



ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGIA

Списанието се индексирва от/The journal is indexed by:
• Elsevier Bibliographic Databases, (SCOPUS) Netherlands
• EMBASE
• Bulgarian Citation Index

Editorial Board/Редакционна колегия и съвет

Editor-in-Chief: Maria ORBETZOVA
Главен редактор: Мария ОРБЕЦОВА

Honorary Editor-in-Chief: Bojan Lozanov
Почетен главен редактор: Боян Лозанов

Анелия Томова/Aneliya Tomova	Катя Тодорова/Katia Todorova
Анна-Мария Борисова/ Anna-Maria Borissova	Кирил Христовов/Kiril Hristozov
Атанаска Еленкова/Atanaska Elenkova	Лидия Коева/Lidia Koeva
Владимир Христов/Vladimir Christov	Малина Петкова/Malina Petkova
Георги Кирилов/Georgi Kirilov	Митко Митков/Mitko Mitkov
Драгомир Коев/Dragomir Koev	Михаил Боянов/Mihail Boyanov
Живка Бонева /Zhivka Boneva	Нарцис Калева/Nartsis Kaleva
Жулиета Геренова/Julietta Gerenova	Пламен Попиванов/Plamen Popivanov
Здравко Каменов/Zdravko Kamenov	Радка Савова/Radka Savova
Иван Цинликов/Ivan Tzinlikov	Русанка Ковачева/Roussanka Kovatcheva
Илиана Атанасова/Iliana Atanassova	Сабина Захариева/Sabina Zacharieva
Калинка Коприварова/Kalinka Koprivarova	Филип Куманов/Philip Kumanov
	Цветалина Танкова/Tsvetalina Tankova

International Scientific Board/Международен научен съвет

A. Bulatov (Moscow)/ А. Булатов (Москва)
M. Coculescu (Bucharest)/М. Кокулеску (Букурещ)
G. Erdogan (Ankara)/Г. Ердоган (Анкара)
J. Fovenyi (Budapest)/Й. Фъовени (Будапеща)
A. Isidori (Rome)/А. Изигори (Рим)
B. Karanfilski (Scopie)/Б. Каранфилски (Скопие)
P. Kendall-Taylor (Newcastle upon Tyne)/П. Кендъл-Тейлър (Нюкастъл на Тайн)
G. Krassas (Thessaloniki)/Г. Красас (Солун)
J. H. Lazarus (Cardif)/ Дж. Лазарус (Кардиф)
E. Nieschlag (Munster)/ Е. Нишлаг (Мюнстер)
S. Refetoff (Chicago)/ С. Рефетов (Чикаго)
M. Serrano Rios (Madrid)/ М. Серрано Риос (Магриг)

Том XXIII / Volume XXIII

Съдържание

Обзори

- **Робева, Ралица Н., Милчева, Бойка А., Еленкова, Атанаска П., Захариева, Сабина З.**
Метаболитен синдром и качество на живот – факти и загадки 179
- **Нанкова, Анелия Б., Еленкова, Атанаска П., Захариева, Сабина З.**
Субклиничен хиперкортизолемия при пациенти с хипофизарни инциденталомии 187

Оригинални статии

- **Станчев, Павел Е., Орбецова, Мария М., Терзиева, Дора Д., Давчева, Деляна М., Колева, Даниела Ив., Илиев, Димитър А., Петров, Сава В., Консулова, Петя Сп.**
Серумни нива на инкретинови хормони и връзката им с атерогенни индекси при жени с метаболитен синдром 193
- **Тотомирова, Цветелина Ц., Арнауцова, Мила В., Григоров, Недялко Б.**
Информативност на гликирания хемоглобин (HbA_{1c}) като средство за оценка на дългосрочния контрол при захарен диабет тип 2 при различни терапевтични схеми 207
- **Борисова, Анна-Мария Ив., Влахов, Йордан Д., Цветанова, Бояна Т., Маркова, Адрияна К., Моллова, Екатерина В.**
Честота и характеристика на нарушения глюкозен толеранс при болни с метаболитен синдром (анализ на популацията в една болница за една година) 217

Указания за авторите

230

Journal **Endocrinologia** volume XXIII, number 4/2018

Contents

Reviews

- **Robeva, Ralitsa N., Milcheva Boika A., Elenkova, Atanaska P., Zacharieva, Sabina Z.**
Metabolic Syndrome and Quality of Life – Facts and Mysteries 179
- **Nankova, Anelia B., Elenkova, Atanaska P., Zacharieva, Sabina Z.**
Subclinical Hypercortisolism in Patients with Pituitary Incidentalomas 187

Original articles

- **Stanchev, Pavel E., Orbetzova, Maria M., Terzieva, Dora D, Davcheva, Delyana M., Koleva, Daniela Iv., Iliev, Dimitar A., Petrov, Sava V., Konsulova, Petya Sp.**
Serum Levels of Incretin Hormones and Their Relationship with Atherogenic Indices in Women with Metabolic Syndrome 200
- **Totomirova, Tzvetelina Tz., Arnaudova, Mila V., Grigorov, Nedyalko B.**
Reliability of Glycated Haemoglobin (HbA_{1c}) in Assessment of Long-term Control of Type 2 Diabetes Mellitus in Different Therapeutic Regimens 212
- **Borissova, Anna-Maria I., Vlahov, Jordan D., Cvetanova, Boyana T., Markova, Adriana K., Mollova, Ekaterina V.**
Frequency and Characteristics of Impaired Glucose Tolerance in Patients with Metabolic Syndrome (population analysis at one hospital for one year) 223

Instructions to authors

230



Метаболитен синдром и качество на живот – факти и загадки

Робева, Ралица Н., Милчева, Бойка А., Еленкова, Атанаска П.,
Захариева, Сабина З.

УСБАЛЕ „Акад. Ив. Пенчев“, Клиничен център по ендокринология и геронтология,
Медицински Факултет, Медицински Университет, София

Metabolic Syndrome and Quality of Life – Facts and Mysteries

Robeva, Ralitsa N., Milcheva Boika A., Elenkova, Atanaska P., Zacharieva, Sabina Z.

USHATE „Acad. Iv. Penchev“, Clinical Centre for Endocrinology and Gerontology,
Medical Faculty, Medical University, Sofia

Резюме

Метаболитният синдром (МС) е състояние, свързано със сериозни сърдечно-съдови усложнения, но в последните години все повече се акцентира и върху неговата роля по отношение на психо-емоционалните характеристики и свързаното със здравето качество на живот (Health related quality of life – HRQoL) при пациентите. Понастоящем са разработени редица общи въпросници за оценка на HRQoL, като са налице и специфични инструменти, използвани при болни със затлъстяване и захарен диабет тип 2. Специфични въпросници за оценка на HRQoL при пациентите с МС, обаче, все още не се използват в клиничната практика, което би могло да се отрази на получените заключения.

Почти всички проведени проучвания показват влошено качество на живот при лицата с МС в сравнение със здравите лица, като разликите са най-съществени при жените в репродуктивна възраст. Съществуват, обаче, редица противоречия и нерешени въпроси – например, дали МС сам по себе си може да влоши качеството на живот или по-лошите показатели за HRQoL се определят от други фактори като степен на затлъстяване, наличие на депресия, социо-демографски особености и съпътстващи заболявания. Понастоящем не е достатъчно проучена ролята на различните модулиращи фактори, включително имунологични и невро-ендокринни, които биха могли да повлияят качеството на живот при пациентите с МС. Оскъден е и броят на дългосрочните проучвания, оценяващи свър-

Abstract

The association between metabolic syndrome (MS) and serious cardiovascular complications is widely known, but in recent years, its additional role in terms of both a psycho-emotional and health-related quality of life of patients (HRQoL) has been increasingly discussed. A variety of HRQoL questionnaires have been developed including specific tools for obese patients and patients with type 2 diabetes mellitus. However, specific HRQoL questionnaires, which could influence the conclusions reached, for MS patients in clinical practice have not been developed.

Almost all studies have shown lower quality of life scores in individuals with MS compared to healthy subjects, with differences being most significant among women of reproductive age. However, it has not been established if the MS per se could affect the quality of life since the lower HRQoL might be determined by other factors such as obesity, depression, socio-demographic features and concomitant illnesses. At present, the role of various modulating factors, including immunological and neuroendocrine disturbances that could affect the MS QoL is not sufficiently studied. The number of long-term studies assessing health-related quality of life after lifestyle changes, medication therapy or bariatric surgery is also sparse.

Further longitudinal studies are needed to clarify the relationships between MS and HRQoL taking into consideration the role of all potentially modulating factors and therapeutic regimens.

заното със здравето качество на живот след трайна промяна в стила на живот, медикаментозна терапия или бариатрична хирургия.

Необходими са нови лонгитудинални проучвания, които да изяснят връзката между МС и HRQoL, отчитайки ролята на всички потенциално модулиращи фактори и терапевтични схеми.

Ключови думи:

качество на живот, HRQoL, метаболитен синдром, затлъстяване.

Key words:

quality of Life, HRQoL, metabolic syndrome, obesity.

Метаболитният синдром (МС) представлява комплекс от взаимно свързани рискови фактори, които многократно увеличават вероятността за развитие на захарен диабет тип 2 и сърдечно-съдови заболявания. Основните рискови фактори включват абдоминално затлъстяване, възлехидратни нарушения, дислипидемия, артериална хипертония, повишена склонност към тромбоемболиоза и хронично проинфламаторно състояние (1, 2). Наред със сериозните чисто медицински усложнения на синдрома, в последните години все повече се акцентира и върху неговата роля по отношение на психо-емоционалните характеристики и качеството на живот при пациентите (Quality of Life - QoL). Основната причина за това е необходимостта от разглеждане на здравето като комплекс от физическо, психическо и социално благодеяние, а не само като отсъствие на болест, съгласно общоприетото определение на СЗО (<http://www.who.int>).

Качество на живот – дефиниция и методика за определяне

Концепцията за качество на живота се развива от средата на миналия век успоредно с увеличаването на продължителността на живота и стремежа за постигане на все повече години в добро здраве за населението. Тъй като качеството на живот е преди всичко субективно понятие, в литературата съществуват значителни спорове за това, каква трябва да бъде неговата обективна дефиниция. Съгласно изводите на работна група на СЗО: „Качеството на живот се определя като възприятие от страна на индивидите относно тяхната позиция в живота в контекста на културната и ценностната система, в които те живеят, и във взаимовръзка с техните цели, очаквания, стандарти и опасения. Това е широкообхватна концепция, която зависи комплекс-

но от физическото здраве на индивидите, тяхното психологическо състояние, личните им вярвания, социалните взаимоотношения и взаимоотношенията със специфични особености на средата им„ (3). Една много по-опростена дефиниция предлага Националният раков институт на САЩ, според която под качество на живот се разбира „Цялостното удоволствие от живота“ (<https://www.cancer.gov>). Свързаното със здравето качество на живот (Health related quality of life - HRQoL) е по-тясна концепция, която обхваща здравните аспекти, влияещи върху качеството на живот. На индивидуално ниво HRQoL включва възприятията за физическо и психическо здраве, както и свързаните с тях други фактори – включително здравни рискове и условия, функционално състояние, социална подкрепа и социално-икономически статус (4).

При оценка на HRQoL се препоръчва използването на общи и специфични за отделните заболявания инструменти, като сред най-широко използваните общи въпросници са 36-Item Short Form Survey (SF-36) и Euro QoL (EQ-5D) (5). Въпросникът SF-36 измерва осем скали: физическо функциониране, физически ролети дейности, болка в тялото, общо здравословно състояние, жизненост, социално функциониране, емоционална роля и ментално здраве. Чрез анализ на компонентите може да се определят два основни показателя: *общ физически компонент*, като обобщение на резултатите при оценка на първите четири изброени физически скали, както и *общ психически компонент*, включващ сумарна оценка на останалите четири психични скали (6). EQ-5D е друг стандартизиран инструмент за оценка на HRQoL разработен от EuroQoL Group. EQ-5D включва описателна система, съставена от пет направления – мобилност, способност за полагане на самостоятелни грижи за себе си, способност за осъществяване на обичайни активности,

усещане за болка/дискомфорт, както и чувство за тревожност и/или депресия. В инструмента е включена и вертикална визуална аналогова скала (EQ VAS), като възможност за количествена оценка на здравното състояние според личната преценка на пациента (<https://euroqol.org/eq-5d-instruments>).

По отношение на специфичните инструменти – понастоящем са разработени няколко въпросници за оценка качеството на живот, свързано със здравето при пациенти със затлъстяване. Първият от тях – *Въпросник за влияние на теглото върху качеството на живот* (The Impact of Weight on Quality of Life questionnaire – IWQoL) е създаден специално за пациенти с умерено и тежко затлъстяване. Той може да оцени няколко аспекта, които обезтене пациенти преценяват като особено значими за HRQoL: здраве, социални/интерперсонални взаимоотношения, работа, мобилност, самооценка, сексуален живот, ежедневни активности и комфорт с храната. Оригиналният IWQoL включва 74 въпроса, поради което е създадена и съкратена версия за по-удобно приложение в клиничната практика с 31 въпроса – *IWQoL-Lite* (7). Впоследствие са разработени и други инструменти като например *въпросник на Moorehead-Ardelt II*, предназначен най-вече за оценка на промените в качеството на живот при обезни пациенти след бариатрична хирургия (8). HRQoL е подробно проучвано при пациентите със захарен диабет тип 2, като понастоящем са разработени най-малко 14 специфични инструменти за оценка качеството на живот в тази група (9). Българската версия на *Audit of Diabetes Dependent QoL, ADDQoL-19* е използвана за оценка на HRQoL у сред български пациенти със захарен диабет тип 2 (10). По отношение на другите компоненти на метаболитния синдром като артериална хипертония, дислипидемия и предиабет наличието на инструменти, оценяващи HRQoL е ограничено, поради което се използват предимно общи въпросници. За момента липсват валидирани и широко разпространени специфични инструменти за оценка качеството на живот, свързано със здравето при пациентите с метаболитен синдром.

Затлъстяване и HRQoL

Очакваната връзка между затлъстяването и влошено HRQoL се потвърждава от редица проучвания в различни етнически групи. Повечето данни, получени в популации от Европа и Северна Америка, демонстрират ясна отрицателна асоциация между степента на затлъстяване и

влошеното качество на живот (11, 12). Мета-анализ върху данните на над 43 000 възрастни индивиди показва, че участниците със затлъстяване III степен имат значително по-лошо качество на живот по отношение както на физическите, така и на менталните компоненти на въпросниците, докато при по-слабо изразеното затлъстяване влошаването на HRQoL е за сметка само на физическите аспекти (13). Следва да се подчертае обаче, че в някои Арабски и Азиатски страни тези асоциации не са толкова изразени, което акцентира върху субективната страна на усещането за здраве и удовлетвореност от живота (14, 15). Ясно е, че съществуват културни, етнически и полови различия по отношение очакванията към физиката на жените и мъжете, което съответно обуславя различна толерантност към физическите несъвършенства, включително и към затлъстяването. Различната стигма спрямо обезитетата в отделните общества би могла да повлияе самооценката на участниците в отделните проучвания (16).

Мъжете като цяло показват значително по-високи стойности при оценка качеството на живот в сравнение с жените, като се отличават с по-високи показатели за физическото функциониране и самооценка, както и с по-слаба чувствителност към свързания със затлъстяването социален дистрес. Афро-Американците показват по-добра HRQoL оценка в сравнение с индивидите от бялата раса независимо от пола. Социалната стигма, свързана със затлъстяването е основният фактор, който влошава качеството на живот при жените от бялата раса, докато за Афроамериканките най-важна в този аспект е сексуалната дисфункция (17).

Въпреки многото изследвания, доказващи връзката между затлъстяването и HRQoL, малко от тях си поставят за цел да проучат подлежащите биологични и социални механизми, както и ролята на пола и възрастта. Вероятно затлъстяването влошава пряко качеството на живот при жените, докато при мъжете връзката е непряка и зависи най-вече от развитието на съпътстваща затлъстяването патология (18, 19). Голямо Канадско лонгитудинално проучване показва, че с възрастта качеството на живот спада, като промените също са полово-специфични. При мъжете намаляването на субективното усещане за щастие не зависи от това дали индивидите са с нормално или наднормено тегло. Обратно, при жените увеличаването на телесното тегло (особено при индекс на телесна маса ≥ 35 kg/m²) може да доведе до прогресивен спад в качеството на живот (20). Половата дихотомия в субективната оценка за удовлетвореност

от живота вероятно се корени в съществени-те психологически и невро-ендокринни различия между двата пола, както и в особеностите на тяхната социална роля.

Метаболитен синдром и HRQoL

Като се има предвид, че затлъстяването е важен, а според някои дефиниции – дори задължителен компонент на МС (21), може да се предположи, че наличието на МС аналогично може да се свърже с нарушено качество на живот при пациентите. В литературата съществуват убедителни данни, че пациентите с МС наистина страдат от влошено качество на живот в сравнение със здравата популация (22, 23). Според повечето, но не всички проучвания МС влошава в по-голяма степен качеството на живот у жените отколкото у мъжете (24-26). Това може да е една от причините, поради които жените търсят здравна помощ за метаболитните си нарушения по-често и в по-ранен етап в сравнение с мъжете (27). Голямо проучване, проведено в Техеран, показва, че с увеличаване броя на компонентите, включени в дефиницията за МС качеството на живот у жените прогресивно се влошава (25). Данните в същата популация сочат, че жените с МС в репродуктивна възраст имат значително по-лоши резултати при оценка на физическото функциониране, физическата роля и общото здравословно състояние в сравнение с жените без синдрома. За разлика от тях, обаче, постменопаузалните жени с МС показват различия само по отношение на усещането за болка при сравнение с останалите участнички. Въпреки че показателите за качество на живот като цяло са по-ниски при постменопаузалните жени в сравнение с участничките в репродуктивна възраст, се оказва, че МС се отразява много по-лошо върху HRQoL на по-младите жени, отколкото след менопауза (28). Аналогично, изследване на възрастни хора в Тоскана сочи, че МС не се отразява неблагоприятно върху качеството на живот на участничките в третата възраст, а при мъжете над 80 години наличието на МС гаже се асоциира със значимо по-добро качество на живот (29). Следователно не само полът, но и възрастта може да модулират личната оценка за удовлетвореност от живота при пациенти с МС.

Понастоящем не е ясно, дали връзката между МС и влошеното качество на живот се опосредства само от затлъстяването или са налице и други фактори. При сравнение между метаболитно здрави обезни пациенти и пациенти с МС Donini и сътр. не намират разлика в показателите за качество на живот между двете групи.

Изследваните метаболитно здрави пациенти, обаче, са набирани в клинични условия, т.е. сред хора, които активно са търсели лечение на затлъстяването и са имали сравнима степен на обездвижване и субклинично възпаление с тези при пациентите с МС (30). Следователно, получените изводи не може да се приемат за валидни в общата популация пациенти със затлъстяване. Независимо от тези ограничения, редица други проучвания аналогично намират, че МС сам по себе си не влошава качеството на живот, а по-лошите показатели за HRQoL вероятно се определят от други фактори като затлъстяване, депресия, социо-демографски особености и съпътстващи заболявания (26, 31, 32). Получените са, обаче, и противоположни резултати. Едно от най-мощабните проучвания върху над 13 000 пациенти показва, че по-голям процент обезни пациенти с МС показват влошено качество на живот в сравнение със също толкова обезни пациенти без МС (33). Различията между проучванията може да се дължат на различните включващи и изключващи критерии, използвани в изследванията, различните дефиниции за МС, както и различните контролиращи фактори, включвани или не при изграждане на статистическите модели, като например възраст, пол, социално положение, семейно положение, финансов статус, психически нарушения и коморбидност (Фигура 1). Следва да се отбележи също, че при сравнение на пациенти с МС и контролна група разликите в качеството на живот са много по-отчетливо видими при използване на специфични за обезитет въпросници, отколкото на общи инструменти за оценка на HRQoL (34). Липсата на специфични за МС въпросници е основен лимитиращ фактор за всички провеждани до момента проучвания по темата.

Данните в литературата показват, че качеството на живот при пациентите с МС може да бъде модулирано от психо-социалните фактори, особено в условия на хроничен стрес (31, 35). Много по-слабо проучена, обаче, е ролята на имунологичните и невро-ендокринните фактори. Според Slagter и сътр. повишените нива на С-реактивен протеин частично опосредстват връзката между МС и влошеното качество на живот (33). Хроничното възпаление може да влоши качеството на живот при пациенти с различни диагнози, като от една страна това се дължи на по-голямата честота на съпътстващи заболявания, а от друга – на психо-емоционалните последици от продължителното страдание (36). В допълнение, хроничното възпаление се свързва с множество невроендокринни промени, сред които инсулинова резистентност и нарушения

Фигура 1. Модел на взаимоотношенията между метаболитния синдром и качеството на живот.



в кортизоловата секреция (37). Понастоящем ролята на хипоталамо-хипофизно-адреналната секреция върху качеството на живот при пациенти с obezитет и МС не е проучена подробно. Според някои автори високо нормалният свободен уринен кортизол може да се свърже с по-добро качество на живот (38). Повишената физическа активност при възрастни хора също така предизвиква значимо подобрение в качеството на живот наред с леко повишение на кортизолите нива (39). Необходими са допълнителни проучвания, които да изяснят връзката между надбъбречната секреция и качеството на живот при пациенти с метаболитен синдром.

Роля на терапията за промяна в качеството на живот при пациентите с МС.

Неправилното хранене и обездвижването са сред основните причини за развитие на МС, поради което първата и основна стъпка за неговото лечение е постигането на трайна промяна в начина на живот на пациентите (1). Установяването на здравословни навици за хранене и спорт при индивидите с МС може не само да подобри метаболитните показатели, но и да повлияе

благоприятно тяхното удовлетворение от живота. Показателите за HRQoL са по-добри при пациентите с МС, които извършват редовни физически натоварвания, отколкото при тези без системна двигателна активност, като редовните разходки се отразяват благоприятно най-вече на EQ-5D компонентите мобилност и способност за полагане на самостоятелни грижи за себе си (40). Аналогично, лонгитудиналните проучвания сочат, че интензивната промяна в стила на живот дори само за три месеца може да доведе до значима редукция на телесното тегло, подобряване на депресивната симптоматика и качеството на живот при пациентите с МС (41, 42). Въпреки че промяната в стила на живот е най-простият, безопасен и евтин метод за лечение както на затлъстяването, така и на МС, много пациенти никога не успяват да избягат от нездравословните си навици. В такъв случай може да се приложи медикаментозна терапия. Проучванията демонстрират значим положителен ефект на някои медикаменти за отслабване като liraglutide и naltrexon/bupropion върху качеството на живот на пациентите с obezитет (43, 44). Обратно, приложението на метформин в доза 1500 мг/дневно при затлъстели пациенти

на средна възраст с предиабет не води до значимо подобрене на качеството на живот след тригодишно проследяване. Изключение правят само болните, постигнали редуция на тегло с над 7% на фона на терапия с метформин, които показват значимо по-добра оценка по отношение на физическата си функция, общото усещане за здраве и болковата симптоматика в сравнение с пациентите, които са напълнели в хода на проследяването (45).

В последните години все повече се увеличава броя на хората с екстремно затлъстяване и висок сърдечно-съдов риск, при които промяната в стила на живот и медикаментозната терапия са недостатъчно ефективни. Тази група пациенти са основен обект на бариатричната хирургия, която все повече навлиза в клиничната практика. Редица проучвания имат за цел да установят дълготрайните ефекти от този тип хирургични интервенции, включително тяхното влияние върху промените в качеството на живот на болните. Данните сочат, че физическите компоненти на SF-36 се подобряват още на третия месец след провеждане на Roux-en-Y гастрален байпас, като достигат средните нива за здрави хора. Промяната в удовлетвореността от физическото здраве е свързана както с намаляването на телесното тегло, така и с подобрене на съпътстващите заболявания, докато менталният компонент на SF-36 не показва промени (46). Резултатите се запазват при голяма част от пациентите, като според френско проучване 62% от индивидите, подложени на бариатрична хирургия, показват подобро качество на живот след 6 годишно проследяване. Същевременно при значителен процент от болните се установява ремисия по отношение на съпътстващите метаболитни заболявания, както и намалена честота на сънната апнея (47). Необходими са допълнителни изследвания, които да проследят в още по-дългосрочен план ефектите на медикаментозната терапия и бариатричната хирургия върху качеството на живот при пациентите с безитет и метаболитни нарушения.

Заключение

HRQoL е не само субективен маркер за удовлетвореност от здравното състояние, но и обективен предиктор за краткосрочна и дългосрочна смъртност, поради което неговата оценка при пациенти с МС би подпомогнала усилията за предотвратяване на потенциалните усложнения (48). Понастоящем, обаче, съществуват редица неясноти по отношение на връзката между МС и HRQoL. Не е известно дали промените в качеството на живот са резултат от развитието на МС, следствие на някой отделен негов компонент или само съпътстващ фактор (49). Не е проучена ролята на имунологичните и невро-ендокринни фактори, които биха могли да повлияят качеството на живот при пациентите с МС. Оскъден е броят на дългосрочните проучвания, оценяващи качеството на живот след трайна промяна в стила на живот, медикаментозна терапия или бариатрична хирургия. Не е известно също, дали използваните общи въпросници за качество на живот може да идентифицират адекватно различията или е необходимо разработване на специфични за МС инструменти. Необходими са нови лонгитудинални проучвания, които да изяснят връзката между МС и HRQoL, отчитайки ролята на всички потенциално модулиращи фактори и терапевтични схеми. Ранната комплексна оценка на физическите и психо-социалните аспекти на МС може да допринесе за изработването на нови стратегии за превенция на това социално значимо състояние, като намали и неговата икономическа тежест върху обществото.

Авторите изказват своята искрена благодарност за предоставеното финансиране на проект с вх. №7683/21.11.2017 по конкурс „Грант – 2018“, договор № Д 112/03. 05. 2018 на Медицински Университет, София.

1. Работна група към БИМС. Консенсус на Българския институт „Метаболитен синдром“ за поведение при метаболически синдром. *Наука Ендокринология* 2010; 2: 53-70.
2. Grundy SM, Cleeman J, Daniels SR, Donato K, Eckel R et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement: Executive Summary. *Circulation* 2005; 112: 285-290.
3. WHOQoL Group. Measuring quality of life: the World Health Organization Quality of Life instruments (*the WHOQOL-100 and the WHOQOL-BREF*). 1997. <http://www.who.int/>
4. Zubritsky C, Abbott KM, Hirschman KB, Bowles KH, Foust JB, Naylor MD. Health-related Quality of Life: Expanding a conceptual framework to include older adults who receive long-term services and supports. *Gerontologist* 2013; 53(2):205-210.
5. O,Boyle CA. Measuring the quality of later life. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1997; 352(1363):1871-1879.
6. Lins L, Carvalho FM. SF-36 total score as a single measure of health-related quality of life: Scoping review. *SAGE Open Med* 2016; 4:2050312116671725.
7. Kolotkin RL, Crosby RD, Kosloski KD, Williams GR. Development of a brief measure to assess quality of life in obesity. *Obes Res* 2001; 9(2):102-111.
8. Moorehead MK, Ardel-Gattinger E, Lechner H, Oria HE. The validation of the Moorehead-Ardelt Quality of Life Questionnaire II. *Obes Surg* 2003;13: 684-692.
9. Levterova BA, Dimitrova DD, Levterov GE, Dragova EA. Instruments for disease-specific quality-of-life measurement in patients with type 2 diabetes mellitus - a systematic review. *Folia Med (Plovdiv)* 2013; 55(1):83-92.
10. Levterova BA, Orbetzova MM, Dimitrova DD, Levterov GE. Impact of long-term complications on Health-Related Quality of Life in patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocrinologia* 2018; 23(1):48-53.
11. Audureau E, Pouchot J, Coste J. Gender-related differential effects of obesity on Health-Related Quality of Life via obesity-related comorbidities: a mediation analysis of a French Nationwide Survey. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2016; 9(3):246-256.
12. Lynch CP, McTigue KM, Bost JE, Tinker LF, Vitolins M, Adams-Campbell L, Sarto GE, Hays-Grudo J, Manson JE, Kuller LH. Excess weight and physical health-related quality of life in postmenopausal women of diverse racial/ethnic backgrounds. *J Womens Health (Larchmt)* 2010; 19(8):1449-1458.
13. 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 (Silver Spring)* 2013; 21(3):E322-327.
14. Zhu Y, Wang Q, Pang G, Lin L, Origasa H, Wang Y, Di J, Shi M, Fan C, Shi H. Association between body mass index and health-related quality of life: The „Obesity Paradox“ in 21,218 adults of the Chinese general population. *PLoS One* 2015; 10(6):e0130613.
15. Boodai SA, Reilly JJ. Health related quality of life of obese adolescents in Kuwait. *BMC Pediatr* 2013;13:105.
16. Pimenta FB, Bertrand E, Mograbi DC, Shinohara H, Landeira-Fernandez J. The relationship between obesity and quality of life in Brazilian adults. *Front Psychol* 2015; 6: 966.
17. Wee CC, Davis RB, Chiodi S, Huskey KW, Hamel MB. Sex, race, and the adverse effects of social stigma vs. other quality of life factors among primary care patients with moderate to severe obesity. *J Gen Intern Med* 2015; 30(2):229-235.
18. 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.
19. Park S. Pathways linking obesity to health-related quality of life. *Qual Life Res* 2017; 26(8):2209-2218.
20. Garner RE, Feeny DH, Thompson A, Bernier J, McFarland BH, Huguet N, Kaplan MS, Orpana H, Ross NA, Blanchard C. Bodyweight, gender, and quality of life: a population-based longitudinal study. *Qual Life Res* 2012; 21(5):813-825.
21. International Diabetes Federation The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. www.idf.org
22. Ford ES, Li C. Metabolic syndrome and health-related quality of life among U.S. adults. *Ann Epidemiol* 2008; 18(3):165-171.
23. Park SS, Yoon YS, Oh SW. Health-related quality of life in metabolic syndrome: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2005. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 91(3):381-388.
24. Sohn YJ, Sohn HS, Kwon JW. Gender differences among middle-aged Koreans for health-related quality of life related to metabolic syndrome. *Qual Life Res* 2011; 20(4):583-592.
25. Amiri P, Hosseinpanah F, Rambod M, Montazeri A, Azizi F. Metabolic syndrome predicts poor health-related quality of life in women but not in men: Tehran Lipid and Glucose Study. *J Womens Health (Larchmt)* 2010; 19(6):1201-1207.
26. Saboya PP, Bodanese LC, Zimmermann PR, Gustavo AS, Macagnan FE, Feoli AP, Oliveira MS, Chieza LF. Association between metabolic syndrome and quality of life. *Sci Med* 2016; 26(3): ID23184.
27. Levinger I, Goodman C, Hare DL, Jerums G, Selig S. Functional capacity and quality of life in middle-age men and women with high and low number of metabolic risk factors. *Int J Cardiol* 2009; 133(2):281-283.
28. 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.
29. Laudisio A, Marzetti E, Antonica L, Pagano F, Vetrano DL, Bernabei R, Zuccalà G. Metabolic syndrome and quality of life in the elderly: age and gender differences. *Eur J Nutr* 2013; 52(1):307-316.
30. Donini LM, Merola G, Poggiogalle E, Lubrano C, Gnessi L, Mariani S, Migliaccio S, Lenzi A. 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.
31. Vetter ML, Wadden TA, Lavenberg J, Moore RH, Volger S, Perez JL, Sarwer DB, Tsai AG. Relation of health-related quality of life to metabolic syndrome, obesity, depression, and comorbid illnesses. *Int J Obes* 2011; 35(8):1087-1094.
32. Lee YJ, Woo SY, Ahn JH, Cho S, Kim SR. Health-related quality of life in adults with metabolic syndrome: the Korea national health and nutrition examination survey, 2007-2008. *Ann Nutr Metab* 2012; 61(4):275-280.
33. Slaughter 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.
34. Han JH, Park HS, Shin CI, Chang HM, Yun KE, Cho SH, Choi EY, Lee SY, Kim JH, Sung HN, Kim JH, Choi SI, Yoon YS, Lee ES, Song HR, Bae SC. Metabolic syndrome and quality of life (QOL) using generalised and obesity-specific QOL scales. *Int J Clin Pract* 2009; 63(5):735-741.
35. Hjellset VT, Ihlebæk CM, Bjørge B, Eriksen HR, Høstmark AT. Health-Related Quality of Life, subjective health complaints, psychological distress and coping in pakistani immigrant women with and without the metabolic syndrome: the innvadiab-DEPLAN study on Pakistani immigrant women living in Oslo, Norway. *J Immigr Minor Health* 2011; 13(4):732-741.
36. Nowakowski AC. Chronic inflammation and quality of life in older adults: a cross-sectional study using biomarkers to predict emotional and relational outcomes. *Health Qual Life Outcomes* 2014; 12:141.
37. Straub RH. Interaction of the endocrine system with inflammation: a function of energy and volume regulation. *Arthritis Res Ther* 2014; 16(1):203.
38. 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.
39. Mura G, Cossu G, Migliaccio GM, Atzori C, Nardi AE, Machado S, Carta MG. Quality of life, cortisol blood levels and exercise in older adults: results of a randomized controlled trial. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2014; 10:67-72.

References

40. Oh SH, Son SH, Kang SH, Kim DK, Seo KM, Lee SY. Relationship between types of exercise and quality of life in a Korean metabolic syndrome population: a cross-sectional study. *Metab Syndr Relat Disord* 2017; 15(4):199-205.
41. Wang Q, Chair SY, Wong EM. The effects of a lifestyle intervention program on physical outcomes, depression, and quality of life in adults with metabolic syndrome: A randomized clinical trial. *Int J Cardiol* 2017; 230:461-467.
42. Jahangiry L, Montazeri A, Najafi M, Yaseri M, Farhangi MA. An interactive web-based intervention on nutritional status, physical activity and health-related quality of life in patient with metabolic syndrome: a randomized-controlled trial (The Red Ruby Study). *Nutr Diabetes* 2017; 7(1):e240.
43. Bays H, Pi-Sunyer X, Hemmingsson JU, Claudius B, Jensen CB, Van Gaal L. Liraglutide 3.0 mg for weight management: weight-loss dependent and independent effects. *Curr Med Res Opin* 2017; 33(2):225-229.
44. Kolotkin RL, Chen S, Klassen P, Gilder K, Greenway FL. Patient-reported quality of life in a randomized placebo-controlled trial of naltrexone/bupropion for obesity. *Clin Obes* 2015; 5(5):237-244.
45. Florez H, Pan Q, Ackermann RT, Marrero DG, Barrett-Connor E, Delahanty L, Kriska A, Saudek CD, Goldberg RB, Rubin RR. Diabetes Prevention Program Research Group. Impact of lifestyle intervention and metformin on health-related quality of life: the diabetes prevention program randomized trial. *J Gen Intern Med* 2012; 27(12):1594-1601.
46. Julia C, Ciangura C, Capuron L, Bouillot JL, Basdevant A, Poitou C, Oppert JM. Quality of life after Roux-en-Y gastric bypass and changes in body mass index and obesity-related comorbidities. *Diabetes Metab* 2013; 39(2):148-154.
47. Chuffart E, Sodji M, Dalmay F, Iannelli A, Mathonnet M. Long-term results after sleeve gastrectomy for gastroesophageal reflux disease: a single-center French study. *Obes Surg* 2017; 27(11):2890-2897.
48. 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.
49. Saboya PP, Bodanese LC, Zimmermann PR, Gustavo AS, Assumpção CM, Londero F. Metabolic syndrome and quality of life: a systematic review. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. 2016; 24:e2848.

Address for correspondence:

▲-р Ралица Робева

КЦЕГ, УСБАЛЕ „Акад. Ив. Пенчев“,
МФ, Медицински Университет, София,
ул. Здраве 2, София 1431,
e-mail: rali_robewa@yahoo.com

Ralitsa Robeva, MD, PhD,

Clinical Center of Endocrinology and
Gerontology, USHATE „Acad. Iv. Penchev“,
Medical Faculty, Medical University, Sofia,
2, Zdrave Str., 1431 Sofia
e-mail: rali_robewa@yahoo.com

Субклиничен хиперкортизолизъм при пациенти с хипофизарни инциденталомии

Нанкова, Анелия Б., Еленкова, Атанаска П., Захариева, Сабина З.

Клиничен център по ендокринология и геронтология, Медицински университет, София

Subclinical Hypercortisolism in Patients with Pituitary Incidentalomas

Nankova, Anelia B., Elenkova, Atanaska P., Zacharieva, Sabina Z.

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology, Medical University, Sofia

Резюме

Субклиничният хиперкортизолизъм (СХ) е патологично състояние, което се характеризира с биохимични и хормонални данни за хиперкортизолизъм при липса на клинични симптоми, характерни за класическия синдром на Кушинг. Дели се основно на 2 форми- АКТХ-зависима (хипофизарна) и АКТХ-независима (надбъбречна). АКТХ-зависимата форма или субклиничната болест на Кушинг (СБК) се характеризира с лека автономна секреция на АКТХ и обикновено се открива в случаите на диагностично уточняване за хормонална свръхсекреция на хипофизарни инциденталомии (ХИ). На практика системен скрининг за субклиничен АКТХ-зависим хиперкортизолизъм не се препоръчва в съвременните гайдайки, поради противоречивите данни относно епидемиологичната и клинична значимост на това състояние. СХ основно се свързва с надбъбречните инциденталомии, при които честотата достига 30%. Според оскъдните литературни данни честотата на СБК при болни с ХИ се оценява на около 5%, т.е. значително по-висока от до скоро предполагаемата. Загълбочаването на познанията за СХ е важно, тъй като пациентите показват болестност, смъртност и хронични усложнения съпоставими с тези при болните с изявен синдром на Кушинг. Най-честите съпътстващи заболявания (артериална хипертония, инсулинова резистентност, захарен диабет тип 2, затлъс-

Abstract

Subclinical hypercortisolism (SH) is a pathological condition with a mild chronic increase in cortisol secretion without specific signs and symptoms of overt Cushing's syndrome. It is divided into two forms: ACTH-dependent (pituitary) and ACTH-independent (adrenal). The ACTH-dependent SH or subclinical Cushing's disease (SCD) is characterized by a mild autonomous secretion of ACTH and is diagnosed when estimating the hormonal secretion of a pituitary incidentaloma (PI). In fact, systematic screening is not presently recommended due to the current limited available data on the epidemiological and clinical relevance of this condition in patients with PIs. SH is more predominantly associated with adrenal incidentalomas where its prevalence reaches 30% of all cases. According to the sparse literature data, the incidence of SCD in patients with pituitary incidentalomas is estimated to be around 5%, i.e. considerably higher than previously assumed. Expanding our knowledge of SH is important because patients show morbidity, mortality, and chronic complications comparable to those with overt Cushing's syndrome. The most common concomitant disorders (arterial hypertension, insulin resistance, diabetes mellitus type 2, obesity, osteoporosis) show either a complete reversal or

тяване, остеопороза) в голяма част от случаите показват пълно или частично обратно развитие след навреме поставена диагноза и подходящо терапевтично поведение.

При голяма част от пациентите със СБК се прилага медикаментозно лечение. Трансфеноидалната аденомектомия, от друга страна, е метод на избор при пациенти с обусловени от хиперкортизолизма заболявания. Все още липсва единно становище по отношение на терапевтичния подход, честотата и продължителността на проследяване на тези болни.

Ключови думи:

синдром на Кушинг; субклиничен хиперкортизолизъм; хипофизарни инциденталомы

Въведение

Синдромът на Кушинг е клинично състояние, което се дължи на продължителна супрафизиологична секреция на кортизол и се характеризира със загуба на нормалния механизъм на отрицателна обратна връзка на хипоталамо-хипофизарно-надбъбречната ос и на нормалния генонощен ритъм на кортизоловата секреция (1). Според нивата на адренокортикотропния хормон (АКТХ) се разделя на 2 основни форми – АКТХ-зависим (80-85% от случаите) и АКТХ-независим (15-20%). Отделна категория се явяват т. нар. състояния на субклиничен хиперкортизолизъм (СХ), при които са налице биохимични и хормонални данни за хиперкортизолизъм при липса на клинични симптоми, характерни за класическия синдром на Кушинг (2). От своя страна СХ също може да бъде разделен на 2 форми: АКТХ-зависима (хипофизарна) и АКТХ-независима (надбъбречна). АКТХ-зависимата форма или субклиничната болест на Кушинг (СБК) се характеризира с умерено изразена автономна секреция на АКТХ, т.е. свръхсекреция, неповлияваща се на хипоталамо-хипофизарната регулация. Обикновено се открива в хода на диагностично уточняване на хипофизарни инциденталомы (ХИ) (3,4). Патогенезата на тази субклинична форма не е напълно изяснена, но е известно, че е налице автономна секреция на АКТХ, която е по-слабо изразена в сравнение с изявените форми. Въпреки това тази автономна секреция е достатъчна, за да доведе до характерните за хиперкортизолизма метаболитни отклонения придружаващи заболявания, които претърпяват до голяма

a significant improvement after early establishment of the diagnosis and appropriate treatment.

The majority of patients with SCD seem to be eligible for a conservative approach. Transphenoidal adenectomy, on the other hand, may be beneficial for patients with hypercortisolism-associated comorbidities. However, there is still no consensus on the therapeutic approaches as well as the frequency and duration of follow-up of these patients.

Key words:

Cushing's syndrome; subclinical hypercortisolism; pituitary incidentalomas

степен обратно развитие след успешно приложена терапия.

В последните години СХ се свързва основно с надбъбречните инциденталомы на базата на натрупания опит по отношение на диагностиката, терапията и клиничната значимост на това състояние. Оскъдни остават данните за СБК, фокус на която е настоящият обзор.

Инциденталомы на хипофизата

Терминът инциденталом на хипофизата се отнася за хипофизарна формация, която е открита случайно при визуализиращо изследване на глава, което не е имало за цел да изследва хипоталамо-хипофизарната област. Причината за визуализиращото изследване са били оплаквания, различни от обичайните за аденоми на хипофизата. Според големината си ХИ се разделят на: микроаденоми – по-малки от 1 см и макроаденоми – с големина над 1 см. С рутинното навлизане на високочувствителни визуализиращи методи в клиничната практика през последните 3 десетилетия значително се увеличава откриваемостта на ХИ, както и възможността за окриване на малките по размери микроаденоми. Визуализиращият метод с най-висока чувствителност по отношение на хипофизарните лезии е магниторезонансната томография (МРТ). Препоръчително е всяка формация на хипофизата, открита първоначално чрез друг вид изследване, да бъде уточнена чрез МРТ с контрастно усилване и да включва фини срези през села турцика за по-точно дефиниране на структурата и разположението на аденома (5). Независимо от факта, че по-

голямата част от тези случайно установени формации са хормонално неактивни, всички пациенти с установени ХИ трябва да бъдат изследвани за:

1. Евентуална хормонална свръхпродукция от аденома;
2. Хипофункция на хипофизата;
3. Зрителни нарушения (компютърна периметрия). Според съвременните препоръки на европейската ендокринологична асоциация за диагностично поведение при ХИ от 2011 година всички пациенти с ХИ трябва да бъдат задължително изследвани в насока хиперпролактинемия и акромегалия, докато изследвания за хиперкортизолемия се предприемат само при клинична suspeция, което на практика прави невъзможно откриването на субклиничните форми (5). Независимо от това до днес остава отворен въпрос необходим ли е скрининг за субклиничен хиперкортизолемия основно поради липсата на достатъчно литературни данни, доказващи ползите от този скрининг при пациенти с ХИ.

В последните години СХ основно се свързва с надбъбречните инциденталомы, при които честотата достига до 30% от случаите (2). Именно при тези пациенти е изследвана и потвърдена високата честота на асоциираните с хиперкортизолемия метаболитни нарушения и придружаващи заболявания – артериална хипертензия (АХ), инсулинова резистентност (ИР), захарен диабет тип 2 (ЗД тип 2), затлъстяване, остеопороза, които до голяма степен търпят обратно развитие след навреме поставена диагноза и подходящо терапевтично поведение (6-8). Логично би било подобна да е картината при ХИ, при които е налице СБК.

Според оскъдния брой публикации честотата на СБК при болни с ХИ се оценява на около 5% (3,4). По-голямата част от данните идва от патоанатомични протоколи, показващи вариабилна честота на позитивните за секреция на АКТХ формации при пациенти с негативна анамнеза за хипофизарна лезия (8,9). Viirman и Saeger провеждат имунохистохимично изследване на 334 хипофизарни аденоми от аутопсионен материал и установяват 14,1% аденоми позитивни за АКТХ. Тази честота се доближава до цитираните в хисторични серии – около 15% (10).

Биохимична диагностика на СБК.

Няма утвърден алгоритъм за поставяне на диагнозата СБК. Много е малък броят на проучванията, посветени на този проблем вероятно поради изключителната сложност на изпълнението на диагностичните тестове, както и поради липсата на категорични препоръки за провеждане на им. Едни от малкото предложени критерии за поставяне на съответната диагноза са публикувани 2006 г. от група учени към японското Министърство на здравеопазването, благосъстоянието и труда (Japanese Ministry of Health, Welfare and Labour- JMHWL). Същите претърпяват ревизия през 2010 г. (Табл. 1) (3).

Като категорични случаи се дефинират изпълняващите критерии 1., 2. и 3. (всички подточки), като почти сигурни – тези, изпълняващи всички останали критерии, но без проведена катетеризация на *sinus petrosus inferior*, а като вероятни – всички, на които не са проведени диференциално диагностични тестове за изключване на ектопичен АКТХ синдром. В проучването са включени 105 пациенти с ХИ, визуализирани чрез МРТ. От тях 43 са диагностицирани с ХИ с друг тип секреция (двама с класическа БК, 17 – с акромегалия, 15 – пролактиноми), а 9 – с други тумори (краниофарингеомы, кисти на Ратке и др.). От оставащите 62 пациенти трима отговарят на диагностичните критерии за СБК, т.е. честотата възлиза на 4,8% (3). В друго проучване, включващо 68 пациенти с хипофизарни инциденталомы, Toini et al. (4) приемат следните критерии за поставяне на диагнозата СБК: Непълно потискане при експресен блокаж с 1 мг Дексаметазон (серумен кортизол в 9 часа >1,8 мкг/г) като задължителен критерий плюс поне един от следните 2 критерии: 1. Свободен уринен кортизол (СУК) > 193 нмол/24ч. (референтни стойности 28-193 нмол/24ч.) в поне две измервания; 2. Висок серумен (над 207 нмол/л за будно състояние) или слюнчен кортизол в полунощ (над 2,8 нмол/л). Псевдо-Кушинг състоянията са изключени на базата на малък блокаж с Дексаметазон с използван *cut-off* за серумен и уринен кортизол съответно 50 нмол/л и 27 нмол/л. Диференциалната диагноза с ектопичен АКТХ синдром се базира на положителни CRH тест, тест с Минирин и голям блокаж с Дексаметазон (8 мг в полунощ), при противоречиви стойности на които е прилагана катетеризация на *sinus petrosus inferior*. Честотата на СХ при това проучване е около 5% (4,4% хистологична находка и 7,3% на базата на хормоналните изследвания), т.е. значително по-голяма спрямо тази при общата популация (съответно 0-2%) (11, 12).

Таблица 1. Критерии за поставяне на диагноза СБК при пациенти с ХИ според JMHWL

1. Суспекция за СБК:
1.1. Суспекция за или категорично наличие на хипофизарен аеном от МРТ.
1.2. Нормално-високо ниво на АКТХ при нормален сутрешен кортизол.
1.3. Липса на типични симптоми и признаци за СК (луновидно лице, центрипетално преразпределение на мастната тъкан, мастна гърбица, активни стрири, тънка кожа и лесна поява на синини, проксимална миопатия).
<i>Провеждане на скринингови тестове при наличие на 1.1., 1.2. и 1.3.</i>
2. Скринингови тестове:
2.1. Непълно потискане на плазменото ниво на кортизола (>3 мкг/дл) при ниско-дозиран експресен блокаж (0,5мг Дексаметазон)
2.2. Отговор на АКТХ при тест с Минирин (>50% повишаване на плазменото ниво на АКТХ)
2.3. Висок слюнчен кортизол в полунощ (>1,5 от средното ниво за съответния използван кит)
2.4. Висок плазмен кортизол (> 5мкг/дл) в полунощ.
3. Диференциална диагноза между БК и ЕАКТХСЗ.
3.1. Потискане на плазмения кортизол (<50% от изходната стойност) при голям блокаж с дексаметазон (8 мг в полунощ).
3.2. Отговор на АКТХ при тест с CRH (>50% повишаване на плазменото ниво на АКТХ)
3.3. Наличие на хипофизарен аеном на МРТ.
3.4. Положителен резултат от катетеризация на sinus petrosus inferior.

Легенда: МРТ – магниторезонансна томография; АКТХ – адренокортикотропен хормон; СК – синдром на Кушинг; БК – Болест на Кушинг; ЕАКТХ – ектопичен АКТХ синдром

Молекулярни основи на СБК

Експресията на про-опиомеланокортина (ПОМК) от кортикотрофите в предния дял на хипофизата се регулира от различни транскрипционни фактори (ТФ). Особено значение имат Trp1 и Nur77, чието съвместно действие индуцира експресията на ПОМК (13, 14). Различни проучвания доказват значението и на двата ТФ поотделно за активиране на хипоталамо-хипофизарно-надбъбречната ос. Чрез имунохистохимично изследване (14-18). Fukuioka et al. (15) доказват, че Nur77 присъства в ядрата на всички хипофизарни тумори, асоциирани с БК, в значително по-малка степен в тези, асоциирани със СБК и липсва при хормоннесекретиращите тумори. По отношение на Trp1 не се доказва значима разлика в експресията, т.е. стига се до извода, че Nur77 е по-значимият ТФ, чиято експресия показва статистически значима разлика при различните степени на изява на хиперкортизолизъм (14). Експресията на Nur77 се индуцира от CRH и увеличава

промоторната активност за гена на ПОМК чрез свързване с Nur-регулаторен елемент (16). Синтезата и секрецията на CRH, обаче са доказано потиснати от високите кортизолови нива при БК, което подсказва съществуването и на друг, CRH-независим път, на повишена експресия на Nur77, който вероятно играе значима роля в експресията на ПОМК при БК (17). Освен това Nur77 се свързва и с глюкокортикоид регулация елемент на промотора на ПОМК и инхибира неговата експресия, т.е. налице е и глюкокортикоид-медиран механизъм на повишена експресия на ПОМК (18). Други проучвания демонстрират, че мутация в гена за убиквитин-специфичната пептидаза 8 (ubiquitin-specific peptidase 8, USP8) са често срещани при кортикотропните аеноми. Тези мутации усилват протеолитичното разцепване и каталитичната активност на USP8 (18,19). USP8 разцепване индуцира повишена активност чрез дезубиквитинизация на рецептора за епидермален растежен фактор (epidermal EGF – медираният път играе важна роля в экс-

пресията на гена за ПОМК, дори се предполага, че инхибирането на този път би могло да бъде таргет за лечение на БК (15). От друга страна активирането на промотора на гена за ПОМК от EGF изисква участък от ДНК, който включва и кодоните за Tpit/Pitx.

Клинична картина на СБК

При пациенти със СХ липсват типичните симптоми и признаци, насочващи към съответната диагноза (луновидно лице, виолетови стрии по фланговете на корема, лесна поява на подкожни хематоми, проксимална миопатия и др.). Причините за това остават неизяснени. Съществуват редица хипотези:

1. Секреция на биологично неактивен АКТХ с високо молекулярно тегло, т. нар. „Big ACTH“, включващ и някои прекурсори (РОМС, про-АКТХ) (20). Тази голяма молекула е по-ацидофилна, но е имунологично неразличима от АКТХ. Двете молекули обаче се различават при имунохистохимичното изследване.

2. Нарушена секреция на АКТХ по различни механизми (пакетиране на протейни, интрацелуларен транспорт и екзоцитоза) (21);

3. Парциален дефект в активността на ензима 11 β -хидроксистероид дехидрогеназа 1 (11 β hydroxysteroiddehydrogenase 1 – 11 β -HSD1), превръщащ неактивния кортизон в активен кортизол. Този ензим има висока експресия в кожата, поради което при понижена му функция не се наблюдават типичните кушингоидни фенотипни признаци. Същият ензим обаче е високо експресиран в мастната тъкан и черния дроб, като при пациентите с висцерален тип на отлагане на мастна тъкан е установена повишена експресия на тези ключови места. Там именно ензимът предизвиква допълнително отлагане на мастна тъкан и играе важна роля в развитието на глюкокортикоид-индуцирана инсулинова резистентност, която е в основата на патогенезата на метаболитния синдром (МС) (22). Оформя се порочен кръг и повишената активност на 11 β -HSD1 в мастната тъкан и черния дроб при СБК допринася за развитието на метаболитен синдром, който от своя страна повишава активността на ензима. Ето защо патогенетичното повлияване на това състояние чрез приложение на подходящо лечение би могло да доведе до обратно развитие на всички елементи на МС, които остават единственият типичен белег за пациентите със субклинични форми на хиперкортизолизъм. Всички тези състояния са изключително чести в общата популация и не са специфични за синдрома на

Кушинг. Тяхната едновременна изява обаче при даден пациент би могла да насочи клинициста към СХ (4). Поради данните за по-висока честота на СХ при двустранна макронодуларна хиперплазия, е уместно насочено търсене на СХ при тези болни (21,23).

Един от най-важните въпроси при СБК се отнася за хода на заболяването – прогресира ли от субклинична към класическа БК? По отношение на надбъбречните инциденталомии проучванията показват, че при повечето пациенти след достатъчно дълго проследяване, никога не се наблюдава прогресия до изявен хиперкортизолизъм (24). Няма публикувани данни за болните със СБК. В литературата се срещат единични клинични случаи, които са крайно недостатъчни, за да могат да бъдат направени генерални изводи.

Лечение

Все още липсва единно становище по отношение на терапевтичния подход, честотата и продължителността на проследяване на болните със СБК. Според оскъдните литературни данни, транссфеноидалната аденомектомия е метод на избор при пациенти със СБК, особено ако са налице съпътстващи хиперкортизолизма заболявания – метаболитен синдром, артериална хипертония, остеопороза (3, 4, 25). При голяма част от пациентите със СБК поради трудното поставяне на диагнозата и неразгърнатата симптоматика решението за операция се взема трудно или се отлага във времето. По тази причина се прилага медикаментозно лечение, понякога доста продължително и с недоказан ефект (26).

Заключение

Безспорно, задълбочаването на познанията за СХ е изключително важно, тъй като пациентите показват болестност, смъртност и хронични усложнения, съпоставими с тези при изявен синдром на Кушинг. Най-честите съпътстващи заболявания (артериална хипертония, инсулинова резистентност, захарен диабет тип 2, затлъстяване, остеопороза) в голяма част от случаите показват пълно или частично обратно развитие след навреме поставена диагноза и подходящо терапевтично поведение. Нарушенията в хипоталамо-хипофизарно-надбъбречната ос стоят в основата на патогенезата на метаболитните отклонения при тези пациенти и тяхното директно повлияване се оказва единственото патогенетично лечение, елиминиращо основната нокса и водещо до обратно развитие на усложненията в случаите на ранна диагноза.

References

1. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet* 2006; 367 (9522): 1605-1617.
2. Zavatta G, Di Dalmazi G. Recent Advances on Subclinical Hypercortisolism *Endocrinol Metab Clin N Am* 2018; 47: 375-383.
3. Tamada D, Kitamura T, Otsuki M, Oshino S, Saitoh Y, Shimomura I. Clinical significance of Screening for subclinical Cushing's disease in patients with pituitary tumors. *Endocr J* 2016; 63(1):47-52.
4. Toini A, Dolci A, Ferrante E, Verrua E, Malchiodi E, Sala E, et al. Screening for ACTH-dependent hypercortisolism in patients affected with pituitary incidentaloma. *Eur J Endocrinol*. 2015;172(4):363-369.
5. Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, Molitch ME, Montori VM, Post KD, Vance ML. Endocrine Society. Pituitary incidentaloma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(4): 894-904.
6. Di Dalmazi G, Vicennati V, Garelli S, Casadio E, Rinaldi E, Giampalma E, et al. Cardiovascular events and mortality in patients with adrenal incidentalomas that are either non-secreting or associated with intermediate phenotype or subclinical Cushing's syndrome: a 15-year retrospective study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2(5): 396-405.
7. Tauchmanova L, Rossi R, Biondi B, Pulcrano M, Nuzzo V, Palmieri EA, et al. Patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4872-4878.
8. Debono M, Bradburn M, Bull M, Harrison B, Ross RJ, Newell-Price J. Cortisol as a marker for increased mortality in patients with incidental adrenocortical adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99, 4462-4470.
9. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, Barr CE, Dodge WE, Vance ML, McCutcheon IE. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer* 2004; 101: 613-619.
10. Buurman H, Saeger W. Subclinical adenomas in post-mortempituitaries: classification and correlations to clinical data. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 753-758.
11. Chiodini I, Mascia ML, Muscarella S, Battista C, Minisola S, Arosio M, et al. Subclinical hypercortisolism among outpatients referred for osteoporosis. *Ann Intern Med* 2007; 147: 541-548.
12. Chiodini I, Torlontano M, Scillitani A, Arosio M, Bacci S, Di Lembo S, et al. Association of subclinical hypercortisolism with type 2 diabetes mellitus: a case-control study in hospitalized patients. *Eur J Endocrinol* 2005; 153: 837-844.
13. Maira M, Couture C, Le Martelot G, Pulichino AM, Bilodeau S, et al. The T-box factor Tpit recruits SRC/p160 co-activators and mediates hormone action. *J Biol Chem* 2003; 278: 46523-46532.
14. Tabuchi Y, Kitamura T, Fukuhara A, Mukai K, Onodera T, Miyata Y, et al. Nur77 gene expression levels were involved in different ACTH-secretion autonomy between Cushing's disease and subclinical Cushing's disease. *Endocrine J* 2016; 63 (6): 545-554.
15. Fukuoka H, Cooper O, Ben-Shlomo A, Mamelak A, Ren SG, Bruyette D, Melmed S. EGFR as a therapeutic target for human, canine, and mouse ACTH-secreting pituitary adenomas. *J Clin Invest* 2011; 121(12): 4712-4721.
16. Philips A, Lesage S, Gingras R, Maira MH, Gauthier Y, et al. Novel dimeric Nur77 signaling mechanism in endocrine and lymphoid cells. *Mol Cell Biol* 1997; 17: 5946-5951.
17. Okabe T, Takayanagi R, Adachi M, Iwasaki K, Nawata H. Nur77, a member of the steroid receptor superfamily, antagonizes negative feedback of ACTH synthesis and secretion by glucocorticoid in pituitary corticotrope cells. *J Endocrinol* 1998; 156: 169-175.
18. Sbiera S, Deutschbein T, Weigand I, Reincke M, Fassnacht M, et al. The new molecular landscape of Cushing's disease. *Trends Endocrinol Metab* 2015; 26: 573-583.
19. Reincke M, Sbiera S, Hayakawa A, Theodoropoulou M, Osswald A, et al. Mutations in the derbiquitinase gene USP8 cause Cushing's disease. *Nat Genet* 2015; 47: 31-38.
20. Oki K, Yamane K, Oda Y, Kamei N, Watanabe H, Tominaga A, et al. Combined acromegaly and subclinical Cushing disease related to high-molecular-weight adrenocorticotrophic hormone. *J Neurosurg* 2009; 110(2): 369-373.
21. Kageyama K, Moriyama T, Sakihara S, Kawashima S, Suda T. A case of preclinical Cushing's disease, accompanied with thyroid papillary carcinoma and adrenal incidentaloma. *Endocr J* 2003; 50(3): 325-331.
22. Minami I, Tateno T, Yoshimoto T, Doi M, Izumiyama H, Akashi T, Hirata Y. Subclinical Cushing's disease with amelioration of metabolic comorbidities after removal of pituitary tumor. *Intern Med Epub* 2006; 45(21): 1231-1235.
23. Ohmori N, Nomura K, Ohmori K, Takano K. Preclinical Cushing's disease characterized by massive adrenal hyperplasia and hormonal changes after three years of metyrapone therapy. *Endocr J* 2007; 54(3): 391-397.
24. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol* 2016; 175(2): G1-G34.

Address for correspondence:

г-р Анелия Нанкова,

УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“
Клиничен център по ендокринология и
геронтология, МУ, София
ул. „Здраве“ №2, София 1431, България
e-mail: aninankova89@gmail.com

Anelia Nankova, MD

USHATE „Acad. Ivan Penchev“,
Clinical Center of Endocrinology and
Gerontology, MU, Sofia
2 Zdrave Str., Sofia 1431, Bulgaria
e-mail: aninankova89@gmail.com

Серумни нива на инкретинови хормони и връзката им с атерогенни индекси при жени с метаболитен синдром

Станчев, Павел Е.¹, Орбецова, Мария М.¹, Терзиева, Дора Д.², Дабчева, Деляна М.², Колева, Даниела Ив.¹, Илиев, Димитър А.¹, Петров, Сава В.¹, Консулова, Петя Сп.¹

¹ Клиника по Ендокринология и болести на обмяната,

² Централна клинична лаборатория,

УМБАЛ „Св. Георги“, Медицински университет, Пловдив

Адрес за кореспонденция:

Д-р Павел Станчев

Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Свети Георги“, МУ, Пловдив

Пловдив 4000, бул. Васил Априлов 15А

e-mail: dr.p.stanchev@abv.bg

Резюме

Глюкагоно-подобният пептид-1 (GLP-1) и глюкозозависимият инсулинотропен пептид (GIP) са инкретинови хормони с доказан широк спектър на действие върху невро-ендокринната и сърдечно-съдовата системи, включващ: регулация на апетита и телесното тегло, подобряване на инсулиновата чувствителност, влияние върху липидния профил, модулация на сърдечната честота и артериалното налягане. Съгласно съвременните научно-изследователски схващания метаболитният синдром (МС) се асоциира с повишен риск от развитие на атеросклероза с последваща изява на сърдечно-съдови и мозъчно-съдови заболявания. Ефектите на инкретините GLP-1 и GIP при пациенти със захарен диабет тип 2 са относително ясни, но въпросът относно ролята им в развитието на инсулиновата резистентност и атерогенната дислипидемия при лица с МС все още очаква своя пълноценен отговор.

Цел на проучването: Да се сравнят базалните серумни нива на инкретините GLP-1 и GIP при жени с новодиагностициран МС и клинично здрави жени, както и да се оцени връзката им с изследваните стандартни липидни показатели и някои изчислени атерогенни индекси.

Материали и методи: В настоящото проучването са включени 16 жени с новодиагностициран МС и 16 съпоставими по възраст клинично здрави жени, оформящи контролна група. При всички участници са проведени следните клинично-лабораторни изследвания: тегло, ръст, нива на кръвна захар (КЗ) и имунореактивен инсулин (ИРИ) – изходни и в хода на орален глюкозо-толерансен тест (oГТТ), базални серумни концентрации на GLP-1 и GIP, общ холестерол (ОХ), ХДЛ-холестерол (ХДЛ-Х), триглицериди (ТГ). Стойностите на ЛДЛ-холестерол (ЛДЛ-Х) са определяни по формулата на Friedewald: $LDL-X = \{Ox - (XDL-X + TG/2,2)\}$. Изчислени са: индекс на телесна маса (ИТМ) = $тегло(kg)/ръст(m)^2$, хомеостазен модел на инсулинова резистентност (НОМА-IR) = $(K30' \times ИРИ0')/22,5$, рисков атерогенен индекс на Castelli I = $(Ox/XDL-X)$ и на Castelli II = $(LDL-X/XDL-X)$, съотношение ТГ/ХДЛ-Х и плазмен атерогенен индекс (AIP) = $\{(\log TG)/XDL-X\}$.

Резултати: Настоящите данни показват тенденция за по-високи базални серумни нива на GLP-1 при пациентките с МС в сравнение с тези при контролите, но разликата не достига статистическа значимост (LogGLP-1: $11,06 \pm 0,33$ vs. $0,89 \pm 0,31$ пг/мл, $P=0,141$). Регистрират се значимо по-ниски концентрации на GIP при носителките на МС, сравнени с тези при клинично здравите жени (LogGIP: $1,02 \pm 0,24$, vs. $1,29 \pm 0,44$ пг/мл, $P=0,042$). В групата на лицата с МС се установява обратно-пропорционална зависимост между LogGLP-1 и ЛДЛ-Х, както и между LogGIP и индекс на Castelli II. В допълнение, LogGIP показва положителна корелация с ХДЛ-Х и отрицателна такава с ТГ и AIP, имайки предвид цялата изследвана популация от жени.

Заклучение: Значимо по-ниските базални серумни нива на GIP при жените със синдром на инсулинова резистентност, както и установените отрицателни корелации между инкретините и изследваните атерогенни показатели в същата субпопулация, биха могли да се свържат с възможен протективен ефект на инкретиновите хормони в сложния процес на атеросклероза. Получените данни от нашето проучване, касаещи както нивата на GIP, така и тези на GLP-1 при изследваните пациенти с МС, са твърде противоречиви с тези на всеобщите съвременни научни твърдения. Това определя необходимостта от извършване на по-задълбочени изследвания, включващи по-голяма кохорта от пациенти с МС, както и допълнително извършване на оценка на инкретиновия отговор в хода на ОГТТ.

Ключови думи: глюкагоно-подобен пептид-1 – глюкозозависим инсулинотропен пептид – метаболитен синдром – атерогенни индекси

Въведение

Метаболитният синдром (МС) представлява огромно предизвикателство за съвременното обществено здравеопазване (1) – изисква навременно диагностициране, акуратен терапевтичен подход и превенция на развитие на атеросклеротична болест (2, 3). МС се асоциира с 5-кратно повишен риск от захарен диабет тип 2 (ЗД 2) и 2,6-3 пъти по-голям риск за развитие на кардио-васкуларна болест (4, 5). В световен мащаб МС засяга около 30% от хората между 20- и 70-годишна възраст като честотата му главоломно продължава да расте. Счита се, че в близко бъдеще т. нар. синдром на инсулинова резистентност ще измести тютюнопушенето от челната позиция като водещ рисков фактор за сърдечно-съдови заболявания (ССЗ) (6).

Темата за патогенезата на МС предизвиква въпроси, изискващи все още точни и ясни отговори. Различни изследователи се опитват да идентифицират обединяващ фактор, който би могъл да обясни изявата на комплекса от характерните за синдрома клинично-метаболитни компоненти. Описани са множество биологично активни субстанции – потенциални патогенетични фактори в процеса на развитие на МС: адипоцитокени, алдостерон, катехоламини, мозъчен натриуретичен пептид, оксигениран ЛДЛ-Х, пикочна киселина, С-реактивен протеин (CRP), инхибитор на плазминогенния активатор-1 (PAI-1) и др. Съществуват научни данни, доказващи явна връзка между действието на инкретиновите хормони GLP-1 и GIP и развитието на инсулинова резистентност/ хиперинсулинемия, атерогенна дислипидемия и артериална хипертония при МС (7). Проучванията, отразяващи ролята на GLP-1 и GIP в патогенезата на МС и неговите усложнения, все още показват твърде противоречиви данни, непозволяващи изготвянето на единна

хипотеза. Необходими са по-задълбочени изследвания в тази насока с цел изготвяне на подходящ комплекс от подходи за справяне с това социално-значимо заболяване.

Целта на нашето проучване е да се сравнят базалните серумни нива на GLP-1 и GIP при жени с МС и клинично здрави жени, както и да се оцени връзката между изследваните инкретинови хормони и показателите на липидната обмяна.

Материали и методи

Настоящото проучване представлява проспективно, сравнително, тип случай-контрола проучване, обхващащо българска популация жени с новодиагностициран МС и клинично здрави жени, служещи за контролна група. То е проведено в Клиника по Ендокринология и болести на обмяната при УМБАЛ „Св. Георги“ – Пловдив и е част от проект №Р-2287 – „Инкретинов ефект при захарен диабет“, финансиран от МУ, Пловдив, Научен конкурс „Старт на докторски програми“. Проучването отговаря напълно на стандартите и критериите за научност и етичност и е одобрено от Комисията по Научна етика към Съвета по научно-изследователска дейност при МУ – Пловдив. Проведените по протокола прегледи и изследвания на всички участнички са извършвани след предварително подписване на „Информирано съгласие за участие“.

Диагнозата МС е поставяна съгласно критериите на Международната Диабетна Федерация (IDF, 2009 г.) (8), а именно – наличието на задължителен компонент централно затлъстяване (обиколка на талията ≥ 94 см за мъже; ≥ 80 см за жени от Европейската раса) в съчетание с 2 от следните нарушения: 1. Повишени триглицериди $> 1,7$ ммол/л; 2. Понижен ХДЛ-Х $< 1,03$ ммол/л за мъже $< 1,3$ ммол/л за жени или специфично лечение;

3. Повишено артериално налягане >130/85 mmHg или лечение на диагностицирана хипертония;
4. Повишена плазмена глюкоза на гладно >5,6 ммол/л или диагностициран диабет тип 2/нарушен глюкозен толеранс (НГТ).

В проучването са включени 16 жени с ново-диагностициран МС и 16 съпоставими по възраст клинично здрави жени, оформящи контролната група. При всички участнички са проведени следните клиничко-лабораторни изследвания: телло, ръст, нива на кръвна захар (КЗ) и имунореактивен инсулин (ИРИ) – изходни и в хода на орален глюкозо-толерансен тест (oГТТ), базални серумни концентрации на GLP-1 и GIP, общ холестерол (ОХ), ХДЛ-холестерол (ХДЛ-Х), триглицериди (ТГ). Стойностите на ЛДЛ-холестерол (ЛДЛ-Х) са определяни по формулата на Friedewald, а именно: $(\text{ЛДЛ-Х}) = \{ \text{ОХ} - (\text{ХДЛ-Х} + \text{ТГ}/2,2) \}$. Изчислени са: индекс на телесна маса (ИТМ) = $\text{тегло}(\text{кг})/\text{ръст}(\text{м})^2$, хомеостазен модел на инсулинова резистентност (НОМА-IR) = $(\text{КЗ}0' \times \text{ИРИ}0')/22,5$, рисков атерогенен индекс на Castelli I = $(\text{ОХ}/\text{ХДЛ-Х})$ и на Castelli II = $(\text{ЛДЛ-Х}/\text{ХДЛ-Х})$, съотношение ТГ/ХДЛ-Х и плазмен атерогенен индекс (AIP) = $(\log \text{ТГ})/\text{ХДЛ-Х}$.

Венозната кръв за лабораторните изследвания е вземана при стандартни условия – сутрин рано, след 12-часов период на нощно гладуване. Венозните проби за определяне на изброените лабораторни показатели са изпращани в Централна клинична лаборатория към УМБАЛ "Св. Георги" – Пловдив.

Серумните нива на кръвната захар се измервани с помощта на стандартен ензимно-колориметричен (GOD-POD) метод с характеристики: линейност (dilution recovery) – до 20 ммол/л; inter assay variation, CV% от 2,40 до 2,94, intra assay variation, CV% < 1,2. Инсулинът е изследван чрез комерсиален кит за количествено определяне на имуно-реактивен инсулин на базата на микрочастичен имуноензимен анализ (MEIA) с помощта на AxSYM system (ABBOTT, USA) със следните характеристики: sensitivity, 0,8 mIU/ml; inter assay variation, CV% < 2,9; intra assay variation, CV% < 5,3. Концентрациите на ОХ са определяни чрез ChOD, PAP; на ТГ чрез GPO, PAP, на ХДЛ-Х чрез MgSO₄-гекстран SO₄ преципитация (Schneiders Analysers; Netherlands test; Delta Kone Autoanalyser). Серумните нива на GIP и GLP-1 са измервани с помощта на Human GIP Elisa (Active form Assay Kit – IBL) и Human GLP-1 Elisa (Inactive form Assay Kit – IBL).

Статистическият анализ на резултатите е извършен с помощта на SPSS, версия 21.0, за Windows. Проведен е сравнителен анализ на клинични, антропометрични и биохимични показатели при изследваните групи жени. Резултатите са представени като средна аритметична ± стандартно отклонение (SD). За всички сравнения

е избрано ниво на значимост $P < 0,05$. Проведено е логаритмично трансформиране на стойностите на GLP-1 и GIP поради тяхното неправилно разпределение, установено чрез теста Kolmogorov-Smirnov. Използвани са коефициент на Pearson (r) и коефициент на Spearman (rho) с цел откриване на сигнификантни корелации между изследваните показатели.

Резултати

Сравнителният анализ между клиничко-антропометричните параметри и показателите на въглехигратната обмяна са представени в Табл. 1. Отчитат се, очаквано, значимо по-високи стойности на телесно телло, ИТМ, КЗ 0', 60', 120' и 180', както и ИРИ 0', 60', 120' при жените с МС в сравнение с тези при контролите. Стойностите на НОМА-IR се намират сигнификантно по-високи при пациентките с МС.

По отношение на изследваните липидни показатели се установяват значимо по-високи серумни нива на ТГ и по-ниски такива на ХДЛ-Х при носителките на МС, сравнени с тези при здравите жени. В допълнение, стойностите на атерогенните индекси ОХ/ХДЛ-Х, ТГ/ХДЛ-Х и AIP се регистрират сигнификантно по-високи при жените с МС (Табл. 2).

Намери се тенденция за по-високи базални серумни нива на GLP-1 при пациентките с МС в сравнение с тези при контролите, като разликата остава статистически незначима (LogGLP-1: $1,06 \pm 0,33$ vs. $0,89 \pm 0,31$ пг/мл, $P = 0,141$). Регистрират се значимо по-ниски концентрации на GIP при носителките на МС, сравнени с тези при клинично здравите жени (LogGIP: $1,29 \pm 0,44$ vs. $1,02 \pm 0,24$ пг/мл, $P = 0,042$) (Табл. 2).

При търсене на зависимости между изследваните показатели се установява обратно-пропорционална зависимост между LogGLP-1 и ЛДЛ-Х ($r = -0,537$, $P = 0,032$), както и между LogGIP и индекс на Castelli II ($\rho = -0,543$, $P = 0,037$) в групата с МС. В допълнение, LogGIP показва положителна корелация с ХДЛ-Х ($r = 0,406$, $P = 0,026$) и отрицателна такава с ТГ ($\rho = -0,453$, $P = 0,012$) и AIP ($\rho = -0,399$, $P = 0,029$) в цялата изследвана популация жени.

Обсъждане

Гореизложените резултати от нашето проучване показват тенденция за по-високи базални серумни нива на GLP-1 при пациентките с МС в сравнение с тези при контролите, като разликата не достига статистическа значимост ($P = 0,141$). Обратно – установяваме значимо по-ниски концентрации на GIP при лицата с МС, сравнени с тези при здравите жени ($P = 0,042$).

Таблица 1. Клинико-антропометрични параметри и показатели на въглеродния обмен при изследваните групи жени.

Антропометрични параметри и показатели на въглеродния обмен	Групи пациенти	
	Контроли (n=16)	МС (n=16)
ВЪЗРАСТ (години)	27,38±5,51	32,44±9,30 P=0,071
РЪСТ (м)	1,68±0,05	1,67±0,07 P=0,683
ТЕГЛО (кг)	59,21±9,00	100,69±26,76 P<0,001
ИТМ (кг/м ²)	21,00±2,66	36,10±9,03 P<0,001
КЗ 0, (ммол/л)	5,23±0,43	6,58±1,12 P<0,001
КЗ 60, (ммол/л)	7,19±2,05	10,43±2,56 P=0,001
КЗ 120, (ммол/л)	5,56±1,17	8,33±2,72 P=0,001
КЗ 180, (ммол/л)	4,71±0,83	6,21±2,00 P=0,012
ИРИ 0, (μIU/ml)	4,72±2,25	11,14±7,18 P=0,003
ИРИ 60, (μIU/ml)	45,29±16,95	77,72±49,81 P=0,024
ИРИ 120, (μIU/ml)	27,84±19,43	53,00±29,27 P=0,010
НОМА-индекс	1,10±0,55	3,43±2,84 P=0,004

Таблица 2. Липидни показатели, атерогенни индекси и инкретинови хормони при изследваните групи жени.

Липидни показатели, атерогенни индекси и инкретини	Групи пациенти	
	Контроли (n=16)	МС (n=16)
ОХ (ммол/л)	4,76±0,91	5,69±1,59 P=0,052
ХДЛ-ХОЛ (ммол/л)	1,56±0,22	1,22±0,32 P=0,002
ЛДЛ-ХОЛ (ммол/л)	2,91±0,82	3,42±0,69 P=0,064
ТГ (ммол/л)	0,65±0,20	2,30±2,03 P=0,03
АІР (плазмен атерогенен индекс)	-0,13±0,08	0,16±0,32 P=0,002
ОХ/ХДЛ-ХОЛ	3,07±0,50	4,88±1,78 P<0,001
ЛДЛ-ХОЛ/ХДЛ-ХОЛ	1,87±0,50	2,91±0,73 P<0,001
LogGLP-1 (пг/мл)	0,89±0,31	1,06±0,33 P=0,141
LogGIP (пг/мл)	1,29±0,44	1,02±0,24 P=0,042

Захарният диабет тип 2 (ЗД 2) се характеризира с наличие на наднормено телесно тегло/затлъстяване, хипергликемия, инсулинова резистентност, абсолютен или относителен инсулинов дефицит, повишени нива на глюкагон, стимулирана чернодробна глюконеогенеза, ускорен процес на стомашно изпразване (9). Установено е, че инкретиновият ефект при пациентите със ЗД 2 е намален или изцяло липсващ (10). Съществуващите проучвания, отнасящи се до глюкозозависимия инсулинотропен пептид (GIP), не предоставят

категоричен отговор на въпроса по отношение на секрецията му при пациенти със ЗД 2. Описани за резултати, показващи както повишено, така и потиснато производство на GIP при ЗД 2 (11), като изразено понижен остава ефектът му върху инсулиновата секреция при тези пациенти (12). Що се касае до глюкагоно-подобния пептид-1 (GLP-1) – намерен е подчертан инсулинов отговор при парентералното въвеждане на GLP-1 при изследвана група диабетици (13). Моделът на синтез и секреция на GLP-1 при лица със ЗД 2 или

с други състояния, свързани с инсулинова резистентност, не е напълно изяснен. Регистрират се както повишени (14), така и понижени (15) серумни нива на GLP-1 при пациенти със затлъстяване; откриват се по-високи концентрации на инкретиновия хормон при жени в сравнение с тези при мъже (16); регистрират се както по-високи (17), така и по-ниски (16) или непроменени (13, 18) GLP-1 нива при индивиди с нарушен глюкозен толеранс или вече изяснен ЗД 2. При изследване на пациенти с МС редица изследователи описват по-високи серумни нива на GLP-1 в сравнение с тези при здрави лица, като установяват наличие на правопрпорционална зависимост между концентрациите на GLP-1 и тежестта на МС, определяна съгласно броя на наличните патологични компоненти. Напоследък циркулиращият GLP-1 започва да се обсъжда като нов биомаркер за риска от развитие на атеросклероза и сърдечно-съдови заболявания (ССЗ) при лица с МС (19).

Minako Yamaoka-Tojo и сътр. изследват връзката между инкретиновите хормони – GLP-1 и GIP с отделните компоненти на МС (19). В съответното проучване вземат участие 97 японски пациенти (60 с МС и 37 с пре-МС) с абдоминален тип затлъстяване и с подчертан висок риск от развитие на кардио-васкуларна болест. Изключващ критерий при избора на пациентите е наличието на антидиабетна терапия. Очаквано, пациентите с МС показват по-висок изчислен ИТМ спрямо тези при лицата с пре-МС (32,1 vs. 29,0 kg/m², P=0,015). При пациентите с МС се установява по-висока честота на компонентите артериална хипертония, нарушен глюкозен толеранс/ЗД 2 и атерогенна дислипидемия в сравнение с тези при индивидите с пре-МС. Изследователите откриват, че серумните концентрации на GLP-1 са с 28% по-високи при пациентите с МС спрямо тези при пациентите с пре-МС (7,7±1,9 vs. 6,0±1,6 ng/ml, P<0,001). Minako Yamaoka-Tojo и сътр. потвърждават хипотезата, че по-високите нива на GLP-1 при пациентите с МС могат да доведат до развитие на GLP-1 резистентност – подобна на тази, касаеща действието на инсулина и лептина при МС. В тази насока се прокарва идеята, че терапията с инкретинови миметици би могла да бъде нов стратегически подход за лечение не само на ЗД 2, но и на МС и свързаните с него атерогенни нарушения (19).

Mai-Britt Toft-Nielsen и сътр. извършват проучване при 54 пациенти със ЗД 2, 33 лица с нормален глюкозен толеранс и 15 индивида с нарушен глюкозен толеранс (НГТ) (20). Целта е: оценка на секрецията на инкретиновите хормони GLP-1 и GIP, както и на нивата на неестерифицираните мастни киселини, плазмените концентрации на

инсулин, кръвна захар, С-пептид и панкреатичен полипептид по време на 4-часов тест, включващ смесено хранене. GLP-1, по-точно неговата изчислена площ под кривата (AUC), показва сигнификантно понижение при изследваните пациенти със ЗД 2 по време на теста. AUC на GIP се намира също по-ниска, макар и в по-малка степен в сравнение с тази на GLP-1. При допълнително извършване на множествен регресионен анализ, обхващащ групата на пациентите със ЗД 2, се установява, че ИТМ, мъжкия пол, инсулиновата AUC (обратно-пропорционално), AUC на GIP (обратно-пропорционално), AUC на глюкагона (положително) обясняват 42% от вариабилитета в отговора на GLP-1. Пациентите с НГТ показват същите изменения в отговора на инкретиновите хормони (макар и изразени в по-малка степен), както тези при лицата със ЗД 2. Заключениеето от описаното проучване е, че свързаното с храненето отделяне на GLP-1 и GIP е потиснато при лицата с НГТ и ЗД 2, което обяснява и наблюдавания намален общ инкретинов ефект при този контингент пациенти (20). Известните до момента изследвания, проведени както сред опитни животни, така и сред здрави доброволци, показват, че нормалният стимулиран отговор на GLP-1 и GIP е крайно необходим за поддържането на състояние на нормален глюкозен толеранс (21). Доказано е, че потиснатата инкретинова секреция може да влоши вече съществуващ ЗД, или би могла да иницира развитието на ЗД 2.

Несъмнено, недостатък на нашето проучване представлява изследването единствено на базалните инкретинови нива, без извършване на оценка на постпрандиалните концентрации на GIP и GLP-1 (напр. в хода на oГТТ), както е при повечето съвременни научно-изследователски проекти, касаещи инкретиновия ефект. Всеизвестен е фактът, че двата хормона GIP и GLP-1 осъществяват инкретиновото си действие след прием на въглехидрати и водят до стимулиране на инсулиновото освобождаване в отговор на налична постпрандиална хипергликемия. Това показва необходимостта от извършване на допълнително проучване с измерване на стимулираните нива на GLP-1 и GIP след перорален прием на глюкоза при пациенти с МС с цел по-точна оценка на връзката им с процеса на инсулинова резистентност.

Изследването на липидния профил представлява рутинен биохимичен метод за оценка на атерогенния статус при индивиди с риск от ССЗ. То включва определянето на серумните нива на ТГ, ОХ и неговите субфракции – ХДЛ-Х и ЛДЛ-Х. Framingham heart study доказва, че промените (повишаването) на нивата на ЛДЛ-Х изграят

първостепенна роля в прогресията на коронарната атеросклеротична болест. Затова серумните нива на ЛДЛ-хол се използват за таргет, както при инициране, така и при провеждане на липидопонижаващо лечение (22). Изчисляването на редица съотношения, включващи гореизброените липидни параметри, може да подобри скрининга на рисковите индивиди – особено при тези, които имат референтни стойности на ЛДЛ-Х. Според Grover двете съотношения – ЛДЛ-Х/ХДЛ-Х и ТГ/ХДЛ-Х представляват силни предиктивни фактори за поява на бъдещи сърдечно-съдови събития (23). Логаритмично трансформираното съотношение от измерените ТГ и ХДЛ-Х или т. нар. плазмен атерогенен индекс (AIP) корелира тясно с големината на ЛДЛ-частиците и може да служи за индикатор на атерогенния липопротеинов фенотип.

Данните от нашето проучване, касаещи изследваните липидни показатели и изчислените атерогенни индекси и съотношения, демонстрират значимо по-високи серумни нива на ТГ и по-ниски такива на ХДЛ-Х при носителките на МС, сравнени с тези при здравите жени. Стойностите на ОХ/ХДЛ-Х, ТГ/ХДЛ-Х и AIP се намират значимо по-високи при жените с МС. В допълнение се установява обратно-пропорционална зависимост между LogGLP-1 и ЛДЛ-Х ($r = -0,537$, $P = 0,032$), както и между LogGIP и индекс на Castelli II ($r = -0,543$, $P = 0,037$) в групата на лицата с МС. Потвърждава се фактът, че инсулиновата резистентност представлява своеобразен модел на проинфламаторно, проатерогенно състояние, характеризиращо се с многократно повишен риск от развитие на хронична атеросклеротична болест и изява на сърдечно-съдови и мозъчно-съдови нарушения. Нашите резултати прокарват идеята за възможен протективен ефект на инкретиновите хормони в сложния процес на атеросклероза.

Известно е, че ЗД 2 (типичен пример за синдром на инсулинова резистентност) е състояние, свързано с ускорен процес на атеросклероза и изява на ендотелна дисфункция, формиране на пенести клетки и пролиферация на съдови гладкомускулни клетки. Новата терапия, базираща се на действието на инкретините, предоставя обещаващ подход за повлияване на отделните звена от патогенезата на ЗД 2 (24). Има доказателства, че инкретин-базираната терапия повлиява в положителна насока инфламаторния съдов процес, съотв. наличната ендотелна дисфункция (25). Редица експериментални проучвания с животински модели показват, че инкретин-базираната терапия, респ. лечението с GLP-1-рецепторни

агонисти и с дипептидил-пептидазни (DPP-4) инхибитори води до значимо потискане на процеса на атерогенеза (26, 27).

Yukinori Nogi и сътр. в свое проучване докладват, че GIP предпазва изследвани животински модели с липсващ ген за аполипопротеин-Е ($ApoE^{-/-}$) от развитие на атеросклероза. Същите изследователи в друго проучване изследват антиатерогенния ефект на GIP в рамките на наличен ЗД. При ($ApoE^{-/-}$) миши модели без ЗД, ($ApoE^{-/-}$) миши модели със стрептозотоцин-индуциран ЗД и db/db миши модели се извършва парентерално въвеждане на GIP (25 нмол/кг/ден) или физиологичен разтвор посредством осмотични мини помпи за срок от 4 седмици. При всички опитни мишки се провежда оценка за наличие на аортна атеросклероза и за образуване на пенести клетки, индуцирано от окислен ЛДЛ-Х в изолирани перитонеални макрофаги. Резултатите показват, че при ($ApoE^{-/-}$) миши модели със ЗД се наблюдава по-изразена степен на атеросклероза в сравнение с ($ApoE^{-/-}$) миши модели без ЗД. Инфузията с GIP при ($ApoE^{-/-}$) мишки със ЗД води до 4-кратно повишаване на общите плазмени концентрации на GIP. Образуването на пенестите клетки се намира 3-кратно по-високо при ($ApoE^{-/-}$) животни със ЗД в сравнение с това при моделите без ЗД, като този ефект се понижава 2-кратно след приложението на GIP. Инкретиновата инфузия води до потискане на формирането на пенести клетки и при db/db мишки. Достига се до извода, че дългосрочното парентерално въвеждане на GIP се характеризира с проява на антиатерогенни ефекти (28).

Знае се, че GLP-1 играе водеща роля в регулацията на въглехидратната обмяна. Освен с действието си върху кръвната захар, този инкретинов хормон става известен и с разнообразните си плейотропни ефекти върху различни органи и системи (29). Редица изследователи доказват, че GLP-1 редуцира и до известна степен стабилизира атеросклеротичните лезии при $ApoE^{-/-}$ животински модели, действайки директно чрез блокиране на моноцитната миграция и чрез предотвратяване на активирането на моноцити/макрофаги (30). Изнесените резултати от известните клинични проучвания LEADER и SUSTAIN-6 доказват кардиопротективни ефекти от лечението с GLP-1 рецепторния агонист лираглутид, съотв. със семаглутид при изследваните пациенти със ЗД 2 и придружаващ висок СС риск (31). Недостатъчно проучена остава ролята, обаче, на GIP по отношение развитието на атеросклероза и ССЗ. Експерименталната разработка на Nagashima и сътр. показва, че инфузията с GIP

при $\text{ApoE}^{-/-}$ мишки без ЗД, които са подложени на 4-седмична атерогенна диета, води до редуциране на размерите на лезията (31). Споменатото вече проучване на Nogi и сътр. доказва антиатерогенните ефекти на GIP при $\text{ApoE}^{-/-}$ опитни мишки със ЗД (28). Категорични доказателства за влиянието на GIP върху стабилизирането на атеросклеротичните плаки липсват.

Има доказателства, че инкретиновите хормони GLP-1 и GIP могат да повлияят чревния и чернодробния метаболизъм на липидите и липопротеините с краен резултат редуциране на липемията. Тези факти могат да обяснят намерените в нашето проучване зависимости между базалните серумни нива на GLP-1 и GIP и изследваните липидни показатели. Установено е, че при животински модели GLP-1 води до директно потискане активността на микрозомалния триглицериден трансферен протеин на ниво тънко черво и съответно до намаляване на йеюналната триацилглицерол (ТАГ) наличност (32, 33). Освен това GLP-1 редуцира серумните концентрации на хиломикроните за сметка на тяхното производство. Следователно приложението на GLP-1 агонисти (напр. екзе натиг) (34) и на DPP-4 инхибитори (напр. ситаглиптин) (35) при експериментални животни и хора води до потисната синтеза на ТАГ и Apo-B48 след прием на мазнини. Непрякото действие на GLP-1 върху липемията на ниво черва може да се свърже с намаляване на скорост-

та на изпразване на стомаха и активността на стомашната липаза, което оказва ефект върху резорбцията и бионаличността на липидите (36). Непреки ефекти на GLP-1, повлияващи атерогенната дислипидемия, са загатнати и на ниво централна нервна система, но информацията в тази насока е инсуфициентна и изисква по-подробни бъдещи научни разработки.

Заклучение

Значимо по-ниските базални серумни нива на GIP при жените с метаболитен синдром, както и установените отрицателни корелации между инкретините и изследваните атерогенни показатели в същата субпопулация, биха могли да предположат вероятен протективен ефект на инкретиновите хормони в сложния процес на атеросклероза. Получените данни от нашето проучване, касаещи както нивата на GIP, така и тези на GLP-1 при изследваните пациенти с МС, са твърде противоречиви, имайки предвид съвременните научни твърдения в тази насока. Това определя необходимостта от извършване на по-задълбочени изследвания, включващи по-голяма кохорта от пациенти с МС, както и извършване на оценка на инкретиновия отговор в хода на oГТТ.

Serum Levels of Incretin Hormones and Their Relationship with Atherogenic Indices in Women with Metabolic Syndrome

Stanchev, Pavel E.¹, Orbetzova, Maria M.¹, Terzieva, Dora D.², Davcheva, Delyana M.², Koleva, Daniela Iv.¹, Iliev, Dimitar A.¹, Petrov, Sava V.¹, Konsulova, Petya Sp.¹

¹ Clinic of Endocrinology and metabolic diseases,

² Central Clinical Laboratory, „Sv. Georgy“ University Hospital, Medical University of Plovdiv

Address for correspondence:

Dr Pavel Stanchev,

Clinic of Endocrinology and metabolic diseases, „Sv. Georgy“ University Hospital,

Medical University of Plovdiv

4000 Plovdiv, 15A Vasil Aprilov Blvd

e-mail: dr.p.stanchev@abv.bg

Abstract

Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1) and Glucose-dependent Insulinotropic Peptide (GIP) are known as incretin hormones characterized by a diverse spectrum of effects on both the neuroendocrine and cardiovascular systems including regulation of appetite and body weight, improving insulin sensitivity, influence on lipid profile as well as modulation of heart rate and arterial blood pressure. According to current scientific research metabolic syndrome (MS) has been associated with an increased risk of atherosclerosis development resulting in a subsequent manifestation of cardiovascular and cerebrovascular diseases. The effects of GLP-1 and GIP in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) are reasonably understood but the issue concerning their role in the development of insulin resistance and atherogenic dyslipidaemia in subjects with metabolic syndrome is in need of further research.

Aim of the study: To compare basal serum levels of the incretin hormones GLP-1 and GIP between women with newly diagnosed metabolic syndrome and clinically healthy women as well as to assess their relationship with the studied standard lipid parameters and with certain calculated atherogenic indices.

Materials and methods: The present study included 16 women with newly diagnosed metabolic syndrome and 16 age-matched clinically healthy women forming the control group. The following clinical and laboratory tests were performed in all the participants: body weight, height, levels of blood glucose (GLU) and immunoreactive insulin (IRI) – basal and during an oral glucose tolerance test (OGTT), basal serum concentrations of GLP-1 and GIP, total cholesterol (TC), HDL-cholesterol (HDL-C), triglycerides (TG). The values of LDL-cholesterol (LDL-C) were calculated using the Friedewald formula: $LDL-C = TC - (HDL-C + TG/2,2)$. Body mass index (BMI) = weight (kg)/height (m)², homeostasis model of insulin resistance index (HOMA-IR) = $(GLU_0 \times IRI_0 / 22,5)$, Castelli's risk index I = $(TC/HDL-C)$, Castelli's risk index II = $(LDL-C/HDL-C)$, TG/HDL-C ratio and atherogenic index of plasma (AIP) = $\{(\log TG)/HDL-C\}$ were calculated.

Results: The present data showed a tendency for higher basal serum GLP-1 levels in the patients with MS compared to those in the controls but the difference was not statistically significant. (LogGLP-1 – $1,06 \pm 0,33$ vs $0,89 \pm 0,31$ pg/ml, $P=0,141$). Significantly lower GIP concentrations in the MS carriers compared to those in the clinically healthy women were established (LogGIP – $1,02 \pm 0,24$, vs. $1,29 \pm 0,44$ pg/ml, $P=0,042$). We found an inverse correlation between LogGLP-1 and LDL-C, as well as between LogGIP and Castelli's risk index II. Furthermore, LogGIP showed a positive correlation with HDL-C and a negative one with TG and AIP in the total population of women studied.

Conclusion: The significantly lower basal serum GIP levels in the women with insulin resistance syndrome, as well as the established negative correlations between the incretin hormones and the atherogenic parameters studied

in the same subpopulation, could be associated with a possible protective effect of the incretin hormones in the complicated atherosclerosis process.

The data from our study regarding both GIP and GLP-1 levels in the patients with MS is at variance with that of current scientific research. Therefore, more precise research including a larger cohort of patients with MS, as well as further evaluation of the incretin response during OGTT is needed.

Key words: Glucagon-like Peptide-1, – Glucose-dependent Insulinotropic Peptide, – metabolic syndrome, – atherogenic indices

Introduction

Metabolic syndrome (MS) is now recognized as a major challenge for modern public healthcare (1) as it requires a precise in-time diagnosis, an accurate therapeutic approach and a prevention of atherosclerotic diseases' manifestation (2,3). MS is associated with a 5-fold increased risk of type 2 diabetes mellitus (T2DM) development and a 2,6 – 3-fold increased risk of cardiovascular disease development (4, 5). Globally, MS affects about 30% of people between 20 and 70 years of age and its frequency continues to increase. It is believed that in the near future the so-called insulin resistance syndrome may displace smoking from the top position as a leading risk factor for cardiovascular disease (CVD) (6).

The issue concerning the pathogenesis of MS arouses a variety of questions which still require clear answers. A number of researchers have made an effort to identify a single unifying factor that might explain the manifestation of the syndrome-specific clinical and metabolic components forming MS as a complex disease. A number of biologically active substrates as potential pathogenetic factors in MS development including adipocytokines, aldosterone, catecholamines, brain natriuretic peptide, oxygenated LDL-C, uric acid, C-reactive protein (CRP), plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) and etc. have recently been described. There is scientific evidence demonstrating a clear relationship between the action of the incretin hormones GLP-1 and GIP and the development of insulin resistance/hyperinsulinemia, atherogenic dyslipidemia and arterial hypertension in MS (7). However, the studies reflecting the role of GLP-1 and GIP in the pathogenesis of MS and its complications still show contradictory data which do not allow the formation of a single hypothesis. Undoubtedly, further research is needed in order to develop an appropriate therapeutic approach in an attempt to manage this socially significant disease.

The objective of our study was to compare basal serum levels of the incretin hormones GLP-1 and GIP in women with newly diagnosed metabolic syndrome

and clinically healthy women as well as to assess the relationship between the studied incretin hormones and the parameters of lipid metabolism.

Materials and methods

The present research represents a prospective, comparative, case-control study, in a population of Bulgarian women with newly diagnosed MS and clinically healthy women serving as a control group. It was conducted in the Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases of „Sv. Georgy“ University Hospital, Plovdiv as a part of Project No R-2287 named „Incretin effect in diabetes mellitus“ and funded by the Medical University of Plovdiv, Scientific contest „Start of doctoral programmes“. The study fully covered all the standards and criteria of scientific and ethical competence and was approved by the Scientific Ethics Committee of the Research Council at the Medical University of Plovdiv. The clinical examinations and laboratory tests in all the participants were carried out after the preliminary signing of an „Informed consent for participation“.

The diagnosis of MS was made according to the criteria of the International Diabetes Federation (IDF, 2009) (8) including the presence of central obesity as a mandatory component (waist circumference ≥ 94 cm for men Caucasians; ≥ 80 cm for women Caucasians in combination with two of the following abnormalities: 1. elevated triglycerides $>1,7$ mmol/L; 2. low HDL-C $<1,03$ mmol/L for men; $<1,3$ mmol/L for women or specific treatment; 3. high blood pressure $>130/85$ mmHg or treatment of diagnosed hypertension; 4. increased fasting plasma glucose $>5,6$ mmol/L or diagnosed T2DM/impaired glucose tolerance (IFG).

The study comprised of 16 women with newly diagnosed metabolic syndrome and 16 age-matched clinically healthy women forming a control group. The following clinical and laboratory tests were performed in all the participants: body weight, height, levels of blood glucose (GLU) and immunoreactive insulin (IRI) – basal and during an oral glucose tolerance test (OGTT), basal serum concentrations of GLP-1 and GIP, total cholesterol

Table 1. Clinical, anthropometric and carbohydrate metabolism parameters in the studied groups of women

Anthropometric and carbohydrate metabolism parameters	Groups of patients	
	Controls (n=16)	MS (n=16)
AGE (years)	27,38±5,51	32,44±9,30 P=0,071
HEIGHT (m)	1,68±0,05	1,67±0,07 P=0,683
Weight (kg)	59,21±9,00	100,69±26,76 P<0,001
BMI (kg/m ²)	21,00±2,66	36,10±9,03 P<0,001
GLU 0, (mmol/l)	5,23±0,43	6,58±1,12 P<0,001
GLU 60, (mmol/l)	7,19±2,05	10,43±2,56 P=0,001
GLU 120, (mmol/l)	5,56±1,17	8,33±2,72 P=0,001
GLU 180, (mmol/l)	4,71±0,83	6,21±2,00 P=0,012
IRI 0, (μIU/ml)	4,72±2,25	11,14±7,18 P=0,003
IRI 60, (μIU/ml)	45,29±16,95	77,72±49,81 P=0,024
IRI 120, (μIU/ml)	27,84±19,43	53,00±29,27 P=0,010
HOMA-IR	1,10±0,55	3,43±2,84 P=0,004

Table 2. Lipid parameters, atherogenic indices and incretin hormones in the studied groups of women

Lipid parameters, atherogenic indices and incretin hormones	Groups of patients	
	Controls (n=16)	MS (n=16)
TC (mmol/l)	4,76±0,91	5,69±1,59 P=0,052
HDL-C (mmol/l)	1,56±0,22	1,22±0,32 P=0,002
LDL-C (mmol/l)	2,91±0,82	3,42±0,69 P=0,064
TG (mmol/l)	0,65±0,20	2,30±2,03 P=0,03
AIP	-0,13±0,08	0,16±0,32 P=0,002
TC/HDL-C	3,07±0,50	4,88±1,78 P<0,001
LDL-C/HDL-C	1,87±0,50	2,91±0,73 P<0,001
LogGLP-1 (pg/ml)	0,89±0,31	1,06±0,33 P=0,141
LogGIP (pg/ml)	1,29±0,44	1,02±0,24 P=0,042

(TC), HDL-cholesterol (HDL-C), triglycerides (TG). The values of LDL-cholesterol (LDL-C) were calculated using the Friedewald formula: $LDL-C = \{TC - (HDL-C + TG/2,2)\}$. Body mass index (BMI)=weight (kg)/height (m)², homeostasis model of insulin resistance index (HOMA-IR)=(GLU0, x IRI0, /22,5), Castelli,s risk index I=(TC/HDL-C), Castelli,s risk index II =(LDL-C/HDL-C), TG/HDL-C ratio and atherogenic index of plasma (AIP) =((logTG)/HDL-C) were calculated.

The venous blood samples for the laboratory tests

were taken in standard conditions – early in the morning and after a 12-hour period of night fasting when an informed consent was signed by each participant. The laboratory tests were performed in the Central Clinical Laboratory of „Sv. Georgy“ University Hospital, Plovdiv.

The serum glucose levels were determined by a standard enzymatic colorimetric (GOD-POD) method with the following characteristics: dilution recovery – 20 mmol/L; inter assay variation, CV% from 2,40 to 2,94, intra assay variation, CV% < 1,2. Insulin was tested

using a commercial kit for quantitative determination of immunoreactive insulin on the basis of microparticle immunoassay (MEIA) on an AxSYM system (ABBOTT, USA) with the following characteristics: sensitivity 0,8 mIU/ml; inter-assay variation, CV% < 2,9; intra-assay variation CV% < 5,3. The concentrations of TC were determined using ChOD, PAP; the TG concentrations - with GPO, PAP, and those of the HDL-C - with MgSO₄-dextran SO₄ precipitation (Schneiders Analysers; Netherlands test; Delta Kone Autoanalyser). The serum GIP and GLP-1 concentrations were measured with Human GIP Elisa (Active form Assay Kit - IBL) and Human GLP-1 Elisa (Inactive form Assay Kit - IBL).

The statistical analysis of the results was performed with SPSS version 21.0 for Windows. A comparative analysis of the clinical, anthropometric and biochemical characteristics of the studied groups was performed using an independent samples t-test. The results were shown as arithmetic mean \pm standard deviation. The level of significance $P < 0,05$ was chosen for all the comparisons. Logarithmic transformation of the serum levels of GLP-1 and GIP was done due to their deviation from normal distribution established with the Kolmogorov-Smirnov test. Pearson (r) and Spearman (rho) correlation coefficients for assessing significant correlations among the parameters were used.

Results

The results of the comparative analysis between the clinical, anthropometric and carbohydrate metabolism parameters are shown in *Table 1*. As we expected - significantly higher values of body, BMI, GLU 0', 60,, 120, and 180, as well as IRI 0', 60,, 120, were established in the women with MS compared to those in the controls. The values of HOMA-IR were found to be significantly higher in the MS patients. As far as the studied lipid parameters were concerned, we determined significantly higher serum levels of TG and lower HDL-c levels in the MS carriers compared to those in the healthy women. In addition, the values of the atherogenic indices TC/HDL-C, TG/HDL-C and AIP were registered to be significantly higher in the women with MS (*Table 2*).

A tendency for higher basal serum levels of GLP-1 in the patients with MS compared to those in the controls was found but the difference was not statistically significant. (LogGLP-1 - $1,06 \pm 0,33$ vs. $0,89 \pm 0,31$ pg/ml, $P = 0,141$). Significantly lower GIP concentrations in the MS carriers compared to those in the clinically healthy women were established (LogGIP - $1,02 \pm 0,24$, vs. $1,29 \pm 0,44$ pg/ml, $P = 0,042$) (*Table 2*).

During the search for significant correlations between the studied parameters, we determined an inverse relationship between LogGLP-1 and LDL-C ($r = -0,537$, $P = 0,032$), as well as a negative correlation between LogGIP and Castelli's index II ($\rho = -0,543$,

$P = 0,037$) in the group of MS women. Moreover, LogGIP was shown to correlate positively with HDL-C ($r = 0,406$, $P = 0,026$) and negatively with TG ($\rho = -0,453$, $P = 0,012$) and AIP ($\rho = -0,399$, $P = 0,029$) in the total population of women studied.

Discussion

The aforementioned results of our research represented a tendency for higher basal serum levels of GLP-1 in the patients with MS compared to those in the controls but the difference was not statistically significant ($P = 0,141$). Conversely, we found significantly lower GIP concentrations in the MS patients compared to those in the healthy women ($P = 0,042$).

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is characterized by the presence of overweight/obesity, hyperglycemia, insulin resistance, absolute or relative insulin deficiency, elevated glucagon levels, stimulated hepatic gluconeogenesis and accelerated gastric emptying (9). The incretin effect of patients with T2DM has been confirmed to be reduced or totally absent (10). Recent studies concerning Glucose-dependent Insulinotropic Peptide (GIP) have not provided a comprehensive answer to the issue regarding its secretion in patients with T2DM. In fact, data shows the presence of elevated as well as suppressed GIP production in individuals with T2DM (11) as the extremely decreased effect of GIP on insulin secretion has been described to be dominant in these patients (12). As far as Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1) is concerned, a pronounced insulin response has been found during a parenteral GLP-1 administration in a studied group of diabetics (13). Actually the model of GLP-1 synthesis and secretion in subjects with T2DM or other conditions associated with IR has not been fully elucidated. Both elevated (14) and decreased (15) serum GLP-1 levels have been determined in obese patients; higher concentrations of incretin hormone have been found in women compared to men (16); both higher (17) and lower (16) or unchanged (13, 18) GLP-1 levels in subjects with impaired glucose tolerance or with already established T2DM have been recorded. A number of investigators have described higher serum GLP-1 levels in patients with MS as compared to healthy subjects Furthermore a direct relationship between the GLP-1 concentrations and the severity of MS determined by the presented number of pathological components has been established. Circulating GLP-1 levels have been recently considered as a new biomarker for the risk of developing atherosclerosis and cardiovascular disease (CVD) in MS patients (19).

Minako Yamaoka-Tojo et al. investigated the relationship between the incretin hormones GLP-1 and GIP and the separate components of MS (19). 97 Japanese patients (60 with MS and 37 with pre-MS) with abdominal type of obesity and with a high risk of

cardiovascular disease respectively participated in the study. The exclusion criteria of the study was the presence of an antidiabetic therapy. Expectedly, the patients with MS showed higher values of calculated BMI compared to those in the subjects with pre-MS (32,1 vs. 29,0 kg/m², P=0,015).

The patients with MS had a higher incidence of arterial hypertension, impaired glucose tolerance/T2DM and atherogenic dyslipidemia compared to that of the pre-MS subjects. Additionally, the investigators found that serum GLP-1 concentrations were 28% higher in the MS patients than in the pre-MS patients (7,7±1,9 vs 6,0±1,6 ng/ml, P<0,001). Minako Yamaoka-Tojo et al. confirmed the hypothesis that the higher levels of GLP-1 in the MS patients could lead to GLP-1 resistance, similar to that of insulin and leptin resistance in MS. Thus, it was suggested that the treatment with incretin mimetics might be a new strategic approach for therapy not only for T2DM patients but also for individuals with MS and its associated atherogenic disorders (19).

Mai-Britt Toft-Nielsen et al. conducted a study including 54 patients with T2DM, 33 subjects with normal glucose tolerance and 15 individuals with impaired glucose tolerance (IGT) (20). The aim of the research was to evaluate the secretion of the incretin hormones GLP-1 and GIP, as well as to determine the levels of non-esterified fatty acids, plasma concentrations of insulin, glucose, C-peptide and pancreatic polypeptide during a 4-hour mixed meal test. GLP-1, especially its calculated area under the curve (AUC), showed a significant decrease in the investigated patients with T2DM during the test. AUC of GIP was also found to be lower, but in a lesser extent compared to that of GLP-1. Additionally, in a multiple regression analysis, a model with diabetes, body mass index, male sex, insulin area under the curve (negative influence), AUC of GIP (negative influence), and AUC of glucagon (positive influence) explained 42% of the variability of the glucagon-like peptide-1 response. The subjects with IGT showed the same abnormalities as the diabetic patients, but to a lesser degree. The conclusion of the study was that the meal-related GLP-1 response in subjects with IGT and T2DM was decreased, which might contribute to the total decreased incretin effect in this group of patients (20). Current studies conducted both in experimental animals and in healthy volunteers have shown that normal stimulation of GLP-1 and GIP is essential to maintain a normal glucose tolerance state (21). It has been proved that the suppressed incretin secretion might worsen an already existing DM, or might initiate the development of T2DM.

Undoubtedly, a disadvantage of our study is the assessment of only the basal incretin levels, without evaluating the postprandial concentrations of GIP and GLP-1 (during OGT), which have been normally

determined in most research projects investigating the incretin effect. It is well-known that both GIP and GLP-1 are capable of carrying out their incretin effect after a carbohydrate intake as well as to stimulate insulin release in a response to postprandial hyperglycemia. Consequently, there is a need for conducting additional investigations for measuring glucose-stimulated GLP-1 and GIP levels in patients with MS in order to assess more accurately their relationship with the process of insulin resistance.

Determination of the lipid profile represents a routine biochemical method for evaluating the atherogenic status in individuals who are at risk of CVD. It includes serum TG, serum TC and its subfractions - HDL-C and LDL-C. The Framingham heart study has established that the changes (elevation) of LDL-C play a major role in the progression of coronary artery disease (CAD). Thus, serum LDL-C levels are usually used for a primary target in the course of lipid-lowering treatment (22). Calculating certain ratios using the aforementioned lipid parameters, especially in situations when LDL-C levels are within the referent ranges, may increase the identification of individuals who are at risk. According to Grover, either the ratio of LDL-C/HDL-C or TG/HDL-C is the best related predictor of future cardiovascular events (23). The logarithmically transformed ratio of plasma TG to HDL-C or the so-called atherogenic index of plasma (AIP) correlates closely with the LDL particle size and can serve as an indicator of the atherogenic lipoprotein phenotype.

Our data concerning the studied lipid parameters and the calculated atherogenic indices and ratios demonstrated the presence of significantly higher serum TG levels and lower HDL-C in the MS carriers compared to those in the healthy women. The values of the atherogenic indices TC/HDL-C, TG/HDL-C and AIP were found to be significantly higher in the women with MS. In addition, an inverse correlation between LogGLP-1 and LDL-C ($r = -0,537$, $P = 0,032$), as well as between LogGIP and Castelli's risk index II ($\rho = -0,543$, $P = 0,037$) was determined in the group of the individuals with MS. It has been confirmed that insulin resistance is a model of a proinflammatory, pro-atherogenic condition characterized by a significantly increased risk of chronic atherosclerotic disease development and manifestation of cardiovascular and cerebrovascular disorders. Our results suggest the potential protective effect of incretin hormones in the complicated process of atherosclerosis.

It is known that T2DM (a typical example of insulin resistance syndrome) is a condition associated with an accelerated process of atherosclerosis and manifestation of endothelial dysfunction, as well as formation of foam cells and proliferation of vascular smooth muscle cells. A novel therapy, based on the action of the incretins, provides a promising approach to influence the different pathogenetic units of the T2DM (24). There is evidence

that incretin-based therapy has a positive influence on the inflammatory vascular process and on the endothelial dysfunction respectively (25). A number of experimental studies with animal models have shown that incretin-based therapy – treatment with GLP-1-receptor agonists and with dipeptidyl-peptidase (DPP-4) inhibitors results in a significant suppression of the atherogenic process (26, 27).

Yukinori Nogi et al. in their study reported that GIP might protect animal models with a missing apolipoprotein-E gene (*Apoe*^{-/-}) from developing atherosclerosis.

The same investigators in another study examined the anti-atherogenic effect of GIP in the presence of diabetes mellitus. Non-diabetic (*Apoe*^{-/-}) mice, streptozotocin-induced diabetic (*Apoe*^{-/-}) mice, and db/db mice were administered with GIP (25 nmol/kg/day) or saline through osmotic mini-pumps for 4 weeks. All the experimental mice were assessed for aortic atherosclerosis and for oxidized low-density lipoprotein-induced foam cell formation in exudate peritoneal macrophages. The results showed that (*Apoe*^{-/-}) diabetic mice exhibited more advanced atherosclerosis than nondiabetic (*Apoe*^{-/-}) mice. GIP infusion in diabetic (*Apoe*^{-/-}) mice lead to a 4-fold elevation of plasma total GIP levels. Foam cell formation was stimulated 3-fold in diabetic (*Apoe*^{-/-}) mice compared with their nondiabetic counterparts, but this effect was halved by GIP infusion. GIP infusion also attenuated the foam cell formation in db/db mice. It was concluded that the long-term infusion of GIP was characterized by significant anti-atherogenic effects (28).

GLP-1 is known to play a leading role in the regulation of carbohydrate metabolism. In addition to its effects on blood glucose, this incretin hormone is also noted for its diverse pleiotropic effects on various organs and systems (29). Several researchers have demonstrated that GLP-1 might reduce and stabilize atherosclerotic lesions to some extent in *Apoe*^{-/-} animal models by acting directly and blocking the monocyte migration and by preventing the activation of monocytes/macrophages (30). The results of the well-known clinical studies LEADER and SUSTAIN-6 demonstrate the presence of cardioprotective effects as a result of the treatment with the GLP-1 receptor agonist liraglutide, and with semaglutide, respectively, in the studied patients with T2DM who have an accompanying high cardiovascular risk (31). However, the information about the role of GIP in the development of atherosclerosis and CVD remains inconclusive. The experimental research of Nagashima et al. shows that the infusion of GIP in *Apoe*^{-/-} mice without MS which have been subjected a 4-week atherogenic diet leads to a reduction of the size of the lesion (31). The aforementioned study of Nogi et al.

proves the anti-atherogenic effects of GIP in *Apoe*^{-/-} experimental mice with T2DM (28). But there is no clear evidence of the influence of GIP on the stabilization of the atherosclerotic plaques.

It has been proved that the incretin hormones GLP-1 and GIP might affect the intestinal and hepatic metabolism of lipids and lipoproteins resulting in a total reduction of the lipaemia. These facts could explain the relationships between the basal serum levels of GLP-1 and GIP and the lipid parameters found in our study.

It has been established that in animal models GLP-1 might lead to a direct inhibition of the microsomal triglyceride transfer protein activity at the level of the small intestine and might additionally reduce the jejunal triacylglycerol (TAG) depot (32, 33). Furthermore, GLP-1 has been described to reduce serum concentrations of chylomicrons at the expense of their production. The administration of GLP-1 agonists (e.g. Exenatide) (34) and DPP-4 inhibitors (e.g. Sitagliptin) (35) in experimental animals and humans has been found to result in a suppressed synthesis of TAG and Apo-B48 after fat intake. The indirect action of GLP-1 on the intestinal lipaemia might be associated with the decrease of gastric emptying and gastric lipase activity, leading to an effect on the absorption and bioavailability of the lipids (36). Indirect GLP-1 effects, referring to the atherogenic dyslipidemia, have been also implicated at the level of the central nervous system, but the information in this field is insufficient and requires more detailed scientific research in the future.

Conclusion

The significantly lower basal serum GIP levels in the women with insulin resistance syndrome, as well as the established negative correlations between the incretin hormones and the atherogenic parameters studied in the same subpopulation, could be associated with a possible protective effect of the incretin hormones in the complicated atherosclerosis process.

The data from our study regarding both GIP and GLP-1 levels in the patients with MS is at variance with that of current scientific research. Therefore, more precise research including a larger cohort of patients with MS, as well as further evaluation of the incretin response during OGTT is needed.

1. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28(4): 629-636.
2. Grundy SM, Cleeman JJ, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112(17): 2735-2752.
3. Grundy SM. Metabolic syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(2): 399-404.
4. Gogia A, Agarwal PK. Metabolic syndrome. *Indian Med Sci* 2006; 60(2): 72-81.
5. Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL, Lindstrom RC, Steig AJ, Stob NR, et al. The metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2008; 29(7): 777-822.
6. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288(21): 2709-2716.
7. Wang Z, Wang RM, Owji AA, Smith DM, Ghatei MA, Bloom SR. Glucagon-like peptide-1 is physiological incretin in rat. *J Clin Invest* 1995; 95(21): 417-421.
8. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JJ, Donato KA, et al. 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.
9. Alberti KGMM, Zimmet P, DeFronzo RA, Keen H: In International textbook of diabetes mellitus, 2nd Ed. Chichester: Wiley & Sons, 1995.
10. Nauck M, Stockmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1986; 29(1): 46-52.
11. Krarup T. Immunoreactive gastric inhibitory polypeptide. *Endocr Rev* 1988; 9(1): 122-134.
12. Elahi D, McAloon-Dyke M, Fukagawa NK, Meneilly GS, Sclater AL, Minaker KL et al. The insulinotropic actions of glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and glucagon-like peptide-1 (7-37) in normal and diabetic subjects. *Regul Pept* 1994; 51(1): 63-74.
13. Nauck MA, Heimesaat MM, Orskov C, Holst JJ, Ebert R, Creutzfeldt W. Preserved incretin effect of glucagon-like peptide 1 [7-36 amide] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1993; 91(1): 301-307.
14. Fukase N, Igarashi M, Takahashi H, Manaka H, Yamatani K, Daimon M et al. Hypersecretion of truncated glucagon-like peptide-1 and gastric inhibitory polypeptide in obese patients. *Diab Med* 1993; 10(1): 44-49.
15. Ranganath LR, Beety JM, Morgan LM, Wright JW, Howland R, Marks V. Attenuated GLP-1 secretion in obesity: cause or consequence? *Gut* 1996; 38(6): 916-919.
16. Vaag AA, Holst JJ, Vølund A, Beck-Nielsen HB. Gut incretin hormones in identical twins discordant for non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM): evidence for decreased glucagon-like peptide 1 secretion during oral glucose ingestion in NIDDM twins. *Eur J Endocrinol* 1996; 135(4): 425-432.
17. Naslund E, Gryback P, Backman L, Jacobsson H, Holst JJ, Theodorsson E et al. Distal small bowel hormones: correlation with fasting antroduodenal motility and gastric emptying. *Dig Dis Sci* 1998; 43(5): 945-952.
18. Ahren B, Larsson H, Holst JJ. Reduced gastric inhibitory polypeptide but normal glucagon-like peptide 1 responses to oral glucose in postmenopausal women with impaired glucose tolerance. *Eur J Endocrinol* 1997; 137(2): 127-131.
19. Yamaoka-Tojo M, Tojo T, Takahira N, Matsunaga A, Aoyama N, Masuda T et al. Elevated circulating levels of an incretin hormone, glucagon-like peptide-1, are associated with metabolic components in high-risk patients with cardiovascular disease. *Cardiovascular Diabetology* 2010; 9:17.
20. Toft-Nielsen M, Damholt MB, Madbad S, Hilsted LM, Hughes T, Michelsen BK. Determinants of the Impaired Secretion of Glucagon Like Peptide-1 in Type 2 Diabetic Patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(8), 3717-3723.
21. Edwards CM, Todd JF, Mahmoudi M, Wang Z, Wang RM, Ghatei MA et al. Glucagon-like peptide-1 has physiological role in the control of postprandial glucose in humans. *Diabetes* 1999; 48(1): 86-93.
22. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106(25): 3143-3421.
23. Grover SA, Levington C, Panquet S. Identifying adults at low risk for significant hyperlipidemia: a validated clinical index. *J Clin Epidemiol* 1999; 52(1), 49-55.
24. Kim W, Egan JM. The role of incretins in glucose homeostasis and diabetes treatment. *Pharmacol Rev* 2008; 60(4): 470-512.
25. Ban K, Hui S, Drucker DJ, Husain M. Cardiovascular consequences of drugs used for the treatment of diabetes: potential promise of incretin-based therapies. *J Am Soc Hypertens* 2009; 3(4): 245-259.
26. Arakawa M, Mita T, Azuma K, Ebato C, Goto H, Nomiya T et al. Inhibition of monocyte adhesion to endothelial cells and attenuation of atherosclerotic lesion by a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, exendin-4. *Diabetes* 2010; 59(4): 1030-1037.
27. Matsubara J, Sugiyama S, Sugamura K, Nakamura T, Fujiwara Y, Akiyama E et al. A dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, des-fluoro-sitagliptin, improves endothelial function and reduces atherosclerotic lesion formation in apolipoprotein E-deficient mice. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59(3); 265-276.
28. Nogi Y, Nagashima M, Terasaki M, Nohtomi K, Watanabe T, Hirano T. Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide Prevents the Progression of Macrophage-Driven Atherosclerosis in Diabetic Apolipoprotein E-Null Mice. *PLoS One* 2012; 7(4): e35683.
29. Drucker DJ. The cardiovascular biology of glucagon-like Peptide-1. *Cell Metabolism* 2016; 24(1): 15-30.
30. Burgmaier M, Liberman A, Mollmann J, Kahles F, Reith S, Leberherz C. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and its split products GLP-1(9-37) and GLP-1(28-37) stabilize atherosclerotic lesions in apoE(-)/(-) mice. *Atherosclerosis* 2013; 231(2): 427-435.
31. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311-322.
32. Hsieh J, Longuet C, Baker CL, Qin B, Federico LM, Drucker DJ. The glucagon-like peptide 1 receptor is essential for postprandial lipoprotein synthesis and secretion in hamsters and mice. *Diabetologia* 2010; 53(3): 552-561.
33. Xiao C, Dash S, Morgantini C, Adeli K, Lewis GF. Gut peptides are novel regulators of intestinal lipoprotein secretion: experimental and pharmacological manipulation of lipoprotein metabolism. *Diabetes* 2015; 64(7): 2310-2318.
34. Xiao C, Bandsma RH, Dash S, Szeto L, Lewis GF. Exenatide, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, acutely inhibits intestinal lipoprotein production in healthy humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32(6): 1513-1519.
35. Xiao C, Dash S, Morgantini C, Patterson BW, Lewis GF. Sitagliptin, a DPP-4 inhibitor, acutely inhibits intestinal lipoprotein particle secretion in healthy humans. *Diabetes* 2014; 63(7): 2394-2401.
36. Schirra J, Katschinski M, Weidmann C, Schafer T, Wank U, Arnold R, Goke B. Gastric emptying and release of incretin hormones after glucose ingestion in humans. *J Clin Invest* 1996; 97(1): 92-103.

Информативност на гликирания хемоглобин (HbA_{1c}) като средство за оценка на дългосрочния контрол при захарен диабет тип 2 при различни терапевтични схеми

Тотомирова, Цветелина Ц., Арнаудова, Мила В., Григоров, Недялко Б.
Клиника Ендокринология и болести на обмяната, Военно-медицинска академия, София

Адрес за кореспонденция:

Д-р Цветелина Тотомирова,
Клиника Ендокринология и болести на обмяната
София, бул. Св. Г. Софийски 3, Военно-медицинска академия, 15 етаж
e-mail: cvet@gbg.bg

Резюме

Цел: да се оцени надеждността на HbA_{1c} като показател за гликемичния контрол при захарен диабет (ЗД) тип 2 в зависимост от терапевтичния режим.

Материали и методи: Проследихме 85 пациента (50 мъже, 35 жени, средна възраст 58,79 ± 12,82 г.) със ЗД тип 2 (31 пациенти, неприемащи инсулинова терапия – група 1, 33 пациенти, приемащи пре-миксиран инсулин – група 2, 21 пациенти на многократни инсулинови инжекции, група 3). Пациентите извършваха многократни измервания на кръвната захар на гладно и след хранене в продължение на три месеца. HbA_{1c} беше измерен в началото и в края на този период. Отчетена бе корелацията между измерванията на HbA_{1c} и кръвната глюкоза в различно време на деня.

Резултати: При група 1 – коефициентът на корелация със средната глюкоза е $r = 0,699$, $p < 0,01$, в група 2 – $r = 0,452$, $p < 0,01$, при групата на интензивно инсулинолечение не се установява корелация $r = 0,308$. При пациентите, нелекувани с инсулин и тези, лекувани с предварително смесен инсулин, HbA_{1c} показва добра корелация със средната кръвна захар преди и след закуска, преди и след обяд, преди и след вечеря, преди лягане и през нощта ($p < 0,05$). Няма такава корелация в групата с интензивно лечение. Не е установена корелация с промяната на глюкозата в нито една от групите.

Заклучение: При пациенти със ЗД тип 2, които получават перорално лечение или предварително смесен инсулин, HbA_{1c} е ценен метод за оценка на контрола. При интензивно инсулинов режим не се отчита добра корелация и HbA_{1c} трябва да се използва само в комбинация с проследяване на кръвната захар.

Ключови думи: гликиран хемоглобин, глюкозен контрол, терапевтичен режим

Въведение

Гликираният хемоглобин (HbA_{1c}) е общоприет златен стандарт за оценка гликемичния контрол на захарен диабет. Стойностите на HbA_{1c} са резултат на хроничното излагане на въздействие на глюкоза в продължение на 2-3 месеца и се определя както от гликемиите на гладно, така и от

постпрандиалните гликемии при всеки индивид. Гликираният хемоглобин е индекс на средните глюкозни нива през последните няколко месеца и е свързан пряко с преживяемостта на еритроцитите (средно около 120 дни). По всяко време стойността на гликирания хемоглобин се определя от всички присъстващи в циркулацията червени кръвни телца – както от най-старите, така

и от най-младите. Скорошните плазмени гликемии (през последните 3-4 седмици) допринасят в по-голяма степен за нивото на HbA_{1c} , отколкото тези назад във времето. Кръвните захари през последните 30 дни определят около 50% от крайния резултат, а кръвните захари от 90 до 120 дни по-рано определят 10% (1,2). Това обяснява защо, въпреки че са отражение на един относително дълъг период от 2-3 месеца, нивата на гликирания хемоглобин могат да се променят сравнително бързо при значими промени на кръвните захари и в крайна сметка отчетените промени като даватост да бъдат по-малки от тези за 120 дни. Изследването на HbA_{1c} е много по-консервативно по отношение на условията, при които се провежда в сравнение с измерването на венозна глюкоза. То може да бъде проведено по всяко време на деня, не налага специална подготовка преди теста като определена диета или гладуване и е с дългосрочна стабилност при вземане и съхранение на кръв при определените условия. Както отбелязахме, при нормална продължителност на живот на еритроцитите, HbA_{1c} е надежден показател за гликемичното състояние през последните 8-12 седмици. Точността на изследването на гликиран хемоглобин се повлиява от факторите, които повлияват преживяемостта на еритроцитите, както и неензимното гликиране на хемоглобина. Хематологични състояния като хемоглобинови варианти, желязен дефицит, хемолитична анемия, наличие на карбамилан хемоглобин при уремия, различни други специфични състояния, включително дислипидемия, малигнен забоявания, чернодробна цироза, някои лекарства, а също и бременност са между факторите, които повлияват HbA_{1c} измерванията (3).

Взаимодействията между кръвните захари и HbA_{1c} са изключително сложни и комплексни. Редица проучвания проследяват съответствията между кръвните захари в различни части на деня и гликирания хемоглобин (4-6). Кръвните захари преди обяд и тези в по-ранните етапи на проследявания период показват по-малка корелация с HbA_{1c} , отколкото тези след обяд и в по-късните етапи (7). Редица проучвания потвърждават, че приносът на постпрандиалните гликемии е по-голям при по-ниски стойности на HbA_{1c} . При гликиран хемоглобин 6,5% почти 90% от стойността му се определя от гликемиите след нахранване. В същото време при стойности над 9,0%, 40% са резултат от постпрандиалните гликемии (8). Въпреки, че интраиндивидуалните вариации на HbA_{1c} са минимални, налице са доказателства за широки флукутации на стойностите му между различните индивиди, които не са свързани

с гликемичния статус и които определят пациентите като „слаби или бавни гликатори“ и „силни или бързи гликатори“ в зависимост от скоростта на гликиране на белтъците им (9). Бързите гликатори имат постоянно по-високо ниво на HbA_{1c} от очакваните за съответните средни гликемии, докато при бавните гликатори е обратно. Предлаганите обяснения предполагат интериндивидуални различия в тъканната гликация, във факторите, повлияващи мембранната пропускливост за глюкоза или в свързването с хемоглобина, а също и с генетичните фактори (10). Някои автори смятат, че гликираният хемоглобин и неговите нива показват расови различия, независимо от нивата на гликемиите. Така например, според един мета-анализ представителите на негроидната раса имат по-високи нива спрямо бялата раса (отчитат се разлики до 0,65%) (11). Все пак няма единство в мнението по този проблем.

Много проучвания сравняват нивата на кръвните захари през определено време на деня с HbA_{1c} нивата, показвайки, че постпрандиалните кръвни захари по-силно се асоциират с HbA_{1c} нивата (12-14). Доказаната проста линейна регресионна зависимост е характерна както за стабилното протичане на заболяването ЗД, така и при започване на начално интензивно лечение (15). Натрупват се множество данни, че гликираният хемоглобин, оценен самостоятелно, е недостатъчен за адекватна оценка на метаболитната ситуация при пациентите със ЗД. Рискът от развитие на свързани със ЗД усложнения очевидно зависи не само от дългосрочните глюкозни стойности, но също и от наличието и възникването на краткосрочни гликемични пикове и надири, продължаващи от минути до часове в хода на деня. Гликираният хемоглобин (HbA_{1c}) се използва главно за оценка на дългосрочния гликемичен контрол при пациенти със ЗД тип 1 и тип 2. Възниква въпрос, доколко терапевтичния режим е свързан с нивата на гликирания хемоглобин и съществува ли корелационна връзка между тези нивата и съответната прилагана терапия, независимо от гликемичните стойности.

Материали и методи

С цел установяване зависимостта между гликирания хемоглобин и прилаганата терапия при ЗД тип 2 проведохме проследяване сред 85 пациента. В зависимост от типа на провежданото лечение изследваната група беше разделена на три подгрупи:

- група 1, непровеждащи инсулинолечение – 31 пациента;
- група 2, провеждащи лечение с предвари-

мелно смесен инсулин – 33 пациента;

- група 3, провеждащи лечение с многократни инсулинови инжекции – 21 пациента

На пациентите беше снета прецизна анамнеза с отчитане на възраст, давност на заболяването, провеждано лечение, придружаващи заболявания и настъпили усложнения. В изследването не бяха включени пациенти с тежки придружаващи заболявания, чернодробна и бъбречна недостатъчност, пациенти с налична желязодефицитна или друга анемия, бременост или други състояния, които биха повлияли контрола на заболяването и параметрите за неговото проследяване. Пациентите бяха проследени за 12 седмичен период и бяха помолени да извършват 8-кратен профил (кръвна захар преди закуска, обяд и вечеря, кръвна захар на 2-ри час след закуска, обяд и вечеря, преди лягане и в 3 часа сутринта) поне три дни в седмицата. Пациентите сами определяха в кой ден от седмицата ще извършат измерванията, като се насърчаваха да провеждат допълнителни замервания в останалите дни. В изследването беше използван един и същ тип глюкомери (Optium Exceed) с цел да се избягнат технически несъответствия. С оглед улеснение на пациентите в началото на проследяването се предостави дневник с указание за записване на замерваните стойности.

HbA_{1c} беше измерен в началото и края на този период. Отчетена бе корелацията между измерванията на HbA_{1c} и кръвната глюкоза в различно време като се съпо-ставиха резултатите в различните терапевтични групи. Използването критично ниво на значимост е $\alpha=0,05$. Съответната нулева хипотеза се отхвърля, когато P стойността (P-value) е по-малка от α . За математическа обработка на данните е използван SPSS версия 16,0 за Windows.

Резултати

От включените в проучването 85 пациента 50 бяха мъже и 35 бяха жени. Средната възраст на изследваната група беше $58,79 \pm 12,82$ г. Пациентите бяха с диагно-стициран ЗД тип 2 с давност $10,61 \pm 6,03$ г. В Таблица 1 са представени характеристиките на включените пациенти по групи.

Разпределението по пол показва различия и нееднородност в отделните групи, т.к. подборът на пациентите беше случаен и се основаваше на желанието на пациентите да вземат участие в проследяването. Пациентите бяха със сходна средна възраст, без значима статистически разлика. Различия се отчетоха и в давността на заболяването между отделните групи. Установи се по-кратка продължителност на заболяването при пациентите със ЗД тип 2 на перорално лечение

($8,06 \pm 5,86$ г., $p < 0,05$) спрямо останалите групи. По отношение на гликемичния контрол в началото, оценен чрез HbA_{1c} липсваха значими разлики в различните групи.

Терапията на пациентите не беше променяна през наблюдавания период. Пациентите на инсулинолечение променяха само гозовия режим според храненето и двигателния режим. Важно е да се отбележи, че всеки един от пациентите премина обучителен курс относно хранителни и двигателен режим при лечение на ЗД.

В Таблица 2 са представени данните за корелациите между HbA_{1c} и кръвно-захарните нива в различни части на деня в различни терапевтични групи. В група 1 – коефициентът на корелация със средната глюкоза е $r=0,699$, $p < 0,01$, в група 2 - $r=0,452$, $p < 0,01$. В групата с многократно инжектиране (група 3) не се установи сигнификантна корелация $r=0,308$. При пациентите, нелекувани с инсулин и при пациентите, лекувани с предварително смесен инсулин, HbA_{1c} показва добра корелация със средната кръвна захар преди и след закуска, преди и след обяд, преди и след вечерята, преди лягане и в 3 часа през нощта ($p < 0,05$). Няма такава корелация в групата на интензифицирано инсулиново лечение. В група 1 (неполучаващи инсулинолечение), се наблюдава висока сигнификантна корелация за всеки подпериод и като цяло за средните стойности на гликемиите преди закуска, преди обяд, след обяд, преди вечеря, след вечеря и през нощта. За целия наблюдаван период в група 2 (пациенти, лекувани с пре-миксиран инсулин), се установява добра корелационна зависимост между средните гликемии и HbA_{1c}. През отделните подпериоди корелацията е постоянно добра за гликемиите преди закуска, преди обяд, след обяд, преди вечеря и след вечеря. Най-високостепенна е корелацията спрямо кръвните захари след обяд ($r=0,709$) и преди вечеря ($r=0,531$) и с невисока сигнификантност е тази преди лягане ($r=0,528$) и през нощта ($r=0,409$). Като цяло спрямо група 1 се наблюдава сравнително по-слаби корелационни зависимости, в случаите на установена такава, с изключение на тези в часовете след нахранване след обяд, където корелацията е по-силна за група 2. В група 3 се наблюдава ниска степен на корелация между средните кръвни захари за целия период и HbA_{1c} ($r=0,308$). Сходна корелация се наблюдава и спрямо кръвните захари след обедно хранене ($r=0,360$) и преди закуска ($r=0,354$). Вариабилността между отделни периоди, обаче, е по-изразена в препрандиалните часове, след вечеря и преди лягане. Следователно, при пациентите със ЗД тип 2 на интензифицирано инсулинолечение връзката между HbA_{1c} и средните гликемии не е така ясно изразена и измерванията на кръвните захари не могат

Таблица 1.

Разпределение на отделните групи по пол, възраст, давност на заболяване-то и начален HbA_{1c}.

	брой	разпределение по пол	възраст	давност на ЗД	начален HbA _{1c}
Група 1 неинсулиново лечение	31	мъже – 17 жени – 14	59,35±11,0 г.	8,06±5,86 г.	7,13±0,85%
Група 2 лечение с премиксиран инсулин	33	мъже – 24 жени – 9	61,61±6,21 г.	11,76±5,65 г.	7,64±1,40%
Група 3 интензифицирано инсулиново лечение	21	мъже – 9 жени – 12	60,95±6,22 г.	13,62±5,53 г.	7,79±1,23%

Таблица 2.

Корелационен коефициент (Pearson Correlation) между HbA_{1c} в края на проследявания период и средните стойности на КЗ през различните периоди в различни части на деня.

	група 1	група 2	група 3
преди закуска	0,709**	0,496**	0,354
след закуска	0,571**	0,578**	0,279
преди обяд	0,764**	0,452**	0,423
след обяд	0,606**	0,709**	0,360
преди вечеря	0,640**	0,531**	0,151
след вечеря	0,632**	0,496**	0,256
преди лягане	0,502**	0,528**	0,041
през нощта	0,647**	0,409*	0,245
цял период	0,699**	0,452**	0,308

* корелацията е сигнификантна при ниво под 0,05

** корелацията е сигнификантна при ниво под 0,01

добре да предвидят нивата на HbA_{1c} и обратно.

Отчитайки стандартното отклонение на кръвните захари беше изследвана зависимостта на HbA_{1c} и вариациите на кръвните захари. Всяка терапевтична група беше разгледана самостоятелно, но не беше установена корелационна зависимост със стандартното отклонение. HbA_{1c} не е в състояние да отрази вариабилността на гликемиите при нито една терапевтична група

Обсъждане

Значението на HbA_{1c} за оценка на гликемичния контрол е общоприето в клиничната практика. Гликираният хемоглобин е показател, който дефинира дългосрочния контрол на заболяването ЗД, необходимостта от промяна в терапията,

а напоследък се използва и за диагностициране на състоянията на нарушения във въглехидратната обмяна (16). HbA_{1c} е официално приет като критерий за поставяне на диагноза ЗД, въпреки все още налични противоречия в този аспект (17). Доколко нивата на регистрирания гликиран хемоглобин зависят от типа на прилаганото лечение (не от конкретно прилагания медикамент) и доколко в различните групи HbA_{1c} е зависим от различните типове терапия е въпрос, слабо застъпен в научната литература.

Множество изследвания понастоящем, включващи проследяване със съвременни системи за продължително глюкозно мониториране (CGM), отчитат регистриране на сходни стойности на HbA_{1c} при пациенти със значими различия в практичането и гликемичния контрол. Един и същ

гликиран хемоглобин в тези случаи се регистрира при силно вариращи или невариращи кръвни захари. От една страна HbA_{1c} корелира най-силно със средната стойност на кръвните захари, а бързите флукутации на последните не се отразяват на нивата му. Практически средства като системите за продължително глюкозно мониториране (CGM) дават по-добра информация за цялостния глюкозен контрол при пациентите. При определени групи пациенти (напр. тези на хемодиализа) гликираният хемоглобин е ненадежен показател и продължителният глюкозен мониторинг е средство на избор. Употребата на CGM продължава да бъде ограничена, особено при пациентите със ЗД тип 2, поради различни причини (цена, недостатъчна мотивираност, неудобства). Същевременно тези системи отразяват един сравнително кратък период на наблюдение при еднократно приложение (до 7 дни).

HbA_{1c} остава основно използвано средство за оценка на контрола при ЗД тип 2. Най-вероятно вариабилността на кръвните захари е факторът, определящ надеждно-стта на гликирания хемоглобин при употребата му при неинсулинлекувани пациенти и при използващи премиксиран инсулин (вероятно в тези групи заболяването протича сравнително стабилно). При пациентите със ЗД тип 2, лекувани с интензифицирана инсулинова терапия, вариабилността на гликемиите е по-голяма, което се определя от самия тип лечение и характера на заболяването.

В нашето изследване пациентите бяха без значима статистическа разлика във възрастта и начално оценения контрол на заболяването (началния HbA_{1c}). По този начин тези фактори бяха изключени като повлияващи нивата на гликемии-

те по време на проследяването и крайния HbA_{1c} . Обсъждайки резултатите ние определихме индиректния извод, че нивата на HbA_{1c} при пациенти с интензифицирана инсулинова терапия не са напълно надежден показател на гликемичния контрол, за разлика от групите, непровеждащи инсулинолечение или лекувани с премиксиран инсулин, където този показател добре корелира с измерваните захари и определя значима степен на довереност към него като показател за оценка на контрола.

Относително малкият брой изследвани пациенти в различните групи е основен недостатък на изследването. Въпреки статистически значимите разлики и данни, потвърждаване на резултатите при по-големи кохорти би спомогнало за изясняване на тези несъответствия и би дало възможност за по-пълна оценка на описаните зависимости.

Заклучение

Въз основа на получените данни заключихме, че при пациенти със ЗД тип 2, които получават перорално лечение или предварително смесен инсулин, HbA_{1c} е ценен метод за оценка на дългосрочния контрол. При случаи, лекувани с многократни дневни инжекции инсулин, HbA_{1c} не корелира строго с измерванията на кръвната глюкоза и трябва да се използва за контролна оценка само в комбинация с самостоятелно проследяване на кръвната захар. Необходимо е търсене на нови, по-надеждни методи за оценка на гликемичния контрол в някои терапевтични групи.

Reliability of Glycated Haemoglobin (HbA_{1c}) in Assessment of Long-term Control of Type 2 Diabetes Mellitus in Different Therapeutic Regimens

Totomirova, Tzvetelina Tz., Arnaudova, Mila V., Grigorov, Nedyalko B.

Clinic of Endocrinology and metabolic diseases, Military Medical Academy, Sofia

Address for correspondence:

Tzvetelina Totomirova, MD

Clinic of Endocrinology and metabolic diseases

Sofia, St. G. Sofijski str. 3, Military medical academy, 15fl

e-mail: cvet@gbg.bg

Abstract

Aim: to assess the reliability of glycated haemoglobin in defining the long-term control of type 2 diabetes mellitus dependent on different therapeutic regimens.

Materials and methods: We studied 85 patients (50 men, 35 women; mean age $58,79 \pm 12,82$ years) with type 2 diabetes (31 on non-insulin therapy, group 1; 33 on pre-mixed insulin, group 2; 21 on multiple insulin injections, group 3). Patients performed multiple daily blood glucose measurements of fasting and prandial blood glucose for a 12 week period. HbA_{1c} was measured at the start and at the end of this period. Results: In group 1 the coefficient of correlation with mean glucose was $r=0,699$, $p<0,01$, in group 2 with $r=0,452$, $p<0,01$ while in the multiple injection treated group no correlation was found for type 2 diabetes with $r=0,308$. In the non-insulin treated group and in patients on pre-mixed insulin, HbA_{1c} showed good correlation with mean blood glucose before and after breakfast, before and after lunch, before and after dinner, before bedtime and at night ($p<0,05$). No such correlation was found in the group on intensified insulin treatment. No correlation with glucose variation was found in any of the groups.

Conclusion: Based on our data we conclude that in patients with type 2 diabetes receiving oral treatment or pre-mixed insulin, HbA_{1c} is a valuable control assessment method. In cases treated with multiple daily insulin injections, HbA_{1c} is not strongly correlated with blood glucose measurements and should be used for control assessment only in combination with self-monitoring of blood glucose.

Key words: glycated haemoglobin, glucose control, therapeutic regimen

Introduction

Glycated hemoglobin (HbA_{1c}) is accepted as the gold standard for assessing glycemic control of diabetic patients. HbA_{1c} values are a result of chronic glucose exposure for 2-3 months and are determined by both fasting and postprandial glycaemia. Glycated hemoglobin is an index of mean glucose levels over the preceding few months and is directly related to erythrocyte survival (on average about 120 days). The

value of glycated hemoglobin is determined by all of the red blood cells present in the circulation – the oldest as well as the youngest cells. Recent plasma glycaemia (over the last 3-4 weeks) contributed to a greater extent to HbA_{1c} than older ones. Blood glucose level in the last 30 days accounts for about 50% of the final result, and those from the previous 90 to 120 days determine only 10% (1, 2). This explains why, although HbA_{1c} is a reflection of a relatively long period of 2-3 months, its levels may change relatively quickly with significant

fluctuations in blood glucose level, and the reported changes could be less than those for 120 days. The HbA_{1c} assay is more conservative in regard to assessment condition terms in comparison to intravenous glucose measurement. It can be done at any time of the day, it does not require special preparation before the test as a special diet regimen or starvation and has longterm stability in storing blood under the specified conditions. As noted above, in cases with a normal erythrocyte lifetime, HbA_{1c} is a reliable indicator of glycemic status over the previous 8-12 weeks. The accuracy of the glycated hemoglobin assay is influenced by the factors that affect erythrocyte survival as well as the non-enzymatic glycosylation of hemoglobin. Hematological conditions such as hemoglobin variants, iron deficiency, hemolytic anemia, ureaemic carbamylated hemoglobin, various other specific conditions including dyslipidemia, malignancies, hepatic cirrhosis, certain drugs, and pregnancy are among the factors that affect HbA_{1c} level (3).

Interactions between blood glucose levels and HbA_{1c} are extremely complex. Several studies track the correlation between blood glucose and glycated haemoglobin during different parts of the day. (4, 5, 6). The blood glucose level before lunch and in the earlier stages of the follow-up period shows less correlation with HbA_{1c} than blood glucose levels in the morning and later in the day (7). Several studies have confirmed that the contribution of postprandial glycaemia is greater at lower HbA_{1c} values. With glycated hemoglobin 6,5%, almost 90% of its value is determined by glycemia after food intake. At the same time, at values above 9,0%, 40% is the result of postprandial glycaemia (8).

Although the intraindividual variations of HbA_{1c} are minimal, there is evidence that fluctuations of the HbA_{1c} value is not associated with glycemic status and that defines patients as „weak or slow glycaters“ and „strong or fast glycaters“ depending on the glycation rate of their proteins (9). Fast glycaters have a consistently higher HbA_{1c} than expected for the corresponding mean glycemia, while the slow glycaters have lower levels. Suggested explanations include interindividual differences in tissue glycation, factors affecting membrane permeability to glucose or hemoglobin binding, as well as genetic factors (10). Some authors believe that glycated hemoglobin and its levels show racial differences regardless of glycemic levels. For example, according to some meta-analysis, Afro-Americans have a higher level than Caucasians (differences of up to 0,65% are reported) (11). However, there is no consensus of opinion on this matter.

Many studies compare blood glucose levels at a specific time of day with HbA_{1c} levels, indicating that postprandial glucose is more strongly associated with HbA_{1c} levels (12-14). The demonstrated simple linear regression dependence is characteristic of both the

stable course of diabetes mellitus and the initial intensive control (15). There are numerous data that demonstrate that glycated hemoglobin alone is an insufficient assessment tool for the overall metabolic situation in patients with diabetes mellitus. The risk of developing complications associated with diabetes, obviously depends not only on longterm glucose values but also on the presence of shortterm glycemic peaks and outbursts ranging from minutes to hours.

Materials and methods:

In order to establish the relationship between glycated hemoglobin and type 2 diabetes mellitus therapy, we studied 85 patients. Depending on the type of treatment, the study group was divided into three subgroups:

- Group 1, non-insulin-treated – 31 patients;
- Group 2, receiving pre-mixed insulin therapy – 33 patients;
- Group 3, treated with multiple insulin injections – 21 patients.

Patients were precisely asked about their medical history, disease status, treatment type, concomitant illness, and complications. The study did not include patients with severe concomitant illnesses, hepatic and renal failure, patients with iron deficiency or other anemia, pregnancy or other conditions that could influence the control of the disease and the parameters for its follow-up. Patients were followed up for a 12-week period and were asked to perform a 8-point profile (blood sugar before breakfast, lunch and dinner, blood sugar 2 hours after breakfast, lunch and dinner, at bedtime and at 3 a.m.) for at least three days in the week. The patients themselves determined on which day of the week they would perform the measurements as well as encouraging them to carry out additional measurements on the other days. The same type of glucometer (Optium Exceed) was used in the study to avoid technical discrepancies. For the convenience of patients, at the beginning of the observation period, a diary was provided with instructions for recording the measured values.

HbA_{1c} was measured at the beginning and at the end of this period. The correlation between HbA_{1c} and blood glucose measurements at different times of the day was reported by comparing the results in the different treatment groups. The critical level of significance used was $\alpha = 0,05$. The corresponding null hypothesis was rejected when the P-value was less than α . The mathematical data processing used SPSS version 16,0 for Windows.

Table 1. Distribution by gender, age, disease duration and baseline HbA_{1c} in the groups.

	N	distribution Gender	Age	Duration of diabetes	Baseline HbA _{1c}
Group 1 non-insulin treatment	31	males - 17 females - 14	59,35±11,0 г.	8,06±5,86 г.	7,13±0,85%
Group 2 pre-mixed insulin therapy	33	males - 24 females - 9	61,61±6,21 г.	11,76±5,65 г.	7,64±1,40%
Group 3 intensified insulin therapy	21	males - 9 females - 12	60,95±6,22 г.	13,62±5,53 г.	7,79±1,23%

Table 2.

Correlation coefficient (Pearson Correlation) between HbA_{1c} and the mean blood glucose during the different parts of the day at the end of the follow-up period.

	Group 1	Group 2	Group 3
Before breakfast	0,709**	0,496**	0,354
After breakfast	0,571**	0,578**	0,279
Before lunch	0,764**	0,452**	0,423
After lunch	0,606**	0,709**	0,360
Before dinner	0,640**	0,531**	0,151
After dinner	0,632**	0,496**	0,256
At bedtime	0,502**	0,528**	0,041
At night	0,647**	0,409*	0,245
Whole period	0,699**	0,452**	0,308

* the correlation is significant at a level below 0,05.

** the correlation is significant at a level below 0,01.

Results:

Of the 85 patients, 50 were male and 35 were female. The mean age was 58,79 ± 12,82 years. Patients were diagnosed with type 2 diabetes mellitus with a duration of 10,61 ± 6,03 years. Table 1 presents the characteristics of patients of all groups.

The gender distribution shows differences and heterogeneity in the different groups due to random patient selection based on patients, willingness to participate in the study. Patients were of similar average age, with no statistically significant difference. Differences among the groups were established as concerns duration of the disease. Shorter duration was found in patients with type 2 diabetes on oral therapy (8,06±5,86 years, p <0,05) versus the other 2 groups. Regarding the glycemic control at baseline assessed by

HbA_{1c}, there were no significant differences among the different groups.

Patients' therapy was not changed during the observed period. Patients on insulin therapy only changed the dose regimen according to their diet and physical activity. It is important to note that each patient underwent education on the role of diet and physical exercise in the treatment of diabetes.

Table 2 presents the correlations between HbA_{1c} and blood glucose levels during different parts of the day in the three treatment groups. In group 1, the mean glucose correlation coefficient was r=0,699, p<0,01, in group 2: r=0,452, p<0,01. Correlation was not established in the multiple injection group (r=0,308). In the group of noninsulin-treated patients and in the group of patients on pre-mixed insulin, HbA_{1c} showed good correlation with mean blood glucose before and after

breakfast, before and after lunch, before and after dinner, at bedtime and at 3 a.m. ($p < 0,05$). There was no such correlation in the intensified insulin therapy group. In group 1, not receiving insulin therapy, there was a high significant correlation for each sub-period and overall for the mean values of glycemia before breakfast, before noon, after noon, pre-dinner, after dinner and at night. For the entire observation period in group 2 (patients treated with pre-mixed insulin) a good correlation was found between mean glycemia and HbA_{1c}. The correlation coefficient was consistently good for glycemia before breakfast, before noon, after noon, predinner and postdinner. The highest figure was for correlation after noon ($r=0,709$) and pre-dinner ($r=0,531$), and with low significance was at bedtime ($r=0,528$) and at night ($r=0,409$). Generally speaking, when compared to group 1, there was a relatively weaker correlation, with the exception of the post-dinner hours, during which the correlation was stronger for group 2. For group 3 (patients with type 2 diabetes mellitus on intensified insulin regimen) there was a low correlation between mean blood glucose for the whole period and HbA_{1c} ($r=0,308$). A similar correlation was also observed with blood glucose after lunch ($r=0,360$) and before breakfast ($r=0,354$). However, the variability between periods was more pronounced in the early hours, after dinner and before bedtime. Therefore, in patients with type 2 diabetes mellitus on intensified insulin therapy the relationship between HbA_{1c} and mean glycemia is not so pronounced, and glucose measurements can not be accurately predicted based on HbA_{1c} levels and vice versa.

Considering the standard deviation of blood sugars, the HbA_{1c} dependence and blood sugar variations were investigated. Each treatment group was examined alone, but no correlation with the standard deviation was established. HbA_{1c} is unable to reflect glycemic variability in any of the treatment groups.

Discussion

The importance of HbA_{1c} assessment is well defined in clinical practice. It is an indicator for the long-term control of diabetes, need for therapy change and, more recently, for the diagnosis of carbohydrate disorders (16). HbA_{1c} has been officially accepted as a criterion for diagnosing diabetes mellitus despite contradictions still present regarding this (17). The extent to which the levels of registered glycated hemoglobin depend on the type of treatment administered (not the particular drug used) and the extent to which the different HbA_{1c} groups depend on the different types of therapy is poorly documented in the scientific literature.

Numerous studies currently involving modern continuous glucose monitoring systems have reported similar HbA_{1c} values in patients with significantly different glucose fluctuations and glycemic control.

Similar glycated hemoglobin in some cases is recorded in high variable or nonvariable blood glucose level. The strongest HbA_{1c} correlation is with the average blood glucose and the rapid fluctuations of the latter do not affect its levels. Practical tools such as continuous glucose monitoring (CGM) systems provide better information on overall glucose control in patients. In certain patient groups (e.g. hemodialysis), glycated hemoglobin is an unreliable marker and continuous glucose monitoring is a control method of choice. The use of CGM continues to be limited, especially in patients with type 2 diabetes, for various reasons such as price, insufficient motivation and inconvenience. At the same time, they reflect a relatively short observation period with a single administration (up to 7 days).

HbA_{1c} remains the most used control assessment tool for diabetes mellitus. It is suspected that the variability of blood glucose is the factor determining the reliability of glycated hemoglobin when used in non-insulin-treated patients and those using pre-mixed insulin (probably the disease state is relatively stable in these groups). In type 2 patients treated with intensified insulin therapy, the glycemic variability is greater, which is determined by the type of treatment itself and the nature of the disease.

In our study, patients had no statistically significant difference in age and baseline assessment of disease control (baseline HbA_{1c}). Thus, these factors were excluded as influencing glycemic levels and end-period HbA_{1c}. Discussing the results, we determined the indirect conclusion that HbA_{1c} levels in patients with intensified insulin therapy are not a reliable indicator of glycemic control, unlike noninsulin treated or premixed hemoglobin groups, where the HbA_{1c} value correlates well with the measured glucose and determines a significant degree of confidence as an indicator of control assessment.

The relatively small number of patients studied in the different groups is a major disadvantage of the study. Despite statistically significant differences and data, confirming results with larger cohorts would help clarify these inconsistencies and allow a more complete assessment of the described dependencies.

Conclusion

Based on our data, we concluded that in patients with type 2 diabetes mellitus receiving oral therapy or premixed insulin, HbA_{1c} is a valuable method of assessing long-term control. In cases treated with multiple daily insulin injections, HbA_{1c} does not strictly correlate with blood glucose measurements and should only be used for control assessment in combination with selfmonitoring of blood glucose. There is a need for new, more reliable methods for assessing glycemic control in some treatment groups.

1. **Zendjabil M.** The glycated hemoglobin: indication, interpretation and limitations. *Ann Pharm Fr* 2015; 73(5): 336-339.
2. **Makris K, Spanou L.** Is There a Relationship between mean blood glucose and glycated hemoglobin? *J Diab Scien Techn* 2011; 5(6): 564-567.
3. **Bloomgarten ZT.** A1c: recommendations, debates and questions. *Diab Care* 2009; 32 (12): e141-147.
4. **Ketema E, Kibret K.** Correlation of fasting and postprandial plasma glucose with HbA_{1c} in assessing glycemic control; systematic review and meta-analysis. *Arch Publ Health* 2015; 73: 43-46.
5. **Gupta S, Puppalwar P, Chala A.** Correlation of fasting and post meal plasma glucose level to increased HbA1c levels in type-2 diabetes mellitus. *Int J Adv Med* 2014, 1(2):127-131.
6. **Chubb SA, Van Minnenk M, Davis WA, Bruce DG, Davis TA.** The relationship between self-monitoring of blood glucose results and glycated haemoglobin in type 2 diabetes: the fremantle diabetes study. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 94(3): 371-376.
7. **Kazmi NH, Gillani S, Afzal S, Hussain S.** Correlation between glycated haemoglobin levels and random blood glucose. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2013; 25(1-2): 86-88.
8. **Monnier L, Lapinski H, Colette C.** Contributions of fasting and postprandial glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA_{1c}. *Diab Care* 2003; 26: 881-885.
9. **Gallagher EJ, Le Rolth D, Bloomgarden Z.** Review of Haemoglobin A1c in the management of diabetes. *J Diabetes* 2009; 1: 9-17.
10. **Hempe JM, Gomez R, Mc Carter RJ Jr, Chalew SA.** High and low hemoglobin glycation phenotypes in type 1 diabetes: challenge for interpretation of glycemic control. *J Diab Compl* 2002; 16 (15): 313-320.
11. **Sacks D.** Hemoglobin A1c and Race: Should Therapeutic Targets and Diagnostic Cutoffs Differ among Racial Groups? *Clin Chem* 2016; 62 (9): 1199-1201.
12. **Levetan CS, Jeng LM, Thornton KR, Want L, Ratner RE.** When do glucose values best correlate with hemoglobin A1c? *Diabetes* 2001; 50 (2 suppl): A 124.
13. **Bonora E, Calcaterra F, Lombardi S, Bonfante N, Formentini G, Bonadonna RC, et al.** Plasma glucose levels throughout the day and HbA_{1c} interrelationship in type 2 diabetes: implication for treatment and monitoring of metabolic control. *Diab Care* 2001; 24 (12): 2023-2029.
14. **Kovatchev BP, Cox DJ, Strauma M, Farhy LS.** Association of self monitoring blood glucose profiles with glycosylated hemoglobin in patients with insulin dependent diabetes *Methods Enzymol* 2000; 321: 410-417.
15. **Barua A, Acharya J, Ghaskadbi S, Goel P.** The relationship between fasting plasma glucose and HbA_{1c} during intensive periods of glucose control in antidiabetic therapy. *J Theor Biol* 2014; 363:158-163.
16. **Welsh K, Kirkman M, Sacks D.** Role of glycated proteins in the diagnosis and management of diabetes: research gaps and future directions *Diab Care* 2016; 39 (3): 1299-1306.
17. **Ribeiro R, Macedo M, Raposo J, Tavares R, Paula M, Filipe J.** HbA_{1c}, fructosamine, and glycated albumin in the detection of dysglycaemic conditions. *Curr Diab Review* 2016; 12 (1), 14-19.
18. **Meyer L, Chantrel F, Imhoff O, Sissoko A, Serb L, Dorey F et al.** Glycated albumin and continuous glucose monitoring to replace glycated haemoglobin in patients with diabetes treated with haemodialysis. *Diabetic Medicine* 2013; 10 (30): 1388-1389.

www.endotext.org

- ✓ Свободно достъпен сайт, предлагащ изчерпателна информация във всички области на клиничната ендокринология, предоставена от екип водещи световни специалисти ръководен от Prof. Leslie De Groot (САЩ).
- ✓ Поместваните материали, текущо актуализирани, са съобразени със съвременните международни стандарти за диагностика и лечение на ендокринните заболявания

Честота и характеристика на нарушения глюкозен толеранс при болни с метаболитен синдром (анализ на популацията в една болница за една година)

Борисова, Анна-Мария Ив., Влахов, Йордан Д., Цветанова, Бояна Т., Маркова, Агрияна К., Моллова, Екатерина В.

Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, Университетска болница Софиямед, Медицински факултет, Софийски университет „Свети Климент Охридски“

Адрес за кореспонденция:

Проф. Анна-Мария Борисова,
Софийски университет „Св. Климент Охридски“,
Ул. „Димитър Моллов“ 10, 1750-София, България
E-mail: anmarbor@abv.bg

Резюме

Метаболитният синдром (МетСин) е широко разпространено заболяване, което е основа за сърдечно-съдови заболявания (ССЗ) и захарен диабет тип 2 (Т2ЗД). Целта на настоящото проучване е да се изследва честотата и типа на нарушения глюкозен толеранс при болни с МетСин от реалния живот.

Материал и методи: Включени са 378 болни с МетСин – 293 жени (77,5%) и 85 мъже (22,5%) на 20-годишна възраст, постъпили в Клиника по Ендокринология, Университетска болница Софиямед (01.01-31.12.2018 г.). Болните са разпределени в три възрастови групи: млада възраст (<45 г.) – 100 лица (26,4%); средна възраст (45-65 г.) – 185 лица (48,9%); трета възраст (>65 г.) – 93 лица (24,7%).

Резултати: При изследваните болни с МетСин доминира първа степен на затлъстяване (BMI – 30-35 kg/m²) – 53,5% (n=203), а артериалната хипертония (АХ) се среща в 75% (n=283); в 61% (n=236) има нарушен глюкозен толеранс: Т2ЗД – 40,2% (n=167) или предиабет – 20,9% (n= 69). За всяка по-висока възрастова категория честотата на Т2ЗД нараства от 23,5% (n=23) за младата възраст, на 46,7% (n=86) за средната възраст, респ. 63% (n=58) за третата възраст, p<0,001. Мъжете имат по-висока честота на Т2ЗД от жените – 58,8% срещу 40%, а жените имат 2 пъти по-често от мъжете установен предиабет – 8,9% срещу 4,7%, p<0,05. При I^{ва} степен затлъстяване 40% от болните с МетСин са с Т2ЗД и 40% са с нормален глюкозен толеранс, а при III^{ма} степен – 50% имат Т2ЗД срещу 32% с нормален глюкозен толеранс, p<0,05. Установи се, че новооткритият Т2ЗД е 4 пъти по-рядък от известния Т2ЗД (20,4% срещу 79,6%, p<0,05), а новооткритият предиабет е с 60% по-чест от известния предиабет (62% срещу 38%, p<0,05).

Заключение: Честотата на Т2ЗД при болните с МетСин нараства значимо с напредване на възрастта, на индекса на телесна маса и е по-висока при мъжете.

Ключови думи: метаболитен синдром, захарен диабет тип 2, предиабет, артериална хипертония, в реалния живот

Въведение

Метаболитният синдром (МетСин) е широко разпространено заболяване, което е основа за сърдечно-съдови заболявания (ССЗ) и захарен диабет тип 2 (Т2ЗД) (1). Основните му параметри по честота на проявление са абдоминално затлъстяване, артериална хипертония (АХ), дислипидемия, повишена кръвна захар на гладно (ПКЗГ), инсулинова резистентност (ИР). Всеки един от компонентите на МетСин е независимо и самостоятелно свързан с развитието на сърдечно-съдово заболяване (ССЗ) и Т2ЗД и затова е директен обект за превенция и лечение (2). Интересно би било да се уточни приносът на отделните компоненти на МетСин за неговото формиране, защото това ще създаде определена специфика в подхода (3).

В публикацията на Araujo et al. (4) върху National Health and Nutrition Examination Survey 2009–2016 се дава определение на Индекс на метаболично здраве – нормални обиколка на талията, кръвна захар на гладно, кръвно налягане, липиди без да се приемат лекарства. Оказва се, че това са само 12,2% (95% CI:10,9–13,6) в американската популация (4). Тревожното е, че метаболично здраве е налице при твърде малък процент от популацията и това поставя под риск от ССЗ много големи групи от населението. Интересът ни в настоящото проучване беше насочен към анализиране на характеристиката на МетСин сред хоспитализирани болни, специално по отношение на честотата и типа на нарушения глюкозен толеранс. Имаше предвид, че сме установили в популационния скрининг у нас през 2012 г. сред лицата с МетСин повишена кръвна захар на гладно в 53,4% срещу 9,5% при лица без МетСин, $p < 0,001$ (5, 6).

Целта на настоящото проучване е да се изследва нарушения глюкозен толеранс при хоспитализираните болни с МетСин, постъпили в една Ендокринологична клиника за срок от 1 година т.е. ситуацията от реалния живот и връзката на това нарушение при МетСин с възрастта, пола и с обичайно най-честата компонента на МетСин – артериалната хипертония.

Материали и методи

В Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ Софиямед за срок от 1 година (01. 01. 2017 г. – 31.12.2017 г.) са постъпили на лечение 1170 болни, от които 378 са с диагноза МетСин. Характеристика на изследваната група от 378 болни: жените са 77,5% ($n=293$), а мъжете – 22,5% ($n=85$). Болните (≥ 20 -82 г.) са разпределени

в три възрастови групи – < 45 г. (26,4%), 45-65 г. (48,9%), > 65 г. (24,7%). Според индекса на телесна маса (ИТМ) са оформени три групи: I степен на затлъстяване ИТМ=30-35 kg/m^2 (53,5%), II степен на затлъстяване ИТМ=35-40 kg/m^2 (23,9%), III степен на затлъстяване ИТМ > 40 kg/m^2 (22,4%).

Анализът е изграден на базата на препоръките на IDF (2005 г.) (7), WHO (2000 г.) (8) и в съгласие с новата хармонизираща дефиниция на МетСин (9) и като европейци и от бялата раса оценихме за нашите болни праг за абдоминално затлъстяване чрез обиколка на талията ≥ 94 cm за мъжете и ≥ 80 cm за жените, както и съгласно определението за МетСин наличие на още поне два компонента.

Следователно, обобщено може да се очертае следната характеристика на преминалите болни – 4/5 са жени, половината от всички болни са на средна възраст (45-65 г.) и в над половината случаи затлъстяването е от I степен.

Статистически анализ на данните

За оценка на нивото на значимост на определени емпирични характеристики са използвани базираните на предположения относно разпределението на тестваните признаци нива. Статистическите обработки са направени със SPSS 13.0. Като гранична стойност за равнището на значимост се приема 0,05, освен ако не е изрично отбелязана друга стойност.

Резултати и обсъждане

Разпределението на болните с МетСин по двата показателя пол и възраст показва, че над 65-годишна възраст два пъти повече са жените (25,3% срещу 12,9% мъже), $p < 0,05$. В средната възраст (45-65 г.) доминират мъжете (60% мъже срещу 49% жени), а в младата възрастова група (20-44 г.) разпределението е иденитично. Така се оказва, че повече са мъжете с МетСин в млада и средна възраст, а в третата възраст доминират жените (Фиг. 1). Прави впечатление, че ИТМ нараства до средната възраст и след това спада с напредване на възрастта (Фиг. 2). Това може да се свърже с факта, че в третата възраст започват да доминират катаболни над анаболни процеси.

Половината болни с МетСин са с първа степен затлъстяване т.е. с ИТМ=30-35 kg/m^2 и това са 55% от жените и 47% от мъжете. Другата половина от болните са разпределени по равно между втора и трета степен затлъстяване (30,6% мъже срещу 21,8% жени с втора степен затлъстяване и 22,3% мъже срещу 22,9% жени с трета степен затлъстяване).

Характеристиката на изследваните болни

с МетСин, която се определя от честотата на отделните компоненти, е следната:

- ✓75% имат АХ ($\geq 130/85$ mmHg);
- ✓61% са с нарушен глюкозен толеранс (Т23Д или предиабет);
- ✓46,2% имат повишени триглицериди ($\geq 1,7$ mmol/l);
- ✓43,8% имат повишен LDL-холестерол ($\geq 3,35$ mmol/l);
- ✓27,2% са с повишени едновременно триглицериди + LDL-холестерол.

С нарушен глюкозен толеранс са 61% от хоспитализираните болни с МетСин, от които с Т23Д са 40% и с предиабет – 21%. Само 39% от болните с МетСин имат нормален глюкозен толеранс. Оказва се, че с напредване на възрастта при болните с МетСин нараства и рискът от Т23Д (Фиг. 3).

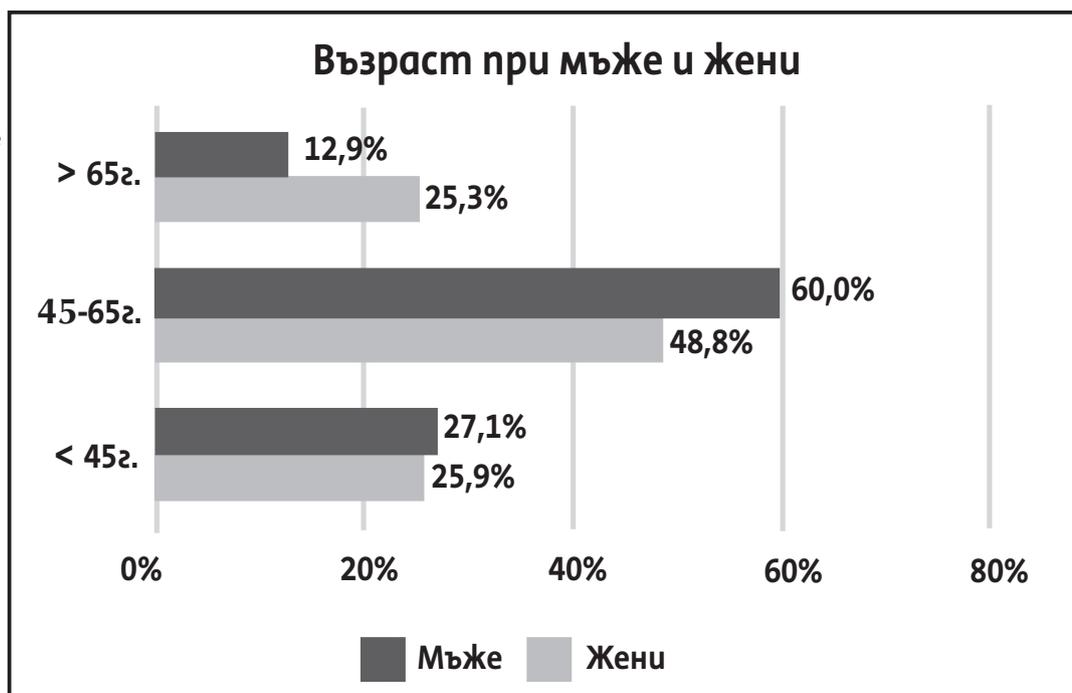
жени с МетСин честотата на нормален глюкозен толеранс е по-висока в сравнение с мъжете (37,4% срещу 25,9%).

Анализът на честотата на нарушения глюкозен толеранс при хоспитализираните болни с МетСин между групата с I^{ба} и тази с III^{ма} степен на затлъстяване показва следните особености: при I^{ба} степен затлъстяване 40% са с Т23Д и 40% са с нормален глюкозен толеранс, докато при III^{ма} степен затлъстяване 50% са с Т23Д и 32% са с нормален глюкозен толеранс ($p < 0,05$). Тази значима разлика показва много силната връзка между степента на затлъстяване и риска от Т23Д.

Оказа се, че при хоспитализираните болни с МетСин новооткритият Т23Д е 4 пъти по-рядък от известния Т23Д (20,4% срещу 79,6%, $p < 0,05$), докато новооткритият предиабет е с 60% по-

Фигура 1.

Разпределение по пол и възраст на хоспитализираните болни с МетСин.



Анализът показва, че за всяка възрастова категория при болните с МетСин честотата на Т23Д прогресивно нараства и докато при младите (20-44 г.) е 23,5%, то в средната възраст (45-65 г.) става 46,7% и в третата възраст (над 65 г.) достига 63%, $p < 0,01$.

Мъжете имат по-висока честота на Т23Д в сравнение с жените – 58,8% срещу 40%. Такива са данните и от епидемиологичните проучвания на захарен диабет в българската популация с преобладаване на мъжете – 9,2% срещу 6,9% през 2006 г. респ. 11,5% срещу 7,8% през 2012 г. (5, 6).

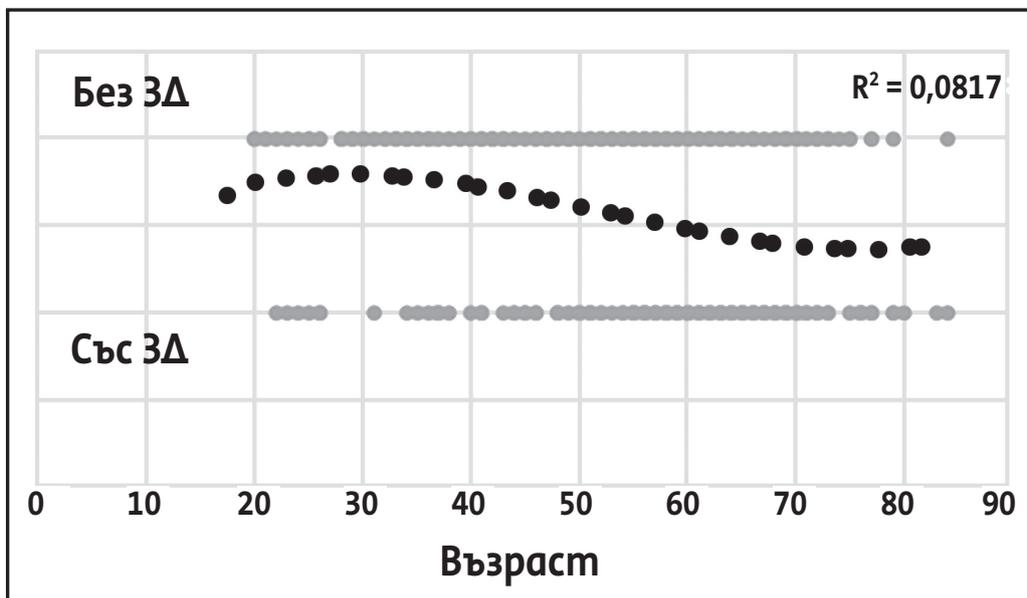
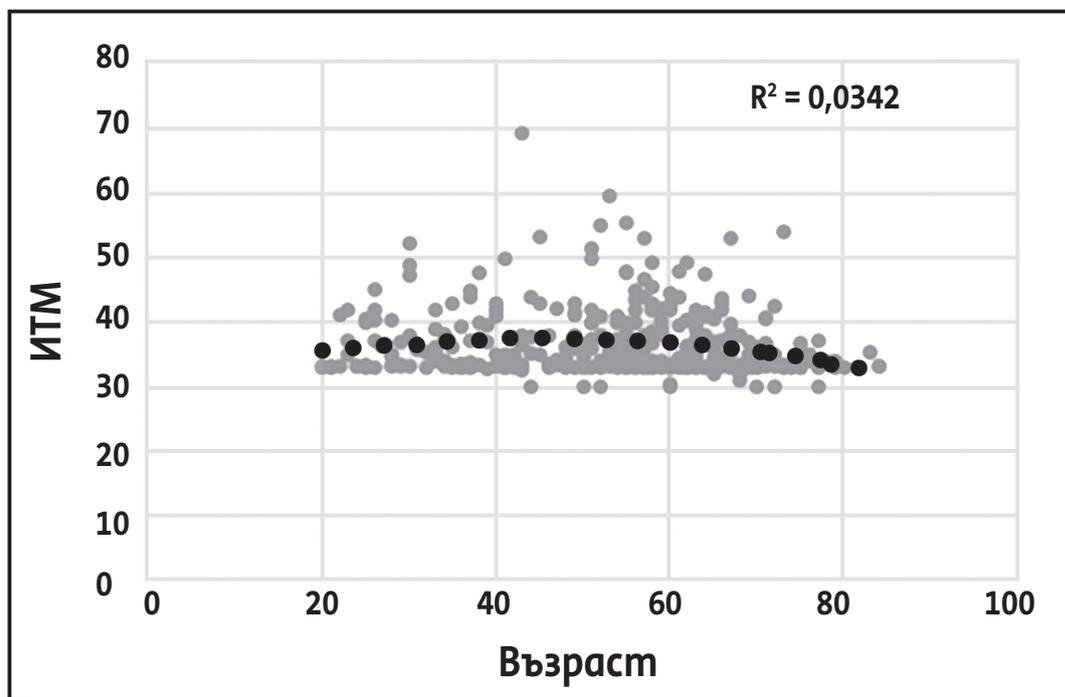
В същото време при хоспитализираните

чест от известния предиабет (62% срещу 38%, $p < 0,05$). Тази констатация вероятно е свързана с по-честото изследване на кръвната захар при лицата със затлъстяване и по-своевременно поставяне на диагнозата диабет, а граничните стойности на гликемията са били пренебрегвани или повторният им контрол е отлаган дълго или дори е забравен. Ние установихме, че при болните с МетСин в средна възраст рискът от предиабет е най-висок (Фиг. 4).

Установява се, че жените имат 2 пъти по-често известен предиабет в сравнение с мъжете – 8,9% срещу 4,7% ($p < 0,05$), което вероятно

Фигура 2.

Индекс на телесна маса и възраст при болните с МетСин.



Фигура 3.

Възраст и риск от диабет при болните с МетСин.

но е свързано с по-чести изследвания и с по-голяма грижа за здравето от страна на жените в сравнение с мъжете. Болните с МетСин от третата възрастова група (>65 г.) също се грижат повече за здравето си и затова известният предиабет при тях е с най-висока честота при сравнение с другите две възрастови групи (11% срещу 7%, респ. 6,6%), а новооткритият предиабет в третата възрастова група е 2-2,5 пъти

по-рядък – 6,5% срещу 12,2%, респ. 16,5% ($p < 0,05$).

Честотата на предиабета не показва съществена динамика между групите от трите степени на затлъстяване (19,1% за I^{ва} степен, 27% за II^{ра} степен и 17,9% за III^{ма} степен затлъстяване, NS).

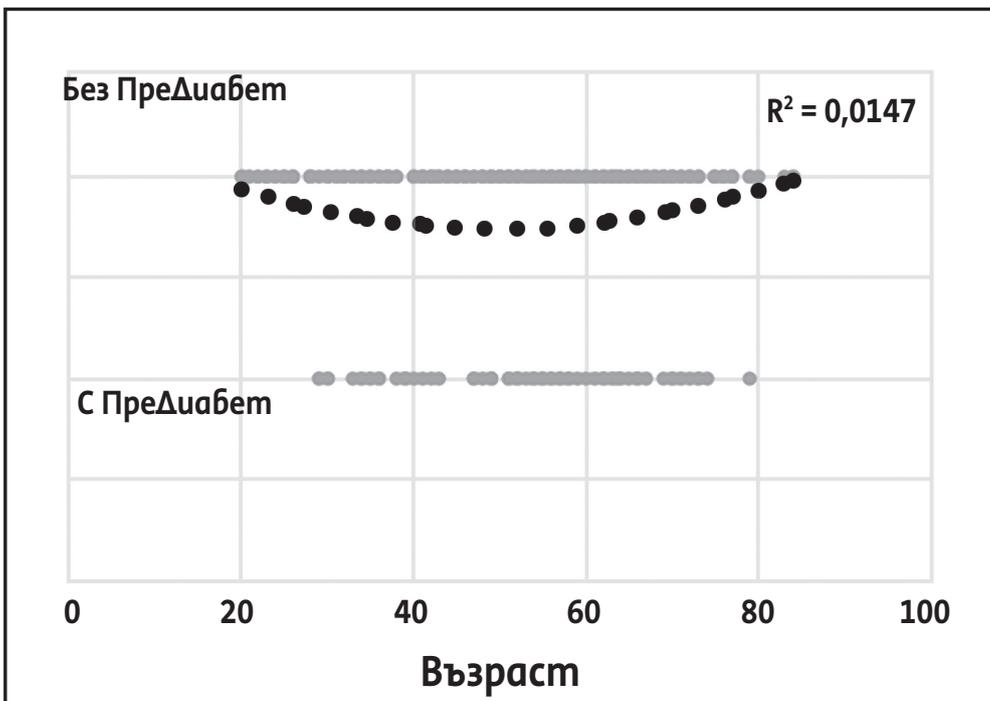
Артериалната хипертония (АХ) е един от основните рискови фактори за ССЗ. Тя действат както самостоятелно, така и често в съчетание с

други рискови фактори – захарен диабет, затлъстяване, метаболитен синдром. От една страна АХ е предиктор за метаболитен синдром – в 58,3 % от всички случаи с АХ (5). От друга страна разпространението на АХ сред диабетиците е значимо по-високо в сравнение с недиабетиците в еутиреоидно състояние (79,6 % срещу 39,5 %, $p < 0,001$).

Артериалната хипертония, както е добре из-

вестно (10) прогресивно нараства с напредване на възрастта. В нашия материал се наблюдава същият феномен (Фиг. 5). След 45-годишна възраст настъпва драстично увеличение в честотата на АХ при хоспитализираните болни с МетСин, която достига 86 - 95% (под 45 г. – 33,7%, 45-65 г. – 86,3% и над 65 г. – 94,6%, $p < 0,05$).

Разпределението по пол при болните с МетСин показва, че жените имат малко по-висока чes-

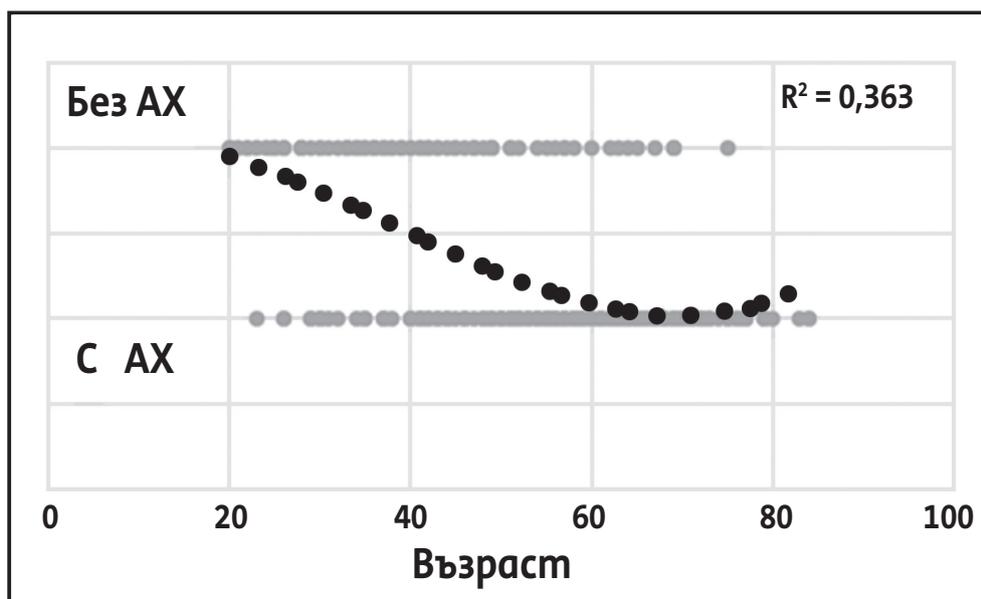


Фигура 4.

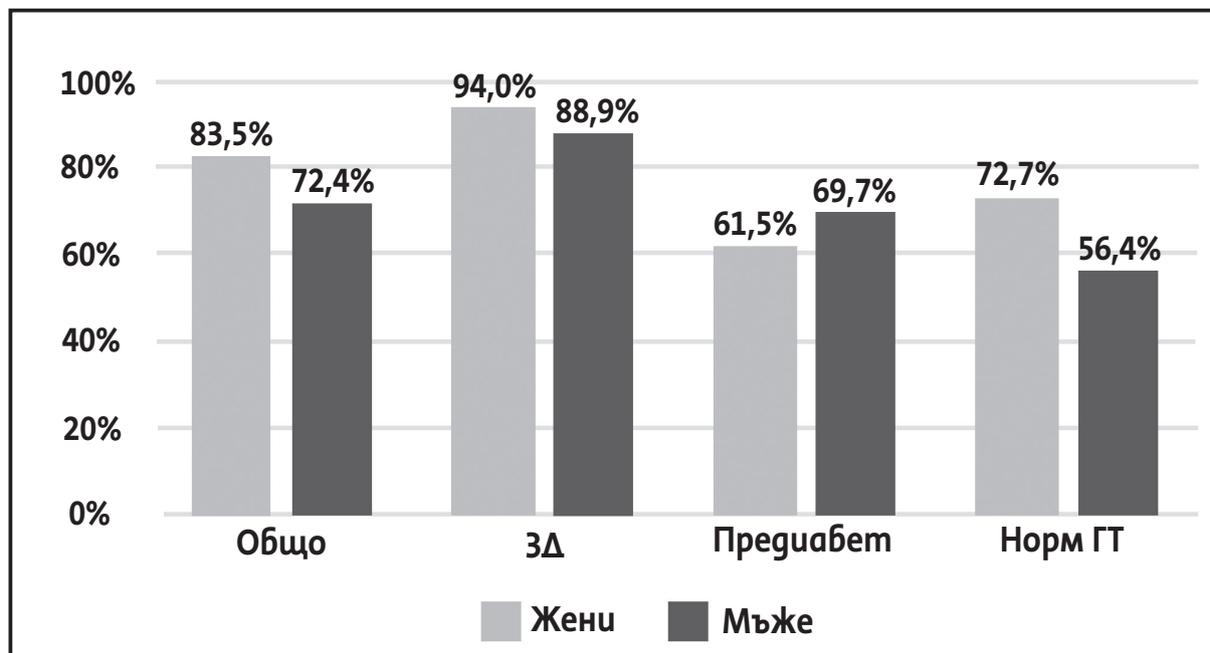
Възраст и риск от предиабет при болните с МетСин.

Фигура 5.

Честотата на артериалната хипертония нараства с напредване на възрастта.



Фигура 6. Артериална хипертония и нарушен глюкозен толеранс в двата пола.



тата на АХ срещу мъжете (83,5% срещу 72,4%), но в наше популяционно проучване честотата на АХ при мъжете е значитимо по-висока 45,1% в сравнение с жените 33,5%, $p < 0,001$ (5).

Потърсихме връзката между честота на АХ при хоспитализираните болни с МетСин и наличието на Т2ЗД и установихме, че е по-висока честотата на АХ при болните с МетСин и Т2ЗД в сравнение с болните с МетСин без Т2ЗД. Прави впечатление, че при мъжете с МетСин АХ е тясно обвързана с глюкозния толеранс и докато при Т2ЗД АХ има в 89% от мъжете, при прегиабет – в 70%, а при нормален глюкозен толеранс АХ има едва в 56%. Тези констатации много добре илюстрират при МетСин тясната връзка между АХ и Т2ЗД и в двата пола, но много по-силно и отчетливо при мъжете с МетСин (Фиг. 6).

Заклучение

Честотата на Т2ЗД при болните с МетСин нараства значитимо с напредване на възрастта, нарастване на индекса на телесна маса и е по-висока при мъжете, които не обичат да се изследват. По-възрастните се грижат повече за здравето си в сравнение с по-младите. Следователно, нашите грижи трябва да бъдат насочени основно към мъжете и младите лица със затлъстяване, които пренебрегват здравния риск – затлъстяване. Хоспитализираните болни с МетСин в половината от случаите са с първа степен на затлъстяване и това е много правилна здравна стратегия, защото това е времето за обратимост на болестта затлъстяване и на всички здравни рискове свързани с него – захарен диабет, хипертония, дислипидемия, както и с развитието на сърдечно-съдови заболявания.

Frequency and Characteristics of Impaired Glucose Tolerance in Patients with Metabolic Syndrome (population analysis at one hospital for one year)

Borissova, Anna-Maria I., Vlahov, Jordan D., Cvetanova, Boyana T., Markova, Adriana K., Mollova, Ekaterina V.

Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, University Hospital Sofiamed, Medical Faculty, Sofia University „St. Kliment Ohridsky“

Address for correspondence:

Prof. Anna-Maria Borissova,
University Hospital Sofiamed, Sofia University „St. Kliment Ohridsky“
10 Dimitar Mollov Str, 1750-Sofia, Bulgaria
E-mail: anmarbor@abv.bg

Abstract

Metabolic Syndrome (MetSyn) is a widespread disease and is a precursor for Cardiovascular Disease (CVD) and Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM).

The purpose of this study was to investigate the frequency and type of impaired glucose tolerance in real-life MetSyn patients.

Material and Methods: The study included 378 patients with MetSyn over 20 years of age – 293 females (77,5%) and 85 males (22,5%) admitted to the Clinic of Endocrinology, Sofiamed (01.01-31.12.2018). The patients were divided into three age groups: young age (<45 y) – 100 persons (26,4%); average age (45-65 y) – 185 persons (48,9%) and older age (>65 y) – 93 persons (24,7%).

Results: The first degree of obesity (BMI 30-35 kg/m²) was demonstrated in 53,5% (n=203) of MetSyn patients, arterial hypertension (AH) – in 75% (n=283) and glucose intolerance in 61% (n=236): T2DM in 40,2% (n=167) and prediabetes in 20,9% (n=69). For each higher age category, the incidence of T2DM increased from 23,5% (n=23) for the young age group to 46,7% (n=86) for the average age group, and to 63% (n=58) for the older age group, p<0,001. Males had a higher incidence of T2DM than females – 58,8% vs. 40%, and prediabetes was twice as frequent in females than in males – 8,9% versus 4,7%, p<0,05. In Grade I obesity 40% of patients with MetSyn were diabetics and 40% had normal glucose tolerance, and in Grade III obesity 50% of patients with MetSyn were diabetics and 32% had normal glucose tolerance (p<0,05). It was found that newly diagnosed T2DM was 4 times less common than known T2DM (20,4% vs. 79,6%, p<0,05), and newly diagnosed prediabetes was 60% more frequent than known prediabetes (62% versus 38%, p<0,05).

Conclusions: The incidence of T2DM in patients with MetSyn increases significantly with age and body mass index and is higher in males.

Key words: metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, prediabetes, arterial hypertension, real life

Introduction

Metabolic Syndrome (MetSyn) is a widespread disease and is a precursor for Cardiovascular Disease (CVD) and Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) (1). Its main characteristics are abdominal obesity, arterial hypertension (AH), dyslipidemia, elevated fasting blood glucose (IFG) and insulin resistance (IR). Each of the components of MetSyn is independently and separately associated with the development of CVD and T2DM, and is therefore a direct target for prevention and treatment (2). It would be interesting to assess the contribution of the individual components of MetSyn to its formation, because it would create some specificity in the therapeutic approach (3). Araujo et al. (4) relating to the National Health and Nutrition Examination Survey 2009–2016 proposes a definition of a Metabolic Health Index – normal values of waist circumference, fasting blood glucose, blood pressure, lipids and without medication. It turns out that these only comprise 12,2% (95%CI: 10,9-13,6) of the American population (4). It is worrying that Metabolic Health is present in a very small percentage of the population and this puts large groups of people at risk of CVD. Our interest in this study was directed to analyzing the MetSyn characteristics among hospitalized patients specifically with regard to the incidence and type of impaired glucose tolerance. We took into account that in the Bulgarian population screening of 2012, we found increased fasting blood glucose at 53,4% in people with MetSyn versus 9,5% in non-MetSyn persons, $p < 0,001$ (5, 6).

The purpose of this study was to investigate impaired glucose tolerance in hospitalized patients with MetSyn entering the Clinic of Endocrinology, University Hospital SofiaMed for one year, the real-life situation and the relationship of this disorder with age, sex and with the most common component of MetSyn – arterial hypertension.

Material and methods

Of the 1170 patients who received treatment in the Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases of the University Hospital SofiaMed for a period of one year (01. 01. 2017-31.12-2017), 378 were diagnosed with MetSyn. The composition of the study group of 378 patients was: females 77,5% ($n=293$) and males 22,5% ($n=85$). The patients (>20 -82 y) were divided into three age groups: <45 y (26,4%), 45-65 y (48,9%), >65 y (24,7%). According to Body Mass Index (BMI) three groups were formed: I degree of obesity $BMI=30-35$ kg/m^2 (53,5%), II degree of obesity $BMI=35-40$ kg/m^2 (23,9%), III degree of obesity $BMI>40$ kg/m^2 (22,4%).

The analysis was based on the recommendations of IDF (2005) (7), WHO (2000) (8) and in line with the new harmonized definition of MetSyn (9) and as our

patients were white Europeans we assessed the threshold for abdominal obesity as waist circumference ≥ 94 cm for males and ≥ 80 cm for females, as well as defining MetSyn as the presence of at least two other components.

Consequently, the following characteristics of the patients are outlined: 4/5 were females, half of all patients were middle-aged (45-65 years), and more than half of the cases had first degree obesity.

Statistical analysis of data

To assess the level of significance of certain empirical characteristics, assumptions based on assumptions about the distribution of the test features were used. The statistical processing was done with SPSS 13.0. The threshold value for the significance level was 0,05 unless a different value was explicitly noted.

Results and Discussions

The distribution of patients with MetSyn on both sex and age indicators showed that the percentage of females over the age of 65 was twice as high – 25,3% females vs. 12,9% males ($p < 0,05$). In middle age (45-65 y) males dominated (60% males vs. 49% females), and in the younger age group (20-44 y) the distribution was identical. It turned out that more young and middle-aged males had MetSyn and in the third age females dominated (Fig. 1). It is noteworthy that the BMI increased up to middle age and then decreased as the age increased (Fig. 2). This may be related to the fact that at the third age catabolic processes dominate over anabolic processes.

Half of the patients with MetSyn had first-degree obesity ie. with $BMI=30-35$ kg/m^2 comprising of 55% women and 47% men. The other half of the patients were equally divided between second and third degree obesity (30,6% males vs. 21,8% females with second degree obesity and 22/3% males and 22,9% females with third degree obesity).

The characteristics of the patients studied with MetSyn, determined by the frequency of the individual components, was as follows:

- ✓75% had arterial hypertension (AH) $\geq 130/85$ mmHg;
- ✓61% had impaired glucose tolerance (T2DM or prediabetes);
- ✓46,2% had increased TGL $\geq 1,7$ mmol/l;
- ✓43,8% had elevated LDL-cholesterol $\geq 3,35$ mmol/l;
- ✓27,2% had increased TGL+LDL – cholesterol simultaneously.

61% of the hospitalized patients with MetSyn had impaired glucose tolerance (40% were with T2DM and 21% were with prediabetes). Only 21% of MetSyn patients had normal glucose tolerance. It turns out that with increasing age the risk of T2DM increases in

Figure 1.

Distribution by sex and age of the hospitalized patients with MetSyn.

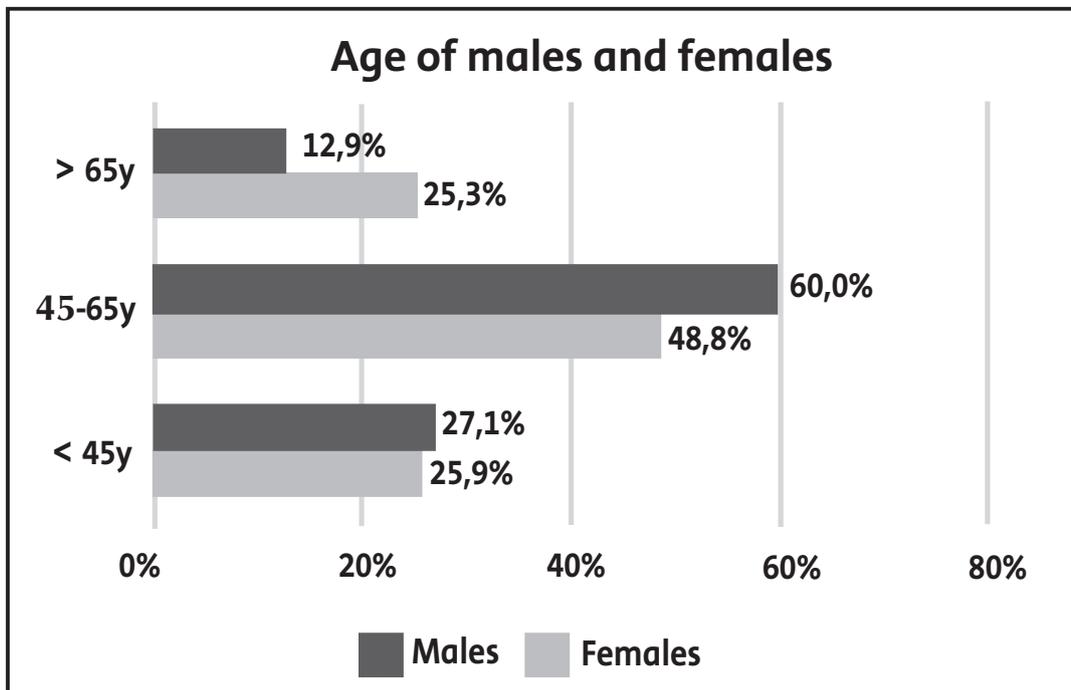
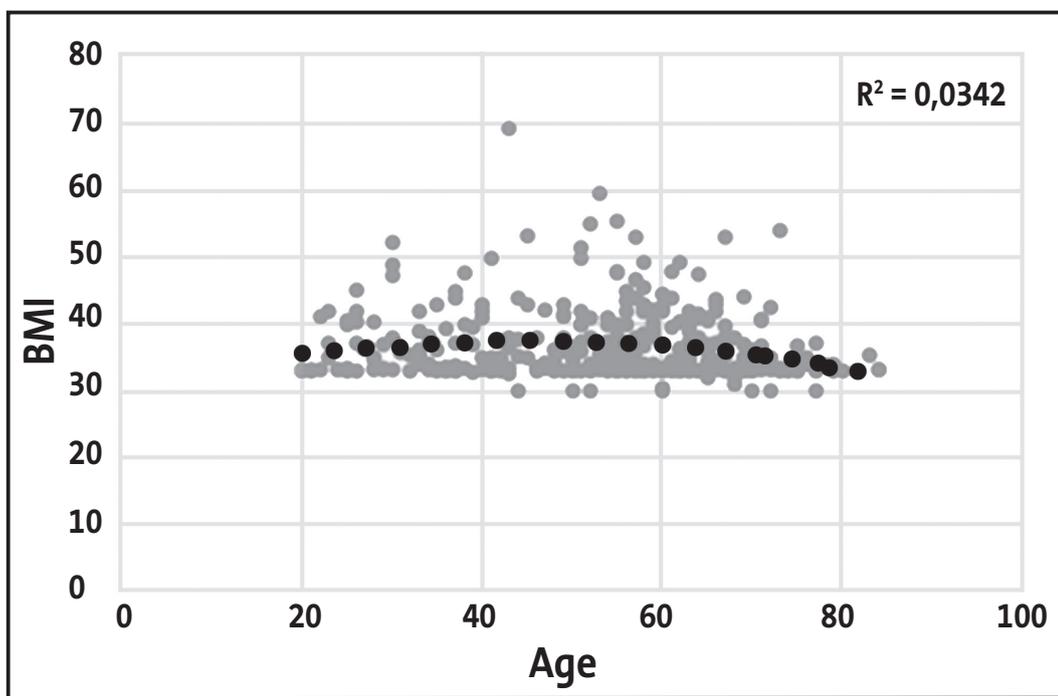


Figure 2.

Body Mass Index and age of MetSyn patients.



patients with MetSyn (Fig. 3).

The analysis showed that for each age category in MetSyn patients, the incidence of T2DM increased progressively. In young age (20-44 y) it was 23,5%, in the middle age (45-65 y) was 46,7% and in the third age (>65 y) reached 63%, $p < 0,01$.

Hospitalized for MetSyn males had a higher incidence of T2DM than females – 58,8% vs. 40%. Such are the data from the epidemiological studies of diabetes in the Bulgarian population with predominance of males – 9,2% vs. 6,9% in 2006 year respectively 11,5% vs. 7,8% in 2012 year (5, 6). At the same time,

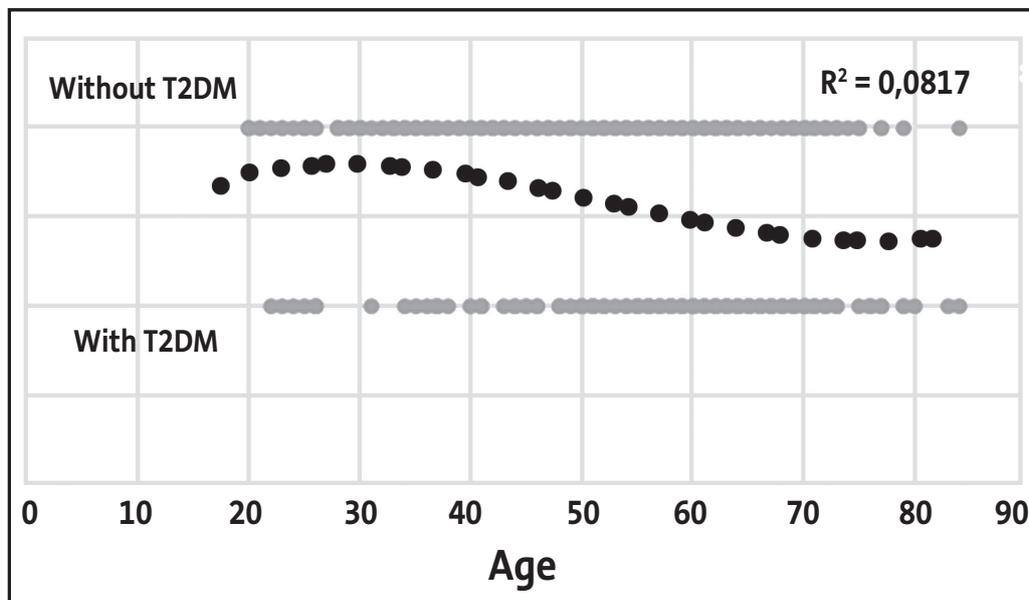
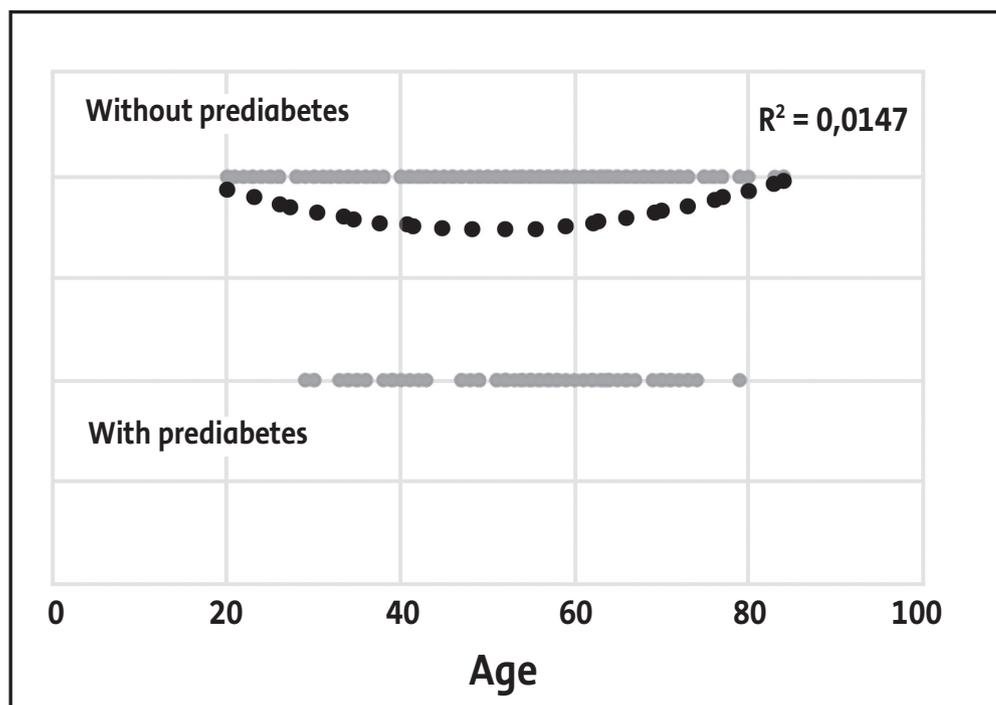


Figure 3.

Age and risk of T2DM in hospitalized patients with MetSyn.

Figure 4.

Age and risk of prediabetes.



the rate of normal glucose tolerance compared to males (37,4% vs. 25,9%) was higher for the hospitalized females with MetSyn.

The analysis of the incidence of impaired glucose tolerance in the hospitalized patients with MetSyn between groups with the first and third grade of obesity showed the following features: in first grade obesity 40% were with T2DM and 40% with normal glucose tolerance, while in third grade obesity 50% were with T2DM and 32% with normal glucose tolerance

($p < 0,05$). This significant difference shows the very strong correlation between obesity and the risk of T2DM.

It was found that in the hospitalized patients with MetSyn unknown T2DM was 4 times less common than diagnosed T2DM (20,4% vs. 79,6%, $p < 0,05$), while unknown prediabetes was 60% more frequent than diagnosed prediabetes (62% vs. 38%). This finding is probably related to more frequent blood sugar testing in obese persons and more timely diagnosis of diabetes,

and the slightly diverted glycemic values have been neglected or re-control has been delayed for a long time or even forgotten. We reasoned that the risk of prediabetes is the highest in patients with MetSyn in the middle age (Fig. 4).

Prediabetes was found to be twice as likely in females than males - 8,9% vs. 4,7% ($p < 0,05$), possibly associated with more frequent blood tests and greater health care by females compared to males. Patients with MetSyn in the third age group (>65 y) also take

more care of their health and therefore their known prediabetes was highest compared to the other two groups (11% vs. 7%, and 6,6%, respectively), and unknown prediabetes in the third age group was 2-2,5 times less (6,5% vs. 12,2%, and 16,5%, respectively, $p < 0,05$).

The frequency of prediabetes did not show significant dynamics between groups of the three obesity grades (19,1% for first grade, 27% for second grade and 17,9% for third grade of obesity, NS).

Arterial hypertension (AH) is one of the major risk

Figure 5.

Frequency of arterial hypertension increases with age progression.

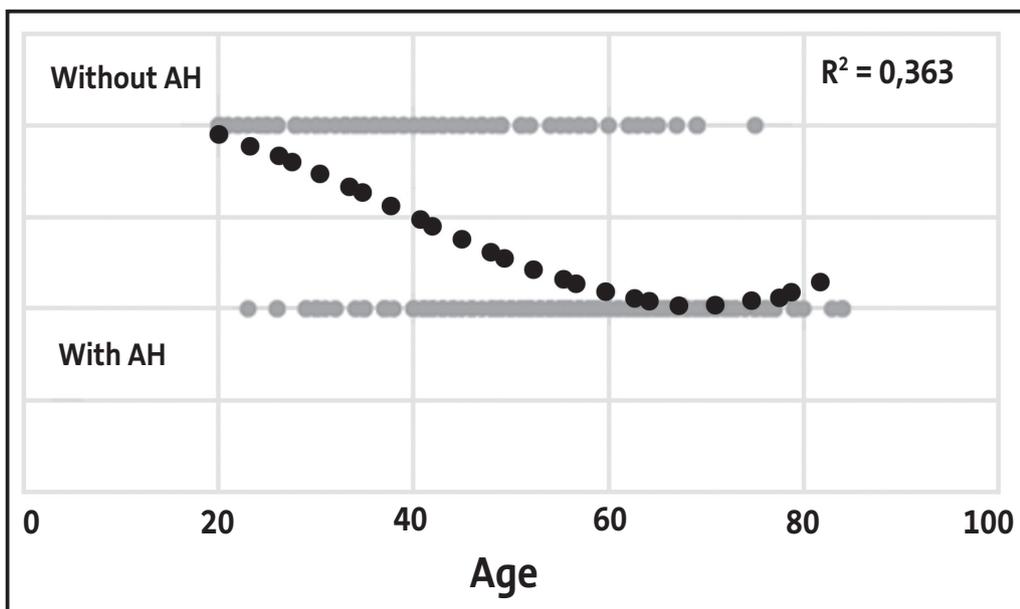
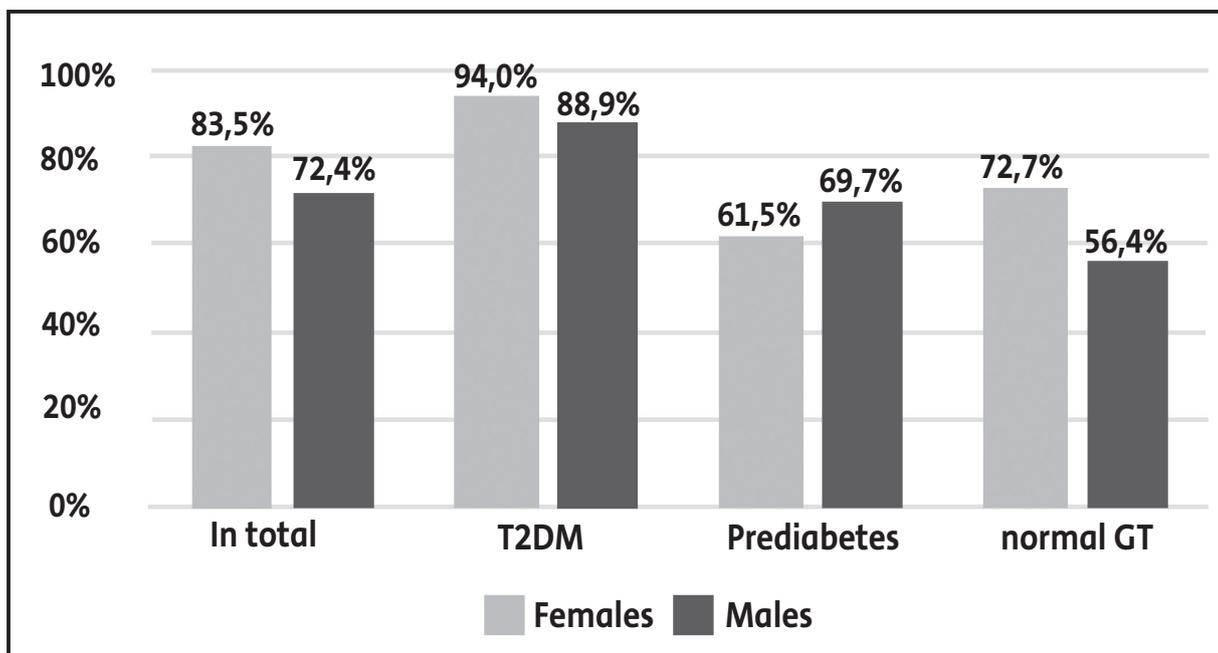


Figure 6. Hypertension and impaired glucose tolerance in the two genders.



factors for CVD both on its own and often in combination with other risk factors such as diabetes, obesity and MetSyn. On the one hand, AH is a predictor of MetSyn – in 58,3% of all cases with AH.

On the other hand, AH prevalence among diabetics is significantly higher than in non-diabetic patients in the euthyroid state – 79,6% vs. 39,5% ($p < 0,001$) (5). It is well known that AH (10) progressively increases with age. The same phenomenon is observed in our study (Fig. 5). At 45 years of age there was a dramatic increase in the incidence of AH in our hospitalized patients with MetSyn, in whom AH reached 86-95% (<45 y – 33,7%, 45-65 y – 86,3% and >65 y – 94,6%, $p < 0,05$).

The gender distribution of MetSyn patients showed that females had a slightly higher incidence of AH compared to males (83,5% vs. 72,4%), but in our population study the incidence of AH in males was significantly higher at 45,1% compared to females 33,5%, $p < 0,001$ (6).

We searched the link between the frequency of AH in hospitalized patients with MetSyn and the presence of T2DM, and we found that the incidence of AH in patients with MetSyn and T2DM was higher than in those with MetSyn without T2DM. It is noteworthy

that in males with MetSyn AH was closely related to glucose tolerance – in those with T2DM AH was seen in 89%, in those with prediabetes – in 70%, and in those with normal glucose tolerance AH in only 56%. These findings clearly illustrate that in MetSyn there is a close relationship between AH and diabetes in both sexes, but it is much stronger and more distinct in males with MetSyn (Fig. 6).

Conclusion

The rate of T2DM in patients with MetSyn increased significantly with age, body mass index and is higher in males, who typically do not like doing medical research. Older people take more care of their health than younger ones. Therefore, our care should be primarily directed at obese males and younger people, who overlook obesity as a health risk. Hospitalized patients with MetSyn in half of the cases had a first degree of obesity and this is a very good health strategy, because it is the time for the reversibility of obesity and all the health risks associated with it – diabetes, hypertension, dyslipidemia, and as well as the development of cardiovascular diseases.

References

1. **Beltran-Sanchez H, Harhay MO, Harhay MM, McElligott S.** Prevalence and Trends to Metabolic Syndrome in the Adult U.S. Population, 1999-2010. *J Amer Coll Cardiol* 2013; 62 (8): 697-703.
2. **Eckel RH, Alberti KG, Grundy SM, Zimmet PZ.** The metabolic syndrome. *Lancet* 2010; 375: 181-183.
3. **Youl RS, Park SY, Hwang JK, Son JI, Chin SO, Kimand YS, Woo J-T.** Metabolic syndrome as an indicator of high cardiovascular risk in patients with diabetes: Analyses based on Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) 2008. *Diabetol Metabol Syndr* 2014; 6: 98.
4. **Araújo J, Cai J, Stevens J.** Prevalence of Optimal Metabolic Health in American Adults: National Health and Nutrition Examination Survey 2009-2016. *Metab Syndr Relat Disord* 2018 Nov 27. doi: 10.1089/met.2018.0105.
5. **Borissova A-M, Kovatcheva R, Shinkov A, Vlahov J, Dakovska L, Vukov M.** Prevalence and features of the metabolic syndrome in unselected Bulgarian population. *Endocrinologia* 2007; 2: 68-77. (In Bulgarian) (Борисова А-М, Ковачева Р, Шинков А, Влахов Й, Даковска Л, Вуков М. Разпространение и характеристика на метаболитния синдром в неподбрана българска популация. *Ендокринология* 2007; 2: 68-77).
6. **Borissova A-M.** Epidemiology of endocrine diseases in Bulgaria, 2006-2012, *Paradigma*, 2016. (In Bulgarian) (Борисова А-М. Епидемиология на ендокринните заболявания в България, 2006-2012 г, изд. Парадигма, 2016).
7. **International Diabetes Federation:** The IDF Consensus worldwide definition of the metabolic syndrome, June 2005.
8. **World Health Organization.** Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic: Report on a WHO Consultation (WHO Technical Report Series 894). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2000.
9. **Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JJ, Donato KA, et al.** Harmonizing the Metabolic Syndrome. A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung and BloodInstitute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120:1640-1645.
10. **Gillespie CD, Hurvitz KA.** Prevalence of Hypertension and Controlled Hypertension – United States, 2007-2010. Center for Disease Control and Prevention. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report, Suppl*, Vol 62, 3, Nov 22, 2013.

**г-р Камен Славов
Хаджийски г.м.**

1931-2018

На 18 септември 2018 г. почина нашият уважаван колега, ендокринолог г-р Камен Хаджийски г.м.



На благородната професия лекар той отгаде приблизително 60 години от своя живот. Значителна част от лекарския труд и научните му интереси са насочени към ендокринологията, и по специално гушавостта.

През 1976 г. защитава кандидатска дисертация върху генетичните проучвания при ендемичната гушавост. Участва с научни публикации и съобщения върху проблемите на захарния диабет и гушавостта.

ПОКЛОН!

Доц. Лилия Клечкова

Българско дружество по ендокринология *Bulgarian Society of Endocrinology*

Списание
ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ISSN 1310-8131

Journal
ENDOCRINOLOGIA ISSN 1310-8131

Адрес на редакционната колегия:

Клиничен център – УСБАЛЕ
„Акад. Иван Пенчев“ ул. „Здраве“ №2, 1431
София;
Проф. Мария Обецова, *Главен редактор*
тел. (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 or 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 информацията относно научни прояви и научни дискусии, 1 страница за рецензии на монографии, учебници и пр. В посочения обем не се включват титулната страница и резюмето.

Структурата на статиите трябва да отговаря на следните изисквания:

Титулна страница

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

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

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

Резюме

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

Основен текст

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

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

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

Title page

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

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

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

Abstract

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

Main text

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

Tables and figures

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

Таблицы и илюстрации

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

Книгопис

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

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

References

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

Examples

Reference to a journal article:

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

If the original cited paper is in Bulgarian:

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

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

Примери:

Статия от списание:

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

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

Глава (раздел) от книга:

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

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

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

References to a book chapter:

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

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

Address for sending the manuscripts and other editorial correspondence

Editorial Board Address for Correspondence:

Clinical Center of Endocrinology,
„Acad. Iv. Penchev“, University Hospital, 2
Zdrave Str., 1431 Sofia, Bulgaria;
Prof. Maria Orbetzova, *Editor in Chief*
Tel (+359) 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



ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

ENDOCRINOLOGIA

**Списание
на Българското дружество
по ендокринология
към СНМД в България**

**Journal
of the Bulgarian Society
of Endocrinology (BSE)**

Главен редактор

Проф. д-р Мария ОРБЕЦОВА, гм

Редактор на английския текст

Джеф ТОМАС

Отговорен редактор

Румен НИНОВ

© Първа корица и графичен дизайн

Румен НИНОВ

Editor-in-chief

Prof. Maria ORBETZOVA, MD PhD

English language editor

Jeff THOMAS

Art director Rumen NINOV

© **Cover&Design** Rumen NINOV

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

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

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

• SCOPUS Elsevier
Bibliographic Databases
(since 2001)

• EMBASE
• Bulgarian Citation Index
(since 1996)

Адрес на редакционната колегия: Клиничен център –
УСБАЛЕ, „Акад. Иван Пенчев“ ул. „Здраве“ №2, 1431 София;
Мобилен: 0887771322 (проф. Орбецова), email: morbetzova@abv.bg,

Editorial Board: Clinical Center of Endocrinology „Acad. Iv. Penchev“ University
Hospital 2, Zdrave Str., 1431 Sofia, Bulgaria;
Mobile (+359) 887771322 (Prof. Maria Orbetzova); email: morbetzova@abv.bg,