

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGIA

Списание
на Българското дружество
по ендокринология
(БДЕ)

Journal
of the Bulgarian Society
of Endocrinology
(BSE)

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

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

Редакционна колегия:

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

Editorial Board:

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

Редакционен съвет:

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

Advisory Board:

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

Международен научен съвет:

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

International Scientific Board:

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

Списанието се индексира от/The journal is indexed by:

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

Списание

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

том XVII, книжка 3, 2012

Съдържание

Оригинални статии

- Борисова А-М, Шинков А, Влахов Й, Даковска Л, Тодоров Т, Свиначков Д, Касабова Л.**
Честота на дефицит, недостатъчност и достатъчност на витамин D в българска популация
≥ 20-80 години 122
- Борисова А-М, Шинков А, Влахов Й, Даковска Л, Тодоров Т, Свиначков Д, Касабова Л.**
Определяне на оптималното ниво на 25(OH)D в България 135
- Борисова А-М, Шинков А, Влахов Й, Даковска Л, Тодоров Т, Свиначков Д, Касабова Л.**
Сравнителен анализ на разпространението на дефицит и недостатъчност на витамин D в
различни населени места в България 143
- Борисова А-М, Шинков А, Влахов Й, Даковска Л, Тодоров Т, Свиначков Д, Касабова Л.**
Честота на дефицит на витамин D сред лицата с наднормено тегло и затлъстяване 158

Обзори

- Боян Лозанов**
Диабетна кардиомиопатия – патофизиология и клинично значение 167

Хроника 174

Указания за авторите 175

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 XVII, number 3, 2012

Contents

Originale articles

Borissova AM, Shinkov A, Vlahov J, Dakovska L, Todorov T, Svinarov D, Kassabova L.

Frequency of Deficiency, Insufficiency and Sufficiency of Vitamin D in Bulgarian Population
(≥ 20-80 years old)122

Borissova AM, Shinkov A, Vlahov J, Dakovska L, Todorov T, Svinarov D, Kassabova L.

Determination of the Optimal Level of 25(OH)D in the Bulgarian Population 135

Borissova AM, Shinkov A, Vlahov J, Dakovska L, Todorov T, Svinarov D, Kassabova L.

Comparative Analysis on Distribution of Deficiency and Insufficiency of Vitamin D in Different Types Living
Places in Bulgaria 143

Borissova AM, Shinkov A, Vlahov J, Dakovska L, Todorov T, Svinarov D, Kassabova L.

Frequency of Vitamin D Deficiency in Subjects with Overweight and Obesity..... 158

Reviews

Boyan Lozanov

Diabetic Cardiomyopathy – Pathophysiology and Clinical Implications 167

Chronicle 174

Instructions to Authors 175

Editorial Board: Clinical Center of Endocrinology,

2, Zdrave Str., 1431 Sofia, Bulgaria;

Tel (+0359) 2-895 6001; Fax C 2-987 4145; Mobil (+0359) 888 680 343 Lozanov,

Assoc. Prof. R. Kovatcheva – Sci. Secretary (GSM 0898/60 86 02)

Честота на дефицит, недостатъчност и достатъчност на витамин D в българска популация $\geq 20-80$ години

Борисова А-М, Шинков А, Влахов Й, Даковска Л, Тодоров Т, *Свинаров Д,*Касабова Л.
Клиника по тиреоидни и метаболитни костни заболявания, МУ, София;
*Централна лаборатория по Клинична фармакология, Александровска болница, МУ, София

Frequency of Deficiency, Insufficiency and Sufficiency of Vitamin D in Bulgarian Population ($\geq 20-80$ years old)

Borissova A-M, Shinkov A, Vlahov J, Dakovska L, Todorov T, *Svinarov D,*Kassabova L.
Department of Thyroid and Bone Mineral Diseases, Medical University-Sofia; * Central Laboratory of Therapeutic Drug Management and Clinical Pharmacology, Alexander University Hospital, Medical University – Sofia

Резюме

Прегледът на статуса на витамин D в света дава следните особености:

1. широко разпространение на хиповитаминоза D в света;
2. значителни вариации в степента на хиповитаминоза D в отделните райони;
3. значими клинични проблеми в много части на света, създадени от хиповитаминоза D.

Целта на настоящото проучване бе да се проведе скрининг сред българското население $\geq 20-80$ годишна възраст относно честотата на дефицит и недостатъчност на витамин D, да се определи популационното средно ниво на витамин D, както и нивото на витамин D по възрастов и полов признак.

Abstract

A worldwide review of vitamin D status offers the following features:

1. Wide distribution of hypovitaminosis D in the world;
2. Significant variations in the degree of hypovitaminosis D in various areas;
3. Significant clinical problems created by hypovitaminosis D in many parts of the world.

The purpose of this study was to conduct screening among the Bulgarian population 20-80 years of age on the frequency of deficiency and insufficiency of vitamin D, to determine the population average level of vitamin D, and vitamin D levels by age and sex.

Material and methods

Data for this cross-sectional study were obtained from a Bulgarian multicenter study conducted

Материал и метод: В това проучване (по характер cross-sectional) са включени 12 български града и прилежащи села, общо 2032 лица – 1076 жени (53%) и 956 мъже (47%), на средна възраст $49,30 \pm 14,75$ г. (≥ 20 -80 г.) и разпределени в три възрастови групи: млада (≥ 20 -44 години) – 894 лица; средна възраст (45-59 години) – 534 лица; трета възраст (≥ 60 години) – 604 лица. Венозна кръв за изследване на 25(OH)D [валидиран LC-MS/MS method] е вземана сутрин до 9,00 часа.

Резултати: Средното популационно ниво на 25(OH)D в България е $38,75$ nmol/l (95% CI: $38,00 \div 39,49$). Мъжете имат значимо по-високо средно ниво на витамин D в сравнение с жените [$41,51$ nmol/l (95% CI: $40,45 \div 42,56$) срещу $36,29$ nmol/l (95% CI: $35,27 \div 37,32$), $p < 0,05$]. Не се установява значима разлика в средното ниво на витамин D между трите възрастови групи.

За цялата изследвана група честотата на дефицит на витамин D е 21,3%, на недостатъчност – 54,5% и на достатъчност – едва 24,2%. Общо 75,8% от изследваните имат ниво на 25(OH)D под желаната стойност ≥ 50 nmol/l, т.е. голяма част от населението в страната се намира в състояние на дефицит или недостатъчност на витамин D. Дефицит на витамин D е налице значимо по-често при жените (26,9%) в сравнение с общата популация (21,3%), $p < 0,001$ и в сравнение с мъжете (15,1%), $p < 0,001$. Не се установи значима разлика в честотата на дефицит на витамин D при сравнение между трите възрастови групи.

Извод: Дефицитът на витамин D е приоритет на женския пол в българската популация. Статусът на витамин D в нашата страна е много лош и този здравен проблем е силно подценяван.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: дефицит и недостатъчност на витамин D, мъже и жени, три възрастови групи

from January to February 2012 which includes 12 Bulgarian cities and adjoining villages, a total of 2032 persons – 1076 women (53%) and 956 men (47%), mean age $49,30 \pm 14,75$ (20-80) and divided into three age groups: young (20-44 years) – 894 persons, middle age (45-59 years) – 534 persons, seniors (≥ 60 years) – 604 persons. Venous blood for testing, 25(OH)D [a validated LC-MS/MS method] was taken from 7,00 am to 9,00 am.

Results

The mean population level of 25(OH)D in Bulgaria was $38,75$ nmol/l (95% CI: $38,00 \div 39,49$). Men had significantly higher average levels of vitamin D than women [$41,51$ nmol/l (95% CI: $40,45 \div 42,56$) against $36,29$ nmol/l (95% CI: $35,27 \div 37,32$), [$p < 0,05$]. No significant difference was found in mean levels of vitamin D among the three age groups.

For the entire group studied the incidence of vitamin D deficiency was 21,3%, 54,5% of vitamin D insufficiency, and only 24,2% of vitamin D sufficiency. A total of 75,8% of those surveyed have a level of 25(OH)D below the desired value ≥ 50 nmol/l, ie the majority of Bulgarian population has a deficit or insufficiency of vitamin D. Deficiency of vitamin D was significantly more common in women (26,9%) than in the general population (21,3%) [$p < 0,001$], and in comparison with men (15,1%) [$p < 0,001$]. No significant differences in the incidence of vitamin D deficiency were observed in comparing the three age groups.

Conclusion

Vitamin D deficiency is mainly observed in the Bulgarian female population. Vitamin D status in Bulgaria is worrying and this health problem is greatly underestimated.

KEY WORDS: vitamin D deficiency and insufficiency, men and women, three age groups

В много страни са проведени системни изследвания върху популационния статус на витамин D или върху отделни рискови групи от населението. Данните от повечето от тях са тревожни, тъй като се установява твърде често висок процент на дефицит и недостатъчност на витамин D сред общата популация – от 53,4% в Южна Америка до 81,8% в Средния Изток (18). Прегледът на този проблем в шест континента дава следните особености:

1. широко разпространение на хиповитаминоза D в света;

2. значителни вариации в степента на хиповитаминоза D в отделните райони;

3. значими клинични проблеми в много части на света, създадени от хиповитаминоза D.

Прави впечатление, че в Средния Изток и в Африка е най-голяма честота на рахит и хиповитаминоза D (21), въпреки голямото слънчево греене (15°-35°N). Този факт до голяма степен се обяснява с:

о традиционното облекло, което покрива цялото тяло

о ограниченото излагане на слънце

о тъмната кожа

о замърсения въздух

о урбанизация на населението

о приложението на фотозащитни кремове

о продължително кърмене без суплементация с витамин D

В зависимост от приетото ниво за достатъчност [серумно ниво на 25(OH)D от 50 или 75 nmol/l] размерът на витамин D за недостатъчност е висока или много висока в Европа. Прави впечатление, че в страните от Южна Европа дефицитът на витамин D е по-чест, отколкото в Северна Европа (при cut-off <25 nmol/l). Рисковите групи са основно възрастни, институционализирани лица и погростващи. В проучването European Action on Nutrition and Health-Survey (EURONUT-SENECA) (8) при свободно живеещи по-възрастни лица се установява средно серумно ниво на 25(OH)D в Южна

Европа 20-30 nmol/l и в Северна Европа – 40-50 nmol/l. Причините за тези необичайни различия се търсят в голямата консумация на рибено масло и черен гроб от треска (400IU или 10 µg витамин D/дневно) в Северна Европа, в по-изразените навици на северняците „да търсят слънцето“ и в по-бялата им кожа, в която се синтезира повече витамин D. В същото време живеещите в Южна Европа обичайно избягват слънцето и имат по-пигментирана кожа. Така при едно и също излагане на слънце, южняците произвеждат по-малко количество витамин D в кожата си (30). Freisling H. et al. (2010) (10) установяват най-нисък прием на витамин D в Италия и най-висок в Швеция и Норвегия, а в European Nutrition and Health Report II (32) се констатира, че приемът на витамин D сред мъжете е най-нисък в Испания (<2µg/дневно), около 3-4 µg/дневно в Великобритания, Германия, Дания, Ирландия, Холандия и достига 11 µg/дневно в Швеция, Финландия и Норвегия. Приемът на витамин D сред жените е по-нисък в почти всички страни (32).

Витамин D играе ключова роля за скелетното здраве, но също така има отношение и към сърдечносъдовия статус, диабета, раковите и аутоимунни заболявания (6). Ниското ниво на витамин D повишава риска от сърдечносъдови заболявания (24), диабет (4), ракови заболявания (14), аутоимунни заболявания (23).

Ниското ниво на витамин D е свързано и с повишена смъртност. Проучени са 18 независими рандомизирани контролирани проучвания с 57 311 участници и за период от 5,7 години са отчетени 4777 случая на смърт. Релативният риск от смърт от всяка причина е 0,93 (95%CI: 0,87-0,99). Приемът на обичайни дози витамин D намалява общата смъртност (2).

Много спорове има около класификацията на статуса на витамин D. Последният Консенсус препоръчва според нивото на 25(OH)D състоянията да се делят на три нива: дефицит x- <30 nmol/l; недостатъчност – 30-50 nmol/l и достатъчност – >50nmol/l (7,11).

Серумно ниво на 25(OH)D <50 pmol/l се разглежда като индикатор за дефицит на витамин D в широк смисъл. Тежък дефицит на витамин D се приема при праг <25 pmol/l, а недостатъчност на витамин D при серумно ниво в границите 25–49 pmol/l (15). В изнесените данни от Bischoff-Ferrari HA. на Консенсусната конференция (Bergmeier Conference) от 5-7 март 2012 г. в Eibsee, Germany (3) освен посочените по-горе индикатори за недостатъчност и тежък дефицит се приема за ниво на достатъчност >50 pmol/l за този метаболит на витамин D.

Имайки предвид, че редица проучвания от различни части на света са дефинирали тежък дефицит на витамин D <25 pmol/l, то за удобство при сравнителния анализ на настоящите резултати, и ние приехме този cut-off за тежък дефицит на витамин D. По този начин настоящите резултати стават съпоставими с проведени изследвания в други страни и това дава възможност да се оцени тежестта на проблема и в българската популация.

Нивото за недостатъчност на витамин D е <50 pmol/l и е специфично определено за българската популация по общоприетите в света правила в предшестващо наше проучване върху същата кохорта. Това ниво също съответства на приетия cut-off за недостатъчност на 25(OH)D в света според Консенсуса от март 2012 година (3).

Целта на настоящото проучване бе да се проведе скрининг сред българското население ≥ 20 -80 годишна възраст относно честотата на дефицит и недостатъчност на витамин D, както и да се определи популационното средно ниво на витамин D респ. медиана и нивото на витамин D по възрастов и полов признак.

Материал и методи

Данните за това проучване са получени от българско мултицентрово проучване на Българско дружество по ендокринология, януари-февруари 2012 година. Проучването включва 12 български града, общо

2032 лица – жени и мъже на възраст ≥ 20 години, които са поканени за участие със специално подготвено писмо-обръщение. Всички отзовали се най-напред попълниха въпросник, който включваше: демографски данни, настоящият здравен статус, минали заболявания, фамилност с основни хронични заболявания (хипертония, диабет, тиреоидни заболявания, бъбречни заболявания), лечение в миналото и настоящото, фрактури, прием на някакъв препарат с витамин D, менструален статус, тютюнопушене.

Проучването по същество е cross-sectional. Най-напред участниците се запознаха с характера на изследванията и подписаха Информирано съгласие, което предварително бе разгледано и утвърдено от местната Етична комисия. Участниците самостоятелно попълниха въпросник, а член от изследователския екип измери всеки участник – ръст, тегло и артериално налягане в седнало положение след минимум 5 минути покой. На участниците от всички 12 града е взета кръв на гладно от 7,00 до 9,00 часа сутрин.

Лабораторни методи

Определянето на 25-Hydroxyvitamin D (25D) се извършваше с валидиран LC-MS/MS method след екстракция с хексан, използване на d325D₃ за вътрешен стандарт, C18 аналитична колона, положителна електроспрей-ионизация и проследяване на йонната реакция при следните m/z преходи: 401→383 за 25D₃, 413→395 за 25D₂ и 404→386 за d325D₃. Методът беше валидиран съгласно критериите на FDA с документирани селективност и ефект на матрицата, точност и възпроизводимост 7,5%; екстрационен добив 57-73%; линейна област 3,0-300,0 pmol/L, R²>0,99, стабилност при замразяване и размразяване за три цикъла от 24 ч, постпрепаративна стабилност 96 h на 10°C, краткосрочна стабилност 24 ч на тъмно и 2 ч на светло; стабилност в разтвор и в плазма 5 days на 4-8°C, и 99 days на -20°C (9).

Статистически анализ на данните

Статистическите обработки са направени със SPSS 13,0. Извършен е описателен анализ с помощта на групировки по един или няколко признака, както и диагностичен анализ за оценка на наличието на статистически значими ефекти чрез проверка на статистически хипотези относно наличие на определена връзка и разлика между средни аритметични, както и хипотези относно ефекти на променливи, мерени на слаби скали.

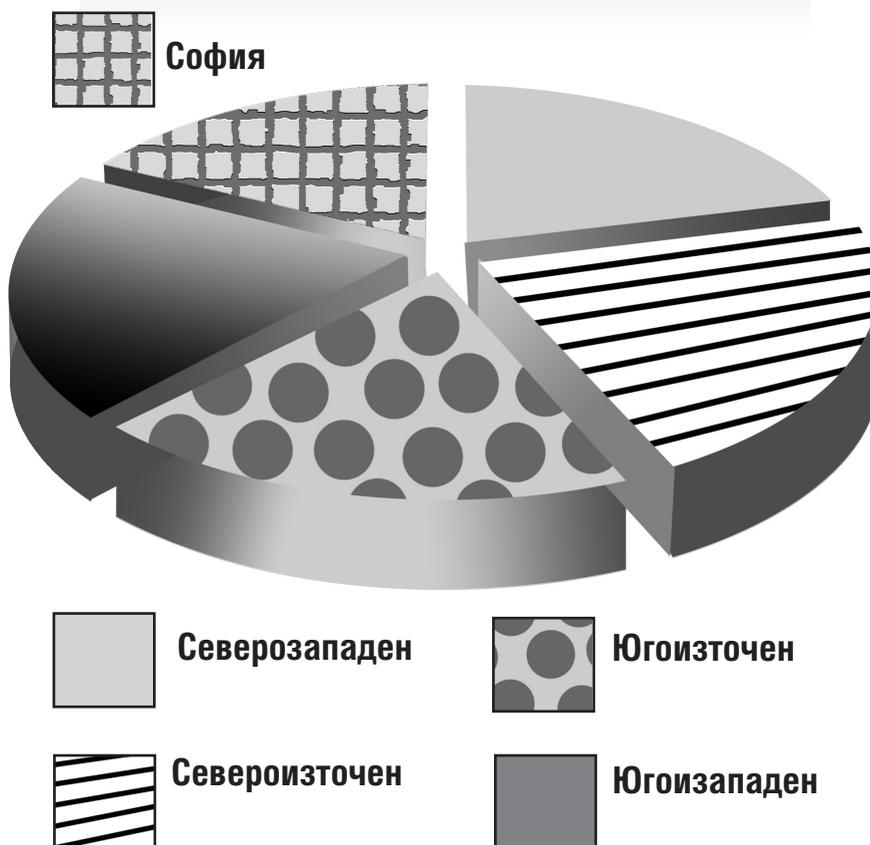
За оценка на нивото на значимост на определени емпирични характеристики се използват базирани на предположения относно разпределението на тестваните признаци нива. Като гранична стойност за равнището на значимост се приема 0,05, освен ако не е изрично отбелязана друга стойност.

Резултати

Описание на участниците

Изследвани са през януари-февруари 2012 година 2032 лица от 5 основни географски региона на страната, разположени от 41° до 44° северна ширина – Северозападен (Видин, Дунавци, Монтана, Троян и прилежащите им села), Североизточен

Брой изследвани по региони



Фигура 1. Изследвани региони в страната: Северозападен (431 лица, 21,2%); Североизточен (454 лица, 22,3%); Югоизточен (384 лица, 18,9%); Югозападен (406 лица, 20%); София (357 лица, 17,6%).

Figure 1. Study regions in the country: Nord-West (431 subjects, 21,2%); Nord-East (454 subjects, 22,3%); South-East (384 subjects, 18,9%), South-West (406 subjects, 20%); Sofia (357 subjects, 17,6%).

(Добрич, Русе, Бяла и прилежащите им села), Югоизточен (Сливен, Стара Загора и прилежащите им села), Югозападен (Благоевград, Сангански и прилежащите им села) и София (централен-западен), фигура 1. Броят на изследваните лица в тези региони следваше разпределението на населението в страната според преброяването на Националния статистически институт – 72,5% живеят в градовете и 26,5% – в селата (1), таблица 1.

Таблица 1. Разпределение на участниците според местоживеенето
Table 1. Distribution of participants according place of living

| Населено място/Place of living | Брой изследвани лица/ Number of participants | % |
|--------------------------------|---|------|
| Областен град/ Town | 964 | 47,4 |
| Малък град/Small town | 467 | 23,0 |
| Дом за стари хора/Institution | 66 | 3,2 |
| Села/Village | 535 | 26,3 |

Изследваните лица бяха разпределени по пол и възрастови групи според последното пребояване на населението 01-28 февруари 2011 година (1). Включените 1076 жени (53%) и 956 мъже (47%), на средна възраст $49,30 \pm 14,75$ години ($\geq 20-80$ г) бяха разпределени в три възрастови групи: млада ($\geq 20-44$ години) – 894 лица; средна възраст (45-59 години) – 534 лица; трета възраст (≥ 60 години) – 604 лица, таблица 2.

Таблица 2. Разпределение по пол и възраст на участниците
Table 2. Distribution of participants according sex and age

| Възрастова група Age group | Брой жени Number of women | % | Брой мъже Number of men | % | Брой-общо Total number | % |
|-------------------------------|------------------------------|------|----------------------------|------|---------------------------|------|
| $\geq 20-44$ г/у | 446 | 41,4 | 448 | 46,9 | 894 | 44,0 |
| 45-59 г/у | 281 | 26,1 | 253 | 26,5 | 534 | 26,3 |
| ≥ 60 г/у | 349 | 32,4 | 255 | 26,7 | 604 | 29,7 |

Статус на витамин D

В таблица 3 са представени данните за средното ниво на витамин D общо за популацията, както и поотделно средно за жени и мъже. Мъжете имат значимо по-високо средно ниво на витамин D в сравнение с жените ($p < 0,05$).

Таблица 3. Средно ниво и медиана на витамин D в популацията, при жени и мъже
Table 3. Mean level and mediana of vitamin D total in population and in two sex

| Група/ ниво на витамин D/ Group/level of vitamin D | Средно ниво (nmol/l)/ Mean level (nmol/l) | 95% Интервал на доверителност за средната стойност/ 95% Confidence Interval for Mean | Медиана Median (nmol/l) |
|--|--|--|----------------------------|
| Общо за популацията Total population (n=2016) | 38,753 | $38,0095 \pm 39,4965$ | 37,5 |
| Общо – жени Women (n=1068) | 36,298 | $35,272 \pm 37,325$ | 34,35 |
| Общо – мъже/Men (n=948) | 41,5125 | $40,4597 \pm 42,5654$ | 40,60 |

Не се установява значима разлика в средното ниво на витамин D между трите възрастови групи, въпреки че при лицата ≥ 60 години нивото му е по-ниско в сравнение с младата възрастова група ($\geq 20-44$ г), NS, таблица 4.

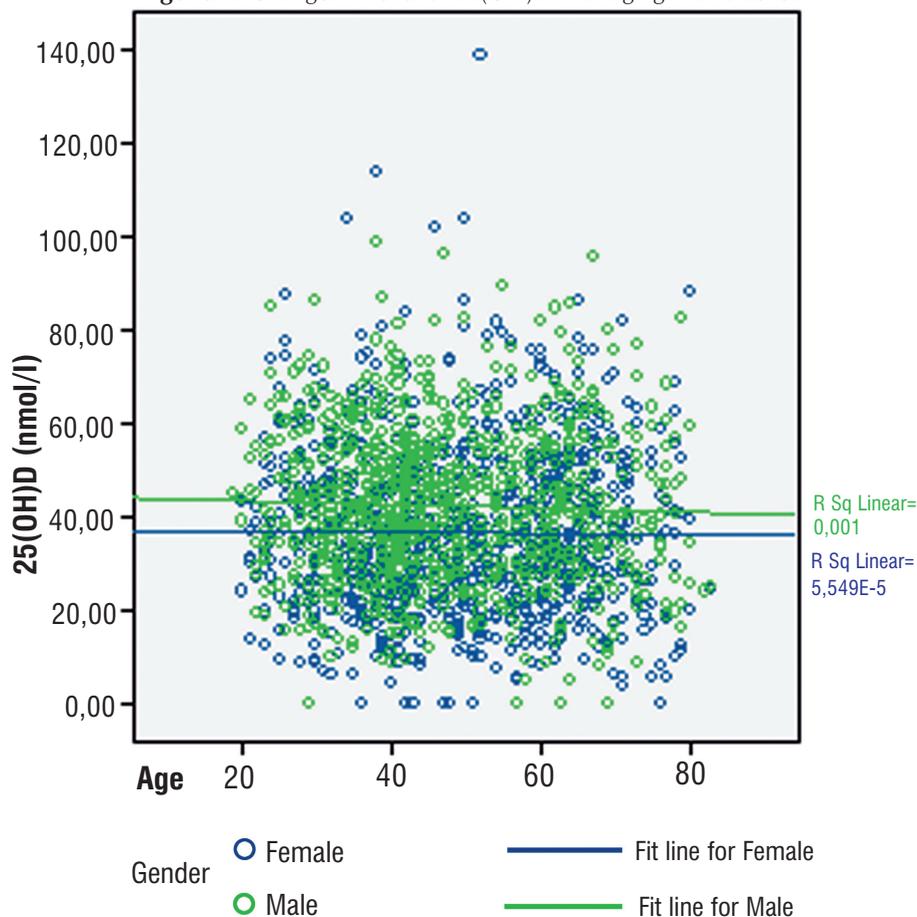
Таблица 4. Средно ниво на витамин D в трите възрастови групи

Table 4. Mean level of vitamin D in three age groups

| Ниво на витамин D по възрастови групи в популацията Level of vitamin D in age groups of population (n=2016) | Средно ниво Mean level | 95% Интервал на доверителност за средната стойност/ 95% Confidence Interval for Mean | Медиана Median (nmol/l) |
|--|---------------------------|---|----------------------------|
| $\geq 20-44$ г/у (n=891) | 39,4674 | 38,4050 ÷ 40,5298 | 38,50 |
| 45-59 г/у (n=529) | 38,9543 | 37,4712 ÷ 40,4374 | 37,40 |
| ≥ 60 г/у (n=596) | 37,51 | 36,0770 ÷ 38,9558 | 36,30 |

Фигура 2. Промени с нивото на 25(OH)D с напредване на възрастта в двата пола

Figure 2. Changes in level of 25(OH)D with aging in two sexes



На фигура 2 е представено постепенното снижение в нивото на 25(OH)D с напредване на възрастта поотделно за двата пола. Прави впечатление, че при мъжете снижението е малко по-стръмно, отколкото при жените, при които дори може да се каже, че почти не се отбелязва съществена промяна в нивото на 25(OH)D с напредване на възрастта (фигура 2).

За цялата изследвана група честотата на дефицит на витамин D е 21,3%, на недостатъчност – 54,5% и на достатъчност – едва 24,2%. Общо 75,8% от изследваните имат ниво на 25(OH)D под желаната стойност ≥ 50 nmol/l, т.е. голяма част от населението в страната се намира в състояние на дефицит или недостатъчност на витамин D (таблица 5).

Таблица 5. Честота на дефицит, недостатъчност и достатъчност на витамин D общо и поотделно при жени и мъже

Table 5. Frequency of deficiency, insufficiency and sufficiency of vitamin D total and separately in women and men

| Група / Ниво на 25(ОН)D Group/Level of 25(ОН)D | <24,99 nmol/l | 25,00-49,99 nmol/l | ≥50,00 nmol/l | Общо/Total |
|---|--------------------|---------------------|--------------------|------------|
| Общ брой участници/ Total number of participants (n=2016) | 430 | 1098 | 488 | 2016 |
| % в групата от 2016 лица % in the group of 2016 subjects | 21,3% | 54,5% | 24,2% | 100% |
| Жени/Women (n=1068) | 287 | 574 | 207 | 1068 |
| % в групата от 1068 жени % in the group of 1068 women | 26,9% | 53,7% | 19,4% | 100% |
| % в групата от 430/1098/488 лица с дефицит/недостатъчност или достатъчност % in the group of 430/1098/488 subjects with deficiency/ insufficiency or sufficiency | 66,7% (287/430) | 52,3% (574/1098) | 42,4% (207/488) | 53% |
| % в групата от 2016 лица % in the group of 2016 subjects | 14,2% | 28,5% | 10,3% | 53% |
| Мъже/Men (n=948) | 143 | 524 | 281 | 948 |
| % в групата от 948 мъже % in the group of 948 men | 15,1% | 55,3% | 29,6% | 100% |
| % в групата от 430/1098/488 лица с дефицит/недостатъчност или достатъчност % in the group of 430/1098/488 subjects with deficiency/ insufficiency or sufficiency | 33,3% (143/430) | 47,7% (524/1098) | 57,6% (281/488) | 47% |
| % в групата от 2016 лица % in the group of 2016 subjects | 7,1% | 26,0% | 13,9% | 47% |

Две трети от лицата с тежък дефицит на витамин D [25(ОН)D <25 nmol/l] са жени. Дефицит на витамин D е налице значимо по-често при жените (26,9%) в сравнение с общата популация (21,3%), $p < 0,001$ и в сравнение с мъжете (15,1%), $p < 0,001$.

В същото време честотата на тежкия дефицит на витамин D е значимо по-ниска при мъжете (15,1%) спрямо общата популация (21,3%), $p < 0,001$.

Честотата на недостатъчност на витамин D е идентична при двата пола, както и в

общата популация (52,3%, 55,3% и 54,5%, NS). При 19,4% от жените е налице достатъчност на витамин D, докато при мъжете тя е 29,6%, $p < 0,01$.

Не се установи значима разлика в честотата на дефицит на витамин D при сравнение трите възрастови групи (младите лица ($\geq 20-44$ г), средната възраст (45-59г) и възрастните (≥ 60 г) – 19,1%, 21,2% респ. 24,8%, както между тях, така и при сравнение със средната стойност за общата популация – 21,3%, NS (таблица 6).

Общо дефицит и недостатъчност на витамин D (взети заедно) е налице при 75,8% от младите лица ($\geq 20-44$ г), 76,4% от лицата на средна възраст (45-59г), 75,3% от лицата от третата възраст (≥ 60 г), NS.

В младата и средна възраст честотата на дефицита на витамин D при жените е двойно по-висока в сравнение с мъжете. В третата възраст честотата на дефицита на витамин D при мъжете доближава този при жените (20,2% срещу 28,2%, NS), табл. 7.

Достатъчността на витамин D е също идентична в трите възрастови групи – 24,2%, 23,6%, 24,7% и респ. средно за популацията – 24,2%. При сравнение на честотата на достатъчност на витамин D като процент от всички изследвани ($n=2016$), 10,7% от младите лица имат достатъчно ниво срещу 6,2% при средната възраст и 7,3% от третата възраст (≥ 60 г), NS.

Обсъждане

Въпреки че 1,25(OH)D е биологично ак-

тивната „хормонална“ форма на витамин D, много негови ефекти корелират по-добре с нивото на циркулиращия 25(OH)D. Това може да се дължи на екстрацелуларното наличие на 1 α -hydroxylase в много тъкани, което води до интрацелуларно формиране на 1,25(OH)D. Ето защо изследователите се фокусират само върху определяне нивото на 25(OH)D (16).

Определянето на популационния статус на витамин D е трудна задача. В повечето проучвания в света като критерий за дефиниране на хиповитаминоза D е прието серумно ниво на 25(OH)D < 50 pmol/l. Проучвания се правят често в по-малки компактни групи с близка възраст, идентичен начин на живот и влияние на идентични фактори от околната среда (климат, урбанизация, замърсеност на въздуха, начин на обличане, хранене). В едни случаи задачата е да се проучи ролята на социалните фактори, а друг път задачата е да се проучи ролята на местоживеенето (25).

В настоящото проучване ние се съсредоточихме върху две задачи: 1. определяне на общото популационно средно ниво на витамин D и отделно за двата пола; 2. определяне честотата на дефицит, недостатъчност и достатъчност на витамин D общо за популацията и отделно за двата пола, както и за определените три възрастови групи от населението.

И така средното популационно ниво на 25(OH)D в България е 38,75 pmol/l (95% CI: 38,00 ÷ 39,49). Медианата в серумната кон-

Таблица 7. Честота на дефицита на витамин D в трите възрастови групи отделно при жени и мъже
Table 7. Frequency of deficiency of vitamin D in three age groups for women and men separately

| Пол/Sex Възрастова група/ Age group | $\geq 20-44$ г/ у | 45-59 г/ у | ≥ 60 г / у | Общо/Total |
|---|-------------------|-----------------|-----------------|------------------|
| Жени/Women | 24,8% (n=110) | 28,5% (n=79) | 28,2% (n=98) | 26,9% (n=287) |
| Мъже/Men | 13,4% (n=60) | 13,1% (n=33) | 20,2% (n=50) | 15,1% (n=143) |

Таблица 6. Честота на дефицит, недостатъчност и достатъчност на витамин D в трите възрастови групи

Table 6. Frequency of deficiency, insufficiency and sufficiency of vitamin D in three age groups

| Група / Ниво на 25(OH)D Group/Level of 25(OH)D | Дефицит/ Deficiency <24,99 nmol/l | Недостатъч- ност/Insufficiency 25,00-49,99 nmol/l | Достатъчност /Sufficiency ≥50,00 nmol/l | Общо/ Total |
|--|---|--|---|----------------|
| Общ брой участници (n=2016)/ Total number participants (n=2016) | 430 | 1098 | 488 | 2016 |
| % в групата от 2016 лица/ % in group of 2016 subjects | 21,3% | 54,5% | 24,2% | 100% |
| ≥20-44 години (n=891)/ ≥20-44 y (n=891) | 170 | 905 | 216 | 891 |
| % в групата от 891 лица % in group of 891 subjects | 19,1% | 56,7% | 24,2% | 100% |
| % в групата от 430/1098/488 лица с дефицит, недостатъчност или достатъчност/ % in group of 430/1098/488 subjects with deficiency, insufficiency or sufficiency of vitamin D | 39,5% (170/430) | 46,0% (905/1098) | 44,3% (216/488) | 44,2% |
| % от всички 2016 участници % of all 2016 participants | 8,4% | 25,0% | 10,7% | 44,2% |
| 45-59 години (n=529)/ 45-59 y (n=529) | 112 | 292 | 125 | 529 |
| % в групата от 529 лица % in group of 529 subjects | 21,2% | 55,2% | 23,6% | 100% |
| % в групата от 430/1098/488 лица с дефицит/недостатъчност или достатъчност/ % in group of 430/1098/488 subjects with deficiency, insufficiency or sufficiency of vitamin D | 26,0% (112/430) | 26,6% (292/1098) | 25,6% (125/488) | 26,2% |
| % от всички 2016 участници/ % of all 2016 participants | 5,6% | 14,5% | 6,2% | 26,2% |
| ≥60 години (n=596)/ ≥60 y (n=596) | 148 | 301 | 147 | 596 |
| % в групата от 596 лица/ % in group of 596 subjects | 24,8% | 50,5% | 24,7% | 100% |
| % в групата от 430/1098/488 лица с дефицит/недостатъчност или достатъчност/ % in group of 430/1098/488 subjects with deficiency, insufficiency or sufficiency of vitamin D | 34,4% (148/430) | 27,4% (301/1098) | 30,1% (147/488) | 29,6% |
| % от всички 2016 участници/ % of all 2016 participants | 7,3% | 14,9% | 7,3% | 29,6% |

центрация на 25(OH)D в нашето изследване е 37,5 nmol/l. Близък резултат има и в швейцарско проучване върху 3 276 лица (25-75 г), където медианата на 25(OH)D е 46 nmol/l (5).

С напредване на възрастта от една страна кожната продукция на витамин D намалява и от друга страна тези лица прекарват дълго време затворени в къщи. Ето защо възрастните лица имат ниско ниво на 25(OH)D в сравнение с младите лица от същия регион и при подобна оцветка на кожата (13). В нашето проучване изследваното средно ниво на витамин D в трите възрастови групи не даде значими разлики: за младата възраст (≥ 20 -44г) е 39,46 nmol/l [95%CI: 38,40 ÷ 40,52]; за средната възраст (45-59г) е 38,95 nmol/l [95%CI: 37,47 ÷ 40,43]; за третата възраст (≥ 60 г) е 37,51 nmol/l [95%CI: 36,07 ÷ 38,95]. Медианата в серумната концентрация на 25(OH)D показва тенденция за снижение с напредване на възрастта, но разликата отново не е значима (38,5 nmol/l срещу 37,4 nmol/l срещу 36,3 nmol/l, NS). В представената графика поотделно за двата пола обаче ясно се откроява при мъжете снижение в нивото на 25(OH)D с напредване на възрастта ($R^2=0,001$), докато при жените кривата почти не показва снижение. В цитираното по-горе швейцарско проучване също се показва, че нивата на 25(OH)D са сравнително стабилни т.е. с близки стойности в отделните възрастови групи. Подобни са данните и в другите европейски страни (20), в САЩ (19), както и в много райони на света (31).

При сравнение на честотата на дефицит и недостатъчност на витамин D (взети заедно) в нашето проучване се установява, че серумното ниво на 25(OH)D < 50 nmol/l е налице при 75,8% от младите лица (20-44г), 76,4% от лицата на средна възраст (45-59г), 75,3% от лицата от третата възраст (≥ 60 г). Разликата не е значима. Всички тези данни ни дават основание да заключим, че възрастта не се оказва силно значим фактор, който определя нивото на витамин D. Факторите на околната среда, както и местоживеенето вероятно са фактори с много по-голяма сила, което предстои да бъде

анализирано допълнително.

Полът е един от много силните фактори, които имат отношение към нивото на витамин D. В нашето проучване се установява, че мъжете имат значимо по-високо средно ниво на витамин D в сравнение с жените [41,51 nmol/l (95%CI: 40,45 ÷ 42,56) срещу 36,29 nmol/l [95%CI: 35,27 ÷ 37,32], $p < 0,05$). И в други проучвания се установява, че жените имат по-ниски нива в сравнение с мъжете. Различията между двата пола се дължат главно на различния начин на обличане според van Dam RM. et al. (2007) (29). Мъжете през горещите и слънчеви дни работят на открито значително разсъблечени, а жените работят главно в къщи на закрито и облеклото им покрива тялото. Но и други фактори допринасят за тази разлика между двата пола като например различният стил на живот, хранене, физическо натоварване, време прекарано на открито. В проучване на швейцарска популация се разглежда именно този феномен – живот главно на закрито. Авторите установяват, че при ограничаване на времето извън дома се стига до ниско ниво на витамин D (5).

За много изследователи (15,22,27) минималната необходима концентрация на 25(OH)D трябва да бъде 75 nmol/l, докато ИОМ (26) посочват концентрация от 50 nmol/l като достатъчна за 25(OH)D и с която се покриват нуждите най-малко на 97,5% от популацията. Дори и с по-консервативния cut-off на ИОМ от 50 nmol/l, недостатъчността на витамин D е широко разпространено състояние. Приблизително половината от общата популация в Европа има ниво на 25(OH)D под 50 nmol/l, а в някои групи като лицата в институции или мургавите лица много често има и много тежък дефицит на 25(OH)D < 25 nmol/l (21). В нашето проучване при 75,8% от изследваните серумното ниво на 25(OH)D е под желаната стойност от ≥ 50 nmol/l, т.е. голяма част от населението в страната се намира в състояние на дефицит или недостатъчност на витамин D. За цялата изследвана група честотата на тежък дефицит на витамин D е 21,3%, на недостатъч-

ност – 54,5% и на достатъчност – едва 24,2%. За сравнение може да се посочи и холандско продължително епидемиологично проучване върху детерминантите на остаряването при по-възрастни здрави лица - LASA (Longitudinal Aging Study Amsterdam). В тази холандска популация 48% от участниците имат серумно ниво на 25(OH)D <50 pmol/l (17). Нашето заключение при тези данни е, че статусът на витамин D в нашата страна е много лош и този здравен проблем е силно подценяван.

При сравнение между двата пола се установява, че няма разлика по отношение на недостатъчност на витамин D [25(OH)D 25-49,99 pmol/l] – 53,7% за жените срещу 55,3% за мъжете и срещу 54,5% общо за групата, NS. Значими се явяват разликите само по отношение на тежкия дефицит (25(OH)D <25 pmol/l) и по отношение на достатъчност на витамин D. Оказва се, че две трети от лицата с тежък дефицит на витамин D [25(OH)D <25 pmol/l] са жени. В сравнение с мъжете при жените тежкия дефицит на витамин D е значимо по-чест – 26,9% срещу 15,1%, $p < 0,001$, но е по-чест и в сравнение с общата популация – 26,9% срещу 21,3%, $p < 0,001$. В същото време честотата на тежкия дефицит на витамин D е значимо по-ниска при мъжете (15,1%) спрямо общата популация (21,3%), $p < 0,001$.

По отношение на достатъчност на витамин D мъжете вземат връх над жените – 29,6% срещу 19,4%, $p < 0,01$. Следователно категорично може да се заключи, че дефицитът на витамин D е приоритет на женския пол в българската популация.

Заключение:

Клинично хиповитаминоза D се проявява с рахит при децата и остеомалация при възрастните, което е свързано с мускулна слабост, склонност към падания и фрактури. Превенцията и лечението на хиповитаминоза D включва повишено излагане на ултравиолетова светлина (специално на слънце), по-добър хранителен прием на витамин D и суплементация орално с витамин D.

Практическият въпрос, който стои пред нас е: Каква да бъде субституиращата доза витамин D?

През 2008 г. Heaney RP. прави системен преглед на литературата и мета-регресионен анализ върху връзката между приемът на витамин D и серумното ниво на 25(OH)D и заключава, че прием на 1 000 International Units (IU) дневно е добър избор (12). Няколко години по-късно Работната група към Endocrine Society (USA) препоръчва дневен прием при възрастни от 1 500-2 000 IU дневно. Възможно е при тези дози по причина на интер-индивидуалната вариабилност на отговора на 25(OH)D към дадената доза витамин D, не всеки би постигнал серумно ниво на 25(OH)D над 75 pmol/l, но серумно ниво над 50 pmol/l ще бъде постигнато при повечето болни (28). Това ниво е напълно достатъчно да съхрани костното ни здраве, но за постигане и на извънскелетните ефекти на витамин D субституцията трябва да бъде по-висока. В зависимост от индивидуалното излагане на слънце, възрастта, пола, телесното тегло и от изходното ниво на витамин D, суплементацията трябва да е в границите 2 000-4 000 IU дневно, за да се поддържа серумно ниво на 25(OH)D около 100 pmol/l (33).

С благодарност за сътрудничеството:

Е. Димитрова (Видин), Ж. Стоянова (Монтана), В. Йотова (Троян), Р. Бобева, А. Момчева, В. Събев (Сливен), Ж. Геренова (Стара Загора), П. Велкова, Д. Жекова (Добрич), Б. Савова, Киселова (Русе), В. Маргаритов (Бяла), Т. Коцелова (Благоевград), К. Анастасов (Сандански), Проф. Д. Свинаров, Доц. С. Кривошиев, К. Калинов, Т. Тодоров

Технически сътрудници: А. Попов, Г. Михайлов, К. Панчева, Г. Анталавичева, Т. Корнилова, С. Михайлова, Б. Петровска, Е. Блажева, И. Касабова, А. Палмарев

Фармацевтични компании-спонсори на Българско дружество по ендокринология за провеждане на Скрининга по ендокринология: Aquachim, Roche-България, Eli Lilly/Boehringer Ingelheim, Amgen, MSD, Merck Serono, Servier, Novartis, Berlin-Chemie.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Национален статистически институт, 17^{мо} Национално преброяване на населението в България, 1-28 февруари 2011.
2. **Autier P, Gandini S.** Arch Intern Med 2007, 10, 167(16):1730-7.
3. **Bischoff-Ferrari HA,** Vitamin D – why does it matter? – Defining Vitamin D deficiency and its prevalence. *Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation*, 2012;72(Suppl 243):3-6.
4. **Borissova A-M, Tankova T, Kirilov G, Dakovska L, Kovatcheva R.** The Effect of vitamin D on the insulin secretion and peripheral insulin sensitivity. *Int. J. of Clin. Practice* 2003, Vol 57,4,258-261.
5. **Burnand B, Sloutskis D, Gianoli F et al.** Serum 25-hydroxyvitamin D: distribution and determinants in the Swiss population. *Am J Clin Nutr* 1992;56:537-542.
6. **Catharine Ross A, Manson JoAnn E, Abrams Steven A et al.** The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of medicine: What Clinicians Need to Know. *J Clin Endocrinol Metab*, January 2011,96(1):53-58.
7. Euromedlab, Berlin May 18, 2011.
8. **de Groot LCPGM, van Staveren WA, Dirren H. Hautvast JGAJ, eds.** SENeca. Nutrition and the elderly in Europe. Follow-up study and longitudinal analysis. *Eur J Clin Nutr* 1996;50(suppl 2):1-127.
9. FDA/CDER/CVM/DHHS. Guidance for industry: bioanalytical method validation. May 2001.
10. **Freisling H, Fahey MT, Moskal A et al.** Region-specific nutrient intake patterns exhibit a geographical gradient within and between European countries. *J Nutr* 2010; 140:1280-1286.
11. **Institute of Medicine USA,** 2011.
12. **Heaney RP.** Vitamin D in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1535-1541.
13. **Holick MF, Matsuoka LY, Wortsman J.** Age, vitamin D and solar ultraviolet. *Lancet* 1989;2:1104-1105.
14. **Holick MF.** Calcium plus vitamin D and risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2006;354:2287-2288.
15. **Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al.** Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:1911-1930.
16. **Jones G, Horst R, Carter G, Makin HLJ.** Contemporary diagnosis and treatment of vitamin D-related disorders. *J Bone Miner Res* 2007;22:V11-V15.
17. **Kuchuk NO, Pluijm SM, van Schoor NM. et al.** Relationship of serum 25-hydroxyvitamin D to bone mineral density and serum parathyroid hormone and markers of bone turnover in older persons. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1244-1250.
18. **Lips P. et al.** ASBMR 2005, Nashville, TN, USA.
19. **Looker AC, Pfeiffer CM, Lacher DA et al.** Serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population: 1988-1994 compared with 2000-2004. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 1519-1527.
20. **McKenna MJ.** Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. *Am J Med* 1992;93:69-77.
21. **Mithal A, Wahl D.A, Bonjour J-P. et al.** On behalf of the IOF Committee of Scientific Advisors (CSA) Nutrition Working Group. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporosis Int* 2009;20:1807-1820.
22. **Norman A.** Vitamin D nutrition is at a crossroads. *Public Health Nutrition* 2011;14:750-751.
23. **Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle.** Widespread vitamin D insufficiency : A new challenge for primary prevention, with particular reference to multiple sclerosis. *Presse Med* 2011;40:349-356.
24. **Pittas AG. et al.** Meta-Analyses of Blood Pressure effects of vitamin D: Systolic Blood Pressure reductions of 2-6 mmHg. *Ann Intern Med* 2010;152:307-314.
25. **Puri S, Marwaha RK, Agarwal N. et al.** Vitamin D status of apparently Healthy schoolgirls from two different socioeconomic strata in Delhi: relation to nutrition and lifestyle. *Br J Nutr* 2008;99:876-882.
26. **Ross C, Manson JE, Abrams S. et al.** The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:53-58.
27. **Souberbielle JC, Body JJ, Lappe J. et al.** Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: recommendations for clinical practice. *Autoimmunity Reviews* 2010;9:709-715.
28. **Souberbielle J-C, Courbebaisse M, Cormier C.** When should we measure Vitamin D concentration in clinical practice? *Scandinavian Journal of Clinical&Laboratory Investigation* 2012;72(Suppl 243):103-111.
29. **van Dam RM, Snijder MB, Dekker JM et al.** Potentially modifiable determinants of vitamin D status in an older population in the Netherlands: the Hoom Study. *Am J Clin Nutr* 2007;85:755-761.
30. **Vanderwielen RPJ, Lowik MRH, Vandenberg H. et al.** Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet* 1995;346:207-210.
31. **van Schoor NM, Lips P.** Worldwide vitamin D status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:671-680.
32. **Vinas BR, Barba LR, Ngo J. et al.** Projected Prevalence of Inadequate Nutrient Intakes in Europe. *Ann, Nutr Metab* 2011;59:84-95.
33. **Weilsh J.** Vitamin D and cancer: Integration of cellular biology, molecular mechanisms and animal models. *Scandinavian Journal of Clinical&Laboratory Investigation* 2012;72(Suppl 243):103-111.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Проф. Анна-Мария Борисова
Клиника по тиреоидни и метаболитни костни заболявания, Университетска болница по ендокринология
ул. Здраве №2, 1431 София
e-mail: anmarbor@yahoo.com

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Prof. Anna-Maria Borissova
Department of Thyroid and Metabolic Bone Diseases, Medical University – Sofia
2, Zdrave Str, 1431 Sofia, Bulgaria
e-mail: anmarbor@yahoo.com

Определяне на оптималното ниво на 25(OH)D в България

Борисова А-М, Шинков А, Влахов Й, Даковска Л, Тодоров Т, *Свинаров Д,*Касабова Л.
Клиника по тиреоидни и метаболитни костни заболявания, МУ – София;
*Централна лаборатория по Клинична фармакология, Александровска болница, МУ – София.

Determination of the Optimal Level of 25(OH)D in the Bulgarian Population

Borissova A-M, Shinkov A, Vlahov J, Dakovska L, Todorov T, *Svinarov D,*Kassabova L.
Department of Thyroid and Bone Mineral Diseases, Medical University – Sofia;
* Central Laboratory of Therapeutic Drug Management and Clinical Pharmacology, Alexander University Hospital, Medical University – Sofia;

Резюме

Серумното ниво на 25(OH)D е определено от комитета на Institute of Medicine (IOM) през 1997 година като най-добрият функционален индикатор за статуса на витамин D, който отразява сумата от кожния синтез и оралния хранителен прием на витамин. Все още продължават дебатите около това, кое е „нормално“ или „оптимално“ ниво на 25(OH)D. Използването на промените в нивото на PTH при различни нива на 25(OH)D в кръвта се използва като точен и бърз критерий за определяне нивото на достатъчност на 25(OH)D.

Целта на настоящата работа е да се създадат специфични за нашата популация категории на достатъчност респективно недостатъчност/дефицит на 25(OH)D като се използват взаимоотношенията между PTH и 25(OH)D.

Abstract

Serum 25(OH)D level determination was recommended by the Institute of Medicine (IOM) in 1997 as the best functional indicator of vitamin D state, determined by the skin synthesis and the oral vitamin D ingestion. The debates on which 25(OH)D levels are „normal“ or „optimal“ are still going on. The threshold at which serum PTH start to increase can be applied as a rapid and precise approach to determining the vitamin D sufficiency.

The aim of the study was to define population-specific 25(OH)D sufficiency/insufficiency/deficiency thresholds through the relationship of PTH with 25(OH)D.

Materials and methods: A random sample of 2032 subjects (1076 female and 956 male) from 6 regions in Bulgaria (cities and adjacent villages) was studied in January-February 2012. Serum 25(OH)D was measured by LC-MS/MS,

Материал и методи: Участници са 2032 лица (1076 жени и 956 мъже) от 6 региона на България (градове и прилежащи села), които са изследвани през януари-февруари 2012г. Взета е венозна кръв за: 25(OH)D - валидиран метод LC-MS/MS, съгласно критериите на FDA с документирана селективност и ефект на матрицата, точност и възпроизводимост 7,5%; PTH - хемилуминисцентен имунологичен анализ по Immunoradiometric assay (IRMA) с Access2/Dxl.

Резултати: За нашата популация (мъже и жени) при средно ниво на 25(OH)D <50 pmol/l започва появата на високи стойности на PTH (над 9,3 pmol/l). Ние считаме, че нивото на 25(OH)D, необходимо за оптимална супресия на циркулиращия в серума PTH, е >50 pmol/l за изследваната популация. Това именно ниво на 25(OH)D >50 pmol/l ние дефинираме като достатъчно или оптимално за поддържане на добър здравен статус на населението ни.

Заключение: С дефиниране на категорията достатъчност на витамин D за българската популация се създават условия за работа по адекватни стратегии за превенция и лечение в клиничната практика.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: паратхормон, 25(OH)D, достатъчност

Витамин D е открит през 1921 година. Той е идентифициран като фактор в рибеното масло от черен гроб на треска и е използван за лечение на рахит. По-късно се открива връзката между производството на витамин D и излагането на слънчева ултравиолетова светлина, а през 1930 г. е установена и структурата на метаболитите на витамин D.

Десетки години след откриването на витамин D е проучвана само неговата роля в калциевия метаболизъм и в превенция-

та на костните заболявания, но през последната декада се увеличиха познанията и относно ролята на метаболитите на витамин D извън костната биология. Що се отнася до неадекватния статус на витамин D в голяма част от популациите и особено сред тези, живеещи в по-далечните северни или южни географски ширини, установяването на системно ниско ниво провокира буквално експлозия в подновения научен интерес към витамин D (15).

according to the FDA recommendations. PTH was determined by chemiluminescence with an Immunoradiometric assay (IRMA) Access2/Dxl.

Results: PTH in the studied Bulgarian population (both men and women) started to rise over the upper limit of the reference range at mean 25(OH)D 50 nmol/l. We assume that levels over 50 nmol/l are necessary for adequate PTH suppression. Therefore, for our population 50 nmol/l should be defined as the minimum or optimal level, necessary for good health.

Conclusion: The defining of a vitamin D sufficiency level may help the creation of adequate strategies for prevention and treatment in clinical practice.

KEY WORDS: parathyroid hormone, 25(OH)D, sufficiency

та на костните заболявания, но през последната декада се увеличиха познанията и относно ролята на метаболитите на витамин D извън костната биология. Що се отнася до неадекватния статус на витамин D в голяма част от популациите и особено сред тези, живеещи в по-далечните северни или южни географски ширини, установяването на системно ниско ниво провокира буквално експлозия в подновения научен интерес към витамин D (15).

Серумното ниво на 25(OH)D е определено от Комитет на Institute of Medicine (IOM) през 1997 година като най-добрият функционален индикатор за статуса на витамин D, който отразява сумата от кожния синтез и оралния хранителен прием на витамина (22).

Години наред са правени измервания за определяне на референтните граници в нивото на 25(OH)D в редица обсервационни проучвания. Известно е, че редица фактори от стила на живот и от околната среда оказват влияние върху нивото на 25(OH)D и поради това трудно може да се приложи универсално навсякъде по света определена граница (13).

Van Schoor NM, Lips P. (2011) в публикацията си относно статуса на витамин D в света през 2011 г. заключават, че честотата на дефицита на витамин D е около 50% при възрастните и децата, които имат серумно ниво на 25(OH)D <50 pmol/l (24).

Суплементацията с витамин D за поддържане на здрава кост и за превенция на фрактурите е подкрепена от Institute of Medicine (IOM), от International Osteoporosis Foundation (IOF) и от Endocrine Society (8,14,16).

Изключително важно е да се отбележи, че повечето епидемиологични проучвания върху връзката между нивото на 25(OH)D от една страна и сърдечно-съдовите заболявания (21), ракът и специално колоректалния карцином (11), диабетът (2), както и смъртността (9,18) от друга страна, показват, че при серумно ниво между 75 и 110 pmol/l е най-нисък рискът от тези заболявания (4). Много малко са данните, че при много ниско и много високо серумно ниво на 25(OH)D може да се повиши смъртността (18,19). Следващата стъпка в определяне ролята на суплементацията с витамин D върху общия здравословен статус (сърдечно-съдовото здраве, намалението в когнитивната и функционална активност, имунитета) са планираните за следващите години две големи проучвания: Vital планиран от Националния институт на здравето на САЩ (NIH) и Do-Health организиран от Европейската комисия - включе-

ни са 5 европейски страни и стартира юли 2012 г под ръководството на Bischoff-Ferrari HA. (5).

Дефиниране на дефицита на витамин D

Дефинирането на различни нива на витамин D според здравните последици е по-предпочитаният метод, отколкото определянето му на популационно ниво. Все още продължават дебатите около това, кое е „нормално“ или „оптимално“ ниво на 25(OH)D. За дефиниране на достатъчно или оптимално ниво на 25(OH)D се използват няколко критерия (7):

1. нивото на 25(OH)D, необходимо за оптимална супресия на циркулиращия паратхормон (PTH);

2. нивото на 25(OH)D, необходимо за максимална абсорбция на калций в червата;

3. нивото на 25(OH)D, необходимо за постигане на най-висока костна минерална плътност;

4. нивото на 25(OH)D, необходимо за постигане на най-малка костна загуба;

5. нивото на 25(OH)D, необходимо за намаление на паданията;

6. нивото на 25(OH)D, необходимо за намаление на фрактурите.

Използването на промените в нивото на PTH при различни нива на 25(OH)D в кръвта се използва като точен и бърз критерий за определяне нивото на достатъчност на 25(OH)D (17). Това е именно нивото на 25(OH)D, при което се поддържа нормално ниво на PTH в циркулацията за дадената популация при всички нейни особености като:

o раса и етнически групи;

o пигментация на кожата;

o физически фактори – географско разположение, климат, сезонност, слънцегреене, замърсяване на въздуха в населените места, урбанизация;

o стил на живот – начин на обличане, на хранене, на физическа активност, културни практики, условия за живеене.

Серумно ниво на 25(OH)D <50 nmol/l се разглежда като индикатор за дефицит на витамин D. Тежък дефицит на витамин D се приема при праг <25 nmol/l, а недостатъчност на витамин D при серумно ниво в границите 25–49 nmol/l

(14). При нива <25 nmol/l се развиват рахит и остеомаляция при деца и възрастни. При нива между 25–49 nmol/l се повишава костната резорбция и се повишава риска от вторичен хиперпаратиреоидизъм.

Институтът по медицина на САЩ (IOM) от 2011 г. препоръчва прагът за 25(OH)D да бъде поне 50 nmol/l, за да се осигури добър костен статус при всички възрастови групи. С оглед обаче на общото здравословно състояние, IOM в съгласие и с Американското дружество по ендокринология (US Endocrine Society), на базата на няколко епидемиологични проучвания препоръчва серумно ниво на 25(OH)D от 75-110 nmol/l за постигане на общи здравни ползи, а именно намаление на риска от рак, аутоимунни заболявания, диабет тип 2, сърдечносъдови заболявания, инфекциозни заболявания (10).

Целта на настоящата работа е да се

създадат специфични за нашата популация категории на достатъчност респективно недостатъчност/дефицит на 25(OH)D като се използват взаимоотношенията между PTH и 25(OH)D.

Материал

Изследвани са през януари-февруари 2012 година 2032 лица – 956 мъже (47%) и 1076 жени (53%) от 5 основни географски региона на страната, разположени от 41о до 44о северна географска ширина:

1. Северозападен (Видин, Дунавци, Монтана, Троян и села) – 431 лица, 21,2% от популацията;

2. Североизточен (Добрич, Русе, Бяла и села) – 454 лица, 22,3% от популацията;

3. Югоизточен (Сливен, Стара Загора и села) – 384 лица, 18,9% от популацията;

4. Югозападен (Благоевград, Сангански и села) – 406 лица, 20% от популацията;

5. София (централен-западен) – 357 лица, 17,6% от популацията.

Броят на изследваните лица в тези региони следваше разпределението на населението в страната – 72,5% живеят в градовете и 26,5% – в селата (1), таблица 1.

Таблица 1. Разпределение на участниците според местоживеенето

Table 1. Distribution of participants according place of living

| Населено място/Place of living | Брой изследвани лица/ Number of participants | % |
|--------------------------------|---|------|
| Областен град/Town | 964 | 47,4 |
| Малък град/Small town | 467 | 23,0 |
| Дом за стари хора/Institution | 66 | 3,2 |
| Села/Village | 535 | 26,3 |

Изследваните лица бяха разпределени по пол и възрастови групи според последното пребояване на населението през декември 2011 година (1). Изследваните са разпределени в три възрастови групи: млада (≥20-44 години) – 894 лица; средна (45-59 години) – 534 лица; трета (≥60 години) – 604 лица, таблица 2.

Таблица 2. Разпределение по пол и възраст на участниците
Table 2. Distribution of participants according sex and age

| Възрастова група Age group | Брой жени Number of women | % | Брой мъже Number of men | % | Брой-общо Total number | % |
|-------------------------------|------------------------------|------|----------------------------|------|---------------------------|------|
| ≥ 20-44 г/у | 446 | 41,4 | 448 | 46,9 | 894 | 44,0 |
| 45-59 г/у | 281 | 26,1 | 253 | 26,5 | 534 | 26,3 |
| ≥ 60 г/у | 349 | 32,4 | 255 | 26,7 | 604 | 29,7 |

Лабораторни методи

Определянето на 25-Hydroxyvitamin D (25D) се извършваше с валидиран LC-MS/MS method след екстракция с хексан, използване на d325D3 за вътрешен стандарт, C18 аналитична колона, положителна електроспрей-йонизация и проследяване на йонната реакция при следните m/z преходи: 401→383 за 25D3, 413→395 за 25D₂ и 404→386 за d325D₃. Методът беше валидиран съгласно критериите на FDA с документиран селективност и ефект на матрицата, точност и възпроизводимост 7,5%; екстрационен добив 57-73%; линейна област 3,0-300,0 pmol/L, R²>0,99, стабилност при замразяване и размразяване за три цикъла от 24 ч, постпрепаративна стабилност 96 h на 10°C, краткосрочна стабилност 24 ч на тъмно и 2 ч на светло; стабилност в разтвор и в плазма 5 days на 4-8°C, и 99 days на -20°C (12).

Определянето на интактния паратхормон се извърши чрез хемилуминисцентен имунологичен анализ по Immunoradiometric assay (IRMA) с Access2/Dxl. Приема норма: 1,3-9,3 pmol/l.

Статистическа обработка на данните

Статистическите обработки са направени със SPSS 13,0. Извършен е описателен анализ с помощта на групировки по един или няколко признака, както и диагностичен анализ за оценка на наличието на

статистически значими ефекти чрез проверка на статистически хипотези относно наличие на определена връзка и разлика между средни аритметични, както и хипотези относно ефекти на променливи, мерени на слаби скали.

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

Резултати

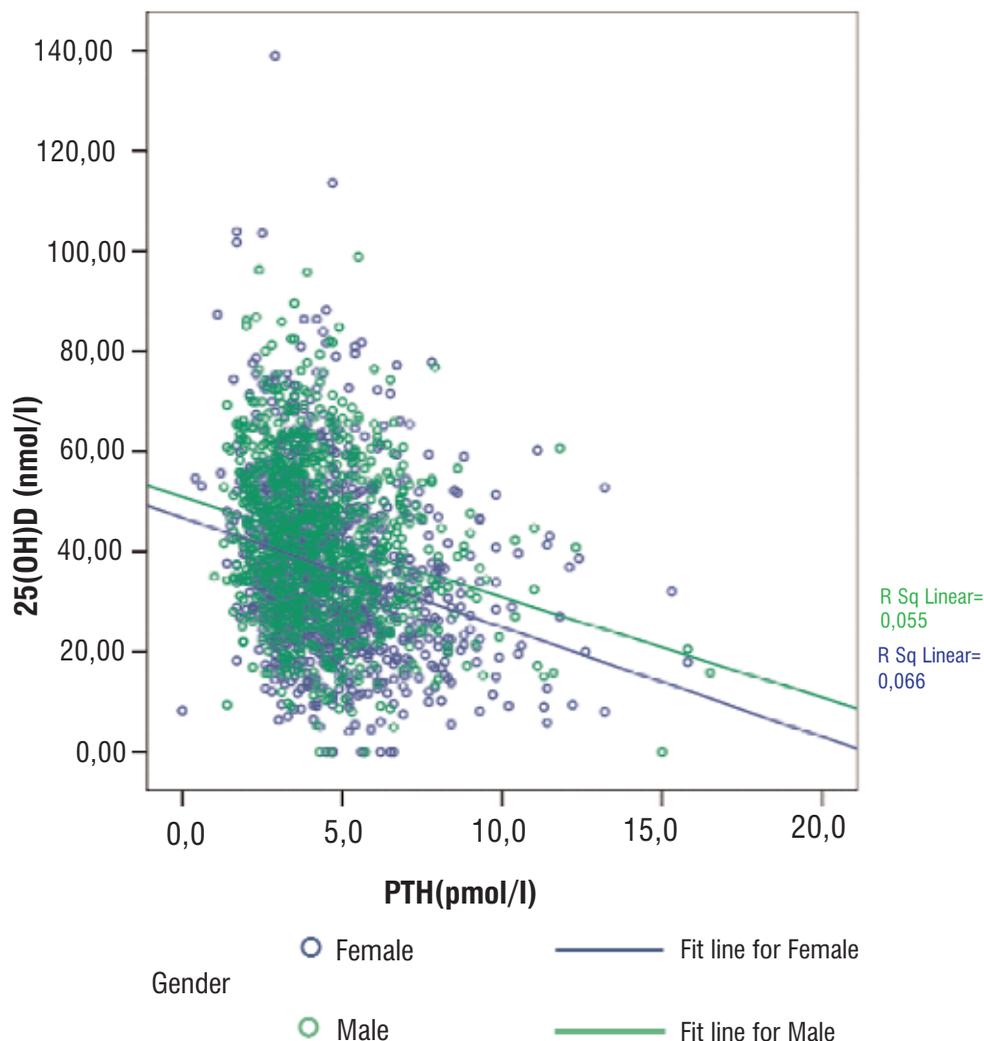
В таблица 3 са представени данните от средното ниво на витамин D общо за популацията, както и поотделно средно за жени и мъже. Мъжете имат значимо по-високо средно ниво на витамин D в сравнение с жените (41,51±16,59 v.s. 36,29±17,16, p<0,05). Разликите в средните нива на витамин D по пол са толкова големи, че усреднените стойности (взимайки предвид всички данни) са също така значимо различни от тези за мъжете и жените поотделно.

Таблица 3. Средно ниво и медиана на витамин D в популацията, при жени и мъже

Table 3. Mean level and mediana of vitamin D total in population and in two sex

| Група/ ниво на витамин D/ Group/level of vitamin D | Средно ниво (nmol/l)/ Mean level (nmol/l) | 95% Интервал на доверителност за средната стойност/ 95% Confidence Interval for Mean | Медиана Median (nmol/l) |
|--|--|--|----------------------------|
| Общо за популацията Total population (n=2016) | 38,753 | 38,0095 ± 39,4965 | 37,5 |
| Общо – жени Women (n=1068) | 36,298 | 35,272 ± 37,325 | 34,35 |
| Общо – мъже/Men (n=948) | 41,5125 | 40,4597 ± 42,5654 | 40,60 |

На фигура 1 са представени кривите за мъже и отделно за жени на взаимоотношения между серумните нива на PTH и 25(OH)D.



В представената графика се вижда, че за нашата популация (мъже и жени) при средно ниво на 25(OH)D от 50 nmol/l започва появата на високи стойности на PTH (над 9,3 pmol/l). Ние считаме, че нивото на 25(OH)D, необходимо за оптимална супресия на циркулиращия в серума PTH, е >50 nmol/l за изследваната популация. Това именно ниво на 25(OH)D >50 nmol/l ние дефинираме като достатъчно или оптимално за поддържане на добър костен здравен статус на населението ни.

Фигура 1. Средно серумно ниво на 25(OH)D, под което започва нарастване в нивото на PTH (норма: 1,3-9,3 pmol/l)

Figure 1. Mean serum level of 25(OH)D, under which the level of PTH begin to increase (normal level: 1,3-9,3 pmol/l)

Обсъждане

Серумни нива на 25(OH)D <75 nmol/l са обичайни за повечето популации, а нива <25 nmol/l показват открит тежък дефицит на витамин D и обичайно се наблюдават при по-възрастните. В някои региони, като Южна Азия и Среден Изток този открит тежък дефицит може да се установи дори при всички възрастови групи – от новородените до по-възрастните лица (20).

Проучване в няколко северни европейски страни (Дания, Финландия, Полша, Ирландия) сред деца на средна възраст 12,5 години установява, че в 30 до 50% от случаите серумното ниво на 25(OH)D е <25 nmol/l и в над 90% от случаите е <48 nmol/l. В сравнение с възрастни лица от същия проект при децата резултатите са по-лоши (23).

В нашето проучване при 20-80 годишни лица серумното ниво на 25(OH)D в 21,3% от случаите е <25 nmol/l, в 75,8 % е <50 nmol/l и в 97,6% <75 nmol/l. Ние установихме, че сравнително малък процент от изследваните възрастни имат достатъчно серумно ниво на 25(OH)D >50 nmol/l – едва 24,2%. Нашите данни са съпоставими с цитираното по-горе проучване при условие, че резултатите при възрастните са с по-добри от посочените по-горе резултати, както е допълнително уточнено.

Медианата в серумната концентрация на 25(OH)D в нашето изследване върху 2032 лица (≥20-80 г) е 37,5 nmol/l. Близък резултат има и в швейцарско проучване върху 3 276 лица (25-75 години), където медианата на 25(OH)D е 46 nmol/l (6).

Най-уязвими от дефицита на витамин D са много възрастните лица с бедрена фрактура, при които се установява в 50% от случаите много тежък дефицит на витамин D т.е. 25(OH)D е <25 nmol/l. Такава зависимост се установява и в Европа и в САЩ (3).

В зависимост от приетия cut-off за определяне на хиповитаминоза D, то и процентът на засегнатите лица е различен. Следователно при сравнение в статуса на витамин D между различни популации трябва да се има предвид приетият праг

за дефицит на витамин D. Имайки предвид данните от нашето проучване и резултатите от взаимоотношенията между ниското серумно ниво на 25(OH)D и промените в серумното ниво на PTH, ние приемаме за българската популация нивото на достатъчност за този метаболит на витамин D >50 nmol/l, за недостатъчност между 25-49,99 nmol/l и за дефицит <25 nmol/l. В изнесените данни от Bischoff-Ferrari НА. на Консенсусната конференция (Bergmeyer Conference) от 5-7 март 2012 г. в Eibsee, Germany (5), се посочват същите стойности за трите нива на 25(OH)D. Това прави възможно съвсем спокойно да правим сравнителен анализ на нашите резултати с получените от други изследователи и касаещи други кохорти. Така ще има възможност да се направят изводи относно размера на проблема в нашата страна и той да бъде сравнен с други страни.

Заключение: С дефиниране на категорията достатъчност на витамин D за българската популация се създават условия за работа по адекватни стратегии за превенция и лечение в клиничната практика.

С благодарност за сътрудничеството:

Е. Димитрова (Видин), Ж. Стоянова (Монтана), В. Йотова (Троян), Р. Бобева, А. Момчева, В. Събев (Сливен), Ж. Геренова (Стара Загора), П. Велкова, Д. Жекова (Добрич), Б. Савова, Киселова (Русе), В. Маргаритов (Бяла), Т. Коцелова (Благоевград), К. Анастасов (Сандански), Проф. Д. Свинаров, Доц. С. Кривошиев, К. Калинов, Т. Тодоров

Технически сътрудници: А. Попов, Г. Михайлов, К. Панчева, Г. Анталавичева, Т. Корнилова, С. Михайлова, Б. Петровска, Е. Блажева, И. Касабова, А. Палмарев

Фармацевтични компании-спонсори на Българско гружество по ендокринология за провеждане на Скрининга по ендокринология: Aquachim, Roche-България, Eli Lilly/Boehringer Ingelheim, Amgen, MSD, Merck Serono, Servier, Novartis, Berlin-Chemie.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Национален статистически институт, 17то Национално преброяване на населението в България, 1-28 февруари 2011.
2. **Borissova A-M, Tankova T, Kirilov G, Dakovska L, Kovatcheva R.** The Effect of vitamin D on the insulin secretion and peripheral insulin sensitivity. *Int. J. of Clin. Practice* 2003, Vol 57,4,258-261.
3. **Bischoff-Ferrari HA, Can U, Staehelin HB. et al.** Severe vitamin D deficiency in Swiss hip fracture patients. *Bone* 2008;42:597-6002.
4. **Bischoff-Ferrari HA, Shao A, Dawson-Hughes B. et al.** Benefit-risk assessment of vitamin D supplementation. *Osteopor Int* 2010;21:1121-1132.
5. **Bischoff-Ferrari HA.** Vitamin D—why does it matter? – Defining Vitamin D deficiency and its prevalence. *Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation*, 2012;72(Suppl 243):3-6.
6. **Burnand B, Sloutskis D, Gianoli F et al.** Serum 25-hydroxyvitamin D: distribution and determinants in the Swiss population. *Am J Clin Nutr* 1992;56:537-542.
7. **Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF. et al.** Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporosis Int* 2005;16:713-716.
8. **Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP. et al.** IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporosis Int* 2010;21:1151-1154.
9. **Ginde AA, Scragg R, Schwartz RS, Camargo CA.** Prospective study of serum 25-hydroxyvitamin D level, cardiovascular disease mortality and all-cause mortality in older U.S. Adults. *J AM Geriatr Soc* 2009;57:1595-1603.
10. **Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB.** 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Intern Med* 2008;168:1174-1180.
11. **Giovannucci E.** Vitamin D and cancer incidence in the Harvard cohorts. *Ann Epidemiol* 2009;19:84-88.
12. **FDA/CDER/CVM/DHHS.** Guidance for industry: bioanalytical method validation. May 2001.
13. **Holick MF.** Vitamin D: the underappreciated D-lightful hormone that is important for skeletal and cellular health. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2002;9:87-98.
14. **Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA. et al.** Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911-1930.
15. **Ian S. Young,** *Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation*, 2012;72(Suppl 243):1-2.
16. **IOM.** Dietary Reference Ranges for Calcium and Vitamin D. <http://www.iom.edu/Reports/2010/Dietary-reference-Intakes-for-Calcium-and-Vitamin-D.aspx> (access:Feb 13, 2012) 2010.
17. **Lips P, Duong T, Oleksik A. et al.** A global study of vitamin D status and parathyroid function in postmenopausal women with osteoporosis: baseline data from the multiple outcomes of Raloxifene evaluation clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1212-1221.
18. **Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B.** 25-hydroxyvitamin D level and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med* 2008;168:1629-1637.
19. **Michaelsson K, Baron JA, Snellman G. et al.** Plasma vitamin D and mortality in older men: a community-based prospective cohort study. *Am J Clin Nutr* 2010; 92:841-848.
20. **Mithal A, Wahl D.A, Bonjour P. et al.** Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporosis Int* 2009;20:1807-1820.
21. **Pilz S, Marz W, Wellnitz B. et al.** Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:3927-3935.
22. **Standing committee on the Scientific Evaluation of Dietary Intakes FaNBloM (1997).** Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D and fluoride. *National Academy Press, Washington, DC*, pp 250-287.
23. **Tylavsky FA, Cheng S, Lytikainen A. et al.** Strategies to improve vitamin D status in northern European children: exploring the merits of vitamin D fortification and supplementation. *J Nutr* 2006;136:1130-1134.
24. **Van Schoor NM, Lips P.** Worldwide vitamin D status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:671-680.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Проф. Анна-Мария Борисова

Клиника по тиреоидни и метаболитни костни заболявания, Университетска болница по ендокринология, МУ – София, България
Ул. Здраве № 2, 1431, София
e-mail: anmarbor@yahoo.com

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Prof. Anna-Maria Borisova

Department of Thyroid and Metabolic Bone Diseases, University Hospital of Endocrinology, Medical University – Sofia, Bulgaria
2 Zdrave Str, 1431 – Sofia, Bulgaria
e-mail: anmarbor@yahoo.com

Сравнителен анализ на разпространението на дефицит и недостатъчност на витамин D в различен тип населени места в България

Борисова А-М, Шинков А, Влахов Й, Даковска Л, Тодоров Т, *Свинаров Д, *Касабова Л.

Клиника по тиреоидни и метаболитни костни заболявания, МУ – София;

*Централна лаборатория по Клинична фармакология, Александровска болница, МУ – София.

Comparative Analysis on Distribution of Deficiency and Insufficiency of Vitamin D in Different Types Living Places in Bulgaria

Borissova A-M, Shinkov A, Vlahov J, Dakovska L, Todorov T, *Svinarov D, *Kassabova L.

Department of Thyroid and Bone Mineral Diseases, Medical University – Sofia;

* Central Laboratory of Therapeutic Drug Management and Clinical Pharmacology, Alexander University Hospital, Medical University – Sofia.

Резюме

Редица фактори оказват влияние върху статуса на витамин D – дневните часове на слънчево греене, замърсяването на въздуха, урбанизацията, пола, възрастта, начина на живот (хранене, физическа активност, часовете прекарани на открито, начин на обличане).

Целта на настоящото проучване е да се направи сравнителен анализ на разпространението на тежкия дефицит и на недостатъчността на витамин D в три типа населени места в България – голям град (ГГ), малък град (МГ) и село.

Материал и методи: Проучването (cross-sectional) включва 12 български града с прилежащите им села или общо 2032 лица – 1076 жени (53%) и 956 мъже (47%), на средна възраст $49,30 \pm 14,75$ г. Участници-

Abstract

There are many factors, which have an effect on vitamin D – daily hours of sun shines, the foul air, urbanization, sex, age, a way of life (nutrition, physical activity, hours spend openly, style of investment).

The aim of our study is to provide a comparative analysis on distribution of frank deficiency and of insufficiency of vitamin D in three type Bulgarian living places – town, small town and village.

Material and methods: This cross-sectional study includes 12 Bulgarian town and diligent villages, total 2032 subjects–1076 women (53%) and 956 men (47%); mean age $49,30 \pm 14,75$ y ($\geq 20-80$ y). The participants were allocated in three age groups: young ($\geq 20-44$ y)–894 subjects; middle age (45-59 y)–534 subjects; third age (≥ 60 години)–604 subjects. The

те са разпределени в три възрастови групи. Венозна кръв за изследване на 25(OH)D [валидиран LC-MS/MS method] е вземана сутрин.

Резултати: При сравнение в честотата на **гефицит** на витамин D [25(OH)D <25,00 nmol/l] между жените от трите типа населени места се установява, че селянките имат значимо по-ниска честота на тежък дефицит на витамин D в сравнение с гражданките от ГГ и МГ (16,3% срещу 27,7% респ.32,9%, $p < 0,05$). При мъжете от трите типа населени места съотношенията са идентични. Същите съотношения се наблюдават и вътре във всяка възрастова група между трите типа населени места. Подобни са резултатите и при сравнение в честотата на случаите с ниво на 25(OH)D >25÷<50,00 nmol/l т.е с недостатъчност на витамин D сред селското население сравнено в двата пола и в трите възрастови групи, която е по-ниска при сравнение със съответната група от ГГ респ. МГ ($p < 0,001$).

Стилът на живот на мъжете в по-здравословната среда на село (системна работа на открито, излагане на по-голяма част от тялото на пряко слънчево греене) се отразява благоприятно и те имат най-рядко дефицит и недостатъчност (взети заедно) на витамин D. Точно обратна е ситуацията с жените на село, които имат честота на дефицит и недостатъчност (взети заедно) на витамин D, както при гражданките. Защото обичайно младите селянки пътуват до близкия град и работят на закрито в него т.е. придобиват стил на живот на гражданки, а по-възрастните селянки основно се занимават с домакинска работа вътре в къщата си също на закрито и обичайно ходят облечени изцяло покрити с грехи включително и с кърпи на главата си т.е. стилът на живот на селянката е неблагоприятен за адекватно синтезиране на витамин D.

Заключение: Определящо за нивото на витамин D е мястото на живеене (град или село), но стилът на живот (работа на открито, обличане, хранене) е още по-силен фактор.

venous blood was taken for analysis of 25(OH)D [validated LC-MS/MS method] until 9,00 h morning.

Results: The frequency of frank deficiency of vitamin D [25(OH)D <25.00 nmol/l] between women of three type of living places is significantly lower in village-women in comparison with town-women and small town-women (16,3% v.s. 27,7% resp.32,9%, $p < 0,05$). The same relations we found in men population between three type living places. The same relations we found in each age group between three type living places. We conclude the same result when we made the comparative analysis on cases with vitamin D insufficiency [level of 25(OH)D >25÷<50,00 nmol/l].

A way of life of men in village with more health surroundings (systematic work on air, exhibition of bigger part of the body on direct sun shine) have a good result and they have very rarely vitamin D deficiency and insufficiency (together). The situation with country-women is conversely. They have the same frequency of vitamin D deficiency and insufficiency (together) as a towns-women. A way of life of young country-women is the same of town-women – they work inside in neighbouring town. The older country-women work inside with housekeeping and they have a habit to bring clothing, which cover the whole body and the head. A way of life of country-women is unsuitable for optimal synthesis of vitamin D.

Conclusion: More specify for level of vitamin D is place of living (town or village), but a way of life is the more strong factor.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: град, село, дефицит и недостатъчност на витамин D

KEY WORDS: town, village, vitamin D deficiency and insufficiency

Хранителният прием на витамин D осигурява около 10-20% от нужното количество за организма, но основно то идва от синтезирането му в кожата от 7-Dehydrocholesterol до Previtamin D3 под влияние на ултравиолетовите лъчи (290-315 nm). В черния гроб витамин D3 конвертира до 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D], който е основната циркулираща форма на витамина (8). Серумното ниво на 25(OH)D е определено от Комитета на Institute of Medicine (IOM, USA) през 1997 година като най-добрият функционален индикатор за статуса на витамин D, който отразява сумата от кожения синтез и оралния хранителен прием (15).

Много спорове има около класификацията на статуса на витамин D. Последният Консенсус препоръчва според нивото на 25(OH)D състоянията да се делят на три нива: Дефицит – до 25 nmol/l; Недостатъчност – 25-50 nmol/l и Достатъчност - >50nmol/l (2, 4,7).

Дефицитът на витамин D значимо корелира с географската ширина, с температурата на околната среда и с дневните часове на слънчево греење т.е. с ултравиолетовата ирадиация (11). Синтезът на витамин D зависи от излагането на кожата на слънце. Количеството ултравиолетова светлина за дадената географска локализация зависи от дължината на слънчевите лъчи, които пътуват през атмосферата и повече или по-малко могат да бъдат абсорбирани. Замърсяването на въздуха в градовете е бариера за ултравиолетовите лъчи. Страните до екватора получават повече слънчева светлина годишно в сравнение с тези по-близо до полюсите., където има и промени свързани със сезоните. Два фактора – географско разположение и

сезони повлияват степенята на възможното слънчево греење за дадената популация. Хиповитаминоза D е най-честа през зимата в много континенти в това число и в Европа (18).

В развитите страни по-високият социално-икономически статус и семейни доходи намаляват преваляването на дефицита на витамин D във всички възрастови групи. Това се обяснява с по-високата активност извън дома, с по-добрите пренатални грижи за бременните жени, с по-богатата на витамин D диета и с по-високия достъп до суплементация с витамин D при по-възрастните лица.

Ограничената активност извън дома намалява излагането на слънце и с това се ограничава синтеза на витамин D в кожата, особено при възрастните лица. Много проучвания с възрастни лица показват, че хоспитализираните, институционализираните, ограничените в дома си лица, инвалидите имат ниско или много ниско ниво на витамин D в сравнение със свободно живеещите здрави възрастни лица (16). Урбанизацията е предиктор за ниско ниво на витамин D, тъй като хората работят обичайно на закрито за разлика от селското население (12).

Начинът на обличане засяга фотосинтезата на витамин D в кожата. Ефектът на начина на обличане върху синтеза на витамин D е по-изразен през слънчевите периоди, когато хората от отделните популации следват обичайни традиционни практики и в това число и специфични религиозни практики.

„Търсене“ на слънцето е необичайно за популации от южните страни и тъкмо обратното там се наблюдава избягване на слънцето в условията на горещ климат

почти през цялата година. В повечето южни и горещи части на Европа избягването на горещината и слънцето имат решаваща роля за намаление в нивото на 25(OH)D (17). В горещите страни жените ходят забулени и при тях нивото на витамин D е ниско целогодишно и още по-ниско през зимните месеци. Тези жени обичайно стоят повече в дома си, което е допълнителен негативен фактор (13).

Целта на настоящото проучване е да се направи сравнителен анализ на разпространението на дефицита и недостатъчността на витамин D в три типа населени места в България – голям град (ГГ), малък град (МГ) и село.

Материал и методи

Данните за това проучване са получени от българско мултицентрово проучване през януари-февруари 2012 година. Проучването включва 12 български града, общо 2032 лица – жени и мъже на възраст >20 години, които са поканени за участие със специално подготвено писмо-обръщение. Всички отзовали се най-напред попълниха въпросник, който включваше: географски данни, настоящият здравен статус, минали заболявания, фамиленост с основни хронични заболявания (хипертония, диабет, тиреоидни заболявания, бъбречни заболявания), лечение в миналото и настоящото, фрактури, прием на някакъв препарат с витамин D, менструален статус, тютюнопушене.

Проучването по същество е cross-sectional. Най-напред участниците се запознаха с характера на изследванията и подписаха Информационно съгласие, което предварително бе разгледано и утвърдено от местната Етична комисия. Участниците самостоятелно попълниха въпросник, а член от изследователския екип измери всеки участник – ръст, тегло и артериално налягане в седнало положение след минимум 5 минути покой. На участниците от всички 12 града е взета венозна кръв от 7.00 до 9.00 часа сутрин. Участниците, които отказаха да им се вземе кръв бяха изключени – 0,5%.

Описание на дизайна и участниците в проучването:

Изследваните 2032 лица са от 5 основни географски региона на страната, разположени от 41° до 44° северна ширина:

1. Северозападен (Видин, Дунавци, Монтана, Троян и прилежащите села) – 431 лица, 21,2% от популацията;

2. Североизточен (Добрич, Русе, Бяла и прилежащите села) – 454 лица, 22,3% от популацията;

3. Югоизточен (Сливен, Стара Загора и прилежащите села) – 384 лица, 18,9% от популацията

4. Югозападен (Благоевград, Сангански и прилежащите села) – 406 лица, 20% от популацията;

5. София (централен-западен) – 357 лица, 17,6% от популацията

Броят на изследваните лица в тези региони следваше разпределението на населението в страната според данните на НСИ (2011 г) – 72,5% живеят в градовете и 26,5% – в селата (1), таблица 1.

Лабораторни методи

Определянето на 25-Hydroxyvitamin D (25D) се извършваше с валидиран LC-MS/MS method след екстракция с хексан, използване на d325D3 за вътрешен стандарт, C18 аналитична колона, положителна електроспрей-йонизация и проследяване на йонната реакция при следните m/z преходи: 401?383 за 25D3, 413?395 за 25D2 и 404?386 за d325D3. Методът беше валидиран съгласно критериите на FDA с документиран селективност и ефект на матрицата, точност и възпроизводимост 7,5%; екстрационен добив 57-73%; линейна област 3,0-300,0 pmol/L, R²>0,99, стабилност при замразяване и размразяване за три цикъла от 24 ч, постпрепаративна стабилност 96 h на 10°C, краткосрочна стабилност 24 ч на тъмно и 2 ч на светло; стабилност в разтвор и в плазма 5 дни на 4-8°C, и 99 дни на -20°C (5).

Таблица 1. Разпределение на участниците според местоживеенето
Table 1. Distribution of participants according place of living

| Населено място/Place of living | Брой изследвани лица/ Number of participants | % |
|--------------------------------|---|------|
| Областен град/ Town | 964 | 47,4 |
| Малък град/Small town | 467 | 23,0 |
| Дом за стари хора/Institution | 66 | 3,2 |
| Села/Village | 535 | 26,3 |

Изследваните лица бяха разпределени по пол и възрастови групи според последното преброяване на населението през декември 2011 година (1). Включени са 1076 жени (53%) и 956 мъже (47%), на средна възраст $49,30 \pm 14,75$ г (≥ 20 -80 г) и разпределени в три възрастови групи: млада ≥ 20 -44 години (894 лица); средна 45-59 години (534 лица); трета ≥ 60 години (604 лица), таблица 2.

Таблица 2. Разпределение по пол и възраст на участниците
Table 2. Distribution of participants according sex and age

| Възрастова група Age group | Брой жени Number of women | % | Брой мъже Number of men | % | Брой-общо Total number | % |
|-------------------------------|------------------------------|------|----------------------------|------|---------------------------|------|
| ≥ 20 -44 г/у | 446 | 41,4 | 448 | 46,9 | 894 | 44,0 |
| 45-59 г/у | 281 | 26,1 | 253 | 26,5 | 534 | 26,3 |
| ≥ 60 г/у | 349 | 32,4 | 255 | 26,7 | 604 | 29,7 |

Статистически анализ на данните

Статистическите обработки са направени със SPSS 13,0. Извършен е описателен анализ с помощта на групировки по един или няколко признака, както и диагностичен анализ за оценка на наличието на статистически значими ефекти чрез проверка на статистически хипотези относно наличие на определена връзка и разлика между средни аритметични, както и хипотези относно ефекти на променливи, мерени на слаби скали.

За оценка на нивото на значимост на определени емпирични характеристики се използват базираните на предположения относно разпределението на тестваните

признаци нива. Като гранична стойност за равнището на значимост се приема 0,05, освен ако не е изрично отбелязана друга стойност.

Резултати

Изследваните общо 2032 лица бяха разпределени според местоживеенето си и според нивото на 25(OH)D в серума (таблица 3).

Таблица 3. Процентно разпределение на участниците от всеки град и прилежащите села според нивото на 25(OH)D* в серума

Table 3. Distribution in percent of participants in each town and surrounding village according serum level of 25(OH)D*

| Град / Town Брой лица/ Number of subjects | Брой лица/ Number of subjects (%) <25 nmol/l | Брой лица/ Number of subjects (%) <37,5 nmol/l | Брой лица/ Number of subjects (%) <50 nmol/l | Брой лица/ Number of subjects (%) <75 nmol/l | Брой лица/ Number of subjects (%) ≥75 nmol/l |
|--|--|--|--|--|--|
| София / Sofia (n-357) | 125 (35%) | 231 (64,7%) | 299 (83,7%) | 352 (98,6%) | 5 (1,4%) |
| Видин / Vidin (n-124) | 35 (28%) | 62 (49,6%) | 97 (77,6%) | 120 (96,8%) | 4 (3,2%) |
| Монтана / Montana (n-101) | 27 (26,7%) | 49 (48,5%) | 79 (78,2%) | 99 (98%) | 2 (2%) |
| Троян/ Trojan (n-206) | 67 (32,5%) | 131 (63,6%) | 172 (83,5%) | 203 (98,5%) | 3 (1,45%) |
| Сливен / Sliven (n-168) | 14 (8,3%) | 48 (28,6%) | 105 (62,5%) | 162 (96,4%) | 6 (3,6%) |
| Стара Загора/ Stara Zagora (n-216) | 17 (7,9%) | 71 (32,9%) | 130 (60,2%) | 207 (95,8%) | 9 (4,2%) |
| Добрич / Dobrich (n-159) | 13 (8,1%) | 61 (38,1%) | 113 (70,6%) | 157 (98,7%) | 2 (1,25%) |
| Русе / Rousse (n-295) | 69 (23,4%) | 161 (54,6%) | 227 (76,6%) | 289 (97,6%) | 6 (2%) |
| Благоевград/ Blagoevgrad (n-122) | 15 (12,3%) | 56 (45,9%) | 93 (76,2%) | 119 (97,5%) | 3 (2,45%) |
| Сандански/ Sandansky (n-284) | 57 (20%) | 144 (50,7%) | 223 (78,5%) | 275 (96,8%) | 9 (3,2%) |
| Общо за страната/ Total country (n-2032) | 439 (21,6%) | 1014 (49,9%) | 1538 (75,6%) | 1985 (97,6%) | 49 (2,4%) |

*Приети граници за дефиниране на статуса на 25(OH)D:
<25 nmol/l – дефицит
>25 nmol/l < 50 nmol/l – недостатъчност
≥50 nmol/l – достатъчност

В следващата таблица 4 се подреждат градовете според нивото на дефицит на 25(OH)D. С най-висок процент на дефицит на витамин D е София, следват градовете от Северо-западна България. Най-нисък процент на дефицит на витамин D показват градовете от Източна България – Сливен, Добрич, Стара Загора.

Таблица 4. Подреждане на градовете според нивото на 25(OH)D
Table 4. Arrangement of the towns according the level of 25(OH)D

| Град / Town Ниво на 25(OH)D / Level of 25(OH)D | % лица с ниво на 25(OH)D <25nmol/ % subject with level of 25(OH)D <25nmol | % лица с ниво на 25(OH)D <50nmol/l % subject with level of 25(OH)D <50nmol | % лица с ниво на 25(OH)D >50nmol/l % subject with level of 25(OH)D>50nmol/l |
|--|--|---|--|
| София / Sofia | 35,0 | 83,7 | 16,3 |
| Троян / Troyan | 32,5 | 83,5 | 16,5 |
| Видин / Vidin | 28,0 | 77,6 | 22,4 |
| Монтана / Montana | 26,7 | 78,2 | 21,8 |
| Русе / Rousse | 23,4 | 76,6 | 23,4 |
| Сангански/Sandansky | 20,0 | 78,5 | 21,5 |
| Благоевград / Blagoevgrad | 12,3 | 76,2 | 23,8 |
| Добрич / Dobrich | 8,1 | 70,6 | 29,4 |
| Сливен / Sliven | 8,3 | 62,5 | 37,5 |
| Стара Загора / Stara Zagora | 7,9 | 60,2 | 39,8 |
| Общо за страната Total for the country | 21,6% | 75,6% | 24,4% |

От таблица 5 до таблица 10 са представени данните от средното ниво на 25(OH)D общо, за жени, мъже и за трите възрастови групи (≥ 20 -44г, 45-59г, ≥ 60 г) за трите типа населени места - Големи градове (ГГ), Малки градове (МГ), села (С).

1. Големи градове (ГГ)

Тук са включени жителите на София, Русе, Добрич, Стара Загора, Сливен, Благоевград, Видин, Монтана - общо 964 лица. В таблица 5 е представено средното ниво на 25(OH)D общо, за жени и мъже.

Таблица 5. Средно серумно ниво на 25(OH)D в ГГ - общо и отделно за жени и мъже
Table 5. Mean serum level of 25(OH)D in the Town-total and separately for women and men

| Група / Group Ниво на 25(OH)D / Level of 25(OH)D | Средно ниво/ Mean level (nmol/l) | 95% Интервал на доверителност за средната стойност/95% Confidence Interval for Mean | Медиана/ Median |
|--|-------------------------------------|---|--------------------|
| Общо за популацията на ГГ/ Total population of town (n=964) | 38,0582 | 37,0347 ÷ 39,0818 | 36,5±16,20 |
| ГГ- жени/Town - Women (n=506) | 35,8360 | 34,3923 ÷ 37,2797 | 33,3±16,52 |
| ГГ- мъже/Town - Men (n=458) | 40,5081 | 39,0876 ÷ 41,9286 | 39,60±15,48 |

В ГГ мъжете имат значимо по-високо средно ниво на 25(OH)D срещу жените и срещу средното ниво общо за популацията ($p < 0,05$). В ГГ жените имат значимо по-ниско средно ниво на 25(OH)D срещу мъжете ($p < 0,05$) и незначимо срещу средното ниво общо за популацията (NS).

Няма значима разлика в средните нива на 25(OH)D за трите възрастови групи от ГГ (таблица 6).

Таблица 6. Серумно ниво на 25(OH)D на жителите от ГГ в трите възрастови групи
Table 6. Serum level of 25(OH)D among Town inhabitants in the three age groups

| Ниво на 25(OH)D по възрастови групи в ГГ/Level of 25(OH)D in age groups among Town inhabitants (n=964) | Средно ниво/ Mean level (nmol/l) | 95% Интервал на доверителност за средната стойност/95% Confidence Interval for Mean | Медиана / Median |
|--|-------------------------------------|---|---------------------|
| 20-44 г / у (n=496) | 38,3674 | 37,0026 ÷ 39,7322 | 37,30 |
| 45-59 г / у (n=262) | 37,8271 | 35,7478 ÷ 39,9064 | 35,90 |
| ≥ 60 г / у (n=206) | 37,6063 | 35,3004 ÷ 39,9122 | 35,20 |

2. Малки градове (МГ)

Тук са включени жителите на Бяла (Русенска област), Троян (Ловешка област), Дунавци (Видинска област), Сангански (Благоевградска област) – общо 467 лица (таблица 7).

Таблица 7. Средно серумно ниво на 25(OH)D в МГ - общо и отделно за жени и мъже
Table 7. Mean serum level of 25(OH)D in the Small town – total and separately for women and men

| Група / Group Ниво на 25(OH)D / Level of 25(OH)D | Средно ниво/ Mean level (nmol/l) | 95% Интервал на доверителност за средната стойност/ 95% Confidence Interval for Mean | Медиана / Median |
|---|-------------------------------------|---|---------------------|
| Общо за популацията в МГ/ Total population of Small town (n=467) | 37,4291 | 35,8797 ÷ 38,9785 | 35,20 |
| МГ - жени/Small town - Women (n=253) | 35,4506 | 33,1761 ÷ 37,7251 | 32,50 |
| МГ - мъже/Small town - Men (n=214) | 39,7682 | 37,7437 ÷ 41,7928 | 38,55 |

В МГ мъжете имат значимо по-високо средно ниво на 25(OH)D срещу жените ($p < 0,05$) и незначимо срещу средното ниво общо за тази популация. В МГ жените имат значимо по-ниско средно ниво на 25(OH)D срещу мъжете и незначимо срещу средното ниво общо за тази популация.

Няма значима разлика в средните нива на 25(OH)D за трите възрастови групи от МГ (таблица 8).

Таблица 8. Серумно ниво на 25(OH)D на жителите от МГ в трите възрастови групи
Table 8. Serum level of 25(OH)D among Small town inhabitants in the three age groups

| Ниво на 25(OH)D по възрастови групи в МГ / Level of 25(OH)D in age groups among Small town inhabitants (n=467) | Средно ниво / Mean level (nmol/l) | 95% Интервал на доверителност за средната стойност / 95% Confidence Interval for Mean | Медиана / Median |
|--|-----------------------------------|---|------------------|
| 20-44 г / у (n=206) | 38,9796 | 36,5326 ÷ 41,4266 | 37,50 |
| 45-59 г / у (n=137) | 35,8095 | 32,8814 ÷ 38,7375 | 32,90 |
| ≥60 г / у (n=124) | 36,6427 | 33,9388 ÷ 39,3467 | 33,90 |

3. Села

Тук са включени жителите на прилежащите села около Видин, Монтана, Троян, Добрич, Русе, Бяла, Стара Загора, Сливен, Благоевград, Сангански – общо 535 лица (таблица 9).

Таблица 9. Средно серумно ниво на 25(OH)D в селата-общо и отделно за жени и мъже
Table 8. Mean serum level of 25(OH)D in the Villages – total and separately for women and men

| Група / Group Ниво на 25(OH)D / Level of 25(OH)D | Средно ниво / Mean level (nmol/l) | 95% Интервал на доверителност за средната стойност / 95% Confidence Interval for Mean | Медиана / Median |
|---|--------------------------------------|---|---------------------|
| Общо за популацията в села / Total population of Village (n=535) | 43,2520 | 41,8159 ÷ 44,6880 | 42,60 |
| Села - жени / Village - Women (n=291) | 39,0570 | 37,2010 ÷ 40,9131 | 37,80 |
| Села - мъже / Village - Men (n=244) | 48,2549 | 46,1704 ÷ 50,3394 | 47,65 |

В селата мъжете имат значимо по-високо средно ниво на 25(OH)D срещу жените и срещу средното ниво общо за тази популация ($p < 0,05$). В селата жените имат значимо по-ниско средно ниво на 25(OH)D срещу мъжете и срещу средното ниво общо за тази популация ($p < 0,05$). Няма значима разлика в средните нива на 25(OH)D за трите възрастови групи от селата (таблица 10).

Таблица 10. Серумно ниво на 25(OH)D на жителите от селата в трите възрастови групи
Table 10. Serum level of 25(OH)D among Village inhabitants in the three age groups

| Ниво на 25(OH)D по възрастови групи в села Level of 25(OH)D in age groups among Village inhabitants (n=535) | Средно ниво / Mean level (nmol/l) | 95% Интервал на доверителност за средната стойност / 95% Confidence Interval for Mean | Медиана / Median |
|--|--------------------------------------|--|---------------------|
| 20-44 г / у (n=192) | 38,9796 | 36,5326 ÷ 41,4266 | 37,50 |
| 45-59 г / у (n=135) | 35,8095 | 32,8814 ÷ 38,7375 | 32,90 |
| ≥60 г / у (n=208) | 36,6427 | 33,9388 ÷ 39,3467 | 33,90 |

Честота на дефицит, недостатъчност и достатъчност на витамин D сред населението от трите типа населени места: Освен средното ниво на 25(OH)D в отделните населени места много по-важно е да се изследва каква е честотата на дефицита, недостатъчността и достатъчността на витамин D. Именно тези данни представяме на следващата таблица 11.

Таблица 11. Честота на дефицит, недостатъчност и достатъчност на витамин D според типа на населеното място

Table 11. Frequency of deficiency, insufficiency and sufficiency of vitamin D according type of living place

| Група / Group Серумно ниво на / Serum level of 25(OH)D | Дефицит / Deficiency (<24,99 nmol/l) | Недостатъчност / Insufficiency (25,00-49,99 nmol/l) | Достатъчност/ Sufficiency (>50,00 nmol/l) | Общо/ Total |
|---|--|---|---|----------------|
| ГГ / Town (n=957) | 209 | 535 | 213 | 957 |
| % в групата от 957 лица / % in group of 957 subjects | 21,8% | 55,9% | 22,3% | 100% |
| МГ / Small town (n=466) | 115 | 257 | 94 | 466 |
| % в групата от 466 лица / % in group of 466 subjects | 24,7% | 55,2% | 20,2% | 100% |
| Село / Village (n=532) | 68 | 36,6427 | 33,9388 ÷ 39,3467 | 33,90 |
| % в групата от 532 лица / % in group of 532 subjects | 12,8% | 53,8% | 33,5% | 100% |
| Общо / Total | 392 | 1078 | 485 | 1955 |
| % в групата от 1955 лица / % in group of 1955 subjects | 20,1% | 55,1% | 24,8 | 100% |

В селата честотата на дефицита на витамин D е значимо по-ниска в сравнение с ГГ (12,8% срещу 21,8%, $p < 0,05$) и респ. МГ (12,8% срещу 24,7%, $p < 0,05$). В селата честотата на достатъчност на витамин D е значимо по-висока в сравнение с ГГ (33,5% срещу 22,3%, $p < 0,05$) и респ. МГ (33,5% срещу 20,2%, $p < 0,05$).

На таблица 12 са представени честотите на дефицит на витамин D разпределени по пол и възраст за всеки тип населено място.

Обсъждане

При сравнение между жени и мъже и в трите типа населени места (таблица 12) честотата на дефицит на витамин D е значимо по-висока при жените спрямо мъжете, например в големите градове (27,7% срещу 15,4%, $p < 0,05$), както и спрямо общата популация (21,8%), $p < 0,05$. Мъжете от ГГ имат значимо по-ниска честота (15,4%) на дефицит на витамин D в сравнение с общата популация (21,8%), $p < 0,05$. Същите отношения на значимост има при сравнения между двата пола и в другите два типа населени места. Следователно полът се

явява основен и силен фактор, който дава отражение върху честотата на дефицита на витамин D, а типът на населеното място е фактор с допълнителна роля. Looker AC. et al. (2002) също установяват по-ниски нива на 25(OH)D при жените в сравнение с мъжете, но Langlois K. et al. (2010) имат обратните констатации, а Gozdzik A. et al. (2008) не намират разлика в нивото на 25(OH)D при двата пола (6, 9,10). При сравнение в честотата на дефицита на витамин D между жените от трите типа населени места се установява, че селянките имат значимо по-ниска честотана тежък дефицит на витамин D [25(OH)D

Таблица 12. Честота на дефицит на витамин D [25(OH)D <24,99nmol/l] според типа на населеното място и след разпределение по пол и възраст

Table 12. Frequency of deficiency of vitamin D [25(OH)D <24,99nmol/l] according type of living place and after distribution according sex and age

| Брой изследвани лица по населено място/Number analysed subjects in each living place Група / Group | ГГ / Town (n=957) (n=466) | МГ / Small town (n=532) | Село / Village |
|---|------------------------------|----------------------------|------------------|
| Общо - % от съответната група / Total - % of corresponding group | 21,8% (n=957) | 24,7% (n=466) | 12,8% (n=532) |
| Жени - % от съответната група / Women - % of corresponding group | 27,7% (n=501) | 32,9% (n=252) | 16,3% (n=289) |
| Мъже - % от съответната група / Men - % of corresponding group | 15,4% (n=456) | 15% (n=214) | 8,6% (n=243) |
| ≥ 20-44 г / у % от съответната група / % of corresponding group | 19,6% (n=494) | 23,3% (n=206) | 13,1% (n=191) |
| 45-59 г / у % от съответната група / % of corresponding group | 24,8% (n=258) | 26,5% (n=136) | 8,9% (n=135) |
| ≥ 60 г / у % от съответната група / % of corresponding group | 23% (n=205) | 25% (n=124) | 15% (n=206) |

<25 nmol/l] в сравнение с гражданките от ГГ и МГ (16,3% срещу 27,7% респ.32,9%, $p < 0,05$). Жените от ГГ и МГ не показват значима разлика помежду си в честотата на тежкия дефицит на витамин D (27,7% срещу 32,9%, NS). При мъжете от трите типа населени места съотношенията са идентични на тези при жените от трите типа селища. Следователно общо популацията и поотделно при двата пола има значимо най-ниска честота на тежък дефицит на витамин D сред селското население.

Същите съотношения се наблюдават и вътре във всяка възрастова група между трите типа населени места. Например в младата възрастова група (≥20-44 г) селяните имат значимо по-рядко тежък дефицит на витамин D [25(OH)D <25 nmol/l] в сравнение с връстниците си от МГ респ. ГГ (13,1% срещу 23,3% респ. 13,1% срещу 19,6%, $p < 0,05$). Същите съотношения и значимост има и в другите две възрастови групи (45-59 г и ≥60 г). В същото време, ако сравним в един тип населено място трите възрастови категории, няма да от-

крием значима разлика. Подобни са констатациите и на Langlois K. et al. (2010), които отбелязват идентични стойности на серумния 25(OH)D при лица между 40 и 79-годишна възраст (9). Следователно възрастта играе по-слаба и второстепенна роля, а водещо се явява местоживеенето и начина на живот в него. Идентичните фактори на околната среда и възприетият начин на живот за дадения тип населено място оказват едно и също влияние върху цялото население – от млада до напреднала възраст.

В настоящото проучване се установява значимо по-ниска честота на случаите с ниво на 25(OH)D >25 nmol/l ÷ <50,00 nmol/l т.е с недостатъчност на витамин D сред селското население отнесено към общата популация, сравнено в двата пола и в трите възрастови групи в сравнение със съответната група в ГГ респ. МГ ($p < 0,001$). Подобни констатации прави и Puri S. et al. (2008) (12), но Sachan A. et al. (2005) не намират такава връзка с местоживеенето (14). Кои са причините в нашето проучване в градовете да има по-висока честота на

В таблица 13 са разгледани честотите на недостатъчност на витамин D разпределени по пол и възраст за всеки тип населено място.

Таблица 13. Честота на недостатъчност на витамин D [25(OH)D - 25,00-49,99 nmol/l] според типа на населеното място с разпределение по пол и възраст

Table 13. Frequency of insufficiency of vitamin D [25(OH)D - 25,00-49,99 nmol/l] according type of living place and after distribution according sex and age

| Брой изследвани лица по населено място/Number analysed subjects in each living place Група / Group | ГГ / Town (n=957) | МГ / Small town (n=466) | Село / Village (n=532) |
|---|--------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| Общо – % от съответната група / Total – % of corresponding group | 55,9% (n=535) | 55,2% (n=257) | 53,8% (n=286) |
| Жени – % от съответната група / Women – % of corresponding group | 53,5% (n=268) | 48,8% (n=123) | 60,9% (n=176) |
| Мъже – % от съответната група / Men – % of corresponding group | 58,6% (n=267) | 62,6% (n=134) | 45,3% (n=110) |
| 20-44 г / у % от съответната група / % of corresponding group | 58,3% (n=288) | 55,3% (n=114) | 53,9% (n=103) |
| 45-59 г / у % от съответната група / % of corresponding group | 52,7% (n=136) | 55,1% (n=75) | 60% (n=81) |
| ≥ 60 г / у % от съответната група / % of corresponding group | 54,1% (n=111) | 54,8% (n=111) | 49,5% (n=102) |

Селянките имат значимо по-висока честота на недостатъчност на витамин D в сравнение с гражданките от МГ (60,9% срещу 48,8%, $p > 0,05 < 0,02$), но не се установява значима разлика с гражданките от ГГ (60,9% срещу 53,5%, NS).

Селяните-мъже ≥ 60 г. имат незначимо по-ниска честотата на недостатъчност на витамин D в сравнение с гражданите-мъже от ГГ респ. МГ от същата възрастова група (49,5% срещу 54,1% в ГГ респ. 49,5% срещу 54,8% в МГ, NS).

На таблица 14 са разгледани честотите на дефицит и недостатъчност на витамин D (взети заедно) разпределени по пол и възраст за всеки тип населено място.

Таблица 14. Честота на дефицит и недостатъчност на витамин D [25(OH)D от 0 до <50,00 nmol/l] според типа на населеното място с разпределение по пол и възраст

Table 14. Frequency of deficiency and insufficiency of vitamin D [25(OH)D <50,00 nmol/l] according type of living place and after distribution according sex and age

| Брой изследвани лица по населено място/Number analysed subjects in each living place Група / Group | ГГ / Town (n=957) | МГ / Small town (n=466) | Село / Village (n=532) |
|---|---|--|---|
| Общо – % от съответната група / Total – % of corresponding group | 77,7% (n=744) Средна възраст 46,90 | 79,9% (n=723) Средна възраст 48,48 | 66,6% (n=818) Средна възраст 51,58 |
| Жени – % от съответната група/ Women – % of corresponding group | 81,2% (n=407) Средна възраст 48,03 | 81,7% (n=355) Средна възраст 48,58 | 77,2% (n=465) Средна възраст 52,15 |
| Мъже – % от съответната група/ Men – % of corresponding group | 74% (n=337) Средна възраст 45,56 | 77,6% (n=348) Средна възраст 48,36 | 53,9% (n=353) Средна възраст 50,61 |
| 20-44 г / у % от съответната група / % of corresponding group | 77,9% (n=385) Средна възраст 36,29 | 78,6% (n=320) Средна възраст 34,94 | 67% (n=294) Средна възраст 35,45 |
| 45-59 г / у % от съответната група / % of corresponding group | 77,5% (n=200) Средна възраст 51,70 | 81,6% (n=211) Средна възраст 51,87 | 68,9% (n=216) Средна възраст 51,75 |
| ≥60 г / у % от съответната група / % of corresponding group | 77,1% (n=159) Средна възраст 66,57 | 79,8% (n=192) Средна възраст 66,87% | 64,5% (n=308) Средна възраст 66,98 |

В тази таблица се открояват мъжете-селяни и селяните (жени и мъже) ≥60 години. Мъжете-селяни значимо по-рядко имат недостатъчното ниво на витамин D срещу жените и общата популация (53,9% срещу 77,2%, $p<0,001$ респ 53,9% срещу 66,6%, $p<0,001$). Селяните (жени и мъже) ≥60 години значимо по-рядко имат недостатъчно ниво на витамин D срещу връстниците си (≥60 години) граждани от ГГ и МГ (64,5% срещу 77,1% респ 64,5% срещу 79,8%, $p<0,01$). Между отделните групи не се открояват значими различия по отношение на средната възраст на участниците.

тежък дефицит и недостатъчност на витамин D? От една страна това е градският стил на живот – обичайно работа на закрито през целия ден, обличане с покриване почти на цялото тяло с грехи, избягване на слънцето и горещините през лятото (особенно в южните региони като Сангански), хранителните навици почти изключващи по различни причини храни богати на витамин D – жълтък, масло, гъби, риба. От друга страна в градовете не се мият улиците и това е причината за високата степен на замърсена атмосфера над градовете пречи да проникват ултравиолетовите лъчи и да се синтезира витамин D в кожата, дори ако гражданите се изложат на слънце. Така в селските региони чистотата на въздуха определя и по-здравословна среда, но тук се намесват някои допълнителни фактори от съвременния стил на живот на село. Открояват се жените на село, които имат честота на дефицит и недостатъчност (взети заедно) на 25(OH)D (от 0 до 49,99 nmol/l), идентична с тази на жените от ГГ респ. МГ (77,2% срещу 81,2% респ. 81,7%, NS), таблица 14. Следователно стила на живот на съвременната жена на село е причината тя да има недостъчно ниво на 25(OH)D идентично с това при жената в града. Младите селянки пътуват до близкия град и работят на закрито в него т.е. придобиват стил на живот на гражданки, а по-възрастните селянки основно се занимават с домакинска работа вътре в къщата си също на закрито и обичайно ходят облечени изцяло покрити с грехи включително и с кърпи на главата си. В проучване на швейцарска популация се разглежда именно този феномен – живот главно на закрито. Авторите установяват, че лицата над 65-годишна възраст прекарват ограничено време извън дома си и това те считат за предиктор за ниско ниво на витамин D (3). Следователно на село има по-здравословна среда, но другият фактор стилът на живот главно на закрито в дома е причината

за недостъчен синтез на витамин D. Всъщност от по-здравословната среда на село се облагодетелстват мъжете-селяни. Прави впечатление, че най-ниска честота на дефицит и недостатъчност (взети заедно) на 25(OH)D (от 0 до 49,99 nmol/l), показват мъжете-селяни срещу мъжете от градовете (53,9% срещу 74% в ГГ респ. 77,6% в МГ, $p < 0,01$), таблица 14. Очевидно стила на живот за мъжете в по-здравословната среда на село (системна работа на открито, излагане на по-голяма част от тялото на пряко слънчево греене) се отразява силно благоприятно.

Селяните във всяка една от трите възрастови категории имат най-ниска честота на 25(OH)D $< 50,00$ nmol/l спрямо жителите на ГГ респ. МГ, но това е най-изразено в групата на 60-годишните (64,5% в селата срещу 77,1% в ГГ респ. 79,8% в МГ, $p < 0,01$). Част от селяните на млада и средна възраст (20-44 г и 45-59 г) пътуват в града, където приемат градски стил на живот (работа на закрито). Ето защо най-благоприятни са резултатите при възрастните селяни-мъже (≥ 60 г), които живеят и работят на открито в по-здравословната среда на село.

Заключение: Определящо за нивото на витамин D е мястото на живеене (град или село), но стилът на живот (работа на открито, обличане, хранене) е още по-силен фактор.

С благодарност за сътрудничеството:

Е. Димитрова (Видин), Ж. Стоянова (Монтана), В. Йотова (Троян), Р. Бобева, А. Момчева, В. Събев (Сливен), Ж. Геренова (Стара Загора), П. Велкова, Д. Жекова (Добрич), Б. Савова, Киселова (Русе), В. Маргаритов (Бяла), Т. Коцелова (Благоевград), К. Анастасов (Сангански), Проф. Д. Свинаров, Доц. С. Кривошиев, К. Калинов, Т. Тодоров

Технически сътрудници: А. Попов, Г. Михайлов, К. Панчева, Г. Анталавичева, Т. Корнилова, С. Михайлова, Б. Петровска, Е. Блажева, И. Касабова, А. Палмарев

Фармацевтични компании-спонсори на Българско гружество по ендокринология за провеждане на Скрининга по ендокринология:

Aquachim, Roche-България, Eli Lilly/Boehringer Ingelheim, Amgen, MSD, Merck Serono, Servier, Novartis, Berlin-Chemie.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. **Национален статистически институт**, 17то Национално преброяване на населението в България, 1-28 февруари 2011.
2. **Bischoff-Ferrari HA**, Vitamin D—why does it matter? – Defining Vitamin D deficiency and its prevalence. *Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation*, 2012;72(Suppl 243):3-6.
3. **Burnand B, Sloutskis D, Gianoli F. et al.** Serum 25-hydroxyvitamin D: distribution and determinants in the Swiss population. *Am J Clin Nutr* 1992;56:537-542.
4. **Euromedlab**, Berlin May 18, 2011.
5. **FDA/CDER/CVM/DHHS**. Guidance for industry: bioanalytical method validation. May 2001.
6. **Gozdzik A, Barta JL, Wu H. et al.** Low wintertime vitamin D levels in a sample of healthy young adults of diverse ancestry living in the Toronto area: associations with vitamin D intake and skin pigmentation, *BMC* 2008; 8:336.
7. **Institute of Medicine of the National Academies**. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intake for Calcium and Vitamin D (2011). *The National Academies Press*, Washington, D.C.
8. **Holick M.** Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-281.
9. **Langlois K, Greene-Finestone L, Little J. et al.** Vitamin D status of Canadian Health Measured in the 2007 to 2009 Canadian Health Measures Survey. *Statistics Canada*, 2010, Ottawa.

10. **Looker AC, Dawson-Hughes B, Calvo MS. et al.** Serum 25-hydroxyvitamin D status of adolescents and adults in two seasonal subpopulations from NHANES III. *Bone* 2002;30:771-777.

11. **Oliveri B, Plantalech L, Bagur A. et al.** High prevalence of vitamin D insufficiency in healthy elderly people living at home in Argentina. *Eur J Clin Nutr* 2004, 58:337-342.

12. **Puri S, Marwaha RK, Agarwal N. et al.** Vitamin D status of apparently healthy schoolgirls from two different socioeconomic strata in Delhi: relation to nutrition and lifestyle. *Br J Nutr* 2008;99:876-882.

13. **Saadi HF, Nagelkerke N, Sheela B. et al.** Predictors and relationship of serum 25-hydroxyvitamin D concentration with bone turnover markers, bone mineral density, and vitamin D receptor genotype in Emirati women. *Bone* 2006;39:1136-1143.

14. **Sachan A, Gupta R, Das V. et al.** High prevalence of vitamin D deficiency among pregnant women and their newborns in northern India. *Am J Clin Nutr* 2005;81:1060-1064.

15. **Standing committee on the Scientific Evaluation of Dietary Intakes FaNBIOm** (1997). Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D and fluoride. *National Academy Press*, Washington, DC, pp 250-287.

16. **van Dam R.M, Snijder MB, Dekker JM. et al.** Potentially modifiable determinants of vitamin D status in an older population in the Netherlands: The Hoom Study. *Am J Clin Nutr* 2007;85:755-761.

17. **Vanderwielen RPJ, Lowik MRH, Vandenberg H. et al.** Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet* 1995;346:207-210.

18. **Wicherts IS, van Schoor NM, Boeke AJP. et al.** Vitamin D predicts physical performance and its decline in older persons. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2058-2065.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Проф. Анна-Мария Борисова
Клиника по тиреоидни и метаболитни костни заболявания, Университетска болница по ендокринология, МУ – София, България
Ул. Здраве № 2, 1431, София
e-mail: anmarbor@yahoo.com

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Prof. Anna-Maria Borissova
Department of Thyroid and Metabolic Bone Diseases, University Hospital of Endocrinology, Medical University – Sofia, Bulgaria
2 Zdrave Str, 1431 – Sofia, Bulgaria
e-mail: anmarbor@yahoo.com

Честота на дефицит на витамин D сред лицата с наднормено тегло и затлъстяване

Борисова А-М, Шинков А, Влахов Й, Даковска Л, Т. Тодоров, ¹Свинаров Д, ¹Касабова Л.
Клиника по тиреоидни и метаболитни костни заболявания, Университетска болница по ендокринология, Медицински университет – София;

¹Лаборатория по клинична фармакология, Университетска болница „Александровска“, Медицински университет – София

Frequency of Vitamin D Deficiency in Subjects with Overweight and Obesity

A-M. Borissova, Shinkov A, Vlahov J, Dakovska L, T. Todorov, ¹Svinarov D, ¹Kasabova L.
Clinic of Thyroid and Metabolic Bone Disorders, University Hospital of Endocrinology, MU – Sofia;

¹Laboratory of Clinical Pharmacology, University Hospital „Alexandrovska“ – MU – Sofia

Резюме

Затлъстяването и дефицитът на витамин D са широко разпространени в света. Двете състояния са свързани, но не е ясна природата на тази връзка. В рапорта на Institute of Medicine (IOM) от 2011 г се посочва, че затлъстяването е сред основните рискови фактори за дефицит на витамин D.

Целта на настоящото проучване е да се установи честотата на затлъстяване респ. наднормено телесно тегло в сравнение с нормално телесно тегло сред лица с тежък дефицит на витамин D [25(OH)D <25 nmol/l].

Материал: Изследвани са 2032 лица – 1076 жени (53%) и 956 мъже (47%), на средна възраст 49,30±14,75 г. (≥20-80 г.) и разпределени в три възрастови групи: млада

Abstract

Obesity and vitamin D deficiency is widespread in the world. Both conditions are related, but the nature of this relationship is not clear. The 2011 report by the Institute of Medicine (IOM) states that obesity is a major risk factor for vitamin D deficiency.

The purpose of this study was to determine the frequency of obesity and overweight compared with normal body weight among persons with severe deficiency of vitamin D [25(OH)D <25 nmol/l].

Materials: 2032 subjects were examined - 1076 women (53%) and 956 men (47%), mean age 49,30±14,75 y (≥20-80 y) and divided into three age groups: young (≥20-44 years), middle-aged (45-59 years), third age (≥60 years). According to generally accepted criteria three body mass groups were defined and analyzed:

(≥20-44 години), средна възраст (45-59 години), трета възраст (≥60 години). Съгласно общоприетите критерии от общата група са отделени и изследвани 650 лица със затлъстяване (BMI≥30 kg/m²), 725 лица с наднормено телесно тегло (BMI≥25÷<30 kg/m²) и 486 лица с нормално телесно тегло (BMI >20÷<25 kg/m²). Венозна кръв за изследване на 25(OH)D [валидиран LC-MS/MS method] е вземана сутрин до 9,00 часа.

Резултати: Сред лицата с тежък дефицит на витамин D [25(OH)D<25 nmol/l] е значимо по-висока честотата на лицата със затлъстяване в сравнение с лицата с нормално телесно тегло (57,8% срещу 42,2%, p<0,02). Същото съотношение в условията на тежък дефицит на витамин D се отчита и при сравнението на лицата с наднормено телесно тегло с тези с нормално телесно тегло (56,5% срещу 43,5%, p<0,05). При сравнение на всички лица с индекс на телесна маса >25 kg/m² (т.е. наднормено телесно тегло и затлъстяване – взети заедно) с лицата с нормално телесно тегло в условията на тежък дефицит на витамин D, то значимостта в разликата на честотите е най-висока (72,8% срещу 27,2%, p<0,001).

Извод: Честотата на тежкия дефицит на витамин D е значимо по-висока сред лицата с наднормено телесно тегло и затлъстяване. Вероятно витамин D играе проактивна роля срещу затлъстяването.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: дефицит на витамин D, затлъстяване, наднормено телесно тегло

Затлъстяването и дефицитът на витамин D са широко разпространени в света (21). Nultin H. et al. (2010 г) констатира при затлъстяли ниско серумно ниво на витамин D (7), а Tamer G. et al. (2012 г) установяват, че нивото на 25(OH)D е в обратна корелация с BMI (20). Jungert A. et al. в немскопроучване от 2012 г. потвърждават тази връзка, но само при жени. Авторите допълват също, че нивото на 25(OH)D зави-

650 obese (BMI ≥ 30 kg/m²), 725 subjects with overweight (BMI≥ 25÷<30 kg/m²) and 486 subjects with normal body weight (BMI> 20÷<25 kg/m²). Venous blood for testing 25(OH)D [a validated LC-MS/MS method] was taken in the morning until 9.00 AM.

Results: Among individuals with severe deficiency of vitamin D [25(OH)D <25 nmol/l] there is a significantly higher incidence of obese compared with those with normal weight (57,8% vs. 42,2%, p <0,02). The same ratio in terms of severe vitamin D deficiency is reported for the comparison of subjects with overweight with those with normal weight (56,5% vs. 43,5%, p <0,05). A comparison of all subjects with a body mass index >25 kg/m² (ie overweight and obesity - together) with persons with normal body weight having a severe deficiency of vitamin D, revealed the highest significance level for the difference in frequencies (72,8% vs. 27,2%, p<0,001).

Conclusion: The frequency of severe vitamin D deficiency is significantly higher in subjects with overweight and obesity. Vitamin D probably plays a protective role against obesity.

KEY WORDS: deficiency of vitamin D, obesity, overweight

си от количеството мастна тъкан в тялото и не зависи от факторите, определящи начина на живот (9).

Двете състояния са свързани, но не е ясна природата на тази връзка (3,8). Поради хидрофобните си качества витамин D може да се придвижи от циркулацията в мастната тъкан и в резултат на това при затлъстели лица е ниско серумното ниво на 25(OH)D дори при адекватен запас на вита-

мин D (22). Изземването на витамин D от мастната тъкан води до липсата му за многобройните процеси в организма, в които той участва. Освен това затлъстелите лица избягват да се излагат на слънце и твърде малко време прекарват на открито, а това води до намален синтез на витамин D (16).

От друга страна е възможно ниското ниво на витамин D да повишава риска от развитие на затлъстяване (13,19), тъй като в експериментални проучвания витамин D модулира катаболната и анаболната активност на адипоцитите (26). Shi H. et al. (2001 г.) установяват в проучвания in vitro, че 1,25(OH)2D улеснява липогенезата и инхибира липолизата, а така също модулира и разпределението на тлъстините (18).

Проспективно изследване при колумбийски деца за срок от 3 години е установило, че при ниско серумно ниво на 25(OH)D значително нараства теглото им, съдейки по индекса на телесна маса (BMI) (4). Тъкмо обратното, в американско проучване не се намира подобна връзка (24). В публикация на Song Q. и Sergeev IN. от 2012 г. се обсъждат механизмите, чрез които витамин D се противопоставя на затлъстяването. Предполага се, че витамин D участва в регулацията на адипоцитната апоптоза, в адипогенезата и в липидния метаболизъм (19).

В проучването Hunt (23) за 11-годишен период се установява, че ниското серумно ниво на 25(OH)D е инверсно свързано с честотата на затлъстяване, дефинирано по BMI. Тази обратна връзка не се влияе от сезоните при изследване на показателя.

Размерът на проблема затлъстяване е огромен особено като се имат предвид последните данни, а именно, че 20-30% от населението в Европа е засегнато. Това означава наличие на около 32 милиона затлъстели само на този континент и ако се добавят и североамериканските над 21 милиона, то наистина се налагат задълбочени проучвания върху факторите потенциращи тази епидемия (12). Тук се крие и интересът към витамин D, който се оказва, че има пряко отношение към затлъстяването, а то от своя страна влияе върху нивото на витамин D.

Целта на настоящото проучване е да се установи честотата на затлъстяване resp. наднормено телесно тегло в сравнение с нормално телесно тегло сред лица с тежък дефицит на витамин D [$25(\text{OH})\text{D} < 25 \text{ nmol/l}$] за страната.

Материал и методи

Изследвани са през януари-февруари 2032 лица от 5 основни географски региона на страната – Северозападен (Видин, Дунавци, Монтана, Троян и прилежащите им села), Североизточен (Добрич, Русе, Бяла и прилежащите им села), Югоизточен (Сливен, Стара Загора и прилежащите им села), Югозападен (Благоевград, Сандански и прилежащите им села) и София (централен-западен). Най-напред участниците се запознаха с характера на изследванията и подписаха Информирано съгласие, което предварително бе разгледано и утвърдено от местната Етична комисия. Участниците самостоятелно попълниха въпросник, а член от изследователския екип измери всеки участник - ръст, тегло и артериално налягане в седнало положение след минимум 5 минути покой. На участниците от всички 12 града и прилежащите им села е взета кръв на гладно от 7,00 до 9,00 часа сутрин. Изследваните лица бяха разпределени по пол и възрастови групи според последното преброяване на населението 01-28 февруари 2011 година (1). Включените 1076 жени (53%) и 956 мъже (47%), на средна възраст $49,30 \pm 14,75$ години (≥ 20 -80 г) бяха разпределени в три възрастови групи: млада (≥ 20 -44 години) – 894 лица; средна възраст (45-59 години) – 534 лица; трета възраст (≥ 60 години) – 604 лица, таблица 1.

При всички участници е изследвано серумното ниво на 25(OH)D и е проучена честотата на тежкия дефицит на витамин D [$25(\text{OH})\text{D} < 25 \text{ nmol/l}$]. Специално внимание се отдели на влиянието на фактора затлъстяване и наднормено тегло върху честотата на тежкия дефицит на витамин D. Съгласно общоприетите критерии (10) от общата група са отделени и изследвани 650 лица със затлъстяване ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$),

Таблица 1. Разпределение по пол и възраст на участниците

Table 1. Distribution of participants according sex and age

| Възрастова група Age group | Брой жени Number of women | % | Брой мъже Number of men | % | Брой-общо Total number | % |
|-------------------------------|------------------------------|------|----------------------------|------|---------------------------|------|
| ≥ 20-44 г/у | 446 | 41,4 | 448 | 46,9 | 894 | 44,0 |
| 45-59 г/у | 281 | 26,1 | 253 | 26,5 | 534 | 26,3 |
| ≥ 60 г/у | 349 | 32,4 | 255 | 26,7 | 604 | 29,7 |

725 лица с наднормено телесно тегло ($BMI \geq 25 < 30 \text{ kg/m}^2$) и 486 лица с нормално телесно тегло ($BMI > 20 < 25 \text{ kg/m}^2$), които са разгледани в четири групи:

1. Лица със затлъстяване ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) сравнени с лица с нормален BMI. От 650 лица със затлъстяване 137 (21,07%) имаха дефицит на витамин D. Това бяха 89 жени (65%) и 48 мъже (35%).

2. Лица с наднормено тегло ($BMI \geq 25 < 30 \text{ kg/m}^2$) сравнени с лица с нормален BMI. От 725 лица с наднормено тегло 130 (17,9%) имаха дефицит на витамин D. Това бяха 89 бяха жени (68,5%) и 41 мъже (31,5%).

3. Лица с наднормено тегло и затлъстяване ($BMI > 25 \text{ kg/m}^2$) сравнени с лица с нормален BMI. От 1375 лица с наднормено тегло и затлъстяване 267 (19,4%) имаха дефицит на витамин D. Това бяха 178 жени (66,67%) и 89 мъже (33,33%).

4. Лица с нормално телесно тегло ($BMI > 20 < 25 \text{ kg/m}^2$). От 486 лица с нормално телесно тегло при 100 (20,5%) от тях се установи дефицит на витамин D. Това бяха 69 жени (69%) и 31 мъже (31%).

Следователно във всички посочени по-горе групи независимо от телесното тегло дефицитът на витамин D засяга главно жените – $2/3$ от случаите и само $1/3$ са мъже.

Лабораторни методи

Определянето на 25-Хидрохвитамин D (25D) се извършваше с валидиран LC-MS/MS method след екстракция с хексан, използване на d325D₃ за вътрешен стандарт, C18 аналитична колона, положител-

на електроспрей-йонизация и проследяване на йонната реакция при следните m/z преходи: 401→383 за 25D₃, 413→395 за 25D₂ и 404→386 за d325D₃. Методът беше валидиран съгласно критериите на FDA с документиран селективност и ефект на матрицата, точност и възпроизводимост 7,5%; екстрационен добив 57-73%; линейна област 3,0-300,0 pmol/L, $R^2 > 0,99$, стабилност при замразяване и размразяване за три цикъла от 24 ч, постпрепаративна стабилност 96 h на 10°C, краткосрочна стабилност 24 ч на тъмно и 2 ч на светло; стабилност в разтвор и в плазма 5 days на 4-8°C, и 99 days на -20°C (9).

Статистически анализ на данните

Статистическите обработки са направени със SPSS 13,0. Извършен е описателен анализ с помощта на групировки по един или няколко признака, както и диагностичен анализ за оценка на наличието на статистически значими ефекти чрез проверка на статистически хипотези относно наличие на определена връзка и разлика между средни аритметични, както и хипотези относно ефекти на променливи, мерени на слаби скали.

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

Резултати

В таблица 2 са представени резултатите от честотата в тежкия дефицит на витамин D сред лица с наднормено тегло, затлъстяване или и двете заедно, както и сред лица с нормално телесно тегло за страната.

Таблица 2. Честота на тежък дефицит на витамин D [25(OH)D<25 nmol/l/] сред лица със затлъстяване, наднормено тегло или и двете заедно, както и сред лица с нормално телесно тегло за страната
Table 2. Frequency of frank deficiency of vitamin D [25(OH)D<25 nmol/l/] among subjects with obesity, overweight or both, so and among subjects with normal weight in the country

| 25(OH)D <25 nmol/l / група/group | BMI >30 kg/m ² | BMI>20+<24,99 kg/m ² | Общо/Total |
|----------------------------------|------------------------------|---------------------------------|------------------|
| Общо за страната/ Country | 137/650 (21,1%) | 100/486 (20,6%) | 237/1136 (20,9%) |
| Жени/Women | 89/296 (30,1%) | 69/319 (21,6%) | 158/615 (25,7%) |
| Мъже/Men | 48/354 (13,6%) | 31/167 (18,6%) | 79/521 (15,2%) |
| ≥20-44 г/у | 46/231 (19,9%) | 56/285 (19,6%) | 102/516 (19,8%) |
| 45-59 г/у | 47/212 (22,2%) | 18/100 (18,0%) | 65/312 (20,8%) |
| ≥60 г/у | 47/212 (22,2%) | 18/100 (18,0%) | 65/312 (20,8%) |
| 25(OH)D <25 nmol/l / група/Group | BMI >25+<30kg/m ² | BMI>20+<24,99 kg/m ² | Общо |
| Общо за страната/ Country | 130/725 (17,9%) | 100/486 (20,6%) | 230/1211 (19%) |
| Жени/Women | 89/340 (26,2%) | 69/319 (21,6%) | 158/659 (24,0%) |
| Мъже/Men | 41/385 (10,6%) | 31/167 (18,6%) | 72/552 (13,0%) |
| ≥20-44 г/у | 47/291 (16,2%) | 56/285 (19,9%) | 103/576 (17,9%) |
| 45-59 г/у | 43/219 (19,6%) | 18/100 (18,0%) | 61/319 (19,1%) |
| ≥60 г/у | 43/219 (19,6%) | 18/100 (18,0%) | 61/319 (19,1%) |
| 25(OH)D <25 nmol/l / група/Group | BMI >25 kg/m ² | BMI>20+<24,99 kg/m ² | Общо |
| Общо за страната/ Country | 267/1375 (19,4%) | 100/486 (21,6%) | 367/1861(19,7%) |
| Жени/Women | 178/636 (28,0%) | 69/319 (21,6%) | 247/955 (25,9%) |
| Мъже/Men | 89/739 (12,0%) | 31/167 (18,6%) | 120/906 (13,2%) |
| ≥20-44 г/у | 93/522 (17,8%) | 56/285 (19,9%) | 149/807 (18,5%) |
| 45-59 г/у | 90/431 (20,9%) | 18/100 (18,0%) | 108/531 (20,3%) |
| ≥60 г/у | 90/431 (20,9%) | 18/100 (18,0%) | 108/531 (20,3%) |

Сред лицата с доказан тежък дефицит на витамин D [25(OH)D<25 nmol/l/] (n=367) е проучена честотата на затлъстяване респ. наднормено или нормално телесно тегло. В таблици 3, 4 и 5 е представена именно честотата на затлъстяване респ. на наднормено телесно тегло, както и на двете заедно и е сравнено с честотата на нормално телесно тегло само сред лица с тежък дефицит на витамин D. Данните се отнасят за страната общо, както и по пол и за трите основни възрастови групи (≥20-44 г, 45-59 г, ≥60 г).

Таблица 3. В условията на дефицит на витамин D [25(OH)D<25 nmol/l/] честота на затлъстяване и на нормално телесно тегло (за страната общо, по пол и по възраст)

Table 3. Frequency of obesity and normal weight (for country, according sex and age) in conditions of frank deficiency of vitamin D [25(OH)D<25 nmol/l/]

| 25(OH)D <25 nmol/l / Група/group | BMI >30 kg/m ² | BMI>20+<24,99 kg/m ² | p |
|--|---------------------------|---------------------------------|-----------------------------|
| Общо за страната/ Country (n=237) | 57,8% 137/237 | 42,2%, 100/237 | t = 2,379, p<0,02 |
| Жени/Women (n=158) | 56,3% 89/158 | 43,7% 69/158 | t = 1,581, p=NS |
| Мъже/Men (n=79) | 60,8% 48/79 | 39,2% 31/79 | t = 1,892, p=NS |
| ≥20-44 г/y (n=102) | 45,1% 46/102 | 54,9% 56/102 | t = 0,989, p=NS |
| 45-59 г/y (n=65) | 72,3% 47/65 | 27,7% 18/65 | t = 3,334, p<0,01 |
| ≥60 г/y (n=65) | 72,3% 47/65 | 27,7% 18/65 | t = 3,334, p<0,01 |

Обсъждане

В рапорта на Institute of Medicine (IOM) от 2011 г сред основните рискови фактори за дефицит на витамин D се посочва затлъстяването. Препоръката е именно в рисковите групи, каквато е групата на лицата със затлъстяване, да се прави целенасочен скрининг за мониториране на 25(OH)D (17). В нашето изследване се установи, че при лицата с тежък дефицит на витамин D [25(OH)D<25 nmol/l/] е значително по-висока честотата на лицата със затлъстяване в сравнение с лицата с нормално телесно тегло (57,8% срещу 42,2%, p<0,02). Същото съотношение се отчита

и при сравнението на лицата с наднормено телесно тегло с тези с нормално телесно тегло (56,5% срещу 43,5%, p<0,05). При сравнение на всички лица с индекс на телесна маса >25 kg/m² (т.е. наднормено телесно тегло и затлъстяване – взети заедно) с лицата с нормално телесно тегло в условията на тежък дефицит на витамин D, то значимостта в разликата на честотите е най-висока (72,8% срещу 27,2%, p<0,001). Именно в тази последна група се появява и значима разлика и за двата пола (BMI>25 kg/m² срещу BMI>20+<24,99 kg/m²) – 72,1% срещу 27,9%, p<0,001 (жени) и 74,2% срещу 25,8%, p<0,001 (мъже), както и за трите

Таблица 4. В условията на дефицит на витамин D [25(OH)D<25 nmol/l/] честота на наднормено телесно тегло и на нормално телесно тегло (за страната общо, по пол и по възраст)

Table 4. Frequency of overweight and normal weight (for country, according sex and age) in conditions of frank deficiency of vitamin D [25(OH)D<25 nmol/l/]

| 25(OH)D <25 nmol/l / Група/Group | BMI >25+<30 kg/m ² | BMI>20+<24,99 kg/m ² | p |
|------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|----------------------------|
| Общо за страната / Country (n=230) | 56,5% 130/230 | 43,5% 100/230 | t=1,962, p< 0,05 |
| Жени/Women (n=158) | 56,3% 89/158 | 43,7% 69/158 | NS |
| Мъже/Men (n=72) | 56,9% 41/72 | 43,1% 31/72 | NS |
| ≥20-44 з/у (n=103) | 45,6% 47/103 | 54,4% 56/103 | NS |
| 45-59 з/у (n=61)43/61 | 70,5% 43/61 | 29,5% 18/61 | t=2,944, p<0,01 |
| ≥60 з/у (n=61) | 70,5% 43/61 | 29,5% 18/61 | t=2,944, p<0,01 |

Таблица 5. В условията на дефицит на витамин D [25(OH)D <25 nmol/l/] честота на наднормено телесно тегло+затлъстяване и на нормално телесно тегло (за страната общо, по пол и по възраст)

Table 5. Frequency of overweight+obesity and normal weight (for country, according sex and age) in conditions of frank deficiency of vitamin D [25(OH)D<25 nmol/l/]

| 25(OH)D <25 nmol/l / Група/Group | BMI >25 kg/m ² | BMI>20+<24.99 kg/m ² | p |
|-----------------------------------|---------------------------|---------------------------------|-----------------------------|
| Общо за страната/ Country (n=367) | 72,8% 267/367 | 27,2% 100/367 | t=10.162, p<0.001 |
| Жени/Women (n=247) | 72,1% 178/247 | 27,9% 69/247 | t=6.496, p<0.001 |
| Мъже/Men (n=120) | 74,2% 89/120 | 25,8% 31/120 | t=4.844, p<0.001 |
| ≥20-44 з/у (n=149) | 62,4% 93/149 | 37,6% 56/149 | t=2.964, p<0.05 |
| 45-59 з/у (n=108) | 83,3% 90/108 | 16,7% 18/108 | t=5.803, p<0.001 |
| ≥60 з/у (n=108) | 83,3% 90/108 | 16,7% 18/108 | t=5.803, p<0.001 |

възрастни групи (BMI>25 kg/m² срещу BMI>20÷<24,99 kg/m²) – 62,4% срещу 37,6%, p<0,05 (≥20-44 г), 83,3% срещу 16,7%, p<0,001 (45-59 г и ≥60 г). Нашите резултати са в унисон с проучването Hunt (23), в което за 11-годишен период се установява, че ниското серумно ниво на 25(OH)D е инверсно свързано с честотата на затлъстяване, дефинирано по BMI.

Тези факти показват пряката връзка между двете състояния – дефицит на витамин D и затлъстяване респ. наднормено тегло. Трудно може да се определи кой е водещият фактор в този случай и вероятно изказаната от Хiao-Mei Mai et al. (2012 г) хипотеза за съществуването на порочен кръг т.е. нисък витамин D → затлъстяване → нисък витамин D е вярна (23). Този порочен кръг всъщност затруднява превенцията на затлъстяването, както и усилията за лечението му в условията на персистиращ тежък дефицит на витамин D, посочват авторите. От друга страна субституцията с витамин D може да допринесе за намаление на съществуващо затлъстяване или наднормено телесно тегло, но само на фона на нискокалорийна диета изтъкват Ortega RM. et al. (2008 г) (15). Същата констатация се прави и след 7-годишен период на наблюдение от изследователите в проучването Women's Health Initiative (6). В случай, че енергийният баланс не е адекватно контролиран, ефектът на витамин D се замъглява твърди Zemel MB. (25).

Получените от нас резултати потвърждават тезата, че ниското ниво на витамин D е рисков фактор за затлъстяване, подобно на Berrington de Gonzalez A. et al. (2010 г), които уточняват, че това се отнася, както за общо затлъстяване, така и за централен тип затлъстяване (2). В проучване при деца от Корея същото заключение се допълва, а именно ниското ниво на витамин D е рисков фактор за затлъстяване, абдоминално затлъстяване и метаболитен синдром (11, 14).

Заключение: Честотата на тежкия дефицит на витамин D е значимо по-висока сред лицата с наднормено телесно тегло и

затлъстяване в нашата страна. С настоящите резултати в проведеното от нас проучване трябва да се присъединим към съвременното виждане, че витамин D играе протективна роля срещу затлъстяването, а вероятно и срещу последиците му – сърдечносъдовите заболявания и инсулиновата резистентност (5).

С благодарност за сътрудничеството:

Е. Димитрова (Видин), Ж. Стоянова (Монтана), В. Йотова (Троян), Р. Бобева, А. Момчева, В. Събев (Сливен), Ж. Геренова (Стара Загора), П. Велкова, Д. Жекова (Добрич), Б. Савова, Киселова (Русе), В. Маргаритов (Бяла), Т. Коцелова (Благоевград), К. Анастасов (Сандански), Проф. Д. Свинаров, Доц. С. Кривошиев, К. Калинов, Т. Тодоров

Технически сътрудници:

А. Попов, Г. Михайлов, К. Панчева, Г. Анталавичева, Т. Корнилова, С. Михайлова, Б. Петровска, Е. Блажева, И. Касабова, А. Палмарев

Фармацевтични компании-спонсори на Българско дружество по ендокринология за провеждане на Скрининга по ендокринология: Aquachim, Roche-България, Eli Lilly/Boehringer Ingelheim, Amgen, MSD, Merck Serono, Servier, Novartis, Berlin-Chemie.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. **Национален статистически институт**, 17то Национално преброяване на населението в България, 1-28 февруари 2011.
2. **Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR. et al.** Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med* 2010;363(23):2211-2219.
3. **Brock K, Huang WY, Fraser DR. et al.** Low vitamin D status is associated with physical inactivity, obesity and low vitamin D intake in a large US sample of healthy middle-aged men and women, *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010;121(1-2):462-466.
4. **Gilbert-Diamond D, Baylin A, Mora-Plazas M. et al.** Vitamin D deficiency and anthropometric indicators of adiposity in school-age children: a prospective study. *Am J Clin Nutr* 2010;92(6):1446-1451.

5. **Goshayeshi L, Saber H, Sahebari M, Rezaieyazdi Z, Rafatpanah H, Esmaily H, Goshayeshi L.** Association between metabolic syndrome, BMI, and serum vitamin D concentrations in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2012 May 13. [Epub ahead of print].
6. **Hsia J, Heiss G, Ren H. et al.** Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. Women's Health Initiative Investigators. *Circulation.* 2007;115(7):846-854.
7. **Hultin H, Katarina Edfeldtet, Magnus Sundbom, Per Hellman.** Left-Shifted Relation between Calcium and Parathyroid Hormone in Obesity. *Endocrine Research* 2010, 35(8): 3973.
8. **Jorde R, Sneve M, Emaus. Et al.** Cross-sectional and longitudinal relation between serum 25-hydroxyvitamin D and body mass index: the Tromso Study. *Eur J Nutr* 2010; 49(7):401-407.
9. **Jungert A, Roth HJ, Neuhauser-Berthold M.** Serum 25-hydroxyvitamin D3 and body composition in an elderly cohort from Germany: a cross-sectional study. *Nutr Metab (Lond).* 2012 May 18;9(1):42.
10. **Keys A, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimura N, Taylor HL.** Indices of relative weight and adiposity. *J Chronic Dis* 1872;25:329-343.
11. **Lee SH, Kim SM, Park HS, Choi KM, Cho GJ, Ko BJ, Kim JH.** Serum 25-hydroxyvitamin D levels, obesity and the metabolic syndrome among Korean children. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2012 Jul 2. [Epub ahead of print].
12. **Mathus-Vliegen EM, Basdevant A, Finer N, Hainer V, Hauner H, Micic D, Maislos M, Roman G, Schutz Y, Tsigos C, Toplak H, Yumuk V, Zahorska-Markiewicz B.** Prevalence, pathophysiology, health consequences and treatment options of obesity in the elderly: a guideline. *Obes Facts.* 2012;5(3):460-83. Epub 2012 Jun 30.
13. **McCarty MF, Thomas CA.** PTH excess may promote weight gain by impeding catecholamine-induced lipolysis-implications for the impact of calcium, vitamin D, and alcohol on body weight. *Med Hypotheses.* 2003;61(5-6):535-542.
14. **Nam GE, Kim do H, Cho KH, Park YG, Han KD, Choi YS, Kim SM, Ko BJ, Kim YH, Lee KS.** Estimate of a predictive cut-off value for serum 25-hydroxyvitamin D reflecting abdominal obesity in Korean adolescents. *Nutr Res.* 2012 Jun;32(6):395-402.
15. **Ortega RM, Aparicio A, Rodriguez-Rodriguez E. et al.** Preliminary data about the influence of vitamin D status on the loss of body fat in young overweight/obese women following two types of hypocaloric diet. *Br J Nutr* 2008;100(2):269-272.
16. **Per Hellman, Hella Hultin.** Clear association between obesity and vitamin D deficiency. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010.
17. **Ross AC, Manson JE, Taylor CL. et al.** The 201 IOM Report on Vitamin D and Calcium: What Physicians Need to Know. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:53-58.
18. **Shi H, Norman AW, Okamura WH. et al.** 1 α ,25-Dihydroxy-vitamin D3 modulates human adipocyte metabolism via nongenomic action. *FASEB J* 2001;15(14):2751-2753.
19. **Song Q, Sergeev IN.** Calcium and vitamin D in obesity. *Nutr Res Rev.* 2012 May 16:1-12.
20. **Tamer G, Mesci B, Tamer I, Kilic D, Arik S.** Is vitamin D deficiency an independent risk factor for obesity and abdominal obesity in women? *Endokrynol Pol.* 2012; 63 (3): 196-201.
21. **World Health Organization.** Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2004. Lips P. Vitamin D status and nutrition in Europe and Asia. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007; 103(3-5):620-625.
22. **Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC. Et al.** Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000; 72(3):690-693.
23. **Xiao-Mei Mai, Yue Chen, Carlos A. Camargo, Arnulf Langhammer.** Cross-Sectional and Prospective Cohort Study of Serum 25-Hydroxyvitamin D Level and Obesity in Adults. The HUNT Study. *Am J Epidemiol* 2012; 175(10):1029-1036.
24. **Young KA, Engelman CD, Langefeld CD. et al.** Association of plasma vitamin D level with adiposity in Hispanic and African Americans. *J Clin Endocrinol metab* 2009; 94(9):3306-3313.
25. **Zemel MB.** Dairy foods, calcium, and weight management. In: Bagchi D, Preuss HG, eds. Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Prevention. Boca Raton, FL: CRC Press; 2007:477-495.
26. **Zemel MB, Sun XC.** Vitamin D modulation of adipocyte function. In: Holick MF, ed. Vitamin D Physiology, Molecular Biology, and Clinical Applications. 2nd ed. New York, NY: Springer Publishing Company; 2010:345-361.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Проф. Анна-Мария Борисова
Клиника по тиреоидни и метаболитни костни заболявания, Университетска болница по ендокринология, МУ – София, България
Ул. Зграбе № 2, 1431, София
e-mail: anmarbor@yahoo.com

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Prof. Anna-Maria Borissova
Department of Thyroid and Metabolic Bone Diseases, University Hospital of Endocrinology, Medical University – Sofia, Bulgaria
2 Zdrave Str, 1431 – Sofia, Bulgaria
e-mail: anmarbor@yahoo.com

Диабетна кардиомиопатия – патофизиология и клинично значение

Проф. д-р Боян Лозанов, дмн
Болница „Токуда“, Клиника вътрешни болести

Diabetic Cardiomyopathy – Pathophysiology and Clinical Implications

Prof. Boyan Lozanov, PhD, D. Med Sci
Tokuda Hospital Sofia, Dept. Internal Medicine

Резюме

Диабетната кардиомиопатия (ДКМП) се характеризира с диастолна и систолна левокамерна дисфункция с развитие на сърдечна недостатъчност вследствие метаболитни, функционални и структурни промени в миокарда, които не са свързани с коронарна болест и артериална хипертония. Това тежко усложнение на захарния диабет има мултифакторна патогенеза, в която основна роля имат нарушенията в метаболизма на глюкозата и свободните мастни киселини, инсулиновата резистентност, оксидативният стрес, ендотелна дисфункция, системно възпаление, а също нарушения в клетъчния калциев транспорт, активиране на РААС, диабетната микроангиопатия и дисангиогенеза. Основните патоморфологични промени се изразяват в левокамерна хипертрофия, мастна дегенерация, натрупване на гликолизирани белтъчни продукти с последваща апоптоза на кардиомиоцитите и интестциална фиброза. Смъртността при миокарден инфаркт при болни с ДКМП е два пъти по-висока в сравнение с тази при пациенти с изолирана ИБС.

Abstract

Diabetic cardiomyopathy (DCMP) is characterized by diastolic and systolic left-ventricular dysfunction resulting in cardiac failure as a consequence of metabolic, functional and structural myocardial disturbances in the absence of CAD or arterial hypertension. It is a severe complication of diabetes which has multifactorial genesis sharing abnormalities of glucose and free fatty acids metabolism, insulin resistance, oxidative stress, endothelial dysfunction, chronic inflammation, impaired intracellular calcium transport, RAAS activation, diabetic microangiopathy and dysangiogenesis. The main morphological features observed are left-ventricular hypertrophy, lipid dystrophy, interstitial accumulation of advanced glycosylation end products, fibrosis and progressive apoptosis of cardiomyocytes. The mortality due to acute myocardial incidences in patients with DCMP was documented to be twice higher than in patients with isolated CAD.

The adequate treatment may result in reversible changes of metabolic disturbances and regression of clinical features in cases where the therapeutic measures start in the early stage of diastolic myocardial dysfunction. In this

Адекватното лечение може да доведе до значимо клинично подобрение и обратно развитие на нарушенията ако същото стартира в ранна фаза, още в началото на диастолната левокамерна дисфункция. Условие за това на първо място е добрият гликемичен контрол на диабета чрез прилагане на метформин, инкретинови препарати (DPP-4 инхибитори, GLP-1 миметици), инсулинови очувствители (тиазолидиндиони) или инсулин в случаи с изчерпани инсулинови резерви. Изключително важно значение има преодоляване на инсулиновата резистентност и редукция на наднорменото телесно тегло чрез диета и дозирана физическа активност.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: захарен диабет, диабетна кардиомиопатия, исхемична болест на сърцето, сърдечна недостатъчност диастолна дисфункция, систолна дисфункция

Понятието „Диабетна кардиомиопатия“ е въведено за първи път преди 40 г. от *S. Rubler и сътр.*, които описват 4 случая със захарен диабет и конгестивна сърдечна недостатъчност при нормални коронарни артерии и липса на артериална хипертония (23). Последвалите интензивни проучвания доведоха до натрупване на голям брой клинични, лабораторни и експериментални факти в подкрепа на първоначалната хипотеза относно същността на нарушенията, включени в това понятие. Днес е общоприето, че Диабетната кардиомиопатия (ДКМП) е самостоятелна нозологична категория в спектъра на кардиоваскуларните усложнения на захарния диабет, наред с коронарната болест на сърцето и диабетната автономна кардионевропатия. Съгласно приетата дефиниция, ДКМП се характеризира с метаболитни, структурни и функционални промени в миокарда при захарен диабет тип 1 и тип 2, които обуславят развитие на диастолна и систолна дисфункция с последваща сърдечна недостатъчност, несвързани с коронарна болест и артериална хипертония (7,10,20,24).

respect the improved glycemic control is essential with the implementation of such drugs as metformin, incretins (DPP-4 inhibitors or GLP-1 mimetics), thiazolidinediones or insulin if the endogenous insulin reserves are depleted. It is of great importance to overcome the insulin resistance by appropriate diet and physical activity.

KEY WORDS: diabetes mellitus, diabetic cardiomyopathy, ischemic heart disease, heart failure, diastolic dysfunction, systolic dysfunction

Епидемиологичните проучвания са доказали, че захарният диабет е високорисков фактор за развитие на сърдечна недостатъчност, чиято честота е 2,4 пъти по-висока при мъжете и 5 пъти по-висока при жените в сравнение с лицата без диабет. Тези съотношения са два пъти по-високи при младите диабетици, включително след корекцията за възраст и изключване на исхемична болест на сърцето, артериална хипертония, затлъстяване и дислипотеинемия (17,15). Установено е, че смъртността от остър миокарден инфаркт е двукратно по-висока при едновременно съчетание на коронарната съдова болест с ДКМП, в сравнение с тази при диабетно болни с изолирана ИБС (7,9,19).

Основните патоморфологични характеристики на ДКМП, проучени при експериментални животни и хора, се изразяват най-общо в левокамерна хипертрофия, мастна дегенерация и фиброза. Доказва се натрупване на гликолизирани белтъчни продукти (AGEs), активиращи протейиназа С и индуциращи продукция на проинфламаторни цитокини (TNF-alpha, IL-6), кои-

то обуславят хронично възпаление, нарушена експресия на миозин и апоптоза на кардиомиофибрилите (6). Екстрацелуларните промени се изразяват с повишен съдов пермеабилитет поради засягане на базалната съдова мембрана, подобно на промените наблюдавани при диабетна нефропатия, както и с нео-ангиогенеза (20,23). Тези нарушения в съвкупност водят до намаление на миокардния контрактилитет с последваща диастолна и систолна дисфункция.

Патогенетични механизми а диабетната кардиомиопатия.

Патогенезата на ДКМП е мултифакторна. Съществуват различни хипотези, но най-общо основните фактори са следните: нарушения в метаболизма на субстратите, повишен оксидативен стрес, митохондриална дисфункция, нарушена калциева хомеостаза нарушена регулация на ренин-ангиотензиновата система.

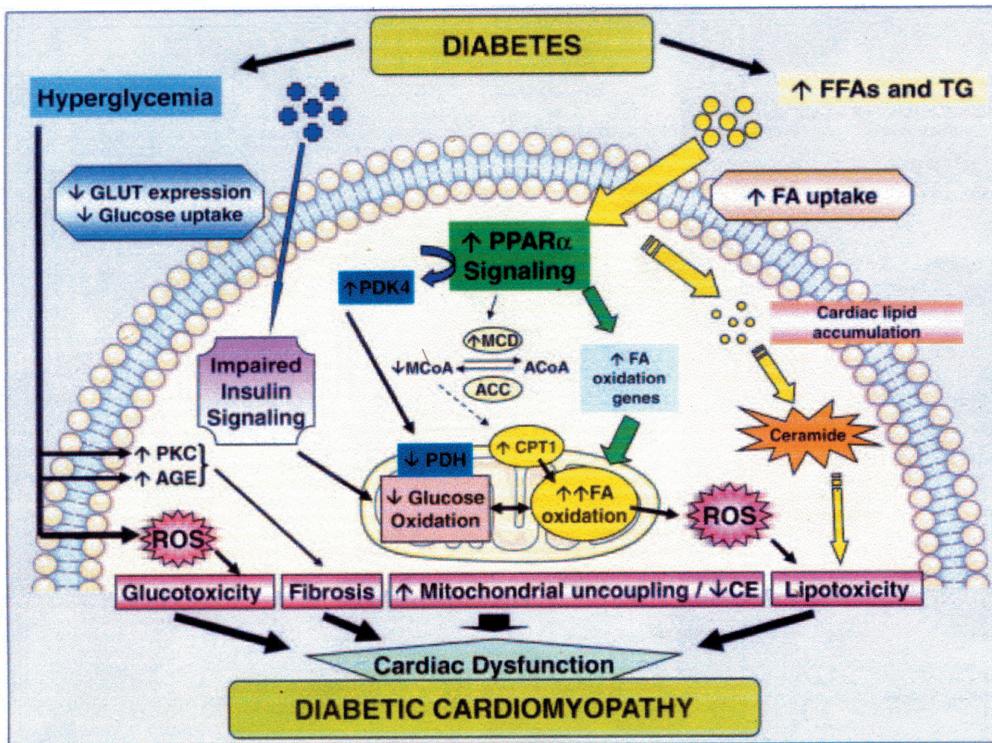
1. Нарушенията в метаболизма на субстратите водят до сериозни нарушения на енергетичните процеси в миокарда. Изследвания с позитрон-емисионна томография на сърцето при диабетици доказват значителна редуция на глюкозния и лактатния метаболизъм в миокардните структури за сметка на повишено ниво и утилизация на свободни мастни киселини с последваща липотоксичност и апоптоза на кардиомиоцитите (4,5,26). СМК активират PPAR-alpha (peroxisome proliferator-activated receptors) – група нуклеарни рецепторни протеини, които действат като транскрипционни фактори за експресията на гени, регулиращи метаболизма на въглехидратите, мастите и белтъците, а също клетъчната диференциация и туморогенезата. Повишеното окисление на мастни киселини генерира голямо количество свободни реактивни радикали оказващи силно цитотоксично действие. Доказано е при експериментални животни с тип 1 диабет, че инсулиновото лечение стимулира глюкозната оксидация, възстановява много от метаболитните нарушения и съществено подобрява миокардната дисфункция. При

тип 2 диабет тази връзка не е така отчетлива, най-вероятно поради съществуваща инсулинова резистентност и наднорменото тегло, намиращи се в обратна корелация с миокардната ефективност (4, 14).

2. Нарушена калциева хомеостаза. Интрацелуларните калциеви йони са основен регулатор на миокардния контрактилитет. Доказано е експериментално, че при диабет калциевата хомеостаза е нарушена и има пряко отношение към миокардната дисфункция. Точните молекулярни механизми на тези нарушения са обект на интензивни проучвания. Съществуват доказателства за намалена клетъчната аденозин-трифосфатаза и променит в поглъщането/ефлукса на Ca⁺⁺ от саркоплазматичния ретикулум, водещи до нарушено свързване на калциевите йони с тропонин С. Този процес пряко повлиява контрактилитета на интрацелуларните миофиламенти и води до съответни функционални промени, обуславящи миокардна дисфункция (6,12).

Най-нови проучвания установяват, че Витамин Д – дефицитът е независим предиктор за смъртност при болни със сърдечна недостатъчност (2). Рецептори на Вит. Д са доказани в много тъкани, включително в кардиомиоцитите, гладките мускули на съдовете, както и в синтезиращите инсулин бета-клатки на панкреаса. Данните сочат, че асоциацията между дефицита на Вит. Д и сърдечната недостатъчност се манифестира не само с функционални, но и със структурни промени в миокарда. От друга страна, витамин Д оказва влияние върху инсулиновата секреция чрез повишаване на калциевите клетъчни нива. Неговият дефицит води до инсулинова недостатъчност и повишава риска за развитие на диабет. Приложението му при експериментални модели и при хора има превантивна роля по отношение диабета и неговите усложнения (18).

3. Митохондриална дисфункция. Диабетът предизвиква функционални и структурни промени в митохондриите, които водят до редуциране процесите на фосфорилиране и синтез на АТФ – основният енергетичен резерв осигуряващ миокардния



Фигура 1. Потенциални участници в развитието на диабетната кардиомиопатия.

Figure 1. Potential contributors to the development of diabetic cardiomyopathy. (Budina S, E. Abel: Diabetic Cardiomyopathy Revised, Circulation, 115, 2007, 24 March)

контрактилитет. Свърхпродукцията на митохондриален водороден-пероксид уврежда митохондриите, докато антиоксидантните защитни системи възстановяват митохондриалните функции и подобряват ДКМП (9).

4. Оксидативният стрес се явява един от основните патогенетични фактори за апоптоза на кардиомиоцитите. И при двата типа диабет е доказана повишена продукция на свободни реактивни радикали (ROS), основни източници на които са митохондриите в миокарда и ендотелните клетки в резултат на продължителната им експозиция на хипергликемията. От друга страна, защитните антиоксидантни системи (глутатион-пероксидазата, каталазата, мед-цинк-супероксидната дисмутаза) при захарен диабет са значително потиснати (19). Дисбалансът между едните и другите играе важна роля в патогенезата на ДКМП. Стратегиите, прилагани за потискане продукцията на RAS и/или засилване на антиоксидантните защитни механизми, са от съществено значение за подобряване на миокардната функция при диабетците (27)

5. Активиране на ренин-ангиотензиновата система. Експериментални изследвания при плъхове със стрептозотонин-индуциран диабет са доказали, че експресията на ангиотензин II – рецептори и mRNA в диабетното сърце е активирана и обуславя повишен оксидативен стрес, апоптоза/некроза на кардиомиоцитите и ендотелните клетки последващо увеличение на колагена и развитие на интерстициална фиброза. При ендомиокардни биопсии на болни с тип 2 захарен диабет без данни за коронарна болест или

артериална хипертония е установено сигнификантно увеличение на колаген - тип 3, както и на проколаген – тип 1, които са пряко свързани с развитието на периваскуларна фиброза и намаления миокарден контрактилитет. Блокирането на ренин-ангиотензиновата система при експериментални условия оказва кардиопротективен ефект (21,25).

Еволюцията на ДКМП преминава през няколко стадия (15). В началния стадий липсват функционални и доловими структурни нарушения. Следващият стадий се характеризира с диастолна дисфункция, умерена хипертрофия на лявата камера и уплътнение на стените ѝ следствие развитие на фиброза, установими ехокардиографски. При добре контролиран захарен диабет – тип 2 честотата на диастолната дисфункция,



Фигура 2. Нарушения свързани с диабетната кардиомиопатия.

Figure 2. Abnormalities associated with diabetic cardiomyopathy. (Budina S, *Clinical manifestation of Diabetic Cardiomyopathy, Heart metabolic, 2009, 45, 10-14*)

изследвана със стрес-ехокардиография и съвременни доплер-тъканни техники, е неочаквано висока, достигайки 40 - 75% при липса на коронарна болест и на изявена сърдечна симптоматика. При млади нормотензивни, асимптоматични пациенти със тип 1 диабет същата е около 26% (28, 29). Фракцията на изтласкване в този стадий е нормална или показва леко снижение със съответни отклонения при функционалните тестове с натоварване.

Следващият, напреднал стадий в еволюцията на ДКМП е систолна дисфункция, характеризираща се с нарушения в контрактилитета, пълненето и обема на сърдечните кухини, изразена камерна хипертрофия, намалена фракция на изтласкване и развитие на сърдечна недостатъчност. Конвенционалната ехокардиография е показателна, наблюдават се ЕКГ промени, предсърдни екстрасистоли или камерна ектопия (16).

Доказана е позитивна корелация на проме-

ните свързани с ДКМП и хипергликемията, както и с хиперинсулинемията при пациенти с ЗД-тип 2. Преодоляването на инсулиновата резистентност и оптималният гликемичен контрол при липса на хипогликемии са от основно значение в лечението на диабетно болни с ДКМП (1). Основните средства са: метформинови препарати, инсулинови очувствители (розиглитазон) и инкретиновите агонисти - DPP-4 - инхибиторите и GLP-1 рецепторните миметици. Според препоръките на Американската Диабетна Асоциация, таргетните стойности за гликемията на гладно при възрастни лица трябва да бъдат между 6 и 8 мМол/л, а тези на гликирания хемоглобин - 7 до 7,5%. Стойности на кръвната захар под 5 мМол/л са свързани с повишен риск от хипогликемии, които не винаги могат да бъдат отчетени поради налична автономна невровегетопатия, особено при лица в напреднала възраст.

Експериментални и най-нови клинични проучвания са показали, че лечението с метформин сигнификантно подобрява левокамерната диастолическа дисфункция още в ранните ѝ фази, като рискът от лактацидоза

Таблица 1. Три стагии на диабетната кардиомиопатия

Table 1. Three stages of diabetic cardiomyopathy (cit. by ZY Fang, B. Prins, T. Marwick)

| Стагий /Stages | Характеристики /Characteristics | Функционални нарушения Functional features | Структурни промени Structural features | Методи за доказване Study methods |
|------------------------------|---|--|---|--|
| Начален стадий/ Early Stages | <p>Редукция на GLUT4 Повишение на СМК Карнитин-дефицит Нарушена Ca⁺⁺ обмяна Инсулинова резистентност Depletion of GLUT4 Increased FFA Carnitine deficiency Ca⁺⁺ homeostasis changes Insuline resistance</p> | <p>Липсват функ. нарушения Нормална EF No overt abnormalities, Normal ejection fraction (EF)</p> | <p>Нормални размери на ЛК, Уплътнения на стените Normal LV size Wall thickness, tissue velocity</p> | <p>Методи за натобарване PET imaging Sensitive methods as strain, strain rate,</p> |
| Среден стадий/ Middle st. | <p>Апоптоза, некроза Повишен АТII Редуциран IGF-1 Повишен TGF-beta1 Автон. Невропатия Apoptosis and necrosis, Increased AT II Reduced IGF 1 Increased TGF beta 1 Mild CAN</p> | <p>Диастолна дисфункция JF-нормална или леко снижена Abnormal diastolic, dysfunction Normal EF</p> | <p>Умерена хипертрофия на лявата камера Уплътнение на стените(фиброза) Slightly in-creased LV mass, Wall thickness or size</p> | <p>Конвенционална ехо кардиограма Функционални тестове Conventional echocardiogio-, Sensitive methods</p> |
| Напреднал стадий Late stage | <p>Микроваскуларни промени Microvascular changes Severe CAN</p> | <p>Систолна дисфункция, Сърдечна недостатъчност Abnormal systolic disfunction</p> | <p>Изразена левокамерна хипертрофия Significantly increased LV mass, and thickness</p> | <p>Конвенционална ехокардиография ЕКГ и Рентг. промени Conventional echocardiogr.</p> |

* AT II – Angiotensin II, CAN- Cardial Autonomic Neuropathy

е минимален. Благоприятният ефект на метформина се дължи главно на повишаване на инсулиновата чувствителност. Независимо от ефекта му върху гликемията, той директно повлиява микроциркулацията в миокарда и фиброзата, което не е доказано за сулфанилурейните препарати и инсулина (3).

Постигането на добър гликемичен контрол има не само лечебна, но и превантивна роля по отношение усложненията. Същият може да доведе до обратно развитие на ДКМП, подобряване на сърдечната

недостатъчност, превенция на остри коронарни инциденти и благоприятен изход от същите. Условие за постигане на успех и намаляване сърдечно-съдовата смъртност при диабетно болните е контролът на диабета да бъде постоянен, и комплексен. При необходимост лечението трябва да бъде коригирано още в ранните стагии от развитие на диастолната дисфункция, като се избегнат хипогликемични инциденти. Всичко това изисква тесна колаборация между ендокринолози и кардиолози.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. **Aepfelbacher FC, SB Yeon, LA Weinrauch et al:** Improved glycemic control induces regression of left ventricular mass in patients with type 1 diabetes mellitus, *Int J Cardiol*, 94, 2004, 47-51
2. **Agarwal M.: A. Phan, R. Willix et al:** Is Vitamin D Deficiency Associated With Heart Failure, *J. Cardiovasc Pharm Ther*, 16, 2011, 3-4, 354-36
3. **Andersson Ch, P. Soogaard, S. Hoffmann et al:** Metformin is associated with improved left ventricular function measured by tissue Doppler imaging in patients with diabetes, *Europ J Endocrinol*, 2012, 1, 1-17
4. **Arnold CT, D. Auger, V. Delgado et al:** Association between Diffuse Myocardial Fibrosis by Magnetic Resonance Contrast Enhanced J1 Mapping and Subclinical Myocardial Dysfunction in Diabetic Patients, *A pilot study, Circulation & Cardiovascular Imaging*, 5, 2012, 51 - 59
5. **Arnold CT, V. Delgado, M. Bertini et al:** Myocardial Steatosis and Biventricular Strain and Strain Rate Imaging in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus, *Circulation*, 122, 2010, 2538-2544
6. **Asgar et al:** Diabetic Cardiomyopathy, *Clinical Science*, 2009
7. **Bell DSH:** Diabetic Cardiomyopathy, A unique entity Or the complication of coronary artery disease, *Diabetes Care*, 18, 1995, 5, 708-712 2003)
8. **Brooks BA, B. Frandjic, CR Ban et al:** Diastolic dysfunction and abnormalities in microcirculation, *Diabetes Obes Metab*, 10, 2008, 739 - 746
9. **Budina S,** Clinical manifestation of diabetic cardiomyopathy, *Heart Metab*, 45, 2009, 1, 10-14
10. **Budina S, E. Abel:** Diabetic Cardiomyopathy Revised, *Circulation*, 115, 2007, 24 March, 3213-3223
11. Cohen A. & Diabetic cardiomyopathy, *Arch Mal Coeur Vaiss*, 88, 1995, 4, 479 - 486
12. **Coninach HP, F. Pamiyas,** Diabetic cardiomyopathy: concept, heart function, and pathogenesis, *An Med Interna*, 19, 2002, 6, 313 - 320
13. **Dhalla NS, X Liu, V Panagia, N Takeda:** Subcellular remodeling and heart function in chronic diabetes, *Cardiovasc Res*, 40, 1998, 239 - 247
14. **Ding A and B. Rodrigues:** Role of change of cardiac metabolism in development of diabetic cardiomyopathy, *Am J Physiol Heart June 2*, 2006, 2 - 69
15. **Dokken B. &** The Pathophysiology of Cardiovascular Disease and Diabetes: Beyond Blood Pressure and Lipids, *Diabetes Spectrum*, 21, 2008, 3, 160 - 165
16. Fang ZY, J. Prins and T. Marwick: Diabetic Cardiomyopathy: Evidence, Mechanisms, and Therapeutic Implications, *Endocrine Reviews*, 25, 2004, 4, 543 - 567 2005
17. **From AM, C. Scott, H Chen:** The development of heart failure in patients with Diabetes mellitus and pre-clinical diastolic dysfunction: D population-based study, *J Am Coll Cardiol*, 55, 2010, 300-305
18. **Galderisi M, M. Anderson, P. Wilson, D. Levy &** Echocardiography evidence for existence of a distinct diabetic cardiomyopathy, (Framingham Heart Study), *Am J Cardiol*, 68, 1991, 85-89
19. **Holick M.:** Vit. D importance of the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis, *Am J Clin Nutr*, 79, 2004, 362 - 71
20. **Kamik AA, DV Fields, RP Shannon:** Diabetic cardiomyopathy, *Curr Hypertens Rep*, 9, 2007, 6, 467 - 473
21. **Marwick T.,** Diabetic Heart Disease, *Heart*, 2006, 92, 3, 296 - 300
22. **Monkemann H, A Vriese, H Blom et al:** Early molecular events in the development of diabetic cardiomyopathy, *Amino Acids*, 23, 2002, 1-3, 331-336
23. **Nichols GA, J. Hillier, J. Erbey, JB Brown:** Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence and risk factors, *Diabetes Care*, 24, 2001, 1614-1619
24. **Rubler S, J. Dlugash, YZ Yuceoglu et al:** New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis, *Am J Cardiol*, 30, 1972, 595-602
25. Seferovic PM, NM Lalic, JP Seferovic et al: Diabetic cardiomyopathy: old disease or new entity?, *Srp Arch Celok Lek*, 135, 2007, 9-10, 576 - 582
26. **Shimizu M, Umeda K, N Sugihara et al:** Collagen remodeling in myocardia in patients with diabetes, *J Clin Pathol*, 46, 1993, 32 - 36
27. **Showdhry MF, H Vohra, M Galinanes:** Diabetes increases apoptosis and necrosis in both ischemic and non-ischemic human myocardium: role of caspases and polyadenosin diphosphate-ribose polymerase, *J Thorac Cardiovasc Surg*, 134, 2007, 124-131
28. **Tsujino T., D. Kawasaki, T. Masuyama &** Left ventricular diastolic dysfunction in diabetic patients: pathophysiology and therapeutic implications, *Am J cardiovasc Drugs*, 6, 2006, 4, 219 - 230
29. **Van Hoesen, SM Factor &** Comparisson of the pathological spectrum of hypertensive, diabetic, and hypertensive-diabetic heart disease, *Circulation*, 82, 1990, 3, 848-855
30. **Zabalgaitia M, M. Ismaeli, L. Anderson et al:** Prevalence of diastolic dysfunction in normotensive, asymptomatic patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus, *Am J Cardiol*, 2001. 87320-323. 323 (PubMed)

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Проф. Д-р Боян Лозанов
Клиничен Център по Ендокринология
ул. Здраве №2, 1431 София
e-mail: bojan_lozanov@hotmail.com

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Prof. Boyan Lozanov, DM
Clinical Center of Endocrinology
2, Zdrave Str, 1431 Sofia, Bulgaria
e-mail: bojan_lozanov@hotmail.com

Професор Самуил Рефетов

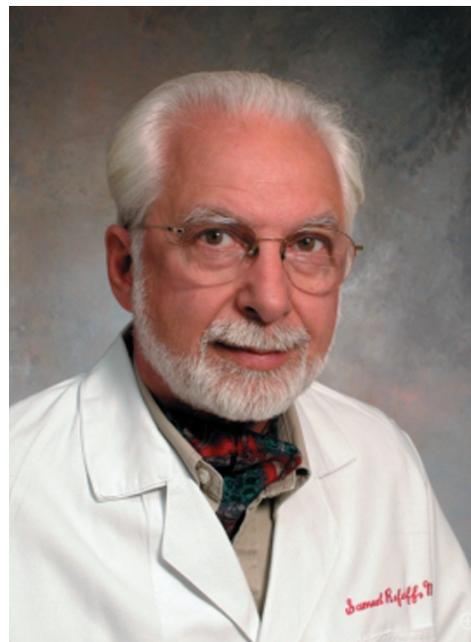
лауреат на наградата „Fred Conrad Koch“ на Американската Ендокринна Асоциация за 2012

Проф. Самуил Рефетов е изтъкнат лекар и учен, голяма фигура в областта на ендокринологията. Той е роден на 17 юли 1937 в гр. Русе – един от водещите културни центрове на България. Своего образование и следипломна квалификация по медицина е получил в Монреал, Лос Анжелис и Бостон. Академичната му кариера започва в Харвардския медицински университет, продължила по-късно в университета на Чикаго, където е избран последователно за професор по медицина и педиатрия, член на научните Комитети по генетика и молекулярна медицина, директор по програмите за обучение по ендокринология на същия университет. Той е открил резистентността към тиреоидните хормони, известна понастоящем като „Синдром на Рефетов“, изяснил е механизмите на действие на тиреоидните хормони, установил е молекулярната основа на 6 тиреоидни състояния, идентифицирайки два неизвестни до момента регулаторни механизми в тиреоидната биология. Проф. С. Рефетов придоби българско гражданство през 2011 г и същата година бе избран за чуждестранен член на Българската Академия на Науките и Изкуствата. От 2010 г. той е член на Международния научен борд на списание „Ендокринология“ – официален орган на Българското дружество по ендокринология. Българските ендокринолози са горди с най-високото признание на постиженията на проф. С. Рефетов в областта на фундаменталната и клинична ендокринология.

Нашите поздравления за новата висока награда и най-добри пожелания за добро здраве и нови успехи на проф. Самуил Рефетов.

Prof. Samuel Refetoff – Laureate of „Fred Conrad Koch Award“ of The Endocrine Society (USA) for 2012

Prof. Samuel Refetoff is an outstanding physician scientist, a major figure in the field of endocrinology. He was born on July 17th, 1937, in one of the most cultural centers of Bulgaria, the city of Russe. His education and postgraduate



training in medicine has been held in universities of Montreal, Los Angeles and Boston. The academic career of S. Refetoff started at the Harvard Medical School, later in the University of Chicago where he was elected professor of medicine and pediatrics recruited to the Committees of Genetics and Molecular Medicine, he also became Director of the endocrinology training programs.

He discovered resistance to thyroid hormone (known as „Refetoff' Syndrome“) and elucidated the mechanisms of thyroid hormone action. He determined the molecular basis of 6 thyroid conditions and identified two long-sought regulatory mechanisms in thyroid biology.

Prof. S. Refetoff became Bulgarian citizen in 2011, a member of Bulgarian Academy of Sciences and Arts. Since 2010 he is a member of the International Scientific Board of Journal „Endocrinology“ – the official edition of Bulgarian Society of Endocrinology. Bulgarian endocrinologists are very proud with the highest world-recognized contributions and appreciation of Prof. Samuel Refetoff in the field of fundamental and clinical endocrinology.

Congratulation for the new Ward and best wishes Prof. Refetoff for a good health and new achievements!

Prof. Boyan Lozanov, Editor-in chief

УКАЗАНИЯ ЗА АВТОРИТЕ/ INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

Адрес на редакционната колегия:

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

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

Editorial Board Address for Correspondence:

Clinical Center of Endocrinology,
2, Zdrave Str., 1431 Sofia, Bulgaria;

Prof. B. Lozanov, Editor in Chief
Tel (+0359) 2-895 6001; Fax C 2-987 4145;
Mobil (+0359) 888 680 343 Lozanov,
E-mail: bojann_lozanov@hotmail.com

Списание „Ендокринология“, издание на Българското научно дружество по ендокринология, излиза в четири книжки годишно. В него се отпечатват оригинални научни статии, казуистични съобщения, обзори, рецензии и съобщения за проведени или предстоящи научни конгреси, симпозиуми и други материали в сферата на клиничната ендокринология. 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 предоставят 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

Резюмето се представя 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 резюмето на български.

Основен текст на статията

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

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

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

Илюстрации и таблици

Илюстрациите към текста (фигури, графики, диаграми, схеми и др. – черно-бели копия с необходимия добър контраст и качество) се представят на отделни листове (без обяснителен текст), в оригинал и две копия за всяка от тях. Текстът към фигурите със съответната им номерация (на български и на английски език) се прилага на отделен лист 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. References in Cyrillic should be listed first, followed by the Latin ones in the respective alphabetic order. The number of the reference should be followed by the family name of the first author and then his/her initials, names of the second and other authors should start with the initials

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

Книгопис

Книгописът се представя на отделен лист. Броят на цитираните източници е препоръчително да не надхвърля 15 (за обзорите до 30), като 2/3 от тях да бъдат от последните 5 години. Подреждането става по азбучен ред (първо на кирилица, после на латиница), като след поредния номер се отбелязва 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 – названието 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.

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

Examples

Reference to a journal article:

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

Reference to a book chapter:

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

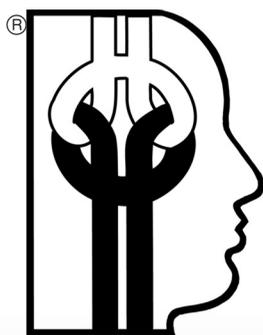
Submission of manuscripts

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

Address for sending of manuscripts and other editorial correspondence

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

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGIA



Списание
на Българското дружество
по ендокринология
към СНМД 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 Rumén NINOV
© *Cover&Design* Rumén NINOV

Списание „Ендокринология“ се индексира 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