Wilcoxon signed ranks test. Нивото на значимост за отхвърляне на нулевата хипотеза беше  $p < 0,05$ .

### Резултати

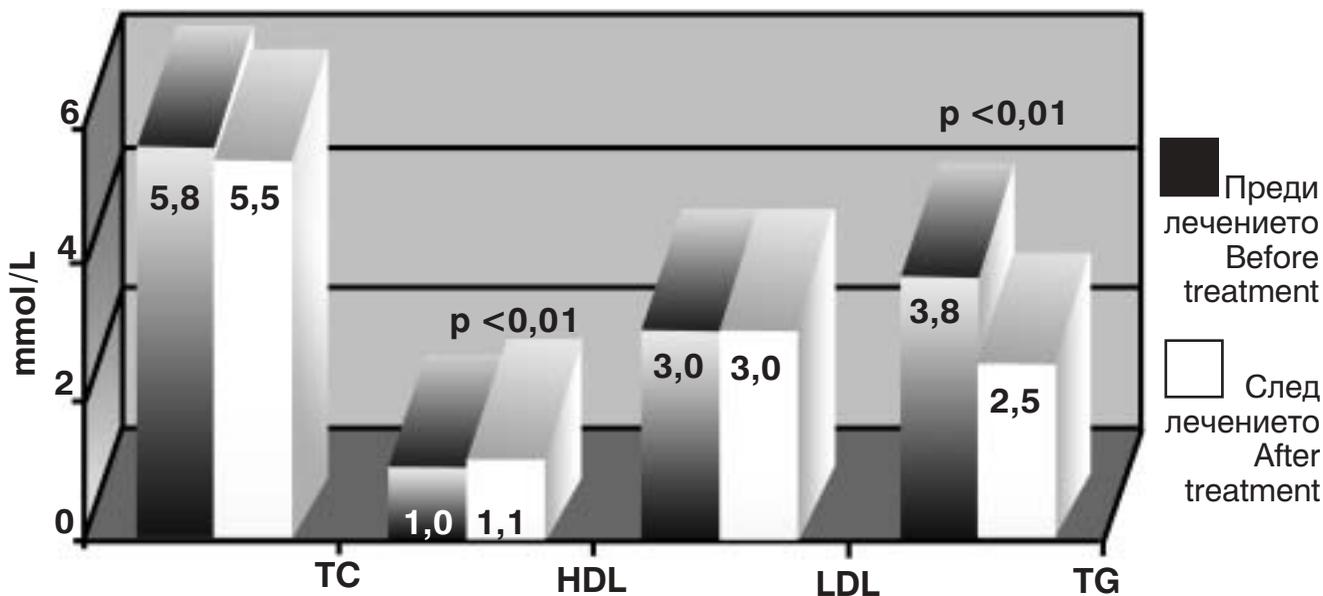
Средната възраст на участниците беше (средна стойност  $\pm$  стандартно отклонение)  $52,6 \pm 10,4$  г., а средният ръст –  $170,9 \pm 11,2$  см. Останалите антропометрични показатели са представени в таблицата.

**Таблица 1.** Антропометрични показатели и артериално налягане на пациентите преди и след лечението с Триомега

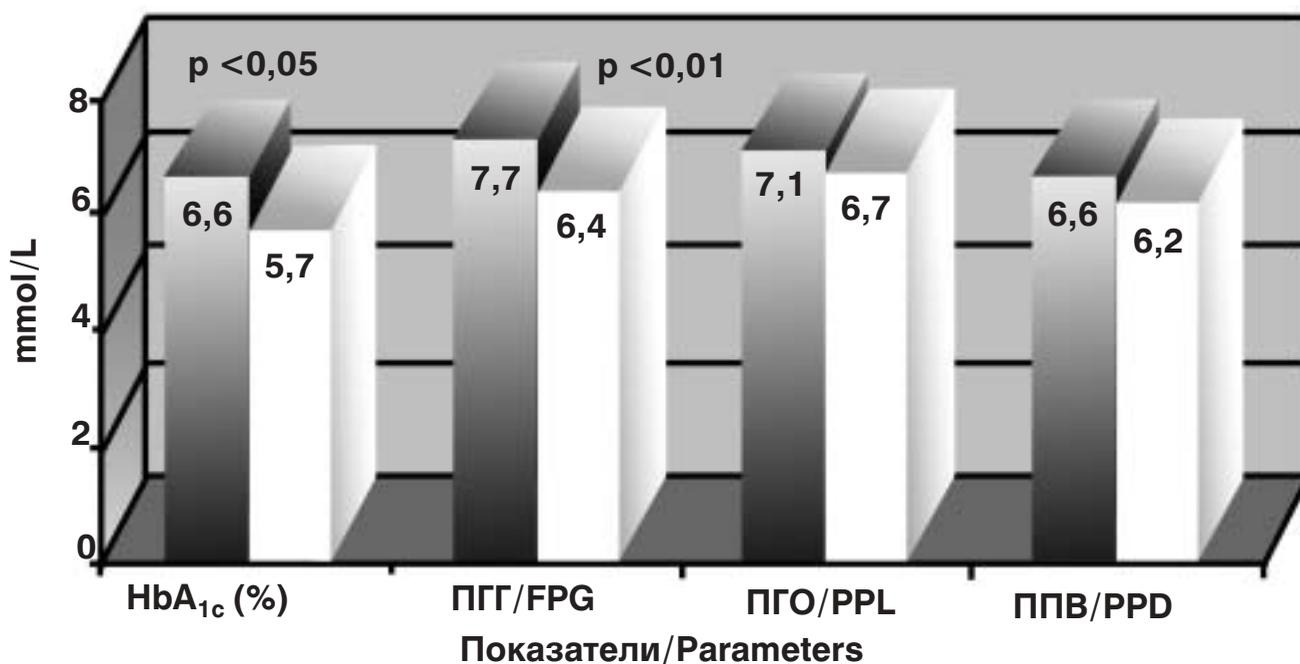
**Table 1.** Anthropometric indices and blood pressure of the patients before and after treatment with Triomega

	<b>Преди лечението</b> <i>Before treatment</i>	<b>След лечението</b> <i>After treatment</i>
<b>Тегло (кг)</b> Weight (kg)	91,2 $\pm$ 26,6	89,7 $\pm$ 26,4
<b>ИТМ (кг/м<sup>2</sup>)</b> BMI (kg/m <sup>2</sup> )	30,7 $\pm$ 5,7	30,1 $\pm$ 5,5
<b>Обиколка на талията (см)</b> Waist circumference (cm)	106,4 $\pm$ 15,7	103,60 $\pm$ 15,2*
<b>Обиколка на ханша (см)</b> Hip circumference (cm)	111,1 $\pm$ 12,9	110,7 $\pm$ 11,7
<b>Съотношение Т/Х</b> W/H ratio	0,96 $\pm$ 0,06	0,93 $\pm$ 0,07*
<b>% мастна тъкан</b> % fat tissue	36,4 $\pm$ 10,1	35,5 $\pm$ 9,6
<b>Систолно АН (ммHg)</b> Systolic blood pressure (mmHg)	130 $\pm$ 12,5	125,0 $\pm$ 7,1
<b>Диастолно АН (ммHg)</b> Diastolic blood pressure (mmHg)	83 $\pm$ 6,7	79,5 $\pm$ 2,8

Данните са представени като средна стойност  $\pm$  стандартно отклонение. \* $p < 0,05$   
Data presented as mean $\pm$ SD. \* $p < 0,05$



**Фигура 1.** Промени в липидните показатели преди и след добавянето на Триомега  
**Figure 1.** Changes in the lipid parameters before and after Triomega addition



■ Преди лечението /Before treatment

□ След лечението /After treatment

**Фигура 2.** Промени в липидните показатели преди и след добавянето на Триомега  
**Figure 2.** Changes in the lipid parameters before and after Triomega addition

ПГГ/FPG – плазмена гликемия на гладно/fasting plasma glucose

ППО/PPL – препрандиална плазмена гликемия преди обяд/preprandial plasma glucose before lunch

ППВ/PPD – препрандиална плазмена гликемия преди вечеря/preprandial plasma glucose before dinner

HbA<sub>1c</sub> е представен в % / HbA<sub>1c</sub> is presented in %

На фигура 1 са сравнени липидните показатели преди и в края на приложението на Триомега, а на фигура 2 са показани промените в гликемичните показатели за същия период. След лечението се установи сигнификантно намаление на триглицеридите спрямо изходните стойности ( $2,5 \pm 1,1 / 3,8 \pm 1,4$ ;  $p < 0,001$ ), талията ( $103,6 \pm 15,2 / 106,1 \pm 16,3$  см), отношението Т/Х ( $0,93 \pm 0,07 / 0,96 \pm 0,06$ ),  $HbA_{1c}$  ( $5,7 \pm 1,0 / 6,6 \pm 0,9\%$ ), КЗ на гладно ( $6,4 \pm 1,1 / 7,3 \pm 1,5$  ммол/л) – за всички  $p < 0,05$  и повишение на HDL ( $1,1 \pm 0,3 / 1,0 \pm 0,2$  ммол/л ;  $p < 0,01$ ).

По отношение на телесния състав, общия холестерол, LDL, постпрандиалната кръвна захар, чернодробните ензими, фибриногена и CRP не се отчетоха значими разлики преди и след приложението на Триомега.

### Обсъждане

Целта на проведеното проучване беше да се тества възможността да се повлияе, който крият неконтролираните високи триглицериди и ниският HDL при пациенти със ЗД2, лекувани системно с LDL-ориентирана статинова терапия. Значимостта на този „остатъчен“ липиден риск при ЗД2 се подкрепя от факта, че въпреки псе по-разширяващата се и на практика вече задължителна терапия със статини при болшинството пациенти със ЗД те имат от три до четири пъти по-голям риск от ССЗ в сравнение с общата популация (14-17). Освен хипергликемията, в патогенетичния комплекс участват и други фактори като обезитет, артериална хипертония, дислипидемия и т.н. Това налага агресивен и многопосочен терапевтичен подход, ориентиран към всички коригиреми рискови фактори. В този аспект полиненаситените мастни киселини имат редица ползи.

Мастните киселини са органични киселини с алифатна верига и карбоксилна терминална група. Алифатната верига може да бъде наситена, т.е. да съдържа само единична връзка или ненаситена, с една

(мононенаситени МК) или повече двойни връзки (полиненаситени МК). Биологичните свойства на МК зависят от дължината на алифатната верига, броя на двойните връзки (степенът на наситеност), тяхната позиция и цис/транс конфигурация. ПНМК принадлежат към две различни групи: омега-6 МК произхождащи от линоленовата киселина като метаболитен прекурсор и омега-3 МК, произхождащи от  $\alpha$ -линоленовата киселина. Тези МК се определят като есенциални за организма и трябва да бъдат доставени с храната. Линоленовата киселина се намира в повечето растителни масла,  $\alpha$ -линоленовата в рапичното олио, орехите, лененото семе, рибеното масло и др.

Омега-6 и омега-3 МК са основен компонент на фосфолипидите в клетъчните мембрани. Те осъществяват своето действие чрез фосфолипаза А2, като се метаболизират чрез циклооксигеназа и липооксигеназа до ейкозаноиди (простагландини, тромбоксани и левкотриени). Повишеният прием на О-ЗПНМК с диетата в сравнение с омега-6, води до релативно понижено на арахидоновата киселина в мембранните фосфолипиди. Това е свързано с понижена продукция на простагландини и благоприятства синтеза на по-слаби такива (например тромбоксан А3, който за разлика от тромбоксан А2, произхождащ от арахидоновата киселина, има минимален тромбоагрегантен и вазоконстриктивен ефект) (18). Резултатът от тази промяна в продукцията на ейкозаноидите е вазодилатация, намалена тромбоцитна агрегация и намаление на възпалението. Повишената синтеза на азотен окис и понижена експресия на цитокини, тъканни и растежни фактори играят важна роля във вазоактивния отговор модулиран от О-ЗПНМК (19).

Чрез контролиране на експресията на различни метаболитни гени, в частност чрез активация на транскрипционни фактори от групата на пероксизом пролифератор-активирани рецептори (PPAR $\gamma$ ), О-ЗПНМК оказват влияние върху клетъчния

растеж и диференциация (20-23), като понижават експресията на гени, включително в липидната синтеза и възпалението и повишават инсулиновата чувствителност. Повишаването на липидната оксидация и термогенезата чрез О-ЗПНМК се свързва с подобряване на глюкозната утилизация, синтезата и складирането на гликоген в скелетната мускулатура (24). О-ЗПНМК контролират експресията на инфламаторни гени свързани с адхезионни молекули, цитокини и растежни фактори, голяма част от които зависят от активацията на нуклеарен фактор  $\kappa\text{B}$ , както и с понижена вътреклетъчна продукция на свободен хидроген пероксид (25). Не на последно място се описват и антиаритмични свойства на О-ЗПНМК, свързани с модулиране на йонните канали (26).

Много епидемиологични проучвания показват значението на хранителните навици в развитието на захарния диабет. В страни, където има повишена консумация на риба и съответно на О-ЗПНМК като Гренландия, ескимоските народи и др., се наблюдава значително по-ниска честота на захарния диабет (27). Най-значим ефект от диета богата на О-ЗПНМК върху липидния профил е понижението на плазмените триглицериди с 20-50%, както при здрави, така и при пациенти с хипертриглицеридемия и ЗД (28). Ефектът е дозозависим и най-голям при 2-3 г дневен прием. Понижаващият ефект на О-ЗПНМК върху триглицеридите е свързан с редукцията на чернодробната синтеза на липопротеини с много ниска плътност (VLDL), както и с повишеното им разграждане.

Повечето наблюдения показват повишаване на HDL-холестерола с 5-10% при недиабетици приемали О-ЗПНМК. Механизмът на този ефект все още не е напълно изяснен. Една от предполагаемите причини е намалението на холестеролестер трансфера (ХЕТ) и повишаванена концентрацията на холестеролестер протеина (29). Този протеин медира трансфера на

холестеролестер в HDL в аро В – съдържащите липопротеини и е един от главните детерминанти на плазмения HDL-холестерол и важен модулатор на качествения и количествения състав на плазмените липопротеини. Понижението на ХЕТ намалява продукцията на атерогенните аро В съдържащи липопротеини.

Промените липидния профил са само една от неблагоприятните проатерогенни промени, които намаляват О-ЗПНМК. По отношение на хемостазата при ЗД1 е установено, че О-ЗПНМК намаляват тромبوцитната реактивност, без промяна в нивата на плазмения фибриноген, както и на другите коагулационни параметри (30,31). При ЗД2 се установява понижено на тромبوцитната агрегация и продукция на тромбоксан А2 при доза от 2,5 г дневно (32). При ЗД2 също така се установява сигнификантно повишение с 21% на PAI-1 след суплментация с 3,0 г дневно с О-ЗПНМК за 8 седмици (33).

Резултатите от това проучване потвърждават благоприятния ефект на О-ЗПНМК в цялостния метаболитен профил на пациентите със ЗД2. Не намерихме аналогични данни в нашата литература. При минимална доза от 1500 мг дневно отчетохме сигнификантно намаляване на и на триглицеридите, както и повишаване на HDL. Намалението на HbA<sub>1c</sub> и кръвната захар на гладно, както и обиколката на талията и производното ѝ отношение талия/ханш предполагат намаляване и на инсулиновата резистентност, но това трябва да се докаже с директно изследване на инсулиновите нива. Повишаването на инсулиновата чувствителност би се явило съществено предимство на О-ЗПНМК в плана на необходимостта от комплексно терапевтично въздействие върху мултифакторния патогенетичен характер на ЗД2 за намаляване на СС риск. Малкият брой участници е сериозно ограничение на проучването. Той не позволи някои тенденции (благоприятно повлияване

на телесния състав и др.) да достигнат статистическа значимост. В този смисъл проучването има по-скоро пилотен характер, налагащ по-нататъшни мащабни и продължителни изследвания.

### Заклучение

Добавянето на омега-3 полиненаситени мастни киселини към базисната терапия със статин е ефективен способ за постигане на цялостен контрол на липидния профил при пациенти със ЗД2 и дислипидемия, който не може да се повлияе само със статини. Най-изявен ефект се наблюдава по отношение на понижаването на триглицеридите и покачването на HDL дори при използваната минимална доза от 1500 мг дневно. Намалението на обиколката на талията, гликемията на гладно и гликирания хемоглобин предполагат намаляване на инсулиновата резистентност и на всички неблагоприятни нейни последици. Получените резултати подкрепят приложението на омега-3 полиненаситени мастни киселини в комплексното лечение на ЗД2.

### КНИГОПИС/REFERENCES

1. Garcia MJ, McNamara PM, Gordon T, Kannel WB: Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population: sixteen year follow-up study. *Diabetes* 23:105-111, 1974
2. Katan MB: Fish and heart disease: what is the real story? *Nutr Rev* 53:228-230, 1995
3. Schmidt EB: Marine n-3 fatty acids and thrombosis. *Thromb Res* 111:9-10, 2003
4. Geelen A, Brouwer IA, Zock PL, Katan MB: Antiarhythmic effects of n-3 fatty acids: evidence from human studies. *Curr Opin Lipidol* 15:25-30, 2004
5. Kromann N, Green A: Epidemiological studies in the Upernavik district, Greenland: incidence of some chronic diseases 1950-1974. *Acta Med Scand* 208:401-406, 1980
6. Dyerberg J, Jorgensen KA: Marine oils and thrombogenesis. *Prog Lipid Res* 21:255-269, 1982
7. Schmidt EB: n-3 fatty acids and the risk of coronary heart disease. *Dan Med Bull* 44:1-22, 1997
8. Bjerregaard P, Mulvad G, Pedersen HS: Cardiovascular risk factors in Inuit of Greenland. *Int J Epidemiol* 26:1182-1190, 1997
9. Bang HO, Dyerberg J, Hjoorne N: The composition of food consumed by Greenland Eskimos. *Acta Med Scand* 200:69-73, 1976
10. Newman WP, Middaugh JP, Propst MT, Rogers DR: Atherosclerosis in Alaska Natives and non-natives. *Lancet* 341: 1056-1057, 1993
11. Hirai A, Terano T, Saito H, Tamura Y, Yoshida S: Clinical and Epidemiological Studies of Eicosapentaenoic Acid in Japan. Champaign, IL, *American Oil Chemistry Society*, 1987
12. Nakamura T, Azuma A, Kuribayashi T, Sugihara H, Okuda S, Nakagawa M: Serum fatty acid levels, dietary style and coronary heart disease in three neighbouring areas in Japan: the Kumihama study. *Br J Nutr* 89:267-272, 2003
13. Caterina R, Madonna R, MD, Bertolotto A, Schmidt E: n-3 Fatty Acids in the Treatment of Diabetic Patients. Biological rationale and clinical data. *Diabetes care* 30: 1012-1026, 2007
14. Pyorala K: Diabetes and coronary heart disease. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh)* 272:11-19, 1985
15. Bierman EL: George Lyman Duff Memorial Lecture: Atherogenesis in diabetes. *Arterioscler Thromb* 12:647-656, 1992

16. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M: Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 339:229–234, 1998
17. Pyorala M, Miettinen H, Laakso M, Pyorala K: Plasma insulin and all-cause, cardiovascular, and noncardiovascular mortality: the 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care* 23:1097–1102, 2000
18. Serhan CN, Arita M, Hong S, Gotlinger K: Resolvins, docosatrienes, and neuroprotectins, novel omega-3-derived mediators, and their endogenous aspirin-triggered epimers. *Lipids* 39:1125–1132, 2004
19. Schmidt EB: Marine n-3 fatty acids and thrombosis. *Thromb Res* 111:9–10, 2003
20. Camejo G: PPAR agonists in the treatment of insulin resistance and associated arterial disease. *Int J Clin Pract* 134 (Suppl.):36–44, 2003
21. Seo T, Blaner WS, Deckelbaum RJ: Omega-3 fatty acids: molecular approaches to optimal biological outcomes. *Curr Opin Lipidol* 16:11–18, 2005
22. Haluzik MM, Haluzik M: PPAR-alpha and insulin sensitivity. *Physiol Res* 55:115–122, 2006
23. Couet C, Delarue J, Ritz P, Antoine JM, Lamisse F: Effect of dietary fish oil on body fat mass and basal fat oxidation in healthy adults. *Int J Obes Relat Metab Disord* 21:637–643, 1997
24. Mori TA, Bao DQ, Burke V, Puddey IB, Watts GF, Beilin LJ: Dietary fish as a major component of a weight-loss diet: effect on serum lipids, glucose, and insulin metabolism in overweight hypertensive subjects. *Am J Clin Nutr* 70:817–825, 1999
25. De Caterina R, Madonna R, Massaro M: Effects of omega-3 fatty acids on cytokines and adhesion molecules. *Curr Atheroscler Rep* 6:485–491, 2004
26. De Caterina R, Madonna R, Zucchi R, La Rovere MT: Antiarrhythmic effects of omega-3 fatty acids: from epidemiology to bedside. *Am Heart J* 146:420–430, 2003
27. Jorgensen ME, Bjeregaard P, Borch-Johnsen K: Diabetes and impaired glucose tolerance among the Inuit population of Greenland. *Diabetes Care* 25:1766–1771, 2002
28. Krauss RM, Eckel RH, Howard B, Appel LJ, Daniels SR, Deckelbaum RJ, Erdman JW Jr, Kris-Etherton P, Goldberg IJ, Kotchen TA, Lichtenstein AH, Mitch WE, Mullis R, Robinson K, Wylie-Rosett J, St Jeor S, Suttie J, Tribble DL, Bazzarre TL: AHA dietary guidelines: revision 2000: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation* 102:2284–2299, 2000
29. Bagdade JD, Ritter M, Subbaiah PV: Marine lipids normalize cholesteryl ester transfer in IDDM. *Diabetologia* 39:487–491, 1996
30. Miller GJ: Effects of diet composition on coagulation pathways. *Am J Clin Nutr* 67: 542S–545S, 1998
31. Landgraf-Leurs MM, Drummer C, Froschl H, Steinhuber R, Von Schacky C, Landgraf R: Pilot study on omega-3 fatty acids in type I diabetes mellitus. *Diabetes* 39:369–375, 1990
32. Axelrod L, Camuso J, Williams E, Kleinman K, Briones E, Schoenfeld D: Effects of a small quantity of omega-3 fatty acids on cardiovascular risk factors in NIDDM: a randomized, prospective, doubleblind, controlled study. *Diabetes Care* 17:37–44, 1994
33. Boberg M, Pollare T, Siegbahn A, Vessby B: Supplementation with n-3 fatty acids reduces triglycerides but increases PAI-1 in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest* 22:645–650, 1992

### АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Вера Карамфилова

Клиника по Ендокринология, УМБАЛ  
„Александровска“  
Г. Софийски 1, София 1431, България  
E-mail: verakaramfilova@hotmail.com

### ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Vera Karamfilova, MD

Clinic of Endocrinology, Alexandrovska University  
Hospital, 1, G. Sofiiski Str., Sofia 1431, Bulgaria  
E-Mail: verakaramfilova@hotmail.com

## Артериална хипертония при болни с хипотиреоидизъм и при болни със захарен диабет тип 2

Борисова А-М, Шинков А, Ковачева Р, Атанасова И, Асланова Н, \*Вуков М.

Университетска болница по ендокринология и геронтология,

Медицински университет – София

\*Национален център по здравна информация, Министерство – София

## Arterial Hypertension Among the Patients with Hypothyroidism and Among the Patients with Diabetes Mellitus Type 2

Borissova A-M, Shinkov A, Kovatcheva R, Atanassova I, Aslanova N, \*Vukov M.

University Hospital of Endocrinology and Gerontology, Medical University – Sofia

\* National Center of Health Informatics, Ministry of Health – Sofia

### Резюме

Добре известни са много от сърдечно-съдовите рискови фактори – артериална хипертония, диабет, хипотиреоидизъм.

**Материал и методи:** В проучването са включени 2415 лица  $\geq 20$ -годишна възраст (1348 жени, на средна възраст  $48,68 \pm 14,4$  години и 1067 мъже, на средна възраст  $46,51 \pm 14,49$  години, NS). Всички участници са попълнили въпросник, подложени са на клинично изследване (височина, тегло, кръвно налягане) и е взета кръв от кубиталната вена след 12-часов глад за hTSH, кръвна захар, oGTT (само при лицата с кръвна захар на гладно между 6,1 и 6,9 mmol/l).

**Резултати:** Хипотиреоидизъм е уста-

### Abstract

Many cardiovascular risk factors have been well recognized – arterial hypertension, diabetes, hypothyroidism.

**Material and methods:** Two thousand four hundred and fifteen subjects  $\geq 20$  years old (1348 female, mean age  $48,68 \pm 14,4$  y and 1067 male, mean age  $46,51 \pm 14,49$  y, NS) were included in the study. All participants filled a questionnaire form, underwent clinical examination (height, waist circumference, blood pressure) and blood was collected for hTSH, blood glucose, oGTT (when the level of fasting blood glucose was between 6,1 and 6,9 mmol/l).

**Results:** Hypothyroidism was confirmed in 152 out of 2404 individuals (6,33%), of whom

новен при 152 от 2404 лица (6,33%), от които 120 от 1348 жени (8,91%) и 32 от 1058 мъже (3,02%), NS. Артериална хипертония е намерена при 53,9% (82/152) от болните с хипотиреоидизъм (в 50,8% – 61/120 от жените и в 65,6% – 21/32 от мъжете).

Захарен диабет тип 2 е доказан при 201 от 2404 индивиди (8,36%), от които 97 от 1339 жени (7,24%) и 104 от 1061 мъже (9,8%),  $p < 0,01$ . Артериалната хипертония е установена в 79,6% (160/201) от болните с диабет (в 83,5% – 81/97 от жените и в 76% – 79/104 от мъжете).

Разпространението на хипертонията сред диабетиците е значимо по-високо в сравнение с недиабетиците в еутиреоидно състояние – 79,6% (160/201) срещу 39,5% (814/2059),  $t=9,872$ ,  $p < 0,001$ . Честотата на хипертонията сред болните с хипотиреоидизъм е значимо по-високо в сравнение с недиабетиците в еутиреоидно състояние – 53,9% (82/152) срещу 39,5% (814/2059),  $t=2,588$ ,  $p < 0,02$ .

**Заклучение:** Остаряването е основният рисков фактор за повишената честота на диабета, хипотиреоидизма и хипертонията, които са основните рискови заболявания за сърдечно-съдовата система. Диабетът и хипотиреоидизмът са еквивалентно отговорни за развитието на сърдечно-съдови заболявания – самостоятелно и заедно с хипертонията.

---

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** диабет, хипотиреоидизъм, хипертония, сърдечно-съдови заболявания

---

## Въведение

Артериалната хипертония (АХ) е едно от заболяванията в света, което нанася големи здравни поражения. Този проблем непрекъснато се задълбочава поради засоряване на населението и поради възмож-

120 of 1348 females (8,91%) and 32 of 1058 males (3,02%), NS. Arterial hypertension was found in 53,9% (82/152) of the patients with hypothyroidism (in 50,8% – 61/120 of females and in 65,6% – 21/32 of males).

Diabetes mellitus type 2 was diagnosed in 201 out of 2404 individuals – 8,36%, of whom 97 of 1339 females (7,24%) and 104 of 1061 of males (9,8%),  $p < 0,01$ . Arterial hypertension was found in 79,6% (160/201) of the patients with diabetes (in 83,5% – 81/97 of females and in 76% – 79/104 of males).

The prevalence of hypertension among diabetics was significantly higher in comparison to euthyroid non-diabetics – 79,6% (160/201) versus 39,5% (814/2059),  $t=9,872$ ,  $p < 0,001$ . The prevalence of hypertension among patients with hypothyroidism was significantly higher in comparison to euthyroid non-diabetics – 53,9% (82/152) versus 39,5% (814/2059),  $t=2,588$ ,  $p < 0,02$ .

**Conclusion:** The aging is the main risk factor for increased prevalence of diabetes, hypothyroidism and hypertension, which are the major risk factors for cardiovascular system. Diabetes and hypothyroidism have equal responsibility for the development of cardiovascular diseases – direct and with relation of hypertension.

---

**KEY WORDS:** diabetes, hypothyroidism, hypertension, cardiovascular diseases

---

ностите за по-продължително въздействие на факторите на околната среда, които допринасят за повишение на кръвното налягане (15).

Хипотиреоидизмът е посочен като една

от причините за вторична хипертония в някои учебници по хипертония. Честотата на хипертонията при хипотиреоидизъм варира в широки граници от 0 до 50% (4, 21, 23). Лицата с хипотиреоидизъм имат повишена съдова резистентност, което може да бъде един от основните патофизиологични механизми за развитие на хипертония при хипотиреоидно състояние (8, 11). Хипотиреоидизмът променя натриевата хомеостаза и именно сол-чувствителната хипертония обичайно е налице при болните с хипотиреоидизъм (16). Тиреоидните хормони действат върху периферните съдове –  $T_3$  е вазодилататор за съдовете гладко-мускулни клетки, а  $T_4$  причинява релаксация на артериолите в скелетните мускули. Това показва, че тиреоидните хормони играят важна роля за съдовата функция. Локалната конверсия на  $T_3$  от  $T_4$  в съдовете клетки има важна роля в поддържането на съдовия тонус. Основание за това ни дава фактът, че тире *iodothyronine deiodinase* е установен в култури от човешки коронарни артерии и в аортни гладко-мускулни клетки (8, 17, 19). Хипертонията е много често налице при болните с тип 2 диабет като засяга над

60% от тях (3). Честотата на хипертонията при диабетици е по-висока в сравнение с тази в общата популация. Патогенезата на хипертонията е различна при двата типа диабет. Симптоматичната бъбречна хипертония обичайно е налице при болните с тип 1 диабет, а есенциалната хипертония в комбинация с бъбречна в 1/3 от случаите е характерна за болните с тип 2 диабет (24).

Целта на настоящото проучване е да се изследва честотата на вторичната хипертония при диабет и хипотиреоидизъм, както и да се определят особеностите ѝ във връзка с възрастта и пола.

### Материал

Две хиляди четиристотин и петнадесет лица  $\geq 20$ -годишна възраст са включени в проучването – 1348 (55,8%) са жените (средна възраст  $48,68 \pm 14,4$  г) и 1067 (44,2%) са мъжете (средна възраст  $46,51 \pm 14,5$  г), NS. Участниците са разделени в три възрастови групи – млада възраст ( $\geq 20-44$  г), средна възраст (45-59 г) и възрастни ( $\geq 60$  г), таблица 1.

Изследвани са сърдечна честота, кръвно налягане, ръст, тегло (изчислен е

**Таблица 1.** Разпределение на участниците в проучването (n=2415) по възраст и пол  
**Table 1.** Distribution of the studied participants (n=2415) by age and gender

Група/Group Средна възраст/пол Mean age/gender	n=2415 Общо/Total Средна възраст Mean age <b>47,72±14,82</b>	n=1348 (55,8%) Жени/Female Средна възраст Mean age <b>48,68±14,40</b>	n=1067 (44,2%) Мъже/Male Средна възраст Mean age <b>46,51±14,49</b>
<b>Млада възраст</b> Young age ( <b>44,3%</b> )	1071 (34,8±6,4)	557 (35,2±6,3)	514 (34,3±6,5)
<b>Средна възраст</b> Middle age ( <b>35,5%</b> )	857 (51,4±4,0)	484 (51,3±3,9)	373 (51,5±4,2)
<b>Възрастни</b> Elderly ( <b>20,2%</b> )	487 (69,5±7,2)	306 (69,2±7,0)	181 (69,2±7,4)

индекс на телесна маса-ВМІ). От кубиталната вена е взета кръв след нощен глад (12 часа) за hTSH и кръвна захар. Попълнен е въпросник, който включва лични данни, минали заболявания, настоящо лечение, фамилна анамнеза за диабет и тиреоидно заболяване. Подписано е предварително информизирано съгласие за включване в проучването от всеки участник.

### Методи

На всеки участник бяха измерени сърдечна честота и кръвно налягане на гясна ръка след 5 минути покой в седнало положение с живачен манометър (5). Кръвно налягане до 130-139/84-89 mmHg е прието за нормално. Всички лица с кръвно налягане над 140/90 mmHg са приети за хипертоници, които трябва да бъдат лекувани. Имайки предвид установеното при прегледа кръвно налягане, данните от анамнезата (настоящо лечение с антихипертензивни средства), участниците са класифицирани в две групи:

1. с нормално кръвно налягане (nonBP) и
2. с повишено кръвно налягане (BP).

Венозната кръв от кубиталната вена е взета след нощен глад (12-часов) за определяне на кръвната захар при всички участници (n=2415). Венозната плазмена глюкоза е определяна чрез automated glucose oxidize procedure с едн и същи Glucose Analyzer II (Beckman, USA) и от едн и същи оператор за всички проби. Правена е ежедневна калибрация и качествен контрол според изискванията на документацията на апарата с Presinorm (Roche) – glucose 4,9±0,3mmol/l и Presipath (Roche) – glucose 12,6±0,5mmol/l.

Лицата са определени като здрави, ако кръвната захар на гладно е ≤6,0 mmol/l и като диабетици, ако кръвната захар е ≥7,0 mmol/l (18).

При лица с кръвна захар на гладно между 6,1 and 6,9 mmol/l е проведен стандартен орален глюкозо-толерантен тест

(OGTT) със 75 g глюкоза разтворена в 250 ml вода и кръвната захар е измерена на 120<sup>ма</sup> минута.

Серумният ultrasensitive hTSH е измерен според препоръките на American Thyroid Association (ATA) и Българския медицински стандарт по клинична лаборатория и имунология (БМСКЛИ), 2006. За измерването на ultrasensitive hTSH е използван microparticle enzyme immunoassay (MEIA) in a fully automated analyzer AxSYM, ABBOTT, USA. Аналитичната чувствителност на метода е 0,01 μUI/ml. Функционалната сензитивност на hTSH е 0,011 μUI/ml и отговаря на препоръките на ATA ≤/ 0,02 μUI/ml. Данните от измерванията на аналитичния качествен контрол включвам: inter-assay coefficient of variation (CV %)=5,64, accuracy (BIAS%)= 0,8 and total error (TE%)=11,8 (for 95% confidence limit) (1,2). Референтните граници са: TSH >0,39÷<4,2 μUI/ml, хипотиреоидизъм – ≥4,2μUI/ml и хипертиреоидизъм – ≤0,39μUI/ml. Имат се предвид водените в последните години дискусии относно cut off на TSH от 2,5μUI/ml, но ще се придържа към сега действащия норматив (22).

### Статистически анализ

1. Дескриптивни методи – Analysis of variation for quantitative variables (means, standard deviation and 95% confidence interval); Frequency distributions;

2. Методи за верификация на хипотези – Nonparametric (Chi-square test or Fisher's exact test for relation between two nominal variables);

3. Корелационен и регресионен анализ – Logistic regression (relation between a dichotomous dependent variable and multiple independent variables);

Приехме ниво на значимост α=0,05. Нулевата хипотеза е приета при ниво на p<0,05. Независимите променливи са включени в мултиплен логистичен регресионен анализ (ако p<0,1 в univariate logistic regression analysis) (6, 9, 10). Данните са обработени чрез SPSS for Windows 11. 0. 1. (SPSS Inc., Chicago, IL).

## Резултати

Честотата на повишено ниво на TSH ( $\geq 4,2$  mIU/l) е 6,33% (152/2404) – 120/1348 жени (8,91%) и 32/1058 мъже (3,02%), NS. Сумарното разпределение на високото ниво на TSH ( $\geq 4,2$  mIU/l) зависи от възрастта и пола и е представено в таблица 2.

**Таблица 2.** Честота на хипотиреозидизма в двата пола и в трите възрастови групи  
**Table 2.** Prevalence of hypothyroidism in the two sexes and in the three age groups

Възрастова група/ Age group	Обща група/ Total group <b>6,3% (152/2406)</b>	Жени/ Female <b>8,91% (120/1348)</b>	Мъже/ Male <b>3,02% (32/1058)</b>
$\geq 20-44$ г/у	3,93% (42/1069)	6,2% (35/561)	1,4% (7/508)
45-59 г/у	6,71% (57/849)	10% (48/482)	2,45% (9/368)
$\geq 60$ г/у	10,88% (53/487)	12,1% (37/305)	8,8% (16/182)

Разпространението на захарния диабет в проучваната от нас популация е 8,36% (95% confidence interval (CI): 7,26-9,47) – при жените 7,24% (95% confidence interval (CI): 5,85-8,63) и при мъжете 9,8% (95% confidence interval (CI): 7,99-11,57),  $p < 0.01$ ). Захарен диабет тип 1 беше налице само при 2 (0,1%) от изследваните лица. Поради тази малка бройка диабетците бяха разглеждани общо, без да се разделят тип 1 от тип 2. С напредване на възрастта честотата на захарния диабет нараства и в двата пола (таблица 3).

Разпространението на хипертонията в настоящото проучване е 43,8% (1056/2412) – при жените е 40,4% (545/1348), а при мъжете 47,6% (506/1064), NS. При не-диабетици с нормална тиреоидна функция хипертония е налице при 39,5% от случаите (814/2059). Разпространението на хипертонията сред диабетци и болни с хипотиреозидизъм – общо, в трите възрастови групи и в двата пола е представено в таблица 4.

**Таблица 3.** Честота на захарния диабет тип 2 в двата пола и в трите възрастови групи  
**Table 3.** Prevalence of diabetes mellitus type 2 in the two sexes and in the three age groups

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

**Таблица 4.** Честота на хипертонията сред изследваните лица – общо, не-диабетици с нормална тиреоидна функция, диабетици и болни с хипотиреоидизъм

**Table 4.** Prevalence of hypertension among the examined subjects – total, non-diabetics with normal thyroid function, diabetics and hypothyroid patients

Възраст/Age	Обща група/ Total group	Не-диабетици с нормална тиреоидна функция/ Euthyroid Non-diabetics	Диабетици/ Diabetics	Болни с хипо- тиреоидизъм/ Patients with hypothyroidism
	43,8% (1056/2412)	39,5% (814/2059)	79,6% (160/201)	53,9% (82/152)
<b>≥20-44 г/у</b>	19,3% (206/1070)	18,6% (187/1008)	60% (12/20)	16,7% (7/42)
<b>45-59 г/у</b>	55,9% (478/855)	53,1% (383/721)	75,3% (58/77)	64,9% (37/57)
<b>≥60 г/у</b>	75,4% (367/487)	72,4% (239/330)	86,5% (90/104)	71,7% (38/53)
<b>Жени/Female</b>	<b>40,4% (545/1348)</b>	<b>35,6% (403/1131)</b>	<b>83,5% (81/97)</b>	<b>50,8% (61/120)</b>
<b>≥20-44 г/у</b>	10,9% (61/558)	10,4% (54/517)	33,3% (2/6)	14,3% (5/35)
<b>45-59 г/у</b>	50% (241/482)	46,9% (191/407)	74,1% (20/27)	62,5% (30/48)
<b>≥60 г/у</b>	78,9% (243/308)	76,3% (158/207)	92,2% (59/64)	70,3% (26/37)
<b>Мъже/Male</b>	<b>47,6% (506/1064)</b>	<b>43,7% (406/928)</b>	<b>76% (79/104)</b>	<b>65,6% (21/32)</b>
<b>≥20-44 г/у</b>	28,3% (145/512)	27% (133/491)	71,4% (10/14)	28,6% (2/7)
<b>45-59 г/у</b>	63,5% (237/373)	61,1% (192/314)	76,0% (38/50)	77,8% (7/9)
<b>≥60 г/у</b>	69,3% (145/512)	65,8% (81/123)	77,5% (31/40)	75,0% (12/16)

## Обсъждане

С възрастта честотата на АХ нараства в общата изследвана група (n=2412 лица) и от 19,3% (206/1070) в младата възраст ( $\geq 20-44$  г) достига 75,4% (367/487) при лицата  $\geq 60$  г ( $t=14,26$ ,  $p<0,001$ ) и това се наблюдава по идентичен начин и в двата пола [при жените – от 10,9% (61/558) нараства до 78,9% (243/308),  $p<0,01$ , а при мъжете – от 28,3% (145/512) достига 69,3% (145/512), NS].

Подобна е ситуацията при не-диабетиците в еутиреодно състояние – 18,6% (187/1008) в младата възраст ( $\geq 20-44$  г) срещу 72,4% (239/330) при лицата  $\geq 60$  г,  $t=12,28$ ,  $p<0,001$ , както и при болните с хипотиреозъм – 16,7% (7/42) в младата възраст ( $\geq 20-44$  г срещу 71,7% (38/53) при лицата  $\geq 60$  г,  $t=2,873$ ,  $p<0,01$ . Единствено при диабетите честотата на АХ още в младата възраст ( $\geq 20-44$  г) е вече висока – 60% (12/20) и нараства допълнително до 86,5% (90/104) при диабетите  $\geq 60$  г,  $t=2,009$ ,  $p<0,05$ .

Прави впечатление, че честотата на АХ сред диабетите е значимо по-висока в сравнение с не-диабетиците в еутиреодно състояние – 79,6% (160/201) срещу 39,5% (814/2059),  $t=9,872$ ,  $p<0,001$ . Честотата на АХ сред болните с хипотиреозъм също е значимо по-висока при сравнение с не-диабетиците в еутиреодно състояние – 53,9% (82/152) срещу 39,5% (814/2059),  $t=2,588$ ,  $p<0,02$ .

Честотата на АХ при младите диабетици ( $\geq 20-44$  г) е значимо по-висока в сравнение с честотата на АХ при не-диабетици в еутиреодно състояние – 60% (12/20) срещу 18,6% (187/1008),  $t=3,016$ ,  $p<0,01$ , но е незначимо по-висока в сравнение с честотата на АХ при младите болни с хипотиреозъм – 60% (12/20) срещу 16,7% (7/42),  $t=1,957$ , NS. В следващите възрастови категории също не се установяват значими разлики в честотата на АХ между двете групи болни – диабетици и болни с хипотиреозъм (NS).

Мъжете-диабетици имат значимо по-често АХ в сравнение с мъжете не-диабетици в еутиреодно състояние – 76% (79/104) срещу 43,7% (406/928),  $t=5,524$ ,  $p<0,001$ . Болните с хипотиреозъм-мъже също имат значимо по-често АХ в сравнение с мъжете не-диабетици в еутиреодно състояние – 65,6% (21/32) срещу 43,7% (406/928),  $t=1,991$ ,  $p<0,05$ . Между двете групи болни-мъже – диабетици и болни с хипотиреозъм няма значима разлика в честотата на АХ – 76% (79/104) срещу 65,6% (21/32), NS.

Жените-диабетички значимо по-често имат АХ в сравнение с жените не-диабетички в еутиреодно състояние – 83,5% (81/97) срещу 35,6% (403/1131),  $t=8,430$ ,  $p<0,001$ . Болните с хипотиреозъм-жени също имат значимо по-често АХ в сравнение с жените не-диабетички в еутиреодно състояние – 50,8% (61/120) срещу 35,6% (403/1131),  $t=2,243$ ,  $p<0,05$ . Между двете групи болни-жени – диабетички и жени с хипотиреозъм се установява значима разлика в честотата на АХ – 83,5% (81/97) срещу 50,8% (61/120),  $t=3,600$ ,  $p<0,001$ . Жените-диабетички показаха най-висока честота на АХ.

Трябва да се отбележи, че докато честотата на АХ при болните с хипотиреозъм мъже е по-висока спрямо жените с хипотиреозъм – 65,6% (21/32) срещу 50,8% (61/120),  $t=1,189$ , NS, то при диабет е обратното. Жените-диабетички имат по-често АХ спрямо мъжете-диабетици – 83,5% (81/97) срещу 76% (79/104),  $t=1,183$ , NS. Разликите не са значими и в двата случая, но се очертават тенденции. При не-диабетиците в еутиреодно състояние честотата на АХ определено е идентична в двата пола – 35,6% (403/1131) при жените срещу 43,7% (406/928) при мъжете, NS. В младата възраст ( $\geq 20-44$  г) при не-диабетиците в еутиреодно състояние мъжете имат два пъти по-често АХ в сравнение с жените от същата възрастова група и разликата е значима – 27% (133/491) срещу 10,4% (54/517),  $t=2,550$ ,  $p<0,02$ . При

групите болни от същата възрастова група съотношението мъже : жени е подобно, макар разликата да не е значима – при диабетниците [мъже-71,4% (10/14) срещу жени-33,3% (2/6),  $t=1,011$ , NS] и при болните с хипотиреоидизъм [мъже-28,6% (2/7) срещу жени-14,3% (5/35),  $t=0,422$ , NS].

Захарният диабет тип 2 повишава значимо честотата си с напредване на възрастта – 1,87% (20/1071) в младата възраст ( $\geq 20-44$  г) срещу 21,53% (104/487) в третата възраст ( $\geq 60$  г),  $p < 0,01$ . Оказа се, че 92,5% от диабетниците са над 45-годишна възраст.

Докато при жените-диабетички хипертонията нараства 3-кратно с напредване на възрастта и от 33,3% (2/6) достига 92,2% (59/64), NS, то при мъжете-диабетици хипертонията още в млада възраст е с висока честота и се задържа висока с напредване на възрастта – от 71,4% (10/14) в младата възраст ( $\geq 20-44$  г) достига 77,5% (31/40) в третата възраст ( $\geq 60$  г), NS. Трябва да се подчертае още един много важен факт, а именно 79,6% (160/201) от диабетниците са и хипертоници и с това ролята на тези две заболявания тясно се преплитат в развитието на сърдечно-съдовите заболявания.

Установихме, че при 17,6% (186/1056) от хипертониците има и диабет, а при нормотониците честотата на диабета е значимо по-ниска – 1,1% (15/1356),  $p < 0,001$ . С напредване на възрастта процентът на хипертониците с диабет нараства 4-кратно и от 6,6% (13/206) в младата възраст ( $\geq 20-44$  г) достига 27,5% (100/367) при  $\geq 60$ -годишните ( $< 0,001$ ).

Честотата на хипотиреоидизма за цялата група изследвани нараства 3-кратно с напредване на възрастта – от 3,93% (42/1069) в младата възраст ( $\geq 20-44$  г) достига 10,88% (53/487) при  $\geq 60$ -годишните,  $p < 0,01$ , но в двата пола този подем е различен – при жените близо 3-кратно (от 4,3% на 12,1%, NS), а при мъжете 7-кратно (от 1,4% на 8,8%, NS). Както подчертахме вече честотата на АХ е значимо по-висока

при болните с хипотиреоидизъм при сравнение с не-диабетиците в еутиреоидно състояние ( $p < 0,02$ ). Връзка между хипотиреоидизма и хипертонията намират и Kotis V. et al (2007), които смятат, че хипотиреоидизмът може да бъде важен предиктор за повишено кръвно налягане (12).

Много интересна връзка намираме между хипотиреоидизма и хипертонията. Оказа се, че при 5,69% (60/1056) от хипертониците има и хипотиреоидизъм, докато при липса на хипертония хипотиреоидизмът има честота 3,9% (53/1356), NS. Подобна връзка намират още Gumieniak O. et al. (2004) и Saltiki K. et al. (2008) (8, 20), които отбелязват, че TSH е по-висок при хипертоници в сравнение с нормотоници. Наmano K. and Inoue M. (2005) смятат, че хипотиреоидизмът причинява диастолна хипертония поради повишение в периферната съдова резистентност (липса на вазодилататорния ефект на Т3 върху съдовете гладки мускули) (13).

В изследванията на Liu D. et al. (14) се установява, че честотата на хипертонията при жени със субклиничен хипотиреоидизъм е значимо по-висока в сравнение с жените в еутиреоидно състояние. Ние намираме, че при мъжете-хипертоници честотата на хипотиреоидизма е 3,95% (20/506) и двойно повече при жените-хипертонички – 7,3% (40/545), NS.

С напредване на възрастта при хипертониците честотата на хипотиреоидизма нараства и от 3,39% (7/206) в младата възраст ( $\geq 20-44$  г), 5,14% (24/478) в средната възраст (45-59 г) достига 8,1% (29/367) при  $\geq 60$ -годишните (NS).

**Заклучение** – Възрастта се явява рисков фактор за нарастване честотата на основните рискови за сърдечно-съдовата система заболявания – захарен диабет тип 2, хипотиреоидизъм и артериална хипертония. Двете ендокринни заболявания повишават честотата на артериалната хипертония по различни механизми и носят равностойна отговорност за развитието на сърдечно-съдови заболявания директно и чрез съчетанието им с артериална хипертония.

## КНИГОПИС/REFERENCES

1. Препоръки за добра практика по Тиреоидни заболявания, Българско дружество по ендокринология, 2005, стр. 22.
2. American Thyroid Association (ATA). Guidelines for detection of thyroid dysfunction. *Arch Intern Med.* 2000 Jun 12;160 (11): 1573-1575.
3. Diabetes in America. 2nd ed. Bethesda, MD: National Institutes of Health, *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases*; 1995.
4. Duan Y, Peng W, Wang X, Tang W, Liu X, Xu S, Mao X, Feng S, Feng Y, Qin Y, Xu K, Liu C, Liu C. Community-based study of the association of subclinical thyroid dysfunction with blood pressure. *Endocrine.* 2009 Apr;35(2):136-42.
5. European Society of Hypertension Guidelines Committee Hypertension 2003; 21:1011.
6. Fisher L, van Belle G. Biostatistics. A Methodology for the Health Sciences. *John Wiley & Sons, INC*; New York: 1993, p991.
7. Fletcher AK, Weetman AP. Hypertension and hypothyroidism. *J Hum Hypertens* 1998 12:79-82;
8. Gumieniak O, Todd S, Perlstein, Hopkins PN. et al. Thyroid Function and Blood Pressure Homeostasis in Euthyroid Subjects. *J Clin Endocrinol&Metabol* 2004, 89(7):3455-3461).
9. Hosmer DW, Lemeshow S. Applied Logistic Regression. *John Wiley & Sons, Inc*; New York: 1989, 307
10. Kinnear P, Gray C. SPSS for Windows Made Simple. *Psychology Press, East Sussex, UK*,1997, p386.
11. Klein I, Ojamaa K. The cardiovascular system in hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. *Werner, Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text.* 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: *Lippincott Williams&Wilkins*; 2000, 777-782.
12. Kotsis V, Alevizaki M, Stabouli S, Pitiriga V, Rizos Z, Sion M, Zakoroulos N. Hypertension and hypothyroidism: results from an ambulatory blood pressure monitoring study. *J Hypertens.* 2007 May;25(5):993-9.
13. Kumiko Hamano and Mariko Inoue. Increased Risk for Atherosclerosis Estimated by Pulse Wave velocity in Hypothyroidism and its Reversal with Appropriate Thyroxine Treatment. *Endocrine Journal* 2005,52(1),95-101.
14. Liu D, Jiang F, Shan Z, Wang B, Wang J, Lai Y, Chen Y, Li M, Liu H, Li C, Xue H, Li N, Yu J, Shi L, Bai X, Hou X, Zhu L, Lu L, Wang S, Xing Q, Teng W. J Hum A cross-sectional survey of relationship between serum TSH level and blood pressure. *Hypertens.* 2009 25.
15. MacMahon S. et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990;335:765-774.
16. Marcisz C, Jonderko G, Kucharz EJ. Influence of short-time application of a low sodium diet on blood pressure in patients with hyperthyroidism or hypothyroidism during therapy. *Am J Hypertens* 2001, 14:995-1002.
17. Mizuma H, Murakami M, Mori M. Thyroid hormone activation in human vascular smooth muscle cells. Expression of type II iodothyronine deiodinase. *Clin Res* 2001, 88:313-318.
18. Report of a WHO/IDF. Consultation Definition and Diagnosis and of Diabetes Mellitus and intermediate hyperglycemia, 2006, Geneva.
19. Saito I, Ito K, Saruta T. Hypothyroidism as a cause of hypertension. *Hypertension* 1983;5:112-115.
20. Saltiki K, Voidonikola P, Stamatelopoulos K, Mantzou E, Papamichael C, Alevizaki M. Association of thyroid function with arterial pressure in normotensive and hypertensive euthyroid individuals: A cross-sectional study. *Thyroid Research* 2008,1:3.
21. Skelton CL, Sonnenblick EH. Hypothyroidism, cardiovascular system. In *The Thyroid*, Ed by Werner SC, *Ingbar SH Hagerstown: Harper and Row*, 1977, p 659.
22. Spencer C. Introduction to the New Laboratory Medicine Practice Guidelines. Laboratory Support for the Diagnostic and Monitoring of Thyroid Disease, 2003-2004, *ACCESS Medical Group*.
23. Strong CG, Northeutt RC, Sheps SG. Clinical examination and investigation of the hypertensive patients. In *Hypertension*. Ed by Genest J, Koiv E, Kuchel O. *New York McGraw-Hill Book Company*, 1977, p.659.
24. Tereshchenko IV, Trefilova ES. Role of thyroid pathology in pathogenesis of arterial hypertension in diabetes. *Klin Med (Mosk).* 2002;80(10):21-4.

### АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Проф. Анна-Мария Борисова

Клиничен център – МБАЛ по Ендокринология  
ул. Здраве №2, 1431 София, Тел: 987 15 53  
E-mail: anmarbor@yahoo.com

### ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Prof. Anna-Maria Borissova

Clinical Center of Endocrinology  
2, Zdrave Str, 1431 Sofia, Bulgaria  
E-mail: anmarbor@yahoo.com

## Оценка на полови хормони и костна минерална плътност при мъже с тип 1 захарен диабет

Енчо Енчев

Клиника по Ендокринология, МУ – Пловдив

## Evaluation of Sex Hormone Levels and Bone Mineral Density in Men With Type 1 Diabetes

Encho Enchev

Clinic of Endocrinology, Medical University – Plovdiv

### Резюме

При мъже и жени с тип 1 захарен диабет се съобщава, че имат намалена костна плътност и повишен фрактурен риск. Има данни, че тестостероновия дефицит е обичайна находка и е свързан с инсулиновата резистентност при мъже с тип 1 и тип 2 захарен диабет.

**Цел:** Да проучим полови хормони и костна минерална плътност на лумбални прешлени при мъже с тип 1 захарен диабет (ЗД).

**Материал и методи:** Проучването обхваща 50 мъже с тип 1 захарен диабет, на средна възраст  $27,96 \pm 4,81$  години и индекс на телесна маса (ИТМ) –  $24,44 \pm 4,24$  kg/m<sup>2</sup> и ежедневна доза инсулин –  $62,52 \pm 12,30$  E/дневно. Контролна група от 30 здрави мъже (без фамилен анамнез за захарен диабет, кръвна захар на гладно  $<5,7$  mmol/l) на средна възраст  $24,86 \pm 1,37$  г. и среден индекс на телесна маса –  $24,93 \pm 2,47$  kg/m<sup>2</sup>. От серума се изследваха: общ тестостерон и

### Abstract

It is reported that men and women with type 1 diabetes mellitus have reduced bone mineral density and increased risk of fracture. Increased hip fracture rate has been associated to type 1 diabetes mellitus. There is data that testosterone deficiency is a usual finding and has been connected to insulin resistance in men in type 1 and type 2 diabetes mellitus.

**AIM:** To study sex hormone levels and lumbar spine bone mineral density (BMD) in men with type 1 diabetes mellitus.

**Material and Methods:** 50 men with type 1 diabetes mellitus are included in the study, mean age  $27,96 \pm 4,81$  years were mean body mass index (BMI)  $24,44 \pm 4,24$  kg/m<sup>2</sup> and mean daily insulin dose  $62,52 \pm 12,30$  E. The control group 30 healthy men (negative family history for diabetes mellitus, fasting blood sugar  $<5,7$  mmol/l) mean age  $24,86 \pm 1,37$  years with mean BMI –  $24,93 \pm 2,47$  kg/m<sup>2</sup>. The serum levels of total testosterone and estradiol, free androgenindex, SHBG were measured.

---

естрадиол, свободен андрогенен индекс, свързващия половите хормони глобулин и общата ежедневна лечебна доза инсулин. Костната минерална плътност (КМП) на лумбални прешлени беше определена чрез двойно-енергийна рентгенова абсорбциометрия в предно-задна проекция чрез апарат DXA-Lunar, като стойността се представя в  $g/cm^2$ .

*Резултати:* Средният ИТМ при мъже с тип 1 ЗД ( $24,44 \pm 4,24$   $kg/m^2$ ) и в контролната група са в референтни граници. Средната КМП при тип 1 ЗД се намира в долна граница на норма ( $1,113 \pm 0,021$   $g/cm^2$ ) и е сигнификантно ( $P < 0,01$ ) по-ниска в сравнение с контролната група –  $1,298 \pm 0,121$   $g/cm^2$  ( $1,110 \pm 1,540$   $g/cm^2$ ).

Средният общ Т е в средна норма  $24,23 \pm 8,82$   $nmol/l$  и сигнификантно ( $P < 0,01$ ) по-нисък в сравнение с контроли. Средният FАI е под средна норма и сигнификантно ( $P < 0,01$ ) по-нисък в сравнение с контроли. Общият  $E_2$  (естрадиол) е в средно нормални граници и сигнификантно ( $P < 0,05$ ) по-висок в сравнение със здравите лица. Свързващият половите хормони глобулин (SHBG) е под средна норма и сигнификантно ( $P < 0,001$ ) по-висок в сравнение с контролите. Ежедневна лечебна доза инсулин от  $62,52 \pm 12,30$  Е/дневно.

*Изводи:* Тип 1 захарен диабет при мъже на инсулиново лечение е свързан със сигнификантно по-ниска (долна граница на норма) КМП на лумбални прешлени, по-нисък общ Т и FАI, и по-висок SHBG и общ  $E_2$  в сравнение със здравите контроли. Ежедневната лечебна доза инсулин ( $62 \pm 2$  Е/дневно) не корелира сигнификантно с КМП на лумбални прешлени.

---

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** Мъже, тип 1 захарен диабет, костна минерална плътност, полови хормони.

---

Bone mineral density of lumbar spine is assessed by dual – energy X-ray absorptiometry in antero-posterior projection, using DXA – Lunar, and the results are presented in  $g/cm^2$ .

*Results:* Mean BMI of men with type 1 DM ( $24,44 \pm 4,24$   $kg/m^2$ ) and mean BMI of control group are within reference range. The mean BMD in type 1 DM is at the lower threshold of the normal value ( $1,113 \pm 0,148$   $g/cm^2$ ) and is significantly ( $P < 0,01$ ) lower compared to the control group ( $1,298 \pm 0,121$   $g/cm^2$ ). The mean total testosterone is in the middle of the normal range –  $24,23 \pm 8,82$   $nmol/l$  and significantly ( $P < 0,01$ ) lower compared to controls. Mean FАI is below the mean range and significantly ( $P < 0,01$ ) lower compared to the control group. Total estradiol is mean of normal and significantly ( $P < 0,05$ ) higher compared to healthy men. SHBG is below the mean and significantly ( $P < 0,01$ ) higher compared to control group.

*Conclusions:* The type 1 DM in men on insulin treatment is associated with significantly lower (low normal) mean BMD of lumbar spine, lower mean total testosterone and FАI, and higher SHBG and total  $E_2$  compared to controls. There is no significant correlation between daily insulin dose and BMD of lumbar spine.

---

**KEY WORDS:** Men, Type 1 diabetes mellitus, BMD, Sex hormones.

---

## Увод

Предишни и нови проучвания при мъже показват, че тип 1 захарен диабет е свързан с промени в костната обмяна, водещи до развитие на остеопения или остеопороза (4,6,7,8,10,12,16,18,20). В проучване е установено по-ниска костна минерална плътност на лумбални прешлени и нормална на бедрена кост (10). В друго изследване се намира по-ниска бедрена костна минерална плътност отколкото на лумбални прешлени при мъже с тип 1 захарен диабет (20). Различни проучвания не намират връзка между гликемичния контрол ( $HbA_{1c}$ ) и костната минерална плътност (10,20). При мъже с тип 1 захарен диабет се отчита повишен риск от невертебрални фрактури (1,14). В мета-анализ (от 5 проучвания) се намира по-нисък бедрен фрактурен риск при тип 1 захарен диабет (20). В проучвания при мъже с тип 1 захарен диабет се намират ниски нива в 7,0% (3) или нормални нива на общия тестостерон в сравнение с контроли (17,19), и в 43% ниски нива на общия тестостерон при тип 2 захарен диабет (3). Има данни, че ниските тестостеронови нива (общ и изчислен свободен тестостерон) са независимо свързани с инсулиновата резистентност при мъже с тип 1 и тип 2 захарен диабет (3). Налице са данни, че инсулиновата резистентност е честа и силно свързана с неблагоприятни въздействия при лекувани лица с тип 1 захарен диабет, но най-вече при тип 2 захарен диабет (15). В противоположност на проучванията при мъже с тип 2 захарен диабет, относително малко се знае за тестостероновия статус при млади мъже с тип 1 захарен диабет (13).

Цел: Оценка на полови хормони и костна минерална плътност при мъже с тип 1 захарен диабет.

## Материали и методи

Бяха изследвани 50 мъже с тип 1 захарен диабет (3Д) с продължителност от 4-14 год., на средна възраст 27,96(4,81) годи-

ни (21-32г.) и индекс на телесна маса (ИТМ) – 24,44(4,24)  $kg/m^2$  (21-31г.), и ежедневна доза инсулин – 62,52 (12,12)Е/дневно. Изследва се втора (контролна) група от 30 здрави мъже (без фамилен анамнез за захарна болест, кръвна захар на гладно  $<5,7$  ммол/л, нормални стойности на: TSH, FT4, Prolactin, LH и FSH) на средна възраст 24,86 (1,37) години (23-27г.) и среден ИТМ – 24,93(2,47)  $kg/m^2$  (21-30  $kg/m^2$ ) – табл.1. На участниците беше снета анамнеза: възраст, продължителност на захарния диабет, провеждано инсулиново лечение (обща ежедневна доза) и наличие на други заболявания, диабетни усложнения (ретинопатия и нефропатия), и прием на медикаменти, повлияващи костния и хормонален обмен. Костната минерална плътност (КМП) на лумбални прешлени беше определена чрез двойно-енергийна рентгенова абсорбциометрия в предно-задна проекция чрез апарат DXA-Lunar, като стойността се представя в  $g/cm^2$ . От серума се изследваха: общ тестостерон (Т) (референтни граници 6,76-39,45 nmol/l), общ естрадиол ( $E_2$ ) (92-184 pmol/l), SHBG (15-100 nmol/l), FA – (free androgen (testosterone) index) = (Total T ÷ SHBG) × 10 (референтни граници 1,48-9,48).

Количествените променливи са представени, като средна аритметична ± стандартно отклонение ( $X \pm S$ ). За ниво на статистическа значимост бе приета Р по-малка от 0,05. За оценка на разпределението се приложи One-Sample Kolmogorov-Smirnov-Test. Приложен беше корелационен анализ – Pearson при нормално и Spearman при ненормално разпределение. Извършена беше оценка чрез Regression linear analysis и Regression curve Estimation-всички модели. За статистическият анализ на данните се използва SPSS for Windows v.15.0. (SPSS Corp, Chicago, IL, USA).

## Собствени резултати

Средните стойности на изследваните показатели при мъже с тип 1 ЗД и контролите: възраст, ИТМ, КМП, полови хормони,

SHBG и ежедневната доза инсулин са представени на Таблица 1. Всички изследвани показатели имат нормално разпределение. Намереният среден ИТМ при тип 1 ЗД ( $24,44 \pm 4,24 \text{ kg/m}^2$ ) и в контролната група ( $24,44 \pm 2,47 \text{ kg/m}^2$ ) са в референтни граници. Средната костната минерална плътност (КМП) при пациентите с тип 1 ЗД се намира в долна граница на норма ( $1,113 \pm 0,148 \text{ g/cm}^2$ ) (табл.1) и е сигнификантно ( $P < 0,01$ ) по-ниска в сравнение с контролната група –  $1,298 \pm 0,121 \text{ g/cm}^2$ . Общият Т е в средна норма –  $24,23 \pm 8,82 \text{ pmol/l}$  и сигнификантно ( $P < 0,01$ ) по-нисък в сравнение с контролите –  $28,15 \pm 9,12 \text{ pmol/l}$ . FАI е под средна норма –  $4,21 \pm 2,47$  и сигнификантно ( $P < 0,01$ ) по-нисък в сравнение с контролите –  $5,75 \pm 1,75$ . Общият  $E_2$  (естрадиол) е в средно нормални граници –  $97,00 \pm 9,49 \text{ pmol/l}$  и сигнификантно ( $P < 0,05$ ) по-висок в сравнение със здравите лица –  $90,02 \pm 7,48 \text{ pmol/l}$ . Свързващият половите хормони глобулин (SHBG) е под средна норма –  $45,03 \pm 2,27 \text{ pmol/l}$  и сигнификантно ( $P < 0,001$ ) по-висок в сравнение със здравите лица –  $27,08 \pm 1,87 \text{ pmol/l}$ . Ежедневната доза инсулин е  $62,52 \pm 12,30 \text{ E/дневно-табл.1}$ . При лица с тип 1 ЗД корелационните коефициенти (и регресионен линеарен анализ) между КМП-лумбални прешлени и изследваните показатели са представени на Таблица 2.

### Обсъждане

При мъжете с тип 1 ЗД средната възраст ( $27,96 \pm 0,68 \text{ г.}$ ) е сигнификантно ( $P < 0,01$ ) по-висока в сравнение с контролната група. В проучване на Chandel A и сътр. 2008г. пациентите с тип 1 ЗД са с по-ниска средна възраст –  $26,45 \pm 0,89 \text{ год.}$  или по-висока средна възраст при Van Dam EWCM. и сътр. 2003г. –  $36,6 \pm 4,0 \text{ год.}$ , Tomar R. и сътр. 2006г. –  $42,78 \pm 1,40 \text{ год.}$  и Grossmann M и сътр. 2008г. –  $45,0 \pm 1,0 \text{ год.}$  ( $2,19, 17,3$ ). Средната възраст при нашите диабетни пациенти корелира сигнификантно умерено положително с общ  $E_2$  ( $r = 0,47$ ;  $P = 0,019$ ).

Данните ни показват, че средният

ИТМ при мъже тип 1 ЗД е несигнификантно по-нисък в сравнение със здрави контроли. В проучвания при мъже с тип 1 ЗД са намерени подобни стойности на ИТМ, от Van Dam EWCM. и сътр. 2003г. –  $24,0 \pm 2,0 \text{ kg/m}^2$ , или по-високи от Tomar R. и сътр. 2006г. –  $26,09 \pm 0,75 \text{ kg/m}^2$ , Chandel A. и сътр. 2008г. –  $27,41 \pm 1,18 \text{ kg/m}^2$ , и Grossmann M и сътр. 2008г. – в 28% <  $25,0 \text{ kg/m}^2$ , 46% от  $25-30 \text{ kg/m}^2$ , 26%  $\geq 27 \text{ kg/m}^2$  ( $19, 17, 2, 3$ ).

При мъжете с тип 1 ЗД средната стойност на ИТМ не корелира сигнификантно ( $P > 0,05$ ) с общ Т. Tomar R. и сътр. 2006г. намират сигнификантна отрицателна корелация ( $r = -0,52, P < 0,001$ ) между ИТМ и нивата на общ Т, докато Grossmann M и сътр. 2008г. съобщават за по-ниска корелация ( $r = 0,32, P = 0,008$ ) ( $17, 3$ ). Tomar R. и сътр. 2006г. и Chandel A. и сътр. 2008г. считат, че по-високият ИТМ има сигнификантно въздействие върху свободния и изчисления свободен Т и е голяма вероятността мъжете с тип 1 ЗД и болестно затлъстяване да развият хипогонадотропен хипогонадизъм ( $17, 2$ ).

Намираме сигнификантна отрицателна корелация ( $r = -0,31, P < 0,05$ ) между ИТМ и FАI. Tomar R. и сътр. 2006г. намират подобна корелация между ИТМ и нивата на свободен, изчислен свободен и биоактивен Т ( $r = -0,36, P < 0,05$ ) ( $17$ ). Grossmann M и сътр. 2008г. не намират сигнификантна корелация ( $P = 0,20$ ) между ИТМ и изчислен свободен Т ( $3$ ). Chandel A. и сътр. 2008г. съобщават за сигнификантна отрицателна корелация ( $r = -0,50, P < 0,001$ ) между ИТМ и свободния Т ( $2$ ). Също така намираме, че ИТМ корелира сигнификантно силно положително ( $r = 0,79; P < 0,001$ ) с общ  $E_2$ .

При мъжете с тип 1 ЗД КМП на лумбални прешлени е в долна граница на норма и е сигнификантно по-ниска в сравнение със здравите контроли – табл.1. КМП-лумбални прешлени корелира сигнификантно умерено отрицателно с общ Т и силно положително със SHBG (виж табл.2). При пациенти с тип 1 ЗД Vestergaard P. 2007г. намира намалена КМП – проксимален фемур ( $20$ ), докато Miazgowski T. и сътр. 2007г.

намалена КМП на лумбални прешлени(10). Miao J и сътр.2005г. намират при мъже и жени с тип 1 ЗД намалена КМП и повишен бедрен фрактурирен риск (9). Ahmed LA и сътр. 2006г. съобщават, че мъже и жени с тип 1 и тип 2 (употребяващи инсулин) захарен диабет имат повишен риск от всички видове невертебрални фрактури и специално бедрени фрактури (1). Липсва сигнификантна връзка между **КМП** – лумбални прешлени и **ИТМ** (табл.2), което съвпада с данните на Vestergaard P.2007г.(20). В мета-анализ на Vestergaard P.2007г. продължителността на диабета и дългогодишния гликемичен контрол ( $HbA_{1c}$ ) при пациенти с тип 1 и тип 2 ЗД не са сигнификантно свързани с КМП(20).

Средната стойност на общ Т при пациенти с тип 1 ЗД (табл.1) е в средна норма и сигнификантно( $P<0,01$ ) по-ниска в сравнение със здравите контроли. Van Dam EWCM и сътр. 2003г. намират при мъже ( $n=53$ ) с тип 1 ЗД (на субкутанно инсулиново лечение) несигнификантно ( $P = 0,096$ ) еднакви нива на общ Т при сравнение с лица контроли. В това проучване те свързват тези данни със SHBG. В Hep G2 клетките инсулинът подтиска продукцията и секрецията на SHBG. При здрави мъже ниските нива на инсулина предизвикват (при третиране с diazoxide) повишаване концентрациите на SHBG. SHBG е отрицателно свързан с концентрацията на инсулина във вена порте. Така, че концентрацията на инсулина във вена порте, но не инсулиновата чувствителност определя нивото на SHBG при мъже с тип 1 ЗД и здрави контроли. Хроничната хиперинсулинемия, която съществува при тип 1 ЗД изглежда не повлиява концентрациите на общия Т за разлика от краткотрайната хиперинсулинемия. Авторите заключават, че мъже с тип 1 ЗД лекувани със субкутанен инсулин имат склонност към хипогонадизъм. Хипогонадизмът се представя с леко по-ниски нива на FAI дължащи се на еднакви нива на общ Т, комбинирано с по-високи нива на SHBG(19). Tomar R и сътр. 2006г.

намират в  $\geq 90\%$  нормални средни концентрации на общ Т (и нормални-свободен Т, изчислен свободен Т и биоактивен Т) и в 7,2% нисък общ Т при мъже ( $n=50$ ) с тип 1 ЗД(17). Grossmann M и сътр. 2008г. намират в 7,0% нисък общ Т при мъже с тип 1 захарен диабет. Авторите предполагат, че ниските нива на общия Т (и изчисления свободен Т) са независимо свързани с инсулиновата резистентност при мъже с тип 1 и тип 2 захарен диабет(3). Chandel A и сътр. 2008г. също намират нормални средни концентрации на общ Т при мъже( $n=38$ ) с тип 1 ЗД(2).

В проучването използвахме свободния андрогенен индекс (**FAI**) поради неговата широко разпространена употреба и най-добра корелация със свободен и биоактивен Т(19). Van Dam EWCM и сътр. 2003г. и други автори считат, че изчисления свободен Т е по-добър индикатор на свободната фракция на Т отколкото FAI (19). Средният FAI е под средна норма при мъже с тип 1 ЗД (Табл.1) и сигнификантно ( $P<0,01$ ) по-нисък в сравнение със здравите контроли. Van Dam EWCM и сътр.2003г., че мъжете с тип 1 ЗД имат склонност за по-нисък **FAI** в сравнение със здрави контроли (19). Grossmann M и сътр. 2008г. съобщават, че мъжете с тип 1 ЗД имат в 20% нисък изчислен свободен Т(3). Средният FAI корелира сигнификантно значително отрицателно с възрастта ( $r=-0,56$ ;  $P=0,004$ ) и умерено положително с КМП – лумбални прешлени ( $r=0,32$ ;  $P<0,05$ )- табл.2. Thorn LM и сътр. 2005г. намират, че един на петима мъже( $>23\%$ ) с тип 1 захарен диабет имат преобладаващо нисък FAI, отколкото нормално се намира при здравите мъже(15). Grossmann и сътр. 2008г. считат, че при мъже с тип 1 захарен диабет възрастта е главно пресказваща за нивата на FAI(3).

При мъжете с тип 1 ЗД средният свързващ половите хормони глобулин (SHBG) е под средна норма (табл.1) и сигнификантно( $P<0,001$ ) по-висок в сравнение със здравите контроли.

**Таблица 1.** Средни стойности на възраст, ИТМ, КМП и полови хормони при мъже с тип 1 ЗД и контроли

**Table 1.** Mean values of age, BMI, BMD and sex hormones in men with type 1 DM and controls

Показатели Indexes	Тип 1 диабет Type 1 diabetes	Контроли Controls	P
<b>n</b>	<b>50</b>	<b>30</b>	
<b>Възраст(г)</b> Age (yr)	27,96 (4,81)+	24,86 (1,37)+	< 0,01
<b>ИТМ(kg/m<sup>2</sup>)</b> BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24,44 (4,24)+	24,86 (2,47)+	> 0,05
<b>Костна минерална плътност (g/cm<sup>2</sup>)</b> Bone mineral density (g/cm <sup>2</sup> )	1,113 (0,148)+	1,298 (0,121)+	< 0,01
<b>Общ тестостерон(nmol/l)</b> Total testosterone (nmol/l)	24,23 (8,82) +	28,15 (9,12)+	< 0,01
<b>Свободен андрогенен индекс</b> Free androgen index	4,2 (0,25)+	5,7 (0,32)+	< 0,01
<b>Общ естрадиол (pmol/l)</b> Total estradiol (pmol/l)	97 (9,49)+	90 (7,48)+	< 0,05
<b>Свързващ половите хормони глобулин (nmol/l)</b> SHBG (nmol/l)	45 (2,27)+	27 (1,87)+	< 0,001
<b>Единици инсулин / дневно</b> Unit insulin / daily	62(12)	-	-

**Забележка:** + ? стандартно отклонение

Средният SHBG корелира сигнификантно умерено отрицателно ( $r=-0,32$ ;  $P<0,05$ ) със средната ежедневна доза инсулин(Е/дневно). Van Dam EWCM и сътр. 2003г. съобщават за сигнификантно по-високи средни концентрации на SHBG при мъже с тип1 ЗД в сравнение с контроли. Авторите предполагат,че по-високите нива на SHBG при тип 1 ЗД са свързани с по-ниски нива на инсулина във вена порте (v.portae) (19). Tomar R и сътр.

2006г. намират при мъже с 1 тип ЗД в 68% горно нормални и в 32% наднормени средни концентрации на SHBG. Степента на хипергликемията и  $HbA_{1c}$  не са сигнификантно свързани с повишението на SHBG. Средната инсулинова доза (Единици) на кг/телесно тегло е свързана сигнификантно отрицателно със средните концентрации на SHBG. Авторите предполагат,че при мъже с тип 1 ЗД липсата на ендогенен инсулинводи до покачване концентрациите на

SHBG, но лечението със субкутанен инсулин понижава нивото на SHBG (17). Има данни, че инсулинът потиска чернодробната продукция на SHBG (11) и намалява нивата на SHBG при хипергликемично-еугликемично кламп проучване (5).

Средният общ  $E_2$  при мъжете с тип 1 ЗД се намира в нормални граници (Табл.1), но е сигнификантно ( $P < 0,05$ ) по-висок в сравнение с здравите контроли. Van Dam EWCM и сътр. 2003г. намират при мъже с тип 1 ЗД несигнификантно ( $P > 0,05$ ) по-високи нива на общ  $E_2$  и сигнификантно по-високи нива на  $E_1$  (естрон) в сравнение с контроли. Авторите предполагат, че по-високите естрогенни нива се дължат на по-високите нива андростенедион и по-високите ни-

ва на SHBG или вероятно на по-високата телесна мастна маса при мъже с тип 1 ЗД (19). Ежедневната лечебна доза инсулин ( $62,52 \pm 12,30 E / \text{дневно}$ ) корелира сигнификантно умерено положително със средния общ  $E_2$  ( $r = 0,40$ ;  $P < 0,05$ ).

### Изводи:

Тип 1 захарен диабет при мъже на инсулиново лечение е свързан със сигнификантно по-ниска (долна граница на норма) КМГ на лумбални прешлени, по-нисък общ Т и FАI, и по-висок SHBG и общ  $E_2$  в сравнение със здравите контроли. Ежедневната лечебна доза инсулин ( $62 \pm 2 E / \text{дневно}$ ) не корелира сигнификантно с КМГ на лумбални прешлени.

**Таблица 2.** Линеен регресионен анализ между КМГ и полови хормони, и дневна инсулинова доза при тип 1 ЗД

**Table 2.** Linear regression analysis between BMD and sex hormones and daily insulin dose in type 1 DM

Показатели Indexes	n	R	Standardized coefficients <b>Beta</b>	t	Sig
<b>Общ тестостерон</b> Total testosterone	50	- 0,35	-0,352	- 4,11	< 0,05
<b>Свободен андрогенен индекс</b> Free androgen index	50	0,32	0,323	1,65	< 0,05
<b>Полов хормон свързващ глобулин</b> SHBG	50	0,84	0,840	54,94	< 0,001
<b>Възраст</b> Age	50	0,26	0,265	1,05	>0,05
<b>ИТМ</b> BMI	50	-0,02	0,022	0,61	>0,05
<b>Доза инсулин-Е/дневно</b> Daily insulin dose-E/daily	50	-0,03	-0,031	0,70	>0,05
<b>Общ естрадиол</b> Total estradiol	50	-0,16	-0,156	0,96	>0,05

**Забележка:** \* - Linear regression analysis: метод Backward

## КНИГОПИС/REFERENCES

1. Ahmed LA, RM Joakimsen, GK Berntsen, V Fenneb, H Schirmer. Diabetes mellitus and risk of non-vertebral fractures: the Tromsø study. *Osteoporos Int*, 2006;17(4):495-500.
2. Chandel AS, Dhindsa S, Topiwala S, Chaudhuri P, Dandona. Testosterone concentration in young patients with diabetes. *Diabetes Care*, 2008;31(10):2013-2017.
3. Grossmann M, Thomas M, Papagiorgopoulos K, Sharpe, et al. Low testosterone levels are common and associated with insulin resistance in men with diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008;93(5):1834-1840.
4. Heap J, Murrey M, Miller S, et al. Alteration in bone characteristics associated with glycemic control in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr*, 2004;144:56-62.
5. Katsuki A, Sumida S, Murashima, et al. Acute and chronic regulation of serum sex hormone-binding globulin levels by plasma insulin concentration in male noninsulin-dependent diabetes mellitus patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996;81:2515-2519.
6. Kayath M, Tavares SA, Dib JGH, Vieira. Prospective bone mineral density evaluation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and its Complication*, 1998;12:133-139.
7. Krakauer JC, McKenna NF, Buderer, et al. Bone loss and turnover in diabetes. *Diabetes*, 1995;44:775-782.
8. Meyer HE, Tverdal JA, Falch. Risk factors for hip fracture in middle-aged Norwegian women and men. *Am J Epidemiol*, 1993;137:1203-1211.
9. Miao J, Brismar O, Nyren A, Ugarph-Morawski W, Ye. Elevated hip fracture risk in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care*, 2005, 28:2850-2855.
10. Miazgowski T, Pynka M, Noworyta-Zistara, et al. Bone mineral density and hip structural analysis in type 1 diabetic men. *Eur J Endocrinol*, 2007,156,1,123-127.
11. Plymate SR, Matej RE, Jones KE, Friedl. Inhibition of sex hormone-binding globulin production in the human hepatoma (HepG2) cell line by insulin and prolactin. *J Clin Endocrinol Metab*, 1988;67:460-464.
12. Rakic V, Davis WA, Chubb FMA, Islam RL, Prince TME, Davis. Bone mineral density and its determinants in diabetes; the Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia*, 2006;49:863-871.
13. Sikaris K, McLachlan R, Kazlauskas D, de Kretser CA, Holden DJ, Handelsman. Reproductive hormone reference intervals for healthy fertile young men: evaluation of automated platform assays. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005;84:3666-3672.
14. Strotmeyer ES, Cauley JA. Diabetes mellitus, bone mineral density, and fracture risk. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2007,14,429-435.
15. Thorn LM, Forsblom C, Fagerudd M, Thomas M, et al. Metabolic syndrome in type 1 diabetes: association with diabetic nephropathy and glycemic control (the FinnDiane study). *Diabetes Care*, 2005;28:2019-2024.
16. Thrailkill KM, Lumpkin Jr RC, Bunn SF, Kemp JL, Fowler. Is insulin an anabolic agent in bone? Dissecting the diabetic bone for clues. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2005;289:735-745.
17. Tomar R, Dhindsa A, Chaudhuri P, Mohanty R, Garg P, Dandona. Contrasting testosterone concentrations in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2006;29:1120-1122.
18. Tuominen JT, Impivaara O, Puukka P, et al. Bone mineral density in patient with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 1999;22:1196-1200.
19. Van Dam EWCM, Dekker JG, Lentjes E, Romijn YM, Smulders et al. Steroids in adult men with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2003;26:1812-1818.
20. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes – a meta-analysis. *Osteoporos Int*, 2007;18:427-444.

### АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Енчо Енчев

МУ – Пловдив; к-ка по ендокринология;  
4002 Пловдив, Бул. „В. Априлов“ №15А  
e-mail: e\_danchev@abv.bg

### ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Encho Enchev, MD  
MU – Plovdiv, Clinic of endocrinology  
4002 Plovdiv, „V. Aprilov“ str. №15A  
e-mail: e\_danchev@abv.bg

## Мастна тъкан – структура, функции, теории за възпаление

Соня Галчева

Катедра по Педиатрия и медицинска генетика, Медицински Университет – Варна

## Adipose Tissue – Structure, Functions and Inflammatory Hypotheses

Sonya Galcheva

Dept. of Pediatrics and Medical Genetics, Varna Medical University

### Резюме

Дълго време мастната тъкан се възприемаше като пасивен орган за съхранение на наличната енергия под формата на мазнини. През последните 15 години се установиха голям брой адипокини, произвеждани от адипоцитите, което окончателно определи ролята ѝ на ендокринен орган. При затлъстяване, хиперплазията и хипертрофията на мастните клетки води до развитие на нискостепенно хронично възпаление с повишено нахлуване на макрофа-

### Abstract

For a long time the adipose tissue has been perceived as a passive organ for storing energy as lipids. In the last 15 years a great number of adipokines, produced by the adipocytes, have been discovered, which completely defined the adipose tissue as an endocrine organ. The hyperplasia and hypertrophy of the fat cells in obesity results in the development of a low-grade chronic inflammation with an increased invasion of macrophages around the hypoxemic adipocytes and a growing production of cytokines,

---

зи около хипоксичните адипоцити и нарастваща продукция на цитокини, хемокини, хормони и др. фактори, които предразполагат към развитието на свързаните със затлъстяването метаболитни нарушения, водещи до захарен диабет и атеросклероза.

---

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** мастна тъкан, възпаление, макрофаги, адипокини

---

### **I. Затлъстяване, метаболитен синдром и мастна тъкан.**

Затлъстяването е резултат на нарушен баланс между енергиен внос и разход, водещ до свръхнатрупването на мастна тъкан (МТ). Интересът към него е провокиран от граматично нарастващата му честота във все по-ранна детска възраст. Още през 1947 г. Vague, както и последвали епидемиологични проучвания показват, че затлъстяването не е хомогенно състояние. Разпределението на МТ и в частност абдоминалното затлъстяване с натрупване на висцерална мастна тъкан (ВМТ) имат значение за развитието на редица коморбидни състояния като инсулинова резистентност (ИР), захарен диабет тип 2 (ЗД 2), сърдечно-съдови заболявания (ССЗ), хипертония, хиперлипидемия, артрит, астма, някои форми на злокачествени заболявания, метаболитен синдром (МетС) и др. (6, 8, 21, 25). Значението на ВМТ се подкрепя и от приетия през 2007 г. IDF Консенсус за МетС в детско-юношеска възраст, съгласно който абдоминалното затлъстяване, определяно чрез измерената коремна обиколка е единствения задължителен критерий в същата дефиниция (39).

Въпросът, който възниква, е защо именно тази МТ води до чести метаболитни нарушения и защо те са толкова

chemokines, hormones, etc., which predisposes to the development of the obesity related metabolic abnormalities, leading to diabetes and atherosclerosis.

---

**KEY WORDS:** adipose tissue, inflammation, macrophages, adipokines

---

атерогенни? И въпреки че патогенезата им не е напълно изяснена, най-общо се приема, че е свързана с метаболитната активност на клетките на МТ, способни да взаимодействат с други органи в човешкото тяло чрез медиаторни продукти, включително и посредством повишени нива на възпалителните фактори, подобни на тези, наблюдавани при инфекциозни и автоимунни заболявания. Това прави разбирането на биологията на МТ и подлежащата връзка между затлъстяването, хроничното възпаление и МетС важна и интригуваща.

### **II. Структура, видове и функции на мастната тъкан.**

МТ е сложен орган с функции извън простото складиране на мазнини, играещ важна роля при развитието на МетС и свързаните с него усложнения. С настъпването на полова зрялост повечето органи и системи достигат краен размер и остават непроменени. МТ е уникално изключение, тъй като има почти неограничен потенциал за разрастване. Така тя може да стане един от най-големите органи в човешкото тяло, като общото количество на секретирани от нея фактори, включително и адипокини, могат да повлияят хомеостазата на целия организъм.

МТ се състои от адипоцити (50-70%), разположени сред съединително-тъканен матрикс, съдържащ фибробласти, преадипоцити (20-40%), макрофаги (1-30%) и съдова тъкан (1-10%). Преадипоцитите водят началото си от плурипотентна стволова клетка от мезодермален произход, чийто потенциал да генерира нови мастни клетки се запазва през целия човешки живот (17). *In vitro* адипогенезата следва определена последователност. Първоначално има арест в растежа на пролифериращите преадипоцити, предизвикан от действието на редица хормони (инсулин, глюкокортикоиди, фактор, повишаващ нивата на цАМФ). Стопът в растежа се последва от 1-2 цикъла на клетъчно делене, известен като клонална експанзия. Около втория ден след началото на диференциацията има втори, перманентен период на растежен стоп. Тези блокирани по отношение на растежа клетки започват да се превръщат в адипоцити и на третия ден започват да експресират късни маркери на адипоцитната диференциация. Накрая те придобиват сферична форма, акумулират мастни капки и се превръщат в окончателно диференцирани адипоцити между 5-7 ден. Повечето от тези промени стават на ниво генна експресия, с участието на 3 основни кластеранскрипционни фактори: PPAR- $\gamma$ , CCAAT/EBPs и ADD1/SREBP1 (33).

Зрелите адипоцити са представени от 2 клетъчни типа – бели и кафяви, които се различават по структура и функции. БМТ е с жълтеникав цвят и съдържа основно бели адипоцити. Развитието ѝ започва през късния ембрионален период, а процесът на диференциране – скоро след раждането и нараства изключително много при затлъстяване, в резултат на увеличаване броя и размера на зрелите адипоцити (23). Липидите в белите адипоцити са организирани в една голяма унилокуларна мастна капка, размера на която може да надхвърли 50 $\mu$ m. Те са сферични по форма с диаметър между 30-70 $\mu$ m. Мастната капка обхваща по-голямата част от вътреклетъчното пространство, притискайки ци-

топлазмата и ядрото в едва видим пръстен.

БМТ може да се открие в различни анатомични „гепи“ като в зависимост от своите метаболитни, ендо-, пара- и автокринни особености се дели на интраабдоминална и подкожна МТ. Последната се разделя на 2 слоя – повърхностна и дълбока ПМТ, а ВМТ се дели на интра- и ретроперитонеална. Интраперитонеалната МТ се състои от мезентериална и оментална МТ, съставляваща основната част от ВМТ. БМТ се открива в малки количества и около други органи – сърце, бъбреци и полови органи (34).

БМТ съхранява енергия под формата на триглицериди (ТГ), явявайки се основен енергиен резервоар на организма. Наред с тази функция като резерв на „гориво“, МТ служи и като изолатор, предпазвайки органите от механична увреда, а също така секретира голям брой „адипокини“, участващи в поддържането на енергийната хомеостаза.

Развитието на кафявите адипоцити започва към 20 г. с. и продължава скоро след раждането, когато те са около 5% от телесната маса (4). При новороденото и кърмачетата кафявата МТ (КМТ) може да се открие в различни области – мускули на врата, аксиларно, около кръвоносните съдове, трахеята и хранопровода, около абдоминалната аорта, панкреаса, бъбреците и надбъбречните жлези (9). Кафявите адипоцити се характеризират с повишено съдържание на митохондрии в цитоплазмата. Клетките са полигонални, с централно разположено ядро и размер между 20-40 $\mu$ m, а липидите им са организирани в множество малки мултилокуларни мастни капки. Характерна за тях е експресията на UCP-1 и неотдавна откритите висфатин и оментин (4). При растежа и развитието на човешкия организъм, КМТ претърпява морфологична трансформация, при която адипоцитите ѝ бързо натрупват липиди, стават унилокуларни, губят ултраструктурните си и молекулярни характеристики. Кафявите адипоцити използват натрупаните от храната липиди като източник на

---

химическа енергия, която може да бъде освобождавана от клетките под формата на топлина.

Физиологията на БМТ се групира в 3 основни категории: **липиден метаболизъм; глюкозен метаболизъм и ендокринна функция**. За да осъществят тези свои функции, адипоцитите се регулират от много тъкани и едновременно с това те повлияват функциите на редица органи и тъкани като черен дроб, скелетни мускули, панкреас, хипоталамус, съдов ендотел. Тази регулация включва комплексна система от ендо-, пара- и автокринни сигнали като хормони, цитокини, компоненти на алтернативния път на комплементарната система, неестерифицирани мастни киселини и гр., чрез които се взаимодействат с хипофизарно-надбъбречната ос, симпатиковата нервна система, хипофизарно-гонадната ос. С узряването на мастната клетка, тя придобива и функции, подобни на макрофагите, вкл. и възможността да индуцира цитокиновата каскада и да секретира цитокини и острофазови продукти. Увеличеният брой на адипоцитите при затлъстяване води до повишена продукция на тези медиатори и нарушен баланс на нормалните регулаторни пътища, водейки до хронично системно възпаление (24).

МТ като активен метаболитен и ендокринен орган се повлиява от редица външни въздействия (автономната нервна система и циркулиращи хормони), но едновременно с това притежава способността сама да модулира собствената си метаболитна активност. Сред локално секретирани фактори важно място заемат глюкокортикоидите (ГК) и активността и генната експресия на ензима 11 $\beta$ -хидрооксистероид дехидрогеназа тип 1, тясно асоциирани с централното разпределение на МТ, развитието на абдоминално затлъстяване и свързаните с него метаболитни нарушения. Този ензим е NADPH-зависима алкохолна дехидрогеназа, локализирана в лумена на ендоплазмения ретикулум, който превръща кортизона в активен кортизол в човешките адипоцити. Експресира се значимо в оменталната МТ (преадипоцити и

адипоцити) и стимулира адипоцитната диференциация (2). Повишава освобождаването на кортизол от БМТ в порталното кръвообращение, което води до развитие на чернодробна ИР, придружаваща наличието на централно затлъстяване и МетС. В подкрепа на тази хипотеза са опитите с трансгенетични мишки, които свръхекспресират 11 $\beta$ -хидрооксистероид дехидрогеназа тип 1 в МТ и развиват затлъстяване с всички характеристики на МетС (15). Проучвания при хора също доказват повишени нива на ензимната mRNA сред затлъстелите индивиди с повишен ИТМ и обиколка на талията, и ИР (7). Сред изследваните фактори, които повлияват експресията и активността на 11 $\beta$ -хидрооксистероид дехидрогеназа тип 1 в МТ са някои цитокини (TNF $\alpha$ , IL6, IL1b), полови хормони, инсулина, растежния хормон и гр. (30).

### III. Мастната тъкан като ендокринен орган.

В миналото МТ се възприемаше като пасивен орган за съхранение на наличната енергия под формата на мазнини. В средата на 80-те години се доказва, че адипоцитите са източник на специфичен протеин - адипсин. През 1994 г. екипът на Friedman идентифицира лептина (38), а малко по-късно се описа и адипонектина (27). През последните 10-15 години се установиха няколко продукта, произведени от адипоцитите, което окончателно определи МТ като ендокринен орган (1, 26). Секретирани от МТ фактори се обозначават общо като „адипокини“. Чрез ендо-, пара-, авто- и юкстакринни механизми на действие те участват в различни физиологични и патолофизиологични процеси, взаимодействат с хипоталамуса, панкреаса, черния дроб, скелетните мускули, бъбреците и други органи в човешкия организъм. Те повлияват апетита и енергийния баланс, имунитета, инсулиновата чувствителност, ангиогенезата, възпалението, артериалното налягане, липидния метаболизъм и хемостазата (32). Към основните функционални групи адипокини се отнасят класи-

ческите цитокини (TNF $\alpha$ , IL6, IL8), растежни фактори (TGF $\beta$ ), протеини на комплементната система (адипсин) и на съдовата хемостаза (PAI-1), регулатори на артериалното налягане (ангиотензиноген), на липидния метаболизъм (ретинол свързващ протеин), на глюкозната хомеостаза (адипонектин, резистин), на ангиогенезата (VEGF), на острофазовия и стресов отговор (хептоглобин), простагландини, азотен оксид, ацилатоин-стимулиращ протеин.

Все повече доказателства се натрупват относно наличието на хронично нискостепенно възпаление при затлъстяване и свързаните с него метаболитни нарушения – ИР, ЗД 2, хипертонична болест и дислипидемия, MetC (11). Основа за това са откриваните повишени циркулиращи нива на редица възпалителни маркери при затлъстяване – IL6, TNF $\alpha$ , CRP и др. (13, 19).

Съществуват 3 възможности за произхода на възпалителните маркери при затлъстяване:

1) продукция и освобождаване от органи извън МТ (предимно черен дроб и имунни клетки);

2) БМТ секретира фактори, които стимулират продукцията на възпалителни маркери от черния дроб и други органи (напр. стимулираната от IL6 продукция на CRP);

3) адипоцитите, както и макрофаги и имунокомпетентни клетки, инфилтриращи БМТ при затлъстяване, са източник на някои или повечето от тези възпалителни маркери.

#### **IV. Мастната тъкан и хронично нискостепенно възпаление. Теории за възпаление.**

Въпреки че МТ не се възприема като възпалителен или имунен орган, откриването на повишена секреция на възпалителни маркери при затлъстяване дава първите доказателства за директната връзка между него и системното възпаление. Най-ранните наблюдения на този феномен са съобщени през 1985 г., когато се установява позитивна корелация между МТ и броя на левкоцитите (16). От тогава до днес

голям брой проучвания доказват, че повишеният ИТМ корелира позитивно с циркулиращи нива на възпалителните протеини - CRP, IL6, PAI-1, фибриноген и др.

Разрастването на МТ при затлъстяване води до хиперплазия и хипертрофия на адипоцитите, което намалява локалната доставка на кислород до големите адипоцити и така настъпва локална хипоксия с активиране на клетъчните пътища на оксидативен и механичен стрес, с развитие на органелна дисфункция, в частност на митохондриите и ендоплазмения ретикулум (ER). Това предизвиква клетъчно възпаление с освобождаване на цитокини и други проинфламаторни сигнали. Тези локално секретирани фактори привличат макрофаги в МТ, които формират подобна на корона структура около загиналите или загиващи адипоцити. Тези тъканни макрофаги от своя страна секретират цитокини, които по-нататък активират възпалителния процес в съседни адипоцити, засилвайки възпалението и метаболитните нарушения. В допълнение преяждането и затлъстяването често се съпътстват от повишаване на тъканните и циркулиращи концентрации на свободните мастни киселини (СМК), които могат директно да активират възпалителен отговор в съдово-ендотелните клетки, адипоцитите и клетките произлизащи от миелоидната тъкан.

Локалната хипоксия при разрастване на МТ е първия белег за стимулирана продукция на възпалителни адипокини. С хипертрофията на адипоцитите, настъпва хиперперфузия на МТ, тъй като диаметъра на мастните клетки надхвърля дифузионния праг на кислорода (около 100  $\mu$ m) и съдовата мрежа се оказва недостатъчна, за да поддържа нормоксия в целия орган. Поради това участъци от адипоцити се оказват хипоксични и настъпва възпалителен отговор, който да повиши притока на кръв и да стимулира ангиогенезата (31). Хипоксията води до експресия на хипоксия-индуциран фактор-1 (HIF-1), който е ключов регулатор в отговора към промени в кислородното налягане и модулира експресията на

гени, участващи в ангиогенезата, еритропоезата, възпалението и глюкозния метаболизъм. Така експресията на адипонектин и PPAR $\gamma$  е понижена, докато тази на PAI-1 и висфатина е повишена в хипоксичните адипоцитни клетки в сравнение с нормоксични контролни клетки (10). В допълнение, HIF-1 експресията и макрофагеалната инфилтрация в човешката МТ е повишена при затлъстяване и намалява след отслабване (3).

В отговор на хипоксията може да настъпи и клетъчна адипоцитна смърт. Тежестта ѝ определя дали клетките ще загинат или ще се адаптират към хипоксията, като честотата на адипоцитната смърт корелира положително с размера на адипоцитите. Хипоксията инхибира също и адипоцитната диференциация и води до стрес на EP (10) в човешките адипоцити.

Класическият възпалителен отговор е основно функция на макрофагите. Те произлизат от костния мозък, като в МТ водят началото си от инфилтриращите я циркулиращи моноцити (36). Нормално МТ съдържа 5-10% макрофаги; повишеното тегло води до нарастване на броя им до 60% от всички клетки, като той корелира със степента на затлъстяването и размера на адипоцитите (3). Инфилтрирането на МТ с макрофаги е свързано с повишена тъканна цитокинова генна експресия, системно възпаление, инсулинова резистентност и съдово-ендометелна дисфункция. Стимули за нахлуването на макрофаги в МТ са адипоцитната хипертрофия и дисфункция, тъканна хипоксия, оксидативен стрес, повишената експресия на TNF $\alpha$  и MCP-1. MCP-1 (С-С мотив хемокин рецептор 2 (CCR2) е специфичен моноцитен хемоатрактантен протеин, който улеснява диapedезата на макрофагите от циркулацията към МТ (35). Той се произвежда от макрофагите, ендотелните клетки и адипоцитите и експресията му е тясно свързана с броя на наличните макрофаги. Циркулиращите му нива са повишени при затлъстяване (13) и диабет (22) и се понижават при загуба на тегло.

Болшинството от макрофагите (в над 90%) се локализируют селективно на местата на адипоцитната некроза, което предполага, че адипоцитната смърт модулира тъканното възпаление (5). Тези макрофаги се свързват и образуват синцитий под формата на корона, който изолира и премахва адипоцитните остатъци.

Макрофагите са отговорни за почти цялото количество TNF $\alpha$  и за една значителна част от IL6, произвеждани от МТ (36). Факторите, секретирани от инфилтрираните макрофаги, инхибират диференцирането на преадипоцитите в зрели адипоцити, тъй като най-вероятно екстрацелуларния матрикс е ремоделиран (14). Така реалният капацитет на МТ да произвежда и освобождава възпалителни протеини е свързан с нейния клетъчен състав и зависи от степента на затлъстяване.

СМК са повишени при затлъстяване, главно поради повишено освобождаване на мастни киселини при разрастването на МТ. СМК, особено наситените СМК активират TLR4 (Toll-like receptor-4), който е свръхекспресиран при затлъстяване и при диференциране на адипоцитите (29). Стимулирането на TLR-4 води до повишена експресия на IL6 и TNF $\alpha$  и до инсулинова резистентност (28) посредством вътреклетъчно активиране на различни серин кинази – протеин киназа С, JNK-1 киназа и инхибитора на NF $\kappa$ B – I $\kappa$ B. Тези кинази увреждат предаването на инсулиновия сигнал чрез серин фосфорилиране на субстратите на инсулиновия рецептор (IRS), водейки до ИП и активират експресията на редица гени, вкл. цитокини, хемокини, адхезионни молекули и др.

Друга потенциална причина за възпаление при затлъстяването е стресът на EP. Прехранването води до механичен стрес, свръхнатрупване на мазнини и белтъчен синтез и нарушен енергиен метаболизъм, което води до свръхнатоварване на EP. Това нарушава нормалното складиране на протеини и води до стрес. Ozkan и сътр. показват, че стреса на EP води до инсулинова резистентност чрез JNK-медирана

серин фосфорилаза на IRS-1 в култивирани чернодробни клетки (18).

Системният оксидативен стрес, резултат от персистиращ дисбаланс между продукцията на високо реактивни молекули (кислород и азот) и антиоксидантната защита, корелира с натрупването на МТ при хора. Хипотезата, че оксидативният стрес води до развитието на ИР се подкрепя от проучвания, показващи че възстановяването на баланса между реактивните кислородни радикали (РКР) и антиоксидантите подобрява инсулиновата чувствителност (12). Повишаването на РКР при преддиабетно състояние се дължи на свързаното със затлъстяването увеличение на мастните киселини, което води до оксидативен стрес поради повишеното митохондриално делене и  $\beta$ -окисление. Оксидативният стрес води до активирането на множество серинкиназа сигнални каскади - JNK1, p38MAPK, I $\kappa$ B, които могат да действат на различни нива в инсулиновия сигнален път.

При затлъстяването има понижаване на митохондриалната аеробна активност и синтез на АТФ (20). Смята се, че това е свързано с намалената експресия на ядрени гени, регулиращи митохондриалната биогенеза - PGC-1 $\alpha$  и PGC-1 $\beta$ . Активирането на PGC-1 $\alpha$  е свързано с подобряване на митохондриалната функция и повишаване на инсулиновата чувствителност при хора и животни (37).

Възпалението при затлъстяване и свързаните с него усложнения може да са резултат или на хипоксия и макрофагеална инфилтрация, на ексцес на СМК, дисфункция на митохондриите, дисрегулация на адипокини, стрес на ЕР или оксидативен стрес, или е резултат от комбинираното действие на всички тези фактори. Разбирането на всички тези механизми е от изключително значение при разработването на превантивни и терапевтични програми, насочени срещу свързаните със затлъстяването усложнения.

## КНИГОПИС/REFERENCES

1. Милчева Б, М Орбецова. Мастната тъкан – ендокринен орган. *Ендокринология*. 2004; 2:64-72
2. Bujalska IJ, S Kumar, M Hewison, PM Stewart. A switch in the dehydrogenase to reductase activity of 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 upon differentiation of human omental adipose stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:1205-10.
3. Canello R, C Henegar, N Viguier et al. Reduction of macrophage infiltration and chemoattractant gene expression changes in white adipose tissue of morbidly obese subjects after surgery-induced weight loss. *Diabetes*. 2005; 54:2277-86
4. Cannon B, J Nedergaard. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev*. 2004;84:277-359
5. Cinti S, G Mitchell, G Barbatelli et al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J Lipid Res*. 2005;46:2347-55
6. Despre's JP. Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome? *Ann Med*. 2006;38(1):52-63
7. Engeli S, J Bohnke, M Feldpausch et al. Regulation of 11 $\beta$ -HSD genes in human adipose tissue: influence of central obesity and weight loss. *Obes Res*. 2004;12:9-17
8. Gallagher D, DE Kelley, JE Yim et al. MRI Ancillary Study Group of the Look AHEAD Research Group. Adipose tissue distribution is different in type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*. 2009; 89(3):807-14
9. Goetze S, WC Lavery, HA Ziessman, RL Wahl. Visualization of brown adipose tissue with 99mTc-methoxyisobutylisonitrile on SPECT/CT. *J Nucl Med*. 2008; 49(5): 752-56
10. Hosogai N, A Fukuhara, K Oshima et al. Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation. *Diabetes*. 2007;56(4):901-11
11. Hotamisligil, G. S. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006; 444: 860-67
12. Houstis N, ED Rosen, ES Lander. Reactive oxygen species have a causal role in multiple forms of insulin resistance. *Nature*. 2006; 440: 944-48

13. Kim CS, HS Park, T Kawada et al. Circulating levels of MCP-1 and IL-8 are elevated in human obese subjects and associated with obesity-related parameters. *Int J Obes*. 2006; 30:1347-55
14. Lacasa D, S Taleb, M Keophiphath et al. Macrophage-secreted factors impair human adipogenesis: involvement of proinflammatory state in preadipocytes. *Endocrinology*. 2006; 148(2): 868-77
15. Masuzaki H, H Yamamoto, CJ Kenyon et al. Transgenic amplification of glucocorticoid action in adipose tissue causes high blood pressure in mice. *J Clin Invest*. 2003;112:83-90.
16. Nanji AA, JB Freeman. Relationship between body weight and total leukocyte count in morbid obesity. *Am J Clin Pathol*. 1985;84:346 -47
17. Otto TC, MD Lane. Adipose development: from stem cell to adipocyte. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 2005; 40:229-42
18. Ozcan, U. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes. *Science*. 2004; 306: 457-61
19. Park HS, JY Park, R Yu. Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentrations of CRP, TNF-alpha and IL-6. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005; 69:29 -35
20. Petersen KF, S Dufour, D Befroy et al. Impaired mitochondrial activity in the insulinresistant offspring of patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2004; 350: 664-71
21. Phillips LK, JB Prins. The link between abdominal obesity and the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep*. 2008;10(2):156-64
22. Piemonti L, G Calori, A Mercalli et al. Fasting plasma leptin, tumor necrosis factor-alpha receptor 2, and monocyte chemoattracting protein 1 concentration in a population of glucose-tolerant and glucose-intolerant women: impact on cardiovascular mortality. *Diabetes Care*. 2003; 26(10):2883-89
23. Poissonnet CM, M Lavelle, AR Burdi. Growth and development of adipose tissue. *J Pediatr*. 1988;113:1-9
24. Pou KM, JM Massaro, U Hoffmann et al. Visceral and subcutaneous adipose tissue volumes are cross-sectionally related to markers of inflammation and oxidative stress: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2007;116(11):1234-41
25. Sanchez-Castillo CP, O Velazquez-Monroy, A Lara-Esqueda et al. Diabetes and hypertension increases in a society with abdominal obesity: results of the Mexican National Health Survey 2000. *Public Health Nutr*. 2005; 8(1):53-60
26. Scherer PE. Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ. *Diabetes*. 2006; 55: 1537-45
27. Scherer PE, S Williams, M Fogliano et al. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem*. 1995; 270:26746 -49
28. Song MJ, KH Kim, JM Yoon, JB Kim. Activation of Toll-like receptor 4 is associated with insulin resistance in adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006; 346:739-45
29. Suganami T, K Tanimoto-Koyama, J Nishida et al. Role of the Toll-like receptor 4/NF-kB pathway in saturated fatty acid-induced inflammatory changes in the interaction between adipocytes and macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007; 27:84-91
30. Tomlinson JW, J Moore, MS Cooper et al. Regulation of expression of 11bhydroxysteroid dehydrogenase type 1 in adipose tissue: tissue specific induction by cytokines. *Endocrinology*. 2001; 142:1982-89
31. Trayhurn P, B Wang, IS Wood. Hypoxia in adipose tissue: a basis for the dysregulation of tissue function in obesity? *Br J Nutr*. 2008;100(2):227-35
32. Trujillo ME, PE Scherer. Adipose tissue-derived factors: impact on health and disease. *Endocr Rev*. 2006; 27:762-78
33. Valet P, G Tavernier, I Castan-Laurell et al. Understanding adipose tissue development from transgenic animal models. *J Lipid Res*. 2002;43(6):835-60
34. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev*. 2000; 21: 697-738
35. Weisberg SP, D Hunter, R Huber et al. CCR2 modulates inflammatory and metabolic effects of high-fat feeding. *J Clin Invest*. 2006;116:115-24
36. Weisberg SP, D McCann, M Desai et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003;112:1796-808
37. Wu Z, P Puigserver, U Andersson et al. Mechanisms controlling mitochondrial biogenesis and respiration through the thermogenic coactivator PGC-1. *Cell*. 1999; 98: 115-24
38. Zhang Y, R Proenca, M Maffel et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994; 372:425- 32
39. Zimmet P, K George, MM Alberti et al. IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes*. 2007; 8: 299-306

#### АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Соня Галчева

Кат. по Педиатрия, К-ка по детска ендокринология, МБАЛ „Св. Марина“  
бул. „Хр. Смирненски“ 1, 9010 Варна  
Тел.: 052/302 851, вътр. 322;  
e-mail: <Sonya\_Galcheva@mail.bg>

#### ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Sonya Galcheva

Dept. of Pediatrics and Medical Genetics, Varna Medical University  
e-mail: <Sonya\_Galcheva@mail.bg>

## Метаболитна и възпалителна активност на мастната тъкан при затлъстяване

Соня Галчева

Катедра по Педиатрия и медицинска генетика, Медицински Университет – Варна

---

## Metabolic and Inflammatory Activity of the Adipose Tissue in Obesity

Sonya Galcheva

Dept. of Pediatrics and Medical Genetics, Varna Medical University

### Резюме

Мастната тъкан представлява активен ендокринен орган, който освобождава голям брой адипокини, предаващи сигнали към органи с метаболитно значение – мозък, черен дроб, скелетни мускули и имунната система, като по този начин модулира хемостазата, артериалното налягане, липидния и глюкозен метаболизъм, възпалението и атеросклерозата. Настоящият обзор обобщава последните данни за ефектите на произлизащите от мастната тъ-

### Abstract

Adipose tissue represents an active endocrine organ that releases a large number of adipokines signaling to organs of metabolic importance including brain, liver, skeletal muscle, and the immune system, thereby modulates hemostasis, blood pressure, lipid and glucose metabolism, inflammation, and atherosclerosis. The present review summarizes the current data on the effects of the adipose tissue-derived proteins exhibiting either beneficial (adiponectin) or deleterious effects (angiotensinogen,

---

кан протеини, проявяващи както полезни (адипонектин), така и увреждащи ефекти (ангиотензиноген, цитокини). Нарушение в баланса на тези секретирани фактори води до развитието на инсулинова резистентност, метаболитни и съдови заболявания, свързани със затлъстяването.

---

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** мастна тъкан, адипокини, затлъстяване, метаболитни нарушения

---

cytokines). A disturbance in the balance between these secreted factors leads to the development of insulin resistance, metabolic and vascular diseases related to obesity.

---

**KEY WORDS:** adipose tissue, adipokines, obesity, metabolic abnormalities

---

## 1. Адипонектин.

Адипонектинът е описан за първи път през 1995 г. (33). Той е протеин с молекулна маса около 30 кДа, който участва в регулацията на енергийния баланс и инсулиновото действие и има антиинфламаторен, антидиабетен и антиатерогенен ефект. Продукт е на Art-1 гена, локализиран на хромозома 3q27 и е силно експресиран в бялата мастна тъкан (БМТ) (23). Експресията му се стимулира от инсулина, IGF-1, тиазолидиндиони, докато глюкокортикоидите (ГК),  $\beta$ -адренергичната стимулация и TNF $\alpha$  инхибират адипонектиновата генна експресия в адипоцитите.

Структурно адипонектинът показва голяма хомоложност с колаген VIII и X, и C1q фактора на комплемента. Той е 247-аминокиселинен протеин, съдържащ колагенозна опашка и глобуларна глава, свързани чрез интермолекулни дисулфидни връзки. Тези мономери формират тримери, които се групират в по-сложно организирани полимерни комплекси с молекулна маса от 180 кДа (хексамери) до 400-600 кДа (12-18-мери, високомолекулни комплекси) (28).

Нормалните му серумни нива варират между 5 и 10  $\mu$ г/мл. Те са понижени при затлъстяване (34), захарен диабет тип 2 (ЗД 2) и инсулинова резистентност (ИР) (20); показват обратна корелация с ИТМ (1, 2), висцералната мастна тъкан (ВМТ) (15), дислипидемията (5) и риска за сърдечно-съдови заболявания (ССЗ) (42).

Няколко физиологични фактори също повлияват нивата на адипонектина – възраст, пол и стадий на пубертетно развитие (3, 26). Установява се свързано с възрастта повишение в нивата му, както и по-високи концентрации при женския пол. Намалява с напредването на пубертета, което съпътства развитието на ИР.

Адипонектинът подтииска глюконеогенезата в черния дроб и повишава глюкозното поемане и окислението на мастните киселини в мускулите (21). Той инхибира NF $\kappa$ B сигнализирането и има роля в превенцията на ИР и протекцията на съдовата стена. Повишава инсулиновата чувствителност посредством:

а) повишаване окислението на мастните киселини, което намалява съдържанието на триглицериди (ТГ) в мускулите и

плазмената концентрация на СМК;

б) директно подобрява инсулиновия сигнал и

в) инхибира глюконеогенезата.

Антиатерогенните му качества са свързани с инхибиране на експресията на адхезионни молекули (VCAM1, ICAM1, Е-еластин и др.) и гладкомускулната пролиферация, както и блокиране на превръщането на макрофагите в пенести клетки (9). Той взаимодейства с функцията на макрофагите като намалява тяхната фагоцитна активност и продукцията на TNF $\alpha$ . Индуцира продукцията на важни антиинфламаторни цитокини като IL-10 и IL1R антагонист от човешките моноцити, макрофаги и дендритни клетки, и потиска продукцията на INF $\gamma$  от LPS-стимулираните макрофаги.

Адипонектинът играе важна роля в развитието на неалкохолния стеатохепатит при възрастни (37) и деца (22). Той може да се използва като маркер на MetC, дори и при детско затлъстяване (44).

## 2. Лептин

Лептинът е известен като подтискащ апетита хормон, открит през 1994 г. Кодира се от *ob* гена, разположен на хромозома 7q31 и циркулира като 16 kDa протеин, който се състои от 167АК и има хеликсна структура, подобно на цитокините. Концентрацията му варира между 1 и 10 нг/мл. Експресията и секрецията му става основно в БМТ, въпреки че се установиха и други физиологични места на продукция като стомах, мозък, плацентата, скелетни мускули, кости и съдов ендотел. Има циркаден ритъм на секреция, който се влияе от някои хормони (растежен хормон, инсулин и кортизол (41) и е с най-висока концентрация в полунощ, а най-ниска – рано сутрин. Зависи от пола с 2 пъти по-висока концентрация при жени (30). Може да се промени от времето за хранене и състава на храната, като намалява при гладуване и продължително физическо натоварване, и на-

раства при прехранване.

Лептинът участва в регулацията на апетита, хранителния внос и енергийния разход, телесната маса, половото съзряване и фертилитет, хемопоезата и активацията на хипоталамо-хипофизно-гонадна ос. Рецептори за лептин се откриват в много тъкани, включително и в бъбречните тубули. Стимулира пролиферацията и диференциацията на хемопоеичните стволови клетки, участва в регулацията на артериалното налягане (АН) чрез активиране на симпатиковата нервна система (СНС) и хипофизно-надбъбречната ос, влияе върху водно-електролитния баланс, клетъчната ендотелна функция и съдовото ремоделиране. Лептинът води до ИР при затлъстяване, корелира с ИТМ, има хипертензиногенно действие, участва в ангиогенезата, имунния отговор и костното формиране (18).

Въпреки че не е възпалителен цитокин, се доказва, че хиперлептинемията се индуцира от възпалителни сигнали (IL-6 и TNF $\alpha$ ), а нивата му корелират с CRP и др. възпалителни маркери при здрави и болестно затлъстели индивиди (14). Съществуват ретки случаи с мутации на лептиновия ген и гена на лептиновия рецептор, с висока степен на морбидно затлъстяване (25).

## 3. Висфатин

Fukuhara и съавт. неотдавна описват адипокинът висфатин (пре-В-клетъчен колони-стимулиращ фактор), полипептид с хомодимерна структура и молекулна маса 52 kDa, чийто ген е локализиран на дългото рамо на 7 хромозома. Той е вискоекспресирен в МТ и се секретира основно от стромалните клетки на ВМТ (13), но паралелно с това се открива и в други тъкани на човешкия организъм – черен дроб, мускули, макрофаги (7). Висфатинът играе важна роля в синтеза на никотинамид адепин динуклеотида (NAD), участва в редица възпалителни и имунни процеси и състояния (35) като забавя неутрофилната апоп-

тоза при сепсис, псориазис, ревматоиден артрит и др.

Висфатинът проявява инсулиноподобен ефект като интравенозната му инфузия допринася за остро понижаване в нивата на кръвната глюкоза, независимо от инсулиновата секреция (13). Той притежава афинитет за свързване с инсулиновия рецептор, прикрепвайки се на място различно от това на инсулина. Наред с приликите между тези два хормона съществуват и съществени различия. Т.напр. нивата на висфатин не се променят съществено в зависимост от приема на храна за разлика от концентрациите на инсулина.

Доказват се повишени нива на висфатин при ЗД, затлъстяване, хипертония, бъбречни и сърдечно-съдови заболявания (13). Едновременно с това в литературата се откриват противоречиви проучвания, разкриващи понижени нива на хормона при някои от тези състояния (27). Причина за тези различия са разнообразните фактори, повлияващи регулацията му – разпределение на МТ, наличието на възпаление, бъбречната функция, обмяната на серумното желязо, някои хормони и др.

#### 4. Резистин

Резистинът е 12 кДа полипептид, специфично секретирани от адипоцитите. Открит е през 2001 г. и се кодира от ген, разположен на 19 хромозома. Резистинът циркулира в 2 различни форми: високомолекулен хексамер и значително по-активни, но в по-малко количество, нискомолекулни комплекси. При мишките резистинът е представен в БМТ, докато човешкият резистин е експресиран основно в циркулиращите мононуклеарни клетки.

Серумните му нива са повишени при затлъстяване и ИР (36). Този ефект е медиран частично от активирането на АМРК и намалената експресия на глюконеогенните гени в черния дроб. Резистинът индуцира експресията и на супресора на цитокин-сигнал 3 (SOCS-3), който е отрицателен регулатор на инсулиновия сигнал.

Освобождаването на резистин се стимулира от възпалението, IL-6, хиперликемията, растежния хормон и половите хормони. Едновременно с това той води до повишено освобождаване на редица провъзпалителни цитокини (TNF $\alpha$ , IL-2) от моноцитите и макрофагите, индуцира експресията на съдови адхезионни молекули и повишава левкоцитната инфилтрация в тъканите, вкл. в МТ.

#### 5. Оментин

Оментинът е нов секреторен протеин, който се среща под две форми – оментин 1 и оментин 2. Кодиращите ги гени са разположени в непосредствена близост в 1q22-1q23 хромозомен участък, асоцииран с възникването на ЗД тип 2 при някои популации (16).

Оментин-1 се експресира значимо във ВМТ (32), докато оментин-2 се открива в тънкото черво и съдовия ендотел, и се означава като интелектин, интестинален лактоферинов рецептор или ендотелен лектин. Оментин-1 е пептид от 313 АК, който се открива в съдово-стромалните клетки на оменталната МТ, но не и в зрелите адипоцити. Той повишава предаването на инсулиновия сигнал посредством активиране на протеин киназа Akt/B и стимулира инсулинозависимия глюкозен транспорт в човешките адипоцити (45). Т. е. този адипокин играе пара- и ендокринна роля при модулирането на инсулиновата чувствителност. Генната му експресия и плазмени нива са понижени при затлъстяване, като корелират обратно с ИТМ, обиколката на талията, лептина и инсулиновата резистентност, и положително с адипонектина и концентрациите на HDL-холестерола (8).

#### 6. PAI-1

Той е протеин от коагулационната каскада, който нараства при възпаление, затлъстяване, MetC и предсказва бъдещ риск от ЗД 2 и ССЗ (19). Въпреки че се произвежда основно от тромбоцитите и

клетки на ендотела, съществуват доказателства, че нарастването му при затлъстяване е резултат на продукцията и от самата МТ, като експресията и секрецията му са по-високи във ВМТ отколкото в ПМТ (10). PAI-1 участва в процесите на атерогенезата и е свързан с повишен сърдечно-съдов риск.

## 7. Ангиотензиноген

Секретира се от МТ, предимно от висцералните тена и се повишава при затлъстяване (40). Има вазоконстриктивен ефект и допринася за развитието на артериалната хипертония, активира експресията на редица съдови адхезионни молекули и ендотелната пролиферация, играе роля в локалния кръвоток на МТ и в нивата на естерификация на мастните киселини.

## 8. Интерлевкин-6 (IL-6)

IL-6 е циркулиращ мултифункционален 172-кДа цитокин, който се произвежда от редица клетъчни видове (фибробласти, ендотелни клетки, моноцити/макрофаги, Т-клетки, туморни клетки и адипоцити). Кодира се от ген, разположен на хромозома 7p21 и има молекулна маса 21-28 кДа. IL-6 се експресира и секретира от адипоцитите и въпреки че има локално действие, се освобождава в кръвообращението. При затлъстели индивиди МТ е основен източник на IL-6, като допринася за около 30% от общата му продукция в организма; ВМТ произвежда 3 пъти повече IL-6 в сравнение с ПМТ (10). Хуморални (инсулин, ГК), нервни (СНС) и паракринни (TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) сигнали регулират продукцията му от МТ. Така катехоламините стимулират, а ГК инхибират продукцията му. Друг важен стимулатор е TNF, който води до 30-кратно повишение на IL-6 в адипоцитите.

Плазмените му нива корелират с ИТМ, ИР, АН и липидния профил. Повишен е при ЗД 2 и е предиктор за развитието на диабет и инфаркт на миокарда. Серумните му нива се повишават с възрастта, а реду-

цията на тегло води до понижение на IL-6 (24).

Въпреки че е плейотропен цитокин с ефекти върху много тъкани, ефектите на IL-6 върху черния дроб, костния мозък и ендотела се приемат като най-важни за развитието на метаболитните нарушения при затлъстяването. IL-6 осъществява действието си чрез свързване и активиране на специфичен рецептор, който се състои от 2 мембранни гликопротеина – 80 кДа лиганд-свързващ компонент и 130 кДа сигнал-предаващ компонент.

IL-6 повишава чернодробната глюкозна продукция и кръвната глюкоза на гладно, повишава липолизата и освобождаването на СМК в организма (39). Стимулира секрецията на CRP, фибриноген и серумен амилоид А от черния дроб, поради което се приема, че допринася значимо за хроничното системно възпаление, свързано с МетС (24). IL-6 увеличава броя на тромбоцитите и тяхната активност, и повишава риска от образуване на съсиреци. В ендотелните и съдовите гладкомускулни клетки той повишава експресията на адхезионните молекули и активира локалните ренин-ангиотензинови пътища, които подпомагат възпалението и увредата на съдовата стена (43). Участва в най-ранните етапи на атеросклерозата, стимулира хипоталамо-хипофизно-надбъбречната ос, активността на която е свързана с висцерално затлъстяване, хипертония и ИР. В ЦНС IL-6 е мощен катаболен фактор, който води до намален хранителен прием и повишен енергоразход.

IL-6 играе ключова роля в развитието на ИР при затлъстяване (46), като нарушава инсулиновия сигнал чрез потискане на IRS посредством JNK1-медирано серин фосфорилиране и IKK-медирано NF $\kappa$ B активиране и индуциране на SOCS-3. Той понижава адипонектиновата секреция (11) и инхибира продукцията на TNF, който има увреждащ ефект върху инсулиновата чувствителност.

Интересно е, че при продължителна фи-

зическа активност контрахираните скелетни мускули стават водещ източник на IL-6, повишавайки нивата му около 100 пъти, което води до хипотезата, че той медира някои от „добрите“ ефекти при физическо натоварване с подобрене на инсулиновата чувствителност (12).

### 9. Тумор некротизиращ фактор- $\alpha$ (TNF $\alpha$ )

TNF е цитокин, произвеждан основно от активираните моноцит/макрофаги в МТ в отговор на инвазивни стимули, докато някои неимунни клетки като мускулни и мастни клетки са оскъден източник. Той регулира много клетъчни и биологични процеси като имунитет, клетъчна диференциация, пролиферация, апоптоза и енергиен метаболизъм, поради което се определя като мултифункционален цитокин. Произвежда се като 26 кДа мембранно-свързан прекурсор, който се отцепва до 17 кДа разтворима форма. Взаимодейства с 2 мембранно-свързани рецептора, 55 кДа и 75 кДа тип (TNFR1 и TNFR2), като TNF има по-голям афинитет за свързване с TNFR1. Ниските му нива подсказват, че действа по пара- или автокринен път.

TNF инхибира преадипоцитната диференциация чрез потискане експресията на 2 адипоцитни транскрипционни фактори (PPAR $\gamma$  и CEBP $\alpha$ ) и понижава експресията на GLUT-4, гликогенсинтазата и синтеза на мастни киселини, които играят важна роля за инсулин-медираното усвояване на кръвната глюкоза и последващото ѝ превръщане в гликоген или мастни киселини. Той намалява експресията на гени, участващи в усвояването и на СМК и последващото им превръщане в ТГ, водейки до ИР. ИР може да се предизвика и чрез директен токсичен ефект на TNF върху интрацелуларния инсулинов сигнал като активира JNK1 и p38MAPK серин киназите (29).

TNF стимулира секрецията на IL-6, CRP и хаптоглобин. Заедно с това повишава експресията и продукцията на лептин, PAI-1 и MAP-1, повишава натрупването на мак-

рофаги в МТ (6), което засилва възпалението и води до ИР.

TNF участва в патогенезата на артериалната хипертония и допринася за развитието на атеросклеротични лезии чрез активиране на NF $\kappa$ B и индуциране експресията на адхезионните молекули в ендотелните и гладко-мускулни клетки.

TNF е повишен при затлъстяване и ЗД 2 (17). Корелира с обиколката на талията, ИТМ и някои компоненти на MetC като хиперинсулинемия, ТГ и АН. Корелацията му с коремната обиколка е по-добра, отколкото с ИТМ, т.е. TNF е тясно свързан с абдоминалното затлъстяване, което е основен компонент на MetC.

### 10. С-реактивен протеин (CRP)

Острофазовите реактанти са серумни протеини, които се повишават при възпаление. Сред тях водещ е CRP. Състои се от пет 23 кДа субединици, всяка от които съдържа 206 АК. Генът му е локализиран на хромозома 1. Играе ключова роля в имунния отговор и има дълъг плазмен полуживот. Въпреки че сам по себе си CRP не е адипокин, концентрацията му е под контрола на адипокини и ролята му за възпалението е ясно установена. Синтезира се основно в черния дроб като активността му се стимулира от IL-1 $\beta$ , TNF и IL-6 – основният цитокин, регулиращ чернодробната му продукция (4).

CRP се експресира в човешката МТ в зрелите и развиващи се мастни клетки. Той активира NF $\kappa$ B и индуцира продукцията на възпалителни цитокини и хемокини в съдовия ендотел, водещи до ендотелна дисфункция. Свързан е с атерогенезата посредством свърхекспресия на адхезионните молекули, индуциране на NO, променяйки комплементната функция и инхибирайки фибринолизата. Открива се в макрофагите на атеросклеротичните плаки. CRP активира класическата комплементна система и стимулира активацията на тъканни фактори, важни за тромбозата.

Повишените му нива са свързани с затлъстяване и повишен риск от ССЗ, ИР, ЗД,

МетС, хипертония, дислипидемия. Корелира с ИТМ, коремната обиколка, САН, ТГ, пикочната киселина, кръвната захар и инсулинови нива на гладно (31). Показва обратна зависимост с нивата на HDL-холестерола и адипонектина. Той е независим предиктор за риска от инфаркт на миокарда, инсулт, периферна съдова болест, внезапна сърдечна смърт, дори и при видимо здрави лица (38).

## VI. Заключение

Наднормената МТ е свързана с хронично възпалително състояние, медицирано частично от секретирани от нея адипокини. То е свързано с характеристиките на МетС и предсказва риска от развитие на ЗД 2 и ССЗ. Ето защо цел на бъдещите изследвания е да се определят молекулните механизми на това възпалително състояние, за разработване на успешни превантивни и лечебни стратегии срещу затлъстяването и свързаните с него нарушения.

## КНИГОПИС/REFERENCES

1. Йотова В, И Стоева, К Петрова и др. Рогени-те малки за гестационната си възраст деца на 10 годишна възраст – пубертетно развитие и някои маркери на повишен метаболитен риск. *Акушерство и гинекология*. 2007; 46 (suppl. 1):13-19
2. Орбецова М, С. Захариева, И Атанасова и др. Адипонектин и връзката му с определени клинични, хормонални и метаболитни характеристики при жени с андрогенно затлъстяване. *Ендокринология*. 2007; 1:4-17
3. Butte NF, AG Comuzzie, G Cai et al. Genetic and environmental factors influencing fasting serum adiponectin in Hispanic children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90:4170-76
4. Castell JV, MJ Gomez-Lechon, R David M, Fabra et al. Acute-phase response of human hepatocytes: regulation of acute-phase protein synthesis by interleukin-6. *Hepatology*. 1990;12:1179–86
5. Snop M, PJ Havel, KM Utzschneider et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity

and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia*. 2003; 46:459-69

6. Coenen KR, ML Gruen, A Chait, AH Hasty. Diet-induced increases in adiposity, but not plasma lipids, promote macrophage infiltration into white adipose tissue. *Diabetes*. 2007;56:564–73

7. Curat CA, V Wegner, C Sengenès et al. Macrophages in human visceral adipose tissue: increased accumulation in obesity and a source of resistin and visfatin. *Diabetologia*. 2006; 49:744–47

8. de Souza Batista CM, RZ Yang, MJ Lee et al. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. *Diabetes*. 2007;56:1655–61

9. Ekmekci H, OB Ekmekci . The role of adiponectin in atherosclerosis and thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2006;12(2):163-68

10. Fain JN, AK Madan, ML Hiler et al. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology*. 2004; 145:2273–82

11. Fasshauer M, S Kralisch, M Klier et al. Adiponectin gene expression and secretion is inhibited by interleukin-6 in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003; 301:1045-50

12. Febbraio MA, BK Pedersen. Contraction-induced myokine production and release: is skeletal muscle an endocrine organ? *Exerc Sport Sci Rev*. 2005; 33:114–19

13. Fukuhara A, M Matsuda, M Nishizawa et al. Visfatin: A protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*. 2005;307:426–30

14. Halle M, PB Persson. Role of leptin and leptin receptor in inflammation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003; 284: 760–62

15. Hanley AJ, D Bowden, LE Wagenknecht et al. Associations of adiponectin with body fat distribution and insulin sensitivity in nondiabetic Hispanics and African-Americans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(7):2665-71

16. Hanson RL, MG Ehm, DJ Pettitt et al. An autosomal genomic scan for loci linked to type II diabetes mellitus and body-mass index in Pima Indians. *Am J Hum Genet*. 1998; 63:1130 –38

17. Hotamisligil GS, P Arner, JF Caro et al. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- $\alpha$  in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest*. 1995;95:2409–15

18. Huang L, C Li. Leptin: a multifunctional hormone. *Cell Research*. 2000; 10:81–92

19. Juhan-Vague I, MC Alessi, A Mavri, PE Morange. Plasminogen activator inhibitor-1, inflammation, obesity, insulin resistance and vascular risk. *J Thromb Haemost*. 2003. 1:1575–79

20. Kadowaki T, T Yamauchi, N Kubota et al. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2006;116:1784–92

21. Karbowska J, Z Kochan. Role of adiponectin in the regulation of carbohydrate and lipid metabolism. *J Physiol Pharmacol*. 2006; 57 Suppl 6: 103-13
22. Louthan MV, S Barve, CJ McClain, S Joshi-Barve. Decreased serum adiponectin: an early event in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr*. 2005;147(6):835-38
23. Maeda K, K Okubo, I Shimomura et al. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun*. 1996; 221:286 -89
24. Maggio M, JM Guralnik, DL Longo, L Ferrucci. Interleukin-6 in aging and chronic disease: a magnificent pathway. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006; 61:575-84
25. Montague CT, IS Farooqi, JP Whitehead et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature*. 1997;387:903-08
26. Ong KK, J Frystyk, A Flyvbjerg et al. Sex-discordant associations with adiponectin levels and lipid profiles in children. *Diabetes*. 2006; 55: 1337-41
27. Pagano C, C Pilon, M Olivieri et al. Reduced plasma visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in obesity is not related to insulin resistance in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:3165-70
28. Pajvani UB, X Du, TP Combs et al. Structure-function studies of the adipocyte secreted hormone Acrp30/adiponectin: implications for metabolic regulation and bioactivity. *J Biol Chem*. 2003. 278: 9073-85
29. Ruan H, N Hacohen, TR Golub et al. TNF-alpha suppresses adipocyte-specific genes and activates expression of preadipocyte genes in 3T3-L1 adipocytes: Nfkb activation by TNF-alpha is obligatory. *Diabetes*. 2002; 51(5): 1319-36
30. Saad MF, MG Riad-Gabriel, A Khan et al. Diurnal and ultradian rhythmicity of plasma leptin: effects of gender and adiposity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83: 453-59
31. Santos AC, C Lopes, JT Guimaraes, H Barros. Central obesity as a major determinant of increased high-sensitivity C-reactive protein in metabolic syndrome. *Int J Obes* 2005;29:1452-56
32. Schaffler A, M Neumeier, H Herfarth et al. Genomic structure of human omentin, a new adipocytokine expressed in omental adipose tissue. *Biochim Biophys Acta*. 2005; 1732:96 -102
33. Scherer PE, S Williams, M Fogliano et al. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem*. 1995; 270:26746 -49
34. Stefan N, JC Bunt, AD Salbe et al. Plasma adiponectin concentrations in children: relationships with obesity and insulinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87:4652-56
35. Stephens JM, AJ Vidal-Puig. An update on visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor, an ubiquitously expressed, illusive cytokine that is regulated in obesity. *Curr Opin Lipidol*. 2006;17(2):128-31
36. Stepan CM, ST Bailey, S Bhat et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*. 2001; 409: 307-12
37. Targher G, L Bertolini, S Rodella et al. Associations between plasma adiponectin concentrations and liver histology in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Endocrinol*. 2006;64(6):679-83
38. Torres JL, PM Ridker. Clinical use of high-sensitivity C-reactive protein for the prediction of adverse cardiovascular events. *Curr Opin Cardiol*. 2003;18:471-78
39. van Hall G, A Steensberg, M Sacchetti et al. Interleukin-6 stimulates lipolysis and fat oxidation in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88:3005-10
40. Van Harmelen V, M Elizalde, P Ariapart et al. The association of human adipose angiotensinogen gene expression with abdominal fat distribution in obesity. *Int J Obes*. 2000; 24: 673-78
41. Wagner R, C Oberste-Berghaus, S Herpertz et al. Time relationship between circadian variation of serum levels of leptin, insulin and cortisol in healthy subjects. *Horm Res*. 2000; 54:174-80
42. Wang ZV, PE Scherer. Adiponectin, cardiovascular function, and hypertension Hypertension. 2008;51:8-14
43. Wassmann S, M Stumpf, K Strehlow et al. Interleukin-6 induces oxidative stress and endothelial dysfunction by overexpression of the angiotensin II type 1 receptor. *Circ Res*. 2004; 94: 534-41
44. Winer JC, TL Zern, SE Taksali et al. Adiponectin in childhood and adolescent obesity and its association with inflammatory markers and components of the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91: 4415-23
45. Yang RZ, MJ Lee, H Hu et al. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006;290:E1253-61
46. Yudkin JS, M Kumari, SE Humphries, V Mohamed-Ali. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis*. 2000;148:209-14

#### АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Соня Галчева

Кат. по Педиатрия, К-ка по детска ендокринология, МБАЛ „Св. Марина“  
бул. „Хр. Смирненски“ 1, 9010 Варна  
Тел.: 052/302 851, вътр. 322;  
e-mail: <Sonya\_Galcheva@mail.bg>

#### ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Sonya Galcheva

Dept. of Pediatrics and Medical Genetics,  
Varna Medical University,  
e-mail: <Sonya\_Galcheva@mail.bg>

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

**Адрес на редакционната колегия:**

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

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

**Editorial Board Address for Correspondence:**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Структурата на статиите трябва да отговаря на следните изисквания:

#### **Титулна страница**

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

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

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

#### **Основен текст на статията**

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

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

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

#### **Илюстрации и таблици**

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

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

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

#### **Title page**

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

#### **Text of the article**

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

#### **Illustrations**

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

#### **References**

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

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

### **Книгопис**

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

### **Примери:**

#### **Статия от списание:**

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

#### **Глава (раздел) от книга:**

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

### **Адрес за кореспонденция с авторите**

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

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

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

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

### **Examples**

#### **Reference to a journal article:**

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

#### **Reference to a book chapter:**

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

### **Submission of manuscripts**

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

### **Address for sending of manuscripts and other editorial correspondence**

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

# ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGIA



Списание  
на Българското дружество  
по ендокринология  
към СМД в България

Journal  
of the Bulgarian Society  
of Endocrinology  
(BSE)

*Главен редактор*  
Проф. Боян ЛОЗАНОВ  
*Зам. главен редактор*  
Вл. ХРИСТОВ  
*Научен секретар*  
Р. КОВАЧЕВА

*Редактор на английски*  
Д-р Александър ШИНКОВ  
*Отговорен редактор*  
Румен НИНОВ  
© *Първа корица и графичен дизайн*  
Румен НИНОВ

*Editor-in-chief*  
Prof. Bojan LOZANOV  
*Associate-Editor-in Chief*  
VI. CHRISTOV

*Scientific secretary*  
R. KOVATCEVA

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

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

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