

# **ЕНДОКРИНОЛОГИЯ**

# **ENDOCRINOLOGIA**

**Списание**  
**на Българското дружество**  
**по ендокринология**  
**(БДЕ)**

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

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

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

**Редакционна колегия:**

А.-М. Борисова, Ал. Куртев, Д. Коев, Ив. Цинликов, К. Христовозов, З. Каменов, К. Коприварова, Л. Коева, Л. Дянков, М. Орбецова, М. Протич, М. Петкова, С. Захариева, Ц. Танкова, В. Митев

**Editorial Board:**

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

**Редакционен съвет:**

Г. Кирилов, Ж. Геренова, Ил. Атанасова, И. Даскалова, К. Цачев, М. Боянов, Т. Хаджиева, Т. Сечанов, Ф. Куманов, В. Цанева

**Advisory Board:**

G. Kirilov, J. Gerenova, I. Atanassova, I. Daskalova, K. Tzachev, M. Boianov, T. Hadzieva, T. Sechanov, F. Kumanov, V. Tzaneva

**Международен научен съвет:**

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

**International Scientific Board:**

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

Списанието се индексира от/The journal is indexed by:

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

## Списание

---

# ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

---

том XVIII, книжка 1, 2013

## Съдържание

**Редакционна статия** ..... 4

### Оригинални статии

**ЛБ. Иванова, РБ. Иванова, Р. Ковачева, Б. С. Лозанов**

Йодурия при бременни жени след въвеждане на универсално йодиране на готварската сол в България ..... 5

**М. Петкова, М. Цекова, С. Ганева, В. Пенчев, Вл. Данов**

Вариабилитет на сърдечната честота при пациенти с новооткрит тип 2 захарен диабет ..... 12

**Д. Бакалов, М. Боянов, А. Цакова, В. Грозева, Р. Мекова**

Честота на дефицит и недостатъчност на витамин D при болни със захарен диабет тип 2 на перорално лечение ..... 19

### Обзори

**Боян С. Лозанов**

Роля на екзогенните и ендогенните фактори в струмигенезата ..... 27

**Даниела Колева, Мария Орбецова, Таня Денева**

Асиметричен диметил-аргинин - медиатор на ендотелна дисфункция и връзката му със синдроми на инсулинова резистентност ..... 33

**Ралица Мекова, Михаил Боянов**

Предразполагащи фактори за развитие на тиреоиден аутоимунитет ..... 41

**Указания за авторите** ..... 53

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

**Journal**  


---

**ENDOCRINOLOGIA**

volume XVIII, number 1, 2013

**Contents**

<b>Editorial</b> .....	4
------------------------	---

**Originale articles**

***LB. Ivanova, RB. Ivanova, R. Kovacheva, BS Lozanov***

Urinary Iodine Excretion in Pregnant Women after the Introduction of Universal Salt Iodization in Bulgaria.....	5
---	---

***M. Petkova, M. Cekova, S. Ganeva, V. Penchev, VI. Danov***

Heart Rate Variability in Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus .....	12
--	----

***D. Bakalov, M. Boyanov, A. Tsakova, V. Grozeva, R. Mekova***

Prevalence of Deficiency and Insufficiency of Vitamin D in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus on Oral Antidiabetic Drugs .....	19
--	----

**Reviews**

***Bojan S. Lozanov***

Role of Exogenous and Endogenous Factors in the Goitrogenesis .....	27
---	----

***Daniela Koleva, Maria Orbetzova, Tania Deneva***

Asymmetric Dimethylarginine as Mediator of Endothelial Dysfunction and its Association with Insulin Resistance Syndromes .....	33
--	----

***Ralitsa Mekova, Mihail Boyanov***

Factors Predisposing to the Development of Thyroid Autoimmunity .....	41
---	----

<b>Instructions to Authors</b> .....	53
--------------------------------------	----

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

### УВАЖАЕМИ КОЛЕГИ,

През 2013 година списание „Ендокринология“ навършва своето пълнолетие – 18 години !

От самото начало досега са излезли 70 книжки, над 4,000 страници със стотици статии – оригинални студии, обзори и други материали. В списанието – официално издание на Българското дружество по ендокринология, са отразени основните постижения на Българската ендокринологична школа през последните две десетилетия. Много от същите са цитирани в чуждестранни научни издания с висок престиж, за което голям дял има разпространението му чрез международните институции – партньори, индексирани списанието, като Scopus Elsevier Bibliographic Databases, EMBASE и др. За това допринася и фактът, че освен резюметата, всички данни в публикуваните статии са представени в табличен и графичен вид на два езика – български и английски. Разбира се, определящо значение имат съдържанието, научната стойност и представянето на статиите. От значение е също, че всички материали се рецензират от водещи специалисти по съответните направления, с необходимата задълбоченост и критичност.



Необходимо е да се отбележи, че в книгописа на всяка статия не винаги се включват публикации от български автори, дори в случаи когато определени научни теми са обект на дългосрочни изследвания от отделни колективи, докладвани и публикувани у нас и чужбина. Това има много важно значение за цитирането на български автори в международната библиографска мрежа и броя на цитациите, което е определящ фактор за impact factor. Признаването на такъв за нашето списание е много важна бъдеща цел, тъй като това би разширило международната аудитория и участието на чуждестранни автори в изданието.

Списание „Ендокринология“ фигурира в каталозите на всички големи библиотеки в България и се индексират в Bulgarian Citation Index от самото начало на издаването му. То е широко достъпно за всички ендокринологи – членове на Българското дружество по ендокринология, абонирани за него.

С публикуваните в него обзорни и други статии по актуални проблеми на клиничната ендокринология, списанието има важна мисия в непрекъснатото следдипломно обучение и специализация на лекарите у нас.

От името на Редакцията колежия искам да поздравя всички колеги, които следят списанието, участват в неговото издаване със свои статии, рецензии и други материали. Също и представителите на фармацевтичните фирми, участващи с отпечатани рекламни материали, подпомагащи финансово издаването му.

Дължим благодарност и на всички разпространители, включително на колегите и сътрудниците от Централната медицинска библиотека – София и Народната библиотека „Св. Кирил и Методий“.

С уважение: Проф. д-р Боян Лозанов,  
Главен редактор

## Йодурия при бременни жени след въвеждане на универсално йодиране на готварската сол в България

Л. Б. Иванова<sup>1</sup>, Р. Б. Иванова<sup>2</sup>, Р. Ковачева<sup>2</sup>, Б. С. Лозанов<sup>3</sup>

<sup>1</sup> СУ „Св. Климент Охридски“, Медицински факултет, София

<sup>2</sup> Клиничен център по ендокринология, Медицински университет, София

<sup>3</sup> Клиника по ендокринология и нефрология, Болница Токуда, София

## Urinary Iodine Excretion in Pregnant Women after the Introduction of Universal Salt Iodization in Bulgaria

LB.Ivanova<sup>1</sup>, RB. Ivanova<sup>2</sup>, R. Kovacheva<sup>2</sup>, BS Lozanov<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Sofia University „St. Kliment Ohridski“, Faculty of Medicine

<sup>2</sup> Clinical Center of Endocrinology, Medical University, Sofia

<sup>3</sup> Department of Endocrinology and Nephrology, Tokuda Hospital, Sofia

### Резюме

Адекватният прием на йод по време на бременност е задължителен за нормалното развитие на феталния мозък. Оценка на интегралния прием на йод се измерва чрез определяне на йодната екскреция с урината и според СЗО (2007) интервал 150-249 mcg/L при бременни отразява адекватен йоден прием. Съществуват противоречиви становища доколко масовите стратегии за йодна профилактика чрез универсално йодиране на солта могат да бъдат ефективни и за бременни жени тъй като при тази група съществуват опасения както от прекомерно висок прием на сол така и при свърхйодиране на солта.

### Abstract

Adequate intake of iodine during pregnancy is essential for the normal development of the fetal brain. Assessment of the total intake of iodine is measured by determining the urinary iodine excretion and according to WHO criteria (2007) an range of 150-249 mcg / L for pregnant reflects an adequate iodine intake. There are conflicting opinions whether the mass iodine prophylaxis through universal salt iodization can be effective for pregnant women as there are concerns about a high salt intake during pregnancy.

The purpose of the study was to evaluate the changes of iodine excretion in pregnant women after the introduction of universal salt

---

Цел на настоящия анализ е да проследи промяната на йодната екскреция при бременни жени след въвеждане на универсално йодиране на солта в България през 1994 г. и постигане на устойчиво елиминиране на йодния дефицит на популационно ниво. Резултатите от две регионални и две национални проучвания показват, че в началото на универсално йодиране на солта, йодурията при бременни жени е ниска – 56,9 mcg/l Варна и 87 mcg/L София и достигат до 158-165 mcg/L при последните две национални проучвания. Между последните две национални проучвания се е увеличил относителния дял на бременните с йодурия < 100 mcg/l и < 50 mcg/L като при последното национално проучване е установен значителен дял на бременни жени с йодна екскреция < 150 mcg/L (43,3%).

Анализът налага оценка ефективността на йодираната сол специално върху високорисковата група на бременните жени с доказан еутиреоиден статус живеещи продължително време в условия на ликвидиран йоден дефицит и преценка необходимостта от индивидуален подход за осигуряване на адекватен прием на йод по време на бременност.

---

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** йоден дефицит, бременност, йоден прием, йодурия.

---

Йодът е есенциален микроелемент, който играе ключова роля в синтеза на тиреоидните хормони- тироксин ( $T_4$ , 3,5,3', 5, тетрайодтиронин) и трийодтиронин ( $T_3$  (3,5,3'-трийодтиронин). Хормоните на щитовидната жлеза участват активно в диференциацията, растежа, метаболизма и физиологичните функции на всички тъкани, но техен основен таргетен орган е развиващият се мозък и по тази причина йо-

iodization and achieving sustainable elimination of iodine deficiency in Bulgaria. The results of two regional and two national surveys show that at the beginning of universal salt iodization, urinary iodine excretion in pregnant women was low – 56,9 mcg / L Varna and 87 mcg / L Sofia and reached 158 to 165 mcg / L in the last two national studies. Although increased urinary iodine excretion between the last two national surveys the proportion of pregnant women with urinary iodine excretion <100 mcg / l and <50 mcg / L has increased and during the last national survey the proportion of women with ioduria < 150 mcg/L was relatively high (43,4%).

This analysis raises the need to evaluate the effectiveness of iodized salt especially on high-risk group of pregnant women with proven euthyroid status living for a long time in an iodine deficiency free area and to assess the need for an individual approach to insure adequate iodine intake during pregnancy.

---

**KEY WORDS:** iodine deficiency, pregnancy, iodine status, ioduria

---

дът е абсолютно необходим за нормалното съзряване на централната нервна система и всички процеси свързани с миграция и миелинизация на нервните структури и на окончателната мозъчна диференциация (9,11,16). Поради това, адекватният прием на йод е особено важен по време на бременност и то в перикоцепционния период и в най-ранните срокове на бременността (10,12). Като есенциален микроелемент йо-

гът се приема в организма единствено чрез храната, водата, йодираната сол и други йод-съдържащи хранителни добавки и в редки случаи чрез фармацевтични препарати за диагностика и терапия. Той притежава много висока степен на резорбция още в стомаха и дуоденума и близо 90% от приетият с храната йод под формата на свободни йодиди се екскретира чрез бъбреците в първото денонощие след приема. Поради тази особеност определянето на йод в урината отразява адекватно реалният и непосредствен йоден прием (14). Според последните критерии на СЗО, интервал на йодна екскреция при популация на здрави бременни жени с адекватен йоден прием е в границите 150- 249 mcg/l (20). Йодурията, като биомаркер за прием на йод е въведена в България през 1994 година, след въвеждане на универсално йодиране на солта за хранителни цели с КЮЗ (28-55 мг/кг сол) и оттогава се използва при всички епидемиологични проучвания свързани с оценка на йодния статус на популационни групи (2). Основание за въвеждане на универсално йодиране на солта е разположението на България в географо-екологичен беден на йод регион и установените при проучвания в края на 80-те години на 20<sup>та</sup> век данни за средно-тежка ендемия в някои региони. След въвеждане на задължителна, универсално йодиране на солта честотата на ендемичната гушавост при децата от 6 до 10 г. възраст е снижена от 23% до под 5% и е отчетено през 2005 година като постигната цел за ликвидиране на йоддефицитните заболявания като социално-значим проблем на популационно ниво (17). Някои групи от населението като бременните жени обаче са явяват особено рискови и изискват внимателно перманентно мониториране и гъвкавост на превентивните стратегии в зависимост от идентифицираните проблеми.

Цел на настоящият анализ е да се проследи промяната в йодурията при проучвания на бременни жени след въвеждане на масова профилактика с йодирана сол в България.

*Резултати и обсъждане:* Направен е преглед на резултатите от проучвания върху бременни жени в България публикувани след 1994 година при които е използвана йодурията като биомаркер за прием на йод, представени на Таблица 1. При анализ на резултатите до 2007 година е използван дискриминативния критерий за риск от нисък прием на йод - йодурия < 100 mcg/L, а за това от 2008 година е включен допълнително и нововъведеният от СЗО през 2007 година специално за бременни жени критерий нисък прием < 150 mcg/L (20). Резултатите показват сравнително нисък прием на йод от бременните жени у нас особено в началото след въвеждане на универсално йодиране на солта. Счита се, че при постигане на устойчивост на програмата за елиминиране на йодния дефицит и съответствие с препоръчаните от СЗО стандарти за йодиране на солта не се налага допълнително суплементиране дори на високо рискови групи при които има повишени потребности като бременни и лактиращи жени (7, 18, 21). Това е постигнато, например в Швейцария където йодурията при бременни жени нараства до 249 mcg/L след увеличаване на стандарта за йодиране на солта от 15 на 20 мг/кг през 1998 година. (23). Когато основният източник на йод в диетата е солта, обаче съществува риск от неадекватен йоден прием за задоволяване на нарастналите нужди на бременната жена, тъй като общоприетите препоръки за намаляване консумацията на готварска сол водят до намаляване и на количеството на йод в диетата. Оттук се явява известен конфликт между две програми свързани с общественото здраве – редукция на солта за намаляване на сърдечно-съдовия риск и елиминиране на йодния дефицит чрез универсално йодиране на солта (8).

Установената ниска йодурия (56,9 mcg/L) при бременни жени от Варна при проучване в края на деветдесетте години доказва наличие на йоден дефицит в район, считан до този момент за неендемичен.

**Таблица 1.** Проучвания на йоден прием при бременни жени в България след въвеждане на универсално йодиране на готварската сол.

**Table 1.** Studies of iodine intake in pregnant women in Bulgaria after the introduction of universal salt iodization

Списание Journal	Ендокринология, 2000, том V, 2* <i>Endocrinology, 2000, Vol V, 2*</i>	Ендокринология, 2003, том VIII, 1** <i>Endocrinology, 2003, Vol VII, 1**</i>	Ендокринология, 2004, том IX, 3, 146-156*** <i>Endocrinology, 2004, Vol IX, 3, 146-156***</i>	Българско списание за обществено здраве, 2009, Vol I, 3, 66-72**** <i>Bulg. Journal of PublicHealth, 2009, Vol, 3, 66-72****</i>
Проучване, обхват /година, Study/year	Варна – регион (1999), Varna-region (1999)	София-град (2001) Sofia-city (2001)	Национално (2003) National (2003)	Национално (2008) National (2008)
Изследвана група, Study group	бременни жени/ <i>pregnant women</i>	бременни жени/ <i>pregnant women</i>	бременни жени/ <i>pregnant women</i>	бременни жени/ <i>pregnant women</i>
Брой (n), Number	<b>180</b>	<b>51</b>	<b>355</b>	<b>150</b>
Срок на бременността, Term of pregnancy	I триместър/ <i>I trimester</i> III триместър/ <i>III trimester</i>	12-20 з.с. week 21-40 з.с., week	21-40 з.с.	II и III триместър/ <i>II &amp; III trimester</i>
Йодурия/ <i>ioduria</i> (mcg/L) Mean стандартно отклонение(SD)		99,84(цяла група)/ <i>total;</i> 78,70 (12-20 з.с.); 115,70 (21-40 з.с)	183,4 95,7	179,5 96,3
Медиана P50/ median P50	56,9 (цяла група)/ <i>total group</i> 80,0 (I триместър/trimester) 45,5 (III триместър/trimester)	87,0 73,00 (12-20 з.с., week of gestation) 101,20 (21-40 з.с., week of gestation)	165,0	158,5
< 150 mcg/L < 100 mcg/L < 50 mcg/L		59,2% 22,4%	15,2% 0,8%	43,4% 22% 7,3%

**Източници/Sources:**

\* Петрова, М, Л. Коева, П. Чанкова (5), Petrova, M, L. Koeva, P. Chankova(5);

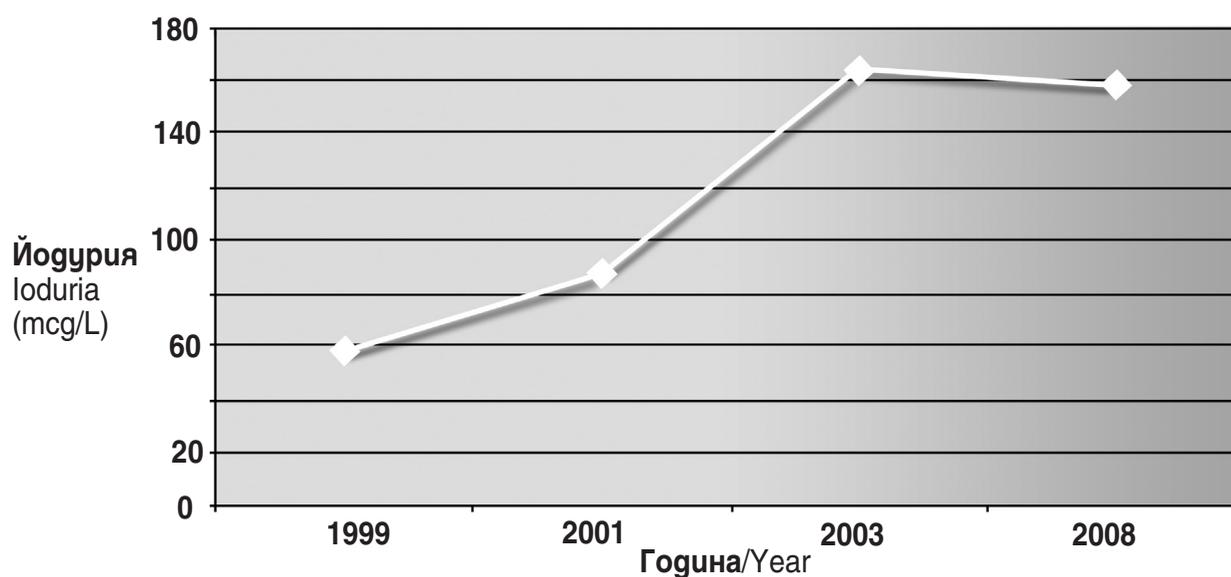
\*\* Иванова, Р. Б. Г. Кирилов, Л. Б. Иванова, Б. Лозанов (3), Ivanova, R. B, G. Kirilov, LB Ivanova, B. Lozanov (3);

\*\*\* Лозанов, Б. Л.Б. Иванова и кол, (4), Lozanov, B., L. B Ivanova et al. (4)

\*\*\*\* Ангелова, К. и кол. Angelova, K. et al. (1)

(5) Дефицитът на йод се обективизира за първи път в Черноморския регион чрез установената по-ниска от 100 mcg/L медиана при ученици при първото национално проучване за оценка на йодния статус проведено през 1996 година (Иванова, ЛБ, 1996 непубликувани данни). През 2002 година при проучване на бременни жени от София медианата е отново ниска - 87 mcg/L и е под приетите популационни референтни граници валидни в периода на провеждане на проучването и много по-ниски от актуалният от 2007 година за бременни жени дискриминативен критерий от 150 mcg/L (3, 20). Ниска йодна екскреция при бременни жени се установява в редица европейски държави като Белгия, Дания, Унгария от този период (21). И при двете изследвания жените не съобщават за допълнително суплементиране с йод-съдържащи препарати, което показва че съдържанието на йод в диетата е неадекватно. Ниският прием на йод при бременните се дължи най-вероятно на ограничаване приема на готварска сол, но и на относително ниският български стандарт за йодиране на готварската сол (28-55 mg/kg KIO<sub>3</sub> което съответства на 16,6-32 mg/kg I или средно 24 ppm I) (6).

СЗО препоръчва солта за хранителни цели да се бъде йодирана с 20-40 mg/kg йод, изчислено при средна консумация на сол 5-10 g/дневно (18). Йодиране на солта според българския стандарт е по-близо до долната граница на международните стандарти, което при препоръчана консумация 5 грама сол дневно теоретично би доставили около 120 mcg йод без да се отчитат кулинарните загуби и не може да задоволи повишените потребности от йод в период на бременност. Резултатите от двете национални проучвания проведени у нас през 2003 и 2008 година в които са представени и бременни жени показват по-високи медиани, съответно 165 mcg/L и 158.5 mcg/L, което е благоприятна тенденция и съответства на повишения йоден прием на цялата популация (1,4). При проведеното през 2003 година национално проучване, чрез анкетиране беше установено, че 42% от изследваните жени са приемали допълнително йод-съдържащи препарати, включително Antistrumin (4) и с това може да се обяснят по-високите стойности на йод в урината при бременните докато през 2008 година няма данни за суплементиране, но такава може само да се предположи на база установената медиана - 158,5 mcg/L (Фигура 1).



**Фигура 1.** Йодурия при бременни жени в България изследвани в периода 1999-2008 година  
**Figure 1.** Urinary iodine excretion in pregnant women from Bulgaria in the period 1999-2008 years

И при двете национални проучвания йодурията при бременни жени е близо до долната граница на дискриминативния критерий препоръчани от СЗО през 2007 година (20). Независимо, че йодната екскреция се увеличава известна неблагоприятна тенденция е нарастване на относителният дял на индивидуални стойности < 100 mcg/l и < 20 mcg/L през 2008 година в сравнение с 2003 година – 22 mcg/L vs 15,2% и 7,3% vs 0,8 mcg/L както и значителният относителен дял (43,3%) на бременни жени с йодурия < 150 mcg/L установен през 2008 година 43,3%) (1). (Таблица 1)

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резултатите от проучване на бременни жени в България поставя редица въпроси, независимо, че йодният прием на българската популация е в съответствие с международните критерии за адекватност (20) и йодният дефицит е ликвидиран като социално значим проблем. (17) Йодурията на бременните жени в България е на долната граница на референтния интервал, което показва невисок прием на йод и вероятно е резултат от съзнателното ограничаване консумацията на сол, относително ниският стандарт за йодирани и липсата на допълнително суплементиране с йодсъдържащи препарати на значителна част от бременните жени. Увеличаване на относителният дял на бременни жени с йодурия < 100 mcg/L и < 50 mcg/L йодурия I високият относителен дял на жени с екскреция < 150 mcg/L установен при последното национално проучване от 2008 година показва, че при голяма част от бременните жени е налице лек йоден дефицит и това налага особено внимание върху тази високо рискова група.

Необходимо е генериране на повече данни за йодурия при доказан еутиреоиден статус при бременни жени живеещи продължително време в условия на ликвидиран йоден дефицит, както и определяне на тримесътен специфични референтни стойности на йодурия през различните пе-

риоди на бременността (23) за по-ясна оценка на статус и съответно преценяване на риска от йоден дефицит както и за определяне на конкретно поведение на индивидуално и популационно ниво и перманентен мониторинг на тази високо-рискова група от населението.

## КНИГОПИС/REFERENCES

1. **Ангелова, К., Цв. Тимчева, Т.Тенев и кол.** Национално проучване на йодурия-биомаркер за йоден прием. *Българско списание за обществено здраве*. 2009, том I, кн.3, 66-72.

2. **Иванова, Л., Б. Лозанов, Р. Иванова, Б. Василева, М. Вуков, С. Хубавешки.** Йодурията-индикатор за оценка ефективността на йодната профилактика в България. *Хигиена и здравеопазване*, 2001, XLV, 2-3, 29-32.

3. **Иванова, РБ. Г. Кирилов, ЛБ. Иванова, Б. Лозанов.** Оценка на тиреоидния статус при бременни жени при условия на профилактика с йодирани готварска сол, *Ендокринология*, 2003, Vol VIII, 1, 34-39.

4. **Лозанов, Б, ЛБ. Иванова, Цв. Тимчева.** Ликвидиране на йоддефицитните заболявания в България- резултати от национално представително проучване на йодния статус и ендемичната гуша-2003. *Ендокринология, 2004, том IX, 3, 46-56.*
5. **Петрова, М, Л. Коева, П. Чанкова.** Йоден статус и тиреоиден обем при бременни жени от Черноморски регион. *Ендокринология, 2000, Vol V, 2.*
6. ПМС 96/17.05.1994 година за приемане на мерки за ликвидиране на йоддефицитните заболявания в България.
7. **Andersson, M., B Benoit, F. Delange, J Zupan.** Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in child less than 2 –years-old: conclusions and recommendations of the Technical Consultation. *Public Health Nutrition, 2007, 10(12A)1606-1611.*
8. **Campbell N. et al.** Collaboration to optimize dietary intakes of salt and iodine: a critical but overlooked public health issue. *Bull. World Health Organ, 2012, 90,73-73.*
9. **Chan S.** Thyroid hormone and central nervous system development. *Journal of Endocrinology. 2000; 165:1-8.*
10. **Fisher, DA, FM Delange** Thyroid hormones and Iodine Requirements in Man during Brain Development In: Iodine in Pregnancy Stanbury D, Delange F eds. *Oxford University Press, Delhi, 1998, pp 1-33.*
11. **Glinoe, D.** Pregnancy and iodine. *Thyroid, 2001, 11;471-481.*
12. **Glinoe D.** The regulation of thyroid function during normal pregnancy: importance of iodine nutrition status. *Best Pract Res Clin Endocr Metab, 2004, 18, 133-52.*
13. **Glinoe, D.** Iodine nutrition requirements during pregnancy, *Thyroid, 2006, 16; 947-948.*
14. **Institute of Medicine, Academy of Sciences (IOM).** Iodine. In: Dietary Reference Intakes of Vitamin A, K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium and Zinc, Washington, DC, *National Academic Press, 2001, 256-89.* on-line [http://www.nap.edu/openbook.php?rec\\_ord\\_id=10026&page=258](http://www.nap.edu/openbook.php?rec_ord_id=10026&page=258)
15. **Long SS,** Iodine deficiency during pregnancy. *The Journal of Pediatrics, 2011, September, Volume 159, Issue 3, Pages A3-A4, 2011*
16. **Mitchell JH, Nicol F, Becket GJ, Arthur JR.** Selenoenzymes in brain and brown adipose tissue. *Journal of Endocrinology, 1997; 155:255-263.*
17. **Report of and Expert Team on Behalf of the Network for Sustained Elimination of Iodine Deficiency.** Iodine deficiency has been eliminated in Bulgaria. *IDD Newsletter, November 2005. 16-26.*
18. **World Health Organization** Recommended iodine levels in salt and guidelines for monitoring their adequacy and effectiveness, *Geneva 1996, WHO/ NUT/ 96. 13*
19. **WHO/UNICEF/ICCIDD,** 2001 Assessment of Iodine Deficiency Disorders and Monitoring their Elimination. *2th edition WHO/NHD/01.1*
20. **WHO.** Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination, *third edition, 2007, p 42.*
21. **WHO/UNICEF** Joint Statement by the WHO and UNICEF, 2007. Reaching Optimal Iodine Nutrition in Pregnant Women and Young Children. [http://www.who.int/elena/titles/iodine\\_pregnancy/en/index.html](http://www.who.int/elena/titles/iodine_pregnancy/en/index.html)
22. **Zimmerman, MB, F. Delange.** Iodine supplementation of pregnant women in Europe- a review and recommendations. *Eur. J. Clin. Nutr.58, 2004, 979-984.*
23. **Zimmerman, MB. et al.** Increasing the iodine concentration in the Swiss iodized salt program markedly improved iodine status in pregnant women and children: a 5-y prospective national study. *Am J Clin Nutr, 2005, 82, 388-92.*
24. **Zimmerman, MB.** Iodine deficiency in pregnancy and the effects of maternal iodine supplementation o Zimmerman, MB. Iodine deficiency in pregnancy and the effects of maternal iodine supplementation on the offspring: a review. *Am. J. Clin. Nutr. 2009, suppl. 668S-72S.*

#### АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Доц. д-р Людмила Иванова, дм  
Софийски университет „Св. Климент  
Охридски“, Медицински факултет  
Ул. Козяк 1, 1407, София  
E-mail: ludmilabivanova@gmail.com

#### ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Assoc. Prof. L. B. Ivanova  
Sofia University „St. Kliment Ohridski“,  
Faculty of Medicine,  
1 Kozyak Str. 1407 Sofia, Bulgaria  
E-mail: ludmilabivanova@gmail.com

## Вариабилитет на сърдечната честота при пациенти с новооткрит тип 2 захарен диабет

М. Петкова<sup>1</sup>, М. Цекова<sup>2</sup>, С. Ганева<sup>1</sup>, В. Пенчев<sup>2</sup>, Вл. Данов<sup>4</sup>

1 Софийски Университет, Университетска Болница „Лозенец“, София

2 Клиника по ендокринология, УМБАЛ „Д-р Г. Странски“, гр. Плевен

3 Клиника по интензивно лечение и кардиология, УМБАЛ „Д-р Г. Странски“, гр. Плевен

4 Клиника по кардиохирургия, УМБАЛ „Св. Анна“, София

## Heart Rate Variability in Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus

M. Petkova<sup>1</sup>, M. Sekova<sup>3</sup>, S. Ganeva<sup>2</sup>, V. Penchev<sup>3</sup>, Vl. Danov<sup>4</sup>

1 Sofia University, University Hospital „Lozenetz“, Sofia

2 Clinic of Endocrinology, University Hospital „Dr. G. Stranski“, Pleven

3 Clinic of Intensive Care and Cardiology, University Hospital „Dr. G. Stranski“, Pleven

4 Clinic of Cardiosurgery, University Hospital „Sv. Anna“, Sofia

### Резюме

Захарният е диабет основна причина за появата на сърдечно-съдова автономна невропатия и се асоциира с повишена смъртност от сърдечно-съдови заболявания.

*Материали и методи:* При 25 пациенти с новооткрит тип 2 захарен диабет и при 22 контролни лица, съответни по възраст и пол беше оценена сърдечната автономна невропатия посредством промените на вариабилитета на сърдечната честота. Бяха използвани данните от 24-часов Холтер-запис и измерени следните времеви показатели: SDNN (ms) -стандартно

### Abstract

Diabetes mellitus can cause cardiovascular autonomic neuropathy and is associated with increased cardiovascular mortality.

*Materials and methods:* We investigated cardiovascular autonomic neuropathy in diabetics and healthy controls by analysis of heart rate variability. Twenty-five diabetics and 22 controls, age- and sex-matched were included. The 24-hours Holter was used and the time domain parameters were measured. In the time domain we measured: the mean R - R interval (NN), the standard deviation of the R - R interval index (SDNN), the standard deviation of the 5-min R - R interval mean (SDANN), the root mean square

---

отклонение на всички регистрирани RR-интервали за 24 часов период; SDANN (ms)-средната стойност на всички стандартни отклонения на всички RR- интервали за всички 5 минутни сегменти в целия запис; rMSSD (мс/мс)- корен квадратен от разликите в последователните RR- интервали; pNN50 (%) – процент от последователни RR- интервали с времетраене > 50 ms; SDNN-индекс (ms)-средна стойност на 5 минутни стандартни отклонения на RR интервали, изчислени за повече от 24 часа.

*Резултати:* Пациентите с новооткрит захарен диабет имаха по-ниски стойности на изследваните параметри за оценка на вариабилитета на сърдечната честота в сравнение с контролните лица.

*Заключение:* Пациентите с новооткрит захарен диабет имат понижени нива на параметрите, характеризиращи сърдечния вариабилитет в сравнение с контролните лица. Тези пациенти следва да се наблюдават интензивно с оглед превенция на прогресията на сърдечната автономна дисфункция.

---

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** вариабилитет на сърдечна честота, новодиагностициран тип 2 захарен диабет.

---

Захарният диабет се счита за втория по-важност, след исхемичната болест на сърцето (ИБС) фактор, увреждащ сърдечната автономна нервна функция след 40 годишна възраст (5). Нарушенията в сърдечната автономна регулация, измерени чрез промените във вариабилитета на сърдечната честота (ВСЧ) се асоциират с най-честите сърдечно-съдови рискови фактори като хипертония, хипергликемия, хипертриглицеридемия и хиперхолестеролемия (1,2).

Сърдечната автономна невропатия (САН) е форма на автономната диабетна

of successive R - R interval differences (RMSSD) and the percentage of beats with a consecutive R - R interval difference > 50 ms (pNN50).

*Results:* Diabetes patients had lower values for time-domain parameters than controls.

*Conclusion:* Most heart rate variability parameters were lower in diabetic patients than in controls. These patients have to be intensively followed to prevent progression of cardiovascular autonomic dysfunction.

---

**KEY WORDS:** Heart rate variability, newly diagnosed type 2 DM.

---

невропатия и е едно от най-интезивно изследваните усложнения на захарния диабет. Тя причинява нарушения както в сърдечния ритъм, така и в централната и периферна васкуларна динамика (17).

Патогенезата на САН е многофакторна и се отнася до метаболитна и невроваскуларна недостатъчност, автоимунни увреждания на нервните окончания в съдовете, недостатъчност на невро-хормоналните разстежни фактори, оксидативен стрес (14). Сърдечната автономна невропатия води до намалена фракция на изтласкване, систолна дисфункция и намалено ди-

астолно пълнене (7). Това нарушение се свързва с постурална хипотензия, физически интолеранс, висока честота на асимптоматична исхемия, миокарден инфаркт и намалена преживяемост след него. Регионалната миокардна автономна генервация и нарушения васкуларен отговор предполагат за появата на малигнена аритмогенеза и внезапна смърт. При 22% от пациентите с тип 2 ЗД се диагностицира САН, а при 12% от тях се установява гранична автономна дисфункция (18).

Поради клиничната значимост на САН, методите за нейното диагностициране са добре разработени, стандартизирани и въведени в практиката. Най-ранният признак на САН е редуцията на вариабилитета на сърдечната честота и тези промени могат да бъдат установени още в субклиничния стадий на това усложнение (14).

Отклоненията в сърдечната честота са естественият адаптивен механизъм на човешкия организъм в отговор на промените в околната среда. Измерването на ВСЧ има за цел да детерминира автономните влияния върху синусо-артериалния възел, които могат да предизвикат флуктоации в сърдечния ритъм. Посредством измерване вариабилитета на сърдечната честота могат да бъдат доловени нарушенията в автономната функция на сърцето много преди позитивното на традиционните тестове, прилагани с тази цел (15).

В клиничната практика вариабилитетът на сърдечната честота може да се измерва посредством 3 метода:

1. прости тестове (набор на Ewing) за измерване на R-R интервалите, които включват: тест на Валсалва, ортостатичен тест, тест със дълбоко дишане (4);

2. продължително измерване на времеви домейни (time-domain method);

3. анализ на честотни домейни (frequency-domain method).

Чрез спектрален анализ на ВСЧ (компютризирана статистическа обработка на R-R-интервалите от 24 часов ЕКГ запис) е възможно да бъдат отчетени по-ранни и стабилни промени в сърдечния автономен контрол. Тестът е лесен за изпълнение, неинвазивен, с релативно добра възпроизводимост и има прогностична стойност за пациентите със захарен диабет (8,12).

**Цел** на настоящото проучване беше да се изследва вариабилитета на сърдечната честота при пациенти с новооткрит ЗД тип 2 като се приложи метода на продължително измерване на времеви домейни.

### **Материали и методи:**

Изследването е проведено при 25 пациенти, лекувани в Клиника по ендокринология, УМБАЛ „Г. Странски“ – град Плевен, с диагноза при изписването „Захарен диабет Тип 2“ (ICD code 250 от International classification of Disease, 9<sup>th</sup> edition) и 23 доброволци без данни за захарен диабет, съответни по пол и възраст с пациентите с новооткрит тип 2 ЗД. Участниците не бяха приемали антидиабетни средства до момента на провеждане на тестовете.

Изследването се провеждаше след подписване на информирано съгласие от страна на пациентите. Чрез анкета се събираха данни за тютюнопушене и наличие на артериална хипертония. Пациентите с данни за исхемична болест на сърцето и преживян в миналото остър коронарен инцидент се изключваха от изследването.

При всички участници се измерваше височина в сантиметри (без обувки), тегло в килограми (без връхни грехи) и се изчисляваше индекс на телесна маса (ИТМ). Артериалното налягане се измерваше след 10-минутен покой на пациента на лява ръка, като се изчисляваше средното аритметично от три последователни измервания.

Кръвни проби за изследване на глики-

ран хемоглобин (HbA<sub>1c</sub>) в Клинична лаборатория, УМБАЛ „Г. Странски“, Плевен, чиято дейност се контролира от Националната система за лабораторен контрол, се вземаха нагладно сутрин в 8:00 ч.

При всички участници чрез 24 часов ЕКГ-запис посредством 4-канален Холтер беше изследвана сърдечна ентропия. Изследването се провеждаше в делничен ден през пролетния сезон. Апаратът за ЕКГ се поставяше при всички лица в един и същи час-около 10 ч. и се сваляше след 24 часа. По време на записа всички лица трябваше да спазват режим на хранене и сън, съобразен с правилника на Клиника по ендокринология, УМБАЛ „Г. Странски“, Плевен. Данните от холтер ЕКГ записа се отчитаха автоматично с последваща мануална корекция от оператор и съгласно приетите стандарти всички артефакти, аритмии и паузи бяха елиминирани (16).

Вариабилитетът на сърдечната честота беше оценен посредством продължително измерване на времеви домейни (time-domain-метод) с използване на следните показатели:

- SDNN (ms) - стандартно отклонение на всички регистрирани RR- интервали за 24 часов период с референтни стойности  $-141 \pm 39 \text{ms}$  (16);

- SDANN (ms)-средната стойност на всички стандартни отклонения на всички RR- интервали за всички 5 минутни сегменти в целия запис с референтни стойности  $-127 \pm 35 \text{ms}$  (16);

- rMSSD (мс/мс)- корен квадратен от разликите в последователните RR- интервали с референтни стойности  $-27 \pm 12 \text{ms}$  (16). Показателят отразява парасимпатиковата активност.

- pNN50 (%) – процент от последователни RR- интервали с времетраене  $> 50 \text{ms}$ .

- SDNN-индекс (ms)-средна стойност на 5 минутни стандартни отклонения на RR интервали, изчислени за повече от 24 часа. Статистическата обработка на данните бе осъществена с компютърна програма за биостатистически анализ Statgraphics plus 2.1. Използвани са методи за параме-

тричен и непараметричен анализ. Изследваните показатели са отразени като средни стойности  $\pm$  стандартно отклонение SD (Standart deviation) при стойност на  $p < 0.05$ , приема за сигнификантна.

### Резултати:

Клиничната характеристика на изследваните пациенти с новооткрит тип 2 ЗД и контролните лица е представена на табл. 1. (стр. 16)

Пациентите с ЗД тип 2 са били с 1,6 г. по-възрастни, техният ИТМ е бил с 3,08 кг/м<sup>2</sup> по-висок, а нивото на HbA<sub>1c</sub> – с 5,7% по-високо в сравнение с контролните лица. Останалите параметри сред пациентите с новооткрит ЗД тип 2 и контролните лица са подобни и не се различават статистически значимо. Не се установяват съществени различия и по отношение на провежданата антихипертензивна терапия при лицата от двете групи.

На табл. 2 (стр. 17) са отразени средните стойности на анализирани показатели на сърдечна ентропия при пациентите с новооткрит тип 2 ЗД и контролната група.

Средни стойности на: SDNN, SDANN, rMSSD по-ниски от приетите за референтни се установяват съответно при: 68%, 72% и 84% от пациентите с новооткрит ЗД тип 2. Статистически значима разлика между контролните лица и пациентите с ЗД тип 2 ( $p < 0,05$ ) се отбелязва за показателя pNN50, който е по-нисък при диабетците. Направеният корелационен анализ показва статистически достоверна зависимост между: възрастта и стойностите на SD index ( $p < 0,01$ ); между нива на HbA<sub>1c</sub> и rMSSD, PNN50, SD index ( $p < 0,01$ ).

### Обсъждане:

Захарният диабет е заболяване, при което сърдечната автономна активност прогресивно се влошава в хода на болестта. Диабетната сърдечна дисавтономия е стадий преди въвличането на симпатикуса в патологичния процес, който най-добре се документира чрез промените в сърдеч-

Таблица 1. Клинична характеристика на изследваните лица  
**Table 1.** Clinical characteristic of the subjects

Показател//Parameter	Пациенти с новооткрит ЗД тип 2/ <i>Newly diagnosed diabetics</i> (n= 25)	Контролни лица/ <i>Control subjects</i> (n=22)	P
Възраст (гог.) /Age (years)	49,2 ± 5,74	47,6±5,91	>0,05
Пол (мъже/жени) /Sex (m/f)	17/8	10/12	
ИТМ (кг/м <sup>2</sup> )/BMI (kg/m <sup>2</sup> )	30,08± 6,04	27,0 ± 4,40	<0,05
HbA <sub>1c</sub> (%) /HbA <sub>1c</sub> (%)	11,21± 1,63	5,54±0,97	<0,05
ЕКГ/ECG Честота (y/мин)/Rate (b/min)			
ST-депресия (%) /ST-depreition (%)	74±16	70±14	<0,05
Негативна Т-вълна (%) / T-wave negativity (%)	28 27	8 19	<0,05 >0,05
Пушачи/Непушачи Smokers/Nonsmokers	10/15	10/12	
Пациенти с артерална хипертония (брой, %) / Hypertensive patients (n, %)	16 (64)	10 (45)	>0,05
Антихипертензивни лекарства/ Antihypertensive medication АСЕ-инхибитори (брой,%)/ ACE-inhibitors (n, %)	15 (60)	6 (60)	
Бета-блокери (брой,%)/ Beta-blokers (n, %)	10 (40)	4 (40)	
Общ холестерол(ммол/л)/ Cholesterol (mmol/l)	5,45±0,49	5,46± 0,95	>0,05
Триглицериди (ммол/л)/ TGL (mmol/l)	2,30±0,57	1,5 ± 1,03	>0,05

ния вариабилитет. Ето защо в нашето изследване беше използван 24-часов Холтер запис на ЕКГ за оценка на промените вариабилитета на сърдечната честота посредством метода на времеви домейни. Други причини за да използваме този метод в нашето изследване са, че методът е неинвазивен, акуратен и лесно възпроизводим.

Намаленият вариабилитет на сърдечна честота е най-ранният признак на автономната невропатия при пациенти с диабет (11). При повече от 50% от изследваните от нас пациенти с новооткрит ЗД тип 2 се установяват нарушения в параметрите, характеризиращи сърдечната честота- SDNN, SDANN, rMSSD. Подобни

**Таблица 2.** Показатели на вариабилитета на сърдечната честота при пациенти с новооткрит тип 2 захарен диабет и контролните лица

**Table 2.** Heart rate variability parameters of the newly diagnosed diabetics and controls

Показател//Parameter	Пациенти с новооткрит ЗД тип 2/ <i>Newly diagnosed diabetics</i>	Контролни лица/ <i>Control subjects</i>	P
SDNN (мс/MS)	111,35 ± 20,6	113,6 ± 13,2	0,42
SDANN (мс/MS)	11,4 ± 15,9	94,91 ± 16,5	0,11
rMSSD (мс/MS)	24,16 ± 5,2	35,35 ± 15,5	0,21
pNN <sub>50</sub>	4,47 ± 2,2	14,052 ± 8,8	0,05
SDNN- index	46,12 ± 9,2	60,83 ± 19,2	0,23

промени намират и други автори (8, 10). Посочените параметри характеризират парасимпатикувата активност, която директно регулира флукуациите на сърдечната честота (9). Нашите резултати сочат, че индексите, определящи активността на п. vagus са редуцирани при пациентите с новооткрит ЗД, сравнени с контролите. Тази намалена парасимпатическа активност е отговорна за повишената сърдечна честота, характерна за пациентите с диабет.

Етиологията на автономната нервна дисфункция, наблюдавана в момента на диагностициране на диабета не е изяснена напълно. Някои автори предполагат, че както повишената концентрация на азотен окис, така хроничната хипергликемия могат да бъдат причина за ранно настъпилите нарушения (6, 13). Установената от нас статистически достоверна зависимост между нива на HbA<sub>1c</sub> и rMSSD, PNN50, SD index потвърждава значението на хипергликемията за ранната сърдечна автономна дисфункция. В свое проучване Chang и съавтори демонстрират, че сърдечната автономна дисфункция (измерена чрез спектрален анализ и експираторно-/инспираторното отношение) може да се появи още преди развитието на инсулинова резистентност при индивиди с 1 или 2 налични компонента на метаболитния синдром (3).

Поради тази причина не са изненадващи нарушенията на ВСЧ, установени при нашите пациенти, които вече имат изявен ЗД. Тези промени не винаги са израз на настъпила автономна невропатия, което подсказва, че в стадия на новооткрит захарен диабет, нарушенията вероятно са реверзibilни (10).

Проведеното от нас изследване има някои слабости: изследването е по типа случай-контрола, но то обхваща малък брой участници. Това намалява статистическото значение на намерените промени, още повече, че ВСЧ е показател, който широко варира между отделните лица. Вероятно по тази причина някои от разликите не са статистически значими, въпреки очевидно различните стойности на съответните показатели.

Използваният от нас метод (24-часов Холтер запис на ЕКГ) би могъл да намери широко приложение в ендокринологичната практика с оглед ранно откриване на сърдечната автономна невропатия.

Независимо от методите, които биха се използвали, ранното откриване на нарушенията в сърдечната автономна регулация са от особена важност с оглед превенция на последващите усложнения. Това изисква агресивен контрол на гликемията и на съпътстващите сърдечно-съдови рискови фактори.

**Заклучение:** пациентите с новооткрит захарен диабет имат понижени нива на параметрите, характеризиращи сърдечния варибилитет в сравнение с контролните лица. Тези пациенти следва да се наблюдават интензивно с оглед превенция на прогресията на сърдечната автономна дисфункция.

## КНИГОПИС/REFERENCES

1. Akselrod, S., D. Gordon, J. Madwed, N. Snidman, D. Shannon, R. Cohen. Hemodynamic regulation: Investigation by spectral analysis. *Am J Physiol.*, 249, 1985, H867.
2. Akselrod, S., D. Gordon, F. Ubel, D. Shannon, M.A. Barger, R.J. Cohen. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science.*, 213, 1981, 5, 220-222.
3. Chang, C., C.Yang, H.Lu et al. Altered cardiac autonomic function may precede insulin resistance in metabolic syndrome. *American Journal of Medicine.*, 123, 2010, 5, 432-438.
4. Ewing, D.J., C.N. Martin, R.J. Young, B.F. Clarke. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes care.*, 491, 1985, 8, 211-216.
5. Gerritsen, J., J. Dekker et al. Glucose tolerance and other determinants of cardiovascular autonomic dysfunction: The Hoorn Study, *Diabetology.*, 43, 2000, 5, 561-570.
6. Hoeldtke, R., K.Bryner, and K.VanDyke. Oxidative stress and autonomic nerve function in early type 1 diabetes. *Clinical Autonomic Research.*, 21, 2011, 1, 19-28.
7. Kahn, J., B. Zola, J. Juni, A.I. Vinik. Decreased exercise heart rate in diabetic subjects with cardiac autonomic neuropathy. *Diabetes Care.*, 283, 1986, 9, 89-394.
8. Kligler, B., Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation.*, 93, 1996, 6, 1043-1065.
9. Kudat, H., V. Akkaya, A.B. Sozen at al. Heart rate variability in diabetes patients. *J Int Med Res.*, 34, 2006, 3, 291-6.
10. Lieb, D., H.Parson, G.Mamikunian, and A.Vinik. Cardiac Autonomic Imbalance in Newly Diagnosed and Established Diabetes Is Associated with Markers of Adipose Tissue Inflammation. *Experimental Diabetes Research.*, 201, 2012, 2, ID 878760, 8.
11. Orlov, S., V.Brill, A.Orszag, B.A.Perkins. Heart rate variability and sensorimotor polyneuropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care.*, 35, 2012, 4, 809-16.
12. Sacre, J.W., C.L.Jellis, T.H. Marwick, J.S. Coombes. Reliability of heart rate variability in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med.*, 29, 2012, 7, e33-40.
13. Schmidt, R., D. Dorsey, L.Beaudet et al. A potent sorbitol dehydrogenase inhibitor exacerbates sympathetic autonomic neuropathy in rats with streptozotocin-induced diabetes. *Experimental Neurology.*, 192, 2005, 2, 407-419.
14. Schonauer, M., A.Thomas, S.Morbah at al. Cardiac autonomic diabetic neuropathy. *Diabetes and Vascular Diseases Research.*, 21, 2008, 5, 336.
15. Stein, P., A.L.Goldberger. Heart rate variability: Uses other than after myocardial infarction. *Diabetes Care.*, 35, 2012, 4, 809-16.
16. Task force of the Eur. Society of cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology. Heart Rate Variability standards of measurement, Physiological interpretation and clinical use. *Circulation.*, 93, 1996, 3, 1043-1065.
17. Vinik, A., R. Maser, B. Mitchell, R. Freeman. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care.*, 26, 2003, 5, 1553-1579.
18. Ziegler, D., F. A. Gries, H. Muhlen, W. Rathmann, M. Spuler, F. Lessmann. Prevalence and clinical correlates of cardiovascular autonomic and peripheral diabetic neuropathy in patients attending diabetes center. The DiaCAN Multicenter Study Group. *Diabetes Metab.*, 29, 1993, 19, 143-151.

### АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Доц. д-р Малина Петкова

Университетска болница „Лозенец“,  
Ул. „Козяк“ 1  
София, 1407

### ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Assoc. Prof. Malina Petkova

University Hospital „Lozenetz“  
1 Kozyak Str.  
1407 Sofia

## Честота на дефицит и недостатъчност на витамин D при болни със захарен диабет тип 2 на перорално лечение

Д. Бакалов<sup>1</sup>, М. Боянов<sup>1</sup>, А. Цакова<sup>2</sup>, В. Грозева<sup>1</sup>, Р. Мекова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Клиника по ендокринология, Катедра по вътрешни болести

<sup>2</sup> Катедра по клинична лаборатория и клинична имунология

УМБАЛ „Александровска“, Медицински университет София

## Prevalence of Deficiency and Insufficiency of Vitamin D in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus on Oral Antidiabetic Drugs

D. Bakalov<sup>1</sup>, M. Boyanov<sup>1</sup>, A. Tsakova<sup>2</sup>, V. Grozeva<sup>1</sup>, R. Mekova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Endocrinology Clinic, Department of Internal Medicine

<sup>2</sup> Department of Clinical Laboratory and Immunology

University Hospital Alexandrovska, Medical University Sofia

### Резюме

Публикувани начални данни предполагат, че недостигът на витамин D е по-чест при болни със захарен диабет тип 2, отколкото в общото население.

Цел на настоящето изследване бе да се установи честотата на недоимъка (дефицит и недостатъчност) на витамин D при пациенти със захарен диабет тип 2 на перорално лечение и да се сравни с данни от репрезентативно епидемиологично проучване върху обща българска популация.

Участваха 100 диабетици тип 2 – 56 жени и 44 мъже. Средната възраст на жените бе 59 год., а на мъжете – 58 год. Средната давност на захарния диабет при жените бе  $9,8 \pm 6,3$  години; а при мъжете –

### Abstract

The data from the literature suggest that the vitamin D insufficiency is much more common in type 2 diabetes patients than in the general population.

The aim of this study was to explore the prevalence of vitamin D insufficiency and deficiency in type 2 diabetes patients on oral antidiabetic drugs and to compare it to the results of a recent representative Bulgarian epidemiological survey.

One hundred type 2 diabetes patients participated – 56 men and 44 women. The mean age of the women was 59 years, of the men – 58 years. The mean diabetes duration in women was  $9,8 \pm 6,3$  years and in men –  $7,7 \pm 4,5$  years. Complete patient history as well as physical

7,7 ± 4,5 години. Сне се анамнеза и физикален статус. Изследвани бяха серумни нива на 25-(OH)- Vitamin D Total (имуноест, Roche Diagnostic) и паратхормон (iPTH, електрохемилуминисцентен имуноен анализ), серумни и уринни нива на калций и фосфор, креатинин и креатининов клирънс (с анализатор Cobas Integra), гликиран хемоглобин, кръвна захар, липиден профил. За ниво на достатъчност на витамин D се прие граница ≥ 50 nmol/l (20 ng/dl), а за дефицит - < 25 nmol/l (10 ng/dl).

Средните серумни нива на 25-OH-витамин D бяха 23,78 ± 12,08 nmol/l при жените и 33,34 ± 19,95 nmol/l при мъжете, и следователно – по-ниски от средните за страната. Дефицит на витамин D се откри при 49% от изследваните диабетици, а недостатъчност – при 42%. При мъжете достатъчни нива на витамин D се наблюдаваха у 18,1%, а при жените – само у 1,7%. При сравнение с данните за общата българска популация у изследваните диабетици се установяват по-високи честоти на дефицит и по-ниски – на достатъчност.

*В заключение, почти всички диабетици тип 2 имат недостатъчност или дефицит на витамин D и следователно подлежат на активна профилактика с оптимални дози суплементация.*

---

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** Захарен диабет тип 2, витамин D, дефицит, честота

---

Захарният диабет и дефицитът на витамин D са широко разпространени и социално значими заболявания. Половината население в Европа има серумни нива на витамин D под нивото на достатъчност [16]. Честотата на недостига на витамин D у нас бе проучена в репрезентативно проучване на А.-М. Борисова и сътр. (1-4). За цялата изследвана група честотата на дефицита е 21,3%, а на недостатъчност – 54,5

exam was performed. Serum levels of vitamin D were measured as 25-(OH) – Vitamin D Total (Immunotest, Roche Diagnostics, Switzerland) as well as parathyroid hormone (iPTH, electrohemitluminescent analysis), serum and urinary calcium and phosphates, creatinine and glomerular filtration rate (on a Cobas Integra analyzer), together with glycated hemoglobin A<sub>1c</sub>, fasting blood glucose, lipid profile. Vitamin D sufficiency was defined as serum vitamin D ≥ 50 nmol/l (20 ng/dl), whereas deficiency was defined as levels < 25 nmol/l (10 ng/dl).

The mean serum 25-OH-vitamin D levels were 23,78 ± 12,08 nmol/l in women and 33,34 ± 19,95 nmol/l in men, and therefore – lower than the country specific means. Vitamin D deficiency was found in 49% of the diabetic patients whereas insufficiency – in 42%. Only 18,1% of the diabetic men and 1,7% of the women had sufficient vitamin D levels. Comparing our results to the Bulgarian population data a higher prevalence of vitamin D deficiency and lower prevalence of sufficiency are found.

*In conclusion, practically all type 2 diabetes patients are expected to have vitamin D insufficiency or deficiency and should be optimally supplemented.*

---

**KEY WORDS:** Diabetes mellitus type 2, vitamin D, deficiency, prevalence

---

% (1). Определено е оптималното серумно ниво на 25(OH) D в България – > 50 nmol/l (2). Недостигът на витамин D е най-разпространен в големите градове и сред лицата със затлъстяване (3,4).

Редица проучвания вече доказаха, че витамин D дефицитът е по-чест при диабетите, отколкото в общата популация (9,11,12). Основните насоки в терапията на захарния диабет и неговите услож-

нения се базират не само на фармакологичното повлияване, а все повече на превенцията и промяната в хранителните и двигателните навици. Една допълнителна опция в тази посока е установената роля на витамин D в патогенезата на ЗД тип 2 (6,17-19,22,23) и съществуващата възможност за евтина и успешна суплементация (8,20).

Целта на настоящото проучване бе да се изследва честотата на дефицита и недостатъчността на витамин D в популацията от диабетици от двата пола, които са перорално антидиабетно лечение.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Проучването бе обсервационно, разрезно, едномоментно. С оглед сезонните колебания в нивата на витамин D изследването се проведе в периода ноември - май. Предложен бе рисковият зимен сезон, когато недостигът на витамин D е най-голям и могат да се доловят евентуално връзки с другите изследвани параметри, както и да се идентифицират най-голям брой диабетици с недостиг. Изборът на участниците бе на случаен принцип – при постъпване по тяхно желание или по медицинско направление в Клиниката или след осъществена консултация. Критерии за включване бяха: наличие на захарен диабет тип 2 с по-голяма давност от 1 година; възраст над 50 години; перорално лечение на диабета, липса на анамнеза за предхождащ прием на витамин D съдържащи препарати. Критерии за изключване – заболявания, интерфериращи с бионаличността на витамин D - малабсорбция, чернодробна цироза, бъбречна недостатъчност, прием на антиконвулсанти, хипер- или хипопаратиреоидизъм. 80% от участниците приемаха метформин, а 70% бяха на двойна и тройна антидиабетна перорална терапия.

Сне се щателна анамнеза и се осъществи общ физикален преглед. С венепункция се вземаха еднократно 5 мл венозна кръв за изследване на серумни нива на витамин D(25-(ОН)- Vitamin D3) и паратхормон

(1-84 PTH). Използва се имунотест за ин витро количествено определяне на 25-(ОН)-D Total (Roche Diagnostics) и електрохемилюминисцентен имуноанализ „ECLIA“ – за определяне на интактен паратхормон (имуно-аналитичен анализатор Roche Elecsys). За ниво на достатъчност на витамин D се приеха серумни нива на 25(ОН)D  $\geq$  50 pmol/l, за недостатъчност: 25,0-49,9 pmol/l, а за дефицит:  $<$  25,0 pmol/l; подобно на репрезентативното епидемиологично проучване на витамин D статуса у нас (2).

За пълнота се изследваха серумни и уринни нива на калций и фосфор (с анализатор Cobas Integra), креатинин и креатининов клирънс (Creatinine Jaffé Gen.2, за анализатор Cobas Integra). Показателите за оценка на метаболитния контрол при захарен диабет тип 2 включиха кръвно-захарни и липидни профили, гликиран хемоглобин.

Статистическият анализ се осъществи с програма SPSS 13,0 for Windows (SPSS Inc., Illinois, Chicago) и включваше описателна статистика и изследване разпределение на честотите. За ниво на статистическа значимост се използва  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛТАТИ

В проучването участваха 100 пациенти – 56 жени и 44 мъже с доказан и лекуван с перорални средства захарен диабет тип 2. Средната възраст на жените бе 59 год., а средната давност на захарния диабет –  $9,8 \pm 6,3$  години. Средната възраст на мъжете бе 58 год., а давността на захарния диабет –  $7,7 \pm 4,5$  години.

Усреднените резултати за най-важните изследвани показатели са показани поотделно за жените и мъжете в таблица 1 (средни стойности  $\pm$  стандартно отклонение, минимална – максимална стойност). Средната стойност на серумния 25(ОН)D у жените диабетици бе  $23,78 \pm 12,08$  pmol/l, а у мъжете –  $33,34 \pm 19,95$  pmol/l. Тези стойности са по-ниски от установените средни нива за българската популация – съответно 36,29 pmol/l при жените и

**Таблица 1.** Най-важни изследвани показатели – средни стойности ± стандартно отклонение, минимална – максимална стойност

**Table 1.** The most important parameters are shown – mean ± standard deviation, minimal – maximal value

Показател / Parameter	Жени / Women		Мъже / Men	
	Мин.-Макс. Min. - Max.	Средна ст. ± станд. откл. Mean ± SD	Мин.-Макс. Min. - Max.	Средна ст. ± станд. откл. Mean ± SD
<b>НbA1c, %</b>	3,8 - 11,8	7,6 ± 2,1	3,9 - 12,0	7,7 ± 2,1
<b>Общ холестерол, mmol/l</b> <i>Total cholesterol, mmol/l</i>	1,05 - 7,58	4,95 ± 1,25	1,16 - 7,49	4,56 ± 1,32
<b>HDL-холестерол, mmol/l</b> <i>HDL- cholesterol, mmol/l</i>	0,41 - 2,42	1,29 ± 0,45	0,32 - 2,12	1,12 ± 0,36
<b>Триглицериди, mmol/l</b> <i>Triglycerides, mmol/l</i>	0,78 - 4,06	1,80 ± 0,84	0,78 - 6,39	2,39 ± 1,42
<b>Паратхормон (iPTH), pmol/l /</b> <i>Parathyroid hormone, pmol/l</i>	1,85 - 13,12	4,77 ± 2,45	0,86 - 9,67	4,18 ± 2,10
<b>Серумен 25-ОН-vit.D, nmol/l</b> <i>Serum 25-OH-vit.D, nmol/l</i>	7,50 - 51,70	23,78 ± 12,08	7,50 - 85,07	33,34 ± 19,95
<b>Серумен калций, mmol/l</b> <i>Serum calcium, mmol/l</i>	0,57 - 2,66	1,68 ± 0,60	0,45 - 2,53	1,84 ± 0,50
<b>Серумни фосфати, mmol/l</b> <i>Serum phosphates, mmol/l</i>	0,26 - 1,29	0,82 ± 0,28	0,25 - 1,33	0,91 ± 0,27
<b>Калциурия, mmol/l/24 ч.</b> <i>Urinary calcium, mmol/l/24h</i>	0,53 - 10,80	2,73 ± 2,38	0,34 - 8,76	2,25 ± 2,07
<b>Фосфатурия, mmol/l/24 ч.</b> <i>Urinary phosphates, mmol/l/24h</i>	4,10 - 36,25	15,95 ± 8,59	5,58 - 41,73	17,11 ± 8,43
<b>Креатининов клирънс, ml/мин.</b> <i>Glomerular filtration rate, ml/min</i>	28,9 - 148,7	75,8 ± 31,0	45,0 - 234,0	109,9 ± 52,4
<b>Серумен креатинин, mcmol/l</b> <i>sCreatinine, mcmol/l</i>	13,7 - 112,0	74,2 ± 16,9	28,5 - 207,0	92,9 ± 33,6
<b>ИТМ в kg/m<sup>2</sup></b> <i>BMI, kg/m<sup>2</sup></i>	17,3 - 53,6	33,2 ± 8,5	16,8 - 49,6	33,8 ± 8,1
<b>Обиколка на талията, cm</b> <i>Waist circumference, cm</i>	75,1 - 128,0	100,7 ± 22,6	82,4 - 145,0	117,2 ± 25,3

41,51 nmol/l при мъжете (1).

Данните за честотата на дефицита и недостатъчността на 25(OH)D при участниците като цяло са показани в таблица 2, а в таблица 3 са показани съответните данни по пол. Направено е сравнение с дан-

ните от репрезентативното проучване за витамин D статуса у нас (1).

От таблици 2 и 3 се вижда, че всички изследвани жени (98,3% от жените) и преобладаващата част от мъже със захарен диабет (81,9%) имат нива на витамин D

**Таблица 2.** Сравнение на честотата на дефицита и недостатъчността на витамин D при изследваните диабетици тип 2 общо за двата пола в сравнение с данните за българското население (в %)

**Table 2.** The prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency in the studied type 2 diabetes patients is compared to the general Bulgarian population (in percentages)

	<b>Дефицит на витамин D</b> <i>Vitamin D deficiency</i>	<b>Недостатъчност на витамин D</b> <i>Vitamin D Insufficiency</i>	<b>Достатъчност на витамин D</b> <i>Vitamin D Sufficiency</i>
<b>Наши данни</b> <i>Our results</i>	49,0 %	42,0 %	9,0 %
<b>Национално проучване</b> <i>National survey</i>	21,3 %	54,5 %	24,2 %

**Таблица 3.** Честота на дефицита и недостатъчността на витамин D (в %) при изследваните диабетици тип 2 в зависимост от пола – сравнение с данните за българското население

**Table 3.** The prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency (in percentages) in the studied type 2 diabetes patients according to sex is compared to the general Bulgarian population

	<b>Жени / Women</b>		<b>Мъже / Men</b>	
	<b>Наши данни</b> <i>Our results</i>	<b>Национални данни</b> <i>National data</i>	<b>Наши данни</b> <i>Our results</i>	<b>Национални данни</b> <i>National data</i>
<b>Дефицит на витамин D</b> <i>Vitamin D deficiency</i>	57,2	26,9	38,7	15,1
<b>Недостатъчност на витамин D</b> <i>Vitamin D Insufficiency</i>	41,1	53,7	43,2	55,3
<b>Достатъчност на витамин D</b> <i>Vitamin D Sufficiency</i>	1,7	19,4	18,1	29,6

пог прага на достатъчност. Недоимъкът на витамин D се оказва повсеместно разпространен сред изследваните диабетици и то в по-голяма степен, отколкото сред общото население.

### ОБСЪЖДАНЕ

Данните от литературата показват, че средно 70 % от пациентите със захарен диабет тип 2 имат дефицит или недостатъчност на витамин D (9,11,12,22,23). В

Корейско ретроспективно проучване, включващо 276 диабетици тип 2, нормални нива на витамин D се установяват в 16% от тях (23). 11% от тях имат стойности на витамин D 20-29 ng/dl, а 87% нива под 20 ng/ml. Данните от други проучвания за нивата на витамин D сред диабетици показват, че при около половината от изследваните той е под 50 pmol/l (15,17-19,22). Нашето проучване показва, че практически всички пациенти със захарен диабет тип 2 страдат от дефицит или не-

достатъчност на витамин D. При това  $\frac{1}{4}$  от тях имат серумни нива, които предполагат и сериозно костно засягане по типа на остеомаляция ( $25\text{-OH D} < 10 \text{ ng/dl}$ ). Положението при мъжете е малко по-добро, отколкото при жените.

Нашите данни сравнихме с публикуваните наскоро от А.-М. Борисова и сътрудници резултати от мащабно епидемиологично изследване на витамин D статуса сред общото население (1). Това проучване показва, че само около  $\frac{1}{4}$  от населението има достатъчни нива на витамин D в организма. Установените от нас средни серумни нива на  $25(\text{OH})\text{D}$  при диабетиците тип 2 на перорално лечение се оказаха по-ниски от средните за страната: със средно  $13 \text{ pmol/l}$  за жените и  $8 \text{ pmol/l}$  за мъжете. При тях честотата на дефицита е средно 2 пъти по-висока, отколкото при общото население. Този огромен процент на дефицит при диабетиците води до по-ниски честоти на недостатъчност и още по-ниски – на достатъчност на  $25(\text{OH})\text{D}$ . Само  $1,7\%$  от жените и  $18,1\%$  от мъжете в нашето проучване имат достатъчни нива на  $25(\text{OH})\text{D}$ , сравнени съответно с  $19,4\%$  и  $29,6\%$  в общото население. Всички тези данни показват, че витамин D статусът при изследваните диабетици от тип 2 е лош, отколкото сред общото население.

Известно затруднение поставя изборът на класификация според статуса на витамин D. Американските институти по медицина (OIM) приемат за достатъчно ниво  $\geq 50 \text{ pmol/l}$  ( $20 \text{ ng/dl}$ ) (7), докато Ендокринното дружество (Endocrine Society) – ниво  $\geq 75 \text{ pmol/l}$  ( $30 \text{ ng/dl}$ ) (10). Последните европейски насоки за лечение на остеоопорозата не посочват препоръчителни нива на  $25\text{-хидроксид-витамин D}$ , а само препоръчителен прием на холекалциферол (14). В репрезентативното българско проучване на  $25(\text{OH})\text{D}$  статуса е доказано ниво на достатъчност от  $50 \text{ pmol/l}$ , под което започва нарастване на серумния паратхормон (вторичен хиперпаратиреоидизъм) (2).

Темата за витамин D статуса при ре-

дица социално-значими заболявания като захарен диабет, псориазис, множествена склероза, колоректален и простатен карцином, депресия, нарушение в имунитета и други, се оказва много актуална. Съществуват и данни, които показват и връзката на витамин D дефицита с повишения риск от сърдечно-съдови заболявания (13).

По отношение на бета-клетъчната функция на панкреаса се счита, че витамин D основно има ефект върху глюкозо-зависимия инсулинов отговор и инсулиновата резистентност и няма ефект върху базалната инсулинемия, (5,7,17,18). Секрецията на инсулин е зависим от калция процес и по тази причина нарушението на калциевото навлизане в клетката води до нарушена секреторна функция.

Различни изследвания показват, че суплементацията с витамин D подобрява инсулиновото действие при някои, но не при всички пациенти (5,6,8,19). В Women's Health Study приемът на  $511 \text{ UI}$  или повече витамин D дневно се асоциира с по-нисък риск за развитие на ЗД тип 2 в сравнение с прием на  $159 \text{ UI}$  дневно или по-малко ( $2,7\%$  срещу  $5,6\%$  от изследваните развиват ЗД тип 2) (15). Друго голямо обсервационно проспективно проучване е Nurses Health Study, при което се отчита зависимостта от възрастта, индекса на телесна маса и други променливи, показва сигнификантна обратна връзка между тоталния (храна и суплементация) витамин D прием и риска от развитие на ЗД тип 2 (17). Провежането на профилактика с витамин D след раждането през първата година от живота в дневна доза  $500\text{-}1000 \text{ UI}$  води до редуция с  $80\%$  на риска от развитие на захарен диабет през следващите 30 години (19). От друга страна включването на профилактични дози витамин D при болни със захарен диабет води до подобряване на инсулиновата чувствителност на ниво адипоцити и мускулни клетки чрез увеличаване на броя на инсулиновите рецептори (нивата на mRNA) и оптимизиране на гликемичния контрол (6).

В заключение, нашето проучване показва за първи път у нас, че практически всички пациенти със захарен диабет тип 2 страдат от дефицит или недостатъчност на витамин D. Това предполага и нужда от активна превенция като на всички диабетици тип 2 се предлага заместване с адекватни дози витамин D, което доказано ще доведе до подобряване на инсулиновата секреция, инсулиновата чувствителност и метаболитния контрол.

## КНИГОПИС/REFERENCES

1. **Борисова А.М., А. Шинков, Й. Влахов, и сътр.** Честота на дефицит, недостатъчност и достатъчност на витамин D в българската популация? 20-80 години. *Ендокринология*, 17, 2012, 3, 122-134.

2. **Борисова А.М., А. Шинков, Й. Влахов, и сътр.** Определяне на оптималното ниво на 25(OH)D в България. *Ендокринология*, 17, 2012, 3, 135-142.

3. **Борисова А.М., А. Шинков, Й. Влахов, и сътр.** Сравнителен анализ на разпространението на дефицит и недостатъчност на витамин D в различни тип населени места в България. *Ендокринология*, 17, 2012, 3, 143-157.

4. **Борисова А.М., А. Шинков, Й. Влахов, и сътр.** Честота на дефицит на витамин D сред лицата с наднормено тегло и затлъстяване. *Ендокринология*, 17, 2012, 3, 158-166.

5. **Borissova. A.M., T. Tankova, G. Kirilov, et al.** The effect of vitamin D3 on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *Int. J. Clin. Pract.*, 57, 2003, 4, 258-261.

6. **Calle. C., M. Begoña, M. García-Arencibia.** Genomic actions of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on insulin receptor gene expression, insulin receptor number and insulin activity in the kidney, liver and adipose tissue of streptozotocin-induced diabetic rats. *BMC Molecular Biology*, 9, 2008, 65.

7. **Institutes of Medicine of the National Academy; Food and Nutrition Board.** Dietary reference intake for calcium and vitamin D (2011). *The National Academies Press*, Washington, D.C.

8. **George. P. S., E.R. Pearson, M.D. Witham.** Effect of vitamin D supplementation on glycaemic control and insulin resistance: a systematic review and meta-analysis. *Diabet. Med.*, 2012, 29, 8, e142-50.

9. **Gradinaru. D., C. Borsa, C. Ionescu, et al.** Vitamin D Status and Oxidative Stress Markers in Elderly with Impaired Fasting Glucose and Type 2 Diabetes Mellitus. *Aging Clin. Exp. Res.*, 2012 Sep 10 (epub ahead of print).

10. **Hollick. M.F., N.C. Binkley, H.A. Bischoff-Ferrari, et al.** Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 96, 2011, 7, 1244-1250.

11. **Husemoen. L.L., B.H. Thuesen, M. Fenger, et al.** Serum 25(OH)D and type 2 diabetes association in a general population: a prospective study. *Diabetes Care*, 2012, 35, 8, 1695-1700.

12. **Hutchinson. M.S., Y. Figenschau, B. Alm, et al.** Serum 25-hydroxyvitamin D levels in subjects with reduced glucose tolerance and type 2 diabetes - the Tromsø OGTT-study. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, 2011, 81, 5, 317-327.

13. **Judd. S., V. Tangpritcha.** Vitamin D Deficiency and risk for cardiovascular disease. *Circulation*, 117, 2008, 4, 503-511.

14. **Kanis. J.A., E.V. McCloskey, H. Johansson, et al;** on behalf of the Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos. Int.*, 2013, 24, 1, 23-57.

15. **Liu. S., Y. Song, E.S. Ford, et al.** Dietary calcium, vitamin D, and the prevalence of metabolic syndrome in middle aged and older U.S. women. *Diab. Care*, 28, 2005, 12, 2926-2932.

16. **Mithal. A., D.A. Wahl, J.-P. Bonjour, et al;** on behalf of the IOF Committee of Scientific Advisors (CSA) Nutrition Working Group. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos. Int.*, 20, 2009, 11, 1807-1820.

17. **Pittas. A.G., J. Lau, F.B. Hu, B. Dawson-Hughes.** The role of vitamin D and calcium in Type 2 Diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 92, 2007, 6, 2017-2029.

## КНИГОПИС/REFERENCES

18. **Palomer. X., J.M. Gonzalez-Clemente , F. Blanco-Vaca , et al.** Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diab. Obes. Metab.*, 10, 2008, 3, 185-197.

19. **Schwalfenberg. G.** Vitamin D and diabetes. *Canad. Fam. Physician*, 54, 2008, 6, 864-866.

20. **Scragg. R.** Vitamin D and type 2 Diabetes: Are we ready for a prevention trial? *Diabetes*, 57, 2008, 10, 2565-2566.

21. **Sugden. J. I., M. D. Davies, A. D. Witham, et al.** Vitamin D improves endothelial function in patients with Type 2 diabetes mellitus and low vitamin D levels. *Diab. Med.*, 25, 2008, 3, 320-325.

22. **Yilmaz. H., M. Kaya, M. Sahin, et al.** Is vitamin D status a predictor of glycaemic regulation and cardiac complication in type 2 diabetes mellitus patients? *Diab. Metabolic Syndr.*, 6, 2012, 1, 28-31.

23. **Yu. J.R., S.A. Lee, J.G. Lee, et al.** Serum vitamin d status and its relationship to metabolic parameters in patients with type 2 diabetes mellitus. *Chonnam Med. J.*, 48, 2012, 2, 108-115.

### АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Проф. г-р Михаил Боянов  
Клиника по ендокринология,  
УМБАЛ „Александровска“  
Ул. Г. Софийски 1, София 1431  
Факс: (02) 9230 779  
boyanov@alexandrovska-hospital.bg

### ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Prof. Dr. Mihail Boyanov  
Endocrinology Clinic, University Hospital  
„Alexandrovskaa“  
1 G. Sofiiski str., Sofia 1431  
Fax: (02) 9230 779  
E-mail: boyanov@alexandrovska-hospital.bg

## Роля на екзогенните и ендогенните фактори в струмигенезата

Боян С. Лозанов

Клиника по ендокринология и нефрология, Токуда болница, София

## Role of Exogenous and Endogenous Factors in the Goitrogenesis

Bojan S. Lozanov

Clinic of endocrinology and nephrology, Tokuda Hospital, Sofia

### Резюме

Ендогенните фактори на струмигенезата имат определяща роля при спорадичната гушавост. Те са свързани главно с пола, възрастта, бремеността, както и с хормонални, фамилни и генетични особености на индивида. Генетичната предиспозиция включва участието на редица гени и растежни фактори, в някои случаи частично компенсирани дефекти в тиреоидната хормоносинтеза, метаболизма на тиреоидните хормони (ТХ) или свързването им с периферните рецептори. Тук се отнася и синдромът на резистентност към ТХ (Refetof's Syndrome), дължащ се на автосомно-доминантни мутации на Т3-бета рецептора. Същият обикновено засяга няколко члена на определена фамилия, но се наблюдават и спорадични случаи (15%), протича

### Abstract

The endogenous factors of goitrogenesis appears a determining cause of the sporadic goiter. These are connected with the gender, the age, the pregnancy, the hormonal, family and genetic characteristics of the individuals. The genetic predisposition involves a number of genes and growth factors as well as some inherited defects of the synthesis, the transport, the metabolism of thyroid hormones (TH) or their binding to peripheral receptors. It includes also the resistance to TH (Refetof ' Syndrome) which has been identified as an autosome -dominant mutation of T3-beta receptor. In most of the cases it appears familial but in some cases (15%) as a sporadic disorder manifested with a diffuse goiter, the normal or moderately elevated TSH in association with high level of serum FT<sub>3</sub> and FT<sub>4</sub>.

---

щи с гуша и нормален или леко повишен TSH при високи серумни нива на FT<sub>3</sub> и FT<sub>4</sub>.

Екзогенните фактори на струмизенезата са определящи при йоддефицитните заболявания в ендемичните райони представляващи глобален медико-социален проблем, който може да бъде решен със съответни програми за универсална йодна суплементация. Такъв е случаят с нашата страна, ликвидирала ендемичната гушавост към началото на настоящия век на базата на задължителна профилактика с йодирана сол. Друг важен фактор е дефицитът на селен и други микронутриенти. Селеновият дефицит е характерен за повечето страни в Югоизточна Европа. Проучванията в България доказват селенов дефицит в редица райони, корелиращ с честотата на гушавостта и тиреоидния функционален статус при децата и бременните жени. Определена роля имат също хроничният табакизъм и екологичните фактори, свързани с химически замърсители на околната среда от битов и производствен характер, включително някои фармакологични агенти, използвани в медицинската практика. В някои случаи повишеният радиационен фон може да бъде провокиращ фактор за бенигна хиперплазия или аутоимунни процеси в щитовидната жлеза.

---

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** Йоддефицитни заболявания, спорадична гуша, селен, Синдром на Рефетоф, екологични струмизенни фактори

---

Струмизенезата е сложен, мултифакторен процес с участие на различни фактори от ендогенно и екзогенно естество, които си взаимодействат. Докато екзогенните фактори са детерминиращи по отношение ендемичната гушавост, засягаща популациите в региони с хроничен дефицит на йод и други микронутриенти, ендогенните фактори играят роля в етиологията и патогенезата на спорадичната гушавост. При ендемичната гуша послед

The exogenous goitrogenic factors are the main cause of the Iodine Deficiency Disorders (IDD) in endemic areas. IDD are a global medico-social problem which may be successfully eliminated by the appropriate programs for universal iodine supplementation. It has been achieved in Bulgaria towards the beginning of this century as a result of the obligatory implementation of iodized salt for all population groups as well as in the food industry. An important goitrogenic factor is also the deficiency of Selenium and other micronutrients which has been documented in many countries of South-Eastern Europe. The epidemiological studies in Bulgaria revealed Se deficiency in some areas correlating with the goiter frequency and the thyroid functional status in children and pregnant women. The goitrogenic effect has been established also for the cigarette smoking and many environmental agents contaminating the soil and the water. It is true also for a variety pharmacological compounds applied in the medical practice. In some cases the elevated background radiation of iodine isotopes may provoke benign hyperplasia or autoimmune disorders of thyroid gland.

---

**KEY WORDS:** Iodine deficiency disorders, sporadic goiter, Selenium, Refetof's Syndrome, ecological goitrogenic factors

---

ните имат значение за индивидуалната или фамилна предиспозиция към струмизенеза.

### Екзогенни фактори

При хроничен субнормален хранителен прием на йод, несъответстващ на нуждите за съответната възрастова група, се развиват йод-дефицитни заболявания (ЙДЗ). Същите са характерни за ендемичните райони, каквито най-често са планин-

ските и тези с ограничени хранителни източници от ерозирани, бедни на йод почви. Най-честата и характерна проява на ЙДЗ е гушавостта, развиваща се още в детско-юношеска възраст или в хода на бременността. Това определя основните рискови групи, които са най-чувствителни поради повишени изисквания в периодите на растежа и развитието по отношение секрецията на тиреоидни хормони и техния основен субстрат – йода.

Йодният дефицит е глобален медико-социален проблем главно поради ефектите му върху развитието на мозъчните структури и менталния капацитет, както и върху физическото и половото развитие на погроставащите. При по-тежък дефицит на йод нараства честотата на неонаталния и ювенилния хипотиреоидизъм, на спонтанните аборти и на вродените малформации, а там където същият е най-тежък се изявява и ендемичен кретинизъм в различен процент от населението (3 до 10%). Като проблем на общественото здраве йодният дефицит подлежи на политика за превенция и контрол за устойчиво елиминиране на ЙДЗ, което е с висок приоритет и една от основните цели на световните здравни организации с траен характер.

България е страна разположена в Балканския ендемичен регион, в която йодният дефицит е екологична даденост с траен характер, засягащ около  $\frac{1}{3}$  от територията с над 50% от общата популация. Йод-дефицитните заболявания преди въвеждане на йодната профилактика през 1958 г., оценени като средно-тежка ендемия с гушавост над 56% и ендемичен кретинизъм 1 до 3% в районите с доказан йоден дефицит, се снижават до лека ендемия към 1994 г, когато се въвежда универсална и задължителна консумация на йодирана сол при по-висок стандарт (16,6 – 32 ppm калиев йодат). Актуализираната национална програма и строгият контрол върху изпълнението ѝ доведоха през следващите 10 години до ликвидиране на ЙДЗ във всички ендемични огнища, съответно до снижение на гушавостта при учениците от 6

до 10 г. възраст под 5% (9).

Клинико-експериментални изследвания през последното десетилетие доказаха, че съществена роля в струмигенезата играе дефицитът на селен.

Ниското съдържание на селен в организма води до редуциране на интратиреоидния йоден пул средно с 15 – 20% и снижение на тиреоидната хормонална секреция, като в по-изразените случаи се развива хипотиреоидно състояние (4). Свързаният с намаления прием на селен оксидативен стрес – резултат от подтискане активността на тиреоидната глутатионпероксидаза, обуславя процеси на цитотоксичност и увреждане на тиреоцитите дори в условия на нормален йоден прием. При съчетание на йоден и селенов дефицит нарастват честотата на струмите и спектърът на ЙДЗ, включително честотата на вродения хипотиреоидизъм и микседематозния ендемичен кретинизъм. Дискутабилен засега е въпросът дали е необходима суплементация със селен на децата, бременните и другите рискови групи от съответните райони.

Същият проблем се отнася и за нашата страна. Още в края на 80-те години на миналия век някои проучвания у нас доказват значително по-ниски серумни концентрации на селен, отколкото тези в САЩ, Канада, Япония и в редица Европейски страни (14). Получените тогава данни са в съответствие с тези, съобщавани за редица други страни от Балканския регион (3,5). В проучването, проведено през 2005 г. при 152 деца от Смолянския ендемичен район, се установиха ниски нива на серумния селен, корелиращи с честотата на гушавостта при нормална йодна екскреция-факт, който бе потвърден и при бременни жени от същия район (10, 11). В Националното представително проучване от 2008 г. ниска серумна концентрация на селен е установена в 14,6% от 400 деца, изследвани в 11 различни райони на страната, като честотата на субклиничния хипотиреоидизъм в същата група е 15,4%.

Екологичните фактори и ролята им в

струмигенезата придобиват все по-важно значение през последните години. Доказва се, че замърсяването на почвите, храните и водите с редица химически агенти, свързани със съвременните индустриални производства, както и безконтролното използване на препарати за растителна защита, изкуствените торове, някои пластмасови и нефтени продукти имат струмигенен ефект, който се осъществява по няколко основни механизма: 1) директна инхибиция на тиреоидната хормоносинтеза и секреция, 2) блокиране на активния йоден транспорт в тиреоцитите, 3) повлияване действието на тиреоидните хормони чрез инхибиция на дейодиназните ензими в периферните тъкани и в самата щитовидна жлеза. Тук се отнасят голям брой химически съединения като нитрати, тиоцианати, дитиокарбамати, феноли, пиридини, фталати, бензпирен и техните деривати, проникващи по системен път (чрез храните и питейната вода) или по контактен път (през кожата).

По-голямата честота на струмите при тютюнопушачи се дължи на съдържащите се в цигарения дим тиацанати и изотиацанати, като ефектът им е най-силно изразен при децата и подрастващите, включително при т.н. пасивно тютюнопушене (6,8). Същият е свързан с повлияване на растежния потенциал на тиреоцитите и автокринната регулация на жлезата.

Радиационните фактори придобиха особена актуалност през последните десетилетия във връзка с атомните инциденти в Чернобил и др. случаи. Доказано е, че редица изотопи на йода при хронично въздействие в невисоки дози оказват струмигенен ефект, независимо от бластомогенното им действие, изявено при по-високи дози. Хроничната експозиция на ниски дози радиоiod провокира синтезата на TNF-alpha, EGF и други растежни фактори, стимулиращи ДНК синтезата и клетъчната пролиферация с последващо развитие на тиреоидна хиперплазия от дифузен или нодозен тип. Последната се изявява по

правило след различен латентен период – месеци или няколко години от началото на въздействието. Ролята на радиационните фактори рязко нараства в условия на йоден дефицит или при въздействие на други струмигенни агенти, тъй като при тези условия поглъщането на радиоiodа от жлезата е значително повишено (средно два пъти над нормата), особено при случаите с предшестваща ендемична струма.

Редица фармакологични агенти, използвани в клиничната практика, също оказват струмигенен ефект по някои от горепосочените механизми. Амидаронът и йодоконтрастните вещества могат да бъдат причина за т.н. „йодна гуша“ или за автоимунни реакции обуславящи хипо- или хипертиреоидизъм чрез блокиране поглъщането на йода и/или стимулиране на абераантата HLA-DR експресия в тиреоцитите. Антиконвулсивните лекарства фенобарбитал, дифенилхидантоинът, рифамицинът и др. медикаменти стимулират екскрецията и инактивацията на тиреоидните хормони в черния дроб. Механизмите най-често са комбинирани.

***Ендогенни фактори на струмигенезата***, имащи основна роля в етиологията на спорадичната гуша, са свързани главно с пола, възрастта, фамилиите и генетичните особености на индивида.

Естрогените имат модулиращ ефект по отношение свързването, транспорта, клирънса и периферния ефект на тиреоидните хормони. Установено е, че броят и активността на TRH и T<sub>3</sub> рецепторите в хипофизата се стимулират от естрогените. Тези особености в голяма степен определят 3 - 4 пъти по-високата честота на спорадичната и ендемичната струма при жените в сравнение с мъжкия пол. Високото ниво на естрогените по време на бременност е доказан високо-рисков фактор за развитие на тиреоидна хиперплазия, особено в случаи на нарушено хранене с неадекватен прием на йод и други микронутриенти (мед, цинк, кобалт).

Възрастта. При лица над 50 г. възраст прогресивно нараства честотата на нодозните струми, най-често поради нодозна трансформация на предшестваща дифузна хиперплазия. Роля за това най-вероятно има собственият (intrinsic) растежен потенциал на тиреоцитите, който е генетично детерминиран, нередко фамилен и зависи от редица интра- и екстратиреоидни растежни фактори.

Генетичната предиспозиция за струмигенеза включва участие на редица гени, включително: TG-gene, TSHR-gene, NIS-gene, multinodular – marker gene 1, свързан с 14-та хромозома (2). Обсъжда се ролята и на други ко-фактори, включително наличието на идиотипни автоантитела към циркулиращите тиреоидни хормони или към клетъчните структури в щитовидната жлеза (*T. Sivasubramanian и съпр., 2010*). При част от случаите играят роля частично компенсирани дефекти на тиреоидната хормоносинтеза, изяви с дифузна струма при отсъствие на клинично изяви функционални нарушения.

Синдромът на резистентност към тиреоидните хормони (РТХ) е друга причина за струмигенеза. Същият се дължи на наследствени нарушения, свързани най-често с автозомно-доминантни мутации на Т<sub>3</sub>-бета рецептора (Refetoff's Syndrome), по-рядко на дефекти в трансмембрания транспорт на тиреоидните хормони или на клетъчните дейодиназни системи. Най-честата клинична изява на този синдром е дифузната хиперплазия на щитовидната жлеза и еутиреоидно метаболитно състояние при повишени серумни нива на Т<sub>4</sub> и Т<sub>3</sub>, но със запазено съотношение между двата периферни хормона и нормален ТСХ (13, 15). Обикновено се засягат няколко члена на една и съща фамилия, спорадичните случаи са около 15%. Синдромът на РТХ може да варира по своята степен и характеристика, да протича със с тахикардия, неврологични усложнения, нарушения в растежа и развитието. Същият може да остане неразпознат при раждането или да бъде погрешно диагностициран в по-късни възраст-

тови периоди, ако липсва съответна насоченост или възможности за генетичен анализ.

*В заключение.* По своята същност струмигенезата представлява сложен, мултифакторен процес, нередко свързан с атипични, дискретни или по-изявени нарушения, особено в менталния капацитет, следствие преходни или дискретни нарушения на хормоналната секреция през различни периоди от развитието. На популационно ниво това има изключителни социални измерения, тъй като повлиява стандарта и качеството на живота, личностната изява на индивида, както и общата заболяемост във всички възрастови периоди.

Ранната диагноза и превенция на спорадичната и ендемичната гуша, особено в детска и юношеска възраст, изискват комплексна оценка с отчитане въздействието на възможните рискови фактори и осъществяване на мерки за тяхното отстраняване.

## КНИГОПИС/REFERENCES

1. **Arthur J. et al:** Selenium deficiency, thyroid hormone metabolism and thyroid hormone deiodinases, *Am.J. Clin.Nutr., Suppl.*, 57,1993, 120 – 125
2. **Brix TH, L. Hegedus:** Genetic and Environmental factors in ethiology of simple goiter, *Ann. Med*, 32, 2000,3, 153 – 15
3. **Cinaz P. et al**& Goitre prevalence, serum Selenium and urinary iodine status in a previously iodine deficiency area in Turkey, *Biol. Trace elem. Res.*, 100, 2004, 3, 185 – 193
4. **Chanoian GP :** Selenium and thyroid function in infants, children and adolescents, *Biofactors*,19,2003, 3-4, 137 - 143
5. **Dodig S. and I. Chepelak** The facts and controversies about Selenium, *Acta Pharm*, 54, 2004, 4, 261 -276
6. **Gaitan E:** Goitrogens in food and water; *Annu. Rev.Nutr.*,10,1990, 21 - 39
7. **Hegedus L. and V. Gerber:** Multinodular Goiter, in: DeGroot LG, *JL Jamson Edit, Endocrinology*, 2001, 2, 1517 – 1528
8. **Lindsay RH, JB Hill, E.Gaitan, RC Cooksey, RL Jolley:** Antithyroid Effects of coal-derived pollutants; *J. Toxicol. Environ.*, 37, 1992, 4, 467 – 481
9. **Lozanov BS, L. Ivanova, Z. Timcheva and M. Vukov:** Eradication of iodine deficiency disorders in Bulgaria: results of the national representative survey on the iodine status and the endemic goiter – 2003, *Endocrinologia, IX*, 2004, 3, 146-156
10. **Lozanov bs, K. Tzachev, G. Kirilov, R. Kovatcheva, E. Aceva, E. Apostolova and P. Dobricov**& Selenium and Thyroid Status in Children living in an Endemic Region with Adequate Iodine Supplementation, *Endocrinologia, XI*, 2006, 4, 204 – 212
11. **Lozanov BS, K. Tzachev, G. Kirilov, E. Aceva and M. Vukov:** Serum Selenium Concentration and Thyroid Status in Pregnant Women on the Background of Systemic Iodine Supplementation: *Endocrinologia, XIII*, 2008, 2, 56 – 64
12. **Peneva L, B. Lozanov and D. Koev:** Status of Iodine Nutrition in Bulgaria.; Iodine Deficiency in Europe (Edit. F. Delange, J. Dunn, D. Glinoe), *NATO ASI Series, Vol. 241*, 1993,415 – 419
13. **Refetof S. and A. Dimitresku:** Syndromes of Reduced Sensitivity to Thyroid Hormone: Genetic Defects in Hormonal Receptors, Cell Transporters and Deiodination, *Endocrinologia, XV*, 2010, 4, 186 – 211
14. **Tzachev K. et al :** Reference values of Selenium in blood serum of a health Bulgarian subpopulation: 3-rd Intern. *Symp. On Trace Elements, Athens, Proc. Book*. 2001, 426 – 430
15. **Weis RE and S. Refetoff:** Resistance to Thyroid Hormone (RTH) in the absence of abnormal thyroid hormone receptor (TR), (non TR- RTH), *Hot Thyroidology*, 2009, September, pp 1- 11

### АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Проф. Боян Лозанов  
УСБАЛЕ „Акад. И. Пенчев“  
ул. Здраве № 2, София, 1431  
E-mail: bojan\_lozanov@hotmail.com

### ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Prof. Bojan Lozanov,  
Clinical Center of Endocrinology and  
Gerontology,  
2, Zdrave str, 1431, Sofia, Bulgaria  
E-mail: bojan\_lozanov@hotmail.com

## Асиметричен диметил-аргинин - медиатор на ендотелна дисфункция и връзката му със синдроми на инсулинова резистентност

Даниела Колева<sup>1</sup>, Мария Орбецова<sup>1</sup>, Таня Денева<sup>2</sup>

1 Клиника по Ендокринология и болести на обмяната,

2 Катедра по Клинична лаборатория, УМБАЛ „Св. Георги“, МУ, Пловдив

## Asymmetric Dimethylarginine as a Mediator of Endothelial Dysfunction and its Association with Insulin Resistance Syndromes

Daniela Koleva<sup>1</sup>, Maria Orbetzova<sup>1</sup>, Tania Deneva<sup>2</sup>

1 Clinic of Endocrinology and metabolic diseases,

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

### Резюме

През последните години значително нараства интересът към асиметричен диметил-аргинин (ADMA), явяващ се физиологичен регулатор на биосинтезата на азотен оксид (NO) – критичен фактор в патогенезата и прогресията на атеросклерозата. Повишените плазмени концентрации на ADMA представляват рисков фактор за развитие на ендотелна дисфункция и сърдечно-съдови заболявания (ССЗ). Те се асоциират с патофизиологията на хиперхолестеролемията, хипертонията, захарния диабет, сърдечната, бъбречната и чер-

### Abstract

In recent years the interest in asymmetric dimethyl arginine (ADMA), a physiological regulator of the synthesis of nitric oxide (NO) that is a critical factor in the pathogenesis and progression of atherosclerosis, significantly increased. Elevated plasma ADMA concentrations are a risk factor for the development of endothelial dysfunction and cardiovascular disease (CVD). They are associated with the pathophysiology of hypercholesterolaemia, hypertension, diabetes, heart, liver and kidney failure, erectile dysfunction etc. It was found that blood concentrations of ADMA were increased in women with obesi-

---

нодробната недостатъчност, еректилната дисфункция и др. Установено е, че концентрациите на ADMA в кръвта са увеличени при жени със затлъстяване и доказана инсулинова резистентност, като нивата му спадат след редукция на телесното тегло. Доказано е наличието на положителна връзка между серумните нива на ADMA и наличието на метаболитен синдром (МС) при жени. При жени с установен поликистозен овариален синдром (PCOS) стойностите на ADMA корелират позитивно със стойностите на индекса на телесна маса (ИТМ), съотношението талия/ханш, параметрите за инсулинова чувствителност, нивата на андрогените, и дебелината на интима-медиа слоя. Лечението с метформин при жени с PCOS не само подобрява хиперандрогенизма, но и води до намаление нивата на ADMA.

---

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** ADMA, ендотелна дисфункция, инсулинова резистентност, метаболитен синдром, поликистозен овариален синдром

---

Появата на ендотелна дисфункция поставя началото на атеросклеротичния процес. Прието е, че атеросклероза се развива в отговор на началното ендотелно увреждане под въздействие на различни фактори – окислен или ензимно модифициран LDL-холестерол, хипергликемия, атерогенно хранене, цигарен дим, повишено артериално налягане, хиперхомоцистеинемия, и други (1). Метаболитният синдром (МС) се състои от редица рискови фактори, които потенцират процеса на атерогенеза. В разгърнатия си фенотип той включва хиперинсулинемия, дисгликемия/захарен диабет тип 2, хипертриглицериде-

ty and insulin resistance and they significantly decreased after weight reduction. A positive correlation between the serum levels of ADMA and the presence of metabolic syndrome (MS) in women has been established. In women with polycystic ovary syndrome (PCOS) ADMA correlated positively with body mass index (BMI), waist-to-hip ratio, parameters of insulin sensitivity, androgenis, and intima-media thickness. Treatment with metformin in PCOS women not only improves hyperandrogenism but also decreases the levels of ADMA.

---

**KEY WORDS:** ADMA, endothelial dysfunction, insulin resistance, metabolic syndrome, polycystic ovary syndrome

---

мия, намален HDL-холестерол, повишен LDL-холестерол, хипертония, хиперурикемия, хиперхомоцистеинемия. Ендотелна дисфункция се установява при голяма част от пациентите с МС и захарен диабет тип 2 (31). Един от механизмите за развитие на последната включва повишаване нивата на ADMA в кръвта (5). Ето защо през последните години значително нараства интересът към този физиологичен регулатор на биосинтезата на азотен оксиг (NO) – критичен фактор в патогенезата и прогресията на атеросклеротичния процес. Редица литературни данни показват, че високите нива на ADMA са свързани с

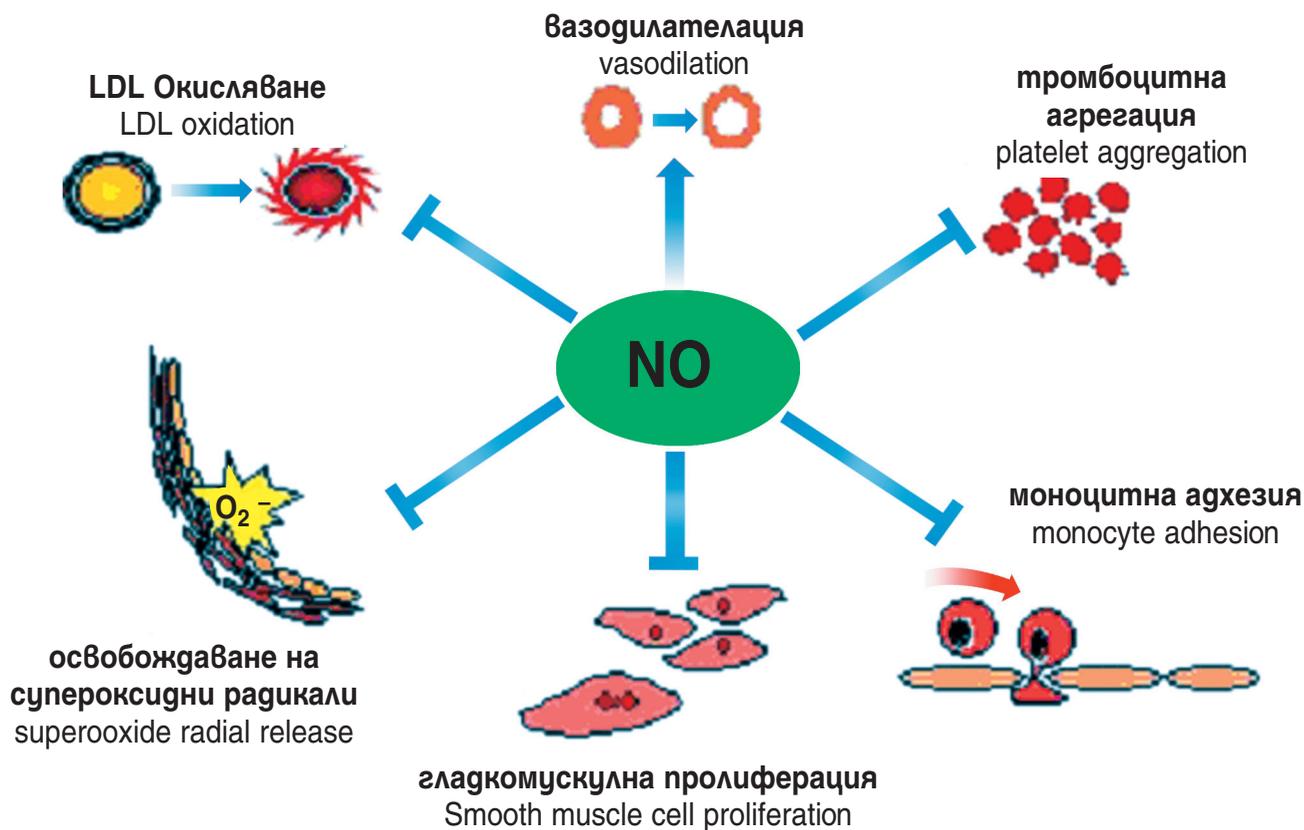
патофизиологията на хиперхолестеролемията, хипертонията, захарния диабет, сърдечната, бъбречната и чернодробната недостатъчност, еректилната дисфункция и др. (2, 28, 30) (Фиг. 1). Установено е, че плазмените концентрации на ADMA са повишени при жени със затлъстяване и доказана инсулинова резистентност като нивата му спадат след редукция на телесното тегло (22). Връзката на ADMA със сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност се доказва в няколко епидемиологични и проспективни клинични проучвания през последните години (19). ADMA вече се обсъжда като маркер за ендотелна дисфункция, кандидат за нов сърдечно-съдов рисков фактор или независим рисков фактор за сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност.

### ADMA – медиатор на ендотелна дисфункция и рисков фактор за повишена сърдечно-съдова смъртност

Произлизаният от ендотела NO, който се синтезира от L-аргинина с помощта на NO-синтетаза (eNOs), представлява важен регулатор на съдовата хомеостаза. Освен че е силен вазодилататор, NO играе ролята и на инхибитор за адхезията на редица инфламаторни клетки към съдовата стена. Той потиска процесите на агрегация на тромбоцитите и на пролиферация на гладкомускулните клетки (23) (Фиг. 2). Инактивирането и/или нарушената синтеза на NO се среща често при пациенти с налични рискови фактори за сърдечно-съдови заболявания (ССЗ) и може да доведе до развитие на ендотелна дисфункция, хи-



**Фигура 1.** Клинични състояния, характеризирани с повишени нива на ADMA в кръвта  
**Figure 1.** Clinical conditions associated with elevated blood levels of ADMA



**Фигура 2.** Физиологично действие на азотния оксиг (NO) като ендогенен антиатерогенен фактор  
**Figure 2.** Physiological effects of nitric oxide (NO) as endogenous antiatherogenic factor

пертона, тромбоза и атерогенеза. Повишените нива на ADMA в кръвта могат както да иницират, така и да ускорят процеса на атеросклероза и да доведат до съдова дисфункция и изява на ССЗ (9,10).

Съществуват два типа инхибитори на eNOs: NG-мометил-L-аргинин (L-NMMA) и ADMA. Установено е, че плазмените концентрации на ADMA са приблизително десет пъти по-високи от тези на L-NMMA и се счита, че ADMA е основният инхибитор на NO биосинтезата (9). ADMA е метаболит от катаболизма на протеини, съдържащи остатъци на метилиран аргинин и намиращи се преди всичко в ядрото на клетката. Тези протеини се включват в обработката и транскрипционния контрол на РНК. Синтезата на ADMA (и на L-NMMA) изисква участие на ензима проте-

ин-аргинин-метилтрансфераза тип 1 (PRMT I), който метилира аргининовите остатъци. Протеин-аргинин-метилтрансфераза тип 2 (PRMT II) спомага за формирането на симетричен диметиларгинин (SDMA), който е стереоизомер на ADMA и не притежава директен инхибиторен ефект върху eNOs. И трите метиларгина (ADMA, SDMA и L-NMMA) навлизат в ендотелните клетки посредством транспортери, изграждащи системата на у<sup>+</sup>-транспортера. Трите метил-аргина се конкурират както помежду си, така и с аминокиселината L-аргинин за транспортиране в клетката. Следователно, високите концентрации на ADMA могат да попречат за транспорта на L-аргинин, което води до потискане на NO-биосинтеза. Наличието на дефект в у<sup>+</sup>-транспортната система може да доведе до

повишаване на плазмените концентрации на ADMA – причина за намалена биосинтеза на NO. Следователно у+-транспортната система може да бъде потенциално място за увреда при редица болестни състояния (18).

ADMA се катаболизира чрез ензима диметиларгинин диметиламино-хидролаза (DDAH). DDAH играе централна роля в процеса на деградиация на ADMA, което означава, че всяко заболяване, водещо до намалена DDAH активност, би повишило концентрациите на ADMA в кръвта (21). Хиперхолестеролемията може директно да намали активността на DDAH, което води до връхакумулиране на ADMA. Нагрупуването на ADMA е констатирано за първи път при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност (29). Повишени плазмени нива на ADMA се наблюдават при редица други състояния: захарен диабет, хипертриглицеридемия, хипертония, прееклампсия, периферна съдова болест, конгестивна сърдечна недостатъчност, остър коронарен синдром (14, 20, 2).

### **Връзка между ADMA и синдроми на инсулинова резистентност**

Плазмените концентрации на ADMA се повлияват от редица фактори: пол, възраст, индекс на телесна маса (ИТМ), тютюнопушене, наличие на инсулинова резистентност (3, 7, 25, 27). Счита се, че ИТМ е основен фактор, повлияващ серумните нива на ADMA (13).

Установено е, че при захарен диабет, както и при МС, освобождаването и биоактивността на NO са намалени (9). Въпреки хетерогенността на патогенетичните процеси при тези заболявания, всички те се характеризират с различно по степен повишение на плазмените нива на глюкозата – причина за нарушения в метаболизма на L-аргинин и NO. Биоактивността на NO може да се потисне поради наличие на оксидативен стрес – последица от повишена продукция на супероксидни аниони в резултат

на глюкозна автооксидация. Индуцираното от хипергликемията активиране на протеинкиназа С, последвано от активирането на фосфолипаза А2, води до повишена продукция на метаболити на арахидоновата киселина, притежаващи потенциални оксидативни ефекти.

Счита се, че повишените нива на ADMA са свързани със състояния, явяващи се компоненти на МС. Такива са хипертриглицеридемията, хипергликемията, хиперхолестеролемията и есенциалната хипертония. Stuhlinger и сътр. в свое проучване установяват наличието на положителна връзка между нивата на ADMA и степента на инсулинова резистентност при група от 64 пациента с МС без наличие на изявен захарен диабет. Има доказателства, че лечението с инсулинов очувствител от групата на тиазolidионите – розиглитазон, подобрява инсулиновата чувствителност и намалява концентрациите на ADMA в плазмата (25). Лечението с метформинов препарат също показва тенденция към намаляване на циркулиращите нива на ADMA както след проведена монотерапия, така и след включването му като допълнителен медикамент към сулфонилуреен препарат при пациенти с незадоволителен контрол на захарен диабет тип 2 (4).

При жени е установена положителна връзка между серумните нива на ADMA и наличието на МС, както и слаба зависимост между ADMA и С-реактивния протеин (CRP). Жени с доказан PCOS, чийто метаболитен статус в болшинството случаи се характеризира с наличие на инсулинова резистентност, затлъстяване, дислипидемия и хипертония, имат неблагоприятен сърдечно-съдов профил и повишен риск от развитие на захарен диабет тип 2 (17). При PCOS се регистрират и повишени нива на инфламаторните маркери и наличие на ендотелна дисфункция, която се явява ранен белег за сърдечно-съдово нарушение (12). Механизмите, свързващи PCOS с повишен сърдечно-съдов риск са комплексни и се явяват предмет на изследовател-

ски интерес. Предполага се, че освен инсулиновата резистентност, за съдовете увреди при жени с PCOS допринася и хиперандрогенизмът. Ендотелната дисфункция се свързва както с намалена чувствителност към действието на инсулина, така и с повишено ниво на андрогени (12).

Neutling и сътр. (16) в свое проучване изследват нивата на ADMA заедно с други сърдечно-съдови, метаболитни и хормонални параметри при жени с доказан PCOS и ефектите на 6-месечно лечение метформин върху тези параметри. Включени са 87 жени с PCOS и 39 клинично здрави жени като контролна група. Установено е, че серумните нива на ADMA са значително по-високи при жените с PCOS в сравнение с тези от контролната група. Андрогените, С-реактивният протеин, С-пептидът, НОМА-индексът, базалният инсулин, гликираният хемоглобин, общият и LDL-холестерол, триглицеридите и дебелина та на интима-медиа слоя са с по-високи стойности при жените с PCOS. При последните ADMA корелира позитивно с ИТМ, съотношението талия/ханш, параметрите за инсулинова чувствителност, хиперандрогенията (свободен тестостерон, свободен андрогенен индекс FAI) и дебелината на интима-медиа слой. Лечението с метформин подобрява хиперандрогенията като същевременно води до намаление нивата на ADMA. Не се установява връзка между маркерите на възпаление – CRP и интерлевкин-6 (IL-6) и ADMA. Предполага се, че редукцията на ADMA след метформинова терапия не се дължи на антиинфламаторни ефекти (16).

Плазмените нива на ADMA са по-високи при жени със затлъстяване и инсулинова резистентност в сравнение с жени със затлъстяване и без налична инсулинова резистентност. Концентрациите на ADMA спадат в отговор на редукция на телесно тегло, съпроводена с подобрене на инсулиновата чувствителност (22). Установена е силна зависимост между наличието на ендотелна дисфункция, серумните нива на

андрогените и степента на инсулинова резистентност при жени с PCOS (24).

Не във всички проучвания, обаче, се установява връзка между ADMA и наличието на инсулинова резистентност. Така, Carlsson и сътр. (6) не намират корелация между серумните нива на ADMA и инсулиновата чувствителност. Те предполагат, че ADMA изпълнява една по-сложна роля в развитието на захарен диабет в сравнение с тази при развитие на атеросклеротичен процес. Лечението с тиазолидиндионов препарат (розиглуитазон) води до намаляване на плазмените нива на глюкоза и неестерифицирани мастни киселини (HEMK) – индиректен, но ясен белег за увеличаване на инсулиновата чувствителност, което от своя страна не се съчетава с понижаване нивата на ADMA. Не е открита връзка между нивата на HEMK и ADMA. Основното откритие в проучването са вариациите в серумните концентрации на ADMA през деня и повлияването им от приема на храна. Постпрандиалните нива на ADMA са с 10% по-високи в сравнение с тези преди прием на храна (6).

Установена е връзка между повишените нива на ADMA и някои сърдечно-съдови рискови фактори като възраст, хипертония, диабет, инсулинова резистентност, хиперхолестеролемия, хипертриглицеридемия, хиперхомоцистеинемия (15, 2, 25, 20, 26).

В проучване на Charitidou и сътр. (8), включващо 106 жени с PCOS и 30 здрави жени (контролна група), се изследват серумните нива на гонадотропини, пролактин, андрогени, SHBG, инсулин, глюкоза, ендотелин-1 и ADMA. При жените с PCOS нивата на тестостерон, SHBG, ендотелин-1, ADMA, инсулин и глюкоза се проследяват след 3-, 6- и 12-месечно лечение с естрогени и антиандрогени. Серумните концентрации на ET-1 и ADMA са намерени по-високи при жените с PCOS в сравнение с контролите, показвайки положителна връзка помежду си. Наблюдава се редуциране на нивата на ADMA след проведеното лечение с метформин (8).

В заключение, през последните години повишените нива на ADMA се утвърждават като нов сърдечно-съдов рисков фактор – обект на много научни изследвания с цел намиране на начини за терапевтично му повлияване. Лечението с АСЕ-инхибитори (инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим) и АРБ (ангиотензин рецепторни блокери) води до известна редукция на ADMA в кръвта. Терапията с метформин и розиглитазон (при пациенти със захарен диабет тип 2), както и тази с естрогени (при жени с PCOS) също показва тенденция към понижаване нивата на ADMA, като все още не са открити точните механизми на наблюдаваното благоприятно повлияване. Това води до повишен научно-изследователски интерес и провеждане на нови целенасочени проучвания, насочени към изучаване на комплексни патофизиологични механизми.

## КНИГОПИС/REFERENCES

1. **Монова Д.** Патогенеза на атеросклерозата. Роля на ендотелните фактори и инфекции. *Съвременна Медицина* 2000; 4:39-43.
2. **Abbasi F, Asagami T, Cooke JP, et al.** Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine are increased in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2001; 88:1201-1203.
3. **Onat A, G Hergenç, G Can, At Karabulut.** Serum asymmetric dimethylarginine levels among Turks: association with metabolic syndrome in women and tendency to decrease in smokers. *Türk Kardiyol Dern Ar - Arch Turk Soc Cardiol* 2008; 36(1):7-13.
4. **Asagami T, F Abbasi, M Stuelinger, et al.** Metformin treatment lowers asymmetric dimethylarginine concentrations in patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 2002; 51:843-846.
5. **Böger RH.** Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk marker in cardiovascular medicine and beyond. *Ann Med* 2006; 38(2): 126-36.
6. **Carlsson M, T Lindström, F Nyström, et al.** Evidence of Daytime Variation of Asymmetric Dimethylarginine: An Intervention Study with Rosiglitazone in Type 2 Diabetes. *The Open Endocrinology Journal* 2011; 5:14-18.
7. **Chan NN, JC Chan.** Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a potential link between endothelial dysfunction and cardiovascular diseases in insulin resistance syndrome? *Diabetologia* 2002; 45:1609-16.
8. **Charitidou C, D Farmakiotis, V Zournatzi, et al.** The administration of estrogens, combined with anti-androgens, has beneficial effects on the hormonal features and asymmetric dimethyl-arginine levels, in women with the polycystic ovary syndrome. *Atherosclerosis* 2008; 196(2):958-65.
9. **Cooke JP.** Asymmetrical dimethylarginine: the uber marker? *Circulation* 2004; 109: 1813-1818.
10. **Daivids M, T Teerlink.** Asymmetric dimethylarginine (ADMA) and cardiovascular disease. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2012; 37:10-14.
11. **De Vriese AS, TJ Verbeuren, J Van de Voorde, et al.** Endothelial dysfunction in diabetes. *Br J Pharmacol* 2000; 130:963-974.
12. **Diamanti-Kandarakis E, K Alexandraki, C Piperi, et al.** Inflammatory and endothelial markers in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Clin Invest* 2006; 36:691-697.
13. **Eid HM, H Arnesen, EM Hjerkin, T Lyberg, I Seljeflot.** Relationship between obesity, smoking, and the endogenous nitric oxide synthase inhibitor, asymmetric dimethylarginine. *Metabolism* 2004; 53:1574-9.
14. **Fard A, CH Tuck, JA Donis, et al.** Acute elevation of plasma asymmetric dimethylarginine and impaired endothelial function in response to a high-fat meal in patients with type 2 diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:2039-2044.
15. **Fujiwara N, T Osanai, T Kamada, et al.** Study on the relationship between plasma nitrite and nitrate level and salt sensitivity in human hypertension: modulation of nitric oxide synthesis by salt intake. *Circulation* 2000; 101:856-861.
16. **Heutling D, H Schulz, I Nickel, et al.** Asymmetrical Dimethylarginine, Inflammatory and Metabolic Parameters in Women with Polycystic Ovary Syndrome before and after Metformin Treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(1):82-90.
17. **Legro RS, AR Kusanman, WC Dodson, A Dunaif.** Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 165-169.

18. **Leiper J, P Vallance.** Biological significance of endogenous methylarginines that inhibit nitric oxide synthases. *Cardiovasc Res* 1999; 43:542–548.
19. **Lu TM, YA Ding, SJ Lin, et al.** Plasma levels of asymmetrical dimethylarginine and adverse cardiovascular events after percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2003; 24:1912-19.
20. **Lundman P, MJ Eriksson, M Stuhlinger, et al.** Mild-to-moderate hypertriglyceridemia in young men is associated with endothelial dysfunction and increased plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:111–116.
21. **MacAllister RJ, H Parry, M Kimoto, et al.** Regulation of nitric oxide synthesis by dimethylarginine dimethylaminohydrolases. *Br J Pharmacol* 1996; 119:1533–1540.
22. **McLaughlin T, M Stuhlinger, C Lamendola, et al.** Plasma asymmetric dimethylarginine concentrations are elevated in obese insulin-resistant women and fall with weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:1896-900.
23. **Moncada S, EA Higgs.** The discovery of nitric oxide and its role in vascular biology. *Br J Pharmacol* 2006; 147:S193-201.
24. **Paradisi G, HO Steinberg, A Hempfling, et al.** Polycystic ovary syndrome is associated with endothelial dysfunction. *Circulation* 2001; 103:1410–1415.
25. **Stuhlinger MC, F Abbasi, JW Chu, et al.** Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric oxide synthase inhibitor. *JAMA* 2002; 287:1420-6.
26. **Stuhlinger MC, RK Oka, EE Graf, et al:** Endothelial dysfunction induced by hyperhomocysteinemia: role of ADMA. *Circulation* 2003; 108: 933–938.
27. **Sydow K, CE Mondon, JP Cooke.** Insulin resistance: potential role of the endogenous nitric oxide synthase inhibitor ADMA. *Vasc Med* 2005; 10 Suppl 1:S35-43.
28. **Sydow K, E Schwedhelm, N Arakawa, et al.** ADMA and oxidative stress are responsible for endothelial dysfunction in hyperhomocyst(e)inemia. Effects of L-arginine and B vitamins. *Cardiovasc Res* 2003; 57:244-52.
29. **Vallance P, A Leone, A Calver, et al.** Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992; 339:572–575.
30. **Vladimirova-Kitova L.** Asymmetric dimethylarginine in hypercholesterolemic patients. *Journal of IMAB* 2008; 11:103-105.
31. **Williams SB, JA Cusco, M-A Roddy, MT Johnstone, MA Creager.** Impaired nitric oxide-mediated vasodilatation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:567–574.

#### АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Доц. д-р Мария Орбецова  
 Клиника по Ендокринология и болести  
 на обмяната,  
 УМБАЛ „Св.Георги“, МУ – Пловдив  
 Ул. „Васил Априлов“ 15А, Пловдив 4000  
 E-mail: morbetzova@abv.bg

#### ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Assoc.prof. Maria Orbetzova  
 Clinic of Endocrinology and metabolic diseases,  
 „Sv. Georgy“ University Hospital, MU – Plovdiv  
 15 A, „Vassil Aprilov“ Str.  
 E-mail: morbetzova@abv.bg

## Предразполагащи фактори за развитие на тиреоиден аутоимунитет

Ралица Мекова, Михаил Боянов

Клиника по ендокринология и болести на обмяната, Катедра по вътрешни болести  
УМБАЛ "Александровска" София, Медицински Университет - София

## Factors Predisposing to the Development of Thyroid Autoimmunity

Ralitsa Mekova, Mihail Boyanov

Clinic of Endocrinology and Metabolism, Department Internal Medicine  
UMHAT „Alexandrovskа“ Sofia, Medical University Sofia

### Резюме

Развитието на аутоимунните тиреоидни заболявания (АТЗ) е резултат от сложното взаимодействие на генетични фактори и фактори на средата, което води до нарушаване на имунния толеранс към щитовидната жлеза и развитие на патологични промени. АТЗ са полигенни заболявания, като някои генетични локуси са отговорни за предразположеността към развитие на аутоимунитет като цяло, например главният комплекс за тъканна съвместимост (наличието на някои полиморфизми увеличава риска за развитие на АТЗ до 3 пъти), CTLA-4, PTPN22, витамин D рецептора и други. Други са специфични за тиреоидния аутоимунитет – ТСХ-рецепторният ген и този за тиреоглобулина. Факторите на средата имат отключваща и поддържаща роля и допринасят за около

### Abstract

The development of autoimmune thyroid diseases (ATD) is a result of a complex interplay of genetic and environmental factors, leading to impairment of the immune tolerance to the thyroid and the development of pathological changes. ATDs are polygenic diseases and some loci are responsible for development of susceptibility to autoimmunity in general - as the major histocompatibility complex, (the presence of certain polymorphisms of which increases the risk for development of ATD up to 3 times), CTLA-4, PTPN22, the vitamin D receptor etc. Others are specific for thyroid autoimmunity as the TSH-receptor gene and the thyroglobulin gene. Environmental factors have a triggering and supporting role in the process and contribute up to 20% to the disease. They include smoking, iodine and selenium intake, stress, some medications /amiodarone, lithium, inter-

---

20% от развитието на заболяването. Сред тях са тютюнопушенето, приемът на йод и селен, стресът, някои медикаменти /амиодарон, литий, интерферон алфа и други/, инфекции, йонизиращи лъчения, химични и индустриални замърсители. Безспорна е и ролята на женския пол за предразположението към развитие на АТЗ. Механизмите, по-които се осъществява взаимодействието на генетичните и факторите на средата в много случаи са неясни, но разкриването им може да предостави полезно терапевтично средство в бъдеще. Тази статия цели да обобщи натрупаните познания за предразполагащите фактори за развитие на АТЗ и механизмите на тяхното действие.

---

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** тиреоидно аутоимунно заболяване, патогенеза, гени, фактор на средата, женски пол

---

Аутоимунните тиреоидни заболявания са група припокриващи се състояния включващи тиреоидит на Хашимото (ТХ), Базедова болест (ББ) и постпартален тиреоидит (ППТ). Клиничната изява изява зависи от различни фактори, повлияващи типа на аутоимунния отговор (предимно Т-клетъчен – при ТХ, предимно хуморален – при ББ). Около 2% от жените и 0,2% от мъжете имат клинично изявено АТЗ, а наличието на повишени серумни титри на тиреопероксидазни (анти-ТРО) и/или тиреоглобулинови аутоантитела (ТАТ) е около 10 пъти по-често (13). В голямото популяционно проучване NHANES III в 18% от хората без предходно известно тиреоидно заболяване се откриват повишени титри на тиреоидни аутоантитела: анти-ТРО при 11,3% и ТАТ при 10,4%. Честотата на повишени антитела е два пъти по-висока при

feiron alpha, etc./, infections, radiation, chemical and industrial pollutants. Female gender has an unquestionable role in the susceptibility to ATDs. The mechanisms of interplay of genetic and environmental factors in many cases are unclear, but their disclosure can provide a useful therapeutic tool in the future. This article attempts to summarize the accumulated knowledge on the predisposing factors for development of ATDs and the mechanisms of their action.

---

**KEY WORDS:** thyroid autoimmune disease, pathogenesis, genes, environmental factors, female gender

---

жените, достигайки 12-24%, а при мъжете 6-14% (37). С възрастта честотата на повишени антитела се покачва независимо от пола и достига до 30% при хронично болни пациенти в 8-ата декада.

### Генетични фактори

АТЗ са резултат от сложно взаимодействие на генетични фактори и фактори на средата (екзо- и ендогенни), като ролята на генетичните фактори е по-важна. Факторите на средата имат етиологична и патогенетична роля. За генетичната предиспозиция към развитие на АТЗ са натрупани редица данни от проучвания в семейства с висока честота на АТЗ, моно- и дизиготни близнаци. Честотата на ББ сред първостепенни родственици на пациенти с АТЗ е 5-8 пъти по-голяма отколкото

то в общата популация, а конкордантността е 22-77% при монозиготни близнаци и 0-25% при дизиготни близнаци (34). Сходни са данните и за ТХ: 21-28 пъти по-висок риск за развитие на ТХ при децата на пациенти с ТХ, конкордантност 64% и 74% съответно за повишени анти-ТРО и ТАТ при монозиготни близнаци; и 35% и 32% за дизиготни близнаци (19). Конкордантността за клинично изявен хипотиреоидизъм в следствие на ТХ е 55% при монозиготни близнаци и 0% при дизиготни, което подчертава ролята на генетичната предиспозиция за развитие на АТЗ (37). Анализът на проучванията при близнаци показва, че едни и същи гени играят роля за развитие на АТЗ при мъжете и жените, въпреки добре известната разлика в честотата на АТЗ при двата пола (13).

Понастоящем се счита, че АТЗ са полигенно обусловени заболявания, чиято фенотипна изява се повлиява в по-малка степен от различни фактори на средата. Първият генетичен локус, за който е установена връзка с АТЗ е МНС (главният комплекс за тъканна съвместимост) – регионът на хромозома 6, който кодира HLA-клас II молекулите. HLA молекулите се свързват с различни антигени и ги представят на повърхността на антиген представящите клетки, така че да бъдат разпознати от Т-лимфоцитите. Смята се, че някои HLA алели водят до по-голям афинитет за свързване с тиреоидни автоантигени (както и други автоантигени, например тези при захарен диабет тип 1) и по този начин допринасят за развитието на АТЗ. При ББ основният предразполагащ алел е HLA-DR3, като за връзката му с развитието на ТХ данните са противоречиви. Наличието на аргинин на 74-та позиция в DR бета 1 веригата на HLA-DR3 води до значителни структурни промени в антиген-свързващата ямка и вероятно променя афинитета на свързване и представяне на тиреоидни антигени (25). Други проучвани алели са DR5, DQ7, DQB1\*03, DQw7, DRB1\*04-DQB1\*0301 (37). Друг основен кандидат ген е този за CTLA-4 (Cytotoxic T Lymphocyte Antigen-4). CTLA-4

кодира Т-клетъчен повърхностен рецептор, който контролира инхибицията на Т-клетъчната активация. Някои полиморфизми на CTLA-4-гена могат да доведат до намалена експресия или функция на CTLA-4-рецептора и по този начин до намаляване на подтискането на Т-клетъчното активиране и предразположение към аутоимунитет. Основните алелни полиморфизми на CTLA-4-гена, които се асоциират с тиреоидния аутоимунитет са 49 A/G, CT60 SNP и 318C/T (27). Освен Тези полиморфизми изглежда се асоциират с наличието на положителни титри на ТРО-Ам и в по-малка степен – на ТАТ [36]. Трети кандидат ген е този за PTPN22 (Protein Tyrosine Phosphatase Nonreceptor-Tyре 22) – лимфоцитна тирозинфосфатаза, която е важен инхибитор на Т-клетъчното активиране т.е. има сходна роля с CTLA-4, но е разположена по-ниско в клетъчната сигнална каскада. Полиморфизмът на PTPN 22-гена, който се свързва с АТЗ е 1858C/T SNP. Интересен е фактът, че този алел води до засилване на инхибиращата роля на PTPN22 и механизмът, по който той предразполага към аутоимунни заболявания, вероятно е свързан с инхибиране на Т-регулаторните лимфоцити или нарушаване на Т-клетъчното сигнализиране с последващ дефект в елиминацията на автореактивните лимфоцити в тимуса (37). Публикувана е интересна аналогия за ролята на HLA-клас II, CTLA-4 и PTPN22 генните полиморфизми в патогенезата на аутоимунните заболявания - всички те са като входен билет за панаир, който ти осигурява достъп до различни атракциони (АТЗ, захарен диабет тип 1, лупус еритематозес, ревматоиден артрит и други); трудният въпрос е кое предопределя на кой от тях ще се качиш (35). Естествени кандидати за тази роля са гените, кодиращи автоантигените при различните органо-специфични заболявания, в частност тиреоидните антигени при АТЗ. Тиреоглобулинът е специфичен тиреоиден антиген, наличен в кръвната циркулация, което го прави подходящ кандидат ген. Въпреки че е органоспецифичен, той се транскри-

бира и в гендритните клетки, отговорни за създаването на автотолеранс в тимуса. В същото време тиреоглобулинът наличен в циркулацията може да претърпи посттранскрипционни промени (йодирание), които променят антигенната му същност и стават причина за реакция от страна на имунните клетки. Генът за тиреоглобулин се намира в хромозома 8q24 и редица анализи свързват този локус с повишен риск от развитие на ТХ, но не и на ББ. Полиморфизми на ТСХ-рецепторния ген се свързват с развитието на ББ, но не и с ТХ. Значението на ТСХ-рецепторния ген се подчертава и от по-ясната му и специфична патогенетична роля в развитието на ББ. Dechario и сътр. първи показват асоциацията на ТСХ рецепторния ген с ББ [18]. Друг кандидат ген за АТЗ е този за рецептора за витамин D. Много имунни клетки експресират витамин D рецептор и по-специално гендритните клетки в тимуса. Свързването на витамин D-рецептора води до активиране на Т-регулаторните клетки, което допринася за развитието на периферния имунен толеранс. Точкови полиморфизми на гена за витамин D рецептора, като VDR-FokI се свързват с развитието на АТЗ и други автоимунни заболявания (37). Проучват се и редица други кандидат гени за АТЗ, посочени в таблица 1, но засега липсват еднозначни и независимо потвърдени данни за асоциацията им с АТЗ

### Роля на женския пол

Сред ендогенните фактори на средата основно значение има женският пол. Налице са множество свързани с имунитета гени в Х-хромозомата, поради което редица структурни аномалии или монозомия водят до нарушения в имунния толеранс (31). При пациенти с по-високо ниво на монозомия в периферните бели кръвни клетки или синдром на Търнър се установява по-висока честота на АТЗ (29). Друг възможен механизъм за нарушаване на автотолеранса при жените е неравновесната Х хромозомна инактивация /skewed X-chromosome inac-

tivation/ (ХСІ). При жените едната от двете Х хромозоми – майчината или бащината, се инактивира в отделните клетки, така че всички жени са мозайки по отношение на тази хромозомна двойка. Обичайно съотношението на двете клетъчни линии е 1:1. Неравновесната Х хромозомна инактивация е значително отклонение от това съотношение, което може да доведе до недостатъчна експресия на автоантигени от едната Х-хромозома в тимуса или другите органи отговорни за създаването на имунен толеранс. Тези автоантигени могат да се експресират в голяма степен в други органи и това може да доведе до развитие на автоимунитет. В потвърждение на този възможен механизъм са данните, че при пациенти с ТХ честотата на ХСІ е около 3 пъти по-висока, отколкото при здрави контроли (37). Датско проучване при близнаци показва повишен риск от развитие на АТЗ при пациенти с ХСІ с OR 9,0 (13). Значителната корелация на ХСІ със серумното ниво на анти-ТРО при дизиготни близнаци, но не и при монозиготни, говори, че ХСІ рег се няма съществена роля в патогенезата на АТЗ, а по-скоро появата на ХСІ и автоантителата се повлиява от общи генетични детерминанти (14). Бременността и постпарталният период са състояния при женския пол, които са свързани с имунологични промени с оглед поддържа-не на толеранс към феталната тъкан при запазване способността на майчиния организъм за защита от инфекции. По време на бременността хормоналните промени и експресията на имуномодулаторни молекули от трофобластта водят до изместване на баланса на Th1/Th2 в посока на Th2, тоест към хуморалния имунитет, заедно с подтискане на клетъчния имунитет. Увеличава се броят на Т-регулаторните лимфоцити, най-вече в гецидуата, но и в майчиното кръвообращение, което води до увеличаване на толеранса, ремисия на АТЗ и понижаване нивото на антителата (35). След раждането нивото на Т-регулаторните лимфоцити бързо спада, което може да

говеде до дисбаланс в имунния толеранс и поява или обостряне на АТЗ. През постпарталния период титрите на тиреоидните автоантитела нарастват в сравнение с бременността и при 50% от жените с установени повишени тиреоидни автоантитела през първия триместър се развива постпартален тиреоидит (30). Извън постпарталния период обаче в болшинството от проведените популационни проучвания не се установява връзка между предходната бременност, броя бременности и тиреоидните автоантитела (10,12). Тези данни поставят под въпрос и широко обсъжданата хипотеза за феталния микрохимеризъм като етиологичен фактор за развитието на АТЗ. Феталният микрохимеризъм представлява наличие на фетални клетки в циркулацията и органите на майката, които могат да персистират години след раждането. След раждането и преминаването на имунната супресия по време на бременността, тези клетки могат да представляват пусков механизъм за развитие или влошаване на АТЗ при майката. Съществуват редица хистологични проучвания, показващи по-висок процент на микрохимеризъм в щитовидната жлеза при АТЗ в сравнение с неавтоимунни заболявания на щитовидната жлеза (23), но има и много противоречиви изследвания за връзката на микрохимеризма, бременността и АТЗ. На този етап няма сигурни данни, че интрапарталните фетални клетки не са просто „неволни свидетели“ на тиреоидния автоимунитет (10). Друг обсъждан ендогенен фактор за развитие на АТЗ е ниското телло при раждането, което е свързано с преждевременна матурация на тимуса и имунни нарушения (13).

### **Фактори на средата**

Редица екзогенни фактори имат етиологична или отключваща роля по отношение на АТЗ: тютюнопушене, стрес, прием на йод и други. Тези фактори са участници в етиологията и патогенезата на АТЗ и тяхното повлияване дава възможност за активна и ефективна профилактика на

АТЗ. Ролята на тютюнопушенето за развитието на АТЗ, по-специално на ББ и тиреоид-асоцирана офталмопатия /ТАО/ е потвърдена в редица случай-контрол проучвания, мета-анализи, популационни проучвания и проучвания при близнаци (3,12,13). Механизмите, по които тютюнопушенето оказва негативен ефект върху АТЗ, не са напълно изяснени, но вероятно включват струмизмния ефект на тиреоидните, имунологични промени като активация на Т и В-лимфоцити, повишена продукция на интерлевкин-2 и други проинфламаторни цитокини, хипоксия и покачване на оксидативния стрес. В последните години се появяват данни за повишаване на анти-ТРО и/или ТАТ след спиране на тютюнопушенето, които са в съответствие с предходни данни за по-ниска честота на хипотиреоидизма при пушачи и евентуално протективен ефект на тютюнопушенето по отношение на ТХ (21). Нещо повече – рискът за клинична изява на автоимунен хипотиреоидизъм в първите 2 години след прекратяване на тютюнопушенето се повишава 6 пъти (15). Редица ретроспективни проучвания сочат, че при пациентите с ББ е увеличена честотата на негативните житейски събития в месеците предхождащи изявата на заболяването. За роля на екзогенния стрес в патогенезата на ББ говори и повишената честота на ББ по време на гражданската война в бивша Югославия (32). Невро-ендокринните механизми, отговорни за ефекта на стреса при ББ, могат да включват активиране на хипоталамо-хипофизно-адреналната /ХХА/ ос и последващо изместване на баланса от клетъчно-медиран към хуморален имунен отговор (22). При пациенти с паническо разстройство изглежда хроничният ендогенен стрес не активира ХХА ос и при тях не се наблюдава повишена честота на ББ (16). Връзката на стреса с ТХ не е явна, а е трудно и да се установи връзка с отдалечени стресови събития. Причината за различното повлияване на двете основни АТЗ от стреса може да бъде от една страна – различният тип патогенетичен имунен отговор

при ББ и ТХ, съответно хуморален и клетъчен; или от друга страна – различният тиреоиден статус. С други думи пациентите с ББ могат да са стресирани защото са хипертиреоидни, а не да са хипертиреоидни защото са стресирани, докато пациентите с ТХ не са стресирани защото са еу- или хипотиреоидни. Йодният внос е добре известен фактор, повлияващ тиреоидния автоимунитет, главно при животинските модели на ТХ и ББ. При хората хипотиреоидизмът е по-чест в йод-дефицитните райони, докато хипертиреоидизмът е по-чест в районите с достатъчен йоден прием. Няколко популационни проучвания показват значително по-висока честота на повишени тиреоидни автоантитела в популации с повишен йоден прием /например до 25% в Япония/ в сравнение с популации с достатъчен йоден прием /18% в САЩ в проучването NHANES III / или йоден дефицит /13% в Южна Италия – в проучването Пескопагано/ (26). След въвеждане на йодната профилактика чрез йодиране на готварската сол в редица страни се появяват съобщения за повишена честота на АТЗ и установяване на повишени АТА до 4 пъти по-често (37). Йодният излишък пък ускорява клиничната изява на латентно АТЗ и намалява ефекта от тиреостатичното лечение и продължителността на ремисиите при ББ (12). Съществуват няколко възможни механизма, по които йодът повлиява АТЗ:

1. Повишава **йодинацията на тиреоглобулина** и по този начин - неговата имуногенност;

2. Повишава **експресията на ICAM-1** /intracellular adhesion molecule-1/ на повърхността на тиреоцитите, в следствие покачането на реактивните кислородни радикали при оксигенацията на йода, което води до привличане и активиране на имунни клетки;

3. Има директно цитотоксично действие чрез увеличаване **оксидативния стрес**, разрушаване на тиреоцити с последващо попадане на тиреоидни антигени в циркулацията;

4. Увеличава клетъчната **апоптоза** чрез повишаване експресията на TRAIL (tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand) и DR-5 (death receptor-5);

5. Съществуват in vitro данни за увеличаване на **имунологичната активност** /повишаване броя на Т-лимфоцитите и продукцията на имуноглобулини от Б-лимфоцитите/ под въздействие на йода.

При животински експериментални модели е доказано, че йодната токсичност се увеличава при съчетаване с дефицит на селен (20). В райони с комбиниран дефицит на йод и селен има висока честотата на микседематозен кретенизъм сред децата и с оглед предпазване от токсичния ефект на йода е необходимо преди започване на йодна суплементация да се коригира селеновият дефицит. При възрастни пациенти с ТХ и бременни с повишени тиреоидни автоантитела, но не и при деца и погрестващи, приемът на селен /200 мкг дневно за 3-6 месеца/ намалява нивото на тиреоидните автоантитела, предимно на анти-ТРО, подобрява ехоструктурата на щитовидната жлеза и намалява честотата на пост-парталния тиреоидит и траен хипотиреоидизъм (24). При ББ приемът на селен води до по-бързо възстановяване на еутиреоидизма и подобряване на състоянието при лека ТАО (24). Редица медикаменти оказват ефект върху тиреоидния автоимунитет. **Амиодаронът** с богатото си йодно съдържание (37%) предизвиква йоден излишък, но се допуска и пряко повлияване на автоимунните процеси от молекулата на амиодарона. Лечението с амиодарон може да доведе до развитие както на хипо- така и на хипертиреоидизъм и някаква част от тези случаи се дължат на агравирание на латентно протичащо АТЗ, т.е. амиодаронът по-скоро води до клинична изява на тиреоидна дисфункция, отколкото до възникване de novo на тиреоиден автоимунитет. В едно проучване при пациенти, лекувани с амиодарон след остър миокарден инфаркт, се откриват повишени анти-ТРО в 55% и при 0% от нелекуваните с амиодарон, но тези данни не са потвърдени в последва-

щи проучвания (11). Съществуват данни за значително нарастване на анти-ТРО при лечение с амиодарон, продължаващо повече от 24-месеца, в сравнение с по-краткосрочно лечение (9). Подобно на амиодарона, лечението с **литий** представлява рисков фактор за изява на хипотиреоидизъм при пациенти с ТХ. Според някои проучвания лечението с литий повишава титрите на анти-ТРО и честотата на ТХ, но данните от други проучвания са противоречиви (11). При пациенти с депресия по-често се откриват повишени анти-ТРО в сравнение с общата популация, но в каква степен това се дължи на терапията с литий, на този етап не може да се каже. Тиреоидна дисфункция се появява и при 5-15% от пациентите лекувани с **интерферон- $\alpha$** , като по-често се среща хипотиреоидизъм и то в резултат на ТХ, а по-рядко си среща ББ или хипотиреоидизъм в резултат на деструкция на щитовидната жлеза поради директно токсично действие на интерферона [28]. Рискови фактори за развитие на хипотиреоидизъм при лечението с **интерферон- $\alpha$**  са женският пол и наличието на анти-ТРО. Някои проучвания сочат и de novo поява на тиреоидни автоантитела при до 10% от пациентите, лекувани с интерферон- $\alpha$  (12,33). Ефектът на интерферон- $\alpha$  върху тиреоидния автоимунитет се дължи както на директния токсичен ефект върху тиреоцитите с последваща антигенна презентация, така и на превключване на имунния отговор към Th1-клетъчен, спад на Т-регулаторните лимфоцити, увеличаване продукцията на цитокини и експресия на МНС клас II молекули на повърхността на тиреоцитите. Подобен ефект има и **интерлевкин-2**, използван за лечение на меланом и бъбречен карцином, но точната му патогенетична роля е трудно да се оцени поради факта, че обичайно се използва в комбинация с други имуномодулиращи агенти /ваксини, LAK и други/. Други медикаменти, за които има данни, че повлияват тиреоидния автоимунитет са **HAART** схемата за терапия на HIV /увеличава броя на CD4 клетките/, **Campath-1H** /моноклонално

антитяло срещу CD52, което превключва имунния отговор в посока Th2 и води до развитие на ББ при пациенти с мултипла склероза/ и др. **Ионизиращите лъчения** също може да окажат влияние върху тиреоидния автоимунитет (12). След аварията в Чернобил е била установена значително по-висока честота на повишени тиреоидни автоантитела при деца в районите с по-високо облъчване, в сравнение с тези с по-ниско /съответно 19,5% и 3,8%/. При пациенти, преживяли Ходжкинов лимфом /79%, от които са имали лъчетерапия/ рискът от развитие на хипотиреоидизъм 20 години след облъчването е 50%, но в по-голямата част от случаите се касае за директно увреждане на щитовидната жлеза, а не за АТЗ (12). При същата група пациенти обаче в 5% се установява ББ, което е 8-кратно увеличение в сравнение с контроли. Има данни за увеличена честота на ББ и при пациенти, лекувани с радиоiod по повод токсична ногозна струма, което вероятно е свързано с деструктивните процеси, освобождаване на антигени в циркулацията и поява на тиреоидните автоантитела. Смята се, че **инфекциите** с някои вируси и бактерии също могат да имат отношение към патогенезата на АТЗ. Хепатит С вирусът /а не само лечението с интерферон/ може да отключва АТЗ чрез повишена ендогенна продукция на интерферон- $\alpha$  и проинфламаторни медиатори, а също и чрез антигенна мимикрия с тиреоидни антигени (28,33). В патогенезата на ТХ се предполага участие и на някои други вируси като парвовируси, рубеола, херпес симплекс, Ебщайн-Бар вирус, човешки Т-лимфотропен вирус тип 1. Сред бактериалните инфекции с АТЗ се асоциира най-често Йерсиния ентероколитика, за която е установена молекулярна мимикрия с ТСХ. Въпреки че развитието на АТЗ често последва инфекциозни заболявания, на този етап няма сигурни данни за патогенетичната им роля. Различни **химични индустриални замърсители и пестициди**, като полиароматни хидрокарбонати и полихалогенирани бифеноли, провокират развитието на АТЗ

Таблица 1. Допълнителни кандидат-гени за асоциация с АТЗ. **Table 1.** Additional candidate genes for association with ATD

<b>Кандидат ген / Candidate gene</b>	<b>Връзка с АТЗ / Association with ATD</b>
<b>AIRE ген / Autoimmune regulator gene</b>	AIRE е транскрипционен активатор и регулира транскрипцията на над 1200 тъканно-специфични антигени в тимуса и създаването на абтолеранс към тях; известни са над 50 мутации на гена, които водят до образуване на антитела към тъканно-специфични антигени, предимно ензими; и разбитие на АПС 1 / абтоимунен полигландуларен синдром 1/
<b>Интерферон гама / Interferon (IFN)-<math>\gamma</math> ген-874A/T IFN-<math>\gamma</math> SNP</b>	IFN- $\gamma$ е цитокин, произвеждан от Th2-лимфоците, участващ в клетъчната цитотоксичност; посоченият алел се свързва с увеличена продукция на IFN- $\gamma$ и по-тежък хипотиреоидизъм при ТХ
<b>Интерлеукин 4 ген / interleukin 4 (IL-4) gene – CC -590C/T</b>	IL-4 е цитокин, произвеждан от Th1-лимфоците и поддържащ клетъчния абтоимунитет; посоченият алел се свързва с намалена продукция на IL-4 и по-тежък хипотиреоидизъм при ТХ
<b>Ген за трансформиращ растежен фактор бета / TGF-<math>\beta</math> gene - 369T/C SNP</b>	TGF- $\beta$ е инхибитор на продукцията на цитокини; посоченият алел е свързан с намалената му секреция и по-тежък хипотиреоидизъм при ТХ
<b>Ген (FoxP3) / Forkhead box P3 gene- 2383C/T SNP</b>	FoxP3 е регулатор в развитието на регулаторни Т-лимфоцити и кодира негативния ядрен транскрипционен фактор скърфин, който инхибира експресията на про-инфламаторни цитокини, необходими за Т-клетъчната активация т.е Т-лимфоцитите които го експресират, не еспресират възпалителни цитокини; посоченият алел се свързва с по-тежък хипотиреоидизъм
<b>Интерлеукин 17 ген / Interleukin 17F gene</b>	IL-17F е цитокин свързан с Th 17 и негови полиморфизми се свързват с повишена честота на ББ
<b>Ген за тумор некрозис фактор / TNF-<math>\alpha</math> gene - 1031T/C на IFN-<math>\gamma</math> SNP</b>	Посоченият алел се свързва с повишена концентрация на TNF- $\alpha$ , който стимулира продукцията
<b>Ген за SUMO 4/ Small ubiquitin-like modifier 4 gene</b>	SUMO 4 е инхибитор на NFkB-зависимото сигнализиране при т-лимфоцитите, противоречиви данни за връзката му с ББ, захарен диабет тип1 и ревматоиден артрит
<b>Ген за пендрин / Pendrin gene</b>	Пендринът е транспортен белтък на повърхността на тиреоцитите, като се натрупват данни, че той има антигенна роля при тиреоидния абтоимунитет; възможно е някои алели да засилват тъканно-специфичните му антигенни свойства

при експериментални животни и хора, по все още неясен механизъм. Установена е значително по-висока честота на ТХ и повишен титър на АТА при хора живеещи в района на петролокомплекса на Сао Паоло в сравнение с контроли /респективно ТХ - 9,3% и 3,9%; АТА - 17,6% и 10,3%/ [17].

### **Български разработки в областта на тиреоидния аутоимунитет**

Националното представително епидемиологично проучване на А.-М. Борисова и сътр. установява хипотиреоидизъм при 6,33 % (152 души) от общо 2404 лица (1343 жени и 1061 мъже) (2). Това проучване подкрепя тезата за широкото разпространение на АТЗ и показва връзката на нелекувания хипотиреоидизъм с метаболитния синдром и сърдечно-съдовите заболявания. Експресията на HLA-DR, тиреоглобулин, цитокератин и виментин в тиреоцити при болни с ББ и ТХ е изучавана от Р. Иванова и сътр. (6). Резултатите им показват HLA-DR-имунореактивност при всички случаи на ТХ и в преобладаващата част при ББ, а едновременната експресия на HLA-DR с интермедиерни филаментни антигени те разглеждат като израз на продукция на имуномодулаторни протеини от таргетните клетки (6). Посредством флуоцитометрично имунофенотипизиране К. Христозов и сътр. изследват клетки от периферна кръв и интратиреоидни пункти и установяват повишение в броя на активираните лимфоцити и отношението Т хелпер/супресор в пунктите в сравнение с периферната кръв (7). Ж. Геренова и И. Манолова установяват повишени серумни нива на интерлевкин-18 и понижени на интерлевкин-10 при пациенти с ТХ (4). Така според тях се получава информация за участието на цитокиновата каскада в процеса, определящи тежестта на ТХ. Ролята на системата Fas/FasL в клетъчното убиване при АТЗ е разгледана в подробности в обзорна статия на А. Шинков (8). Л.

Даковска и сътр. изследват антители срещу ретроорбитални мускулни антигени за преценка ефекта на лечението с глюкокортикоиди при тиреоид-асоцирана офталмопатия (5). Те наблюдават тясна взаимовръзка между промените в изследваните антители (главно срещу 64 kDa протеин) и офталмичния индекс и заключават, че динамиката им може да се ползва като един от критериите за прогноза на ефекта от имносупресивната терапия. Тиреоидният аутоимунитет е разгледан подробно и в актуалната монография на И. Атанасова и сътр., посветена на аутоимунитета при ендокринни заболявания (1).

### **Заключение**

АТЗ имат комплексна етиология, включваща взаимодействие на генетични фактори и фактори на средата. Няколко гени допринасят за предразположеността към развитие на АТЗ, но все още предстои да се изясни точната генетична основа на тези полигенни заболявания. При генетично предразположени индивиди различни фактори на средата могат да отключат развитието на АТЗ. Установяването на факторите, обуславящи появата на АТЗ, ще даде възможност за превенция на тези заболявания в бъдеще.

## КНИГОПИС/REFERENCES

1. **Атанасова, И., З. Каменов, Е. Захариева.** Автоимунитет и ендокринни заболявания (монография). *София*, 2012, стр. 114-174.
2. **Борисова, А.-М., Р. Ковачева, А. Шинков и сътр.** Хипотиреоидизъм и метаболитен синдром. *Ендокринология*, 14, 2009, 2, 118-126.
3. **Боянов, М., Й. Матрозова.** Връзка между честотата на тютюнопушенето и автоимунните тиреоидни заболявания без и със изявена тиреоид-асоциирана офталмопатия. *Обща медицина*, 8, 2006, 2, 29-32.
4. **Геренова,, Ж., И. Манолова.** Серумни нива на интерлевкин-18 и интерлевкин-10 при пациенти с тиреоидит на Hashimoto. *Ендокринология*, 14, 2009, 2, 98-102.
5. **Даковска, Л., Б. Лозанов, Р. Ковачева и сътр.** Антитела срещу ретроорбитални мускулни антигени в диагностичната констелация за преценка ефекта на лечението с глюкокортикоиди при тиреоид-асоциирана офталмопатия. *Ендокринология*, 4, 1999, 2, 41-48.
6. **Иванова, Рад., Г. Дашев, Б. Лозанов и сътр.** Експресия на HLA-DR, тиреоглобулин, цитоцератин и виментин в тиреоцити при болни с болестта на Базедов и тиреоидит на Хашимото. *Ендокринология*, 4, 1999, 1, 40-45.
7. **Христозов, К., Л. Коева, С. Балева, Ц. Оджакоева.** Лимфоцитни подкласове при болни с активна Базедова болест и в стадий на ремисия. *Ендокринология*, 4, 1999, 2, 35-40.
8. **Шинков, А.** Роля на Fas/FasL клетъчното увреждане при автоимунните заболявания на щитовидната жлеза. *Ендокринология*, 12, 2007, 4, 226-235.
9. **Aleksic, Z., A. Aleksic, V. Mitov, et al.** Amiodarone treatment and thyroid autoimmunity markers. *Hell. J. Nucl. Med.*, 11, 2008, 2, 105-9.
10. **Bulow-Pedersen, I., P. Laurberg, N. Knudsen, et al.** Lack of association between thyroid autoantibodies and parity in a population study argues against microchimerism as a trigger of thyroid autoimmunity. *Eur. J. Endocrinol.*, 154, 2006, 1, 39-45.
11. **Barbesino, G.** Drugs affecting thyroid function. *Thyroid*, 20, 2010, 7, 763-70.
12. **Bartalena, L. et al.** Environment and Thyroid Autoimmunity. – In: *The thyroid and autoimmunity*, Wiersinga, W.M., et al (Eds.), *Thieme, Berlin, 2006*, pp. 60-74.
13. **Brix, T.H., et al.** Twin studies in thyroid autoimmunity. – In: *The thyroid and autoimmunity*, Wiersinga, W.M., et al (Eds.), *Thieme, Berlin, 2006*, pp. 46-54.
14. **Brix, T.H., P.S. Hansen, K.O. Kyvik, L. Hegedus.** Preliminary evidence of a noncausal association between the X-chromosome inactivation pattern and thyroid autoimmunity: a twin study. *Eur. J. Hum. Genet.*, 18, 2010, 2, 254-7.
15. **Carle, A., I. Bulow-Pedersen, N. Knudsen, et al.** Smoking cessation is followed by a sharp but transient rise in the incidence of overt autoimmune hypothyroidism - A population-based, case-control study. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 77, 2012, 5, 764-72.
16. **Chiovato, L., M. Marino, G. Perugi, et al.** Chronic recurrent stress due to panic disorder does not precipitate Graves' disease. *J. Endocrinol. Invest.*, 21, 1998, 11, 758-64.
17. **De Freitas, C.U., G. R.A. Campos, S.M.A. Silva, et al.** Can living in the surroundings of a petrochemical complex be a risk factor for autoimmune thyroid disease? *Environ. Res.*, 110, 2010, 1, 112-7.
18. **Dechairo, B.M., D. Zabaneh, J. Collins, et al.** Association of the TSHR gene with Graves' disease: the first disease specific locus. *Eur. J. Hum. Genet.*, 13, 2005, 11, 1223-30.
19. **Dittmar, M., C. Libich, T. Brenzel, G.J. Kahaly.** Increased familial clustering of autoimmune thyroid diseases. *Horm. Metab. Res.*, 43, 2011, 3, 200-4.
20. **Drutel, A., F. Archambeaud, P. Caron.** Selenium and the thyroid gland: more good news for clinicians. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 2012 Oct 9. doi: 10.1111/cen.12066. [Epub ahead of print].
21. **Effraimidis, G., J.G. Tijssen, W.M. Wiersinga.** Discontinuation of smoking increases the risk for developing thyroid peroxidase antibodies and/or thyroglobulin antibodies: a prospective study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 94, 2009, 4, 1324-8.
22. **Falgarone, G., H. Heshmati, R. Cohen, G. Reach.** Role of emotional stress in the pathophysiology of Graves' disease. *Eur. J. Endocrinol.*, 2012 Oct 1. [Epub ahead of print]
23. **Galofre, J.C.** Microchimerism in Graves' Disease. *J. Thyroid Res.*, 2012; 2012: 724382. *Published online 2012 April 5.* doi: 10.1155/2012/724382
24. **Gartner, R., B.C. Gasnier, J.W. Dietrich, et al.** Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 87, 2002, 4, 1687-91.
25. **Jacobson, E.M., A. Huber, Y. Tomer.** The HLA gene complex in thyroid autoimmunity: from epidemiology to etiology. *J. Autoimmun.*, 30, 2008, (1-2), 58-62.

26. **Kasagi, K., N. Takahashi, G. Inoue, et al.** Thyroid function in Japanese adults as assessed by a general health checkup system in relation with thyroid-related antibodies and other clinical parameters. *Thyroid*, 19, 2009, 9, 937-44.

27. **Kavvoura, F.K., T. Akamizu, T. Awata, et al.** Cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4 gene polymorphisms and autoimmune thyroid disease: a meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 92, 2007, 8, 3162-70.

28. **Kozielewicz, D., W. Halota.** Interferon-induced thyroiditis during treatment of chronic hepatitis C. *Endokrynol. Pol.*, 63, 2012, 1, 66-70.

29. **Larizza, D., V. Calcaterra, M. Martinetti.** Autoimmune stigmata in Turner syndrome: when lacks an X chromosome. *J. Autoimmun.*, 33, 2009, 1, 25-30.

30. **Lazarus, J.H.** The continuing saga of postpartum thyroiditis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 96, 2011, 3, 614-6.

31. **McCombe, P.A., J.M. Greer, I.R. Mackay.** Sexual dimorphism in autoimmune disease. *Curr. Mol. Med.*, 9, 2009, 9, 1058-79.

32. **Paunkovic, N., J. Paunkovic, O. Pavlovic, Z. Paunovic.** The significant increase in incidence of Graves' disease in eastern Serbia during the civil war in the former Yugoslavia (1992 to 1995). *Thyroid*, 8, 1998, 1, 37-41.

33. **Tomer, Y.** Hepatitis C and interferon induced thyroiditis. *J. Autoimmun.*, 34, 2010, 3, J322-6.

34. **Weetman, A.P.** The Genetics of autoimmune thyroid diseases. – In: *The Thyroid and autoimmunity*, Wiersinga, W.M., et al. (Eds.). *Thieme Verlag, Berlin*, 2006, pp. 54-60.

35. **Weetman, A.P.** Immunity, thyroid function and pregnancy: molecular mechanisms. *Nat. Rev. Endocrinol.*, 6, 2010, 6, 311-8.

36. **Zaletel, K., B. Krhin, S. Gaberscek, et al.** Association of CT60 cytotoxic T lymphocyte antigen-4 gene polymorphism with thyroid autoantibody production in patients with Hashimoto's and postpartum thyroiditis. *Clin. Exp. Immunol.*, 161, 2010, 1, 41-7.

37. **Zaletel, K., S. Gaberscek.** Hashimoto's Thyroiditis: From genes to the disease. *Curr. Genomics*, 12, 2011, 8, 576-588.

#### АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Проф. д-р Михаил Боянов  
Клиника по ендокринология, УМБАЛ  
„Александровска“, Ул. Г. Софийски 1,  
София 1431  
Факс: (02) 9230 779 електронен адрес:  
boyanov@alexandrovaska-hospital.bg

#### ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Prof. Dr. Mihail Boyanov  
Endocrinology Clinic, University Hospital Alexan-  
drovska, 1 G. Sofiiski str., Sofia 1431  
Fax: (02) 9230 779  
E-mail: boyanov@alexandrovaska-hospital.bg

# X Национален конгрес по ендокринология

11-14 април 2013 година, Новотел Пловдив

Ръководството на Българско дружество по ендокринология  
ще организира X Национален конгрес по ендокринология  
11-14 април 2013 година в Новотел-Пловдив

Очакваме известни гост-лектори от САЩ – Prof. Ralf DeFronzo,  
Австралия – Prof. Ego Seeman, Италия – Prof. Rosella Elisei.

Научната програма ще включва теми от всички области на ендокринологията.  
Ще се представят и обсъдят последните Препоръки от различни области на  
ендокринологията.

**Краен срок за резюмета: 20. 02. 2013 г.**

#### Такса правоучастие в Конгреса:

За членове на БДЕ, регистрирани със съответен талон от списание  
Ендокринология 2004, IX, 2, 47

- регистрация по банков път до 31. 03. 2013 – 30,00 лева
- регистрация на място – 45,00 лева
- за членове на БДЕ специализанти, докторанти – 15,00 респ. 22 лева

#### за не-членове на БДЕ

- регистрация по банков път до 31. 03. 2013 – 250,00 лева
- регистрация на място – 350,00 лева

**Членски внос за БДЕ за 2013 г.** – 50,00 лева за специалист (25,00 лв.  
за специализанти, докторанти)

- членове на БДЕ над 70 годишна възраст са освободени от такса правоучастие

**Банков превод:** за Българско дружество по ендокринология БУЛБАНК – клон  
Централен, София 1000, пл. Света Неделя 7, Банков код/BIC: UNCRBGSF  
IBAN: BG06UNCR 7630 1076 2549 99

**Превежда:** име и ЕГН на участника, Е / ДКЦ...  
**За справки:** [www.endo-bg.com](http://www.endo-bg.com)

11-14 април 2013 година в Новотел-Пловдив



[www.endo-bg.com](http://www.endo-bg.com)

Българско дружество  
по ендокринология

X Национален  
конгрес по  
ендокринология  
11-14 април 2013

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

**Адрес на редакционната колегия:**

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

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

**Editorial Board Address for Correspondence:**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Структурата на статиите трябва да отговаря на следните изисквания:

#### **Титулна страница**

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

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

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

#### **Основен текст на статията**

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

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

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

#### **Илюстрации и таблици**

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

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

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

#### **Title page**

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

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

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

#### **Illustrations**

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

#### **References**

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

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

### **Книгопис**

Книгописът се представя на отделен лист. Броят на цитираните източници е препоръчително да не надхвърля 15 (за обзорите до 30), като 2/3 от тях да бъдат от последните 5 години. Броят на цитираните български автори не трябва да е по-малък от 15-20% от общия брой цитирания. Подреждането става по азбучен ред (първо на кирилица, после на латиница), като след поредния номер се отбелязва фамилното име на първия автор, след това инициалите му; всички останали автори се посочват с инициалите, последва ни от фамилното име (в обратен ред). Следва цялото заглавие на цитираната статия, след него – заглавието на списанието (или общоприетото му съкращение), том, година, брой на книжката, началната и крайната страница. Глави (раздели) от книги се изписват по аналогичен начин, като след автора и заглавието на главата (раздела) се отбелязват пълното заглавие на книгата, имената на редакторите (в скоби), издателството, градът и годината на издаване, началната и крайната страница.

### **Примери:**

#### **Статия от списание:**

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

#### **Глава (раздел) от книга:**

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

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

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

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

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

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

### **Examples**

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

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

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

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

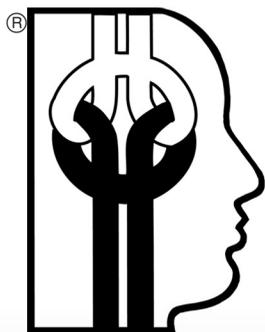
### **Submission of manuscripts**

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

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

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

# ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGIA



Списание  
на Българското дружество  
по ендокринология  
към СМД в България

Journal  
of the Bulgarian Society  
of Endocrinology  
(BSE)

*Главен редактор*  
Проф. Боян ЛОЗАНОВ

*Научен секретар*  
Р. КОВАЧЕВА

*Редактор на английски*  
Д-р Александър ШИНКОВ

*Отговорен редактор*  
Румен НИНОВ

© *Първа корица и графичен дизайн*  
Румен НИНОВ

*Editor-in-chief*  
Prof. Bojan LOZANOV

*Scientific secretary*  
R. KOVATCEVA

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

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

- SCOPUS Elsevier Bibliographic Databases (from 2001)
- EMBASE
- Bulgarian Citation Index (from 1996)

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