ISSN 1310-8131*(Print)* ISSN 2683-0787*(Online)*

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ
ENDOCRINOLOGIA

Българско дружество по ендокринология

Списанието се индексира от/The journal is indexed by:
- ***Elsevier Bibliographic Databases, (SCOPUS) Netherlands***
- ***EMBASE*** · ***EBSCO***
- ***Bulgarian Citation Index***

Том XXVIII / Volume XXVIII

Bulgarian Society of Endocrinology *1/2023*

ISSN 1310-8131*(Print)* ISSN 2683-0787*(Online)*

списание **Ендокринология** *том XXVIII, книжка 1/2023*

Съдържание

Journal **Endocrinologia** *volume XXVIII, number 1/2023*

Contents

Българско дружество по ендокринология

Bulgarian Society of Endocrinology

Маркери за ранна детекция на бъбречното увреждане при различни отклонения в глюкозния толеранс

Салкова, Мартина И., Танкова, Цветалина И.
Катедра по Ендокринология, Медицински Факултет, Медицински Университет, София

Постъпване: 26. 01. 2023 г. / *Приемане:* 05. 02. 2023 г.

Markers for Early Detection of Renal Impairment in Various Glucose Tolerance Abnormalities

Salkova, Martina I., Tankova, Tsvetalina I.
Department of Endocrinology, Medical University, Sofia

Submitted: 26. 01. 2023/*Accepted:* 05. 02. 2023

Резюме

Захарният диабет е метаболитно заболяване, което се разпространява с пандемична скорост в световен мащаб. По тази причина се обръща все по-голямо внимание на превенцията му и свързаните с него хронични усложнения. В тази връзка през последните години с особен интерес се разглеждат предиабетните състояния, които представляват междинен етап от прехода между нормалната глюкозна хомеостаза и захарния диабет.

Микросъдовите усложнения – диабетна ретинопатия и нефропатия засягат голяма част от пациентите със захарен диабет – според литературни данни около 25-40%. Високата честота и влиянието им върху качеството на живот и социоикономическите последици показват важната роля на превенцията на микросъдовите усложнения не само в диабетната популация пациенти, но и в групата с нарушен глюкозен толеранс.

За основни рискови фактори за развитието на диабетна нефропатия се смятат давност на захарния диабет, лош гликемичен контрол, артериална хипертония, дислипидемия, увеличена обиколка на талията, наднормено телесно тегло и затлъстяване, възраст, пол и фамилна обремененост. Част от тях са компоненти на метабо-

Abstract

Diabetes mellitus is a metabolic disease that is spreading at pandemic rate worldwide. For this reason, increasing attention is being drawn to its prevention and associated chronic complications. In this regard, prediabetic states, which represent an intermediate stage in the transition between normal glucose homeostasis and diabetes mellitus, have been examined with particular interest in recent years.

Microvascular complications – diabetic retinopathy and nephropathy are affecting a substantial proportion of patients with diabetes mellitus and, according to the literature data, this amounts to about 25-40%. Their high rate and impact on quality of life and socioeconomic consequences demonstrate the important role of prevention of microvascular complications not only in the diabetic patient population but also in the group with impaired glucose tolerance.

The main risk factors for the development of diabetic nephropathy are considered to be the long duration of diabetes mellitus, poor glycaemic control, arterial hypertension, dyslipidaemia, increased waist circumference, being overweight and obese, age, gender and family predisposition.

литния синдром и характеризират високорисковата популация лица с предиабет, която е обект на интерес, тъй като познатите патофизиологични дефекти, характеризиращи захарен диабет тип 2, се наблюдават и при развитието на предиабетните състояния. По тази причина е основателно провеждането на изследвания за връзката между развитието на диабетна нефропатия и наличието на предиабет.

През последните години вниманието се насочи към намирането на ранни биомаркери, които да позволят ранната диагноза, предотвратяване на разпространението и забавяне на прогресията на вече изявилата се нефропатия. Като такива се очертават цистатин С, неутрофилен желатиназа-асоцииран липокалин (NGAL), хомоцистеин, Е-кадхерин и фетуин-А.

Ключови думи:

микросъдови усложнения, диабетна нефропатия, предиабет, ранни биомаркери

Part of these are components of metabolic syndrome and are typical for the high-risk population with prediabetes. This is a subject of interest due to the presence of well known pathophysiological defects which characterize type 2 diabetes mellitus and are also observed in the development of prediabetic conditions. For this reason, research on the relationship between the development of diabetic nephropathy and the presence of prediabetes is well-founded.

In recent years, the focus has shifted to finding early biomarkers to enable early diagnosis, prevention of the spread and slowing the progression of nephropathy that has already developed. Cystatin C, neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), homocysteine, E-cadherin and fetuin-A have emerged as such biomarkers.

Key words:

microvascular complications, diabetic nephropathy, prediabetes, early biomarkers

Въведение

Захарният диабет (ЗД) е метаболитно заболяване, което се разпространява с пандемична скорост в световен мащаб. По тази причина се обръща все по-голямо внимание на превенцията на захарния диабет и свързаните с него хронични усложнения. В тази връзка през последните години с особен интерес се разглеждат предиабетните състояния, които представляват междинен етап от прехода между нормалната глюкозна хомеостаза и захарния диабет. Към предиабетните състояние се отнасят две категории – нарушена гликемия на гладно (НГГ) и нарушен глюкозен толеранс (НГТ). И двете нарушения се разглеждат като рискови фактори за развитие както на захарен диабет, така и на свързани с диабета хронични усложнения.

Към микросъдовите усложнения на захарния диабет се причисляват диабетната нефропатия (ДН) и диабетната ретинопатия (ДР). Диабетната нефропатия се дефинира като наличие на нарушена бъбречна функция при пациенти със ЗД при изключване на други причини за бъбречно заболяване. Диагнозата се базира на наличието на намалена гломерулна филтрация (ГФ) (eGFR<60ml/min/1,73m^2) и/или увеличена екскреция на албумин с урината (≥30mg/24часа) или определяне съотношението албумин/креатинин (ACR) в сутрешна урина (>3 mg/mmol), персистиращи повече от 3 месеца (1).

Към настоящия момент в литературата широко се дискутира въпросът срещат ли се микросъдови усложнения при лица с предиабет. Има ли причинно-следствена връзка между предиабета и микросъдовите усложнения, характерни за пациентите с вече установен захарен диабет, какви са основните рискови фактори за развитието им и с какви лабораторни и апаратни методи за установяване на ранните отклонения разполагаме при високорисковата популация пациенти.

Епидемиология

В световен мащаб се наблюдава рязко повишаване на честотата на захарния диабет. Тази тенденция се потвърждава и от данните от последното издание на Атласа на Международната диабетна федерация, според който към 2021 г. около 537 милиона души страдат от захарен диабет, а техният брой към 2045 г. ще достигне около 783 милиона. Съществено значение придобиват и ранните нарушения във въглехидратна-

та обмяна, които заемат междинно място между нормалния глюкозен толеранс и вече развития захарен диабет. Според литературните данни 10,6% от населението е с НГТ (541 млн. души), а 6,2% – с НГГ (319 млн. души) (2). Тези данни потвърждават нуждата от подобрение в диагностиката на заболяването, както и ранното идентифициране на лицата в рисковите категории с провеждане на скринингови програми.

От друга страна, лошият гликемичен контрол се свързва с развитието на хронични микро- и макросъдови промени, които обуславят органните увреди вследствие на заболяването (3). Макросъдовите усложнения засягат сърдечно-съдовата система и обуславят развитието на коронарна болест на сърцето, мозъчно-съдова и периферна съдова болест. Микросъдовите усложнения – диабетна ретинопатия и нефропатия засягат голяма част от пациентите със захарен диабет – според литературни данни около 25-40% (4, 5). Диабетната ретинопатия е най-честата причина за нововъзникващи случаи на слепота и сериозна загуба на зрението при възрастни, като с прогресиране на заболяването процентът на засегнатите пациенти се увеличава. Диабетната нефропатия от своя страна е самостоятелна и водеща причина за развитието на хронично бъбречно заболяване (ХБЗ). В световен мащаб причина за 80% от случаите на терминална бъбречна недостатъчност е захарният диабет или артериалната хипертония, или комбинация от двете (6).

Високата честота и влиянието им върху качеството на живот и социоикономическите последици показват важната роля на превенцията на микросъдовите усложнения не само в диабетната популация пациенти, но и в групата с нарушен глюкозен толеранс. Тъй като усложненията на захарния диабет могат да бъдат налични още при диагностицирането на заболяването при лица със ЗД тип 2, важно е те да бъдат целенасочено търсени във високорисковата популация лица с данни за предиабет. Това ни дава основание да търсим нови перспективи в ранната им диагностика, както и методи за предотвратяване на понататъшното им развитие и влошаване.

Патогенеза

За основни рискови фактори за развитието на ДН се смятат давност на захарния диабет, лош гликемичен контрол, артериална хипертония, дислипидемия, увеличена обиколка на талия та, наднормено телесно тегло и затлъстяване, възраст, пол и фамилна обремененост. Според литературни данни полът играе роля в развитието на ДН, като в различни проучвания е доказано, че мъжкият пол е независим рисков фактор за албуминурия, докато при жени е по-характерна ДН без албуминурия, но при намален креатининов клирънс (7-9). Прави впечатление разделянето на нефропатията в две групи – албуминурична и неалбуминурична, като и при двете се очертават основни рискови фактори (РФ) за появата им. За развитието на албуминурия освен мъжкия пол, като РФ се отбелязват възраст, давност на заболяването, тютюнопушене, затлъстяване, увеличена обиколка на талията и наличие на предшестваща ретинопатия (7-13). Мастната тъкан, в частност бялата мастна тъкан, се счита за ендокринен орган, който секретира различни цитокини и растежни фактори, имащи роля в развитието на нискостепенно възпаление и ендотелна дисфункция, в резултат на които се наблюдават органни увреждания. Поради това в многобройни изследвания е доказана ролята на дислипидемията (повишено ниво на триглицериди и LDL-холестерол), както и на повишения брой бели мастни клетки, като фактор за развитие на албуминурия (14). Като основни рискови фактори за редукция на гломерулната филтрация (ГФ), GFR≤60 ml/min/1,73 m^2, се считат ниво на серумния креатинин, систолно артериално налягане (САН), възраст, женски пол, ръст и намалена обиколка на талията (7). Прави впечатление връзката между женския пол и обиколката на талията с нарушенията в бъбречната функция, редом с основните и независими рискови фактори – креатинин и САН. Предиабетните състояния са свързани с повишен риск от развитие както на ЗД, така и на свързаните с него усложнения. Лицата в тази високорискова популация в голямата си част покриват критериите за метаболитен синдром (МС), които всъщност са и основните рискови фактори за развитие на нефропатия и ХБЗ.

В патогенезата на ДН участват метаболитни, хемодинамични и генетични фактори. Метаболитните пътища са резултат на лошия гликемичен контрол и наличието на хронична хипергликемия, вследствие на която се включват полиоловият път на обмяна на глюкозата, повишената активност на протеинкиназа С, неензимното гликиране на структурни белтъци в бъбрека (AGE's), секрецията на проинфламаторни цитокини и растежни фактори, водещи до образуване на свободни радикали и развитие на ендотелна дисфункция на ниво бъбрек (5, 15, 16). Хемодинамичните фактори включват активиране на различни вазоактивни системи, като ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) и ендотелиновата система, които водят

до повишаване на системното и интрагломерулното налягане. Счита се, че се намесват и генетични фактори, тъй като само част от пациентите със ЗД развиват нефропатия, а и интензивният контрол намалява, но не превантира появата на албуминурия. Така рискът от развитие на ДН е значително по-висок при пациенти с първостепенен родственик с нефропатия. Патогенетичните механизми за развитие на ДН са показани на *Фигура 1 (Фиг. 1)*.

Предиабетните състояния се характеризират като преходен етап между нормалния глюкозен толеранс и захарния диабет. Разделят се в две категории – нарушена гликемия на гладно (НГГ) и нарушен глюкозен толеранс (НГТ). Поради факта, че предиабетните състояния са рискови фактори за развитие на захарен диабет тип 2 и сърдечно-съдови заболявания, през последните години се обръща все по-голямо внимание на тази високорискова популация лица с цел превенция на по-нататъшни усложнения. На *Таблица 1* са представени основните критерии за диагноза на различните степени на глюкозен толеранс – на базата на плазмената глюкоза на гладно и на 2-рия час в хода на орален глюкозо-толерансен тест (ОГТТ) (СЗО 2006).

Познатите патофизиологични дефекти, които характеризират ЗД тип 2, се наблюдават и при развитието на предиабетните състояния *(Фиг. 2)*. На първо място това са нарушеното инсулиново действие – инсулинова резистентност (ИР) и нарушената инсулинова секреция, като за първичен дефект се смята ИР, която предшества появата на хипергликемия и изявата на захарния диабет при вече компрометирана бета-клетъчна функция (17, 18). Допълнителни дефекти, които се наблюдават в стадия на предиабет са повишената липолиза, нарушена постпрандиална супресия на секрецията на глюкагон от алфа-клетките на панкреаса и нарушената секреция на инкретини в чревния тракт. В патогенезата участват и различни проинфламаторни цитокини – лептин, резистин, адипонектин, интерлевкин 6 (IL-6), туморен некротичен фактор (TNFα) (19-23). Като рискови фактори за развитието на предиабет се приемат възраст, наднормено телесно тегло и затлъстяване, увеличена обиколка на талията, ниски нива на физическа активност, дислипидемия (понижен HDL-холестерол и повишени триглицериди). Тъй като много от изброените рискови фактори са част от критериите за метаболитен синдром (МС), то и наличието на метаболитен синдром допълнително допринася на развитието на нарушения в глюкозния толеранс (24) *(Табл. 2)*.

Маркери за ранно откриване на диабетна нефропатия

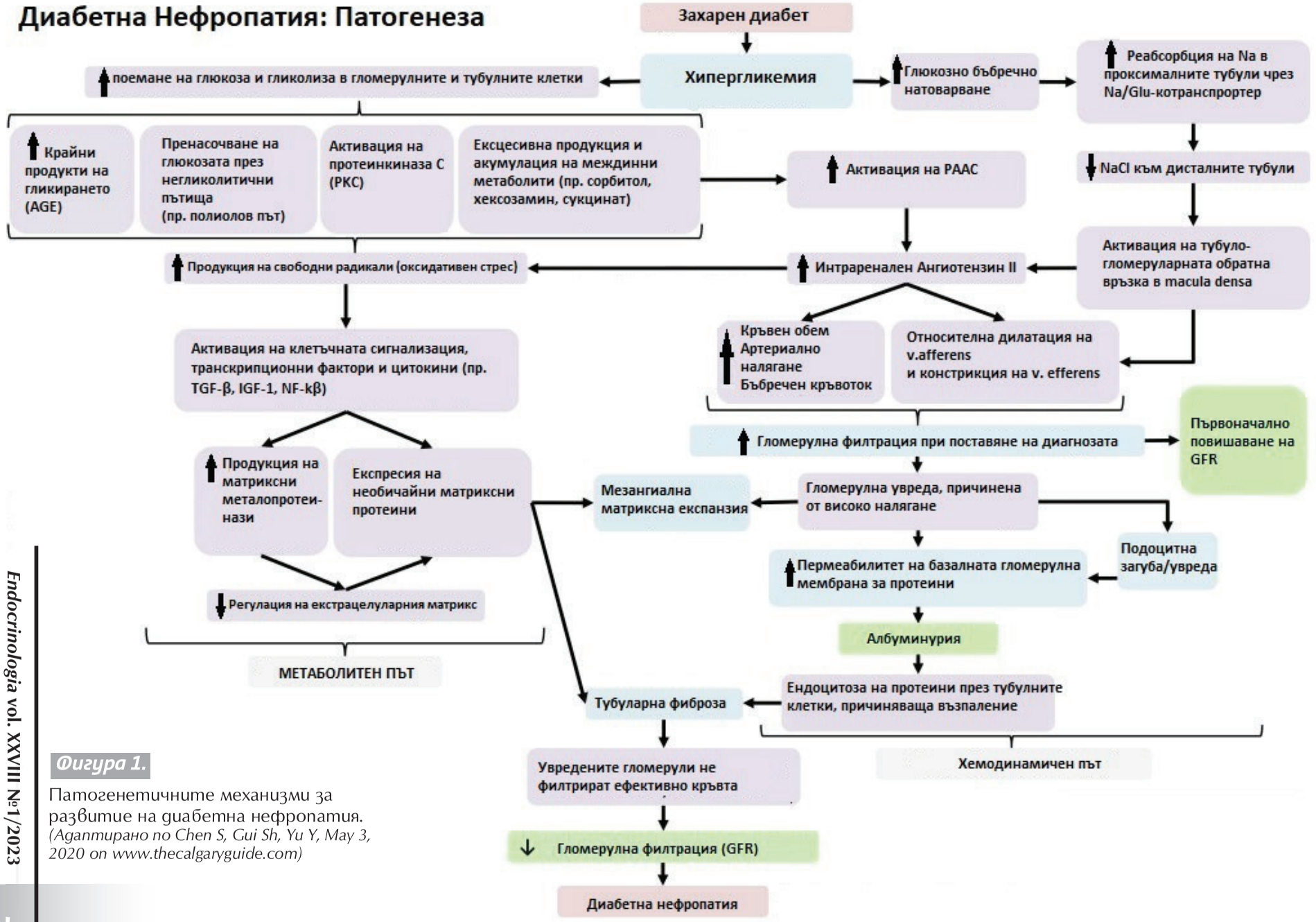
Диабетната нефропатия е едно от хроничните усложнения на захарния диабет, като се счита за най-често срещаното усложнение и водеща причина за терминално бъбречно заболяване в световен мащаб (25, 26). Поради това ранното откриване на отклонения в бъбречната функция не само при пациенти с вече изявен ЗД, но и при високорисковата популация лица с предиабет е от изключителна важност. През последните години все по-голям интерес представлява намирането на ранни биомаркери, които да позволят ранната диагноза, предотвратяване на разпространението и забавяне на прогресията на вече изявилата се нефропатия (27).

Изследване нивото на албуминурия и отношението албумин/креатинин (ACR) е удобен метод за оценка на бъбречното засягане и се използва като скринингов маркер за откриване на бъбречно увреждане още преди повишаване на серумния креатинин и редукция на ГФ. Повишената албуминурия се счита за ранен предиктор за развитие както на сърдечно-съдови заболявания, така и на клинично изявена нефропатия. Тя е резултат от повишен съдов пермеабилитет, израз на бъбречно засягане, като част от генерализираната ендотелна дисфункция. Въпреки диагностичните възможности, които предоставя, албуминурията има някои недостатъци, като голяма вариабилност и ниска чувствителност, а също така и не е специфична за ДН. Това дава основание да се търсят допълнителни ранни биомаркери за оценка на бъбречната функция при пациенти от високорисковата популация.

Серумен цистатин С

През последните години все по-голям интерес представлява използването на серумния Цистатин С като потенциален надежден маркер за ранна бъбречна увреда както при пациенти с доказан ЗД, така и при пациенти с метаболитен синдром и нарушения в глюкозния толеранс (28).

Цистатин С представлява нискомолекулен белтък, който се продуцира от всички ядрени клетки с постоянна скорост през целия живот. Синтезът му е постоянен и затова плазмената му концентрация е зависима само от скоростта на гломерулната филтрация. Цистатин С се счита за по-надежден маркер за оценка на бъбречната функция в сравнение със серумния креатининпоради факта, че не се влияе от мускулната маса,



Фигура 1.

Патогенетичните механизми за развитие на диабетна нефропатия.
(Адаптирано по Chen S, Gui Sh, Yu Y, May 3, 2020 on www.thecalgaryguide.com)

Таблица 1. Основни критерии за диагноза на различните степени на глюкозен толеранс – на базата на плазмената глюкоза на гладно и на 2-ри час в хода на орален глюкозо-толерансен тест (СЗО 2006).

	Ниво на плазмена глюкоза (mmol/l)
Нормален глюкозен толеранс	
на гладно	<6,1
на 2-ри час в хода на ОГТТ	<7,8
Нарушена гликемия на гладно (НГГ)	
на гладно	6,1-6,9
на 2-ри час в хода на ОГТТ	<7,8
Нарушен глюкозен толеранс (НГТ)	
на гладно	<7,0
на 2-ри час в хода на ОГТТ	≥7,8 и <11,1
Захарен диабет	
на гладно	≥7,0
на 2-ри час в хода на ОГТТ	≥ 11,1

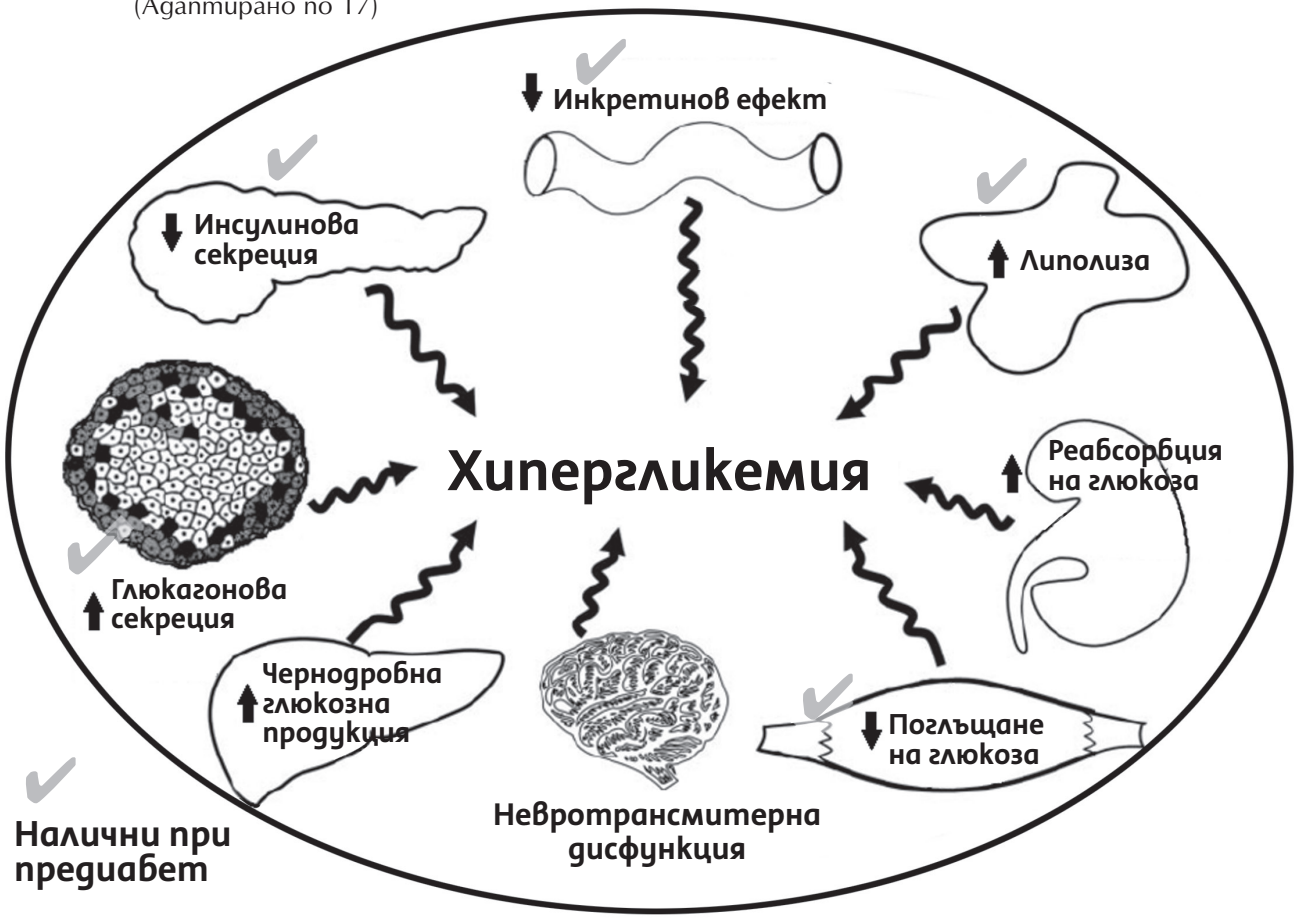
Таблица 2. Диагностични критерии за метаболитен синдром.

Диагностични критерии за МС
• Централно затлъстяване Обиколка на талията ≥ 94см за мъже; ≥80см за жени
В съчетание с 2 от следнитенарушения:
• Триглицериди ≥ 1,7 mmol/l
• HDL-холестерол <1,0 mmol/l за мъже; < 1,3 mmol/l за жени
• Артериално налягане ≥ 130/85mmHg или лечение на диагностицирана хипертония
• Плазмена глюкоза на гладно ≥ 5,6mmol/l или диагностициран ЗД/НГТ

пола, не зависи от наличието на възпалителни процеси в организма и има изключително ниска денонощна вариация (29). Нивото му се повишава при минимални бъбречни увреждания, което дава възможност да се използва за оценка още в ранните етапи на бъбречно засягане.

В литературата се натрупват все повече данни за значението на цистатин С като маркер за ранна диабетна нефропатия, както и използването му при изчисляване на гломерул на филтрация (cys-GFR). През 2009 г. Surendar и сътр., потвърждават тезата за важната роля на цистатин С като ранен предиктор за бъбречна увреда. В изследването им са включени 5 групи пациенти – с нормален глюкозен толеранс и нормоалбуминурия, с нарушен глюкозен толеранс и нормоалбуминурия, с известен ЗД тип 2 и нормоалбуминурия, без ретинопатия, с известен ЗД тип 2 и повишена албуминурия, без ретинопатия, и с известен ЗД тип 2 и повишена албуминурия и ретинопатия. Данните от това проучване показват, че с влошаването на глюкозния толеранс се повишава нивото на цистатин С и успоредно намалява cys-GFR, като най-високите стойности

Фигура 2. Разпознати патофизиологични дефекти при захарен диабет тип 2 и предиабет. (Адаптирано по 17)



на цистатин С и съответно най-ниските нива на cys-GFR се регистрират в групите със ЗД тип 2 с наличие на микросъдови усложнения (30). Тези резултати са в съответствие с други проучвания, доказващи превъзходството на цистатин С пред плазмения креатинин при откриването на минимални отклонения в ГФ при възрасни лица, при които нивото на креатинина е все още в границите на нормата (31-34).

Обект на интерес е фактът, че нивото на цистатин С започва да се повишава още в етапа на нарушен глюкозен толеранс и прогресивно продължава да се покачва при пациенти с вече изявен ЗД тип 2, дори при данни за нормоалбуминурия. Това дава основание да се счита, че има фактори, които допринасят за бъбречната увреда в ранните етапи на нарушена въглехидратна обмяна, несвързани с хипергликемията (30). Като част от МС инсулиновата резистентност, индиректно изчислена чрез HOMA-IR, показва тясна връзка с нивата на цистатин С, а също така като важен елемент за развитието на сърдечно-съдови заболявания играе допълнителна роля при асоциацията между цистатин С и сърдечно-съдовите заболявания (35, 36). Анализът на данните в проучването The Western New York Study, което включва популация пациенти с наличие на сърдечно-съдово заболяване без ЗД, показва, че цистатин С е най-силният независим рисков фактор за хипергликемия, като неговите концентрации нарастват още преди клиничната изява на ЗД. Sabanayagam и сътр. откриват позитивна връзка между повишените нива на цистатин С и нарушенията в глюкозния толеранс, дори и при липсата на затлъстяване (37) и тези данни съответстват на проучването на Donahue и сътр., в което повишените нива на цистатин С се асоциират с трикратно по-висок риск за прогресия в предиабет във високорисковата популация пациенти в сравнение със здрави възрастни (38).

От друга страна, Aude Servais и сътр. изказ-

ват твърдението, че повишението на серумното ниво на цистатин С при пациенти с метаболитен синдром освен предиктор за развитие на ранно бъбречно увреждане, е и важен сърдечно-съдов рисков фактор (35, 39). МС включва абдоминално затлъстяване, дислипидемия, артериална хипертония и нарушен глюкозен толеранс. Патогенезата на МС се характеризира с наличието на нискостепенно възпаление и ендотелна дисфункция, която е в основата на микро- и макросъдовите усложнения. Оксидативният стрес увеличава синтеза на цистатин С, с което се доказва връзката на цистатин С с хроничното възпаление и допринася за използването му като маркер за ендотелна дисфункция (36, 40, 41). През 2010 г. в проучването си Surendar и сътр. посочват линейната връзка между повишаването на нивото на серумния цистатин С с увеличаване броя на компонентите на МС. При това всеки отделен компонент на МС независимо се асоциира с цистатин С, поради което може да служи като маркер за МС и като предиктор за риск от сърдечно-съдови инциденти.

Ключов фактор в появата и развитието на МС и предиабет се явява централното затлъстяване (42). Доказано е, че цистатин С е тясно свързан с висцералната мастна маса. През 2012 г. Naour и сътр. изказват тезата, че нивото на цистатин С се повишава при затлъстяване, независимо от степента на ГФ, както и при изключване на потенциални причини за вариация в нивото му като тютюнопушене, дислипидемия и артериална хипертония. Висцералната мастна тъкан произвежда цистатин С, който може да служи като адипокин и има потенциал да влияе на съдовата хомеостаза чрез инхибиране на катепсините, но и да индуцира свързани със затлъстяването усложнения, като атеросклероза (43). В унисон с тези данни са и резултатите от проучването на Magnusson и сътр., които потвърждават силната връзка на цистатин С с абдоминалното затлъстяване, измерено чрез обиколка на талията и ИТМ (39, 41). В подкрепа на това са и резултатите от проучването на Тонг и сътр., доказващо асоциацията между бялата мастна тъкан като ендокринен орган и развитието на микро- и макросъдови усложнения (14).

Ето защо на преден план излиза важността на диагностичната стойност на цистатин С при пациенти във високорисковата популация с метаболитен синдром и в частност с предиабет. Той е полезен маркер, даващ информация не само за развитието на ранно бъбречно увреждане, но и като предиктор за развитието на сърдечно-съдови заболявания.

Неутрофилен желатиназа-асоцииран липокалин (NGAL)

Неутрофилният желатиназа-асоцииран липокалин (NGAL), познат като липокалин-2, (25-kDa) е малък гликопротеин, който се произвежда от дисталния нефрон, като се повишава в отговор на бъбречна увреда (25). Описан е като биомаркер за остро бъбречно увреждане (ОБУ), тъй като нивата му се повишават рязко при тубулна увреда (44-46). NGAL може да бъде измерен както в плазма или серум, така и в урина; освен това притежава добра стабилност и резистентност към протеази, което го прави предпочитан маркер в клиничната практика. NGAL се филтрира от плазмата чрез гломерулна филтрация, след което се реабсорбира през проксималтите тубули. При тубулна увреда реабсорбцията се затруднява и нивото на NGAL в урината се повишава, както и в серума поради изчерпване на капацитета на тубуларния транспорт. По този механизъм NGAL е предпочитан маркер за детекция на бъбречна увреда още преди появата на албуминурия (53).

Многобройни проучвания описват NGAL като по-надежден и добър маркер за остро бъбречно увреждане в сравнение с традиционните маркери – серумен креатинин и урея, тъй като тяхното повишаване се забавя във времето и зависи от тежестта на увредата (47, 48). В сравнение с протективната му роля при ОБУ, NGAL се счита за проинфламаторен и пролиферативен фактор при хронично бъбречно заболяване, водещ до прогресия в бъбречните нарушения (49). Литературни данни показват връзката на липокалин-2 с ДН, като неговото повишаване в урината предшества изявата на албуминурия (50). В проучването си Motawi и сътр. изследват серумното ниво на NGAL при пациенти със ЗД тип 2, съответно с и без микроалбуминурия, резултатите от което показват значимо по-високо ниво на NGAL в групата с микроалбуминурия, както и корелация с възрастта и продължителността на заболяването (51). Асоциацията на NGAL с албуминурията се доказва и в изследването на DyabAllawi и сътр., които сравняват лица с албуминурия и здрави контроли, като отчитат значимо повишаване нивото на серумния NGAL в групата с албуминурия (52). Тези данни дават основание да се търси приложение на NGAL и в предиабетната популация, застрашена от развитие на ХБЗ.

Серумен хомоцистеин

Хомоцистеинът (ХЦ) е сяра-съдържаща аминокиселина, която е продукт от вътреклетъчния метаболизъм на метионина. В здравите клетки хомоцистеинът бързо се метаболизира по два основни пътя: реметилиране до метионин и транссулфоризация – превръщане на хомоцистеина в други две важни аминокиселини: цистеин и таурин. За извършването на тези процеси основна роля имат фолиевата киселина и витамин B12 (54-56). Тези фактори могат да повлияят нивото на ХЦ в организма – при дефицит на фолати, витамин B6 и B12 се затруднява метаболизма на хомоцистеин и това допринася за повишаване на нивата му в кръвта. Поради това са провеждани различни проучвания, оценяващи влиянието на суплементацията с витамини от група B и фолиева киселина, които обаче не дават еднозначни и убедителни резултати за превантивната роля на суплементацията върху развитието на сърдечно-съдови усложения (60). Още в миналото хиперхомоцистеинемията се е считала за рисков фактор за развитието на сърдечно-съдови заболявания с ранно развитие на генерализирана атеросклероза чрез понижаване на нивото на азотен оксид (NO), активиране на РААС и вазоконстрикция, повишена тромбоцитна агрегация, водещи до оксидативен стрес и ендотелна дисфункция.

В последните години се набират все повече данни за връзката на хомоцистеина с развитието и степента на бъбречно увреждане при пациенти със ЗД (57). В сравнение със серумния креатинин и урея, хомоцистеинът не се влияе в такава степен от възрастта, пола, наличието на възпалителни процеси в организма, което го прави надежден маркер за ранна детекция на бъбречна увреда, още преди повишаването на стандартно изследваните маркери в клиничната практика (57, 59). В потвърждение на това е проучването на Bin Ye и сътр., в което са сравнени пациенти със ЗД тип 2 с ДН и такива без данни за усложнения, и се доказва връзката на повишения хомоцистеин с наличието на ДН и нейната тежест, и се изказва твърдението, че серумният хомоцистеин може да се използва като маркер за ранно откриване на ДН (56). В друго проучване Wang и стр. откриват значима връзка между повишените нива на хомоцистеин и редукцията на ГФ, като определят ХЦ като независим рисков фактор за развитие на ДН (58). Тези данни дават основание да се търси евентуалната връзка на ХЦ с развитието на ранни нарушения в бъбречната функция при лица с нарушения в глюкозния толеранс.

E-кадхерин

E-кадхеринът (епителен кадхерин) е трансмембранен гликопротеин, който участва в междуклетъчната адхезия и в поддържането на целостта на епителните клетки, и се намира в голямо количество в дисталните тубули (25, 61). Промени в експресията, регулацията или функцията на E-кадхерина се описват при много патологични процеси, предимно при развитието на различни неоплазии (62). Преходът от епителна към мезенхимна тъкан е един от механизмите за развитие на ДН, изразяващ се в загубата на епителни маркери, като кадхерините, и увеличаване броя на мезенхимните маркери – виментин и фибронектин, като този процес се стимулира от трансформиращия растежен фактор бета (TGF-β) (63-66). В проучването си El-Dawla и сътр. изследват нивото на E-кадхерин при лица с ДН с нормо-, микро- и макроалбуминурия и контролна група и откриват значителна връзка между намалението на E-кадхерин и нивото на албуминурия, като най-ниски стойности са установени при лицата с макроалбуминурия (67). Освен това се отчита намаление на нивото му още в групата с нормоалбуминурия, което дава основание да се приеме E-кадхерин като маркер за ранно откриване на бъбречни нарушения. Друг извод от проучването е установената негативна връзка между E-кадхерин и серумния креатинин и урея, причинени от процесите на исхемия и апоптоза, протичащи по време на прогресията на ДН и деградацията на кадхерините под действието на протеолитични ензими (68, 69).

Фетуин-А

Фетуин-А, известен още като alfa-2-Heremans Schmid glycoprotein (46 kDa), се произвежда основно от черния дроб и мастната тъкан. Генът за Фетуин-А е локализиран в хромозома 3q27, която е определена като потенциален локус за ЗД тип 2 и МС (70, 71). Този хепатокин участва в редица метаболитни процеси – енергоразход, контрол на апетита, регулацията на костния метаболизъм; счита се за биомаркер на невродегенеративни заболявания, индуктор на инсулиновата резистентност, сърдечно-съдов риск, ендотелна дисфункция и субклинична атеросклероза (72). Установено е, че Фетуин-А е инхибитор на инсулин-рецепторната тирозинкиназа в черния дроб, мастната тъкан и скелетната мускулатура, което е свързано с потискане на автофосфорилацията на тирозинкиназата в инсулиновия рецептор и IRS1, водещо до инсулинова

резистентност (72, 77, 78). Освен това, Фетуин-А е свързан с много метаболитни параметри, като степен на глюкозен толеранс, ниво на циркулиращи липиди, ниво на про- и антиинфламаторни цитокини (87). От друга страна, Фетуин-А може да намали експресията на адипонектин, адипокин с противовъзпалително действие и инсулинов очувствител (79-81), както и да повиши образуването на инфламаторни цитокини – TNF-alpha и IL-6, отговорни за съпътстващото метаболитния синдром нискостепенно възпаление (79, 80). Като чернодробна изява на МС, неалкохолната стеатозна болест (НАСБ) е рисков фактор за развитие на инсулинова резистентност и ЗД тип 2 и обратно. Данни сочат, че мастното чернодробно натрупване корелира с повишени нива на Фетуин-А. При това, може да се съди за по-силна връзка между Фетуин А и инсулинова резистентност при пациенти с НАСБ (82, 83). Друг израз на МС е затлъстяването, особено от висцерален тип, при което са установени повишени нива на Фетуин-А в сравнение с лица с нормално телесно тегло, независимо от глюкозния толеранс (84-86).

Ролята на Фетуин-А в патогенезата на ЗД тип 2 все още остава неясна. При лица с изявен ЗД тип 2 се установяват повишени нива на Фетуин-А в сравнение със здрави контроли. Данни сочат, че лицата с нормогликемия и увеличен Фетуин-А имат по-висок риск за развитие на ЗД тип 2 (73-76). В унисон с това в проучването си Ix и сътр. съобщават, че повишените нива на Фетуин-А са свързани с повишен риск за развитие на ЗД; при вторичен анализ продължава да се асоциира с инцидентен диабет при мъже, чернокожи и лица със сърдечно-съдови заболявания (86).

Друго проучване сочи, че жените с гестационен диабет имат повишени нива на Фетуин-А в сравнение със здрави бременни и небременни жени (88). Освен това изолираният НГТ, но не и изолираната НГГ, се асоциира с повишен Фетуин-А в сравнение с лица с нормален глюкозен толеранс (89). Литературни данни сочат и връзката между Фетуин-А и ДН. Nawaz и сътр. откриват, че при ДН нивата на Фетуин-А са намалени в сравнение с тези в контролна група лица и изтъкват като причина наличието на хронично възпаление. Повишените нива на проинфламаторните цитокини (IL-18, IL-6, IL-1α and TNF-α) водят до потискане на секрецията на Фетуин-А и понижаване на серумното му ниво (90-92). Взети заедно, тези хипотези показват комплексната роля на циркулиращия Фетуин-А в развитието на МС и ЗД и последващите го усложнения. Това дава основание да се търси връзка между Фетуин-А и развитието на микросъдови усложнения при високорисковата група лица с предиабет.

Заключение

Тъй като захарният диабет е едно от най-разпространените заболявания, е необходимо въвеждането в клиничната практика на нови маркери с цел ранно откриване на усложнения му. Приложението им при високорисковата група лица с предиабет може да допринесе за ранната диагноза, предотвратяване на разпространението и забавяне на прогресията на вече изявилата се нефропатия.

References

1. **Tuttle K, Bakris G, Bilous R, Chiang J, de Boer IH, Goldstein-Fuchs J, et al.** Diabetic kidney disease: a report from an ADA consensus conference. *Diabetes Care 2014;* 37: 2864–2883.

2. **International Diabetes Federation.** IDF Diabetes Atlas, 10th *edn. Brussels, Belgium: 2021.* Available at: https://www.diabetesatlas.org

3. **Bailes BK.** Diabetes mellitus and its chronic complications. *AORN Journal 2002;* 76(2): 265–282.

4. **Faselis Ch, Katsimardou A, Imprialos K, Deligkaris P, Kallistratos M and Dimitriadis K.** Microvascular complications of type 2 diabetes mellitus. *Curr Vasc Pharmacol 2020;* 18(2): 117-124.

5. **MacIsaac RJ, Ekinci EI, Jerums G.** Markers of and risk factors for the development and progression of diabetic kidney disease. *Am J Kidney Dis 2014;* 63(2):S39-62.

6. **International Diabetes Federation.** IDF Diabetes Atlas, 9th edn. *Brussels, Belgium: 2019.* Available at: https://www.diabetesatlas.org

7. **Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, Adler, AI, Holman RR.** Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: U.K. prospective diabetes study 74. *Diabetes 2006;* 55(6): 1832–1839.

8. **Tabaei B, Al-Kassab A, Ilag L, Zawacki C, Herman W.** Does microalbuminuria predict nephropathy? *Diabetes Care 2001;* 24:1560–1576.

9. **Forsblom C, Sane T, Groop P-H, Saloranta C, Ekstrand A, Groop L, et al.** Predictors of progression from normoalbuminuria to microalbuminuria in NIDDM. *Diabetes Care 1998;* 21:1932–1938.

10. **Ravid M, Brosh D, Ravid-Safran D, Levy Z, Rachmani R.** Main risk factors for nephropathy in type 2 diabetes mellitus are plasma cholesterol levels, mean blood pressure, and hyperglycemia. *Arch Intern Med 1998;* 159: 998–1004.

11. **Park JY, Kim HK, Chung YE, Kim SW, Hong SK, Lee KU.** Incidence and determinants of microalbuminuria in Koreans with type 2 diabetes. *Diabetes Care 1998;* 21: 530–534.

12. **Gall M, Hougaard P, Borch-Johnsen K, Parving H.** Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: prospective, observational study. *BMJ 1997;* 314: 783–788.

13. **Cederholm J, Eliasson B, Nilsson PM, Weiss L, Gudbjornsdottir S.** Microalbuminuria and risk factors in type 1 and type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract 2005;* 67: 258–266.

14. **Tong P, Lee K, So W.** White blood cell count is associated with macro- and microvascular complications in Chinese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care 2004;* 27: 216–222.

15. **Brownlee M.** Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature 2001;* 414(6865): 813-820.

16. **Sheetz MJ, King GL.** Molecular understanding of hyperglycemia's adverse effects for diabetic complications. *JAMA 2002;* 288(20): 2579-2588.

17. **Brannick B, Dagogo-Jack S.** Prediabetes and cardiovascular disease. *Endocrinol Metab Clin North Amer 2018;* 47(1): 33–50.

18. **Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE.** The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest 1999;* 104: 787–94.

19. **Mitrakou A, Kelley D, Mokan M, Veneman T, Reilly J, Gerich J.** Role of reduced suppression of glucose production and diminished early insulin release in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med 1992;* 326: 22–29.

20. **Dagogo-Jack S, Askari H, Tykodi G.** Glucoregulatory physiology in subjects with low-normal, high-normal, or impaired fasting glucose. *J Clin Endocrinol Metab 2009;* 94: 2031–2036.

21. **DeFronzo R, Kanat M, Abdul-Ghani M.** Treatment of prediabetes. *World J Diabetes 2015;* 6: 1207–1222.

22. **Toft-Nielsen MB, Damholt MB, Madsbad S, Hilsted LM, Hughes TE, Michelsen BK, et al.** Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab 2001;* 86: 3717–3723.

23. **Mather KJ, Funahashi T, Matsuzawa Y, Edelstein S, Bray GA, Kahn SE, et al.** Adiponectin, change in adiponectin, and progression to diabetes in the diabetes prevention program. *Diabetes 2008;* 57: 980–986.

24. **Mayans L.** Metabolic Syndrome: Insulin Resistance and Prediabetes. *FP Essent 2015;* 435: 11-16.

25. **Thipsawat S.** Early detection of diabetic nephropathy in patient with type 2 diabetes mellitus: A review of the literature. *Diab Vasc Dis Res 2021;* 18(6): 14791641211058856.

26. **Long AN, Dagogo-Jack S.** Comorbidities of diabetes and hypertension: mechanisms and approach to target organ protection. *J Clin Hypertens 2011;* 13: 244–251.

27. **Thornton Snider J, Sullivan J, van Eijndhoven E, Hansen MK, Bellosillo N, Neslusan C, et al.** Lifetime benefits of early detection and treatment of diabetic kidney disease. *PloS One 2019;* 14: e0217487.

28. **Huddam B, Azak A, Koc¸ak G, Bayraktar N, Sezer S.** The relationship between serum fetuin-a, cystatin-c levels and microalbuminuria in patients with metabolic syndrome. *J Clin Lab Anal 2013;* 27: 317–322.

29. **Fergusona T, Komendaa P, Tangri N.** Cystatin C as a biomarker for estimating glomerular filtration rate. *Curr Opin Nephrol Hypertens 2015;* 24: 295–300.

30. **Surendar J, Anuradha S, Ashley B, Balasubramanyam M, Aravindhan V, Rema M, et al.** Cystatin C and cystatin glomerular filtration rate as markers of early renal disease in asian indian subjects with glucose intolerance (CURES-32). *Metab Syndr Relat Disord 2009;* 7(5): 419–426.

31. **Fliser D, Ritz E.** Serum cystatin C concentration as a marker of renal dysfunction in the elderly. *Am J Kidney Dis 2001;* 37: 79–83.

32. **Randers E, Erlandsen EJ, Pedersen OL, Hasling C, Danielsen H.** Serum cystatin C as an endogenous parameter of the renal function in patients with normal to moderately impaired kidney function. *Clin Nephrol 2000;* 54: 203–209.

33. **Meir P, Froidevaux C, Dayer E, Blanc E.** Cystatin C concentration and glomerular filtration rate. *Lancet 2001;* 357:634–635.

34. **Herget-Rosenthal S, Trabold S, Pietruck F, Heemann U, Philipp T, Kribben A.** Cystatin C: Efficacy as screening test for reduced glomerular filtration rate. *Am J Nephrol 2000;* 20: 97–102.

35. **Lee S-H, Park Sh-Ae, Ko S-H, Yim H-W, Ahn Y-B, Yoon K-H, et al.** Insulin resistance and inflammation may have an additional role in the link between cystatin C and cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus patients. *Metabolism 2010;* 59(2): 241-246.

36. **Liua P, Suia Sh, Xua D, Xinga X, Liub C.** Clinical analysis of the relationship between cystatin C and metabolic syndrome in the elderly. *Rev Port Cardiol 2014;* 33(7-8): 411-416.

37. **Sabanayagam Ch, Wong TY, Xiao J, Shankar A.** Serum cystatin C and prediabetes in non-obese US adults. *Eur J Epidemiol 2013;* 28: 311–316.

38. **Donahue RP, Stranges S, Rejman K, Rafalson LB, Dmochowski J, Trevisan M.** Elevated cystatin C concentration and progression to pre-diabetes: the Western New York study. *Diabetes Care 2007;* 30: 1724-1729.

39. **Servais A, Giral Ph, Bernard M, Bruckert E, Deray G, Bagnis C.** Is serum cystatin-c a reliable marker for metabolic syndrome? *Am J Med 2008;*121(5): 426-432.

40. **Sahakyan K, Lee KE, Shankar A, Klein R.** Serum cystatin C and the incidence of type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia 2011;* 54: 1335–1340.

41. **Surendar J, Indulekha K, Aravindhan V, Ganesan A, Mohan V.** Association of Cystatin-C with metabolic syndrome in normal glucose-tolerant subjects (CURES-97). *Diabetes Technol Ther 2010;* 12(11): 907-912.

References

42. **Magnusson M, Hedblad B, Engström G, Persson M, Nilsson P, Melander O.** High levels of cystatin C predict the metabolic syndrome: the prospective Malmö Diet and Cancer Study. *Study. J Intern Med 2013;* 274: 192–199.

43. **Naour N, Fellahi S, Renucci J-F, Poitou1Ch, Rouault Ch, Basdevant A, et al.** Potential contribution of adipose tissue to elevated serum cystatin c in human obesity. *Obesity 2009;* 17: 2121–2126.

44. **Buonafine M, Martinez-Martinez E, Jaisser F.** More than a simple biomarker: the role of NGAL in cardiovascular and renal diseases. *Clin Sci 2018;* 132(9): 909-923.

45. **Di Grande A, Giuffrida C, Carpinteri G, Narbone G, Pirrone G, Di Mauro A.** Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel biomarker for the early diagnosis of acute kidney injury in the emergency department. *Eur Rev Med Pharmacol Sci 2009;* 13:197–200.

46. **Parikh CR, Devarajan P.** New biomarkers of acute kidney injury. *Crit Care Med 2008;* 36: S159–S165.

47. **Beker BM, Corleto MG, Fieiras C, Musso CG.** Novel acute kidney injury biomarkers: their characteristics, utility and concerns. *Int Urol Nephrol 2018;* 50: 705–713.

48. **Vaidya VS, Ferguson MA, Bonventre JV.** Biomarkers of acute kidney injury. Annu. Rev. Pharmacol. *Toxicol 2008;* 48: 463–493.

49. **Viau A, El Karoui K, Laouari D, Burtin M, Nguyen C, Mori K, et al.** Lipocalin 2 is essential for chronic kidney disease progression in mice and humans. *J Clin Invest 2010;* 120: 4065–4076.

50. **Al-Refai AA, Tayel SI, Ragheb A, Dala AG, Zahran A.** Urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin as a marker of tubular damage in type 2 diabetic patients with and without albuminuria. *Open J Nephrol 2014;* 2014.

51. **Motawi TK, Shehata NI, ElNokeety MM, El-Emady YF.** Potential serum biomarkers for early detection of diabetic nephropathy. *Diabetes Res Clin Pract 2018;* 136: 150–158.

52. **DyabAllawi AA, Nada SZ, Turki KM.** Neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) in early detection of nephropathy in type 2 diabetic Iraqi patients. *J Fac Med Baghdad 2017;* 59: 74–78.

53. **Singer E, Markó L, Paragas N, Barasch J, Dragun D, Müller DN, et al.** Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: pathophysiology and clinical applications. *Acta Physiol 2013;* 207: 663–672.

54. **Olszewski AJ, Mc Cully KS.** Homocysteine metabolism and the oxidative modification of proteins and lipids. *Free Radic Biol Med 1993;* 14(6): 683–693.

55. **Narang M, Singh M, Dange S.** Serum homocysteine, vitamin B12 and folic acid levels in patients with metabolic syndrome. *J Assoc Phys India 2016;* 64(7): 22–26.

56. **Ye B, Zhu X, Zeng Z, Ji X, Ji M.** Clinical significance of serum homocysteine as a biomarker for early diagnosis of diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus patients. *Pteridines 2021;* 32: 11–16.

57. **Xu W, Tang S, Xiang M, Peng J.** Serum homocysteine, cystatin C as biomarkers for progression of diabetic nephropathy. *Pteridines 2019;* 30(1): 183–188.

58. **Wang H, Cui K, Xu K, Xu S.** Association between plasma homocysteine and progression of early nephropathy in type 2 diabetic patients. *Int J Clin Exp Med 2015;* 8(7): 11174–11780.

59. **Kronborg J, Jenssen T, Njølstad I, Toft I, Eriksen BO.** Metabolic risk factors associated with serum creatinine in a non-diabetic population. *Eur J Epidemiol 2007;* 22(10): 707–713.

60. **Abraham, J, Cho L.** The homocysteine hypothesis: still relevant to the prevention and treatment of cardiovascular disease? *Cleve Clin J Med 2010;* 77: 911-918.

61. **Maître J-L, Heisenberg C.** Three functions of cadherins in cell adhesion. *Curr Biol 2013;* 23: 626–633.

62. **Georgiev B.** E-cadherin – a potential new biomarker for kidney injury in diabetes. *Nauka Endocrinologia 2020;* 2-3; 45. (In Bulgarian) [**Георгиев Б.** Е-кадхерин – потенциален нов биомаркер за бъбречна увреда. *Наука Ендокринология, 2020;* 2-3; 45].

63. **Lan HY, Chung ACK.** TGF-β/Smad signaling in kidney disease. *Semin Nephrol 2012;* 32: 236–243.

64. **Gewin L, Zent R.** How does TGF? Mediate tubulointerstitial fbrosis? *Semin Nephrol 2012;* 32: 228–235.

65. **Liu Y.** New insights into epithelial-mesenchymal transition in kidney fbrosis. *J Am Soc Nephrol 2010;* 21: 212–222.

66. **He J, Xu Y, Koya D, Kanasaki K.** Role of the endothelial-tomesenchymal transition in renal fbrosis of chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol 2013;* 17: 488–497.

67. **El-Dawla NMQ, Sallam A-AM., El-Hefnawy MH, El-Mesallamy HO.** E-cadherin and periostin in early detection and progression of diabetic nephropathy: epithelial-to-mesenchymal transition. *Clin Exp Nephrol 2019;* 23(8): 1050-1057.

68. **Lorz C, Benito-Martín A, Boucherot A, Ucero AC, Rastaldi MP, Henger A, et al.** The death ligand TRAIL in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol 2008;* 19: 904–914.

69. **Bush KT, Tsukamoto T, Nigam SK.** Selective degradation of E-cadherin and dissolution of E-cadherin-catenin complexes in epithelial ischemia. *Am J Physiol Renal Physiol 2000;* 278: 847–852.

70. **Siddiq A, Lepretre F, Hercberg S, Froguel P, Gibson F.** A synonymous coding polymorphism in the alpha2-Heremans-schmid glycoprotein gene is associated with type 2 diabetes in French Caucasians. *Diabetes 2005;* 54: 2477–2481.

71. **Mori K, Emoto M, Yokoyama H, Araki T, Teramura M, Koyama H, et al.** Association of serum fetuin-A with insulin resistance in type-2 diabetic and nondiabetic subject. *Diabetes Care 2006;* 29: 468.

72. **Yilmaz Y, Yonal O, Kurt R, Ari F, Oral AY, et al.** Serum fetuin A/alpha2HS-glycoprotein levels in patients with non-alcoholic fatty liver disease: relation with liver fibrosis. *Ann Clin Biochem 2010;* 47: 549–553.

73. **Auberger P, Falquerho L, Contreres JO, Pages G, Le Cam G, Rossi B, et al.** Characterization of a natural inhibitor of the insulin receptor tyrosine kinase: cDNA cloning, purification, and anti-mitogenic activity. *Cell 1989; 58:* 631–640.

74. **Srinivas PR, Wagner AS, Reddy LV, Deutsch DD, Leon MA, Goustin AS, et al.** Serum alpha 2-HS-glycoprotein is an inhibitor of the human insulin receptor at the tyrosine kinase level. *Mol Endocrinol 1993;* 7: 1445–1455.

75. **Kahn SE.** The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes. *Diabetologia 2003;* 46: 3–19.

76. **Mokdad AH, Bowman BA, Ford ES, Vinicor F, Marks JS, Koplan JP.** The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States. *JAMA 2001;* 286: 1195–1200.

77. **Mathews ST, Rakhade S, Zhou X, Parker GC, Coscina DV, Grunberger G.** Fetuin-null mice are protected against obesity and insulin resistance associated with aging. *Biochem Biophys Res Commun 2006;* 350: 437–443.

78. **Mathews ST, Singh GP, Ranalletta M, Cintron VJ, Qiang X, Goustin AS, et al.** Improved insulin sensitivity and resistance to weight gain in mice null for the Ahsg gene. *Diabetes 2002;* 51: 2450–2458.

79. **Hennige AM, Staiger H, Wicke C, Machicao F, Fritsche A, Haring HU, et al.** Fetuin-A induces cytokine expression and suppresses adiponectin production. *PLoS One 2008;* 3: 0001765.

80. **Dasgupta S, Bhattacharya S, Biswas A, Majumdar SS, Mukhopadhyay S, Ray S.** NF-kappaB mediates lipid-induced fetuin-A expression in hepatocytes that impairs adipocyte function effecting insulin resistance. *Biochem J 2010;* 429: 451–462.

81. **Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, et al.** Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab 2001;* 86: 1930–1935.

82. **Adams LA, Waters OR, Knuiman MW, Elliott RR, Olynyk JK.** NAFLD as a risk factor for the development of diabetes and the metabolic syndrome: an eleven-year follow-up study. *Am J Gastroenterol 2009;* 104: 861–867.

83. **Stefan N, Schick F, Haring HU.** Ectopic fat in insulin resistance, dyslipidemia, and cardiometabolic disease. *N Engl J Med 2014;* 371(23): 2236–2237.

84. **Stefan N, Hennige AM, Staiger H, Machann J, Schick F, Krober SM, et al.** Alpha2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is associated with insulin resistance and fat accumulation in the liver in humans. *Diabetes Care 2006;* 29: 853–857.

85. **Mori K, Emoto M, Yokoyama H, Araki T, Teramura M, Koyama H, et al.** Association of serum fetuin-A with insulin resistance in type 2 diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes Care 2006;* 29 (2): 468.

86. **Ix JH, Biggs ML, Mukamal KJ, Kizer JR, Zieman SJ, Siscovick DS, et al.** Association of fetuin-A with incident diabetes mellitus in community-living older adults: the cardiovascular health study. *Circulation 2012;* 125: 2316–2322.

87. **Trepanowski J F, Mey J, Varady KA.** Fetuin-A: a novel link between obesity and related complications. *Int J Obes 2015;* 39(5): 734-741.

88. **Kalabay L, Cseh K, Pajor A, Baranyi E, Csakany GM, Melczer Z, et al.** Correlation of maternal serum fetuin/alpha2-HS-glycoprotein concentration with maternal insulin resistance and anthropometric parameters of neonates in normal pregnancy and gestational diabetes. *Eur J Endocrinol 2002;* 147(2): 243-248.

89. **Færch K, Borch-Johnsen K, Holst JJ, Vaag A.** Pathophysiology and aetiology of impaired fasting glycaemia and impaired glucose tolerance: does it matter for prevention and treatment of type 2 diabetes? *Diabetologia 2009;* 52(9): 1714-1723.

90. **Nawaz SS, Joy SS, Al Farsi Y, George T P, Siddiqui K.** Potential role of serum fetuin-A in relation with pro-inflammatory, chemokine and adhesion molecules in diabetic kidney disease: a case–control study. *Mol Biol Rep 2019;* 46(1): 1239-1246.

91. **Lebreton JP, Joisel F, Raoult JP, Lannuzel B, Rogez JP, Humbert G.** Serum concentration of human alpha 2 HS glycoprotein during the inflammatory process: evidence that alpha 2 HS glycoprotein is a negative acute-phase reactant. *J Clin Invest 1979;* 64:1118–1129.

92. **Gangneux C, Daveau M, Hiron M, Derambure C, Papaconstantinou J, Salier JP.** The inflammation-induced downregulation of plasma Fetuin-A (α2HS-Glycoprotein) in liver results from the loss of interaction between long C/EBP isoforms at two neighbouring binding sites. *Nucleic Acids Res 2003;* 31: 5957–5970.

Address for correspondence:

Д-р Мартина Салкова,

УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“,
ул. „Здраве“ № 2, София 1431,
email: martinasalkova1@gmail.com

Martina Salkova, MD,

University Hospital of Endocrinology
„Acad. Ivan Penchev“,
2 Zdrave Str., Sofia 1431,
email: martinasalkova1@gmail.com

Приложение на нисковъглехидратна (кетогенна) диета при лечение на затлъстяване и метаболитен синдром в детска възраст.

Паскалева, Иванка Н[1]., Тилов, Борис Г.[2], Кингсли-Годуин, Мария Яна[3]

[1] Клиника по педиатрия, УМБАЛ „Св. Георги“, Катедра по педиатрия и медицинска генетика, МФ, МУ Пловдив, [2] Медицински колеж, МУ Пловдив, [3] Медицински факултет, МУ Пловдив

Постъпване: 20. 03. 2023 г.
Приемане: 22. 03. 2023 г.

Application of a Low-Carbohydrate (ketogenic) Diet in the Treatment of Childhood Obesity and Metabolic Syndrome

Paskaleva, Ivanka N.[1] , Tilov, Boris G[2], Kingsly-Godwin, Maria Jana[3]

[1] Clinic of Pediatrics, University Hospital „Sv. Georgy“ Plovdiv, Department of Pediatrics and Medical Genetics, MU Plovdiv
[2] Medical college, MU Plovdiv, [3] Medical Faculty, MU Plovdiv

Submitted: 20. 03. 2023
Accepted: 22. 03. 2023

Резюме

През последните десетилетия честотата на затлъстяването и метаболитния синдром нараства застрашително с размерите на глобална епидемия, която засяга всички възрастови и етнически групи. Затлъстяването, започващо в детска възраст, повишава значително вероятността от по-ранно развитие и по-тежко протичане на широк спектър от здравословни проблеми, усложнения и заболявания, които намаляват продължителността на живота и влошават неговото качество. Лечението му изисква мултидисциплинарен подход, в който важна роля има подходяща диета, осигуряваща есенциалните нутриенти за растеж и развитие на децата.

Нисковъглехидратната (кетогенна) диета се използва с успех вече 100 години в клиничната практика за лечение на епилепсия и други неврологични заболявания. Добре формулираната кетогенна диета повлиява благоприятно основните патогенетични нарушения, свързани със затлъстяването и метаболитния синдром. Тя намалява хроничната хиперинсулинемия, подобрява инсулиновата чувствителност, понижава висцералното затлъстяване, благоприятства

Abstract

In recent decades, the incidence of obesity and metabolic syndrome has risen alarmingly to the proportions of a global epidemic affecting individuals of all ages and ethnic groups. Obesity starting in childhood greatly increases the likelihood of earlier development and a more severe course of a wide range of health problems, complications and diseases that reduce life expectancy and impair its quality. Treatment requires a multidisciplinary approach, in which an important role is played by an appropriate diet, providing the essential nutrients for the growth and development of children.

A low-carbohydrate (ketogenic) diet has been used successfully for 100 years in clinical practice to treat epilepsy and other neurological disorders. A well-formulated ketogenic diet favorably affects the main pathogenetic disorders associated with obesity and metabolic syndrome. It reduces chronic hyperinsulinemia, improves insulinsensitivity, lowers visceral obesity, favors the normalization of arterial pressure in essential hypertension, decreased hepatic steatosis, lowers systemic inflam-

нормализирането на артериалното налягане при есенциална хипертония, води до обратно развитие на чернодробната стеатоза, понижава системното възпаление и благоприятства подобрението на хормоналните нарушения при овариална поликистоза.

Кетогенната диета би могла да бъде част от цялостния подход в лечението на затлъстяване и метаболитен синдром в детска възраст, но са необходими бъдещи дългосрочни проучвания за уточняване на критериите за правилна селекция на пациентите, разработване на насоки за тяхното проследяване, изучаване на възможните странични ефекти, начините за справяне с тях и противопоказанията за приложението ѝ.

Ключови думи:

затлъстяване при деца, метаболитен синдром, кетогенна диета, инсулинова чувствителност, есенциална хипертония, чернодробна стеатоза, поликистозен овариален синдром

mation and favors the improvement of hormonal disorders in ovarian polycystosis.

A ketogenic diet could be part of the multidisciplinary approach in the treatment of childhood obesity and metabolic syndrome, but future long-term studies are needed to specify the criteria for proper patient selection, development of guidelines for their follow-up, studying the possible side effects and clarifying the contraindications for its application.

Key words:

obesity in children, metabolic syndrome, ketogenic diet, insulin sensitivity, essential hypertension, hepatic steatosis, polycystic ovary syndrome

Въведение

Затлъстяването е хронично заболяване, чиято честота прогресивно нараства през последните десетилетия и понастоящем се превръща в глобална епидемия, засягаща всички възрастови групи, независимо от етническата принадлежност и социално-икономическия статус. Според СЗО случаите на затлъстяване са нараснали трикратно от 1975 г. През 2016 г. повече от 340 милиона деца на възраст 5-19 години са били с наднормено тегло или затлъстяване. Последните данни от 2022 г. за Европа сочат, че затлъстяването сред възрастното население е 59% и 1 от 3 деца страдат от този проблем (1). Международната федерация по затлъстяване предвижда, че броят на затлъстелите деца ще достигне 206 милиона през 2025 г. и 254 милиона през 2030 г. (2)

Не по-малко тревожни са данните и у нас. Изследване от 2015 г. установява, че честотата на наднорменото тегло и затлъстяването сред българските деца от 6–18 г. има възходящ ход през последните четири десетилетия, затлъстяването започва във все по-ранна възраст и достига честота от над 10% при 7-годишните деца и от двата пола (3). Проучване от 2016 г. наученици от 4 пловдивски училища открива висок процент на юноши с наднормено тегло/затлъстяване – 15,64% като момчетата са били двукратно по-силно засегнати от момичетата (4).

Известна е връзката между затлъстяването, особено в абдоминалната област и голям брой хронични заболявания като захарен диабет, сърдечно-съдови, мускулно-скелетни, хронични бъбречни, психични и някои малигнени заболявания, които повлияват негативно качеството на живот на засегнатите индивиди и натоварват значително здравната система. Има данни, че 3 от 4 деца със затлъстяване на възраст 5-18 години имат поне един рисков фактор за развитие на сърдечно-съдови заболявания (5). Оценява се, че рискът затлъстялото дете да се превърне в затлъстял възрастен нараства от 25% преди 6 годишна възраст до 75% по време на юношеството (4). Затлъстяването в детска възраст повишава значително вероятността от по-ранно развитие и по-тежко протичане на широк спектър от здравословни проблеми, усложнения и заболявания (6, 7), от които най-чести са:

Асоциираните обикновено и с инсулинова резистентност:

▷ Артериална хипертония – първична или т. нар.„есенциална„ хипертония

▷ Метаболитен синдром и захарен диабет тип 2

▷ Дислипидемия с повишен кардиоваскуларен риск

▷ Неалкохолна чернодробна стеатоза

▷ Овариална поликистоза

Много други, засягащи почти всички органи и системи:

▷ Гастроезофагиален рефлукс – роля за развитието му има повишеното интраабдоминално налягане, свързано с голямото количество висцерални мазнини.

▷ Холелитиаза

▷ Астма, обструктивна сънна апнея, хиповентилационен синдром

▷ Ортопедични – адолесцентна епифизиолиза, болест на Blount (tibia vara), плоскостъпие и др.

▷ Бъбречни усложнения – счита се, че в детска възраст затлъстяването е рисков фактор за хронично бъбречно заболяване.

▷ Идиопатична интракраниална хипертензия – рядко, но потенциално опасно усложнение, което може да доведе до загуба на зрение

▷ Мигрена и хронично главоболие

▷ Психологични и социални проблеми – депресивни състояния, тревожност, загуба на контрол при хранене, обсебеност от теглото и външния вид, дисфункционални социални връзки, ниско самочувствие, академични неуспехи и др. представляват не по-малко тревожни проблеми, повишаващи риска от хранителни разстройства и суицидни опити.

▷ Компулсивно преяждане (Binge eating disorder) е най-често срещаното хранително разстройство при деца със затлъстяване и може да се предхожда от булимия и нарушения, свързани с дефицит на вниманието и хиперактивност.

COVID-19 пандемията бе поредното предупреждение за сериозността и социалната значимост на затлъстяването и свързаните с него коморбидности (8). Пациентите с тези здравословни проблеми бяха сред най-рисковите за тежко протичаща COVID-19 инфекция, нейните ранни и късни усложнения, както и най-застрашените от летален изход. Световната федерация по затлъстяване подчертава „драматичната корелация" между смъртността от COVID-19 и нивата на затлъстяване в атласа „COVID-19 и затлъстяване" от 2021 г. (9).

Добре известна е връзката между метаболитния синдром (МС) и затлъстяването. При пациенти със затлъстяване често се откриват белези на инсулинова резистентност и метаболитни нарушения, дори и изследваните пациенти да не покриват всички критерии за метаболитен синдром. В практиката това е довело до въвеждането на понятията „метаболитно здрави затлъстели" и „метаболитно нездрави затлъстели" (10, 11). Счита се, че това разделение е полезно особено в детската възраст, в която разгърнат метаболитен синдром се диагностицира по-рядко, но симптомите на нарушено метаболитно здраве предсказват повишен риск от бъдещи хронични заболявания и усложнения.

Лечение на затлъстяването

Лечението на затлъстяването в детска възраст включва мултидисциплинарен подход. Терапевтичните стратегии се разделят на 3 основни групи (12) :

- Нефармакологично лечение
- Фармакологично лечение
- Бариатрична хирургия

1. ***Нефармакологичното лечение*** е първа стъпка в лечението на детското затлъстяване. Основните усилия са насочени към обучение на детето и семейството в подходящи промени в начина на живот и особено начина на хранене и физическата активност. Все още липсва общоприет консенсус за най-правилно структурирана диета, подходяща за деца с наднормено тегло и затлъстяване (13).

2. ***Фармакологично лечение*** – съществуват дебати и относно използването на медикаментозна терапия (14) при затлъстяване в детска възраст, като надделява мнението, че такава трябва да се започва само в случай на неуспех от модификациите в диетата и начина на живот (5). Медикаментите, които намират приложение при деца със затлъстяване, са:

- *Orlistat* – одобрен за употреба при деца със затлъстяване над 12 г. възраст (15). Ефектът му за отслабване се оценява като скромен, а приемът му е съпроводен от доста странични ефекти като диария, коремни болки, малабсорбция на есенциални мастни киселини и мастно-разтворими витамини, поради което употребата му в детска възраст е ограничена.
- *Phentermine* – симпатикомиметик, рядко използван за краткосрочно лечение на затлъстяване при деца над 16 години (16)
- *Liraglutide* – GLP-1 рецепторен агонист – нов медикамент, одобрен през 2020 г. за употреба при деца с ексцесивно затлъстяване (ИТМ>30 кг/м^2) на възраст >12 години. Доста ефективен в редукцията на тегло при възрастни, този медикамент също има странични ефекти като гастроинтестинални, бъбречни нарушения, риск от чернодробни и жлъчни увреждания, панкреатит, повишен риск от развитие на тумори на щитовидната жлеза и панкреаса и др. Не са

добре проучени и дългосрочните ефекти върху здравето на тази група медикаменти, което налага внимателното им използване в детска възраст (17). Проблем при децата са и ежедневните инжекционни апликации.

• *Metformin* – одобрен за лечение на деца >10 г. възраст със захарен диабет тип 2, но използван и off-label за лечение на затлъстяване. Ефективен в лечението на нарушения в глюкозната обмяна (18), метформинът е подходящ при пациенти със затлъстяване и метаболитен синдром, тъй като подобрява инсулиновата чувствителност, но е установено, че ефективността му само за отслабване е малка (19). Лечението с метформин също има странични ефекти като гастроинтестинални нарушения, малабсорбция на вит. B12 и др.

• *Статини (HMG-CoA редуктазни инхибитори)* – намират приложение в лечението на дислипидемия при деца >8 г. възраст с много високи нива на LDL-C – над 4,9 mmol/l. Тяхното приложение крие рискове от не малко странични ефекти като стомашно-чревни разстройства, главоболие, слабост, мускулни болки, рабдомиолиза, паметови нарушения и др. Тяхната употреба трябва да е още по-внимателна при пубертетни момичета с оглед вероятността от евентуална бременност и съобразена с новите препоръки за използването на статини по време на бременност. (20)

3. ***Бариатричната хирургия*** е последна стъпка в лечението на затлъстяването и особено в детска възраст е показана само в случаи на значително затлъстяване с придружаващи ко-морбидности и когато опитите за лечение с промяна в диетата, начина на живот и медикаментозната терапия не са дали резултат (21). Въпреки че бариатричните методи на лечение водят до значима редукция на тегло и подобряват качеството на живот на пациентите, хирургичните процедури са инвазивни и крият риск от сериозни непосредствени усложнения (инфекции, изпускане на анастомозата, чревна обструкция и др. и дългосрочни проблеми като дефицит на тиамин, витамин B12, желязо, витамин D, налагащи доживотна нужда от субституция с витамини и минерали.

Нисковъглехидратна (кетогенна) диета при затлъстяване и метаболитен синдром

Добре формулираната кетогенна диета (КД) повлиява благоприятно основните патогенетични нарушения, свързани със затлъстяването и метаболитния синдром чрез ограничаване на общия въглехидратен прием, гликемичния товар на храната и количеството на захарите, съдържащи фруктоза, както и с цялостното ѝ влияние върху обмяната на веществата и хормоналното равновесие. Редица проучвания свидетелстват за нейната ефективност при затлъстяване (22-25), дори и когато не се налага сериозна калорийна рестрикция и пациентите се съветват да ядат до засищане. Това е от значение, особено в детската възраст поради нуждите от достатъчно есенциални вещества (протеини, незаменими мастни киселини, витамини, минерали и др.) за нормалния растеж и развитие. В едно проучване със затлъстели деца (26) се сравняват ефектите на КД и хипокалорийна диета в продължение на 6 месеца. Групата пациенти на КД постигнала не само по-добри резултати в редукцията на тегло и ИТМ, но и подобрение на маркерите за инсулинова резистентност. Авторите заключват, че КД може да е приложима и безопасна за лечение на затлъстяване в детска възраст.

КД е особено ефективна в лечението на метаболитния синдром, тъй като с този начин на хранене се адресира основното хормонално нарушение – хиперинсулинемията. КД на практика води до подобрение на голяма част от симптомите и нарушенията при метаболитен синдром.

1. КД намалява висцералното затлъстяване и подобрява телесната композиция (27). Като позитивен ефект се отчита запазването на активното телесно тегло, което прави КД приложима и при саркопенично затлъстяване (28).

2. КД е ефективна в лечението на есенциалната артериална хипертония (АХ), която силно се асоциира с метаболитния синдром и е един от критериите за диагностицирането му.

Недиагностицираната или неадекватно третирана АХ, водеща началото си в детска възраст има значително отражение върху нарастващата честота на сърдечно-съдовите заболявания и техните усложнения в зряла възраст. Изчислява се, че за разлика от миналия век, когато при децата са преобладавали случаите на вторична АХ, понастоящем превалираща е есенциалната АХ, особено сред юношите, с по-силно засягане на мъжкия пол. Тази тенденция следва епидемичното нарастване на детското затлъстяване в цял свят.

Връзката между инсулиновата резистентност, хиперинсулинемията и АХ е добре известна (29). Според някои изследователи есенциалната АХ сама по себе си е инсулино-резистентно състояние (30). Пациентите с есенциална АХ имат повишени нива на инсулин на гладно и постпрандиално. Подобна асоциация не се открива при пациенти с вторична АХ (31). Експериментални проучвания с „еугликемична инсулинова клamп-техника“ при пациенти с есенциална АХ показват средно 40% намалена инсулинова чувст-

вителност и преобладаваща периферна (екстрахепатална) инсулинова резистентност (30, 31).

Във физиологични условия, инсулинът предизвиква вазодилатация чрез стимулиране на секрецията на азотен окис в съдовия ендотел (32). При състояние на инсулинова резистентност този механизъм е нарушен. Инсулиновата резистентност допринася за повишено артериално налягане и чрез още няколко механизма като повишена активност на тъканния ангиотензин II и алдостерон (33), повишена активност на симпатикусовата нервна система (34) и оксидативен стрес (35). Някои автори определят нарушенията на финитe механизми на действие на инсулина върху съдовия ендотел като „ендотелна инсулинова резистентност" (36). Инсулиновата резистентност е свързана и с повишена реабсорбция на натрий в бъбречните тубули и смутената пресорна натриуреза – механизми, също допринасящи за повишено артериално налягане (37).

Повишени нива на пикочната киселина, вкл. и нива във високите стойности на нормалния диапазон са типични за деца с есенциална АХ и затлъстяване. Това ги отличава от пациенти с „хипертония на бялата престилка" или вторична АХ (38). Проучване при деца на възраст от 6 до 18 години установява, че нива на пикочната киселина над 327 μmol/L (>5,5 mg/dL) се откриват при 89% от децата с първична АХ, при 30% от децата с вторична АХ и при 0% от децата с „хипертония на бялата престилка" и здравите контроли (39). Рандомизирано проучване при деца с първична АХ и хиперурикемия демонстрира, че терапията с алопуринол води до понижаване не само на пикочната киселина, но и на артериалното налягане. (40)

Позитивният ефект на КД върху есенциалната АХ при деца със затлъстяване и МС се обяснява с понижаване нивата на циркулиращия инсулин и свързания с него натриуричен/ диуретичен ефект, намалена стимулация на симпатикусовата нервна система и понижен оксидативен стрес. Циркулиращите кетони подобряват синтезата на азотен оксид в съдовия ендотел, което благоприятства вазодилатацията (41).

3. Сред най-обсъжданите и оспорвани ефекти на КД е влиянието ѝ върху липидните показатели и бъдещия кардиоваскуларен риск. Главните опасения са, че със съдържанието си на голямо количество, особено на наситени мазнини, КД може в дългосрочен план да благоприятства развитието на атеросклеротични промени и сърдечно-съдови заболявания.

Типичните нарушения в липидните показатели при затлъстяване и метаболитен синдром обичайно се характеризират с т.нар. „липидна триада" – завишени триглицериди, понижен HDL-C и превес на малките по размер, плътни LDL-липопротеинови частици. Към тези промени се включват още завишени нива на apoB, понижени apoA1 и продължителна постпрандиална хиперлипемия (42). Докато КД действително води до повишаване нивото на общия холестерол и LDL-C, традиционно свързвани с повишен риск от сърдечно-съдови инциденти, съвременни проучвания показват, че значителното въглехидратно ограничение при КД предизвиква промени в цялостния липидния профил, които всъщност се асоциират с по-малък риск от развитие на атеросклероза и сърдечно-съдови усложнения (43).

Влиянието на КД върху липидните показатели е свързано с:

- Понижение на триглицеридите в резултат на намалена синтеза в черния дроб (43);
- Повишение на нивото на HDL-C (44);
- Промяна в типа на LDL-липопротеиновите частици с тенденция към преобладаване на частиците с по-големи размери (тип А), които са по-слабо атерогенни (45);
- Понижено съотношение триглицериди/ HDL-C – показател, чиито високи нива се асоциират с инсулинова резистентност и висок риск от сърдечно-съдови заболявания (46). Според някои автори съотношението триглицериди/ HDL-C >1,36 в детската възраст е дори по-ранен и чувствителен маркер за инсулинова резистентност от HOMA-IR (47);
- Намалено съотношение apoB/apoA1, което се счита за независим маркер за инсулинова резистенност (47). Завишените му нива корелират с висок риск от сърдечно-съдови заболявания (48);
- Проучвания намират повишено ниво на LDL-C и apoB при млади, здрави и с нормално тегло индивиди, следващи стриктна КД за няколко седмици и препоръчват по-внимателно проследяване на такива пациенти (49). Тук трябва да се споменат и индивидите с т.нар. „Lean Mass Hyper-Responder" фенотип, при които КД води до масивно повишение на всички фракции на холестерола при нормални останали показатели за инсулинова резистентност и кардио-метаболитен риск (50). Налагащото се мнение е, че са необходими по-дългосрочни проучвания сред тези групи индивиди за оценка на евентуални неблагоприятни последици върху здравето.

4. КД намалява системното възпаление

Добре известно е, че висцералното затлъстяване и метаболитният синдром се асоциират с нискостепенно системно възпаление, което има роля в патогенезата на свързаните с тях

хронично-дегенеративни заболявания и сърдечно-съдови усложнения. Субклиничното хронично системно възпаление се счита за независим рисков фактор в развитието на захарен диабет тип 2. Експериментални изследвания и клинични данни показват, че при наличие на затлъстяване и захарен диабет, нискостепенното възпаление се развива главно в инсулиночувствителни тъкани като мастна тъкан, мускули, черен дроб и панкреас (51).

Показатели за системно възпаление са различни проинфламаторни цитокини като TNFa, IL-6, IL-1b, интерцелуларни адхезионни молекули и др. но в ежедневната практика информативна стойност има CRP, особено hsCRP (високоспецифичен CRP), считан за прогностичен фактор за развитието на коронарна болест на сърцето (52).

КД намалява системното възпаление чрез понижение на нивата на редица проинфламаторни цитокини, хемокини и адхезионни молекули, редукция на оксидативния стрес чрез директно влияние на бета-ОН-бутирата върху NLRP3 инфламазомния път за генериране на реактивни кислородни видове (ROS) (53).

5. КД подобрява инсулиновата чувствителност на тялото, което се демонстрира с подобрение на редица показатели – индексите HOMA-IR, Quicki, Matsuda, съотношението TG/HDL-C и адипонектина (13, 54)

6. КД благоприятства обратно развитие на чернодробната стеатоза

Неалкохолната чернодробна стеатоза (NAFLD) е най-често срещаното хронично прогресиращо чернодробно заболяване, свързано с повишена акумулация на мазнини в хепатоцитите, нарушения в чернодробните функции и възможна еволюция към развитието на стеатозен хепатит, чернодробна цироза и чернодробен карцином. Честотата на NAFLD нараства и в детската популация, особено сред децата със затлъстяване и се открива във всички възрасти, вкл. и при кърмачета на майки с гестационен диабет (55). Патогенезата на NAFLD е мултифакторна, но важна етиологична роля имат инсулиновата резистентност и хронично завишените инсулинови нива (56), което обяснява нарастващата честота на NAFLD, успоредно с нарастващата епидемия от метаболитен синдром и захарен диабет тип 2. Международен консенсус от 2020 г. приема като по-подходящо наименованието „чернодробна стеатоза, асоциирана с метаболитна дисфункция“ (MAFLD) (57).

Въпреки, че NAFLD все още не е сред официалните диагностични критерии за метаболитен синдром, асоциацията ѝ с тези хормонални нарушения е безспорна и тя се счита за чернодробна манифестация на метаболитен синдром.

Хиперинсулинизмът стимулира развитието на NAFLD като значително повишава чернодробната de novo липогенеза при консумация на голямо количество бързо усвоими прости въглехидрати (особено захари със значително количество фруктоза), а инсулиновата резистентност в периферните тъкани възпрепятства инхибиращия ефект на инсулина върху липолизата, което води до продължително повишени нива на циркулиращите свободните мастни киселини.

Съществено значение за развитието на чернодробната инсулинова резистентност и хепатостеатоза през последните години се отдава и на свръхконсумацията на фруктоза (58), особено в състава на подсладители като захар, високо – фруктозен захарен сироп, захарни изделия и газирани напитки. Значението на фруктозата за развитие на чернодробна стеатоза се свързва с различни механизми, част от които са независими от общия калориен внос и телесното тегло (57). Фруктозата стимулира липогенезата *de novo* и чернодробното възпаление, предизвиква оксидативен стрес, кумулиране на пурини и повишение на пикочната киселина, повишен чревен пермеабилитет с повишено ниво на циркулиращи ендотоксини – промени, имащи отношение към фруктозо-индуцираната хепатостеатоза (55).

Клинични проучвания демонстрират ефективността на КД в бързото понижение на интрахепаталното липидно съдържание, намалена синтеза на триглицериди и подобрена чернодробна инсулинова чувствителност чрез модулиране действието на инсулина, значително ограничената консумация на захари и фруктоза, промяна в чревния микробиом с повишена синтеза на фолати и др. (56, 59). Изказва се мнение, че ефектът на КД в третирането на NAFLD е съизмерим с фармакологични интервенции и е уместно нейното приложение да се обсъжда при такива пациенти (60).

7. КД подобрява хормоналните и метаболитни нарушения при поликистозен овариален синдром (PCOS)

Овариалната поликистоза е често диагностицирано заболяване при жените в репродуктивна възраст, свързано не само с проблеми с фертилитета, но и с по-голяма честота на депресия, тревожност, ниско самочувствие и емоционални разстройства, които нарушават качеството на живота на засегнатите млади жени. Това ендокринно заболяване, характеризиращо се с менструални нарушения като вторична аменорея, хиперандрогенемия, ановулаторни цикли, овариални кисти и др. се открива главно при пациентки с инсулинова резистентност, затлъстяване и метаболитен синдром. Голяма

част от засегнатите жени и девойки имат нарушен глюкозен толеранс и значителен риск от бъдещо развитие на диабет тип 2 (61).

Ефектът на КД при млади жени с PCOS е описан в няколко проучвания (62,63), които отчитат подобрение по отношение на теглото, инсулиновата чувствителност, свободния тестостерон, съотношението LH/FSH, инсулинемията на гладно (62). Според някои автори КД може да бъде ценен нефармакологичен метод на лечение на заболяването (64).

Заключение

Добре формулираната КД би могла да бъде част от мултидисциплинарния подход за лечение и профилактика на обществено значими хронично прогресиращи заболявания като затлъстяване, метаболитен синдром, захарен диабет тип 2 и свързаните с тях многобройни усложнения. За успешното ѝ приложение в практиката са необходими бъдещи дългосрочни проучвания за уточняване на критериите за правилна селекция на подходящи пациенти, разработване на насоки за тяхното проследяване, изучаване на възможните странични ефекти, начините за справяне с тях и противопоказания за приложението ѝ.

References

1. **World Health Organization.** Regional Office for Europe. (2022). WHO European Regional Obesity Report 2022. World Health Organization. *Regional Office for Europe*. https://apps.who.int/iris/handle/10665/353747. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

2. **Jebeile H, Kelly AS, O'Malley G, Baur LA.** Obesity in children and adolescents: epidemiology, causes, assessment, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol 2022;* 10(5): 351-365.

3. **Konstantinova M.** Trends in the prevalence of underweight, overweight and obesity among children in Bulgaria over the last 40 years, anthropometric, metabolic and hormonal characteristics of the clinical types of childhood obesity. *[dissertation] Sofia 2015* (In Bulgarian)[**Константинова М.** Тенденции в разпространението на поднормено, наднормено тегло и затлъстяване сред детското население в България през последните 40 години, антропометрични, метаболитни и хормонални характеристики на клиничните типове затлъстяване в детска възраст. *Дисертация. 2015*].

4. **Konsulova P.** Characteristics of obesity and metabolic syndrome in the age group of 16-19 years. *[dissertation]* Plovdiv 2016 (In Bulgarian) [**Консулова П.** Характеристика на затлъстяването и метаболитния синдром във възрастта 16-19 години. *Дисертация. 2016*].

12. **Ross MM, Kolbash S, Cohen GM, Skelton JA.** Multidisciplinary treatment of pediatric obesity: nutrition evaluation and management. *Nutr Clin Pract 2010;* 25(4): 327-334.

13. **Calcaterra V, Verduci E, Pascuzzi MC, Magenes VC, Fiore G, Di Profio E, et al.** Metabolic Derangement in Pediatric Patient with Obesity: The Role of Ketogenic Diet as Therapeutic Tool. *Nutrients 2021;* 13(8).

5. **Morales Camacho WJ, Molina Díaz JM, Plata Ortiz S, Plata Ortiz JE, Morales Camacho MA, Calderón BP.** Childhood obesity: Aetiology, comorbidities, and treatment. *Diabetes Metab Res Rev 2019;* 35(8): e3203.

6. **Lobstein T, Jackson-Leach R, Moodie ML, Hall KD, Gortmaker SL, Swinburn BA, et al.** Child and adolescent obesity: part of a bigger picture. *Lancet 2015;* 385(9986): 2510-2520.

7. **Kumar S, Kelly AS.** Review of Childhood Obesity: From Epidemiology, Etiology, and Comorbidities to Clinical Assessment and Treatment. *Mayo Clin Proc 2017;* 92(2): 251-265.

8. **Boutari C, Mantzoros CS.** A 2022 update on the epidemiology of obesity and a call to action: as its twin COVID-19 pandemic appears to be receding, the obesity and dysmetabolism pandemic continues to rage on. *Metabolism 2022;*133: 155217.

9. **World Obesity Federation.** COVID-19 and Obesity: The 2021 Atlas. https://www.worldobesity.org/resources/resource-library/covid-19-and-obesity-the-2021-atlas.

10. **Christian Flemming GM, Bussler S, Körner A, Kiess W.** Definition and early diagnosis of metabolic syndrome in children. *J Pediatr Endocrinol Metab 2020;* 33(7): 821-833.

11. **Blüher M.** The distinction of metabolically 'healthy' from 'unhealthy' obese individuals. *Curr Opin Lipidol 2010;* 21(1): 38-43.

14. **McGovern L, Johnson JN, Paulo R, Hettinger A, Singhal V, Kamath C, Erwin PJ, Montori VM.** Clinical review: treatment of pediatric obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Clin Endocrinol Metab 2008;* 93(12): 4600-4605.

15. **Chanoine JP, Hampl S, Jensen C, Boldrin M, Hauptman J.** Effect of orlistat on weight and body composition

in obese adolescents: a randomized controlled trial. *JAMA 2005;* 293(23): 2873-2883.

16. **Woodard K, Louque L, Hsia DS.** Medications for the treatment of obesity in adolescents. T*her Adv Endocrinol Metab 2020;* 11: 2042018820918789.

17. **Seo YG.** Side Effects Associated with Liraglutide Treatment for Obesity as Well as Diabetes. *J Obes Metab Syndr 2021;* 30(1): 12-19.

18. **Zeitler P, Arslanian S, Fu J, Pinhas-Hamiel O, Reinehr T, Tandon N, et al.** ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Type 2 diabetes mellitus in youth. *Pediatr Diabetes 2018; 19 Suppl 27:* 28-46.

19. **Lentferink YE, Knibbe CAJ, van der Vorst MMJ.** Efficacy of Metformin Treatment with Respect to Weight Reduction in Children and Adults with Obesity: A Systematic Review. *Drugs 2018;* 78(18): 1887-1901.

20. **FDA. 2021.** Statins: Drug Safety Communication - FDA Requests Removal of Strongest Warning Against Using Cholesterol-lowering Statins During Pregnancy. https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/statins-drug-safety-communication-fda-requests-removal-strongest-warning-against-using-cholesterol

21. **Michalsky MP, Inge TH, Jenkins TM, Xie C, Courcoulas A, Helmrath M, et al.** Cardiovascular Risk Factors After Adolescent Bariatric Surgery. *Pediatrics 2018;* 141(2).

22. **Brehm BJ, Seeley RJ, Daniels SR, D'Alessio DA.** A randomized trial comparing a very low carbohydrate diet and a calorie-restricted low fat diet on body weight and cardiovascular risk factors in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab 2003;* 88(4): 1617-1623.

23. **Hamdy O, Tasabehji MW, Elseaidy T, Tomah S, Ashrafzadeh S, Mottalib A.** Fat Versus Carbohydrate-Based Energy-Restricted Diets for Weight Loss in Patients With Type 2 Diabetes. *Curr Diab Rep 2018;* 18(12): 128.

24. **Bueno NB, de Melo IS, de Oliveira SL, da Rocha Ataide T.** Very-low-carbohydrate ketogenic diet v. low-fat diet for long-term weight loss: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr 2013;* 110(7): 1178-1187.

25. **Sackner-Bernstein J, Kanter D, Kaul S.** Dietary Intervention for Overweight and Obese Adults: Comparison of Low-Carbohydrate and Low-Fat Diets. A Meta-Analysis. *PloS one 2015;* 10(10): e0139817.

26. **Partsalaki I, Karvela A, Spiliotis BE.** Metabolic impact of a ketogenic diet compared to a hypocaloric diet in obese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab 2012;* 25(7-8): 697-704.

27. **Kong Z, Sun S, Shi Q, Zhang H, Tong TK, Nie J.** Short-Term Ketogenic Diet Improves Abdominal Obesity in Overweight/Obese Chinese Young Females. *Front Physiol 2020;* 11: 856.

28. **Rondanelli M, Perna S, Ilyas Z, Peroni G, Bazire P, Sajuox I, et al.** Effect of very low-calorie ketogenic diet in combination with omega-3 on inflammation, satiety hormones, body composition, and metabolic markers. A pilot study in class I obese subjects. *Endocrine 2022;*7 5(1): 129-36.

29. **Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, Giorico MA, Oleggini M, Graziadei L, Pedrinelli R, Brandi L, Bevilacqua S.** Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med 1987;* 317(6): 350-357.

30. **Ferrannini E, Haffner SM, Stern MP.** Essential hypertension: an insulin-resistant state. *J Cardiovasc Pharmacol 1990;* 15 Suppl 5: S18-25.

31. **Mancusi C, Izzo R, di Gioia G, Losi MA, Barbato E, Morisco C.** Insulin Resistance the Hinge Between Hypertension and Type 2 Diabetes. *High Blood Press Cardiovasc Prev 2020;* 27(6): 515-526.

32. **Scherrer U, Randin D, Vollenweider P, Vollenweider L, Nicod P.** Nitric oxide release accounts for insulin's vascular effects in humans. *J Clin Invest 1994;* 94(6): 2511-2515.

33. **Fukuda N, Satoh C, Hu WY, Nakayama M, Kishioka H, Kanmatsuse K.** Endogenous angiotensin II suppresses insulin signaling in vascular smooth muscle cells from spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens 2001;* 19(9): 1651-1658.

34. **Wühl E.** Hypertension in childhood obesity. *Acta Paediatr 2019;* 108(1): 37-43.

35. **Sowers JR.** Hypertension, angiotensin II, and oxidative stress. *N Engl J Med 2002;* 346(25): 1999-2001.

36. **Masaki N, Ido Y, Yamada T, Yamashita Y, Toya T, Takase B, et al.** Endothelial Insulin Resistance of Freshly Isolated Arterial Endothelial Cells From Radial Sheaths in Patients With Suspected Coronary Artery Disease. *J Am Heart Assoc 2019;* 8(6): e010816.

37. **Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Hall ME.** Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ Res 2015;*116(6): 991-1006.

38. **Litwin M, Kułaga Z.** Obesity, metabolic syndrome, and primary hypertension. *Pediatr Nephrol 2021;* 36(4): 825-837.

39. **Feig DI, Johnson RJ.** Hyperuricemia in childhood primary hypertension. *Hypertension 2003;* 42(3): 247-252.

40. **Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ.** Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. *JAMA 2008;* 300(8): 924-932.

41. **Volek JS, Phinney SD, Krauss RM, Johnson RJ, Saslow LR, Gower B, et al.** Alternative Dietary Patterns for Americans: Low-Carbohydrate Diets. *Nutrients 2021;*13(10): 3299.

42. **Raal FJ.** Pathogenesis and management of the dyslipidemia of the metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord 2009;* 7(2): 83-88.

43. **Volek JS, Fernandez ML, Feinman RD, Phinney SD.** Dietary carbohydrate restriction induces a unique metabolic state positively affecting atherogenic dyslipidemia, fatty acid partitioning, and metabolic syndrome. *Prog Lipid Res 2008;* 47(5): 307-318.

44. **Volek JS, Sharman MJ, Forsythe CE.** Modification of lipoproteins by very low-carbohydrate diets. *J Nutr 2005;* 135(6): 1339-1342.

45. **Krauss RM.** Dietary and genetic probes of atherogenic dyslipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005;* 25(11): 2265-2272.

46. **Murguía-Romero M, Jiménez-Flores JR, Sigrist-Flores SC, Espinoza-Camacho MA, Jiménez-Morales M, Piña E, et al.** Plasma triglyceride/HDL-cholesterol ratio, insulin resistance, and cardiometabolic risk in young adults. *J Lipid Res 2013;* 54(10): 2795-2799.

47. **Behiry EG, El Nady NM, AbdEl Haie OM, Mattar MK, Magdy A.** Evaluation of TG-HDL Ratio Instead of HOMA Ratio as Insulin Resistance Marker in Overweight and Children with Obesity. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets 2019;* 19(5): 676-682.

References

48. **Carnevale Schianca GP, Pedrazzoli R, Onolfo S, Colli E, Cornetti E, Bergamasco L, Fra GP, Bartoli E.** ApoB/apoA-I ratio is better than LDL-C in detecting cardiovascular risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis 2011;* 21(6): 406-411.

49. **Burén J, Ericsson M, Damasceno NRT, Sjödin A.** A Ketogenic Low-Carbohydrate High-Fat Diet Increases LDL Cholesterol in Healthy, Young, Normal-Weight Women: A Randomized Controlled Feeding Trial. *Nutrients 2021;* 13(3): 814.

50. **Norwitz NG, Feldman D, Soto-Mota A, Kalayjian T, Ludwig DS.** Elevated LDL Cholesterol with a Carbohydrate-Restricted Diet: Evidence for a „Lean Mass Hyper-Responder" Phenotype. *Curr Dev Nutr 2021;*6(1): 144.

51. **Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, Scheen AJ, Paquot N.** Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract 2014;* 105(2): 141-150.

52. **Best LG, Zhang Y, Lee ET, Yeh JL, Cowan L, Palmieri V, et al.** C-reactive protein as a predictor of cardiovascular risk in a population with a high prevalence of diabetes: the Strong Heart Study. *Circulation 2005;* 112(9): 1289-1295.

53. **Hughes MM, O'Neill LAJ.** Metabolic regulation of NLRP3. *Immunol Rev 2018;* 281(1): 88-98.

54. **Foley PJ.** Effect of low carbohydrate diets on insulin resistance and the metabolic syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2021;* 28(5): 463-468.

55. **Jensen T, Abdelmalek MF, Sullivan S, Nadeau KJ, Green M, Roncal C, et al.** Fructose and sugar: A major mediator of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol 2018;* 68(5): 1063-1075.

56. **Luukkonen PK, Dufour S, Lyu K, Zhang XM, Hakkarainen A, Lehtimäki TE, et al.** Effect of a ketogenic diet on hepatic steatosis and hepatic mitochondrial metabolism in nonalcoholic fatty liver disease. *Proc Natl Acad Sci U S A 2020;* 117(13): 7347-7354.

57. **Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, et al.** A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol 2020;* 73(1): 202-209.

58. **Softic S, Cohen DE, Kahn CR.** Role of Dietary Fructose and Hepatic De Novo Lipogenesis in Fatty Liver Disease. *Dig Dis Sci 2016;* 61(5): 1282-1293.

59. **Watanabe M, Tuccinardi D, Ernesti I, Basciani S, Mariani S, Genco A, et al.** Scientific evidence underlying contraindications to the ketogenic diet: An update. *Obes Rev 2020;* 21(10): e13053.

60. **Watanabe M, Tozzi R, Risi R, Tuccinardi D, Mariani S, Basciani S, et al.** Beneficial effects of the ketogenic diet on nonalcoholic fatty liver disease: A comprehensive review of the literature. *Obes Rev 2020;* 21(8): e13024.

61. **Azziz R.** Polycystic Ovary Syndrome. *Obstet Gynecol 2018;* 132(2): 321-336.

62. **Mavropoulos JC, Yancy WS, Hepburn J, Westman EC.** The effects of a low-carbohydrate, ketogenic diet on the polycystic ovary syndrome: a pilot study. *Nutr Metab (Lond) 2005;* 2: 35.

63. **Paoli A, Mancin L, Giacona MC, Bianco A, Caprio M.** Effects of a ketogenic diet in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Transl Med 2020;* 18(1): 104.

64. **Barrea L, Verde L, Camajani E, Cernea S, Frias-Toral E, Lamabadusuriya D, et al.** Ketogenic Diet as Medical Prescription in Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Curr Nutr Rep 2023;* 12(1): 56-64.

Address for correspondence:

Д-р Иванка Паскалева,
Клиника по педиатрия,
УМБАЛ „Св. Георги", МУ, Пловдив.
Бул. „Васил Априлов" 15А
Пловдив 4000, България
e-mail: paskaleva6@mail.bg

Dr. Ivanka Paskaleva,
Clinic of Pediatrics, „Sv. Georgy" University Hospital, MU, Plovdiv
15A „Vasil Aprilov" Blvd
Plovdiv, 4000, Bulgaria
e-mail: paskaleva6@mail.bg

Качество на живот при метаболитно здрави жени със затлъстяване и пациентки с метаболитен синдром – влияние на ендокринните фактори

Робева, Ралица Н., Милчева, Бойка А., Каменова, Теодора К., Кирилов, Георги Г., Еленкова Атанаска П., Захариева, Сабина З.
УСБАЛЕ „Акад. Ив. Пенчев“, Катедра по Ендокринология, Медицински факултет, Медицински университет, София

Адрес за кореспонденция:
Доц. д-р Ралица Робева,
УСБАЛЕ „Акад. Ив. Пенчев“,
Катедра по Ендокринология, Медицински Факултет,
Медицински Университет, София
Ул. Здраве, 2, София 1431,
E-mail: rali_robeva@yahoo.com

Постъпване: 11. 03. 2023
Приемане: 13. 03. 2023

Резюме

Цел: Затлъстяването се свързва с различни усложнения, но не всички обезни индивиди са изложени на еднакво висок здравен риск. Обезните пациенти с метаболитен синдром (metabolic syndrome, MS) показват значително по-висока сърдечно-съдова заболеваемост от „метаболитно здравите“ пациенти със затлъстяване (metabolic healthy obese, MHO). Не е изяснено дали групата с MHO се отличава с по-добро качество на живот (health-related quality of life, HRQoL) в сравнение с пациентите с MS. затова настоящото проучване си поставя за цел да изследва общия HRQoL при жени с MS и MHO, като проучи възможното влияние и на някои ендокринни фактори.

Материали и методи: Общо 110 пациентки със затлъстяване (75 с MC и 35 с MHO), както и 30 здрави жени попълниха въпросник SF36v2 HRQoL. Изследвани бяха антропометрични, метаболитни и хормонални характеристики при пациентките. Бяха събрани допълнително данни за съпътстващите ендокринни нарушения.

Резултати: Жените с MHO показаха значимо по-нисък общ физически компонент на HRQoL в сравнение с жените с нормално тегло ($p<0,001$), но по-добър от този на пациентките със затлъстяване и MS ($p=0,022$). Наличието на поликистозен овариален синдром не беше свързано с допълнително влошаване на HRQoL при жените със затлъстяване. Повишеният HOMA-IR беше свързан с по-ниска жизненост ($p=0,025$), докато повишените нива на свободен кортизол в урината предполагаха по-лош резултат по отношение общия физически компонент ($p=0,004$) сред жените със затлъстяване.

Заключения: Затлъстяването може да влоши физическото и психическото благосъстояние на жените, независимо от наличието на метаболитни нарушения. Развитието на метаболитен синдром, обаче, намалява допълнително физическите резултати на HRQoL. Влиянието на секрецията на кортизол върху HRQoL при затлъстяване се нуждае от допълнителни изследвания.

Ключови думи: HRQoL, затлъстяване, метаболитен синдром, ПКОС, кортизол.

Въведение

Затлъстяването е хронично заболяване, което се свързва със значително повишена заболеваемост и смъртност, психологически нарушения и социална стигма (1). Няма съмнение, че най-застрашената група в контекста на физическото благосъстояние е субпопулацията от пациенти със затлъстяване и придружаващ метаболитен синдром (МС). МС представлява комплекс от рискови фактори, като висцерално затлъстяване, атерогенна дислипидемия, артериална хипертония, повишени нива на кръвната захар, провъзпалително, както и протромботично състояние, които възникват заедно и благоприятстват развитието на захарен диабет тип 2 и сърдечно-съдови заболявания (2). Въпреки това, различните пациенти със затлъстяване не са с идентичен рисков профил. Поради това през последните години се появи концепцията за т. нар. "метаболитно здрави„ индивиди със затлъстяване (МНО), която се опитва да обясни относително по-ниския сърдечно-съдов риск при някои пациенти с наднормено тегло и затлъстяване без съпътстващи метаболитни аномалии (3,4).

По-доброто метаболитно здраве при индивиди с МНО фенотип е свързано с по-ниска сърдечно-съдова заболеваемост и смъртност от всякакви причини, но не елиминира други усложнения, свързани със затлъстяването, включително психологическия стрес и социалната стигматизация (5). Тъй като медицинските грижи трябва да целят не само увеличаване продължителността на живота, но и подобряване на неговото качество (6), от решаващо значение е да се установи дали МНО групата се отличава с наистина по-добро качество на живот, свързано със здравето (health-related quality of life, HRQoL), спрямо пациентите с метаболитен синдром и подобно на това при хората с нормално тегло. Проучванията, фокусирани върху HRQoL при пациентите с МС и затлъстяване, докладват противоречиви резултати в зависимост от възрастта, пола, културата и етническата принадлежност на участниците (7). Редица фактори като образование, доход, семейно положение, физическа активност, маркери на възпаление или съпътстващи заболявания може да повлияят качеството на живот и са подробно изследвани в тази връзка (8-12). Обратно влиянието на съпътстващите ендокринни заболявания и хормонални смущения върху физическото здраве и чувството за благосъстояние не е добре проучено. С оглед на това, настоящото проучване има за цел да изследва HRQoL при жени със затлъстяване и МНО или МС, както и да оцени ролята на метаболитните нарушения и хормоналните фактори за влошаването на физическото и психическото благосъстояние при пациентките.

Материали и методи

Участници

Общо 140 жени (18-70 години) бяха включени в проучването. Сто и десет от тях страдаха от наднормено тегло или затлъстяване, като те бяха подбрани сред пациентите на УСБАЛЕ „Акад. Ив. Пенчев". Повод за търсене на медицинска помощ беше наличието на затлъстяване, хипертония, липидни и/или въглехидратни аномалии. Пациентките бяха изследвани в насока метаболитен синдром, като общо 75 пациентки страдаха от МС, дигностициран съгласно общоприетите критерии (2). От тях 21 жени бяха със захарен диабет тип 2 (ЗД2). Другите включени в изследването 35 жени със затлъстяване не страдаха от МС или ЗД2 и се класифицираха като „метаболитно здрави" (13). Контролната група се състоеше от 30 здрави жени с нормално тегло и сходен социално-икономически статус, набрани сред медицински персонал и студенти. Проучването беше одобрено от Комисия по етика на Медицински университет-София, като всички включени жени дадоха писмено информирано съгласие за участие в изследването.

Протокол на изследването и оценка на HRQoL

При всички пациентки бяха определени ръст, тегло, обиколка на талията (waist circumference, WC), артериално налягане, както и степен на хирзутизъм (модифициран резултат на Ferriman-Gallwey ≥ 8). Индексът на телесна маса (ИТМ) беше изчислен по добре познатата формула: ИТМ = тегло (кг)/височина (м)^2. Категориите на ИТМ бяха определени според стандартните критерии за възрастни от бялата раса (www.euro.who.int). Регистрирани бяха репродуктивната история и придружаващите заболявания на пациентките като например автоимунно заболяване на щитовидната жлеза, синдром на поликистозни яйчници, сърдечно- и мозъчно-съдови заболявания.

Пациентки с тежки инвалидизиращи заболявания, напреднало чернодробно или бъбречно увреждане, когнитивна дисфункция и/или психиатрични разстройства бяха изключени от проучването. Системната употреба на кортикостероиди също беше изключващ критерий.

Пациентките предоставиха кръвни проби за

лабораторен анализ, включващи измервания на кръвна захар на гладно, креатинин, чернодробни ензими и липиден профил [общ холестерол (Chol), HDL-холестерол (HDL-ch), LDL-холестерол (LDL-ch), триглицериди (TG)]. При участнички без захарен диабет беше проведен орален глюкозо-толерантен тест със 75 г глюкоза, за установяване на потенциални въглехидратни смущения. Хомеостатичен модел за оценка на инсулиновата резистентност (HOMA-IR) беше изчислен съгласно уравнението: серумен инсулин на гладно (mU/mL) x плазмена глюкоза на гладно (mmol/L) /22,5 (14). Измерени бяха също нивата на тиреоидния стимулиращ хормон (TSH) и свободния кортизол в урината (UFC) при жените със затлъстяване.

Метаболитен синдром при пациентките със затлъстяване беше диагностициран при наличие на три от следните пет критерия:

1) Повишена обиколка на талията ≥ 80 cm;

2) Повишени триглицериди ≥ 1,7 mmol/l или медикаментозно лечение за повишени триглицериди;

3) Намален HDL-ch < 1,3 mmol/l или медикаментозно лечение за понижен HDL-ch;

4) Повишена глюкоза на гладно ≥ 5,6 mmol/l или медикаментозно лечение за повишена глюкоза;

5) Систолно кръвно налягане ≥ 130 mmHg и/или диастолно кръвно налягане ≥ 85 mmHg и/или антихипертензивна терапия (2).

Биохимичните параметри бяха измервани ензимно с автоматичен анализатор (Cobas Mira Plus; Hoffmann La Roche). Нивата на TSH и UFC бяха определени чрез IRMA и RIA китове. При всички пациентки с повишени нива на UFC беше изключен синдром на Cushing чрез съответни тестове.

Качеството на живот, свързано със здравето (HRQoL), беше оценено чрез валидирана версия на български език (SF-36v2). Във въпросника бяха включени 36 въпроса, разделени в осем измерения: физическо функциониране (PF), ограничения на ролята поради физически здравословни проблеми (RP), телесна болка (BP), общо здравословно възприятие (GH), жизненост (VT), социално функциониране (SF), ограничения поради емоционални здравословни проблеми (RE) и психично здраве (MH). Два обобщени резултата, базирани на осемте подскали, също бяха изчислени чрез софтуера PRO CoRE 1.3 (Optum Inc., Johnston, R.I., 2018, САЩ), съответно общ физически компонент (PCS) и общ ментален компонент (MCS) (13, 15, 16).

Статистически анализ

Бяха използвани описателна статистика и честотен анализ за оценка на данните. Резултатите бяха представени като средна стойност±стандартно отклонение (SD) [медиана] за непрекъснатите променливи или като честота (%) за качествените показатели. Разликите между две групи бяха оценени чрез тест на Mann–Whitney след приложение теста на Kolmogorov–Smirnov за нормалност на разпределението. За множество сравнения беше използван тест на Kruskal-Wallis. Възможните асоциации между променливите бяха изследвани чрез двустранен корелационен анализ на Spearman. Категорийните данни бяха анализирани чрез χ^2 тест или чрез точния тест на Fisher. Ниво на значимост $p<0,05$ беше прието за статистически значимо. Данните бяха анализирани чрез MedCalc Software for Windows, version 19,0 (MedCalc Software, Ostend, Belgium).

Резултати

Групата жени със затлъстяване показа значително по-лош общ физически и психически компонент на HRQoL в сравнение с жените с нормално тегло *(Таблица 1)*. PCS ($p<0,001$), но не и MCS ($p=0,197$) беше по-висок при контролите, отколкото при метаболитно здравите жени със затлъстяване (МНО), въпреки сходната възраст ($p=0,295$).

Метаболитно здравите жени със затлъстяване показаха по-лоша степен на физическо функциониране – PF ($p<0,001$), ролеви ограничения – RP ($p=0,032$), телесна болка – BP ($p=0,004$), общо здравословно възприятие – GH ($p<0,001$) и жизненост – VT ($p=0,009$) в сравнение със слабите жени. Въпреки това, МНО групата показа значително по-добър PCS от жените с метаболитен синдром *(Таблица 2)*. Разликите в компонентите на SF36 между пациентките със ЗД2 и МС и тези с МС, но без ЗД2 не достигнаха статистическа значимост ($p>0,05$ за възраст, ИТМ, PF, RP, BP, GH, VT, SF, RE, MH, PCS и MCS). Наличието на нарушена гликемия на гладно, нарушен глюкозен толеранс, ЗД2 или дислипидемия per se не беше свързано с промени в компонентите на SF 36 ($p>0,05$ за всички), докато наличието на хипертония беше асоциирано със значително намаляване на PCS ($p<0,001$), но не и MCS ($p=0,375$). Броят на MS компонентите при жени със затлъстяване беше обратнопропорционален на PF ($r= - 0,236$, $p=0,013$) и PCS ($r= - 0,235$, $p=0,014$). ИТМ и WC на жените със затлъстяване не бяха значимо свързани с PCS или MCS, въпреки че корелираха обратно с PF ($r= - 0,277$, $p=0,003$ за ИТМ; $r= - 0,259$, $p=0,006$ за WC), и с VT ($r= - 0,190$, $p=0,047$ за ИТМ). Асоциациите между степента на затлъстяване и негативни-

Таблица 1. HRQoL при жени с наднормено тегло и затлъстяване (индекс на телесна маса (ИТМ) ≥25) и при слаби жени (ИТМ <25).

*Показатели: физическо функциониране (PF), ограничения на ролята поради физически здравословни проблеми (RP), телесна болка (BP), общо здравословно възприятие (GH), жизненост (VT), социално функциониране (SF), ограничения поради емоционални здравословни проблеми (RE), психично здраве (MH), общ физически компонент (PCS), общ ментален компонент (MCS). *- p<0,05.*

	Слаби жени	Жени с наднормено тегло и затлъстяване	p
n	**30**	**110**	
Възраст	38.93±10.64 (37.50)	40.47±13.63 (38.00)	0.664
ИТМ*	20.67±1.95 (20.35)	37.07±8.33 (34.80)	**<0.001**
PF*	96.00±8.03 (100.00)	70.20±24.45 (79.99)	**<0.001**
RP*	88.33±18.33 (100.00)	69.37±27.44 (75.00)	**<0.001**
BP*	81.37±23.74 (84.00)	59.64±25.28 (62.00)	**<0.001**
GH*	78.70±14.82 (80.00)	51.07±19.00 (52.00)	**<0.001**
VT*	65.42±17.50 (68.75)	48.07±22.09 (56.25)	**<0.001**
SF	77.92±26.20 (87.50)	69.66±27.53 (75.00)	0.115
RE*	83.33±20.29 (83.33)	69.09±24.29 (66.67)	**0.002**
MH*	70.33±19.52 (75.00)	60.04±20.06 (60.00)	**0.010**
PCS*	57.23±5.66 (58.21)	46.71±8.59 (48.70)	**<0.001**
MCS*	47.13±11.09 (50.11)	43.28±10.66 (44.27)	**0.039**

Таблица 2. HRQoL при метаболитно здрави жени (МНО) и пациентки с метаболитен синдром. ИТМ-индекс на телесна маса.

*Показатели: физическо функциониране (PF), ограничения на ролята поради физически здравословни проблеми (RP), телесна болка (BP), общо здравословно възприятие (GH), жизненост (VT), социално функциониране (SF), ограничения поради емоционални здравословни проблеми (RE), психично здраве (MH), общ физически компонент (PCS), общ ментален компонент (MCS). *- p<0.05.*

	Метаболитно здрави жени	Жени с метаболитен синдром	p
n	**35**	**75**	
Възраст*	35.88±10.60 (34.00)	42.61±14.40 (42.00)	**0.022**
ИТМ*	32.92±6.30 (32.56)	39.00±8.50 (36.44)	**<0.001**
PF*	78.00±20.15 (85.00)	66.55±25.53 (75.00)	**0.011**
RP*	76.78±24.04 (81.25)	65.92±28.39 (75.00)	**0.049**
BP	66.54±24.02 (62.00)	56.43±25.36 (52.00)	0.061
GH	54.06±18.86 (57.00)	49.68±19.03 (50.00)	0.212
VT	52.14±19.70 (56.25)	46.17±23.00 (50.00)	0.216
SF*	77.86±23.89 (75.00)	65.83±28.42 (75.00)	**0.036**
RE	75.24±20.36 (75.00)	66.22±25.55 (66.67)	0.107
MH	64.43±15.28 (65.00)	58.00±21.73 (55.00)	0.158
PCS*	49.18±7.78 (51.80)	45.56±8.76 (47.84)	**0.022**
MCS	45.54±7.92 (44.81)	42.22±11.62 (42.62)	0.260

те промени на HRQoL са показани на *Фигура 1*.

Възрастта беше свързана обратнопропорционално с повечето физически компоненти на SF 36, като например с PF (r= - 0,379, p<0,001), RP (r= - 0,318, p=0,001), BP (r= - 0,197, p=0,039) и общия PCS (r= - 0,381, p<0,001), но не и с общия ментален компонент (p=0,267).

Наличието на хирзутизъм (21,8%), менструални нарушения (26,4%) или синдром на поликистозните яйчници (14,5%) не влияеше значимо върху HRQoL при жените в пременопауза (p>0,05 за всички). Жените в постменопауза (34% от изследваните) показаха значимо по-ниска степен на PF (60,67±23,84 [65,01] спрямо 74,82±23,57 [79,99], p=0,001), RP (61,15±28,53 [68,75] спрямо 74,48±25,01 [81,25], p=0,013) и PCS (43,18±9,04 [44,10] спрямо 48,54±7,87 [51,16], p=0,001), но не и на MCS (p=0,112) в сравнение с пациентките в пременопаузалния период въпреки сходния ИТМ (p=0,908).

Пациентките със съпътстващи сърдечно-съдови или мозъчно-съдови заболявания (7,3% от изследваните) бяха значително по-възрастни от останалите (56,25±9,07 [57,00] спрямо 39,23±13,17 [36,50] години, p=0,001) и показаха значително по-лош PCS (41,39±6,43 [41,95] спрямо 47,12±8,62 [49,56], p=0,025), но не и MCS (46,69±7,19 [46,64] спрямо 43,01±10,86 [44,16], p=0,420). Нивата на глюкоза и инсулин по време на глюкозно обременяване не корелираха с домейните на SF36 (p>0,05 за всички). HOMA-IR беше положително свързан с ИТМ (r=0,431, p<0,001), WC (r=0,529, p<0,001) и броя на MS компонентите (r=0,519, p<0,001), но не и с възрастта или HRQoL на пациентите (p>0,05). Въпреки това, пациентките с HOMA-IR над 3.98 (медиана) показаха понижена VT (43,75±21,90 [50,00] спрямо 53,87±20,43 [56,25], p=0,025) в сравнение с жените с по-нисък HOMA-IR.

Наличието на автоимунно нарушение на щитовидната жлеза при 34,5% от жените със затлъстяване не беше свързано с нарушен HRQoL (p>0,05 за всички компоненти на SF36). Наличието на субклиничен или манифестен хипотиреоидизъм не беше свързано със значителни PCS или MCS промени. Нивата на TSH не корелираха с компонентите на SF 36 (p>0,05 за всички), въпреки връзката на хормона с ИТМ (r=0,273, p=0,004), броя на MS компонентите (r=0,193, p=0,046) и HOMA-IR (r=0,275, p=0,006). Еутироидните пациентки с TSH под и над медианата (1,90 mIU/L) не показаха значими разлики в компонентите на SF36 (p>0,05 за всички).

Нивата на свободния кортизол в урината не бяха свързани с възрастта или ИТМ на пациентките със затлъстяване (p>0,05). Те не бяха свързани също с PCS или MCS компонентите (p>0.05). Въпреки това, пациентките с по-ниски концентрации на UFC (под медианата от 130 nmol/l) показаха значително по-добра степен на физическо функциониране – PF (75,00±23,59 [85,00] спрямо 65,68±24,03 [75,00], p=0,011), BP (66,34±24,14 [72,00)] спрямо 52,94±25,18 [51,00], p=0,012) и PCS резултати (49,04±7,77 [50,47] спрямо 44,52±8,92 [45,71], p=0,004) в сравнение с тези с по-високи нива на UFC въпреки сходната възраст и BMI (p>0,05).

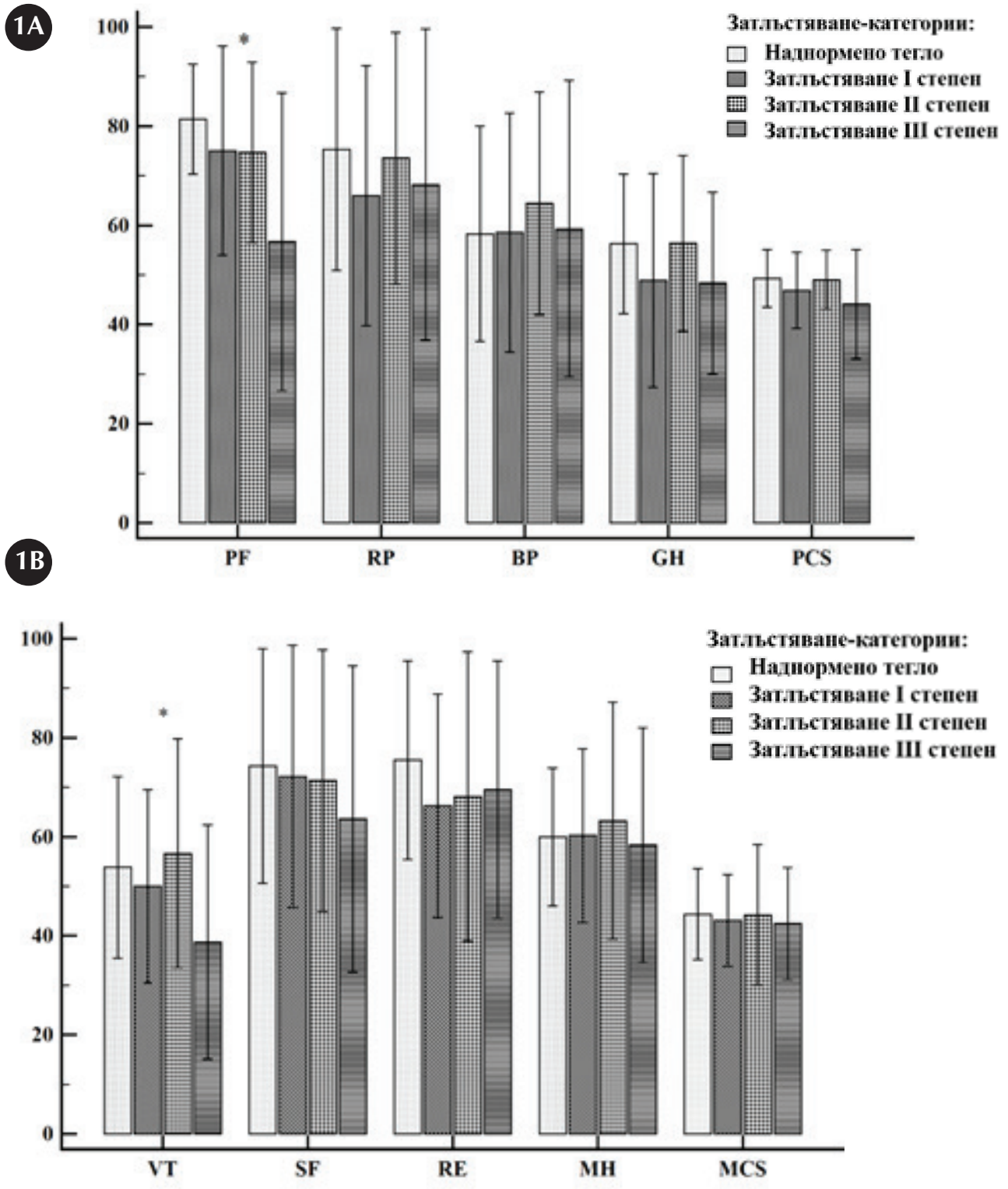
Обсъждане

Според настоящите резултати затлъстяването е свързано със значително намаляване на HRQoL, като нарушенията засягат в по-голяма степен физическия, отколкото менталния му компонент. Тези данни са в съответствие с резултатите от повечето научни изследвания, които докладват намалено качество на живот при затлъстяване, особено у женския пол (12, 17-19). Все още обаче не е ясно дали повишената мастна тъкан пряко ограничава HRQoL на пациентите или става въпрос за ефект от затлъстяването, опосредстван от съпътстващите метаболитни или други усложнения. Според нашите данни жените с МНО показват значително по-нисък резултат по отношение на физическия компонент на HRQoL в сравнение със слабите жени, макар и с по-добри показатели спрямо пациентките със затлъстяване и метаболитен синдром. Следователно, метаболитно здравите жени със затлъстяване може да се считат за междинна категория на „нездрави“ индивиди, тъй като тяхното физическо функциониране, физическа роля, телесна болка, общо възприятие за здравето и резултати за жизненост са много по-ниски от тези на здравите жени с нормално тегло.

Тези данни подкрепят констатациите от няколко проучвания, които поставят акцент върху нарушеното качество на живот при метаболитно здрави пациенти със затлъстяване и поставят под въпрос достатъчното физическо, психическо и социално благополучие на тези индивиди в контекста на общоприетата дефиниция за здраве (13, 20 ,21). В нашето проучване пациентките с МС показаха по-лоши резултати по отношение на физическото функциониране, физическата роля, социалното функциониране и общия физически компонент спрямо метаболитно здравите жени. Подобни заключения прави предходно голямо германско проучване (13), докато други изследвания не намират връзка между метаболитния синдром и HRQoL при пациентите със затлъстяване (8, 11). Интересно е, че

Фигура 1. SF36 основни физически (a) и ментални (b) домейни при болни с различна степен на затлъстяване (p>0.05).

Показатели: физическо функциониране (PF), ограничения на ролята поради физически здравословни проблеми (RP), телесна болка (BP), общо здравословно възприятие (GH), жизненост (VT), социално функциониране (SF), ограничения поради емоционални здравословни проблеми (RE), психично здраве (MH), общ физически компонент (PCS), общ ментален компонент (MCS).



едно от най-големите проучвания, проведено в общата нидерландска популация, съобщава за увреждане както на физическите, така и на психическите детерминанти на HRQoL, като общо здраве, жизненост, социално функциониране и емоционална роля при пациентите с МС и затлъстяване в сравнение с жените с изолирано затлъстяване дори след корекция за възраст, индекс на телесна маса и наличие на придружаващи заболявания (10). Несъответствията между проучванията могат да се дължат на различните прилагани критерии за включване и изключване, различните дефиниции на метаболитен синдром, различната структура на съпътстващите заболявания, както и различните социално-икономически условия и културни особености в отделните страни. Независимо от това, нашите резултати подкрепят хипотезата, че при жените затлъстяването може да повлияе HRQoL не само директно, но и косвено чрез съпътстващите метаболитни усложнения (12).

Връзката между HRQoL и метаболитния синдром може да бъде модулирана от различни фактори, включително психологически смущения, социални промени, хроничен стрес, както и имунологични промени (8, 10). Ролята на хормоналните промени и съпътстващите ендокринни заболявания обаче рядко е разглеждана в съвременната научна литература. Перименопаузалните промени в ендокринната среда могат да потенцират развитието на висцерално затлъстяване и метаболитни аномалии (22). Менопаузата може да повлияе неблагоприятно HRQoL (23,24), но специфичните промени при жени със затлъстяване не са напълно изяснени. В нашето проучване затлъстелите жени в постменопауза показват значително по-лош физически компонент на HRQoL в сравнение с перименопаузалните жени. Обратно, Laferrère et al. не откриват подобни различия сред жени от бялата раса със затлъстяване преди и след менопаузата (25). Голямо проучване в Техеран заключава, че жените в постменопауза показват по-лоши средни резултати в почти всички области на SF36 в сравнение с жените в перименопауза, но въпреки това влиянието на метаболитния синдром върху HRQoL е по-изразено при жените в репродуктивна възраст (26). Необходими са допълнителни проучвания, за да се установи влиянието на затлъстяването и метаболитния синдром върху HRQoL в различни периоди от живота на жените.

Голяма част от затлъстелите жени страдат от поликистозен овариален синдром (PCOS) и неговите специфични характеристики и усложнения (например хирзутизъм и безплодие), които може да причинят значително намаляване на HRQoL (27). От друга страна наличието на затлъстяване само по себе си може да наруши физическото благосъстояние на пациентките с PCOS (27). С оглед на това е важно да се разбере каква е връзката между синдрома и качеството на живот при затлъстели жени в перименопауза. Учудващо, според нашите данни наличието на PCOS, хирзутизъм и менструални нарушения не води до значимо намаляване на HRQoL в същата група. Следователно затлъстяването може да бъде фактор, сравним с PCOS по отношение влошаването на общото здравословно възприятие при жените със затлъстяване (28), но са необходими по-големи проучвания, за да се разкрие напълно влиянието на PCOS върху HRQoL при жени с различни компоненти на метаболитния синдром.

Тиреоидната функция модулира скоростта на метаболизма и съответно – телесното тегло, поради което дори лекото повишаване на нивата на TSH може да доведе до значителни разлики в телесното тегло (29). Според нашите резултати, нивата на TSH са значимо свързани с ИТМ и компонентите на MS, както и в други проучвания (29,30). Въпреки това субклиничният хипотиреоидизъм не води до промени в PCS или MCS. Специфичните въглехидратни нарушения, както и нивата на инсулин също не са свързани със значимо понижение на HRQoL при изследваните обезни жени. Въпреки това, пациентките с по-високи стойности на HOMA-IR, предполагащи по-изразена инсулинова резистентност, показват намалена жизненост. Аналогично, данните от Hertfordshire Cohort Study показват, че повишените стойности на HOMA-IR са свързани с намалена жизненост, физическо функциониране и общи здравни резултати (31).

Въпреки недвусмислената връзка между ендогенния хиперкортицизъм и метаболитните нарушения, ролята на кортизола при затлъстяване и метаболитен синдром все още е спорна. При жени със затлъстяване са наблюдавани повишени, нормални или понижени нива на кортизол, които може да бъдат свързани или не с развитието на метаболитни аномалии според различните проучвания (32-36). Освен това, не е ясно, дали стойностите на кортизола влияят върху HRQoL на пациентите със затлъстяване. Нашите резултати показват, че нивата на свободния кортизол в урината не са значимо свързани с ИТМ или възрастта. Въпреки това, жените със затлъстяване и относително по-високи нива на UFC показват намалени физически HRQoL резултати в сравнение с тези с по-ниски концентрации на UFC, като физическото функциониране и телесната болка са най-засегнати. Тъй като разликите не могат да разкрият причинно-

следствена връзка, не е възможно да се оцени дали повишената телесна болка е причина за по-високата секреция на UFC. Активирането на хипоталамус-хипофиза-надбъбречната ос е нормален хомеостатичен отговор на остра болка, докато хроничното страдание може да окаже различни ефекти върху секрецията на кортизол (37). Други фактори като например повишената висцерална мастна тъкан също може да се свържат с относителен хиперкортицизъм и съответно с нарушено физическо благосъстояние. Аналогично, по-високият дневен прием на хидрокортизон намалява физическия компонент на HRQoL при пациентки с надбъбречна недостатъчност (38). Обратно, Ragnarsson et al. съобщават за подобрен HRQoL при по-възрастни пациенти с нива на UFC в горния физиологичен диапазон (39). Необходими са допълнителни проучвания, които да изяснят връзките между кортизоловата секреция и HRQoL в различни възрастови групи пациенти.

В заключение, нашето проучване показа, че затлъстяването е важен фактор, който влошава физическото и психическото благосъстояние на жените, независимо от наличието на метаболитни нарушения. Въпреки това, развитието на метаболитен синдром може допълнително да намали физическите показатели на HRQoL. Менопаузата редуцира качеството на живот при жени със затлъстяване, докато чести съпътстващи ендокринни заболявания като PCOS или тиреоидна дисфункция оказват по-слаб ефект. Повишената инсулинова резистентност, както и нивата на кортизол в горния физиологичен диапазон също може да повлияят различни области на HRQoL, поради което тяхната роля се нуждае от допълнителна оценка. Тъй като личната оценка на физическото, психическото и социалното благополучие е не само субективен здравен индикатор, но и обективен предиктор на смъртността (40), е разумно да се проведат по-големи проучвания, фокусирани върху HRQoL при пациенти със затлъстяване и MS, за да се отговори на всички актуални въпроси.

БЛАГОДАРНОСТИ: *Авторите изказват своята искрена благодарност на Медицински университет – София за финансовата подкрепа на настоящото изследване [GRANT-2018; Д-112/03.05.2018 г.].*

Health Related Quality of Life in Metabolically Healthy Obese Women and Female Metabolic Syndrome Patients – Influence of Endocrine Factors

Robeva, Ralitsa N., Milcheva, Boyka A. Kamenova, Teodora K., Kirilov, Georgi G., Elenkova, Atanaska P., Zacharieva, Sabina S.
USHATE „Acad. Iv. Penchev“, Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, Medical University, Sofia

Адрес за кореспонденция:
Assoc. Prof. Ralitsa Robeva, MD, PhD,
USHATE „Acad. Iv. Penchev“,
Department of Endocrinology,
Faculty of Medicine, Medical University, Sofia
2, Zdrave Str., Sofia, Bulgaria
E-mail: rali_robeva@yahoo.com

Submitted: 11. 03. 2023
Accepted: 13. 03. 2023

Abstract

Aims: Obesity has been associated with multiple physical and psychological disturbances, but not all obese individuals are „equal.“ Obese patients with a cluster of metabolic abnormalities have shown significantly higher cardiovascular morbidity than the „metabolic healthy“ obese individuals (MHO). Nevertheless, whether the MHO group experiences a better health-related quality of life (HRQoL) than patients with metabolic syndrome (MS) needs to be clarified. Therefore, the present study aims to investigate the general HRQoL in women with MS and MHO and to examine the possible influence of several common endocrine factors.

Methods: A total of 110 obese female patients (75 with MS and 35 with MHO) and 30 healthy lean women filled in an SF36v2 HRQoL questionnaire. The anthropometric, metabolic, and hormonal characteristics of the patients were examined. Data regarding concomitant endocrine diseases were also collected.

Results: MHO women showed significantly reduced physical HRQoL component summary in comparison to lean women ($p<0,001$), although better than that of obese patients with metabolic syndrome ($p=0,022$). Polycystic ovarian syndrome did not further reduce the impaired HRQoL of obese women. Increased HOMA-IR was related to lower vitality ($p=0,025$), while increased urine-free cortisol levels were associated with worse physical component summary scores ($p=0,004$) among obese women.

Conclusions: Obesity might deteriorate women's physical and mental well-being regardless of the presence of metabolic disturbances. However, the development of metabolic syndrome could decrease the physical HRQoL scores. The influence of cortisol secretion on the HRQoL in obesity needs further investigation.

Key words: HRQoL, obesity, metabolic syndrome, polycystic ovarian syndrome, cortisol.

Itroduction

Obesity is a chronic disorder characterized by an abnormal fat mass accumulation, which has been associated with significantly increased morbidity and mortality, psychological disturbances and social limitations (1). There is little doubt that the most endangered group in the context of physical well-being is the subpopulation of obese patients with metabolic syndrome (MS). MS represents a cluster of risk factors, such as visceral obesity, atherogenic dyslipidemia, hypertension, insulin resistance, glucose intolerance, proinflammatory as well as prothrombotic state that might promote the development of diabetes mellitus type 2 (DM2) and cardiovascular diseases (2). However, „not all obese patients were created equal", and in the last years the concept of metabolically healthy obese individuals (MHO) has emerged in order to explain a relatively lower cardiovascular risk among overweight and obese patients without concomitant metabolic abnormalities (3, 4).

Better metabolic health in MHO phenotype has been associated with lower cardio-vascular morbidity and all-cause mortality, but it does not eliminate other obesity-related complications including psychological stress and social stigmatization (5). Since medical research should aim not only to increase life quantity but also to improve its quality (6), it is crucial to find out, if the MHO group shows actually better health related quality of life (HRQoL) than metabolic syndrome patients, and similar to that of normal-weight individuals. However, studies focused on HRQoL in patients with MS and obesity have reported contradictory results depending on the age, gender, culture and ethnicity of participants (7). Moreover, other different possible confounders, such as education, income, marital status, physical activity, markers of inflammation or several co-morbidities have been thoroughly analysed (8-12), while the influence of concomitant endocrine diseases and hormonal disturbances has not been investigated.

Therefore, the present study aims to examine the general HRQoL in obese women with MHO or MS, to estimate the role of metabolic disturbances for the HRQoL impairment, and to evaluate the possible influence of other hormonal factors on the physical and mental well-being of obese individuals, such as insulin resistance, thyroid function and cortisol levels.

Materials and methods

Participants

A total of 140 female participants (18-70 years) were included in the study. One hundred and ten of them were overweight or obese women chosen among the Endocrinology department patients or outpatients suffering from obesity, hypertension, lipid or carbohydrate abnormalities. The presence of metabolic syndrome components was recorded in all of them. A total of 75 obese patients fulfilled the metabolic syndrome criteria (2), 21 of them were with diabetes type 2. The other 35 obese women were considered „metabolically healthy" as in other studies (13). The control group consisted of 30 healthy lean women with similar socioeconomic background recruited among the medical staff and students. The study was approved by the Institutional Ethics Committee and written informed consent was obtained from all participants.

Study protocol and HRQoL evaluation

All female patients underwent a complete general assessment, including height, weight, waist circumference (WC), blood pressure measurement as well as hirsutism evaluation (modified Ferriman–Gallwey score ≥ 8). Body mass index (BMI) was calculated according to the well-known formula: BMI = weight (kg)/height (m)2. The BMI categories were determined according to standard criteria for Caucasian adults (http://www.euro.who.int). A detailed reproductive history of participants including menstrual cycle regularity, pregnancies and menopause was collected. Concomitant diseases with focus on autoimmune thyroid disorder, polycystic ovarian syndrome, cardio- and cerebrovascular diseases were also recorded. Patients with severe debilitating diseases, advanced liver or renal impairment, cognitive dysfunction and/or psychiatric disorders were excluded from the study. Systemic corticosteroid use was also an exclusion criterion.

Blood samples for laboratory assay including fasting glucose, creatinine, liver enzymes, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-ch), triglycerides (TG) and total cholesterol measurements were provided from all patients. In non-diabetic participants a two-hour, 75-gram oral glucose tolerance test was also performed in order to establish potential carbohydrate disturbances. Fasting glucose and immunoreactive insulin levels were measured and both parameters were followed-up at the first and second hours after the glucose load. A homeostatic model assessment index of insulin resistance (HOMA-IR) was calculated according to the equation: fasting serum insulin (mU/mL) x fasting plasma glucose (mmol/L) /22,5 (14). The thyroid stimulating hormone (TSH), and urine free cortisol (UFC) levels of the obese women were also measured.

Metabolic syndrome in obese patients was diagnosed in the presence of any three of the following five criteria:

1) Elevated waist circumference ≥ 80 cm;

2) Elevated triglycerides ≥ 1,7 mmol/l or drug treatment for elevated triglycerides;

3) Decreased HDL-ch < 1,3 mmol/l or drug treatment for decreased HDL-ch;

4) Elevated fasting glucose ≥ 5,6 mmol/l or drug treatment for elevated glucose;

5) Systolic blood pressure ≥ 130 mmHg and/or diastolic blood pressure ≥ 85 mmHg and/or antihypertensive therapy (2).

The biochemical parameters were measured enzymatically by an automatic analyzer (Cobas Mira Plus; Hoffmann La Roche). TSH and UFC levels were determined through commercially available IRMA and RIA kits. In all patients with increased UFC levels Cushing syndrome was excluded through appropriate tests.

The health related quality of life (HRQoL) was evaluated through a self-administered validated Bulgarian language version of the Medical Outcome Short Form-36 version 2 (SF-36v2). The questionnaire consists of 36 questions divided in eight dimensions: physical functioning (PF), role limitations because of physical health problems (RP), bodily pain (BP), general health perception (GH), vitality (VT), social functioning (SF), role limitations because of emotional health problems (RE) and mental health (MH). Two generalized summary scores based on the eight subscales were also calculated through the software PRO CoRE 1,3 (Optum Inc., Johnston, R.I., 2018, USA), i.e. the physical component summary (PCS) and the mental component summary (MCS) (15-17).

Statistical analyses

Descriptive statistics and frequency analysis were used where appropriate. The results were presented as mean ± standard deviation (SD) [median] for continuous variables or as a frequency (%). Categorical data were analyzed by the χ^2 test or Fisher's exact test. Differences between two groups were evaluated with a Mann–Whitney test after a Kolmogorov–Smirnov test for normality of the distribution. A Kruskal–Wallis test was used for multiple comparisons. The possible associations between variables were examined through a two-tailed Spearman's correlation analysis. A p-level <0,05 was considered statistically significant. The data were analysed by MedCalc Software for Windows, version 19,0 (MedCalc Software, Ostend, Belgium).

Results

The obese group of women showed significantly worse HRQoL physical and mental component in comparison with the lean women *(Table 1)*. The PCS (p<0,001) but not MCS (p=0,197) was also higher in controls than in the metabolically healthy obese women (MHO) despite the similar age (p=0,295). The metabolically healthy obese women showed reduced PF (p<0,001), RP (p=0,032), BP (p=0,004), GH (p<0,001), and VT (p=0,009) in comparison to lean women. However, the MHO group showed significantly better PCS than women with metabolic syndrome *(Table 2)*.

The differences in the SF36 components between diabetic patients with MS and MS patients without DM2 did not reach significance (p>0,05 for age, BMI, PF, RP, BP, GH, VT, SF, RE, MH, PCS, and MCS). The presence of impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance, DM2 or dyslipidemia per se was not related to SF 36 components changes (p>0,05 for all), while the presence of hypertension was related to a significant decrease of PCS (p<0,001), but not MCS (p=0,375). The number of MS components in obese women was significantly associated with PF (r= - 0,236, p=0,013), and PCS (r= - 0,235, p=0,014). The BMI or WC of the obese women was not significantly related to PCS or MCS, though both correlated with PF (r= - 0,277, p=0,003 for BMI; r= - 0,259, p=0,006 for WC), and only BMI correlated with VT (r= - 0,190, p=0,047). The relationships between the obesity category and the HRQoL impairment are shown on *Figure 1*.

The age was significantly related to the most physical components of SF 36, e.g. PF (r= - 0,379, p<0,001), RP (r= - 0,318, p=0,001), BP (r= - 0,197, p=0,039), and PCS (r= - 0,381, p<0,001), but not to the mental component score (p=0,267). The presence of hirsutism (21,8%), menstrual irregularities (26,4%) or polycystic ovarian syndrome (14,5%) did not influence significantly the HRQoL of premenopausal obese women (p>0,05 for all). The postmenopausal women (34%) showed significantly lower PF (60,67±23,84 [65,01] vs. 74,82±23,57 [79,99], p=0,001), RP (61,15±28,53 [68,75] vs. 74.48±25,01 [81,25], p=0,013) and PCS (43,18±9,04 [44,10] vs. 48,54±7,87 [51,16], p=0,001), but not MCS (p=0,112) in comparison to premenopausal female patients despite the similar BMI (p=0,908).

Patients with concomitant cardiovascular or cerebrovascular diseases (7,3%) were significantly older than the other (56,25±9.07 [57,00] vs. 39,23±13,17 [36,50] years, p=0,001) and showed significantly impaired PCS (41,39±6,43 [41,95] vs. 47,12±8,62 [49,56], p=0,025), but not MCS (46,69±7,19 [46,64] vs. 43,01±10,86 [44,16], p=0,420).

The glucose and insulin levels during OGTT did not correlate with the SF36 domains (p>0,05 for all). HOMA-IR was positively related to the BMI (r=0,431, p<0,001), WC (r=0,529, p<0,001) and MS component number (r=0,519, p<0,001), but not to the age or HRQoL of patients (p>0,05). However, the patients with HOMA-IR more than 3,98 (median) showed decreased VT (43,75±21,90 [50,00] vs. 53,87±20,43 [56,25], p=0,025) in comparison to the women with lower HOMA-IR.

The presence of autoimmune thyroid disorder in 34,5% of obese women was not related to impaired HRQoL (p>0,05 for all SF36 components). The presence of subclinical hypothyroidism was not related to significant PCS or MCS changes. TSH levels did not correlate with the SF 36 components (p>0,05 for all), despite its significant associations with BMI (r=0,273, p=0,004), MS component number (r=0,193, p=0,046)

Table 1. HRQoL in obese (body mass index /BMI/ ≥25) and lean (BMI <25) women. * p<0.05.

Indices: physical functioning (PF), role limitations because of physical health problems (RP), bodily pain (BP), general health perception (GH), vitality (VT), social functioning (SF), role limitations because of emotional health problems (RE), mental health (MH); physical component summary (PCS); mental component summary (MCS).

	Lean women	Obese women	p
n	**30**	**110**	
Age	38.93±10.64 (37.50)	40.47±13.63 (38.00)	0.664
BMI*	20.67±1.95 (20.35)	37.07±8.33 (34.80)	**<0.001**
PF*	96.00±8.03 (100.00)	70.20±24.45 (79.99)	**<0.001**
RP*	88.33±18.33 (100.00)	69.37±27.44 (75.00)	**<0.001**
BP*	81.37±23.74 (84.00)	59.64±25.28 (62.00)	**<0.001**
GH*	78.70±14.82 (80.00)	51.07±19.00 (52.00)	**<0.001**
VT*	65.42±17.50 (68.75)	48.07±22.09 (56.25)	**<0.001**
SF	77.92±26.20 (87.50)	69.66±27.53 (75.00)	0.115
RE*	83.33±20.29 (83.33)	69.09±24.29 (66.67)	**0.002**
MH*	70.33±19.52 (75.00)	60.04±20.06 (60.00)	**0.010**
PCS*	57.23±5.66 (58.21)	46.71±8.59 (48.70)	**<0.001**
MCS*	47.13±11.09 (50.11)	43.28±10.66 (44.27)	**0.039**

Table 2. HRQoL in metabolically healthy obese women (MHO) and female patients with metabolic syndrome (MS).
* p<0.05.

Indices: physical functioning (PF), role limitations because of physical health problems (RP), bodily pain (BP), general health perception (GH), vitality (VT), social functioning (SF), role limitations because of emotional health problems (RE), mental health (MH); physical component summary (PCS); mental component summary (MCS).

	MHO women	MS patients	p
n	**35**	**75**	
Age *	35.88±10.60 (34.00)	42.61±14.40 (42.00)	**0.022**
BMI*	32.92±6.30 (32.56)	39.00±8.50 (36.44)	**<0.001**
PF*	78.00±20.15 (85.00)	66.55±25.53 (75.00)	**0.011**
RP*	76.78±24.04 (81.25)	65.92±28.39 (75.00)	**0.049**
BP	66.54±24.02 (62.00)	56.43±25.36 (52.00)	0.061
GH	54.06±18.86 (57.00)	49.68±19.03 (50.00)	0.212
VT	52.14±19.70 (56.25)	46.17±23.00 (50.00)	0.216
SF*	77.86±23.89 (75.00)	65.83±28.42 (75.00)	**0.036**
RE	75.24±20.36 (75.00)	66.22±25.55 (66.67)	0.107
MH	64.43±15.28 (65.00)	58.00±21.73 (55.00)	0.158
PCS*	49.18±7.78 (51.80)	45.56±8.76 (47.84)	**0.022**
MCS	45.54±7.92 (44.81)	42.22±11.62 (42.62)	0.260

and HOMA-IR (r=0,275, p=0,006). The euthyroid patients with TSH below and above the median (1,90 mIU/L) did not show significant differences in the SF36 components (p>0,05 for all).

The urine free cortisol levels were not associated with the age or BMI of the obese patients (p>0.05). They were not related to the PCS or MCS components (p>0.05). However, the patients with lower UFC concentrations (below the median of 130 nmol/l) showed significantly better PF (75,00±23,59 [85,00] vs. 65,68±24,03 [75,00], p=0,011), BP (66,34±24,14 [72,00] vs. 52,94±25.18 [51,00], p=0,012) and PCS scores (49,04±7,77 [50,47] vs. 44,52±8,92 [45,71], p=0,004) in comparison to those with higher UFC levels despite the similar age and BMI (p>0,05).

Discussion

According to the present results obesity is related to a significant decrease of HRQoL, with more profound impairment of the physical than mental component. These data are in accordance with the outcomes from most scientific studies reporting reduced health-related quality of life due to obesity, especially in women (12, 17-19). However, it is still not clear, whether the increased fat mass per se could limit the HRQoL of patients or the obesity effects might be mediated through the concomitant metabolic disturbances and/or other complications. According to our data the MHO women show significantly reduced physical HRQoL component score in comparison to lean women, although better than that of obese patients with metabolic syndrome. Consequently, the metabolically healthy obese women might be considered as an intermediate category of „subhealthy" individuals, since their physical functioning, physical role, bodily pain, general health perception, and vitality scores were much lower than those of the healthy lean women. These data support the findings of several studies, which put an accent on the impaired HRQoL in metabolic healthy obesity and question the sufficient physical, mental and social well-being of these patients in the context of current health definition (13, 21).

In our study, the patients with MS are older and heavier than MHO women, and they show worse results in terms of physical functioning, physical role, social functioning as well as physical component summary. Similar conclusions were reached in a large German study (13), while other studies did not find an association between the metabolic syndrome and HRQoL in obese patients (8, 11). Interestingly, one of the largest studies conducted in the general Dutch population reported an impairment of both physical and mental HRQoL determinants, such as general health, vitality, social functioning and emotional role in the obese MS patients compared to other obese females even after adjustment for age, BMI and presence of concomitant diseases (10). Discrepancies between studies might result from different inclusion and exclusion criteria applied, different metabolic syndrome definitions, different structure of co-morbidities, as well as different socioeconomic conditions and cultural peculiarities in distinct countries. Nevertheless, our results support the hypothesis that in women obesity might influence the HRQoL not only directly, but also indirectly through the concomitant metabolic complications (12).

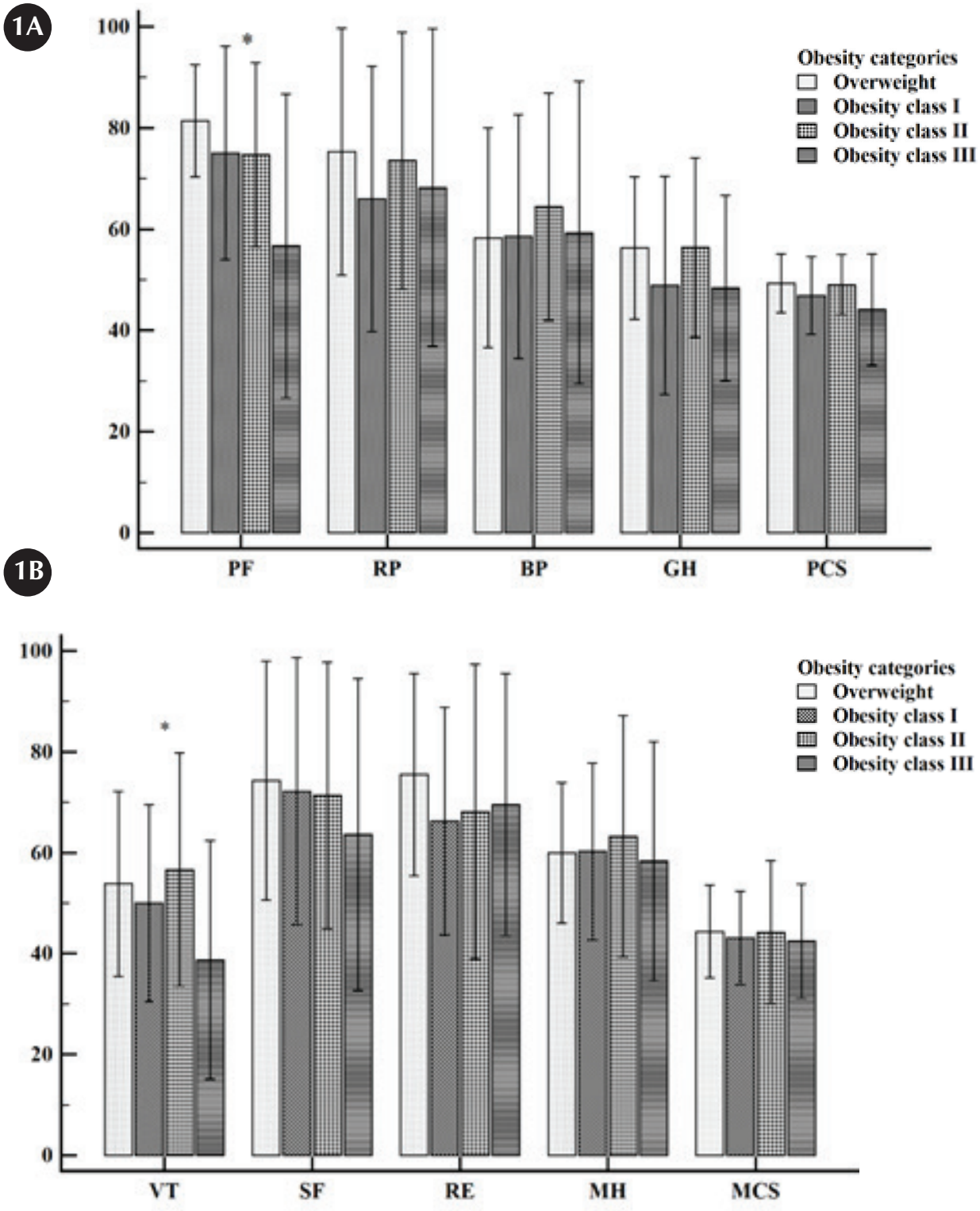
The association between the HRQoL and metabolic syndrome might be modulated by different factors including psychological disturbances, social changes, chronic stress as well as immunological alterations (8, 10). However, the role of hormonal changes and concomitant endocrine diseases is almost never considered. Perimenopausal changes of endocrine environment could potentiate the development of visceral obesity and metabolic abnormalities (22). Menopause might affect the HRQoL adversely (23, 24), but the specific changes in obese women are not completely clarified. In our study obese postmenopausal women show significantly worse HRQoL physical component in comparison to premenopausal women. Conversely, Laferr re et al. did not find such differences among Caucasian obese females before and after menopause (25). A large Teheran study concluded that postmenopausal women had reduced mean scores in almost all SF36 domains in comparison to premenopausal women, but nevertheless, the influence of metabolic syndrome on HRQoL was more pronounced in women of reproductive age (26). Further studies are needed to establish the impact of obesity and metabolic syndrome on the HRQoL in different female life periods. More than one third of severely obese women suffer from PCOS, and its specific unfavourable complications, such as hirsutism, menstrual irregularities and infertility might cause significant HRQoL reduction (27). However, the presence of obesity per se might be one of the most important factors impairing physical well-being of PCOS patients (27). Thus, it is interesting to find out, if the syndrome might additionally deteriorate the HRQoL in obese premenopausal women. According to our data, the presence of PCOS as well as hirsutism and menstrual disturbances are not related to a significant HRQoL decrease in the same group.

Obesity might be a more significant factor impairing general health perception in obese females than PCOS itself (28), but larger studies are needed to reveal the precise influence of the PCOS on HRQoL in women with different metabolic syndrome components.

Thyroid function modulates basal metabolic rate and body weight, thus, even slight increase of the TSH levels might ensure substantial weight differences (29). According to our results, the TSH levels are significantly associated with BMI and MS components as in other

Figure 1. SF36 main physical (a) and mental (b) domains in patients with different obesity grade (p>0.05).

Indices: physical functioning (PF), role limitations because of physical health problems (RP), bodily pain (BP), general health perception (GH), vitality (VT), social functioning (SF), role limitations because of emotional health problems (RE), mental health (MH); physical component summary (PCS); mental component summary (MCS).



studies (29, 30), but mild hypothyroidism did not cause significant PCS or MCS changes.

The specific carbohydrate disturbances as well as insulin levels were not associated with a significant decrease of HRQoL in the examined obese women. However, the patients with higher HOMA-IR values suggesting more pronounced insulin resistance showed decreased vitality. Likewise, the data from the Hertfordshire Cohort Study found out that the increased HOMA-IR values were associated with reduced vitality, physical functioning, and general health scores (31).

Despite an unambiguous association between endogenous hypercortisolism and metabolic disturbances, the role of cortisol in obesity and metabolic syndrome is still a matter of debate. Increased, normal or decreased cortisol levels have been found in obese women, and they might be related or not to the development of metabolic abnormalities according to different studies (32-36). Moreover, it is far from clear, if the cortisol values influence the HRQoL of obese patients. Our results indicate that urine free cortisol levels are not significantly related to the BMI or age. However, obese women with relatively higher UFC levels show decreased physical HRQoL scores in comparison to those with lower UFC concentrations, with physical functioning and bodily pain being most affected. Since differences could not reveal causality, it is not possible to estimate, if the increased bodily pain might explain the higher UFC secretion. Hypothalamic–pituitary–adrenal gland activation is a normal homeostatic response to acute pain, while chronic suffering could exert various effects on cortisol secretion (37). Other factors such as increased visceral fat tissue might also link the relative hypercortisolism with the impaired physical well-being. A higher daily hydrocortisone intake was similarly associated with strongly impaired physical HRQoL in female patients with adrenal insufficiency (38). Conversely, Ragnarsson et al. reported improved HRQoL in older patients with UFC levels in the upper physiological range (39). Thus, further studies are necessary to clarify the relationships between cortisol levels and HRQoL in different age and disease groups.

In conclusion, our study shows that obesity is an important factor that deteriorates the physical and mental well-being of women regardless of the presence of metabolic disturbances. However, the development of metabolic syndrome might decrease additionally the physical HRQoL scores. Menopausal status could influence significantly the HRQoL of obese women, while frequent concomitant endocrine diseases such as PCOS or thyroid dysfunction are not so important. Increased insulin resistance as well as cortisol levels in the upper physiological range might affect different HRQoL domains, thus, their role needs further evaluation. Since the personal assessment of physical, mental and social well-being is not only a subjective health indicator but also an objective predictor of mortality (40), it is reasonable to conduct larger studies focused on HRQoL in patients with obesity and MS in order to answer all current questions.

AKNOWLEDGEMENTS: *The authors express their gratitude to the Medical University – Sofia for the financial support of the present study [GRANT-2018; Contract number: D-112/03.05.2018].*

References

1. **Abdelaal M, le Roux CW, Docherty NG.** Morbidity and mortality associated with obesity. *Ann Transl Med 2017;* 5(7): 161.

2**. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al;** International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation 2009;* 120(16): 1640-1645.

3. **Phillips CM.** Metabolically healthy obesity: definitions, determinants and clinical implications. *Rev Endocr Metab Disord 2013;* 14(3): 219-227.

4. **Jung CH, Lee WJ, Song KH.** Metabolically healthy obesity: a friend or foe? Korean *J Intern Med 2017;* 32(4): 611-621.

5. **Blüher M.** Are metabolically healthy obese individuals really healthy? *Eur J Endocrinol 2014;* 171(6): R209-219.

6. **Brown GC.** Living too long: the current focus of medical research on increasing the quantity, rather than the quality, of life is damaging our health and harming the economy. *EMBO Rep 2014;* 16(2): 137-141.

7. **Saboya PP, Bodanese LC, Zimmermann PR, Gustavo AD, Assumpção CM, Londero F.** Metabolic syndrome and quality of life: a systematic review. *Rev Lat Am Enfermagem 2016;* 24: e2848.

8. **Vetter ML, Wadden TA, Lavenberg J, RH Moore, S Volger, JL Perez, et al.** Relation of Health-Related Quality of Life to Metabolic Syndrome, Obesity, Depression, and Comorbid Illnesses. *Int J Obes 2011;* 35(8):1087-1094.

References

9. **Amiri P, Deihim T, Nakhoda K, Hasheminia M, Montazeri A, Azizi F.** Metabolic syndrome and health-related quality of life in reproductive age and post-menopausal women: Tehran Lipid and Glucose Study. *Arch Iran Med 2014;* 17(6): 423-428.

10. **Slagter SN, Vliet-Ostaptchouk JV, van Beek AP, Keers JC, Lutgers HL, van der Klauw MM, Wolffenbuttel BH.** Health-Related Quality of Life in Relation to Obesity Grade, Type 2 Diabetes, Metabolic Syndrome and Inflammation. *PLoS One 2015;* 10(10): e0140599.

11. **Donini LM, Merola G, Poggiogalle E, Lubrano C, Gnessi L, Mariani S, et al.** Disability, Physical Inactivity, and Impaired Health-Related Quality of Life Are Not Different in Metabolically Healthy vs. Unhealthy Obese Subjects. *Nutrients 2016;* 8(12): 759.

12. **Park S.** Pathways linking obesity to health-related quality of life. *Qual Life Res 2017;* 26: 2209–2218.

13. **Truthmann J, Mensink GBM, Bosy-Westphal A, Hapke U, Scheidt-Nave C, Schienkiewitz A.** Physical health-related quality of life in relation to metabolic health and obesity among men and women in Germany. *Health Qual Life Outcomes 2017;* 15(1): 122.

14. **Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC.** Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia 1985;* 28(7): 412–419.

15. **Ware J, Snow K, Kosinski M, Gandek B.** SF-36 Health Survey: Manual and interpretation guide. Boston: Health Institute, *New England Medical Center; 1993.*

16. **Matcham F, Norton S, Steer S, Hotopf M.** Usefulness of the SF-36 Health Survey in screening for depressive and anxiety disorders in rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord 2016;* 17: 224.

17. **Ul-Haq Z, Mackay DF, Fenwick E, Pell JP.** Meta-analysis of the association between body mass index and health-related quality of life among adults, assessed by the SF-36. *Obesity 2013;* 21: E322–E327;

18. **Audureau E, Pouchot J, Coste J.** Gender-Related Differential Effects of Obesity on Health-Related Quality of Life via Obesity-Related Comorbidities. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2016;* 9(3): 246-256.

19. **Busutil R, Espallardo O, Torres A, Martínez-Galdeano L, Zozaya N, Hidalgo-Vega Á**. The impact of obesity on health-related quality of life in Spain. *Health Qual Life Outcomes 2017;* 15(1): 197.

20. **Preamble to the Constitution of WHO as adopted by the International Health Conference,** New York, 19 June - 22 July 1946; signed on 22 July 1946 by the representatives of 61 States *(Official Records of WHO, no. 2, p. 100)* and entered into force on 7 April 1948.

21. **Ul-Haq Z, Mackay DF, Fenwick E, Pell JP.** Impact of metabolic comorbidity on the association between body mass index and health-related quality of life: a Scotland-wide cross-sectional study of 5,608 participants. *BMC Public Health 2012;* 12: 143.

22. **Milewicz A.** Menopausal obesity and metabolic syndrome - PolSenior study. *Minerva Endocrinol 2012;* 37(1): 93-101.

23. **Ceylan B, Özerdoğan N.** Menopausal symptoms and quality of life in Turkish women in the climacteric period. *Climacteric 2014;* 17(6): 705-712.

24. **Sun N, Xing J, Li L, Han XY, Man J, Wang HY, Lv DM.** Impact of Menopause on Quality of Life in Community-based Women in China: 1 Year Follow-up. *Arch Psychiatr Nurs 2018;* 32(2): 224-228.

25. **Laferrère B, Zhu S, Clarkson JR, Yoshioka MR, Krauskopf K, Thornton JC, Pi-Sunyer FX.** Race, menopause, health-related quality of life, and psychological well-being in obese women. *Obes Res 2002;* 10(12): 1270-1275.

26. **Amiri P, Deihim T, Nakhoda K, Hasheminia M, Montazeri A, Azizi F.** Metabolic syndrome and health-related quality of life in reproductive age and post-menopausal women: Tehran Lipid and Glucose Study. *Arch Iran Med 2014;* 17(6): 423-428.

27. **Behboodi Moghadam Z, Fereidooni B, Saffari M, Montazeri A.** Measures of health-related quality of life in PCOS women: a systematic review. *Int J Womens Health 2018;* 10: 397-408.

28. **Alvarez-Blasco F, Luque-Ramírez M, Escobar-Morreale HF.** Obesity impairs general health-related quality of life (HR-QoL) in premenopausal women to a greater extent than polycystic ovary syndrome (PCOS). *Clin Endocrinol (Oxf) 2010;* 73(5): 595-601.

29. **Knudsen N, Laurberg P, Rasmussen LB, Bülow I, Perrild H, Ovesen L, Jørgensen T.** Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population. *J Clin Endocrinol Metab 2005;* 90(7): 4019-4024.

30. **Park SB, Choi HC, Joo NS.** The relation of thyroid function to components of the metabolic syndrome in Korean men and women. *J Korean Med Sci 2011;* 26(4): 540-545.

31. **Schlotz W, Ambery P, Syddall HE, Crozier SR, Sayer AA, Cooper C, Phillips DI;** Hertfordshire Cohort Study Group. Specific associations of insulin resistance with impaired health-related quality of life in the Hertfordshire Cohort Study. *Qual Life Res 2007;* 16(3): 429-436.

32. **Mårin P, Darin N, Amemiya T, Andersson B, Jern S, Björntorp P.** Cortisol secretion in relation to body fat distribution in obese premenopausal women. *Metabolism 1992;* 41(8): 882-886.

33. **Abraham SB, Rubino D, Sinaii N, Ramsey S, Nieman LK.** Cortisol, obesity, and the metabolic syndrome: a cross-sectional study of obese subjects and review of the literature. *Obesity (Silver Spring) 2013;* 21(1): E105-117.

34. **Walker BR, Soderberg S, Lindahl B, Olsson T.** Independent effects of obesity and cortisol in predicting cardiovascular risk factors in men and women. *J Intern Med 2000;* 247(2):1 98-204.

35. **Ward AM, Fall CH, Stein CE, Kumaran K, Veena SR, Wood PJ, Syddall HE, Phillips DI.** Cortisol and the metabolic syndrome in South Asians. *Clin Endocrinol (Oxf) 2003;* 58(4): 500-505.

36. **Park SB, Blumenthal JA, Lee SY, Georgiades A.** Association of cortisol and the metabolic syndrome in Korean men and women. *J Korean Med Sci 2011;* 26(7):14-918.

37. **Tennant F.** The physiologic effects of pain on the endocrine system. *Pain Ther 2013;* 2(2): 75-86.

38. **Andela CD, Staufenbiel SM, Joustra SD, Pereira AM, van Rossum EF, Biermasz NR.** Quality of life in patients with adrenal insufficiency correlates stronger with hydrocortisone dosage, than with long-term systemic cortisol levels. *Psychoneuroendocrinology 2016;* 72: 80-86.

39. **Ragnarsson O, Trimpou P, Oleröd G, Landin-Wilhelmsen K.** The association between urinary cortisol excretion and cardiovascular risk factors, bone status and quality of life in the population. *Steroids 2015;* 101: 71-77.

40. **Brown DS, Thompson WW, Zack MM, Arnold SE, Barile JP.** Associations between health-related quality of life and mortality in older adults. *Prev Sci 2015;* 16(1): 21-30.

Матриксна металопротеиназа-9 и остеопороза

Григорян, Армине В.[1], Бетова, Татяна М.[2], Димитрова, Анелия А.[1], Костов, Красимир Г.[1], Блажев, Александър Б.[3]

[1] Катедра Физиология и патофизиология, Медицински Университет, Плевен,
[2] Катедра Обща и клинична патология, Медицински Университет, Плевен,
[3] Катедра Анатомия, хистология, цитология и биология, Медицински Университет, Плевен,

Адрес за кореспонденция:
Д-р Армине Григорян, дм,
Ул. „Св. Климент Охридски" 1
5800 Плевен, България
e-mail: armine14@abv.bg

Постъпване: 30.11. 2022
Ревизиране: 26. 01. 2023
Приемане: 13. 02. 2023

Резюме

Въведение: Матриксните металопротеинази (MMPs) представляват фамилия от цинк-зависими протеолитични ензими участващи в разграждането на компонентите на екстрацелулрния матрикс (ЕЦМ). Свръхекспресията и повишената активност на MMPs се наблюдава при много физиологични и патологични процеси, включително и при естрогендефицитна остеопороза. MMP-9 е една от двете описани човешки желатинази в семейството на MMPs, способни да разграждат протеолитично желатин (денатуриран колаген). В костната тъкан MMP-9 се експресира от хондроцити, остеокласти, остеобласти, остеоцити, мегакариоцити и клетките на костния мозък.

Цел: Целта на нашето проучване е да се изследва експресията на MMP-9 в костната тъкан и серумната й концентрация при естрогенен дефицит, моделиран върху бели плъхове порода Вистар.

Материали и методи: Изследвахме 20 женски плъха, порода Вистар на възраст два месеца, разделени на 2 групи: Група 1 (G1) – 10 животни, подложени на овариектомия (OVX) и контролна Група 2 (G2) – 10 фалшиво оперирани (SHAM). Бяха използвани имунологични и имунохистохимични методи за определяне на експресията на MMP-9 в костната тъкан и на серумната й концентрация.

Резултати. Установихме, че експресията на MMP-9 в костната тъкан и серумната й концентрация са значително по-високи в групата OVX с изявена остеопороза – G1, в сравнение с контролната фалшиво оперираната група G2-SHAM ($p<0.05$).

Заключение. На базата на нашите изследвания установихме, че MMP-9 е маркер за повишена остеокластна активност при липса на яйчникова функция. При продължителен естрогенен дефицит увеличената серумна концентрация на MMP-9 е свързана с увеличена експресия на ензима в костната тъкан, което води до загуба на костна минерална плътност (КМП). Следователно, наличието на повишени серумни нива на MMP-9, може да служи, като биомаркер за развитието на остеопорозата.

Ключови думи: остеопороза, имунохистохимия, MMP-9

Въведение

Матриксните металопротеинази (MMPs) представляват фамилия от цинк-зависими протеолитични ензими, участващи в разграждането на компонентите на екстрацелулрния матрикс (ЕЦМ). Свръхекспресия и повишена активност на MMPs се наблюдава при много физиологични и патологични процеси (1). MMPs модулират матриксното ремоделиране на костта чрез повлияване на остеобластната и остеокластната функции. Те са оптимално активни при неутрално pH. В костната тъкан почти всички MMPs имат регулираща роля, но различните компоненти на ЕЦМ са обект на контрол от страна на различни MMPs. Естрогенният дефицит е един от най-важните фактори за развитието на остеопороза при жените в менопауза (2). Той повишава експресията на MMPs в костния матрикс, което води до ускорено разграждане на всички матриксни компоненти. Дисбалансът в действието на MMPs и техните инхибитори при естрогенен дефицит влияе пряко върху регулацията на остеокластната активност и по този начин играе водеща роля в патогенезата на остеопорозата. MMP-9 е една от двете описани желатинази в семейството на MMPs, способни да разграждат протеолитично желатин (денатуриран колаген). В костната тъкан MMP-9 се експресира от хондроцитите, остеокласти, остеобласти, остеоцити, мегакариоцити и клетките на костния мозък (3, 4).

Целта на нашето проучване е да се изследва експресията на MMP-9 в костната тъкан и серумната й концентрация при естрогенен дефицит моделиран върху бели плъхове порода Вистар.

Материали и методи

Изследвахме 20 женски плъха, порода Вистар на възраст два месеца при започване на експериментите с начално тегло 150±20 грама. Всички плъхове бяха отглеждани по стандартен начин в съответствие с „Правилника за работа с лабораторни животни", приет от МУ, Плевен. Животните бяха подготвени чрез аклиматизиране към условията в продължение на една седмица преди започване на експеримента. Те бяха настанени в стая с контролирани условия (относителна влажност на въздуха 45-65%), 12-часов цикъл светло/тъмно и температура 22±2° C, с непрекъснат достъп до храна и вода. Животните бяха разделени на 2 групи:

Група 1 (G1) – 10 плъха, подложени на овариектомия (OVX) и контролна Група 2 (G2) – 10 фалшиво оперирани животни (SHAM). Овариектомията беше извършена при пълна анестезия с използване на комбинация от кетамин (90 mg/kg) и ксилазин (10 mg/kg), приложена интраперитонеално, по метода на Kharode и съавт. (5).

Женските плъхове, след оваректомия, развиват сходни признаци на костни промени, както при човешката естрогендефицитна остеопороза. Този експериментален модел е възприет като „златен стандарт" за оценка ефекта на редица медикаменти използвани при лечението на остеопорозата (5, 6). След период от около 2 месеца овариектомираните животни развиват остеопороза, което се доказва хистологично.

Имунохистохимично и хистологично изследване

Морфологичните изследвания са извършени в Катедра „Патологоанатомия" при МУ, Плевен. За целта бяха използвани свежи препарати от експлантирана лява бедрена кост на всички групи животни, с топик проксимален (горен) фрагмент на фемура. Приложени бяха хистологичен метод (хематоксилин/еозин) и имунохистохимичен метод (ИХХ) за определяне експресията на MMP-9. За ИХХ беше използвано специфично MMP-9 антитяло (H-129 rabbit), съгласно инструкциите на производителя (Santa Cruz USA).

Имунологично изследване

В края на експеримента беше взета кръв от експерименталните животни в стерилни вакутейнери за серум, без антикоагулант чрез пунктиране на абдоминалната аорта при използване на същата анестезия. Този метод е бил използван и от други автори при подобна опитна постановка (7). Кръвта беше центрофугирана на 1500 об/мин и разпределена по групи, според количеството необходимо за планираните изследвания. Серумните нива на MMP-9 бяха определени с помощта на имунологичен метод ELISA в к-ра „Анатомия, хистология, цитология и биология", Сектор „Биология", МУ Плевен. За определяне серумните концентрации на MMP-9 беше използван кит с кат. № RMP900 Rat, според инструкциите на производителя (R&D systems).

Статистически методи

За анализите е използван статистическият пакет SPSS 20 (SPSS Inc., Chicago, USA). Данните от проучването са описани чрез таблици, графики и числови величини за относителен дял – средни стойности ± стандартно отклонение (SD). За изводи и заключения при сравняване на две средни „несвързани" проби са използвани параметрични тестове, изискващи нормално или близко до нормалното разпределение – T-test. При

различно от нормалното разпределение е използван непараметричен тест – Mann Whitney (W) при сравняване на медианни стойности. Интензивността на имунохистохимичното оцветяване се определяше полуколичествено и се оценяваше по следната скала: 0 – липсва оцветяване; 1 – слабо; 2 – умерено; 3 – силно (8, 9). За всички тестове е възприето ниво на значимост p<0,05.

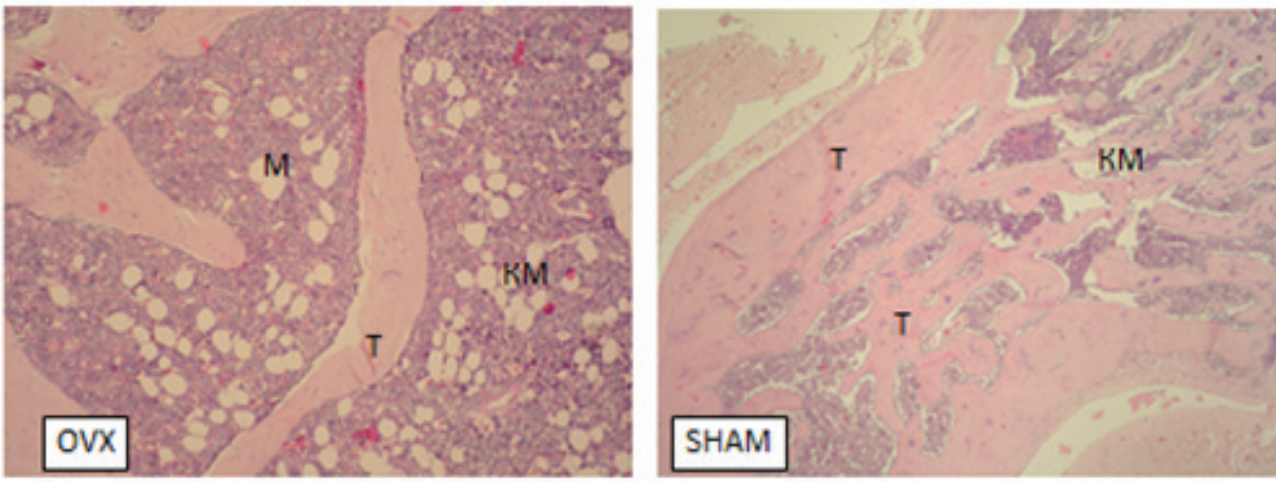
Резултати

1. Хистологично изследване

Развитието на остеопороза при експерименталните животни беше потвърдено с помощта на хистологично оцветявания по хематоксилин-еозин. При животните с остеопороза, Група G1 –OVX, бяха наблюдавани: изтъняване на костните трабекули и нарушаване на връзката по между им, редукция на костната маса и редуцирано количество на костен мозък с мастна дегенерация *(Фиг. 1)*.

2. Имунохистохимично изследване на експресията на MMP-9 в костната тъкан

Експресията на MMP-9 в остеокластите и в мононуклеарните клетки (в костномозъчното пространство) беше сигнификантно повишена при естрогенен дефицит, което беше наблюдавано в групата с остеопороза G1 (OVX) спрямо G2 (SHAM) (p<0,05) *(Фиг. 2)*. Таблица 1 показва количествената оценка на експресията на MMP-9 при двете групи животни.



Фигура 1. Хистологично изследване на феморалната кост.

Показани са остеопорозните променти при животни от OVX група с остеопороза, сравнена с контролната група SHAM без остеопороза. Оцветени с хематоксилин-еозин. Ув. х 100. Костните трабекули (Т), костен мозък (КМ), мастна дегенерация (М).

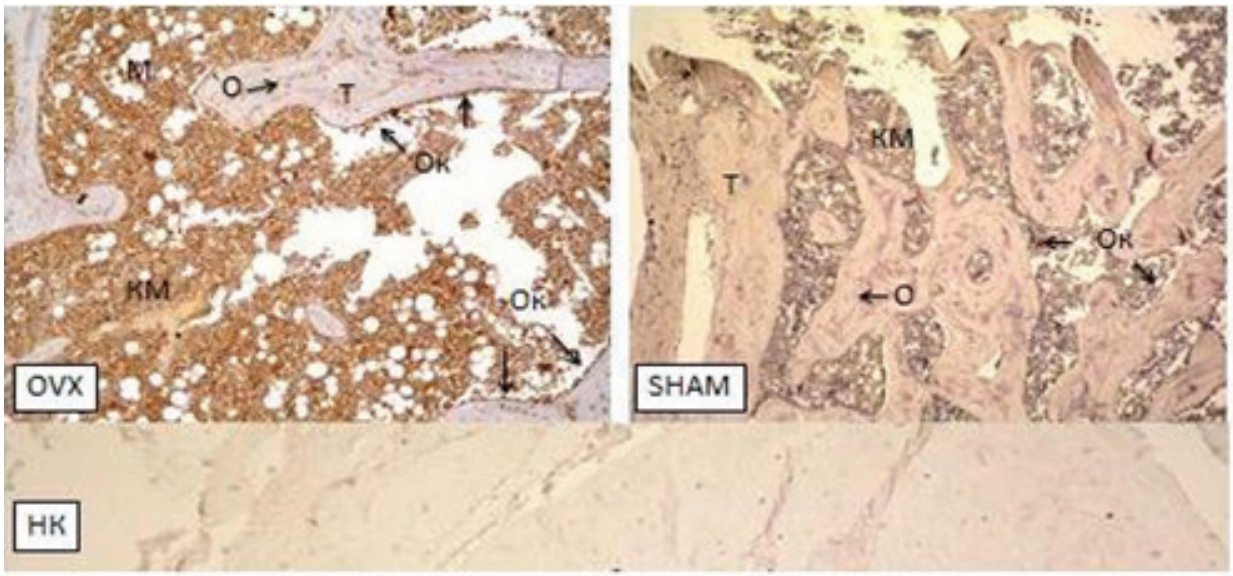
Таблица 1.

Количествена оценка на експресията на MMP-9 в костната тъкан

Групи MMP-9	Брой препарати (n)	Интензивност на оцветяването [1]/ процент(%) [2]	
G1	1/10	1	10%
	3/10	2	30%
	6/10	3	60%
G2	4/10	0	40%
	6/10	1	60%

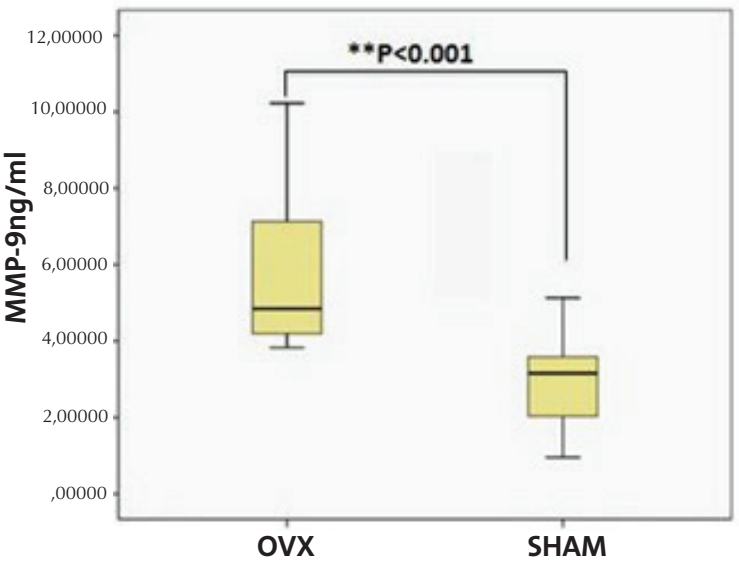
Легенда:

1. Интензивност на оцветяване на имунохистологичните препарати по следната скала:
   0 – липсва, 1 – слабо, 2 – умерено и 3 – силно.
2. Процент на препаратите според степента на оцветяване.



Фигура 2. ИХХ оцветяване на MMP-9 в препарати от бедрена кост при OVX и SHAM групи.

Показана е вариабилна имунна реакция на MMP-9 (от умерена до силна) в остеокласти (по повърхността на трабекулите) и в мононуклеарните клетки в костномозъчното пространство (стрелки), светло кафяво оцветяване. НК-негативна контрола (липсва ИХХ на MMP-9) Ув. х 100. (О-остеоцит, Ок-остеокласти, КМ-костен мозък, Т-трабекули, М- мастна дегенерация).



Фигура 3. Сравнение на серумните концентрации на MMP-9 между OVX и SHAM групите.

Данните са представени като средна стойност и стандартно отклонение в ng/ml, n=10 OVX и 10 SHAM.

3. Определяне на серумните концентрации на MMP-9

Установи се, че концентрациите на MMP-9 в G1 (5,67±1,72 ng/ml) бяха сигнификантно повишени спрямо тези в G2 (2,53±0,95 ng/ml), (p<0,001) *(Фиг. 3).*

Обсъждане

При поставяне на диагнозата остеопороза се изследват различни костни маркери. Те представляват вещества, които попадат в циркулацията при процесите на костното ремоделиране (10). Като цяло, изследването на маркерите за костен обмен има за цел да се идентифицират лица с повишен риск от фрактури и е необходимо за мониторинг на лечението на остеопорозата или друго костно заболяване. Серумните и уринни биохимични маркери с висока специфичност и чувствителност отразяват ензимната активност на остеобластите и остеокластите или продуктите от метаболизма на костната тъкан. Те дават информация за разбирането на сложните пътища на костния обмен. Проучванията направени от Garnero P., 2009, добавят към класическите маркери на костния метаболизъм и матриксните метолопротеинази (11).

В нашия модел на експериментална естрогендефицитна остеопороза, активността на MMP-9 в костната тъкан е отчетена индиректно на базата на серумната концентрация и степента на имунохистохимичната й експресия. Резултатите показват, че серумните нива на MMP-9 и ИХХ експресия, са сигнификантно повишени в G1 спрямо G2 групата *(Фиг. 2 и 3)*. ИХХ в костната тъкан визуализира големи многоядрени остеокласти върху резорбционната повърхност и в костномозъчното пространство, показващи специфично оцветяване за MMP-9 *(Фиг. 3)*.

Подобни резултати с увеличена експресия на MMP-9 в костния матрикс и увеличени серумни й концентрации при естрогенен дефицит са описани както при експериментални животни (3, 4, 12-14), така и при жени с остеопороза (15-17).

При нашия експеримент увеличената серумна концентрация на MMP-9 вероятно се дължи на увеличената експресия в костна тъкан. Патофизиологичният механизъм, който може да обясни получените резултати, е наличният естрогенен дефицит в OVX групата, който отключва порочен кръг на стимулиране на остеокластогенеза. Това става чрез производството на про-остеокластогенни цитокини, като тумор-некротизиращ фактор алфа (TNF-a), интерлевкин-1(IL-1), IL-4, IL-6, интерферон гама (IFN-γ), рецепторния активатор на нуклеарния фактор капа-В лиганд (RANKL) и намаляване на експресията на остеопротегерин-остеокластогенезен инхибиращ фактор (OPG) (15, 18, 19). Експресията на RANKL играе централна роля в патогенезата на остеопорозата (14, 20). В индуцирането на процеса се включват всички подкласове на пролиферативните Т-клетки (CD8, CD4, Th1 и Th2 клетки) и В-клетъчната линия (В-клетъчни прекурсори и зрели В-клетки). Това е причината днес да се говори за остеопорозата не само като възпалително, но и като автоимунно заболяване (21). Изявеният ендокринен дисбаланс формира локален самоподдържащ се възпалителен процес в костната тъкан, който води до нарушено производство на MMPs (18, 22). Остеобластите са таргетните клетки за ефектите на естрогените (23) и при тяхната липса се освобождават различни матриксни металопротеинази (включително MMP-9), които са отговорни за остеокластната костна резорбция (14, 24, 25). В процеса на резорбция, остеокластите отделят CD44 и MMP-9. Образуваният комплекс CD44/MMP-9 върху клетъчната им повърхност, стимулира секрецията на активни форми MMP-9 и остеокластна миграция. Много автори доказват, че образуването на комплекса CD44/MMP-9 представлява уникален сигнал усилващ подвижността и активността на остеокластите (24, 26). От казаното по-горе става ясно, че повишената активност на остеокластите увеличава експресията на MMP-9, която упражнява деградационния си ефект върху костната структура директно, както и чрез увеличаването на производството на цитокини. При естрогенен дефицит MMP-9 активира остеокластите, разграждащи колаген тип-I (13). Следователно, MMP-9 има изявена остеолитична активност (14, 18).

Освен при естрогендефицитна остеопороза, MMP-9 може да бъде повишена и при други форми на остеопороза, например при хиперглюкокортицизъм (27), затлъстяване (28), тиреотоксикоза (29) и др. Това подтвърждава тезата, че MMP-9 е пряко свързана с патогенезата на остеопорозата.

Заключение

На базата на нашите изследвания установихме, че MMP-9 е маркер за повишената остеокластна активност при липса на яйчникова функция. При продължителен естрогенен дефицит увеличената серумна концентрация на MMP-9 е свързана с увеличена експресия на ензима в костната тъкан, което води до загуба на КМП. Следователно, наличието на повишени серумни нива на MMP-9, може да служи като биомаркер за развитието на остеопорозата.

Matrix Metalloproteinase-9 and Osteoporosis

Grigoryan, Armine V. [1], Betova, Tatyana M. [2], Dimitrova, Anelia A. [1], Kostov, Krasimir G. [1], Blazhev, Alexander B. [3]

[1] Department of Physiology and Pathophysiology, Medical University, Pleven,
[2] Department of General and Clinical Pathology, Medical University, Pleven,
[3] Department of Anatomy, histology, cytology and biology, Medical University, Pleven,

Address for corespondance:
Dr. Armine Grigoryan, MD
Medical University-Pleven, 1, Sv. Kliment Ohridski Str.
5800 Pleven, Bulgaria
e-mail: armine14@abv.bg

Submitted: 30. 11. 2022
Revised: 26. 01. 2023
Accepted: 13. 02. 2023

Abstract

Introduction: Matrix metalloproteinases (MMPs) are a family of zinc-dependent proteolytic enzymes involved in the degradation of extracellular matrix (ECM) components. The overexpression and increased activity of MMPs is observed in many physiological and pathological processes, including estrogen deficiency osteoporosis. MMP-9 is one of the two known human gelatinases in the MMP family capable of proteolytically degrading gelatin (denatured collagen). In the bone tissue, MMP-9 is expressed by chondrocytes, osteoclasts, osteoblasts, osteocytes, megakaryocytes and bone marrow cells.

Objective: The aim of our study was to investigate the expression of MMP-9 in the bone tissue and its serum concentration in estrogen deficiency modelled on white Wistar rats.

Materials and methods: We studied 20 female Wistar rats aged two months, divided into 2 groups: Group 1 (G1)-10 ovariectomized animals (OVX) and control Group 2 (G2)-10 sham-operated animals (SHAM). Immunological and immunohistochemical methods were used to determine the expression of MMP-9 in the bone tissue and its serum concentration.

Results: We found that the expression of MMP-9 in the bone tissue and its serum concentration were significantly higher in the OVX group with pronounced osteoporosis – G1, compared to the control sham-operated group G2-SHAM ($p<0,05$).

Conclusion: Our results showed that MMP-9 is a marker of increased osteoclast activity in estrogen deficiency. In prolonged estrogen deficiency, increased serum concentration of MMP-9 is associated with increased expression of the enzyme in bone tissue, leading to loss of bone mineral density (BMD). Therefore, the presence of elevated serum levels of MMP-9 may serve as a biomarker for the development of osteoporosis.

Key words: osteoporosis, immunohistochemistry, MMP-9.

Introduction

Matrix metalloproteinases (MMPs) are a family of zinc-dependent proteolytic enzymes involved in the degradation of extracellular matrix (ECM) components. The overexpression and increased activity of MMPs is observed in many physiological and pathological processes (1). MMPs modulate bone matrix remodeling remodelling by affecting osteoblast and osteoclast functions. They are optimally active at neutral pH. In bone tissue, almost all MMPs have a regulatory role, but different components of the ECM are subject to control by different MMPs. Estrogen deficiency is one of the most important factors in the development of osteoporosis in postmenopausal women (2). It increases the expression of MMPs in the bone matrix, which leads to the accelerated degradation of all matrix components. The imbalance in the action of MMPs and their inhibitors in estrogen deficiency directly affects the regulation of osteoclast activity and thus plays a leading role in the pathogenesis of osteoporosis. MMP-9 is one of the two described gelatinases in the MMP family capable of proteolytically degrading gelatin (denatured collagen). In the bone tissue, MMP-9 is expressed by chondrocytes, osteoclasts, osteoblasts, osteocytes, megakaryocytes and bone marrow cells (3, 4).

The aim of our study was to investigate the expression of MMP-9 in the bone tissue and its serum concentration in estrogen deficiency modelled on white Wistar rats.

Materials and methods

The experimental study was approved by the Scientific Ethics Committee of the Medical University-Pleven, Bulgaria (approval no. 556/07.05.2019). We studied 20 female Wistar rats aged two months with an initial weight of 150 ± 20 grams. All rats grew according to standard „Rules of work with laboratory animals" adopted from the Medical University-Pleven, Bulgaria. The animals were prepared for the experiment by acclimating to the conditions for one week prior to the experiment. They were accommodated in an air-conditioned room (relative humidity 45-65%) over a 12-hour light/dark cycle, at 22±2°C, with free access to food and water. The animals were divided into 2 groups: Group 1 (G1) – 10 ovariectomized rats (OVX) and control Group 2 (G2) – 10 sham operated animals (SHAM). Ovariectomy was performed under general anesthesia using a combination of ketamine (90 mg/kg) and xylazine (10 mg/kg) administered intraperitoneally, according to the method of Kharode et al. (5). Female rats, after ovariectomy, develop similar signs of bone changes as in human estrogen deficiency osteoporosis. This experimental model has been accepted as the „gold standard" for evaluating the effect of a number of drugs used in the treatment of osteoporosis (5, 6). After a period of about 2 months, the ovariectomized animals developed osteoporosis, which was confirmed histologically.

Immunohistochemical and histological examination

Morphological studies were performed in the Department of Pathology at the Medical University Pleven. For this purpose, preparations were used from the explanted left femur of both groups of animals, with the proximal (upper) femur fragment as a topic. A histological method (hematoxylin/eosin) and an immunohistochemical method (IHC) were applied to determine the expression of MMP-9. A specific MMP-9 antibody (H-129 rabbit) was used for IHC, according to the manufacturer's instructions (Santa Cruz USA).

Immunological study

At the end of the experiment, blood was collected from the experimental animals in sterile serum vacutainers without anticoagulant by puncturing the abdominal aorta using the same anesthesia. This method has also been used by other authors in a similar experimental setting (7). The blood was centrifuged at 1500 rpm and distributed into groups, according to the amount needed for the planned studies. Serum levels of MMP-9 were determined using an immunological ELISA method at the Department of Anatomy, Histology, Cytology and Biology, Department of Biology - Pleven Medical University. To determine serum concentrations of MMP-9, a kit with cat. no. RMP900 Rat was used, according to the manufacturer's instructions (R&D systems).

Statistical methods

The SPSS 20 (SPSS Inc., Chicago, USA) statistical package was used for the analyses. Data from the study are described by tables, graphs and numerical values for relative proportion – means ± standard deviation (SD). For inferences and conclusions when comparing two mean „unrelated" samples, parametric tests requiring normal or close to normal distribution – T-test were used. Non-parametric test – Mann Whitney (W) was used for non-normal distribution when comparing median values. The intensity of immunohistochemical staining was determined semiquantitatively and was evaluated according to the following scale:

0 – no staining; 1 – weak;
2 – moderate;
3 – strong (8, 9).

For all tests, a significance level of $p<0.05$ was adopted.

Results

1. Histological study

Development of osteoporosis in the experimental animals was confirmed using hematoxylin-eosin histological staining. In the animals with osteoporosis, group G1 –OVX, the following was observed: thinning of bone trabeculae and disruption of the connection between them, reduction of bone mass and reduced amount of bone marrow with fatty degeneration *(Fig. 1)*.

2. Immunohistochemical study of MMP-9 expression in bone tissue

MMP-9 expression in osteoclasts and in mononuclear cells (in the marrow space) was significantly increased in estrogen deficiency, which was observed in G1 (OVX) versus G2 (SHAM) osteoporosis group ($p<0.05$) *(Fig. 2)*. Table 1 shows the quantitative assessment of MMP-9 expression in both groups of animals.

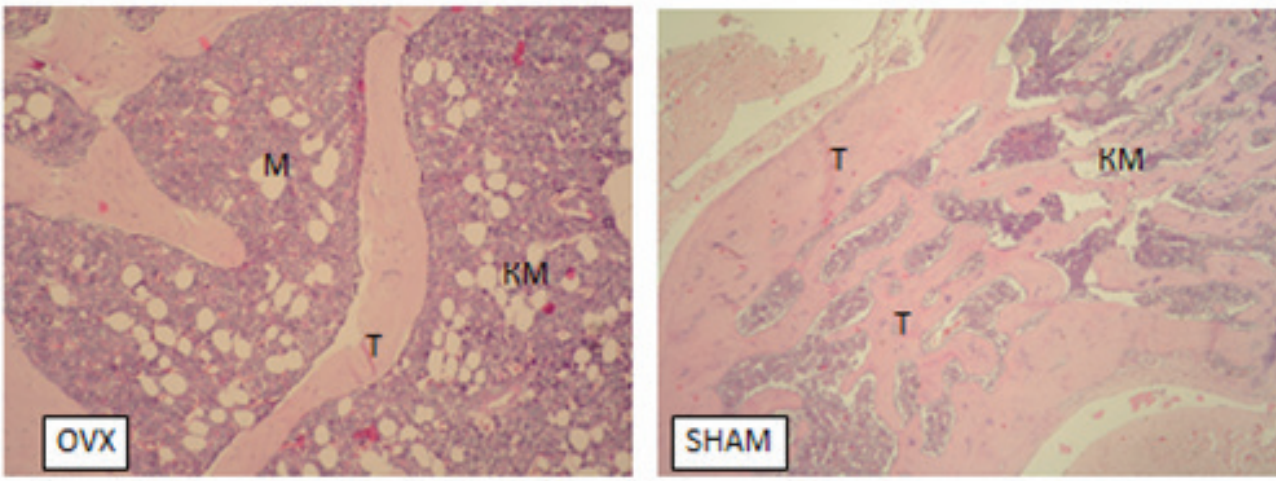


Figure 1. Histological study of the femoral bone.

Osteoporotic changes in bone tissue are shown in animals from the OVX group with osteoporosis compared to the SHAM control group without osteoporosis. Hematoxylin and eosin staining. Mag. x 100. Bone trabeculae (T), bone marrow (BM), fatty degeneration (F).

Table 1.

Quantitative assessment of MMP-9 expression in bone tissue

Групи ММР-9	Брой препарати (n)	Интензивност на оцветяването [1]/ процент(%) [2]	
G1	1/10	1	10%
	3/10	2	30%
	6/10	3	60%
G2	4/10	0	40%
	6/10	1	60%

Legend:

[1] *Intensity of staining of the immunohistological preparations according to the following scale: 0 – absent, 1 – weak, 2 – moderate and 3 – strong.*

[2] *Percentage of preparations according to the degree of staining.*

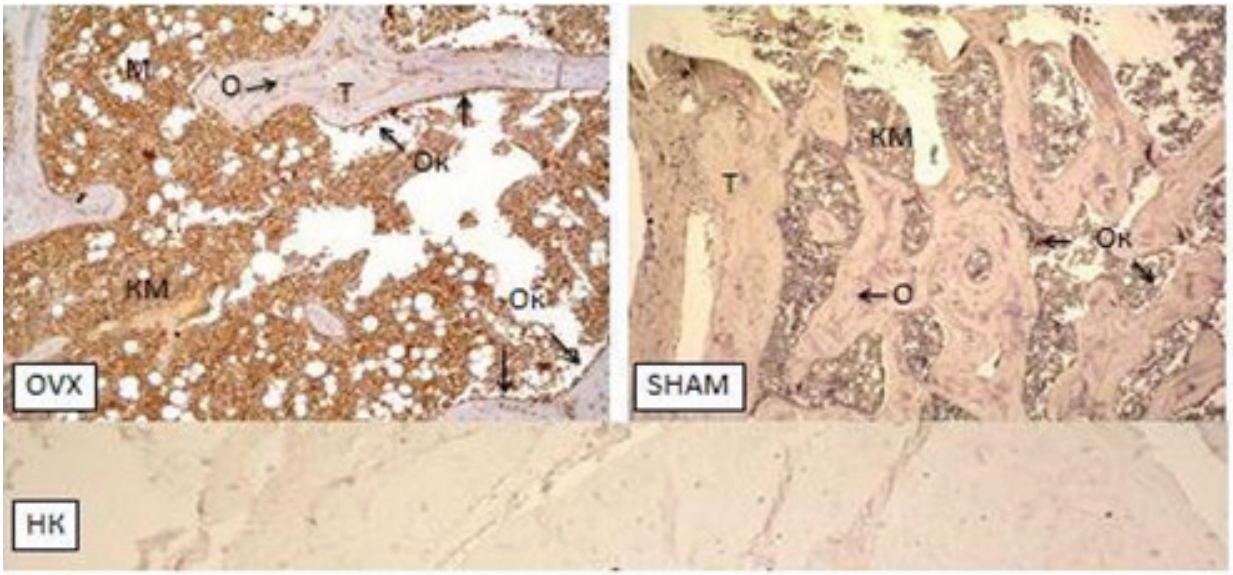


Figure 2. IHC staining of MMP-9 in femoral bone preparations in OVX and SHAM groups.

A variable MMP-9 immunoreactivity (moderate to strong) is shown in osteoclasts (on the surface of trabeculae) and in mononuclear cells in the marrow space (arrows), light brown staining.

NK-negative control (missing IHC of MMP-9) Mag. x 100. (O-osteocyte, Oc-osteoclasts, BM-bone marrow, T-trabeculae, F-fatty degeneration).

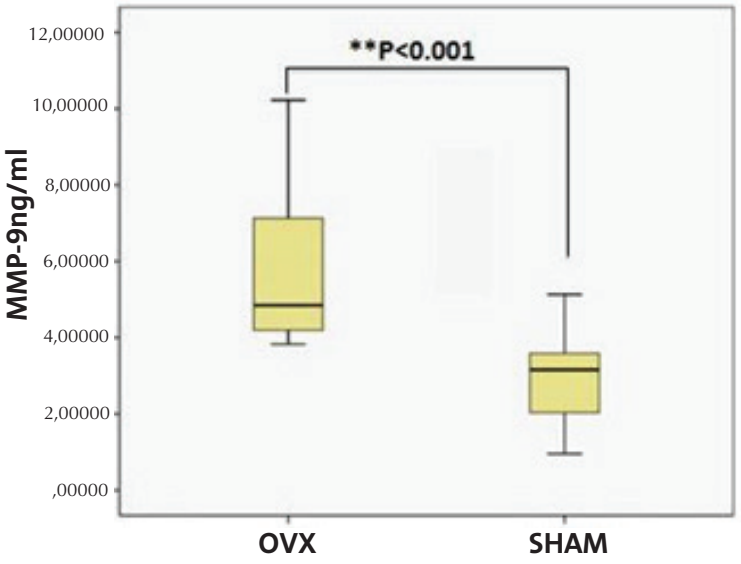


Figure 3. Comparison of MMP-9 serum concentrations between the OVX and SHAM groups.

Data are presented as mean and SD in ng/ml, n=10 OVX and 10 SHAM.

3. Determination of serum concentrations of MMP-9

It was found that MMP-9 concentrations in G1 (5,67±1,72) ng/ml were significantly increased compared to that in G2 (2,53±0,95) ng/ml, (**p<0,001) *(Fig. 3)*.

Discussion

Various bone markers are tested in the diagnosis of osteoporosis. They represent substances that enter the circulation during the processes of bone remodelling (10). In general, the study of bone turnover markers aims to identify individuals at increased risk of fractures and is necessary for monitoring the treatment of osteoporosis or other bone disease. Serum and urine biochemical markers with high specificity and sensitivity reflect the enzymatic activity of osteoblasts and osteoclasts or the products of bone tissue metabolism. They provide information for understanding the complex pathways of bone turnover. Studies done by Garnero P., 2009, add to the classic markers of bone metabolism and matrix metalloproteinases (11).

In our model of experimental estrogen-deficient osteoporosis, MMP-9 activity in bone tissue was scored indirectly based on its serum concentration and the extent of its immunohistochemical expression. The results showed that the serum levels of MMP-9 and IHC expression were significantly increased in the G1 compared to the G2 group *(Figures 2 and 3)*. IHC in the bone tissue visualized large multinucleated osteoclasts on the resorption surface and in the marrow space, showing specific staining for MMP-9 *(Figure 3)*.

Similar results with increased expression of MMP-9 in the bone matrix and increased serum concentrations in estrogen deficiency have been described both in experimental animals (3, 4, 12-14) and in women with osteoporosis (15-17).

In our experiment, the increased serum concentration of MMP-9 was probably due to the increased expression in bone tissue. The pathophysiological mechanism that may explain the obtained results is the available estrogen deficiency in the OVX group, which unlocks a vicious circle of stimulation of osteoclastogenesis. This is done through the production of pro-osteoclastogenic cytokines, such as tumor necrosis factor alpha (TNF-α), interleukin-1 (IL-1), IL-4, IL-6, interferon gamma (IFN-γ), the receptor activator of nuclear factor kappa – B ligand (RANKL) and reduction of expression of osteoprotegerin-osteoclastogenesis inhibitory factor (OPG) (15, 18, 19). Expression of RANKL plays a central role in the pathogenesis of osteoporosis (14, 20). All subclasses of the proliferative T-cells (CD8, CD4, Th1 and Th2 cells) and the B-cell lineage (B-cell precursors and mature B-cells) are involved in the induction of the process. This is the reason why osteoporosis is now referred to as not only an inflammatory disease, but also an autoimmune disease (21). Endocrine imbalance forms a local self-sustaining inflammatory process in bone tissue, which leads to impaired production of MMPs (18, 22). Osteoblasts are the target cells for the effects of estrogens (23), and in their absence, various matrix metalloproteinases (including MMP-9) are released, which are responsible for osteoclast bone resorption (14, 24, 25). In the process of resorption, osteoclasts secrete CD44 and MMP-9. The CD44/MMP-9 complex formed on their cell surface stimulates the secretion of active MMP-9 forms and osteoclast migration. Many authors have proved that the formation of the CD44/MMP-9 complex represents a unique signal enhancing osteoclast motility and activity (24, 26). From the above, it is clear that the increased activity of osteoclasts increases the expression of MMP-9, which exerts its degradative effect on the bone structure directly, as well as through the increase in cytokine production. In estrogen deficiency, MMP-9 activates osteoclasts degrading type-I collagen (13). Consequently, MMP-9 has marked osteolytic activity (14, 18). In addition to estrogen deficiency osteoporosis, MMP-9 can be elevated in other forms of osteoporosis, for example, hypergluocorticism (27), obesity (28), thyrotoxicosis, etc (29). This confirms the thesis that MMP-9 is directly related to the pathogenesis of osteoporosis.

Conclusion

Based on our research, we found that MMP-9 is a marker for increased osteoclast activity in the absence of ovarian function. In prolonged estrogen deficiency, increased serum concentration of MMP-9 is associated with increased expression of the enzyme in bone tissue, leading to loss of BMD. Therefore, the presence of elevated serum levels of MMP-9 may serve as a biomarker for the development of osteoporosis.

References

1. **De Almeida LG, Thode H, Eslambolchi Y, Chopra S, Young D, Gill S, Dufour A.** Matrix metalloproteinases: From molecular mechanisms to physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev 2022;* 74(3): 714-770.

2. **Simeonova TN, Stefanova K, Himcheva I, Yordanova-Laleva P, Dimitrova A.** Vitamin D status, bone mineral density and body mass index in patients with newly diagnosed postmenopausal osteoporosis and healthy menopausal women. *Rheumatology (Bulgaria) 2019);* 27(3):18-28.

3. **Zheng X, Zhang Y, Guo S, Zhang W, Wang J, Lin Y.** Dynamic expression of matrix metalloproteinases 2, 9 and 13 in ovariectomy-induced osteoporosis rats. *Exp Ther Med 2018;* 16(3): 1807-1813.

4. **McClelland P, Onyia JE, Miles RR, Tu Y, Liang J, Harvey AK, et al.** Intermittent administration of parathyroid hormone (1-34) stimulates matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) expression in rat long bone. *J Cell Biochem 1998 S;* 70(3): 391-401.

5. **Kharode YP, Sharp MC, Bodine PV.** Utility of the ovariectomized rat as a model for human osteoporosis in drug discovery. *Methods Mol Biol 2008;* 455: 111-124.

6. **He YX, Zhang G, Pan XH, Liu Z, Zheng LZ, Chan CW, et al.** Impaired bone healing pattern in mice with ovariectomy-induced osteoporosis: A drill-hole defect model. *Bone 2011;* 48(6): 1388-1400.

7. **Faure P, Rossini E, Lafond JL, Richard MJ, Favier A, Halimi S.** Vitamin E improves the free radical defense system potential and insulin sensitivity of rats fed high fructose diets. *J Nutr 1997;* 127(1): 103-107.

8. **Jiménez P, Piazuelo E, Sánchez MT, Ortego J, Soteras F, Lanas A.** Free radicals and antioxidant systems in reflux esophagitis and Barrett's esophagus. *World J Gastroenterol 2005;* 11(18): 2697-2703.

9. **Liu X, Su C, Xu J, Zhou D, Yan H, Li W, et al.** Immunohistochemical analysis of matrix metalloproteinase-9 predicts papillary thyroid carcinoma prognosis. *Oncol Lett 2019;* 17(2): 2308-2316.

10. **Miller PD.** Chronic kidney disease and osteoporosis: evaluation and management. *Bonekey Rep 2014;* 3: 542.

11. **Garnero P.** Bone markers in osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep 2009;* 7(3): 84-90.

12. **Wang X, Yu YY, Lieu S, Yang F, Lang J, Lu C, et al.** MMP9 regulates the cellular response to inflammation after skeletal injury. *Bone 2013;* 52(1): 111-119.

13. **Garnero P, Ferreras M, Karsdal MA, Nicamhlaoibh R, Risteli J, Borel O, et al.** The type I collagen fragments ICTP and CTX reveal distinct enzymatic pathways of bone collagen degradation. *J Bone Miner Res 2003;* 18(5): 859-867.

14. **Sabry M, Mostafa S, Kamar S, Rashed L, Estaphan S.** The cross-talk between matrix metalloproteinase-9, RANKL/OPG system and cardiovascular risk factors in ovariectomized rat model of postmenopausal osteoporosis. *PLoS One 2021;* 16(10): e0258254.

15. **Logar DB, Komadina R, Prezelj J, Ostanek B, Trost Z, Marc J.** Expression of bone resorption genes in osteoarthritis and in osteoporosis. *J Bone Miner Metab 2007;* 25(4): 219-225.

16. **Wang J, Zhang W, Yu C, Zhang X, Zhang H, Guan Q, Zhao J, Xu J.** Follicle-Stimulating Hormone Increases the Risk of Postmenopausal Osteoporosis by Stimulating Osteoclast Differentiation. *PLoS One 2015;* 10(8): e0134986.

17. **Maugeri D, Mamazza C, Lo Giudice F, Puglisi N, Muscoso EG, Rizzotto M, et al.** Interleukin-18 (IL-18) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in post-menopausal osteoporosis. *Arch Gerontol Geriatr 2005;* 40(3): 299-305.

18. **Uehara IA, Soldi LR, Silva MJB.** Current perspectives of osteoclastogenesis through estrogen modulated immune cell cytokines. *Life Sci 2020;* 256: 117921.

19. **Faienza MF, Ventura A, Marzano F, Cavallo L.** Postmenopausal osteoporosis: the role of immune system cells. *Clin Dev Immunol 2013;* 2013: 575936.

20. **Tao H, Li W, Zhang W, Yang C, Zhang C, Liang X, et al.** Urolithin A suppresses RANKL-induced osteoclastogenesis and postmenopausal osteoporosis by, suppresses inflammation and downstream NF-κB activated pyroptosis pathways. *Pharmacol Res 2021;* 174: 105967.

21. **Iseme RA, Mcevoy M, Kelly B, Agnew L, Walker FR, Attia J.** Is osteoporosis an autoimmune mediated disorder? *Bone Rep 2017;* 7: 121-131.

22. **Varghese S, Rydziel S, Jeffrey JJ, Canalis E.** Regulation of interstitial collagenase expression and collagen degradation by retinoic acid in bone cells. *Endocrinology 1994;* 134(6): 2438-2444.

23. **Allison H, McNamara LM.** Inhibition of osteoclastogenesis by mechanically stimulated osteoblasts is attenuated during estrogen deficiency. *Am J Physiol Cell Physiol 2019;* 317(5): C969-C982.

24. **Pego ER, Fernández I, Núñez MJ.** Molecular basis of the effect of MMP-9 on the prostate bone metastasis: A review. *Urol Oncol 2018;* 36(6): 272-282.

25. **Ding X, Xiang W, Meng D, Chao W, Fei H, Wang W.** Osteoblasts Regulate the Expression of ADAMTS and MMPs in Chondrocytes through ERK Signaling Pathway. *Z Orthop Unfall 2021.*

26. **Samanna V, Ma T, Mak TW, Rogers M, Chellaiah MA.** Actin polymerization modulates CD44 surface expression, MMP-9 activation, and osteoclast function. *J Cell Physiol 2007;* 213(3): 710-720.

27. **Sun B, Sun J, Han X, Liu H, Li J, Du J, et al.** Immunolocalization of MMP 2, 9 and 13 in prednisolone induced osteoporosis in mice. *Histol Histopathol 2016;* 31(6): 647-656.

28. **Sabry M, Mostafa S, Rashed L, Abdelgwad M, Kamar S, Estaphan S.** Matrix metalloproteinase 9 a potential major player connecting atherosclerosis and osteoporosis in high fat diet fed rats. *PLoS One 2021;* 16(2): e0244650.

29. **Oladunni Ale A.** Thyroid Disorders and Osteoporosis. *Clinical Implementation of Bone Regeneration and Maintenance. 2021;* http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.87129.

Потенциални рискове при лечение с GLP-1RA И SGLT-2i *(клинични случаи)*

Горчева, Десислава И., Лозанов, Лъчезар Б.
Acibadem City Clinic, УМБАЛ Токуда Болница София,
Клиника по Вътрешни болести, Отделение по Ендокринология

Адрес за кореспонденция:
Доц. д-р Лъчезар Лозанов,
Отделение по ендокринология,
Acibadem City Clinic,
УМБАЛ Токуда Болница, 7 етаж,
бул. „Н. Вапцаров„ 51Б , гр. София 1407
e-mail: l.lozanov@abv.bg

Постъпване: 05.02.2023 г.
Ревизиране: 04.03.2023 г.
Приемане: 27.03.2023 г.

Резюме

В настоящия доклад представяме два клинични случая на пациенти със захарен диабет тип 2 и затлъстяване без известно до момента бъбречно заболяване, лекувани с глюкагон-подобен пептид 1 рецепторен агонист (GLP-1RA) и с инхибитор на натриево-глюкозния ко-транспортер 2 (SGLT-2i), които по време на лечението са имали епизод на остра бъбречна недостатъчност. Това повдига няколко въпроса за риска от нежелани събития при лечение с едни от най-съвременните лекарства за захарен диабет тип 2 и затлъстяване, както и необходимостта от внимателно проследяване на общото състояние и бъбречната функция при тези пациенти.

Разбира се, ползата от лечението с тези лекарства надвишава многократно риска от тези редки нежелани събития, които биха могли да бъдат избегнати.

Ключови думи: захарен диабет тип 2, затлъстяване, нежелани лекарствени ефекти, преренална азотемия, хиповолемия, горно-диспептичен синдром

Въведение

През последните години две нови групи антидиабетни препарати, рецепторни агонисти на глюкагон подобен пептид 1 (GLP-1RA) и инхибитори на натриево-глюкозния ко-транспортер 2 (SGLT-2i), се наложиха приоритетно в лечението на захарен диабет тип 2 (DM2). Много бързо се натрупаха данни за техните сърдечно-съдови и бъбречни ползи (1, 2). В резултат на това, тези медикаменти заеха челно място в последните препоръки на Американската Диабетна Асоциация (ADA) за лечение на пациенти с бъбречни заболявания и сърдечна недостатъчност, независимо от наличието или не на захарен диабет тип 2 (3). Наред с това излизат съобщения от реалната практика, за клинични случаи, в които страничните реакции на тези медикаменти са довели до нежелано остро бъбречно увреждане (AKI) (4-6). През 2016 год. Системата за отчитане на нежелани лекарствени събития (FAERS) към Агенцията за контрол на храните и лекарствата на САЩ (FDA) издава предупреждение, че SGLT-2i могат рязко да намалят, обратимо бъбречната функция при пациенти без подлежащо бъбречно-заболяване (7). Има няколко наблюдения на таки-

ва нежелани ефекти и при пациенти със затлъстяване, лекувани с GLP-1RA, поради това, че разрешението им при затлъстяване е вече факт. В търсене на по-силен хипогликемичен отговор, все по-често се налага комбинирането на двата медикамента по едно и също време при един пациент. Малко са дългосрочните проучвания, оценяващи бъбречната функция на фона на лечение с SGLT-2i и GLP-1RA, а още по-малко са оценяващите AKI в резултат на тази комбинация.

Клиничен случай №1

Представен е случай на остро влошена бъбречна функция при пациент с DM2, без предхождащо бъбречно заболяване, лекуван с комбинирана терапия от SGLT-2i (дапаглифлозин), GLP-1RA (семаглутид) и метформинов препарат.

Жена на 56 г. с DM2 от 7 г., по предходни документи с нормална бъбречна функция с гломерулна филтрация (eGDF-CKD EPI формула) – 86ml/min, със съпътстващи артериална хипертония, затлъстяване с индекс на телесна маса (BMI) 35 kg/m2 и дислипопротеинемия, на лечение с Дапаглифлозин + Метформин (Xigduo) – 2 пъти дневно по 5мг/1000мг (от 3 години). Болната постъпва в клиниката по повод астено-адинамия и стомашно-чревни оплаквания като гадене, повръщане и диария. Оплакванията са от два месеца след добавяне и на Семаглутид 0,25 мкг седмично, за по-ефективно овладяване на затлъстяването, както и на гликемичния контрол. За артериалната хипертония приема Амлодипин 5 мг дневно. След 4 седмици дозата на Семаглутид е увеличена на 0,5 мкг седмично, което засилва стомашно-чревните оплаквания, но пациентката не търси медицинска помощ, тъй като не се чувства толкова зле. Поради предстояща планова адреналектомия на хормоно-несекретиращ аденом на лява надбъбречна жлеза, тя спира приложението на GLP-1RA преди операцията. След период от 2 седмици преди операцията без повръщане и гадене. Операцията преминава без усложнения, използвана е лапароскопска техника и пациентката е дехоспитализирана на третия ден. Поради добро общо състояние, пациентката решава да възобнови инжекциите със семаглутид в доза 0.5 мкг седмично. В следващите 10 дни стомашно- чревните оплаквания отново се появяват, с по-силен интензитет, до степен за невъзможност за извършване на обичайни ежедневни задължения. Въпреки намаленото хранене и редукция на тегло от 7 кг за последния месец, пациентката продължава приема на Xigduo, като самоволно преустановява приема на Амлодипин, поради ниско артериално налягане. Два дни преди хоспитализацията, тя спира и антидиабетния препарат.

Статус при хоспитализацията: Контактна, адекватна, с генерализирано намален мускулен тонус, с артериално налягане 95/60 mm Hg, суха кожа и лигавици, сърдечна честота 90 уд./мин. Не бяха регистрирани отклонения в другите органи и системи.

Лабораторни изследвания: Измерванията на биохимичните показатели бяха извършени в Клинична лаборатория на болница Токуда със системата Architect 8200 SI Intergraded („Abbot Diagnostics"). Сутринта след нощно гладуване са взети проби от венозна кръв за измерване на тиреостимулиращия хормон (TSH) чрез индиректен хемилуминисцентен имуноанализ с микрочастици (CMIA), адренокортикотропен хормон (ACTH) и плазмен кортизол. От направените лабораторни изследвания се установи ПКК – левкоцити – 6,8 G/l, хемоглобин- 138 G/l; хематокрит – 0,50l/l, кръвна захар – 7,8 mmol/l (3,6/6,1); HbA_{1c}– 7,2% (4/6); CRP– 23,0 mg/l (0/5); триглицериди – 5,2 mmol/l (0,6/2,0), LDL– хол – 5,22 mmol/l (1,8/4,1), HDL-хол – 1,2 mmol/l (1/2,1), амилаза – 14U/l (13/53); липаза – 38U/l (12/53), K – 5,3 mmol/l (3,5/5,5); Na – 139 mmol/l (135/155); общ калций – 2,2 (2,2 – 2,6); неорганичен фосфат – 0, 95 (0,78 – 1,65); AST – 27 U/l (0/34); ALT – 51 U/l (0/49), пикочна киселина – 674 μmol/l (0/460); креатинин – 785,0 μmol/l (49/90); eGFR-CKD EPI – 4 ml/min/1,73m^2, урея – 27,4 mmol/l (3,2/8,2); лактат – 1,4 mmol/l (0,5/2,2); АКР– pH 7,34 (7,35/7,45); pCO2 – 30mmHg (35/45); BEecf – (-9,6). Обща урина: протеин (1+), глюкоза (отр.), кетотела (отр.), седимент – 10 Leu и 4 Er. Урокултура – без растеж на патогенни микроорганизми. Съотношение протеин-креатинин в урината (UPCR) – 33,9 mg/l (0-17). Плазмен сутрешен кортизол – 637,0 nmol/l (145/610); ACTH – 15,43 pmol/l (1,6/13,9); TSH – 0,93 mU/l (0,5/4,78).

Терапевтично поведение. Налице са лабораторни данни за остра преренална азотемия с нормални електролити и лека метаболитна ацидоза с негативни маркери за кетонурия, лактатацидоза и панкреатит, с леко завишени показатели за активна инфекция. Хормоналните изследвания изключват хипертиреоидизъм и постоперативен хипокортицизъм. При пациентката се изключи приложение на НСПВС или други нефротоксични лекарства. Проведе се рехидратация с водно-солеви разтвори 1,5l/24h и алкализиране с NaHCO3 – 30ml в първите 24ч, приложи се Ceftriaxon 2 g/24h i.v, Pantoprazol 4 mg/24h и Metoclopramid 30

mg/24h i.v, с което общото състояние се подобри, стомашно-чревните оплаквания отзвучаха и пациентката бе захранена. Отчете се спад в нивата на азотните тела след 3 дни, до серумен креатинин 218 mcmol/l, eGFR - CKD EPI – 21 ml/min (60-120) и урея – 15,0 mmol/l. След дехоспитализацията, бъбречните показатели бяха проследени, като се отчете нормализиране на бъбречната функция на 20-ти ден до серумен креатинин – 100 mcmol/l (62-115) и eGFR- CKD EPI – 65ml/min.

Болната продължи лечението си след дехоспитализацията с Diaprel MR 60 мг – 1,5 табл., приемана еднократно сутрин.

Клиничен случай №2

Представен е случай на остро бъбречно нарушение при пациент с констелация на метаболитен синдром с инсулинова резистентност и високостепенно затлъстяване, с придружаващи артериална хипертония, хиперурикемия и дислипидемия, без известно бъбречно заболяване според анамнеза и предходни изследвания.

Мъж на 46 г. със затлъстяване – BMI 39 kg/m^2, на обичайна терапия с Метформин 3x1000 мг и Рамиприл 5 мг поради установени преди 1 година, завишен Homeostatic Model for Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR index) – 11,8 (0/2,5) при запазен въглехидратен толеранс с кръвна захар на гладно 5,3 ммол/л и гликиран хемоглобин HbA1c – 5,6%, с нормална показатели за бъбречна функция: креатинин 110 мкмол/л, eGFR- CKD EPI – 75 ml/min (60-120). Месец преди хоспитализацията е започнато приложение на Лираглутид (Саксенда), с постепенно повишаване на дозата до 3 мг дневно подкожно. Постъпва в клиниката през спешно звено с оплаквания от многократни повръщания, повишено изпотяване, прималяване и обща слабост.

Лабораторни резултати ПКК: левкоцити – 20,8 G/l, хемоглобин – 205 G/l; хематокрит – 0,55l/l; кръвна захар – 8,9 mmol/l (3,6/6,1); HbA_{1c} - 5,4% (4/6); CRP – 4,29 mg/l (0/5); триглицериди – 2,3 mmol/l (0,6/2,0), холестерол – 3,8 mmol/l (1,7/5,1), амилаза – 35U/l (13/53); липаза – 54U/l (12/53), K – 3,1mmol/l (3,5/5,5); Na – 142mmol/l (135/155); AST – 31U/l (0/34); ALT – 50U/l (0/49), пикочна киселина – 598,5 μmol/l (0/460); креатинин – 267,0 μmol/l (49/90); eGFR – CKD EPI – 32 ml/min; урея – 8,2mmol/l (3,2/8,2); АКР – pH 7,48 (7,35/7,45); BEecf – (1,2). Обща урина: протеин (3+), глюкоза (следи), кетотела (следи), седимент - 16 левкоцита и 4 еритроцита. Урокултура - без растеж на патогенни микроорганизми. Микроалуминурия – 8,8 mg/24h; TSH – 0,73mU/l (0,5/4,78).

Терапевтично поведение. Налице са лабораторни данни за остра азотемия на фона на дехидратация с хемоконцентрация, респираторна алкалоза с лека хипокалиемия, завишена кръвна захар, взета не на гладно, следи кетонурия и хиперурикемия, с гранични панкреатични ензими, без данни за инфекция или тиреоидна дисфункция. По време на престоя се преустанови приема на Метформин и Лираглутид, проведе се интензивна хидратация с 1,5 л/24ч водно-солеви разтвори, компенсира се хипокалиемията, приложиха се антиеметични и хипопуринови средства, гастропротектори и пациентът спазваше постелен режим. В края на 5-ия ден се отчете подобрение на общото състояние и бъбречните показатели, до креатинин 110 mcmol/l (60- 120) и eGFR-CKD EPI – 62 ml/min.

Дискусия

Тези клинични случаи поставят няколко въпроса относно новите медикаменти за лечение на захарен диабет тип 2 и затлъстяване, както и свързаните с тях странични лекарствени реакции. Въпреки предхождащата запазена бъбречна функция и при двата описани случая, настъпилите нежелани гастро-интестинални оплаквания, влошават остро бъбречните показатели.

При *клиничен случай №1* – пациентка със захарен диабет тип 2 и антидиабетно лечение от 3 години със SGLT-2i и метформин, със запазена бъбречна функция по последни изследвания, с гастроинтестинални оплаквания след добавен към терапията GLP-1RA и осъществена в същия период планова адреналектомия, бяха обсервирани няколко възможности за остро настъпилата бъбречна недостатъчност.

1) Клинична изява на постоперативен хипокортицизъм;

2) Остър горно-диспептичен синдром с последваща остра бъбречна недостатъчност (AKI), свързан с гастрит, язвена болест или инфекция;

3) Следоперативно обусловена диабетна кетоацидоза (след адреналектомия);

4) AKI, свързано с влошена диабетна нефропатия и

5) Медикаментозно обусловено AKI.

Включването на GLP-1RA за по-ефективно овладяване на затлъстяването, както и на гликемичния контрол, към провежданата SGLT-2i и метформинова терапия, вероятно засилва хиповолемията и загубата на обем поради потенциране на полиурията, повръщането и диарията, а безапетитието и редукцията на тегло потенцират намален мускулен тонус и адинамия, като

последната се засилва и от вметнатия постоперативен стрес.

При *клиничен случай №2* – пациент със затлъстяване 2 степен и инсулинова резистентност, на метформинова терапия, с нормална бъбречна функция по предходни изследвания, добавянето на допълнителен антиобезен препарат от групата на GLP-1RA води до изразени гастроинтестинални оплаквания и регистиране на азотемия и адинамия по същото време. След изключване на активна инфекция и друга причина за влошената бъбречна функция, настъпилите гастро-интестинални оплаквания, довели до дехидратация, се явяват единствена причина за регистрираната остра преренална азотемия, при предхождаща запазена бъбречна функция.

Според Скалата Naranjo-4 (8) и в двата случая са налице нежелани лекарствени реакции, описани и в други публикации при терапия на пациенти с GLP-1RA (6). Направеният литературен анализ за изява на AKI при лечение с SGLT-2i и GLP-1RA установи, че повечето неблагоприятни бъбречни събития се свързват с настъпваща хиповолемия (загуба на обем), и/или полиурия, резултат от нежеланите странични гастроинтестинални реакции (повръщане, диария) при лечението с тези препарати, влошаващи и без това ограничения бъбречен резерв при диабетно болните. От друга страна, загубата на тегло (очакван ефект и при двете групи медикаменти SGLT-2i и GLP-1RA) и нежеланата насложена инфекция, повишават протеинурията и допринасят за допълнително завишаване на азотните тела.

Въпреки малкото на брой научни съобщения за усложнения при лечението, общите ползи на тези нови класове медикаменти са доказано по-големи от евентуалните странични ефекти. Както инхибиторите на SGLT-2i, така и GLP-1RA се препоръчват като средства на втора линия след метформин и промени в начина на живот при пациенти с DM2, които са с повишен сърдечно-съдов риск или доказано хронично бъбречно заболяване (ХБЗ). При пациентите с ХБЗ, при които има противопоказание за SGLT-2i или е налице понижена eGFR се препоръчва лечение с GLP-1RA (3, 9). Лечението с GLP-1RA при пациенти със затлъстяване без диабет, с доказана инсулинова резистентност и чернодробна стеатоза, са обект на текущи проучвания. След силно обнадеждаващите резултати от приключилите проучвания DECLARE-TIMI 58 през 2019 г. и DAPA-CKD през 2020 г., дапаглифлозин е първият SGLT-2i, одобрен от FDA, доказал безпрецедентно намаляване на комбинирания кардиоренален риск привлошаване на бъбречната функция, на сърдечно-съдовата или бъбречна смърт при пациенти с ХБЗ, със и без DM2, в сравнение с плацебо (10, 11).

Все още е загадка как и защо SGLT-2i имат благоприятен ефект върху забавяне редукцията на eGFR и предотвратяване прогресивното бъбречно увреждане, включително и AKI, въпреки съобщенията за висок процент на хиповолемия, дехидратация и инфекции, които са добре известни рискови фактори за остра преренална недостатъчност. Няколко възможни механизми, обясняващи благоприятните бъбречни ефекти, са намаляване на тубулната апоптоза, по-високи нива на съдовия ентоделен ендотелен растежен фактор (VEGF) като защитен фактор срещу тубулна фиброза (12), повишеното производство на еритропоетин, потискане на перитубуларното възпаление и използването на кетотелата като алтернативен енергиен източник (13, 14). В допълнение, мета-анализ, сравняващ риска от AKI в различни класове глюкозо-понижаващи агенти, установява, че SGLT-2i намаляват риска от AKI, докато за GLP-1RA и инхибиторите на дипептидил пептидаза 4 (DPP-4) ефектът е неутрален (15).

GLP-1RA имат доказано благоприятен сърдечно-съдов профил, установен в няколко големи рандомизирани проучвания като SUSTAIN-6 и PIONEER-6 (16). Освен подобрените показатели за големи сърдечно-съдови събития, има и доказани бъбречни ползи, главно чрез намаляване на макроалбуминурията (1, 17). В проучване, проведено в насока AKI при приложение на GLP-1RA (6), е представена таблица в Evidex (Advera Health) (18), където семаглутид се свързва с по-висок коефициент на вероятност (ROR) и информационен компонент (IC) за развитие на AKI в сравнение с други GLP-1RA, като дулаглутид, лираглутид, екзенатид и др. Авторите уточняват, че ROR и IC се изчисляват от спонтанно докладвана информация, която не е научно или по друг начин проверена за причинно-следствена връзка и за това не могат да бъдат използвани за оценка на честотата или относителен риск, както и за сравнения между лекарства, дори в рамките на същия клас. В заключение, изследователите правят извод, че семаглутид не е по-често свързан с AKI в сравнение с други GLP-1RA (19). В докладвани единични клинични случаи на AKI при пациенти с DM2, лекувани с GLP-1RA и развили стомашно-чревни симптоми, е проведена диагностична бъбречна биопсия и са наблюдавани както остро тубулно увреждане, така и промени като при интерстициален нефрит (6), но при тези случаи е имало предхождащо хронично бъбречно заболяване (ХБЗ). Малко са описаните клинични случаи на

AKI, без предхождащо ХБЗ. В комбинирани проучвания за оценка на сърдечно-съдови и други дългосрочни резултати със семаглутид при лица със DM2 (SUSTAIN-6) няма данни за влошаване на бъбречната функция или промените са несигнификантни (20).

Заключение

Обезпокоителен е фактът, че случаите, свързани с AKI след употреба на SGLT-2i и GLP-1RA, могат да имат сериозни неблагоприятни последици, включително и необходимост от хемодиализа. Вероятността за намален бъбречен резерв и диабетна нефропатия при диабетно болните е голяма, предвид патогенезата на заболяването. Лечението с антидиабетни препарати, водещи до загуба на обем, дехидратация и наслоени инфекции като нежелани лекарствени ефекти, налага особено внимание при тяхното приложение самостоятелно или в комбинация, независимо дали пациентът е с или без предхождащо ХБЗ. Пациентите следва да бъдат информирани за възможните нежелани странични реакции от лечението с тези медикаменти и обучени за тяхното навременно разпознаване и овладяване.

Пациентите следва да се предупреждават и за възможните и желани извъндиабетни ефекти на тези медикаменти, а именно върху артериалното налягане и апетита, които може да наложат корекция на придружаващата антихипертензивна и антидиабетна терапия. Пациентите, провеждащи лечение с SGLT-2i и GLP-1RA, се нуждаят от по-чести визити при лекар-ендокринолог, както и лабораторни изследвания за оценка на сърдечен статус и бъбречна функция, с оглед навременна корекция на лечението при влошаване на общо състояние или на бъбречните показатели.

Изисквания за резюме за участие в Национален конгрес по ендокринология, 12-14 октомври 2023 г., Гранд хотел Пловдив

За участие в Националния конгрес по ендокринология с представяне на дадена тема трябва да се кандидатства с резюме, отговарящо на следните изисквания: единствен параграф; структура *Въведение, Цели, Материал и методи, Резултати, Заключение;* шрифт Times New Roman, размер 11 пункта, интервал „single-spaced"; мерни единици в система SI; максимум 350 думи, във формат MS Word (.doc или .docx) и да се изпрати по електронен път на български и английски език на посочен от организаторите Е-мейл адрес.

Да се стандартизира изписването на заглавието, авторите и институцията им по следния начин:

ЗАГЛАВИЕ – размер 12 пункта, удебелени главни букви, в средата на реда

Фамилно име ИНИЦИАЛИ[1], Фамилно име ИНИЦИАЛИ[2], Фамилно име ИНИЦИАЛИ[3]

Клиника, Факултет, Университет, град

Представящ автор – подчертано име

Под този текст да се посочат автор за контакт (име, Е-мейл адрес) и желаната форма за представяне – устно съобщение или постер (част от постерите при техническа възможност могат да се представят устно в рамките на 3-5 минути в допълнителна сесия).

Специална комисия ще обсъди и класира заявените резюмета според актуалност/значимост на материала и спазване на горепосочените изисквания, като ще определи и съответната форма за представяне.

Срок за изпращане на резюмета: от 01.03.2023, 0:00 ч. до 30.06.2023, 23:59 ч..

Авторите ще бъдат уведомени за резултата/одобрението на резюметата с допълнителни уточнения по представянето им по електронен път до 20.07.2023 г.

Ръководство на БДЕ

Potential Risks of GLP-1RA and SGLT-2i Treatment *(Case reports)*

Gorcheva, Desislava I., Lozanov, Lachezar B.,
Acibadem City Clinic, UMBAL Tokuda Hospital Sofia,
Clinic of Internal Medicine, Department of Endocrinology

Address for correspondence:
Assoc. prof. Lachezar Lozanov, PhD,
Endocrinology department
Acibadem City Clinic
UMBAL Tokuda Hospital, 7 floor,
51B „N. Vaptsarov" Blvd., Sofia 1407

Submitted: 05. 02. 2023
Revised: 04. 03. 2023
Accepted: 27. 03. 2023

Abstract

In our report, we present two clinical cases of patients with type 2 diabetes mellitus and obesity, without any previously known renal disease, treated with glucagon-like peptide 1 receptor agonist (GLP-1RA) and with sodium-glucose transporter 2 inhibitor (SGLT-2i), who during the treatment had an episode of acute renal failure. This raises several questions about the risk of adverse events in treatment with some of the most modern drugs for type 2 diabetes and obesity, and the need for careful monitoring of the general condition and renal function in these patients.

Of course, the benefit of treating with these drugs outweighs many times the risk of these rare adverse events that can be avoided.

Key words: diabetes mellitus type 2, obesity, adverse drug effects, prerenal azotemia, hypovolemia, upper dyspeptic syndrome

Introduction

In recent years, two new groups of antidiabetic drugs, glucagon-like peptide 1 receptor analogs (GLP-1RA) and sodium-glucose transporter 2 inhibitors (SGLT-2i), have become primary in the treatment of type 2 diabetes mellitus (DM2). Evidence for their cardiovascular and renal benefits quickly accumulated (1, 2). As a result, these medications have been at the forefront of recent recommendations by the American Diabetes Association (ADA) for the treatment of patients with kidney disease and heart failure, regardless of the presence or absence of type 2 diabetes mellitus (3). However, there are reports from real practice about clinical cases in which the side effects of these medications led to an unwanted acute kidney injury (AKI) (4-6). In 2016, the US Food and Drug Administration's (FDA) Drug Adverse Event Reporting System (FAERS) issued a warning that SGLT-2i can acutely and reversibly decrease kidney function in patients without underlying kidney disease (7). There have been several observations of such adverse effects in obese patients treated with GLP-1, due to the fact that their permission in obesity treatment is already a fact. In search of a stronger hypoglycemic response, it is increasingly necessary to combine both medications simultaneously in one patient. There are only few long-term studies evaluating renal function following treatment with SGLT-2i and GLP-1RA, and even fewer evaluating renal function after AKI resulting from this combination.

Clinical case №1

Rapid worsening in the kidney function in a patient with DM2 without previous renal disease, treated with a SGLT-2i (dapagliflozin), GLP-1RA (semaglutide) and a metformin medication.

A 56-year-old woman with DM2 for 7 years, according to previous documents with intact kidney function with glomerular filtration (eGDF-CKD EPI formula) – 86 ml/min, with accompanying arterial hypertension, obesity with a body mass index (BMI) of 35 kg/m2 and dyslipoproteinemia, who was treated with Dapagliflozine + Metformin (Xigduo) 5 mg/1000 mg twice daily (for 3 years) presented to the clinic with astheno-adynamia and gastrointestinal complaints, such as nausea, vomiting, and diarrhea. The complaints had been present for two months, after starting treatment with Semaglutide 0,25 mcg weekly, added to the current antidiabetic therapy, to strengthen the antiobesity and hypoglycemic effect of the therapy. For arterial hypertension, the patient takes Amlodipine 5 mg daily. After 4 weeks, the dose of Semaglutide was increased to 0,5 mcg per week, which aggravates the gastrointestinal complaints, but the patient did not seek medical attention because she did not feel that bad. Due to an upcoming planned adrenalectomy for a hormone-nonsecreting adenoma of the left adrenal gland, she stopped the GLP-1RA before surgery. A period of 2 weeks followed, before the operation, without vomiting and nausea. The operation went without complications, a laparoscopic technique was used and the patient was dehospitalized on the third day. Due to her good general condition, the patient decided to resume Semaglutide injections at a dose of 0,5 mcg per week. In the next 10 days, the gastrointestinal complaints reappeared, with greater intensity, to the point of it being impossible to perform her usual daily duties. Despite a reduced diet and weight reduction of 7 kg in the previous month, the patient continued to take Xigduo, voluntarily stopping Amlodipine due to low blood pressure. Two days before hospitalization, she also stopped the antidiabetic drug.

Status at hospitalization: Contact, adequate, with generalized reduced muscle tone, arterial pressure 95/60 mmHg, dry skin and mucous membranes, heart rate 90 beats/min. No abnormalities were registered in any other organs and systems.

Laboratory data: Measurements of biochemical indicators were performed in the Clinical Laboratory of Tokuda Hospital with the Architect 8200 SI Intergraded system („Abbot Diagnostics"). In the morning after an overnight fast, venous blood samples were taken to measure thyroid-stimulating hormone (TSH) by microparticle indirect chemiluminescent immunoassay (CMIA), adrenocorticotropic hormone (ACTH), and plasma cortisol. The laboratory tests were as follows – leukocytes – 6,8 G/l, hemoglobin – 138 G/l; hematocrit – 0,50 l/l, blood sugar – 7,8 mmol/l (3,6/6,1); HbA_{1c} – 7,2% (4/6); CRP– 23,0 mg/l (0/5); triglycerides – 5,2 mmol/l (0,6/2,0), LDL-chol - 5,22 mmol/l (1,8/4,1), HDL-chol – 1,2 mmol/l (1/2,1), amylase – 14 U/l (13/53); lipase – 38U/l (12/53), K – 5,3 mmol/l (3,5/5,5); Na - 139 mmol/l (135/155); total calcium – 2,2 mmol/l (2,2 – 2,6); inorganic phosphate – 0,95 mmol/l (0,78 - 1,65); AST – 27 U/l (0/34); ALT – 51 U/l (0/49), uric acid – 674 μmol/l (0/460); creatinine – 785,0 μmol/l (49/90); eGFR-CKD EPI – 4 ml/min/1,73m^2, urea – 27,4 mmol/l (3,2/8,2); lactate – 1,4 mmol/l (0,5/2,2); AAB – pH 7,34 (7,35/7,45); pCO2 – 30 mmHg (35/45); BEecf- (-9,6); Total urine: protein (1+), glucose (negative), ketobodies (negative), sediment – 10 Leu and 4 Ery. Uroculture - no growth of pathogenic microorganisms. Urinary protein-creatinine ratio (UPCR) – 33,9 mg/l (0-17); plasma morning cortisol – 637,0 nmol/l (145/610); ACTH – 15,43 pmol/l (1,6/13,9); TSH – 0,93mU/l (0,5/4.78).

Therapeutic behavior. There was laboratory evidence of acute prerenal azotemia with normal electrolytes and mild metabolic acidosis with negative markers for ketonuria, lactic acidosis, and pancreatitis, with slightly elevated indicators of active infection. Hormonal tests excluded hyperthyroidism and postoperative hypocorticism. The patient was excluded from the use of NSAIDs or other nephrotoxic drugs. Rehydration with water-salt solutions 1,5 l/24 h and alkalization with NaHCO3 – 30ml was carried out in the first 24 hours, Ceftriaxon 2 g/24 h i.v., Pantorazol 4 mg/24h and Metoclopramide 30 mg/24h i.v were administered, as a result of which the general condition improved, the intestinal complaints subsided and the patient was fed. A drop in nitrogen body levels was reported after 3 days to serum creatinine 218 mcmol/l, eGFR – CKD EPI – 21 ml/min (60-120) and urea – 15,0 mmol/l. After discharge, renal parameters were followed-up, reporting normalization of renal function on day 20 to serum creatinine – 100 mcmol/l (62-115) and eGFR-CKD EPI – 65 ml/min.

The patient continued her treatment after discharge from the hospital with Diaprel MR 60 mg – 1,5 tablets, taken once in the morning.

Clinical case №2

A case of acute renal failure in a patient with a constellation of metabolic syndrome with insulin resistance and high degree of obesity, with accompanying arterial hypertension, hyperuricemia and dyslipidemia, without known kidney disease by history and previous tests.

A 46-year-old male with obesity, and BMI 39 kg/m^2, on usual therapy with Metformin 3x1000 mg and Ramipril 5 mg, due to an elevated Homeostatic Model-for Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR index)

– 11,8 (0/2,5) established 1 year previously, with preserved carbohydrate tolerance – (fasting blood sugar of 5,3 mmol/l and glycated hemoglobin HbA_{1c} 5,6%), with normal renal function – creatinine 110 μmol/l, eGFR - CKD EPI – 75 ml/min (60-120). A month before hospitalization, administration of Liraglutide (Saxenda) was started, with a gradual increase to the dose to 3 mg per day subcutaneously. He was admitted to the clinic through the emergency department with complaints of repeated vomiting, increased sweating, sinking and general weakness.

Laboratory results. CBC: Leukocytes – 20,8 G/l, hemoglobin – 205 G/l; hematocrit – 0,55 l/l; blood sugar – 8,9 mmol/l (3,6/6,1); HbA_{1c} – 5,4% (4/6); CRP – 4,29 mg/l (0/5); triglycerides - 2,3 mmol/l (0,6/2,0), cholesterol – 3,8 mmol/l (1,7/5,1), amylase – 35U/l (13/53); lipase – 54U/l (12/53), K – 3,1 mmol/l (3,5/5,5); Na – 142 mmol/l (135/155); AST – 31U/l (0/34); ALT – 50 U/l (0/49), uric acid – 598,5 μmol/l (0/460); creatinine – 267,0 μmol/l (49/90); eGFR – CKD EPI – 32ml/min; urea – 8,2mmol/l (3,2/8,2); AAB – pH 7,48 (7,35/7,45); BEecf – (1,2); Total urine: protein (3+), glucose (traces), ketobodies (traces), sediment – 16 leukocytes and 4 erythrocytes. Uroculture – no growth of pathogenic microorganisms. Microaluminuria – 8,8 mg/24h; TSH-0,73mU/l (0,5/4,8).

Therapeutic behavior. There was laboratory evidence of acute azotemia due to dehydration with hemoconcentration, respiratory alkalosis, with mild hypokalemia, elevated non-fasting blood sugar, traces of ketonuria, and hyperuricemia, with borderline pancreatic enzymes, without evidence of infection or thyroid dysfunction. During the hospitalization, Metformin and Liraglutide were discontinued, intensive hydration with 1,5 L/24 h water-salt solution was carried out, hypokalemia was compensated, antiemetic and hypopurine agents, gastroprotectors were administered, and the patient observed bed rest. At the end of the 5th day, an improvement in the general condition and renal parameters was reported, with a drop in creatinine to 110 mcmol/l (60-120) and eGFR-CKD EPI – 62 ml/min.

Discussion

These clinical cases raise several questions regarding the new medications for the treatment of type 2 diabetes mellitus and obesity, as well as the associated side effects. Despite the previous preserved renal function in both described cases, the adverse gastrointestinal complaints that occurred worsened the renal parameters.

In clinical case №1, a patient with type 2 diabetes mellitus, and antidiabetic treatment for 3 years with SGLT-2i and metformin, with preserved renal function, according to the last tests, with gastrointestinal complaints after GLP-1RA added to the therapy, and carried out in the same period planned adrenalectomy, several possibilities for acute renal failure were observed:

1) Clinical manifestation of postoperative hypocorticism,

2) Acute upper dyspeptic syndrome with subsequent acute renal failure (AKI) associated with gastritis, ulcer disease or infection,

3) Postoperative (adrenalectomy)-induced diabetic ketoacidosis,

4) AKI associated with aggravated diabetic nephropathy and

5) Drug-induced AKI.

The inclusion of GLP1RA, as an additional antiobesity and hypoglycemic drug, to ongoing SGLT-2i and metformin therapy probably exacerbates hypovolemia and volume loss, due to potentiation of polyuria, vomiting, and diarrhea, and anorexia and weight reduction potentiate decreased muscle tone and adynamia. which is also potentiated by the inserted postoperative stress.

In clinical case №2, a patient with 2nd degree obesity and insulin resistance, on metformin therapy, with normal renal function according to previous studies, the addition of an additional antiobesity drug from the GLP-1RA group led to pronounced gastrointestinal complaints and registration of azotemia and adynamia at the same time. After excluding an active infection and other causes of the deteriorated renal function, the gastrointestinal complaints that occurred leading to dehydration appeared to be the only cause of the registered acute prerenal azotemia, with previous, documented, intact renal function.

According to the Naranjo-4 Scale (8), in both cases there were adverse drug reactions, also described in other publications, in the treatment of patients with GLP-1RA medications (6). A literature review of the occurrence of AKI in SGLT-2i and GLP-1RA treatment found that most adverse renal events were associated with hypovolemia (volume loss) and/or polyuria resulting from gastrointestinal side effects (vomiting, diarrhea) in the treatment with these preparations, worsening the already limited renal reserve in diabetic patients. On the other hand, weight loss (an expected effect with both SGLT2i and GLP-1RA drug groups) and unwanted superimposed infection increase proteinuria and contribute to further deterioration of nitrogen bodies.

Despite the paucity of scientific reports of treatment complications, the overall benefits of these new classes of medications have been shown to outweigh potential side effects. Both SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists are recommended as second-line agents after metformin and lifestyle changes in patients with DM2 who are at increased cardiovascular risk or have proven chronic kidney disease (CKD). GLP-1RA treatment is recommended in patients with CKD who have a contraindication to SGLT-2i or who have a re-

duced eGFR (3,9). Treatment with GLP-1RA in non-diabetic obese patients with proven insulin resistance and hepatic steatosis is the subject of ongoing studies.

Following the highly encouraging results of the completed DECLARE-TIMI 58 trials in 2019 and DAPA-CKD in 2020, dapagliflozin is the first FDA-approved SGLT-2 inhibitor to demonstrate an unprecedented reduction in the combined cardiorenal risk of worsening kidney function, of cardiovascular or renal death in patients with CKD, with and without DM2, compared with placebo (10,11).

It is still a mystery how and why SGLT-2i have a beneficial effect on delaying eGFR reduction and preventing progressive kidney damage, including AKI, despite reports of high rates of hypovolemia, dehydration, and infections, which are well-known risk factors for acute prerenal failure. A few possible mechanisms explaining the beneficial renal effects are a reduction in tubular apoptosis, higher levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) as a protective factor against tubular fibrosis (12), increased production of erythropoietin, suppression of peritubular inflammation, and the use of ketobodies as an alternative energy source (13,14). In addition, a meta-analysis comparing the risk of AKI in different classes of glucose-lowering agents found that SGLT-2i reduced the risk of AKI, whereas for GLP-1RA and dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors the effect is neutral (15).

GLP-1RA have a proven favorable cardiovascular profile found in several large randomized trials such as SUSTAIN-6 and PIONEER-6 (16). In addition to improved rates of major cardiovascular events, there are also proven renal benefits, mainly through reduction of macroalbuminuria (1, 17). In a study conducted on AKI with GLP-1RA (6), a table was presented in Evidex (Advera Health) (18) where semaglutide was associated with a higher odds ratio (ROR) and information component (IC) for the development of AKI compared to other GLP-1, such as dulaglutide, liraglutide, exenatide, etc. The authors specify that ROR and IC are calculated from self-reported information that has not been scientifically or otherwise tested for causality and therefore cannot be used to estimate incidence or relative risk and for comparisons between drugs, even within the same class. In conclusion, the investigators concluded that semaglutide was not more frequently associated with AKI than other GLP-1RA (19). In a single reported clinical case of AKI, patients with DM2 treated with GLP-1RA who developed gastrointestinal symptoms underwent a diagnostic renal biopsy and both acute tubular injury and interstitial nephritis-like changes were observed (6), but these cases had pre-existing chronic kidney disease (CKD). Few clinical cases of AKI without previous CKD have been described. In a pooled study evaluating cardiovascular and other long-term outcomes with Semaglutide in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN-6), there was no or non-significant deterioration in renal function (20).

Conclusion

Of concern is the fact that cases of AKI after SGLT-2i and GLP-1RA use can have serious adverse outcomes, including the need for hemodialysis. The probability of reduced renal reserve and diabetic nephropathy in diabetic patients is high, given the pathogenesis of the disease. Treatment with antidiabetic drugs, leading to volume loss, dehydration and superimposed infections as adverse drug effects, requires special attention when using them alone or in combination, regardless of whether the patient has or does not have previous CKD. Patients should be informed about the possible side effects of treatment with these medications and trained for their timely recognition and management. Patients should also be warned about the possible and desired non-diabetic effects of these medications, namely on blood pressure and appetite, which may require correction of both the antidiabetic and accompanying antihypertensive therapy. Patients undergoing treatment with SGLT-2i and GLP-1RA need more frequent visits with an endocrinologist, as well as laboratory tests to assess cardiac status and renal function, with a view to timely correction of treatment in case of worsening of general condition or renal parameters.

References

1. **Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, et al.** Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol 2019;* 7(10): 776-785.

2. **Rabizadeh S, Nakhjavani M, Esteghamati A.** Cardiovascular and Renal Benefits of SGLT2 Inhibitors: A Narrative Review. *Int J Endocrinol Metab 2019;* 17(2); e84353.

3. **American Diabetes Association.** 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treat-ment: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care 2021;* 44 (Suppl 1): S111–S124.

4. **Menne J , Dumann E, Haller H, Schmidt** BMW. :Acute kidney injury and adverse renal events in patients receiving SGLT2-inhibitors: A systematic review and meta-analysis, *PLoS Med 2019;* 16(12): e1002983.

5. **Sharma T, Paixao R, Villabona C.** GLP-1 agonist associated acute kidney injury: a case report and review. *Diabetes Metab 2019;* 45(5): 489-491.

6. **Leehey DJ, Rahman MA, Borys E, Picken MM, Clise CE.** Acute Kidney Injury Associated With Semaglutide. *Kidney Med. 2021;* 3(2): 282-285.

7. **FDA Drug Safety Communication.** FDA strengthens kidney warnings for diabetes medicines canagliflozin (Invokana, Invokamet) and dapagliflozin *(Farxiga, Xigduo XR).* 06-14-2016.

8. **Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al.** A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Therapeut 1981;* 30: 239–245.

9. **Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I.** SGLT2 inhibitors for primary and secondary prophylaxis of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcomes. *Lancet 2019;* 393: 31–39.

10. **Heerspink H, Stefánsson BV, Rotter RC, Chertow GM, Greene T, Hou FF, at al.** DAPA-CKD - Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med 2020;* 383(15): 1436-1446.

11. **Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, Rozenberg A, Yanuv I, Goodrichet EL, et al.** Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE–TIMI 58 Randomised Trial. *Lancet Diabetes Endocrinol 2019;* 7(8): 606-617.

12. **Zhang Y, Nakano D, Guan Y, Hitomi H, Uemura A, Masaki T, et al.** A sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor attenuates renal capillary injury and fibrosis by a vascular endothelial growth factor-dependent pathway after renal injury in mice. *Kidney Int 2018;* 94: 524-535.

13. **Chang YK, Choi H, Jeong JY, Na Ki-Ryang, Lee KW, Lim BJ, et al.** Dapagliflozin, SGLT2 Inhibitor, Attenuates Renal Ischemia-Reperfusion Injury. *PLOS ONE.* 11(7): e0160478.

14. **Heerspink HJL, Cherney D, Postmus D, Stefánsson BV, Chertow BG, Greene T, et al.** A pre-specified analysis of the Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial on the incidence of abrupt declines in kidney function. *Kidney Int 2022;* 101 (1): 174-184.

15. **Zhao M, Sun S, Huang Z, Wang T, Tang H.** Network meta-analysis of novel glucose-lowering drugs on risk of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol 2020;* 16: 70-78.

16. **Nauck MA, Quast DR.** Cardiovascular Safety and Benefits of Semaglutide in Patients With Type 2 Diabetes: Findings From SUSTAIN-6 and PIONEER-6. *Front Endocrinol (Lausanne) 2021;* 12: 645566.

17. **Von Scholten BJ, Kreiner FF, Rasmussen S, Rossing P, Idorn T.** The potential of GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes and chronic kidney disease: from randomised trials to clinical practice. *Ther Adv Endocrinol Metab 2022;* 13: 1–14.

18. **Advera Health Analytics, Inc.** FAERS Adverse Event, Acute Kidney Injury, Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) *Analogues Classification Comparison Report. Evidex 2020;* April 24.

19. **Sakaeda T, Tamon A, Kadoyama K, Tamon A, Okuno Y.** Data Mining of the Public Version of the FDA Adverse Event Reporting System. *Int J Med Sci 2013;* 10 (7): 796–803.

20. **Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Lawrence A, et al.** Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med 2016;* 375 (19): 1834–1844.

Българско Дружество по Ендокринология (БДЕ)

СЪОБЩЕНИЕ

Напомняме на нашите колеги-членове на БДЕ:

❶ Да преведат по банковата сметка на БДЕ годишния си членски внос от 50,00 лв. за 2023 година.

❷ Колеги, които са пропуснали да преведат членски внос за 2022 г. или и друга предходна година, могат да внесат необходимата сума, като се има предвид размера на годишния членски внос от 50,00 лв.
(в годишния членски внос се включва и абонамента за сп. Ендокринология)

❸ Банковата сметка на БДЕ е:
Булбанк, IBAN: BG06UNCR76301076254999
Членски внос за БДЕ - 2023 г., от ..... име на члена на БДЕ

❹ Размерът на членския внос за Сдружението е съгласно Решение на Общото събрание на БДЕ от 2007 г.:
а) 50,00 лева – за специалист
б) 25,00 лева – за специализант по ендокринология

❺ Да се има предвид член 18 т.2 от Устава на БДЕ – „да заплаща определения годишен членски внос до 30 юни на текущата година."
Съгласно член 21. Членството в Сдружението се прекратява при:
т.3. отпадане при неплащане на членския внос към Сдружението с повече от 30 дни от определения в Устава срок

❻ Специализантите, които успешно са положили държавния изпит по ендокринология, да сканират и изпратят Дипломата си, за да бъдат пререгистрирани като ендокринолози в базата-данни на БДЕ. Така ще се поддържа актуалния брой на активните специалисти по ендокринология в страната.

❼ Новите специализанти по ендокринология, които желаят да станат членове на БДЕ, трябва да извършат следните процедури:

7.1. Влиза се в Интернет-страницата на БДЕ – www.endo-bg.com, с бутон Регистрация се изважда Регистрационна карта, която се попълва в Word формат (лесно за копиране на информацията) и се изпраща по мейла посочен по-долу.

7.2. Вторият документ е писмо-уверение от Началника на Клиниката/ Отделението или Управителя на Лечебното заведение. Така се удостоверява административно началото на специализацията по ендокринология. И този документ се сканира и изпраща по мейла.

7.3. Двата документа се изпращат по мейла на anmarbor@abv.bg за преглед и одобрение. По мейла кандидатът се информира, че вече може да внесе по банков път членски внос в размер от 25.00 лева за годината, в която кандидатства за член на БДЕ.

7.4. Едва след получаване на членския внос лекаря се уведомява, че вече е член на БДЕ.

Българско Дружество по Ендокринология (БДЕ)

Българско дружество по ендокринология

организира

Национален конгрес по ендокринология

12-14 октомври 2023

Гранд хотел Пловдив

Bulgarian Society of Endocrinology

Organize

National Congress of Endocrinology

12-14 October 2023

Grand Hotel Plovdiv

Българско дружество по ендокринология
Bulgarian Society of Endocrinology

Списание
ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ISSN 1310-8131

Journal
ENDOCRINOLOGIA ISSN 1310-8131

Адрес на редакционната колегия:

Клиничен център – УСБАЛЕ
„Акад. Иван Пенчев“ ул. „Здраве“ №2, 1431 София;
Проф. Мария Орбецова, *Главен редактор*
тел. (032) 602486;
Мобилен: 0887771322,
E-mail: morbetzova@abv.bg

Editorial Board address for correspondence:

Clinical Center of Endocrinology
„Acad. Iv. Penchev“, University Hospital 2,
Zdrave Str., 1431 Sofia, Bulgaria;
Prof. Maria Orbetzova, *Editor in Chief*
Tel (++359) 32602486;
Mobile (++359) 887771322,
E-mail: morbetzova@abv.bg

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

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

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

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

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

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

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

Структурата на статиите трябва да отговаря на следните изисквания:

Титулна страница

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

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

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

Резюме

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

Основен текст

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

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

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

Title page

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

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

c. Address of the corresponding author name, postal address (business of home as preferred), phone number, fax number, email address.

Abstract

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

Main text

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

Tables and figures

Each table should be on a separate page after the bibliography with the table caption preceding it. All illustrations should be submitted as separate

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

Таблици и илюстрации

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

Книгопис

Книгописът се представя на отделна страница. Броят на цитираните източници е препоръчително да не надхвърля 25 (за обзорните статии 40) като следва да включва актуални източници от последните 5 години, както и публикации от български автори, работили по съответния проблем. Подреждането на източниците да става по реда на поява в текста. Книгописът се оформя съгласно Унифицираните изисквания за публикации в областта на биологията и медицината и е опростена версия на стил Ванкувър (http: //www. ncbi. nlm.nih. gov/pmc/ articles/ PMC 3142758/). Всички автори се отбелязват с фамилно име, последвано от инициалите. При повече от шест автори, след шестия се поставя et al. Следва цялото заглавие на цитираната статия (с главна буква е само началната дума), название на списанието изписано съкратено според Index Medicus, година, том, брой на книжката в малки скоби (незадължителен при издания с непрекъснато

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

References

The references should be presented on a separate page at the end of the manuscript. It is recommended that the number of references should not exceed 25 titles for original research articles and 40 titles for the reviews. It is advisable that sources on the topic from the recent five years be used. The references are listed in their order of first appearance in the text. They should follow the Vancouver format and the Uniform requirements (http:// www.ncbi. nlm. nih.gov/pmc/ articles/ PMC 3142758/). All authors should be listed for papers with up to six authors; for papers with more than six authors, the first six only should be listed, followed by et al. The authors are followed by the full title of the paper (Only the first word is capitalized). The journal title is abreviated in conformity with the latest edition of Index Medicus, followed by year, volume, issue in parentheses (not necessary for periodicals with a continuous pagination throughout the volume) and full first and last page. Chapters of books are cited in the same way, the full name off the chapter first, followed by „In:“, full title of the book, editors, publisher, town, year, first and last pages of the cited chapter.

Examples

Reference to a journal article:

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

If the original cited paper is in Bulgarian:

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

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

Примери:

Статия от списание:

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

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

Глава (раздел) от книга:

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

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

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

References to a book chapter:

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

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

Address for sending the manuscripts and other editorial correspondence

Editorial Board Address for Correspondence:

Clinical Center of Endocrinology,
„Acad. Iv. Penchev", University Hospital, 2
Zdrave Str., 1431 Sofia, Bulgaria;
Prof. Maria Orbetzova, *Editor in Chief*
Tel (++359) 32 60 24 86;
Mobile (++359) 887771322
E-mail: morbetzova@abv.bg

Адрес на редакционната колегия:

Клиничен център – УСБАЛЕ,
„Акад. Иван Пенчев"
ул. „Здраве" №2, 1431 София;
Проф. Мария Орбецова, *Главен редактор*
тел. (032) 602486;
Мобилен: 0887771322,
E-mail: morbetzova@abv.bg

ISSN 1310-8131

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ
ENDOCRINOLOGIA

Списание
на Българското дружество
по ендокринология
към СНМД в България

Journal
of the Bulgarian Society
of Endocrinology (BSE)

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

- **SCOPUS Elsevier Bibliographic Diabetes,** *Netherlands*
- **National Library of Medicine,** *Bethesda*
- **The Librarian Royal Society of Medicine,** *London*
- **WHO Health Organization Library,** *Geneva*
- **Academic National de medicine bibliotheque,** *Paris*
- **Canadian Institute for Scientiic and technical Information,** *Otava*
- **ВИНИТИ/РАН-МИННАУКЕ РОССИИ,** *Москва*
- **ДЕРЖАВНА НАУКОВА МЕДИЧНА БИБЛИОТЕКА,** *Киев*

Списание „Ендокринология“ се индексира в следните база-данни/the journal „Endocrinologia“ is indexeded by:
- **SCOPUS Elsevier Bibliographic Databases** ***(2001-2017)***
- **EMBASE**
- **Bulgarian Citation Index** ***(since 1996)***
- **EBSCO** ***(since 2019)***

Адрес на редакционната колегия:

Клиничен център – УСБАЛЕ, „Акад. Иван Пенчев“ ул. № Здраве 2, 1431 София;
Мобилен: 0887771322 (Проф. Мария Орбецова), E-mail: morbetzova@abv.bg

Editorial Board address for correspondence:

Clinical Center of Endocrinology „Acad. Ivan Penchev“, University Hospital,
2 Zdrave Str., 1431 Sofia, Bulgaria;
Mobile: (++359) 0887771322 (Prof. Maria Orbetzova) E-mail: morbetzova@abv.bg