



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

Ендокринология

Endocrinologia

Становище

Българско дружество по ендокринология
Съюз на научните медицински дружества в България

- Нови форми левотироксин и тяхното място в лечението на хипотиреоидизма
New Forms of Levothyroxine and Their Place in the Treatment of Hypothyroidism

Актуално

- ✓ Влияние на COVID-19 върху функцията на ендокринните жлези
Effect of COVID-19 on Endocrine Glands Function
- ✓ Възможно ли е COVID-19 да бъде каузален фактор за хипергликемия и да причини захарен диабет
Could COVID-19 be a Causative Factor for Hyperglycaemia and Cause Diabetes Mellitus
- ✓ Синдром на поликистозни яйчници и COVID-19
Polycystic Ovary Syndrome and COVID-19
- Мио-инозитол в лечението на жени със синдром на поликистозни яйчници (ПКОС)
Myo-Inositol in the Treatment of Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)

Българско дружество по ендокринология

1/2022

Bulgarian Society of Endocrinology



ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGIA

Списанието се индексирва от/The journal is indexed by:

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

Editorial Board/Редакционна колегия и съвет

Editor-in-Chief: Maria ORBETZOVA

Главен редактор: Мария ОРБЕЦОВА

Анелия Томова/Aneliya Tomova

Анна-Мария Борисова/

Anna-Maria Borissova

Атанаска Еленкова/Atanaska Elenkova

Георги Кирилов/Georgi Kirilov

Живка Бонева /Zhivka Boneva

Здравко Каменов/Zdravko Kamenov

Иван Цинликов/Ivan Tzinlikov

Калинка Коприварова/Kalinka Koprivarova

Катя Тодорова/Katia Todorova

Кирил Христов/ Kiril Hristozov

Лидия Коева/Lidia Koeva

Малина Петкова/Malina Petkova

Митко Митков/Mitko Mitkov

Михаил Боянов/Mihail Boyanov

Нарцис Калева/Nartsis Kaleva

Пламен Попиванов/Plamen Popivanov

Радка Савова/Radka Savova

Русанка Ковачева/Roussanka Kovatcheva

Сабина Захариева/Sabina Zacharieva

Филип Куманов/Philip Kumanov

Цветалина Танкова/Tsvetalina Tankova

International Scientific Board/Международен научен съвет

M. Nordio (Rome)/М. Нордио (Рим)

G. Erdogan (Ankara)/Г. Ердоган (Анкара)

J. Fovenyi (Budapest)/Й. Фъовени (Будапеща)

B. Karanfilski (Scopie)/Б. Каранфилски (Скопие)

P. Kendall-Taylor (Newcastle upon Tyne)/П. Кендъл-Тейлър (Нюкасл на Тайн)

J. H. Lazarus (Cardif)/ Дж. Лазарус (Кардиф)

E. Nieschlag (Munster)/ Е. Нишлаг (Мюнстер)

S. Refetoff (Chicago)/ С. Рефетов (Чикаго)

M. Serrano Rios (Madrid)/ М. Серрано Риос (Мадрид)

Съдържание**Обзори**

• Лилова, Лора В., Ковачева, Русанка Д. Нови форми левотироксин и тяхното място в лечението на хипотиреоидизма	7
• Тодорова, Катя Н. Влияние на COVID-19 върху функцията на ендокринните жлези	14
• Тодорова, Катя Н., Цветкова, Виктория Ц. Възможно ли е COVID-19 да бъде каузален фактор за хипергликемия и да причини захарен диабет	23
• Колева-Тютюнджиева, Даниела Ив., Орбецова, Мария М. Синдром на поликистозни яйчници и COVID-19	30

Оригинални статии

• Орбецова, Мария М., Колева, Даниела Ив., Пехливанов, Благовест К. Мио-инозитол в лечението на жени със синдром на поликистозни яйчници (PCOS)	37
---	----

Указания за авторите

54

Journal Endocrinologia volume XXVII, number 1/2022**Contents****Reviews**

• Lilova Lora V., Kovatcheva Roussanka D. New Forms of Levothyroxine and Their Place in the Treatment of Hypothyroidism	7
• Todorova, Katya N. Effect of COVID-19 on Endocrine Glands Function	14
• Todorova, Katya N., Tsvetkova, Victoria Ts. Could COVID-19 be a Causative Factor for Hyperglycaemia and Cause Diabetes Mellitus	23
• Koleva-Tyutyundzhieva, Daniela Iv., Orbetzova, Maria M. Polycystic Ovary Syndrome and COVID-19	30

Original articles

• Orbetzova, Maria M., Koleva, Daniela Iv., Pehlivanov, Blagovest K. Myo-Inostisol in the Treatment of Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)	45
--	----

Instructions to authors

54





Българско дружество по ендокринология

Съюз на научните медицински дружества в България

СТАНОВИЩЕ

на Ръководството на Българско дружество по ендокринология

Относно: *Необходимостта от допълнителен прием на калиев йодид при евентуална авария на ядрена централа в зоната на бойни действия в Украйна*

1. Въпросът за йодната профилактика при йодна авария е извън компетенциите на Българско дружество по ендокринология (БДЕ). Той е отговорност на НЦРРЗ (Национален център по радиобиология и радиационна защита), АЯЕ (Агенция по ядрена енергия), „Гражданска защита“. От медицинските специалисти най-подготвени по темата са специалистите по МСБ (Медицина на бедствените ситуации).

2. Йодната профилактика е показана основно за областите в радиус **500-600 км** от епицентъра на ядрената авария.

3. **Радиоактивният йод (^{131}I)**, погълнат или вдишван след авария в ядрен реактор и концентриран в щитовидната жлеза, може да увреди клетките на щитовидната жлеза, причинявайки генетични промени, които в крайна сметка биха могли да доведат до развитие на злокачествен възел на щитовидната жлеза. Бременните, малките деца и развиващите се фетуси (бебета) са особено уязвими.

4. Йодната профилактика е **най-важна за децата и позрастващите (<18 год.)**, може би и за по-младите възрастни групи – до 40-50 години. При лица след 50-годишна възраст кинетиката на делене на клетките на щитовидната жлеза се забавя и с това относително намалява потенциалът за усвояване на йод от нея.

Българско дружество по ендокринология

Средно в организма на лицата с нормална функция на щитовидната жлеза има около 15-20 mg йод, като ~75% е в щитовидната жлеза (1). Единственият орган в човешкото тяло, който ползва йод е щитовидната жлеза. Йодът е компонента при синтеза на хормоните на щитовидната жлеза. Излишният йод се отделя с урината и организмът се освобождава от него.

Приемът на Калиев йодид блокира работата на щитовидната жлеза и тя спира да усвоява йод, като в това число не усвоява и ^{131}I .

Два милиарда души в света са изложени на риск от йоден дефицит, който може да доведе до намаляване на интелектуалния потенциал на индивида или до затруднения в ученето (2). Известно е, че йодният дефицит прави хората чувствителни към вредните ефекти при експозицията на ^{131}I (3).

В България няма йоден дефицит, което е резултат от универсална национална йодна профилактика с йодирана българска готварска сол (вложена при производството на основни храни – хляб, млечни изделия, консерви и сирени), която е започнала още през 1994 г. и е актуализирана през 2005 г (4). Контролните изследвания през този период доказват достатъчен прием на йод от населението и не се е налагало допълнителен прием на йодни таблетки. Националният скрининг, проведен през 2019 г. от БДЕ при една от най-ранимите групи от популацията – бременните жени, показва отлични резултати (2/3 от изследваните бяха с нормално ниво на UIC $\geq 150 \mu\text{g/L}$) (5).

С оглед на нашите национални данни за доказано наличие на йодна достатъчност в изпълнение на Нормативните уредби за ползване само на йодирана сол на територията на България, населението ни не е с повишена чувствителност към радиоактивен йод и това е голямо популационно предимство.

В Таблица 1 се представя ефективността (%) според времето за приложение на профилактика с калиев йодид.

Таблица 1. Ефикасност в проценти на профилактиката със 100 mg калиев йодид по отношение на времето на приложение и експозицията на радиоидог

Време на профилактика с Калиев йодид	Ефективност (%)
96 часа преди излагане на радиоидог	5
72 часа преди излагане на радиоидог	32
48 часа преди излагане на радиоидог	75
24 часа преди излагане на радиоидог	93
По време на излагане на радиоидог	99
1-2 часа след излагане на радиоидог	85-90
3-4 часа след излагане на радиоидог	50
8 часа след излагане на радиоидог	40
24 часа след излагане на радиоидог	7

Use of Potassium Iodide for Thyroid Protection during Nuclear or Radiological Emergencies. Available online: http://www.who.int/ionizing_radiation/pub_meet/tech_briefings/potassium_iodide/en/ (accessed on 11 November 2013)

Подход за провеждане на профилактика:

При обичайни условия дневната доза калиев йодид (*potassium iodide* – KI) е около 150 микрограма дневно за възрастен индивид, което се покрива с храна. При повишен радиационен фон дневната доза KI е поне 1 мг/кг телесно тегло.

Препарати: Луголов разтвор или евентуално специални високодозирани таблетки на ситен калиев йодид (SSKI).

Дозировка: 1 капка Луголов разтвор (съдържа е около 5 мг йод) или таблетка калиев йодид (1 таблетка съдържа 65 мг калиев йодид).

Продължителност на приема: 5-7 дни или ежедневен прием до преминаване на опасността. Доза по възраст: възраст 0-1 месец – ¼ табл.; 1 месец до 3 г. – ½ табл.; 3-12 г. – 1 табл.; над 12-годишна възраст вкл. бременни жени – 2 табл. При кърмачета, бременни и кърмещи жени експозицията в радиационната среда трябва да бъде най-кратка, а протекцията – по възможност само с еднократен прием на калиев йодид (6).

При липса на повишен радиационен фон или реална опасност от възникване на такъв, да не се пристъпва към посочените по-горе профилактични действия.

Приемът на големи дози йод извън реална радиоактивна ситуация и то с радиоактивен йод крие сериозни здравни рискове.

Странични ефекти при прием на калиев йодид

1. Неблагоприятните здравни ефекти от профилактиката с калиев йодид (KI) може да включват леки алергични реакции, като кожен обрив или стомашно-чревен дискомфорт (7). Честота е много рядка – от 0,36% до 2,4%.

2. Основният страничен ефект е при новородени, при които може да настъпи йод-индуциран хипотиреозидизъм. Много трудно е да се изчисли подходящата доза за новородени и малки деца, защото при тях е много висока чувствителността към експозиция с радио-йод (8).

3. Болни, на които е премахната щитовидната жлеза или които са хипотиреозни по различни причини и приемат тиреозни хормони, нямат необходимост да приемат калиев йодид, тъй като техните щитовидни жлези няма да концентрират значително количество ¹³¹I.

4. Болни с тиреозит на Хашимото, които не са на лечение с хормони на щитовидната жлеза, могат да имат преходно повишаване на TSH след калиев йодид, но е малко вероятно да се появят клинични симптоми.

5. Болни с възлеста гуша или лека форма (субклинична) на Базедова болест могат да имат преходен хипертиреозидизъм, при който понякога може да има и клинични симптоми.

6. Много рядко има лица, които не трябва да приемат калиев йодид (7):

- ✓ свръхчувствителни към йод
- ✓ херпетиформен дерматит
- ✓ хипокомплементен васкулит
- ✓ вродена миотония

7. Лицата над 40-годишна възраст е по-малко вероятно да развият рак на щитовидната жлеза след експозиция на ¹³¹I, но имат по-голям шанс от развитие на странични ефекти (9).

8. Профилактиката с калиев йодид се препоръчва от FDA (Американската лекарствена агенция) за лицата над 40 г. само с прогнозирана експозиция на щитовидната жлеза от ≥ 500 cGy.

References

1. **Ahad F, Ganie, S.A.** Iodine, iodine metabolism and iodine deficiency disorders revisited. *Indian J. Endocr. Metab.* 2010, 14, 13–17.
2. **ICCIDD, UNICEF, WHO.** Assessment of Iodine Deficiency Disorders and Monitoring Their Elimination: A Guide for Programme Managers; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2007.
3. **Zanzonico P.B, Becker D.V.** Effects of time of administration and dietary iodine levels on potassium iodide (KI) blockade of thyroid irradiation by ^{131}I from radioactive fallout. *Health Phys.* 2000, 78, 660–667.
4. **Decree of the Council of Ministers 96/1994** on the introduction of universal iodization of salt in Bulgaria, *State Gazette 43 of 1994.*
5. **Anna-Maria Borissova, Ludmila Ivanova, Boyana Trifonova, Lilia Dakovska, Eugenia Mihailova, Mircho Vukov.** Iodine Status of Pregnant Women in Bulgaria *European Journal of Preventive Medicine (EJPM)*, 2020; 8(4): 43-47.
6. **World Health Organization,** Guidelines for Iodine Prophylaxis following Nuclear Accidents, Update 1999.
7. Use of Potassium Iodide for Thyroid Protection during Nuclear or Radiological Emergencies. Available online: http://www.who.int/ionizing_radiation/pub_meet/tech_briefings/potassium_iodide/en/ (accessed on 11 November 2013).
8. **Verger P, Aurengo A, Geoffroy B, le Guen B.** Iodine kinetics and effectiveness of stable iodine prophylaxis after intake of radioactive iodine: A review. *Thyroid* 2001, 11, 353–360.
9. Potassium Iodide as a Thyroid Blocking Agent in Radiation Emergencies December 2001 Available online: www.anbex.com/files/extend_shelf_life.pdf (accessed on 9 January 2014).

**От името на Ръководството на Българско дружество
по ендокринология (БДЕ)**

**Проф. Анна-Мария Борисова, гмн
Председател на БДЕ**



Нови форми левотироксин и тяхното място в лечението на хипотиреоидизма

Лилова, Лора В., Ковачева, Русанка Д.

Клиника по Тиреоидни и метаболитни костни заболявания, УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“, Катедра по Ендокринология, Медицински Факултет, Медицински Университет, София

Постъпване: 03.01. 2022 г./ Ревизиране: 25. 02. 2022г. /Приемане: 02. 03. 2022 г.

New Forms of Levothyroxine and Their Place in the Treatment of Hypothyroidism

Lilova, Lora V., Kovatcheva Roussanka D.

Department of Thyroid and metabolic bone diseases, University Hospital of Endocrinology „Acad. Ivan Penchev“, Department of Endocrinology, Medical Faculty, Medical University, Sofia

Submitted: 03. 01. 2022 / Revised: 25. 02. 2022 /Accepted: 02. 03. 2022

Резюме

Хипотиреоидизмът (ХТ) се характеризира с недостатъчна или липсваща продукция на тиреоидни хормони. Това е едно от най-често срещаните ендокринни нарушения, засягащо около 5% от населението в световен мащаб с по-висока честота сред женския пол и с напредване на възрастта. Разпространението на клинично изявения ХТ в общата популация варира от 0,2% до 5,3% в Европа и от 0,3% до 3,7% в САЩ в зависимост от използваната дефиниция и изучаваната популация, докато честотата на субклиничния ХТ се движи между 4% и 20%. По своята същност лечението на ХТ е заместително и се изразява в екзогенен внос на естествено синтезиращия се в щитовидната жлеза хормон. Утвърденият понастоящем медикамент е натриевата сол на левотироксин ($L-T_4$) в таблетна форма. Установени са множество фактори и състояния, нарушаващи усвояването на медикамента, както и повишена честота на пациенти с персистираща клинична симптоматика на ХТ, независимо от провежданото лечение. По тази причина през последното десетилетие бяха разработени и въведени в клиничната практика нови лекарствени форми на $L-T_4$, с които да се преодолеят недостатъците на таблетната форма.

Abstract

Hypothyroidism (HT) is characterized by insufficient or the absence of production of thyroid hormones. It is one of the most common endocrine disorders, affecting about 5% of the world's population with a higher incidence among women and older adults. The prevalence of clinically evident HT in the general population ranges from 0,2% to 5,3% in Europe and from 0,3% to 3,7% in the United States, depending on the definition used and the population studied, while the incidence of subclinical HT ranges between 4% and 20%. Essentially, the treatment is a replacement therapy and requires an exogenous intake of the naturally synthesized hormone in the thyroid gland. The currently approved drug is the sodium salt of levothyroxine ($L-T_4$) in tablet form. Numerous factors and conditions have been identified that disrupt the absorption of the drug. Furthermore, it has been reported that there is an increased incidence of patients with persistent clinical symptoms of HT, regardless of the treatment. For this reason, new dosage forms of $L-T_4$ have been developed and introduced into clinical practice in the last decade to overcome the limitations of the tablet form.

Настоящият обзор има за цел да разгледа алтернативните лекарствени формулировки, техните предимства и индикации за приложение.

Ключови думи:

левотироксин, хипотиреозидизъм, алтернативни лекарствени форми

This review aims to investigate the alternative drug formulations, their benefits and indications for use.

Key words:

levothyroxine, hypothyroidism, alternative dosage forms

Въведение

Хипотиреозидизмът (ХТ) е състояние на мален синтез или секреция на хормони от щитовидната жлеза. По своята същност се разделя на първичен и вторичен; вроген и придобит; преходен и хроничен. В днешно време най-висока е честотата на първичния аутоимунен ХТ при тиреозидита на Хашимото, следван от постоперативния ХТ след частична или тотална резекция на щитовидната жлеза по повод на карцином, нодозна струма или Базедова болест. По-рядка причина е лечението с радиоактивен йод, а след въвеждането на задължителната йодна профилактика в България през 1958 г. все по-рядко се наблюдава йоден дефицит.

Лечението на хроничния ХТ е гождивотно и изисква ежедневен прием на синтетичен $L-T_4$ по формата на таблетки. Целта на терапията е достигане и поддържане на еутиреозидно състояние и възстановяване на качеството на живот на пациентите. Лечението е индивидуализирано, като дозата се определя според терапевтичната цел (заместителна или супресивна терапия), телесното тегло и клиничното състояние. Мониторингът на терапията се осъществява с периодично измерване на тиреостимулиращ хормон (TSH) и свободен тироксин (fT_4), като корекциите в дозата са насочени към достигане на таргетна за пациента и състоянието стойност и нейното поддържане.

В исторически аспект заместителното лечение с тиреозидни хормони датира от 19 век (1). Преди откриването му, на хипотиреозидните пациенти се е трансплантирала щитовидна жлеза от различни бозайници (2). Не след дълго било въведено приложението на животински тиреозидни екстракти, най-напред подкожно, а след това и перорално, като първият описан случай е на пациент с хипотиреозидна кома (3). След изолирането на тироксина от американския химик Едуард Кембъл през 1915 г., били нужни около 30 години

за пускането му в производство (4). От тогава до днес пероралната заместителна терапия е златен стандарт в лечението на пациенти с различни форми на ХТ.

Приложението на таблетките $L-T_4$ във фиксирана доза е сравнително лесно и удобно за пациента, свързано с малък брой странични ефекти при адекватно дозиране, и ниска цена. С цел оптимална абсорбция в стомаха е необходимо таблетките да се приемат на гладно, с вода, с времеви интервал от 30-60 минути преди прием на храна, кофеин-съдържащи напитки и други лекарства (5). Сред храните, оказващи в най-голяма степен негативно влияние върху усвояването на $L-T_4$, са продуктите богати на фибри, соя, сок от грейпфрут (6). Приемането им по едно и също време с таблетката $L-T_4$ е свързано с нарастване нивата на TSH и намаляване на fT_4 (6). Абсорбцията на медикамента е компрометирана в различна степен и при пациенти с придружаващи гастро-интестинални нарушения - атрофичен гастрит, цъолиакция, инфекция с *H. pylori*, лактозна непоносимост, хроничен улцерозен колит (7). Тъй като усвояването на медикамента се осъществява основно в тънките черва, при засягането им от различни патологични процеси често се среща малабсорбция на $L-T_4$. Не напоследно място е нарушеният комплайнс на пациента към терапията, наричан още „псевдомалабсорбция“ (8). Подозира се при пациенти с некомпенсиран ХТ на фона на високи дози $L-T_4$, при които са изключени други подлежащи причини.

Освен постигане на еутиреозидно състояние, не по-малко значение има качеството на живот на пациентите, което невинаги корелира с поддържането на TSH в желаните стойности. Част от лекуваните пациенти съобщават за персистиране на някои клинични симптоми, което допълнително разколебава придържането им към терапията.

Наличието на множество фактори, повлияващи абсорбцията на $L-T_4$, както и т.нар „рефрактерен“ ХТ, са причина за насочване усилията към

разработване на лекарствени форми, които да преодолеет нарушената абсорбция. Разработени са течен $L-T_4$, както и $L-T_4$ под формата на меки капсули, които показват обещаващи първоначални резултати при неповлияващи се от конвенционалната терапия случаи.

Фармакокинетика на левотироксина в зависимост от лекарствената формулировка

Левотироксинът е сред най-предписваните лекарства в световен мащаб. Характеризира се с тесен терапевтичен индекс (NTI), поради което малки промени в дозата оказват съществено влияние върху ефективността и безопасността му, и биха могли да доведат до предозирание/недостатъчен терапевтичен ефект. Необходимо е внимателно титриране на дозата до достигане на таргетната за пациента и избягване на предозирание. Таблетките съдържат натриева сол на $L-T_4$ в комбинация с различни помощни вещества – целулоза, декстрин, калциев хидрогенфосфат дихидрат, желатин, лимонена киселина и др. Факторът с най-голямо значение за оптималната им абсорбция е запазената стомашна киселинна секреция. Тя се характеризира с рН между 1,5 и 2,4 на гладно, увеличаващо се до 5,0 след прием на храна, и достигащо изходни стойности 3-4 часа след нахранване. Редица проучвания са демонстрирали *in vitro*, че за разтварянето на таблетката е необходимо ниско рН, каквото е в отсъствие на храна (9). След перорален прием следва фаза на дисоциация (разтваряне) на таблетката и освобождаване от помощните вещества, което се осъществява под действие на стомашния ацидитет (7). Установено е пренебрежимо усвояване в стомаха, последвано от абсорбция на активното вещество в тънките черва (дуоденум, ѝейунум и в по-слаба степен илеум). Пикови стойности се достигат в първите 90 минути след приема, като най-интензивна е абсорбцията през първия час. Времето за достигане на максимална концентрация в серума (T_{max}) е около два часа, след което се формира плато (10). Бионаличността е между 60-80% от приетата доза, с обем на разпределение (V_d) средно 11,5 литра (11). В проучвания, изследващи ефекта на храната върху усвояването на $L-T_4$, се отчита увеличаване на T_{max} и намаляване на достигнатата пикова стойност, водещи до намалена бионаличност. Спазването на изискването за прием в отсъствие на храна, кафе и други лекарства, осигурява нужните условия за адекватно усвояване на медикамента. Като препоръчителен времеви интервал е определено време от 1 час, като при някои лекарства (антиациди, калциев

карбонат, железен сулфат, себеламер), интервалът следва да се увеличи на поне 2 часа.

Дозата на $L-T_4$ се определя на базата на телесното тегло на пациента (1,6-1,8 мкг/кг) и терапевтичната цел (заместително или супресивно лечение). За оптимална се смята най-ниската доза, с която нивата на TSH се поддържат в таргетните за пациента стойности при липса на странични ефекти от лечението. Контролът на терапията се извършва 4-8 седмици след започване на лечението или промяна в дозата, и на 6-12 месеца след установяване на стабилна доза.

Установяването на неадекватна компенсация на ХТ налага лечение с по-високи дози тиреоидни хормони спрямо изчислените за състоянието и телесното тегло (11). Това от своя страна е свързано с повишен риск от изява на нежелани реакции от страна на сърдечно-съдовата система (тахикардия, предсърдни екстрасистоли, левокамерна хипертрофия) и костната система (намалена костна минерална плътност и костна маса) (12). В тези случаи е необходимо да се уточни подлежащата причина за увеличаване на терапевтичната доза.

Пероралният разтвор представлява натриева сол на $L-T_4$, предварително разтворена в глицерол и етанол. Абсорбцията му в организма е по-бърза и не зависи от стомашния ацидитет, тъй като не изисква фаза на дисоциация. В проучвания, сравняващи трите лекарствени форми (таблетки, меки капсули, перорален разтвор), не се установяват статистически значими разлики в средните фармакокинетични параметри (13). Наблюдавано е превъзходство на течната форма спрямо таблетна и капсулна по отношение на T_{max} (1,96 vs 2,25 vs 2,38 h) (13). Освен това, абсорбцията на течния $L-T_4$ започва веднага след приема, докато при останалите форми са нужни средно 30 минути за разтваряне преди усвояването му в организма (13). Липсата на дисоциативна фаза е причина за значимо по-голямата степен на абсорбция на $L-T_4$ в състава на течната форма. Установено е, че в първите 30 минути след приложение, в системното кръвообращение постъпват 45% от активното вещество в състава на течната форма, спрямо 13% от таблетната форма и 3% от меките капсули.

Проведени са проучвания, сравняващи ефективността на течна и таблетна форма $L-T_4$ при пациенти със съпътстваща патология от страна на гастро-интестиналния тракт (ГИТ). В тези случаи поради намалената лекарствена бионаличност е необходима го 30-40% по-висока доза $L-T_4$ за постигане на терапевтичен ефект (11). В Таблица 1 са представени най-честите заболявания на ГИТ, повлияващи абсорбцията на $L-T_4$ (Табл. 1).

Инфекцията с *H. pylori*, атрофичният гастрит и дългосрочният прием на инхибитори на протонната помпа (PPI) са свързани с повишаване на стомашната киселинност, което от своя страна повлиява негативно бионаличността на редица лекарства (14). Доказано е, че пациентите с такива нарушения и съпътстващ ХТ се нуждаят от по-високи заместителни дози (15). Преминването от таблетна към течна форма $L-T_4$ при налична инфекция с *H. pylori* се свързва с добър терапевтичен отговор, изразяващ се в намаляване на нивата на TSH спрямо изходните (16). Сходно проучване е направено при пациенти с доказан атрофичен гастрит и субоптимална компенсация на ХТ на фона на конвенционално лечение. Регистрирано е нормализиране на тиреоидната функция след включване на течен $L-T_4$ в еквивалентна дневна доза (17).

Първичната лактозна непоносимост е най-често срещаният ензимен дефицит в света, докато вторичната се наблюдава при подлежащи състояния, увреждащи чревния епител. Доказано е, че при пациенти с ХТ и съпътстваща лактозна непоносимост са необходими по-високи дози (1,7-2,0 мг/кг) за постигане и поддържане на еутиреоидно състояние, а спазването на безлактозна диета води до намаляване на нивата на TSH (18). Друг проблем при тези пациенти е съдържанието на лактоза в състава на таблетките $L-T_4$. Fallahi и сътр. описват серия от петима пациенти с доказан лактозен интолеранс и ХТ на фона на заместително терапия, при които е преминато към течен $L-T_4$, несъдържащ лактоза, в идентична доза (19). И при петимата пациенти е постигнато еутиреоидно състояние. При последващ опит за връщане към таблетна форма при трима от пациентите, е установено повишаване на нивата на TSH.

Добре известен факт е, че приемът на $L-T_4$ непосредствено преди или след други лекарства намалява значително степента на абсорбция и в дългосрочен план терапевтичната му ефективност. Сред най-често използваните медикаменти, интерфериращи с $L-T_4$, са PPI, калциевите соли (карбонат, цитрат, ацетат), железният сулфат, алуминий-съдържащи антациди, фосфатни холестирамин (Табл. 2). Механизмите, по които изброените медикаменти повлияват усвояването на $L-T_4$, са различни – образуване на неразтворими комплекси в гастро-интестиналния лумен (Fe, Ca), повишаване на стомашното pH и възпрепятстване на дисоциацията на таблетката (PPI). Singh и сътр. регистрират 6-кратно нарастване нивата на TSH 6 месеца след включване на калциев карбонат при пациенти, провеждащи заместително лечение с $L-T_4$ (20).

Препоръчва се времеви интервал от поне 6 часа между двата медикамента с цел избягване на взаимодействие помежду им. Сходни резултати се наблюдават при използването на железни препарати и севеламер (21-24). Приложението на течна форма $L-T_4$ се разглежда като средство на избор при малабсорбция, индуцираната от едновременен прием с други медикаменти. Причините за това са различният фармакокинетичен профил, при който липсва фаза на дисоциация в стомаха, както и по-краткото време, необходимо за достигане на максимални плазмени концентрации (~30 мин). Друг вероятен механизъм, стимулиращ усвояването на течния $L-T_4$, е съдържанието в състава му етанол, който стимулира стомашния кръвоток (25).

Няколко малки проучвания докладват случаи на нарушена абсорбция на $L-T_4$ след хирургично лечение по повод на високостепенно затлъстяване (26, 27). При група пациенти с компенсирани ХТ, при които е извършена бариатрична операция (гастрошунностомия), е регистрирано повишаване на нивата на TSH в рамките на 5-8 месеца (28). Чрез замяна на използвания медикамент с течна форма $L-T_4$ е постигнато нормализиране на TSH, при несигнификантно повлияване на fT_4 и свободен трийодтиронин (fT_3). Все още не са напълно изяснени механизмите, по които се преодолява нарушената тънкочревна абсорбция. Една от хипотезите за това, е богато васкуляризираната орална мукоза, спомагаща за директно постъпване в системното кръвообращение на перорално абсорбираните лекарства (29). Radwall и сътр. установяват, че малабсорбцията след бариатрична хирургия е най-честа при липофилни лекарства и такива, които се подлагат на ентерохепатална рециркуляция, както е и $L-T_4$ (30).

Течна форма на левотироксин

Европейската агенция по лекарствата (EMA) и Американската агенция по храните и лекарствата (FDA) са одобрили $L-T_4$ под формата на меки капсули и перорален разтвор, които са налични в някои европейски държави, в това число и България. За разлика от таблетките $L-T_4$, споменатите лекарствени форми съдържат предварително разтворен $L-T_4$, което прави усвояването им по-слабо зависимо от промените в ГИТ (13, 31, 32).

Съпоставянето на ефективността на течната с таблетна форма на $L-T_4$ в клиничната практика е обект на различни проучвания. Negro и сътр. сравняват нивата на TSH при две групи пациенти с доказан ХТ, провеждащи лечение с таблетки и перорален разтвор в рамките на 12 месеца (33). Те установяват намалена вари-

Таблица 1.

Гастро-интестинални нарушения, повлияващи абсорбцията на левотироксин

Глутендова ентеропатия
Инфекция с <i>H. pylori</i>
Лактозна непоносимост
Автоимунен гастрит
Атрофичен гастрит
Гастропареза
Улцерозен колит
Синдром на късото черво
Бариатрична хирургия
Ламблиоза (<i>Giardia intestinalis</i>)

Таблица 2.

Медикаменти, повлияващи абсорбцията на левотироксин

Калциеви соли (карбонат, цитрат, ацетат)
Орални бифосфонати
Инхибитори на протонната помпа (PPI)
H2-блокери
Железен сулфат
Фосфоуловители (севеламер, алуминиев хидроксид)
Ципрофлоксацин
Трициклични антидепресанти
Орлистат
Секвестранти на жлъчни киселини (холестирамин)
Рифампицин

билност в нивата на TSH, както и по-голям брой пациенти, достигнали еутиреоидно състояние при пациентите на терапия с течен $L-T_4$ (33). Също така, при лечението с течен $L-T_4$ е нужна по-ниска дневна доза за компенсация на ХТ (21).

На този етап все още няма категорични препоръки относно времевия интервал между приема на течен $L-T_4$ и първото хранене за деня. Проведено е рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, сравняващо стойностите на TSH при пациенти, приемащи медикамента на гладно, 30 минути преди или по време на закуска (34). На базата на резултатите от проучването не се установява статистически значима разлика между нивата на TSH в двете групи пациенти. В друго проучване на Carrrelli и сътр. е изследвано влиянието на едновременния прием на кафе и течен $L-T_4$ върху стойностите на fT_4 , fT_3 и TSH в рамките на шест месеца (35). На трети и шести месец от проследяването не е наблюдавана разлика в хормоналния статус спрямо изходните стойности. Тези резултати биха подобрили значително придържането към терапията - един от основните проблеми, свързани с прилагането на таблетната лекарствена форма.

Капсулна форма левотироксин

При меките капсули $L-T_4$ активното вещество - левотироксин натрий, е разтворено в глицерин и вода, покрити с желатинова обвивка. Те не съдържат лактоза, глютен или захар. Предимствата им, сравнени с таблетките, са свързани с по-добра разтворимост и по-слабо повлияване

от стомашното рН (36). Доказана е биоеквивалентността между двете форми и разликите в профила им на дисоциация (37). При пациенти с придружаващи гастро-интестинални заболявания, е установена по-голяма ефективност на капсулната форма. В проучване на Santaguída и сътр., включващо 31 пациенти на заместително лечение с $L-T_4$ (>2 години), и съпътстваща малабсорбция, е преминато към капсули $L-T_4$ в по-ниска дневна доза (38). В рамките на 18-месечното проследяване след промяна в терапията, са достигнати таргетни нива на TSH при 75% от пациентите (38).

В литературата са описани няколко случая на нарушена абсорбция на $L-T_4$ в резултат на диабетна гастропареза (39, 40, 41). Терапевтична възможност е парентерално въвеждане на медикамента под формата на ежеседмични интрамускулни инжекции или приложение на алтернативна лекарствена форма, преодоляваща забавеното стомашно усвояване. Описан е случай на 23-годишна пациентка със захарен диабет тип 1 и автоимунен тиреоидит в хипотиреоиден стадий, некомпенсиран на фона на високи дози $L-T_4$ (300-400 мкг дневно), при която е установена малабсорбция в резултат на гастропареза (41). В хода на двете бременности на пациентката е регистрирано влошаване на ХТ, което наложило комбинирано заместително лечение с ежедневен прием на 200 мкг и ежеседмично интрамускулно приложение на 1200 мкг до родоразрешението. След втора реализирана бременност е включена терапия с капсули $L-T_4$ в идентична на таблетната форма доза (300 мкг), което довело до значимо спадане на нивата на TSH и постепенно

намаляване на дозата на медикамента. При проследяването е отчетено задържане на еутиреоидното състояние и липса на флукутации в хормоналните нива на фона на значително по-ниска заместителна доза (200 мкг vs 400 мкг).

Противоречиви са препоръките по отношение на времевия интервал между приема на лекарството и храненето. Според проучване на Carrrelli и сътр. приемът на течен $L-T_4$ и капсули по време на закуска не компроментира абсорбцията им (42). Друго проучване, сравняващо ефективността на капсулна и таблетна форма, 30-минутно отстояние от храна, се смята за оптимално за капсулите, но недостатъчно за таблетките (43). Изследвано е и влиянието на консумацията на кафе върху хормоналните нива при две групи пациенти на заместително лечение с $L-T_4$, приемащи таблетката съответно 60 и 5 минути преди прием на кафе (44). Съпоставени са изходните нива на TSH със стойностите след преминаване към капсулна форма $L-T_4$ в същите времеви интервали. При пациентите, спазващи отстояние от 1 час са регистрирани сходни средни стойности на TSH преди и след замяна на лекарствената форма (0,28 mU/L vs. 0,41 mU/L). За разлика от тях, пациентите с неправилен прием на медикамента показват вариации в стойностите на TSH независимо от лекарствената формулировка (0,06–0,16 mU/L до 5,8–22,4 mU/L преди смяната и 0,025–0,29 mU/L до 26,0–34,0 mU/L след нея). Анализът показва по-слаб ефект

на консумацията на кафе при лечение с капсулна форма, дължащ се на по-бързата и пълна абсорбция в организма и по-висока максимална плазмена концентрация.

Трябва да се отбележат някои ограничения в цитираните проучвания. На първо място, изследваният брой пациенти е относително малък. На второ място, периодът на проследяване обхваща няколко месеца до една година, което поставя въпроса за дългосрочната ефективност на алтернативните лекарствени форми. Малко на брой проучвания засягат качеството на живот при хипотиреоидните пациенти и повлияването в хода на лечението при преминаване към течни и капсулни формулировки.

Заклучение

Въведените в клиничната практика през последното десетилетие алтернативни форми $L-T_4$ са с доказана биоеквивалентност спрямо конвенционалната таблетна форма. Приложението им при пациенти с малабсорбция, индуцирана от различни състояния и фактори, е свързано с много добра ефективност, намалена вариабилност в нивата на TSH и необходимост от по-ниска заместителна доза. Приложението им може да се използва като алтернатива при пациенти с намален комплайънс към терапията и чести флукутации в хормоналните нива.

Тази публикация е подкрепена от Министерство на образованието и науката по Националната програма за научни изследвания „Млади учени и постдокторанти“.

References

1. **Esomchukwu O, Matuvi M, Imran S A, Agu R.** Levothyroxine replacement therapy: a focus on synthroid. *Int J Pharm Sci Rev Res* 2020; 62(1): 8-12.
2. **Slater S.** The discovery of thyroid replacement therapy. Part 3: A complete transformation. *J Royal Soc Med* 2011; 104(3): 100-106.
3. **Murray GR.** Note on the treatment of myxoedema by hypodermic injections of an extract of the thyroid gland of a sheep. *Br Med J* 1891, 2(1606): 796-797.
4. **Kendall EC.** The isolation in crystalline form of the compound containing iodine, which occurs in the thyroid. *JAMA* 1915, 64(25): 2042-2043.
5. **Bach-Huyh TG, Nayak B, Loh J, Soldin S, Jonklaas J.** Timing of levothyroxine administration affects serum thyrotropin concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(10): 3905-3912.
6. **Wiesner A, Gajewska D, Paško P.** Levothyroxine interactions with food and dietary supplements-a systematic review. *Pharmaceuticals (Basel)* 2021; 14(3): 206.
7. **Castellana M, Castellana C, Giovanella L, Trimboli P.** Prevalence of gastrointestinal disorders having an impact on tablet levothyroxine absorption: should this formulation still be considered

- as the first-line therapy?, *Endocrine* 2020; 67(2): 281–290.
8. **Van Wilder N, Bravenboer B, Herremans S, Vanderbruggen N, Velkeniers B.** Pseudomalabsorption of Levothyroxine: A challenge for the endocrinologist in the treatment of hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2017; 6(1): 52-56.
9. **Pabla D, Akhlaghi F, Zia H.** A comparative pH-dissolution profile study of selected commercial levothyroxine products using inductively coupled plasma mass spectrometry. *Eur J Pharm Biopharm* 2009; 72(1): 105–110.
10. **Benvenga S, Bartolone L, Squadrito S, Lo Giudice F, Trimarchi F.** Delayed intestinal absorption of levothyroxine. *Thyroid* 1995; 5(4): 249–253.
11. **Biondi B, Wartofsky L.** Treatment with thyroid hormone. *Endocr Rev* 2014; 35(3): 433–512.
12. **Bartalena L, Bogazzi F, Martino E.** Adverse effects of thyroid hormone preparations and antithyroid drugs. *Drug Saf* 1996; 15(1): 53-63.
13. **Yue CS, Scarsi C, Ducharme MP.** Pharmacokinetics and potential advantages of a new oral solution of levothyroxine vs. other available dosage forms. *Arzneimittelforschung* 2012; 62(12): 631-636.
14. **Sachs G, Shin JM, Munson K, Vagin O, Lambrecht N, Scott**

DR, et al. Review article: the control of gastric acid and helicobacter pylori eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14(11): 1383-1401.

15. Centanni M, Gargano L, Canettieri G, Viceconti N, Franchi A, Delle Fave G et al. Thyroxine in goiter, helicobacter pylori infection, and chronic gastritis. *N Engl J Med* 2006; 354(17): 1787-1795.

16. Ribichini D, Fiorini G, Repaci A, Castelli V, Gatta L, Vaira D, et al. Tablet and oral liquid L-thyroxine formulation in the treatment of naïve hypothyroid patients with helicobacter pylori infection. *Endocrine* 2017; 57(3): 394-401.

17. Fallahi P, Ferrari SM, Ruffilli I, Antonelli A. Reversible normalisation of serum TSH levels in patients with autoimmune atrophic gastritis who received L-T4 in tablet form after switching to an oral liquid formulation: a case series., *BMC Gastroenterol* 2016; 16: 22.

18. Cellini M, Santaguida MG, Gatto I, Virili C, Del Duca SC, Brusca N, et al. Systematic appraisal of lactose intolerance as cause of increased need for oral thyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(8): E1454-1458.

19. Fallahi P, Ferrari SM, Marchi S, De Bortoli N, Ruffilli I, Antonelli A. Patients with lactose intolerance absorb liquid levothyroxine better than tablet levothyroxine. *Endocrine* 2017; 57(1): 175-178.

20. Singh N, Singh PN, Hershman JM. Effect of calcium carbonate on the absorption of levothyroxine. *JAMA* 2000; 283(21): 2822-2825.

21. Campbell NR, Hasinoff BB, Stalts H, Rao B, Wong NC. Ferrous sulfate reduces thyroxine efficacy in patients with hypothyroidism. *Ann Intern Med* 1992; 117(12): 1010-1013.

22. Iovino M, Iovine N, Petrosino A, Giagulli VA, Licchelli B, Guastamacchia E, et al. Sevelamer carbonate markedly reduces levothyroxine absorption. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2014; 14(3): 206-209.

23. Arnadottir M, Johannesson AJ. Phosphate binders and timing of levothyroxine administration. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(1): 420.

24. Diskin CJ, Stokes TJ, Dansby LM, Radcliff L, Carter TB. Effect of phosphate binder upon TSH and L-thyroxine dose in patients on thyroid replacement. *Int Urol Nephrol* 2007; 39(2): 599-602.

25. Vita R, Di Bari F, Benvenega S. Oral liquid levothyroxine solves the problem of tablet levothyroxine malabsorption due to concomitant intake of multiple drugs. *Expert Opin Drug Deliv* 2017; 14(4): 467-472.

26. Azizi F, Belur R, Albano J. Malabsorption of thyroid hormones after jejunioileal bypass for obesity. *Ann Intern Med* 1979; 90(6): 941-942.

27. Bevan JS, Munro JF. Thyroxine malabsorption following intestinal bypass surgery. *Int J Obes* 1986; 10(3): 245-246.

28. Fallahi P, Ferrari SM, Camastra S, Politti U, Ruffilli I, Vita R, et al. TSH Normalization in bariatric surgery patients after the switch from L-Thyroxine in tablet to an oral liquid formulation., *Obes Surg* 2017; 27(1): 78-82.

29. Zhang H, Streisand JB. Oral mucosal drug delivery: clinical pharmacokinetics and therapeutic applications. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41(9): 661-680.

30. Padwal R, Brocks D, Sharma AM. A systematic review of drug absorption following bariatric surgery and its theoretical implications. *Obes Rev* 2010; 11(1): 41-50.

31. Virili C, Trimboli P, Romanelli F, Centanni M. Liquid and softgel levothyroxine use in clinical practice: state of the art. *Endocrine* 2016; 54(1): 3-14.

32. Vita R, Fallahi P, Antonelli A, Benvenega S. The administration of L-thyroxine as soft gel capsule or liquid solution. *Expert Opin Drug Deliv* 2014; 11(7): 1103-1111.

33. Negro R, Valcavi R, Agrimi D, Toulis KA. Levothyroxine liquid solution versus tablet for replacement treatment in hypothyroid patients. *Endocr Pract* 2014; 20(9): 901-906.

34. Cappelli C, Pirola I, Dafni L, Formenti A, Iacobello C, Cristiano A, et al. A double-blind placebo-controlled trial of liquid thyroxine ingested at breakfast: results of the TICO study. *Thyroid* 2016; 26(2): 197-202.

35. Cappelli C, Pirola I, Gandossi E, Formenti A, Castellano M. Oral liquid levothyroxine treatment at breakfast: a mistake? *Eur J Endocrinol* 2013; 170(1): 95-99.

36. Pabla D, Akhlaghi F, Zia H. A comparative pH-dissolution profile study of selected commercial levothyroxine products using inductively coupled plasma mass spectrometry. *Eur J Pharm Biopharm* 2009; 72(1): 105-110.

37. Colucci P, D'Angelo P, Mautone G, Scarsi C, Ducharme MP. Pharmacokinetic equivalence of a levothyroxine sodium soft capsule manufactured using the new food and drug administration potency guidelines in healthy volunteers under fasting conditions. *Ther Drug Monit* 2011; 33(3): 355-361.

38. Santaguida MG, Virili C, Del Duca SC, Cellini M, Gatto I, Brusca N, et al. Thyroxine softgel capsule in patients with gastric-related T4 malabsorption. *Endocrine* 2015; 49(1): 51-57.

39. Khraisha OS, Al-Madani MM, Peiris AN, Paul TK. Gastroparesis - a novel cause of persistent thyroid stimulating hormone elevation in hypothyroidism. *J La State Med Soc* 2015; 167(2): 47-49.

40. Reardon DP, Yoo PS. Levothyroxine tablet malabsorption associated with gastroparesis corrected with gelatin capsule formulation. *Endocrinol* 2016; Article ID 1316724, 3 pages.

41. Kim PJ, Sachmechi I. Levothyroxine malabsorption induced by diabetic gastroparesis exacerbated during pregnancies: effect of intramuscular levothyroxine injections and levothyroxine soft gel capsules. *Elsevier* 2015; 1(1): 73-78.

42. Cappelli C, Pirola I, Gandossi E, Cristiano A, Daffini L, Agosti B, et al. Thyroid hormone profile in patients ingesting softgel capsule or liquid levothyroxine formulations with breakfast. *Int J Endocrinol* 2016; 2016: 9043450.

43. Virili C, Antonelli A, Santaguida MG, Benvenega S, Centanni M. Gastrointestinal malabsorption of thyroxine. *Endocr Rev* 2019; 40(1): 118-136.

44. Vita R, Saraceno G, Trimarchi F, Benvenega S. A novel formulation of L-thyroxine (L-T4) reduces the problem of L-T4 malabsorption by coffee observed with traditional tablet formulations. *Endocrine* 2013; 43(1): 154-60.

Address for correspondence:

● Д-р Лора Лулова,
УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“,
ул. „Здраве“ № 2, София 1431,
● email: loravvilovaa@abv.bg
● Address for correspondence:

● Lora Lilova, MD,
● University Hospital of Endocrinology
● „Acad. Ivan Penchev“,
● 2 Zdrave Str., Sofia 1431,
● email: loravvilovaa@abv.bg

Влияние на COVID-19 върху функцията на ендокринните жлези

Тодорова, Катя Н.

Клиника по Ендокринология и болести на обмяната,
УМБАЛ „Д-р Г. Странски“, Медицински университет, Плевен

Постъпване: 17. 02. 2022 / Приемане: 03. 03. 2022

Effect of COVID-19 on Endocrine Glands Function

Todorova, Katya N.

Clinic of Endocrinology and Diseases of Metabolism,
„Dr. G. Stranski“ University Hospital, Medical University, Pleven

Submitted: 17. 02. 2022 / Accepted: 03. 03. 2022

Резюме

Нов, неизвестен досега вирус, наречен Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2), причинител на заболяването COVID-19, връхлетя света и придоби пандемичен характер на разпространение. Проникването на вируса в клетките на гостоприемника се осъществява чрез прикачване на шиповия протеин на вируса към неговия рецептор ACE-2, ензим от ренин ангиотензин алдостероновата система (РААС) – цинк зависима карбоксипептидаза, която се експресира предимно в белия дроб, сърцето, съдовия ендотел, бъбреците, мастната тъкан, щитовидната жлеза, хипоталамуса, хипофизата, надбъбречните жлези, панкреаса, яйчиците и тестисите. SARS-CoV-2 осъществява своите неблагоприятни ефекти върху функцията на всички ендокринни жлези по директен (вирусно-токсичен) или индиректен (имунен) механизъм, като силата на неговото действие се модулира основно от хормоните на хипоталамо-хипофизо-надбъбречната ос и протича с участието и на РААС.

В този обзор са разгледани в детайли влиянието на SARS-CoV-2 върху ендокринната система и възможните усложнения в бъдещ период.

Целта е да се представят наличните данни и разяснения дали SARS-CoV-2 причинява заболявания на ендокринните жлези per se и очаква ли се увеличаване появата на ендокринни заболявания след преболедуване от COVID-19.

Abstract

A new hitherto unknown virus called severe acute respiratory syndrome coronavirus-2, SARS-CoV-2 for short, the causative agent of the disease COVID-19, has swept the world and become pandemic in its spread. Penetration of the virus into host cells is accomplished by attachment of the spike protein of the virus to its receptor, ACE-2, an enzyme of the renin angiotensin aldosterone system (RAAS), a zinc-dependent carboxypeptidase, which is expressed predominantly in the lung, heart, vascular endothelium, kidney, adipose tissue, thyroid, hypothalamus, pituitary, adrenal pancreas, ovary and testis. SARS-CoV-2 exerts its adverse effects on the function of all endocrine glands, either by direct (viral-toxic) or indirect (immune) mechanisms, with the strength of its action being modulated mainly by hormones of the pituitary-hypothalamic-adrenal axis and also involving the RAAS.

This review discusses in detail the impact of SARS-CoV-2 on the endocrine system and possible future complications.

The aim is to answer whether SARS-CoV-2 causes endocrine disease per se and whether an increase in the incidence of endocrine disease is expected after rechallenge with COVID-19.

Ключови думи:

COVID-19, РААС, ACE-2, ендокринна система

Въведение

Вече почти две години светът живее в условията на пандемия, причинена от нов, неизвестен до сега вирус. Идентифицираният причинител, принадлежи към класа на Бетакорона вирусите и е наименован Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2), а заболяването – COVID-19 (КОВИД -19) (1).

В този обзор е представено състоянието на проблема, фокусиран върху влиянието на SARS-CoV-2 върху ендокринната система като изложението има за цел да отговори по какъв начин SARS-CoV-2 причинява заболявания на ендокринните жлези и дали нараства честотата на нововъзникнали ендокринни заболявания след преболедуване от КОВИД-19.

Морфологична характеристика и механизъм на действие на Корона вирусите

SARS-CoV-2 е третият описан високорисков вирус след другите вече известни два вида корона вируси, причинили двете предходни епидемии, първата на тежкия остър респираторен синдром (ТОРС) (Severe acute respiratory syndrome – SARS) през 2002-2003 г., причинена от SARS-CoV-1 и възникнала в Южен Китай, и втората – на блискоизточния респираторен синдром (Middle East respiratory syndrome, MERS), причинен от подобен корона вирус, MERS-CoV, изолиран за първи път в Саудитска Арабия през 2012 г.

Всички корона вируси са обвити, съдържат едновременна серпентинно нагъната РНК с голям геном, достигащ 30 kb (2) и имат четири структурни протеина, а именно шип (S), нуклеокапсид (N), обвивка (E) и мембрана (M). Протеинът S е отговорен за прикрепването на вируса към рецептора и сливането му с клетъчната мембрана. Механизмът на вирусно инвазиране е общ за SARS-CoV-1 и SARS-CoV-2 и се осъществява чрез свързване на вируса с протеина ангиотензин конвертиращ ензим 2 (ACE-2), използван от SARS-CoV-2 като рецептор за навлизане в клетките (3). Участват още трансмембранната серинова протеаза TMPRSS2 и в по-малка степен катепсин В, който е цистеинова протеаза (4). ACE-2 и TMPRSS2 се експресират в различни човешки тъкани и преобладават в бял

Key words:

COVID-19, RAAS, ACE-2, endocrine system

гроб, сърце, бъбреци, надбъбречни жлези, мастна тъкан, щитовидна жлеза, съдов ендотел, панкреас, тестиси, яйчници и хипофиза (5).

Роля на РААС

Вече стана ясно, че КОВИД-19 не е само пневмония. Съществува голямо разнообразие в клиничната изява на болестта, включително цитокинова буря, тромбоемболизъм, екстремна хипертония, които причиняват полиорганна недостатъчност и смърт при някои от болелите лица.

Обект на засилен интерес е взаимодействието на SARS-CoV-2 с РААС. РААС се състои от каскада от хормони и рецептори върху много органи и системи. Двата основни ензима на РААС – ACE и ACE-2 са деликатно балансирани. Активирането на РААС и ACE повишава синтеза на ангиотензин²² (AngII), свързването му с неговия рецептор AT1 и причинява вазоконстрикция, хипертония, фиброзно-клетъчна диференциация, ендотелна дисфункция и оксидативен стрес (6). Защитното рамо на РААС е представено от системата ACE-2 и синтеза на ангиотензин 1-7 [Ang-(1-7)], свързването му с неговия специфичен рецептор MAS и алтернативния рецептор на AngII – AT2 рецептор. По този начин се противодейства на вазоконстриктивните ефекти на класическото рамо. РААС, освен в секрецията на алдостерон, участва в процесите на възпаление и коагулация. Напоследък се доказва, че активирането на AngII/AT1 каскадния път е рисков фактор, допринасящ за развитието на атеросклероза и инсулинова резистентност. Ang-(1-7) антагонизира действието на Ang II, подобрява гликемията на гладно и глюкозния толеранс, стимулира пролиферацията на β -клетките, предотвратява апоптозата на β -клетките и защитава бъбречната функция (8).

РААС има важно значение в хода на КОВИД-19 инфекцията. Свързването на SARS-CoV-2 с човешкия ACE-2 намалява неговата концентрация, с което ензимът ACE има превес и образува Ang II в по-големи количества. Изчерпването на ACE-2 блокира образуването на Ang-(1-7). Нарушава се равновесието между ACE/ACE-2 и Ang II/Ang-(1-7) и клиничните ефекти на Ang II стават преобладаващи (9). Свърхпроизведеният Ang II стимулира фиброзата, апоптозата на епителните

клетки, генерирането на свободни кислородни радикали и освобождаването на провъзпалителни цитокини, като по този начин засилва силата на инфекцията. Доминиращите ACE и Ang II поддържат постоянен континуитет, който има неблагоприятно влияние върху всички органи като допълнително причинява исхемия, възпаление, тромбообразуване и фиброзиране (10).

Така, РААС чрез участието на класическия биохимичен път, е включена в патофизиологията на КОВИД-19 и тя е определяща за тежестта на инфекцията, нейното протичане и изход.

Влияние на Корона вируса върху хипоталамо-хипофизарната ос

Въпреки, че все още няма достатъчно доказателства се допуска, че хипоталамусът и хипофизата могат да бъдат атакувани, едновременно или поотделно, от SARS-CoV-2, защото те експресират двата вирусни рецептора ACE-2 и TMPRSS2 в голяма концентрация. Предполага се, че хипоталамо-хипофизната ос се уврежда директно от токсичното действие на вируса на ниво хипоталамус и/или индиректно, поради де novo възникнал автоимунен хипофизит, в резултат на патологично активиран от вируса хиперимунен отговор, с последващо увреждане на централно-регулаторната и хомеостазната функция на хипоталамуса.

Данните от проучвания върху SARS-CoV показват, че корона вирусите притежават силен невротропизъм и инвазират невронните клетки на централната нервна система (цнс). Те проникват в тях ретроградно, най-често чрез tractus olfactorius, или чрез церебро-спиналната течност. Съществуват доказателства от *in vitro* проучвания, че плюрипотентните стволови клетки, диференциращи се в допаминергични неврони, могат да бъдат инфектирани със SARS-CoV-2 (11,12).

В резултат на хипоталамичното увреждане настъпва временна или постоянна хипоталамо-хипофизна дисфункция. За първи път Leow и сътр. съобщават за парциален хипопитуитаризъм с прояви на хипокортицизъм и хипотиреоидизъм, доказан чрез функционални стимулационни тестове при пациенти с преживян SARS (13). Същите автори доказват генома на SARS-CoV-1 в хипофизната тъкан чрез генетичен тъканен анализ и установяват оток и невронна дегенерация в хипоталамуса при аутопсионни изследвания.

Доколко хипоталамо-хипофизната дисфункция е резултат на директното токсично вирусно действие на SARS-CoV-1 или на индиректен ефект е все още неясно, поради относително малкия брой функционални и морфологични про-

учвания. Търсят се аналогии със SARS-CoV-1. Wei и сътр. в свое постмортално проучване съобщават, че хипоталамусът е директен таргет за SARS-CoV-1 поради изразената експресия на рецептори за ACE-2 и TMPRSS2 в паравентрикуларното ядро (12). Те установяват, че броят на хипофизните соматотрофни, тиреотрофни и кортикотрофни клетки е намален и в тях се наблюдават промени, характерни за остри увреждания. Тези констатации са в съответствие с хормоналните данни за намалени серумни нива на растежен хормон (GH), тиреостимулиращ хормон (TSH) и адренкортикотропен хормон (ACTH).

Единичните данни от постмортални наблюдения доказват директен цитопатичен ефект върху невронната цитоплазма на хипоталамуса след SARS-CoV-2 вирусна инвазия, в които вирусът е бил потвърден с т.н. биоинформационни проучвания. Последните включват светлинна микроскопия, електронна микроскопия и *real-time* обратно транскрипционна полимеразна верижна реакция (*reverse transcription-polymerase chain reaction* (RT-PCR) след аутопсия (13).

Предположението за автоимунна генеза на уврежданията е изказано от Pal и сътр., които установяват, че SARS-CoV и SARS-CoV-2 експресират специфични пептиди, показващи аминокиселинна хомоложност с фрагменти от ACTH. Авторите допускат, че е възможно антителата, насочени SARS-CoV-1 и SARS-CoV-2 да се насочват и към ендогенния ACTH като кръстосано реагиращи антитела и да отключат патологичен имунен отговор (14). Макар и чисто спекулативно, тази реакция би могла да се разглежда като адаптивен патологичен механизъм, чрез който вирусът прилага собствена имуноинвазивна стратегия с цел да блокира отговора на ACTH върху кортизоловата секреция от надбъбречните жлези (15). Погледнато от друг фокус, този механизъм би могъл да бъде предпоставка за отключване на вторична надбъбречна недостатъчност. Това може само да се предполага, защото нивата на ACTH и кортизол обикновено не се изследват рутинно при пациенти с КОВИД-19 (16).

Предполага се, че въздействието на SARS-CoV върху хипоталамо-хипофизните зони е транзиторно и че периодът за възстановяване на нормалната хипофизна функция е между 3 и 12 месеца след оздравяване от КОВИД-19 инфекцията.

Описани са случаи на централен безвкусен диабет по време и след КОВИД-19. Допуска се, че той е последица от пряк или имуномедициран невروهипофизит. В някои случаи последният може да е резултат от хипоксична енцефалопатия или да е последица от медикаментозно седирание при пациенти с продължителна ендотрахеална интубация (17). Основният проблем при коматозни пациенти

с инсипиден диабет е правилната оценка на водната задръжка, серумните натриеви нива, плазменния осмоларитет и подгържането на адекватна диуреза. При тези пациенти трябва да се приложи своевременно хипотонично интравенозно заместване с течности и терапия с дезмопресин. Ефективността на лечението трябва да се оценява чрез измерване на плазмената концентрация на натрий и 24-часовата диуреза. Приложение на адекватни дози глюкокортикоиди е от съществена важност за подгържане на глюкозната и електролитната хомеостаза, адаптацията към стрес и степента на имунния отговор (18).

Вече е ясно, че SARS-CoV уврежда регулаторните взаимоотношения хипоталамус-хипофиза-надбъбрек и блокира реактивността на организма към стрес. Вторично настъпилият хипокортицизъм е в основата на критично протичащото КОВИД-19 инфектиране. Хипокортизолемията определя тежестта на болестта и нейната лоша прогноза. Терапията с Дексаметазон е животоспасаваща при тежките форми на КОВИД-19.

Лечебната стратегия с цел избягване на остър първичен и обостряне на вторичен хипокортицизъм при тежки форми на КОВИД-19 включва приложение на непрекъснатата интравенозна инфузия на Метилпреднизолон в дози от 280-320 mg за първите 24 ч., като преди това са аплицирани интравенозно като болус 60-80 mg. През следващите 10 дни Метилпреднизолон се прилага фракционирано интравенозно в средно-денонощни дози от 240-280 mg. Терапията с Метилпреднизолон трябва се прилага само парентерално, до пълното оздравяване на пациента, като след 20-ти ден от лечението започва редуциране на дневната доза с 10-20% на всеки 3 дни. След пълното оздравяване се преминава на перорална терапия с Преднизолон или Преднизолон F с коригирана доза (поне двукратно увеличена спрямо дозата преди боледуването, за следващите 20 дни). Едва след пълното отзвучаване на всички пост-КОВИД симптоми започва лечение с обичайната терапевтична доза, прилагана преди инфектирането с корона вируса (19).

Пациентите с новопоявила се или нелекувана болест на Cushing (БК) имат висок риск от инфекции поради имунна супресия, а рискът от смъртност е повишен, предимно поради сърдечно-съдови заболявания (20). Когато хиперкортицизмът е лошо контролиран, изходът от болестта е по-често фатален.

Важно е да се съобрази лекарственото взаимодействие между прилаганите медикаменти за контрол на хиперкортицизма (соматостатинови аналози, каберголин, блокери на надбъбречната

стероидогенеза, антагонисти на глюкокортикоидните рецептори) и лекарствата, прилагани за лечение на КОВИД-19. Неблагоприятните странични ефекти в резултат на възможни междумедикаментозни взаимодействия са свързани основно с хипокалиемия, угължаване на QT-интервала и хипогликемия, които по-често възникват при прилагане на хидроксихлороквин, ритонавир и азитромицин (21).

Поведението при тумори на хипофизата без компресивен ефект и без хормонална хиперсекреция трябва да включва по-често наблюдение чрез образна диагностика и, ако е необходимо, прилагане на медикаментозна терапия. Туморите на хипофизата, причиняващи компресия или остро влошаване на зрението, изискват оперативно отстраняване на аденома, но след като лечението на КОВИД-19 е приключило успешно и няма съпътстващи усложнения (22).

Щитовидна жлеза и COVID-19

Известно е, че SARS-CoV-2 използва рецепторната комбинация от ACE-2 и TMPRSS2 като ключов молекулярен комплекс за вътреклетъчна инвазия в клетките на щитовидната жлеза, но интересното е, че и ACE-2, и TMPRSS2 се експресират в тиреоидната тъкан в по-голяма количествено, отколкото в белодробната тъкан (23). Това обяснява защо SARS-CoV-2 инфекцията се съчетава със силен органотропизъм към щитовидната жлеза, причиняващ тъканно увреждане или хормонална дисфункция.

Свързаните с КОВИД-19 заболявания на щитовидната жлеза са тиреоидити, тиреотоксикоза, хипотиреоидизъм и синдром на нетиреоидна болест.

Абнормният имунен отговор и цитокиновата буря, свързани с КОВИД-19, могат да предизвикат възпаление на щитовидната жлеза. Най-чести са субакутният, безболковият и по-рядко автоимунният тиреоидит, проявяващи се няколко седмици след инфектиране с вируса (24). Асоцираният с КОВИД-19 субакутен тиреоидит (SAT) не се различава от класическия SAT и може да възникне след или по време на боледуването (25). Данните за директно засягане на щитовидната жлеза от коронавируса и развита му на деструктивен тиреоидит са малко. Проучване при аутопсия на петима пациенти с КОВИД-19 е показало дифузно разрушаване на фоликуларните и парафоликуларните клетки на щитовидната жлеза (26).

Съществува асоциативна връзка между SARS-CoV-2 вирусните заболявания и автоиму-

нитета на щитовидната жлеза при някои генетично-предразположени пациенти. Патогенетичният механизъм за стимулиране на имунните реакции от вируса и активиране на имунните реакции при автоимунните тиреоидни заболявания (АИТЗ) е един и същ – цитокиново хиперактивиране с преобладаване на Th1 хелперния клетъчен отговор. Възникналият хиперимунен отговор е по комплексни механизми: хормонални и имуномодулаторни. Хормоните на щитовидната жлеза, T₃ и T₄, стимулират продукцията на протеини от класа на интегрините. Свързването на ACE-2 с интегрините улеснява интернализацията на SARS-CoV-2 (27). В този аспект може да се предположи, че T₃ и T₄ улесняват навлизането на вируса в клетките. Допълнителните механизми като молекулярна мимикрия, поликлонално активиране на Т-клетките от специфични епитопи, свързани с патогена, и засиленото автоантигенно представяне от тиреоцитите са предразполагащи за възникване на АИТЗ.

КОВИД-19 може да бъде преципитиращ фактор за начало или рецидив на Базедова болест. Повишената продукция на проинфламаторни цитокини индуцира появата или рецидива на хипертиреоидизъм при пациенти с Базедова болест (ББ). В патогенезата на имунните реакции на ББ съществено място заема свръхпродукцията на IL-6, който от една страна може да стимулира експресията на TSH-рецептора, а от друга, да даде потенциален тласък на възпалението. Установено е, че във фибробластите на ретро-булбарната тъкан и белодробната тъкан се експресират рецептори на инсулиноподобния растежен фактор-1 (IGF-1). Предполага се, че КОВИД вирусът може да превърне двата рецептора в общ патофизиологичен таргет и, като отключи каскада от цитокинни реакции, да увеличи риска от по-тежко клинично протичане и по-висока смъртност, особено при пациенти с нелекуван хипертиреоидизъм (28). Затова лечението с тиреостатици трябва да започне своевременно и в подходящи дози. Необходимо е да се внимава за поява на агранулоцитоза, при пациентите с хипертиреоидизъм, приемащи тиреостатици, тъй като е възможно КОВИД-19 да маскира медуларната агранулоцитоза (29).

КОВИД инфекцията *per se* може да потенцира възникването на тиреотоксична криза при пациенти с декомпенсирана деструктивна тиреотоксикоза. Тя е високо-рискова за поява на неблагоприятни сърдечно-съдови усложнения като остър миокардит или ритъмни нарушения, които могат да имат фатален край. Хормонът T4, синтезиран в повишени концентрации, много над нормалните, активира тромبوцитната агрегация.

Съчетанието с КОВИД инфекцията в условията на хипертиреоидизъм води до повишено тромбообразуване

Нововъзникнал хипотиреоидизъм се среща относително рядко. В ретроспективно обсервационно проучване сред хоспитализирани пациенти с КОВИД-19 хипотиреоидизъм е установен при 5%, а тиреотоксикоза – при 20% от случаите (30). Натрупаният опит със SARS-CoV-1 показва, че хипотиреоидизмът, дължащ се предимно на тиреоидит на Хашимото (ТХ) е с относително ниска честота, приблизително около 7% от преобладаващите месеци след оздравяването (32).

Синдромът на нетиреоидната болест се среща при тежките форми на КОВИД инфекцията. В проучване на Wang се съобщава, че нивата на TSH, T₃ и T₄ при пациенти със SARS-CoV са сигнификантно по-ниски, отколкото в контролната група. Авторите установяват позитивна корелация между тежестта на SARS и нивата на общия и свободния T₃. (34). При критично тежко болни с КОВИД ниските нива на TSH и T₃ са проява на синдрома на ниския T3 и те са лош прогностичен белег (35).

Операциите на щитовидната жлеза за доброякоствени или злокачествени възли и за диференциран карцином на щитовидната жлеза като цяло се отлагат по време на пандемията на КОВИД-19. Препоръчва се индивидуален избор след добре оценен рисков профил. Радиойодтерапията също крие риск. Впечатляващо е, че при 1 от 12 от пациентите, които са получили радиоактивен йод за диференциран карцином на щитовидната жлеза, е установена и интерстициална пневмония при компютърна томография (36).

Ефект на коронавирусната инфекция върху надбъбречните жлези

Адаптивният отговор на организма срещу вируса е в зависимост от действието на надбъбречните хормони: кортизол, адреналин и норадреналин. Те имат решаващ ефект в битката на организма срещу КОВИД-19.

Биоинформационните проучвания установяват умерена степен на експресия на двата рецептора за КОВИД-19 - ACE-2 и TMPRSS2, в кората и в медулата на надбъбреците. В кората рецепторите ACE-2 и TMPRSS2 се експресират предимно в зона fasciculata и zona reticularis, там където се синтезира основно кортизолът. Към момента все още няма убедителни данни, че вирусът има директен цитотоксичен ефект и че чрез него причинява първична надбъбречнокорова недостатъчност.

В аутопсионни хистологични проучвания се установява дегенерация и некроза в клетките на кората и медулата с имунно положителна реакция за двата вирусни рецептора, ACE-2 и TMPRSS2, като се предполага, че клетъчните увреждания са с комплексна генеза. Наблюдаваната дегенерация и некроза на надбъбречните кортикални клетки се дължи или на цитопатичния ефект на вируса, или на васкулит/тромбоза на надбъбречните съдове (37). Многообразието в хистологичните промени е обобщено в доклад на Freire Santana и сътр., които намират различни промени в надбъбречните жлези при 12 от общо 28 аутопсирани пациенти (46%): при седем се установява исхемична некроза, при пет – кортикална липидна дегенерация, при двама – кръвоизливи, при един – неспецифичен адреналит, при един – васкулит и при трима – локално възпаление без други промени (38).

Аутопсионните наблюдения на други автори показват преобладаващо съдово увреждане, локализирано в надбъбреците, но не и в другите съседни органи. (39). Хистологичният анализ установява остра фибриноидна некроза на надбъбречните артерии в кората и в медулата с белези на субендотелна вакуолизация и апоптоза, без изразено възпаление, инфаркт или тромбоза. Много от кръвоносните съдове са с васкулитни промени, генезата на които е неизвестна. Хипоксия, абнормна съдова реакция, директен вирусен цитопатичен ефект, имуномедирано възпаление или комбинация от всички тях могат да са причина за наблюдавана васкулопатия (39).

Има описани случаи и на внезапно настъпила двустранна надбъбречна хеморагия с развитие на остра надбъбречна недостатъчност поради тромбози на една или двете надбъбречни вени, самостоятелно или в допълнително съчетание с аутоимунно заболяване (40).

Някои автори, изучаващи експерсията на ACE-2 рецептора в надбъбречните жлези, предполагат каузална връзка между SARS-корона вирусите и първичната надбъбречна недостатъчност, възникнала по механизма на аутоимунен адреналит. Zinserling доказва периваскуларна инфилтрация на CD3+ и CD8+ Т-лимфоцити, с което се допуска, че инфекцията със SARS-CoV-2 вируса може рязко да увреди надбъбречната функция по имунно-деструктивен механизъм (41). Той може да бъде новопоявил се в хода на КОВИД-19 инфекцията или като последица на предшестващо аутоимунно заболяване.

Според преобладаващите доказателства КОВИД-19 вирусът причинява най-напред хипофизит с централен хипокортицизъм и в последствие

адреналит. Описаните post mortem морфологични промени в надбъбреците са резултат на генерализираната хипоксия, прилаганата глюкокортикоидна терапия или на коагулационните нарушения, характерни за десиминирана интравазална коагулопатия (42).

Ефект на коронавирусната инфекция върху яйчниците

Намрупаните наблюдения и опитът със SARS-CoV-1 и SARS-CoV-2 инфекциите до момента потвърждават ефекта на вирусите върху женската гонада. ACE-2 е наличен в тъканите на яйчниците, матката, влагалището и плацентата. Във физиологични условия Ang II, ACE-2 и Ang-(1-7) регулират растежа на фоликулите, настъпването на овулация, модулират лутеалната ангиогенеза и дегенерация, промените в ендометриума и ембрионалното развитие (43), но като цяло данните за потенциалното влияние на вируса върху яйчниковата функция са оскъдни и отчасти противоречиви. Авторите, които установяват експресия на ACE-2 в структурата на яйчниците, предполагат високорисков неблагоприятен ефект на вируса върху яйчниковата функция (44).

Колектив на Reis и сътр. доказват ACE-2 транскрипция на матрична РНК в яйчниците както при фертилни, така при и постменопаузални жени. Вирусната наличност е потвърдена от последващи генетични анализи, верифициращи рецепторната експерсия (41). За разлика от тях, други авторски колективи не установяват наличие на ACE-2 рецептори в яйчниковите структури. В проучване на Goad и сътр. се съобщава, че няма сигнификантна експерсия на ACE-2 и TMPRSS2 рецепторите, както и на молекулите на катепсина, в нито една тъканна структура на женския репродуктивен тракт. Липсата на рецептори на повърхността на тъканите, към които S-протеинът би се свързал, дава основание да се твърди, че яйчниците имат слаба чувствителност към SARS-CoV-1 и SARS-CoV-2 инфекцията и последиците биха били леки (46). Сходни са публикуваните данни от проучвания на друг изследователски колектив, който чрез прилагане на имунохистохимичен анализ и *in situ* хибридизационна техника не открива SARS-CoV-1 РНК полимеразата в яйчниците на четири жени, починали от ТОРС (47).

Към настоящия момент, изследователите се обединяват в мнението си, че хипотезата за възможността КОВИД-инфекцията да уврежда яйчниковата функция и да има неблагоприятен

ефект върху женската фертилност, се нуждае от убедителни доказателства, предоставени от бъдещи изследвания върху голям брой жени.

Ефект на коронавирусната инфекция върху тестисите

Предположението, че Корона вирусите могат да увредят мъжката репродуктивна система също се нуждае от доказателства. Съществуват данни за наличие на SARS-CoV-1 РНК в клетките на тестисите са противоречиви. Биоинформационните проучвания показват, че ACE-2 и TMPRSS2 се експресират в тестисите, в сперматогониите, в Лайдиговите и Сертолиевите клетки (48). Допуска се, че въздействието на ACE-2 върху Лайдиговите клетки може да се отрази на синтеза на тестостерон, модулирайки силата на LH-сигналната стимулация.

В обсервационно сравнително проучване, проведено при 81 възрастни мъже, пациенти с КОВИД-19 и 100 здрави мъже, съответни по възраст, се доказват значително увеличение на серумния лутеинизиращ хормон (LH) при пациентите с КОВИД-19 и сходни нива на тестостерона между двете групи мъже. Повишеният серумен LH и намаленото съотношение T/LH са хормонален белег на обсервирания първичен хипогонадизъм при мъжете с КОВИД-19, което предполага увреждане на функцията на Лайдиговите клетки (49).

Орхитът, като усложнение на SARS, може да причини разрушаване на тестикуларните зародишни клетки, да увреди семенния епител и да причини перитубуларна фиброза. Утежняващи фактори са левкоцитната инфилтрация, съдовата конгестия и отложените имуноглобулини от клас IgG в тубулите и в интерстициума. В проучване на Holtmann и сътр. се доказва SARS-CoV-2 в семенната течност на активно-болни пациенти и на излекувани мъже в ранния рековалесцентен период (50). Поради несъвършените бариери между кръвта и тестисите/ дуктус деференс / епидидима, SARS-CoV-2 може да проникне в мъжкия репродуктивен тракт. Продължителното системно възпаление е улесняващ фактор. Дори вирусът да не е в състояние да се реплицира, той може да се запази в неактивно състояние в паренхимата на тестисите за дълъг период от време.

В проучване върху шест хистологични аутопсионни проби от тестиси и епидидимиди се съобщава за интерстициален оток, конгестия, ексудация на червени кръвни клетки в тестисите и епидидимидите, изтъняване на семенните каналчета, повишена концентрация на CD3+ и CD68+ в интерстициума, доказващи висок брой

апоптотични клетки (51). Засягането на Сертолиевите клетки причинява нарушения в сперматогенезата. Това се доказва в сравнително проучване на спермален анализ при 12 мъже, поразени от умерен по тежест КОВИД-19 на възраст между 22 и 38 години. За сравнение е изследвана друга група мъже с подобен брой и сходна възраст, но с леко протичане на болестта. В нито един семенен анализ не е установено носителство на КОВИД-19 mRNA. Установени са сигнификантно значими отклонения в спермограмите на пациентите с умерено тежко протичане по отношение на по-малък обем на семенната течност, по-нисък общ брой сперматозоиди, по-малка обща и частична подвижност и по-лошо качество на сперматозоидите. В сравнение с тях, при мъжете с леко протичане на болестта не се откриват съществени отклонения в същите показатели (52).

Rap и сътр. докладват за липса на SARS-CoV-2, както и липса на експресия на ACE-2 и TMPRSS2 в еякулата на 19 мъже с орхит като усложнение на SARS след 30-дневен рековалесцентен период (53).

Дали, обаче, инфекцията със SARS-CoV-2 ще причини трайни промени във фертилността е все още неизвестно. Според препоръките на Италианската андрологична асоциация всички пациенти в репродуктивна възраст, преболели от КОВИД-19, трябва да се консултират с андролог за оценка на хормоналната и репродуктивна функция (54).

Заклучение

Проследяването на връзката SARS-CoV-2 вирусни увреждания и ендокринната система показва много неизвестни. Основавайки се на факта, че тъканите на ендокринните жлези експресират ACE-2 и TMPRSS2, се предполага, че те могат да бъдат директно атакувани от вируса или индиректно, по аутоимунен механизъм. РААС е определяща за клиничната тежест и изхода на болестта. С предполагаем, но позитивен отговор остават въпросите доколко пациентите с КОВИД-19 имат по-висок риск от възникване на остри или по-късно изявяващи се ендокринни заболявания и очаква ли се нарастване на ендокринната заболеваемост след прекаран КОВИД-19.

1. **Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses.** The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* 2020; 5: 536–544.
2. **Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Bo J, Wu H, et al.** Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020; 395: 565–574.
3. **Walls A, Park Y, Tortorici M, Wall A, McGuire A, Veesler D.** Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell* 2020;181: 281–292.
4. **Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al.** SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020; 181: 271–280.
5. **Hamming I, Timens W, Bulthuis M, Lely A, Navis G, van Goor H.** Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004; 203:631–637.
6. **Marshall R, McAnulty R, Laurent G.** Angiotensin II is mitogenic for human lung fibroblasts via activation of the type 1 receptor. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1999–2004.
7. **Keidar S, Kaplan M, Gamliel-Lazarovich A.** ACE2 of the heart: from angiotensin I to angiotensin (1–7). *Cardiovasc Res* 2007; 73: 463–469.
8. **Mizui S, Ohashi Y.** ACE and ACE2 in kidney disease. *World J Nephrol* 2015; 4: 74–82.
9. **Horiuchi M, Akishita M, Dzau V.** Recent progress in angiotensin II type 2 receptor research in the cardiovascular system. *Hypertension* 1999; 33:613–621.
10. **Ni W, Yang X, Yang D, Bao J, Li R, Xiao J, et al.** Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. *Crit Care* 2020; 24: 422.
11. **Jacob F, Pather SR, Huang WK, Zhang F, Wong SZH, Zhou H, et al.** Human Pluripotent Stem Cell-Derived Neural Cells and Brain Organoids Reveal SARS-CoV-2 Neurotropism Predominates in Choroid Plexus Epithelium. *Cell Stem Cell* 2020; 27(6): 937-950.
12. **Chen S, Han Y, Yang L, Kim T, Nair M, Harschnitz O, et al.** SARS-CoV-2 Infection Causes Dopaminergic Neuron Senescence. *Res Sq* 2021;21; rs.3.rs-(Preprint)
13. **Leow MK-S, Kwek DS-K, Ng AW-K, Ong K-C, Kaw GJ-L, Lee LS-U.** Hypocortisolism in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Clin Endocrinol* 2005; 63: 197–202.
12. **Wei L, Sun S, Zhang J, Zhu H, Xu Y, Ma Q, et al.** Endocrine cells of the adenohypophysis in severe acute respiratory syndrome (SARS). *Biochem Cell Biol* 2010; 88: 723–730.
13. **Pal R.** COVID-19, hypothalamo-pituitary-adrenal axis and clinical implications. *Endocrine* 2020; 68: 251–252.
14. **Pal R, Banerjee M.** COVID-19 and the endocrine system: Exploring the unexplored. *J Endocrinol Invest* 2020; 43: 1027–1031.
15. **Wheatland, R.** Molecular mimicry of ACTH in SARS– Implications for corticosteroid treatment and prophylaxis. *Med Hypotheses* 2004; 63: 855–862.
16. **Lisco G, Tullio A, Stragapede A, Solimando A, Albanese F, Capobianco M, et al.** COVID-19 and the Endocrine System: A Comprehensive Review on the Theme. *J Clin Med* 2021; 10(13): 2920-2927.
17. **Sheikh A, Javed N, Sheikh A, Upadhyay S, Shekhar R.** Diabetes Insipidus and Concomitant Myocarditis: A Late Sequelae of COVID-19 Infection. *J Investig Med High Impact Case Rep* 2021; 9: 2324-2347.
18. **Baldeweg SE, Ball S, Brooke A, Gleeson HK, Levy MJ, Prentice M, et al.** Society for endocrinology clinical guidance: Inpatient management of cranial diabetes insipidus. *Endocr Connect* 2018; 7: G8–G11.
19. **AACE Position Statement: Coronavirus (COVID-19) and people with adrenal insufficiency and Cushing’s syndrome (2020),** <https://www.aace.com/recent-news-and-updates/aace-position-statement-coronavirus-covid-19-and-people-adrenal>
20. **Pivonello R, Isidori AM, De Martino MC, Newell-Price J, Biller BMK, Colao A.** Complications of Cushing’s syndrome: State of the art. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4: 611–629.
21. **Beretta F, Dassi F, Parolin M, Boscaro F, Barbot M, Busetto L, et al.** Practical Considerations for the Management of Cushing’s Disease and COVID-19: A Case Report. *Front Endocrinol* 2020: 11-18.
22. **Feseriu M, Delders O, Karavitaki N.** Endocrinology in the time of COVID-19: Management of pituitary tumours. *Eur J Endocrinol* 2020; 183: 17–23.
23. **Chen W, Tian Y, Li Z, Zhu J, Wei T, Lei J.** Potential Interaction Between SARS-CoV-2 and Thyroid: A Review. *Endocrinology* 2021; 1;162(3):bqab004.
24. **Tee L, Hajanto S, Rosario B.** COVID-19 complicated by Hashimoto’s thyroiditis. *Singap Med J* 2021; 62(5): 265.
25. **Brancatella A, Ricci D, Viola N, Sgro D, Santini F, Latrofa F.** Subacute Thyroiditis After Sars-COV-2 Infection. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105(7): 276.
26. **Lisco G, De Tullio A, Jirillo E, Giagulli V, De Pergola G, Guastamacchia E, et al.** Thyroid and COVID-19: A review on pathophysiological, clinical and organizational aspects. *J Endocrinol Invest* 2021; 44(9):1801-1814.
27. **Davis P, Lin H, Herbergs A, Keating K, Mousa S.** Coronaviruses and integrin $\alpha\beta 3$: does thyroid hormone modify the relationship? *Endocr Res* 2020; 45(3): 210–215.
28. **Winn BJ.** Is there a role for insulin-like growth factor inhibition in the treatment of COVID-19-related adult respiratory distress syndrome? *Med Hypotheses* 2020; 144: 110167.
29. **Caron P.** Thyroid disorders and SARS-CoV-2 infection: From pathophysiological mechanism to patient management. *Ann Endocrinol (Paris)* 2020; 81: 507–510.
30. **Lania A, Sandri MT, Cellini M, Mirani M, Lavezzi E, Mazzio G.** Thyrotoxicosis in patients with COVID-19: The THYRCOV study. *Eur J Endocrinol* 2020; 183: 381–387.
31. **Wei L, Sun S, Xu C, Zhang J, Xu Y, et al.** Pathology of the thyroid in severe acute respiratory syndrome. *Hum Pathol* 2007; 38(1): 95–102.
32. **Ehrenfeld M, Tincani A, Andreoli L, Cattalini M, Greenbaum A, Kanduc D, et al.** Covid-19 and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2020; 19(8): 102597.
33. **Wang W, Su X, Ding Y, Fan W, Zhou W, et al.** Thyroid Function Abnormalities in COVID-19 Patients. *Front Endocrinol* 2021; 11: 623792.
34. **Wang W, Su X, Ding Y, Fan W, Zhou W, Su J, et al.** Thyroid Function Abnormalities in COVID-19 Patients. *Front Endocrinol* 2021; 11: 623792.
35. **Fliers E, Bianco A, Langouche L, Boelen A.** Thyroid function in critically ill patients. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3(10): 816–825.
36. **Bakkar S, Al-Omar K, Aljarrarh Q, Qusai Aljarrarh, Al-Dabbas M, Al-Dabbas N, Samara S, et al.** Impact of COVID-19 on thyroid cancer surgery and adjunct therapy. *Updates Surg* 2020; 14: 1-3.
37. **Piticchio T, Le Moli R, Tumino D, Frasca F.** Relationship between betacoronaviruses and the endocrine system: a new key to understand the COVID-19 pandemic–A comprehensive review. *J Endocrinol Invest* 2021; 44(8): 1553-1570.
38. **Freire Santana M, Borba M, Baía-da-Silva D, Val F, Alexandre MAA, Brito-Sousa JD, et al.** Case report: adrenal pathology findings in severe COVID-19: an autopsy study. *Am J Trop Med Hyg* 2020; 103(4): 1604–1607.
39. **Iuga A, Marboe C, Yilmaz M, Lefkowitz J, Gauran C, Lagana S.** Adrenal vascular changes in COVID-19 autopsies. *Arch Pathol Lab Med* 2020; 1;144(10):1159-1160.
40. **Frankel M, Feldman I, Levine M, Frank Y, Bogot N, Benjaminov O, et al.** Bilateral adrenal hemorrhage in Coronavirus disease 2019 patient: a case report. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105(12): 487.
41. **Zinserling VA, Semenova NY, Markov AG, Rybalchenko OV, Wang J, Rodionov RN et al.** Inflammatory cell infiltration of adrenals in COVID-19. *Horm Metab Res* 2020; 52(09): 639-641.
42. **Giannis D, Ziogas I, Gianni P.** Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS and lessons from the past. *J Clin Virol* 2020; 127: 104362.
43. **Jing Y, Run-Qian L, Hao-Ran W, Hao-Ran C, Ya-Bin L, Yang G, et al.** Potential influence of COVID-19/ACE2 on the female reproductive system. *Mol Hum Reprod* 2020; 26(6): 367–373.
44. **Gomes PRC, da Rocha Couello FA, de Sousa Carmo RR, Pinho de Lira J AS, Nascimento HMS, Marques de Oliveira SM, et al.** Alterations of the male and female reproductive systems induced by COVID-19. *Wien Klin Wochenschr* 2021; 133(17-18): 966-972.
45. **Reis FM, Bouissou DR, Pereira VM, Camargos AF, dos Reis AM, Santos RA.** Angiotensin-(1–7), its receptor Mas, and the angiotensin-converting enzyme type 2 are expressed in the human ovary. *Fertil Steril* 2011; 95: 176–181.

References

46. Goad J, Rudolph J, Rajkovic A. Female reproductive tract has low concentration of SARS-CoV2 receptors. *PLoS ONE* 15(12): e0243959.
47. Ding Y, Wang H, Shen H, Li Z, Geng J, Han H, et al. The clinical pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): a report from China. *J Pathol* 2003; 200: 282–289.
48. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Shroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020; 181: 271–280.
49. Ma L, Xie W, Li D, Shi L, Mao Y, Xiong Y, et al. Effect of SARS-CoV-2 infection upon male gonadal function: a single center-based study. *MedRxivBMJ2020* <https://doi.org/10.1101/2020.03.21.20037267>
50. Holtmann N, Edimiris P, Andree M, Doehmen C, Baston-Buest D, Adams O, et al. Assessment of SARS-CoV-2 in human semen-a cohort study. *Fertil Steril* 2020; 114(2): 233–238.
51. Li D, Jin M, Bao P, Zhao W, Zhang S. Clinical characteristics and results of semen tests among men with coronavirus disease. 2019. *JAMA Netw Open* 2020; 3(5): e208292.
52. Li H, Xiao X, Zhang J, Zafar MI, Wu C, Long Y, et al. Impaired spermatogenesis in COVID-19 patients. *E ClinicalMedicine* 2020; 28: 100604.
53. Pan F, Xiao X, Guo J, Song Y, Li H, Patel DP, et al. No evidence of severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2 in semen of males recovering from coronavirus disease 2019. *Fertil Steril* 2020; 113(6): 1135–1139.
54. Corona G, Baldi E, Isidori AM, Paoli D, Pallotti F, De Santis L, et al. SARS-CoV-2 infection, male fertility and sperm cryopreservation: a position statement of the Italian Society of Andrology and Sexual Medicine (SIAMS) (Società Italiana di Andrologia e Medicina della Sessualità) *J Endocrinol Invest* 2020; 43(8): 1153–1157.

Address for correspondence:

Доц. Катя Тодорова, гм,

Клиника по Ендокринология и болести на
обмяната, УМБАЛ „г-р Г. Странски“,
Втора Клинична база,
Ул. „Владимир Вазов“ 91, Плевен 5800
e-mail: todorova_kate@abv.bg

Assoc. Prof. Katya Todorova, PhD,

Clinic of Endocrinology and Metabolic
Diseases, University Hospital „Dr. G. Stranski“
Second Clinical Base
Str. „Vladimir Vasov“ 91, Pleven 5800
e-mail: todorova_kate@abv.bg

www.endotext.org

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

Възможно ли е COVID-19 да бъде каузален фактор за хипергликемия и да причини захарен диабет

Тодорова, Катя Н., Цветкова, Виктория Ц.

Клиника по Ендокринология и болести на обмяната,
УМБАЛ „Д-р Г. Странски“, Медицински университет, Плевен

Постъпване: 08. 03. 2022 / Приемане: 12. 03. 2022

Could COVID-19 be a Causative Factor for Hyperglycaemia and Cause Diabetes Mellitus

Todorova, Katya N., Tsvetkova, Victoria Ts.

Clinic of Endocrinology and Diseases of Metabolism,
„Dr. G. Stranski“ University Hospital, Medical University, Pleven

Submitted: 08. 03. 2022 / Accepted: 12. 03. 2022

Резюме

От началото на избухването на COVID-19 пандемията възникна съмнението, че нейният причинител, коронавируса SARS-CoV-2, може да провокира временна или постоянна хипергликемия. Този факт постави нов фокус на изследователски интерес, свързан с изучаване на потенциалните механизми, водещи до увреждане на панкреасните инсулин-продуциращи клетки, както и на възможното въздействие на вируса върху инсулиновата чувствителност, които могат да се проявят като метаболитни нарушения при пациентите с COVID-19 и да причинят захарен диабет. Литературните данни сочат, че Корона вирусите могат да увредят β -клетките на панкреаса по директен или индиректен механизъм и да причинят промени в инсулиновата секреция и чувствителност. Доколко всички тези промени са убедителни твърдения, че SARS-CoV-2 може да отключи захарен диабет е все още не напълно доказано.

Ключови думи:

SARS-CoV-2, COVID-19, захарен диабет, панкреасна β -клетъчна дисфункция, инсулинова резистентност

Abstract

Since the outbreak of the COVID-19 pandemic, it has been suspected that its causative agent, the SARS-CoV-2 coronavirus, may cause transient or permanent hyperglycemia. This fact has resulted in a new focus of research interest related to the study of potential mechanisms leading to damage of pancreatic insulin-producing cells, as well as the possible impact of the virus on insulin sensitivity, which may manifest as metabolic disturbances in patients with COVID-19 and cause diabetes mellitus. Evidence from the literature suggests that Corona viruses can damage pancreatic β -cells by direct or indirect mechanisms and cause changes in insulin secretion and sensitivity. To what extent all these changes are valid claims that SARS-CoV-2 can trigger diabetes mellitus is still not fully proven.

Key words:

SARS-CoV-2, COVID-19, diabetes mellitus, pancreatic β -cell dysfunction, insulin resistance

Въведение

Причинителят на пандемията COVID-19, Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), е високо трансмисивен и силно патогенен, нов тип вирус, който прогължава да е заплаха за човешкото и общественото здраве. Той принадлежи към семейството на Бета коронавирусите и между него и останалите два коронавируса, SARS-CoV-1 и MERS-CoV, има голяма филогенетична близост, която определя тяхната сходна патогенност и вирулентност (1).

Литературните данни показват, че в хода на COVID-19 инфекцията, продължителната вирусна атака активира имунната система и причинява хиперимунно състояние (2). Паралелно с имунната дисрегулация възниква и метаболитна дисфункция с различна по тежест хипергликемия и хипертриглицеридемия, наблюдавани по-често при пациенти, които не са имали предходни нарушения в глюкозния или липидния метаболизъм, или при пациенти с обезитет (3).

В този литературен обзор са изложени твърденията и противоречията към научната хипотеза може ли SARS-CoV-2 да отключи захарен диабет и какъв тип би бил той - захарен диабет тип 1 (ЗДТ1), захарен диабет тип 2 (ЗДТ2) или нов тип захарен диабет, възникнал поради едновременно увреждане на панкреасните β -клетки и намаляване на биологичния инсулинов отговор, поради *de novo* възникнала инсулинова резистентност (ИР).

Епидемиология

Няколко проучвания показват връзка между COVID-19 инфекцията и възникналата в хода на болестта, новопоявила се хипергликемия. Kubito и сътр. съобщават, че по време на боледуване от COVID-19 са наблюдавани остри хипергликемии без захарен диабет, новопоявил се захарен диабет и диабетна кетоацидоза при вече съществуващ захарен диабет (4). Стресово покачване на кръвната захар, дефинирано като новодиагностицирана хипергликемия с нива на гликиран хемоглобин (HbA_{1c}) < 6,5%, е наблюдавано при 38% от хоспитализираните пациенти с COVID-19 (5). Проучване върху 453 лица с COVID-19 съобщава за 94 (4,3%) пациенти с новодиагностициран ЗДТ₂, доказан с нива на кръвна захар на гладно (КЗГ) ≥ 7 mmol/l и $HbA_{1c} \geq 6,5\%$, измерени към момента на хоспитализация (6). Тее и сътр. докладват за по-висока честота на недиагностицирани предиабет (8,8%) и ЗДТ2 (7,9%) в хода на COVID-19 инфекцията сред популация на интернационални мигранти в Сингапур (7).

Montefusco и сътр. изследват дългосрочните нарушения на глюкозната хомеостаза и установяват, че сред 551 хоспитализирани италиански пациенти с остър COVID-19, с новопоявила се хипергликемия без предишна анамнеза за захарен диабет са били 253 пациенти (46%). Сред тази подгрупа, с персистираща хипергликемия 6 месеца след възстановяването от COVID-19 остават 35%, а при други 2% е бил диагностициран ЗДТ2, което показва, че новопоявилата се хипергликемия може да бъде предиктор на бъдещи нарушения във възлехидратния метаболизъм (8).

Възможни механизми

Рецепторни модуляции, свързани със SARS-CoV-2

Корона вирусните вириони са сфероидални по форма, с размери ~80–120nm, на повърхността на които се намират кубовидни пептомери с остър връх, наречени „S“ (от spike) гликопротеини. Всеки S протеин се състои от три мономери, като всеки е молекулярно различен. От критична важност е S1 мономерът, който е отговорен за свързването на шипа с повърхностните рецептори на клетките на гостоприемника – ангиотензин-конвертиращия ензим-2 (ACE2) и трансмембранната серинова протеаза-2 (TMPRSS2), с помощта на които се осъществява вътреклетъчния вирусен пасаж.

За разлика от SARS-CoV, другият тип корона вирус, MERS-CoV, използва като рецептор за трансмембранен пасаж ензима дипептилпептидаза-4 (DPP4). DPP4, като рецептор, се експресира върху повърхността на белодробния епител, съдовия ендотел, алвеоларните макрофаги в белия дроб, чревната лигавица и лимфоцитите. Той участва в регулацията на някои физиологични процеси като глюкозен и енергиен метаболизъм, имунна функция, клетъчна адхезия и апоптоза. Участва и в патологични процеси, като възпаление и канцерогенеза. Интересен е фактът, че спайк (S) протеинът на SARS-CoV-2, поради сходната идентичност в структурните гени на своя шип с тези на MERS-CoV, проявява висок афинитет на свързване и с рецептор-свързващия домейн на DPP-4. Това дава основание да се твърди, че DPP-4 е вторият функционален рецептор на SARS-CoV-2 за вирусно навлизане в клетката, използването на който допринася за вътреклетъчното увеличаване на вирусния товар.

В органите на ендокринната система се експресира само ACE-2. Противоречиви са резултатите относно локализацията и експресията на ACE-2 в панкреаса. Някои хистологични доклади

съобщават за експресия на ACE-2 само в епителните и дуктални клетки на панкреаса, но не и в Лангерхансовите острови (9). Други проучвания докладват за наличие на ACE-2 в Лангерхансовите острови, както и в инсулин продуциращите β -клетки, което е установено при 30% от изследваните хистологични проби (10). Предполага се, че рецепторната експресия повишава β -клетъчната чувствителност към възпалителния стрес, причинен от SARS-CoV-2 (11) и може да причини захарен диабет (12).

За експресия на DPP-4, като рецептор на SARS-CoV-2, в панкреаса не се съобщава.

Въздействие на SARS-CoV-2 върху панкреасните бета клетки

Връзката между корона вирусите и хипергликемията, както и *de novo* възникнал захарен диабет, е забелязана за първи път по време на епидемията от SARS-CoV през 2003 г. (12) и е потвърдена и при SARS-CoV-2 (13).

Според проучванията, установяващи по-високи нива на ACE-2 в β -клетките, се допуска възможността за инфектиране на Лангерхансовите острови със SARS-CoV-2, възникване на инсулинит и апоптоза на β -клетките с последващо увреждане на инсулиновата хомеостаза и възникване на хипергликемия, като изява на ЗДТ1.

Първите съобщения от първата вълна на COVID-19 инфекцията показват, че в детската популация преобладават случаите на новоизявил се ЗДТ1, доказан с положителни антитела към декарбоксилазата на глутаминовата киселина-65 (GAD-65) (14). Позитивирането на анти-GAD-65 антителата след преболеждане от COVID-19 при пациенти с новодиагностициран ЗДТ1 е наблюдавано най-рано след 30-ти ден от началото на болестта (15).

Противоречиви са данните от първите епидемиологични проучвания. Във Великобритания се докладва за повишена честота на GAD-65 позитивен ЗДТ1, диагностициран няколко месеца след преболеждане от COVID-19 (16). В негов противовес са данните от Германия, съобразно които не се наблюдава повишена честота на новодиагностициран ЗДТ1 сред деца и подрастващи (17, 18).

Възможно е инфектирането и разрушаването на ендокринните β -клетки от SARS-CoV-2 да се случи, но е малко вероятно това да е причината за новопоявила се хипергликемия или захарен диабет. Възможно е, също така, увреждането на панкреасните β -клетки да се задълбочи напред във времето и да причини ЗДТ1, затова поради по-бавното начало на аутоимунния захарен диабет е необходимо непрекъснато проследяване

на пациенти със значима, остро настъпила хипергликемия в хода на COVID-19 (19, 20).

При по-възрастните пациенти са описани случаи на инсулинозависим захарен диабет, без позитивирание на характерните за ЗДТ1 антитела. Дебютът на клиничната изява на диабета е бил приблизително седем седмици от началото на SARS-CoV-2 инфекцията (21,4).

Като друга форма на инсулинозависим захарен диабет са описаните случаи на захарен диабеткакъв, манифестира се с диабетна кетоацидоза в хода на остър панкреатит (22).

Нововъзникналата хипергликемия – в остра фаза на COVID-19 или в ранния реконвалесцентен период, дава основание да се предположи, че SARS-CoV-2 може би ще бъде причислен към групата на т.н „диабетогенни“ вируси. Дали SARS-CoV-2 е диабет-индуциращ или диабет-преградопологащ вирус е все още трудно да се определи. За неговата рискова изява са от съществено значение вътрешната среда на индивида и неговата генетична предрасположеност към развитие на захарен диабет. Данните от секвенционен генетичен анализ, извършен върху човешки ембрионални стволови клетки и клетки от панкреас, инфектирани със SARS-CoV-2, разкриха пет дисрегулирани гени, свързани с диабета, които се ир-регулират значително в панкреаса, след прекарана инфекция. Първите четири от тях, *CP* (церилоплазмин), *SOCS3* (потискач цитокиновия сигнал 3), *AGT* (проангиотензиноген), *PSMB8* (протеазома 20S субединица бета 8) са свързани с предрасположение към ЗДТ1, докато *CFB* (секреторен фактор на комплемента b) е свързан с риск от затлъстяване и ЗДТ2. Извършеният транскриптомен анализ на панкреасни органоли установява понижена регулация на един транскрипционен маркер в панкреаса – *hsa-miR-298*, който допринася за резистентността на панкреасните алфа-клетки към цитокин-индуцирана апоптоза. Същият този маркер, може да бъде използван като диагностичен параметър за прогнозиране на ЗДТ2. Друг транскрипционен маркер – *hsa-miR-6749-3p*, който е ир-регулиран при панкреасен дуктален карцином, показва асоциация с инсулинорезистентния синдром (23).

Предпоставка за таргетираното панкреасно увреждане е значителната експресия на ACE-2 и TMPRSS2 в ендокринната част на панкреаса. Това превръща панкреаса в потенциална вирусна мишена с всички възможни последствия. Но може би, само експресията на ACE-2 не е достатъчно условие за β -клетъчна деструкция. Вероятно участват и в оV-2 инфекцията може да предизвика некроптозна клетъчна смърт в някои от клетките на Лангерхансовите острови (24).

Интерес представляват и данните, съобщени от екипа на Tang и сътр., който установява намалено съдържание на инсулин в панкреасните β -клетки след заразяване със SARS-CoV-2 *ex vivo*. Авторите докладват за повишена експресия на панкреасни алфа-клетки и други клетъчни линии в същата културелна среда. Тези данни предполагат, че SARS-CoV-2 или COVID-19 инфекцията биха могли да предизвикат увреждане на β -клетките с трансдиференциация на β -клетките към други островноклетъчни типове (25).

Една друга, много добре възприета хипотеза се базира на факта, че SARS-CoV-2 проявява органотропизъм и може да причини остър панкреатит поради вирус-индуцирана микрооклузия в капиларите на Лангерхансовите острови, с последващ дефицит на инсулинова секреция (26). Наистина, в някои наблюдателни проучвания се съобщава за повишени плазмени нива на панкреасните ензими амилаза и липаза, с редуциран C-пептид и негативни антители. Доклади от аутопсионни проучвания на пациенти с COVID-19 също описват възпаление, некроза и кръвоизливи в панкреаса (27). Като обобщено мнение, обаче, се налага твърдението, че докладваните случаи на остър панкреатит в хода на COVID-19 не са чак толкова много, за да се приеме тази етиологична причина като водеща. Въпреки това, вероятността промените в панкреаса да причиняват захарен диабет в по-късен период от време остава. Qadir и сътр. съобщават за връзка между панкреатичната тромбоза и новопоявил се захарен диабет при пациенти с COVID-19. Разрези на панкреас на нечовокоподобни примати, заразени със SARS-CoV-2, показват множество микротромби в малките вени по целия панкреас, повишена фиброза и наличие на ендотелит в съчетание с повишени серумни нива на ензима липаза, при сравнение с незаразените контроли (29). Забележителното е, че тези примати, развиват захарен диабет във времевия интервал от 9-24 дни след инокулацията (29), което предполага, че дългосрочните последици от фибротичния/тромботичен панкреатит могат да причинят β -клетъчна дисфункция на по-късен етап – късно изявил се захарен диабет при пациенти с COVID-19.

Проучванията в клетъчни култури на изолирани човешки панкреасно-островни клетки и на β -клетки, получени от индуцирани плурипотентни стволови клетки, установяват експресия на ACE-2 само в малък брой β -клетки. Проучвания на Kusmartseva и сътр. върху панкреасни клетки на донори, инфектирани със SARS-CoV-2, и на здрави лица показват, че не може да се приеме един общ опростен модел на директно увреждане на ендокринните клетки на панкреаса чрез ACE-2 рецептора (29).

Засега все още няма точен отговор дали COVID-19 със своите въздействия върху панкреаса индуцира ЗДТ1 (30). Това, което е потвърдено до момента е, че процесите, протичащи в условията на COVID-19 инфекцията са комплексни и взаимно потенциращи се. Те поддържат един постоянен континуум на прогресивно панкреасно β -клетъчно увреждане, породено от индуцираната вирусно-токсична цитолитиза или от хиперимунно възпаление, предизвикано от проинфламаторни цитокини и/или аутоимунитет. Постепенно във времето се развиват β -клетъчна гедиференциация и трансдиференциация, с последваща програмирана клетъчна смърт (31).

SARS-CoV-1 и инсулинова резистентност

Инсулиновата резистентност (ИР) е състояние, при което има непълноценност в биологичното действие на инсулина в инсулин-чувствителните тъкани – мускулна, мастна и чернодробна. В условията на ИР на централно ниво не може да бъде потисната чернодробната глюконеогенеза, а на периферно е нарушено инсулин-стимулираното усвояване на глюкозата, което се дължи на дефект в експресията на глюкозните транспортери GLUT-4 върху повърхността на клетките.

Повишена инсулинова продукция, намалена инсулинова чувствителност и ИР в периферните инсулин-чувствителни тъкани, свързана със SARS-CoV-1 е наблюдавана в експериментални животински модели (32).

Още в първите научни съобщения, свързани с COVID-19, се докладва за хипергликемия и хиперинсулинемия, с повишени инсулинови индекси, възприети като маркери за ИР. Montefusco и сътр. съобщават за хиперинсулинемия, доказана с високи нива на C-пептид при COVID-19 позитивни пациенти (8).

В контекста на COVID-19 инфекцията β -клетъчното увреждане и ИР се свързват с дисфункцията на ренин ангиотензин алдостероновата система (РААС). Изчерпването на вирусния рецептор ACE-2, нарушава равновесието между ACE-2 и ангиотензин конвертиращия ензим (ACE) с превес на ACE, ангиотензин²² и алдостерон и техните ефекти стават преобладаващи. Хиперактивността на РААС потенцира островен оксидативен стрес, промени в островния кръвоток и последваща увреда на β -клетките, а алдостерон-индуцираната хипокалиемия допринася за възникване на ИР (33).

Въпреки, че точните механизми за зараждане на ИР при COVID-19 са все още не напълно изяснени, се приема съществуването на една комплексност от механизми, свързани с вирусно-

токсичното увреждане на всички инсулин-чувствителни тъкани.

Чрез метаболомен анализ, колектив на He и сътр. доказва промени в метаболитните фактори, които модулират едновременно глюкозния и липидния метаболизъм в условията на корона вирусното възпаление. Авторите установяват повишени нива на металопропротеиназите и намалени нива на органокините апелин и миостатин при SARS-CoV-2 инфекция, което е потенциално свързано с появата на ИП (34). Тяхната концепция е, че вирусната инфекция повишава експресията на един специфичен транскрипционен фактор, наречен *RE-1 silencing transcription factor*, който във физиологични условия транскрипционно регулира горните три метаболитни фактора, а в условията на COVID-19 инфекцията променя метаболизма на глюкозата и липидите, причинявайки метаболитна дисрегулация с последващи хипергликемия и хипертриглицеридемия.

Хормоните на мастната тъкан са определящ фактор за появата на ИП при COVID-19-индуцираното възпаление. Ключов регулатор на метаболитната хомеостаза е лептинът. Лептиновата резистентност при затлъстяване влошава глюкозната и липидна регулация с комплексни ефекти върху цялостния метаболизъм. Повишената експресия на ACE-2 в адипоцитите допринася за повишена продукция на лептин и намалена продукция на адипонектин. SARS-CoV-2-индуцираната инсулинова и лептинова резистентност и свързаните с тях хипергликемия и хиперлипидемия, активират инфламаторната пътека на нуклеарния фактор капа бета (NF-κB) и отключват каскада от проинфламаторни реакции с участието интерлевкин-1β (IL-1β), IL-6, тумор некротичен фактор алфа (TNF-α), С-реактивен протеин и др. (35). Адипоцит-свързаните възпалителни цитокини допълнително намаляват инсулиновата чувствителност в метаболитно-активните тъкани и поддържат хронично и нискостепенно възпаление на органно ниво. Хроничната експозиция на IL-6 намалява инсулиновата чувствителност и предизвиква чернодробна ИП при пациенти със захарен диабет и COVID-19, което може да доведе до хипергликемия и кетоацидоза (36). В абдоминалната мастна тъкан, IL-6 стимулира производството на неутрофили, хиперактивира проинфламаторните CD4+Th1 лимфоцитно-субпопулационни клетки и потиска диференциацията на имunosупресивните регулаторни клетки (T regs), с което допринася за възникване на цитокинови бури (36,37).

Имунната дисрегулация, субклиничното възпаление, адипокините и проинфламаторните цитокини оказват влияние върху флукуацията

на инсулиновите нива и допринасят за възникване на ИП и стрес-индуцирана хипергликемия при COVID-19 пациенти (38).

Не на последно място като причина за поява на хиперинсулинемия при COVID-19 са ефектите на някои **медикаменти**, като антивирусните lopinavir-ritonavir или глюкокортикоиди, които причиняват медикаментозно обусловена хипергликемия и хиперинсулинемия.

Голямото предизвикателство – разгаждане механизма за поява на захарен диабет остава

Въпреки натрупаните до момента данни, все още е трудно да се разясни механизмът на новото начало на захарния диабет. Пациентите с новопоявил се захарен диабет след COVID-19 проявяват сходни физиологични реакции и клинични диагнози, но при всеки индивид се активират различни молекулярни пътеки преди или по време на SARS-CoV-2 инфекцията, които определят дали новопоявилите се хипергликемия или захарен диабет са временни или ще останат постоянни след елиминирането на вируса. Основните процеси не могат да бъдат напълно обхванати само от един клиничен, имунологичен, генетичен или биомолекуларен тест. Затова експерименталните изследвания трябва да обхващат тази комплексност в една цялост, за да помогнат за разгаждането на механизмите, залегнали в основата на нововъзникналия захарен диабет (39).

Голяма надежда се възлага на данните, получени от т.нар. омични системи, включващи изследване на генома, епигенома, транскриптома, протеома, метаболома, липидома и микробиома, които са с висока степен на достоверност и могат да допринесат за по-доброто разбиране на биомолекулярните процеси свързани с възникването на захарния диабет и неговата прогресия (39).

Към настоящия момент са заложили 3 клинични проучвания за наблюдение и анализ на пациентите, боледували от COVID-19, по отношение появата на захарния диабет.

Първото проучване COVID-19 и ЗДТ1 е многоцентрово и е спонсорирано от болницата в Югозападна Ютландия (Югозападна Ютландия се характеризира с Вагеново море, голям международен крайбрежен регион, простиращ се през Дания, Германия и Холандия, Бел. Рег.). Неговата цел е да проследи влиянието на COVID-19 върху честотата и фенотипа на пациенти с новодиагностициран ЗДТ1 в зряла възраст в Дания и Португалия. Проучването е сравнително и включва пациенти със ЗДТ1 с и без SARS-CoV-2, които са на възраст над 18 години и са хоспитализирани в болнични отделения в Дания или Португалия

заради новодиагностициран ЗДТ1. Чрез епидемиологични и клиничко-лабораторни проследявания в продължение на 2 години участниците ще бъдат изследвани и сравнявани помежду си относно функционирането на β -клетките. Въз основа на тези данни проучването ще може да оцени броя на новодиагностицираните пациенти със ЗДТ1 и COVID-19 (40).

CoviDIAB е проект на King's College в Лондон и цели да създаде регистър, който да характеризира фенотипа на новопоявил се захарен диабет при пациенти с COVID-19 с отрицателна анамнеза за захарен диабет или хипергликемия и нормални нива на HbA_{1c}. Регистърът ще изследва също така и пациенти с COVID-19 с вече съществуващ захарен диабет по отношение на: диабетна кетоацидоза, хиперосмоларитет, тежка инсулинова резистентност и тежки метаболитни нарушения. Крайната цел е да се проучи епидемиологията на новопоявил се захарен диабет (41).

Проучването COVID-19, преносими устройства и захарен диабет, организирано от университета в Станфорд има за цел ранното откриване на COVID-19 и проучване на дългосрочния му ефект по отношение на новопоявил се захарен диабет. Участниците ще измерват своя HbA_{1c} чрез устройства за вземане на кръвни микропроби, за да се открият случаите на нововъзникнал захарен диабет след COVID-19. Регулярно ще се събират и кръвни проби за омичен анализ за установяване на биомолекулярните промени при пациентите с новопоявил се захарен диабет (42).

Заклучение

Възможни са много хипотетични сценарии за възникването на захарен диабет, асоцииран със SARS-CoV-2, които включват комбинация от различни патологични процеси като β -клетъчен стрес, програмирана клетъчна смърт, хиперимунно възпаление, централна и/или периферна инсулинова резистентност. Засега най-лансираната хипотеза е тази за вирус-индуцираното β -клетъчно увреждане и индиректните последици от хипоксията и имунното възпаление (43), но за да бъде приета, е необходимо да бъдат предоставени убедителни доказателства от по-многобройни хистологични анализи за директна вирусна токсичност.

Фундаменталната роля на SARS-CoV-2 в индукцията на захарния диабет е много по-комплексна и не се ограничава само до това, дали панкреасните β -клетки експресират ACE-2 и дали β -клетъчната деструкция отключва автоимунитет. Значение имат индивидуалните метаболитни промени, инсулиновата резистентност и субклиничното възпаление в абдоминалната мастна тъкан с техните синергични ефекти на панкреасна глюко- и липотоксичност, β -клетъчен стрес и прогресираща инсулинова дисрегулация.

Задълбоченото изучаване на тази вирус-метаболитна патофизиологична връзка ще допринесе за по-доброто разбиране на молекулярните и патогенетични механизми, свързани с възникването на захарен диабет след преболеждане от COVID-19 инфекция.

References

1. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol* 2021; 19: 141–154.
2. Garcia LF. Immune response, inflammation and the clinical Spectrum of COVID-19. *Front Immunol* 2020; 11: 1441.
3. Jia XY, Lu C, Chen S, Liu Y, Bai Q, Lu JY. Two things about COVID-19 might need attention. *Preprints* 2020; 2020020315.
4. Rubino F, Amiel SA, Zimmet P, Alberti G, Bornstein S, Eckel RH, et al. New-onset diabetes in Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383: 789–790.
5. Bode B, Garrett V, Messler J, McFarland R, Crowe J, Booth R, Klonoff DC. Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States. *J Diabetes Sci Technol* 2020; 14(4): 813-821.
6. Li H, Tian S, Chen T, Li H, Tian S, Chen T, et al. Newly diagnosed diabetes is associated with a higher risk of mortality than known diabetes in hospitalized patients with COVID-19. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22: 1897–1906.
7. Tee LY, Alhamid SM, Tan JL, Oo TD, Chien J, Galinato P, et al. COVID-19 and Undiagnosed Pre-diabetes or Diabetes Mellitus Among International Migrant Workers in Singapore. *Front Public Health* 2020; 8: 584249.
8. Montefusco L, Ben Nasr M, D'Addio F, Loretelli C, Rossi A, Pastore I, et al. Acute and long-term disruption of glycometabolic control after SARS-CoV-2 infection. *Nat. Metab* 2021; 3: 774–785.
9. Coate KC, Cha J, Shrestha S, Wang W, Goncalves LM, Almaca J, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Factors ACE2 and TMPRSS2 Are Expressed in the Microvasculature and Ducts of Human Pancreas but Are Not Enriched in β Cells. *Cell Metab* 2020; 32(6): 1028-1040.
10. Hikmet F, Mear L, Edvinsson A, Micke P, Uhlen M, Lindskog C. The protein expression profile of ACE2 in human tissues. *Mol Syst Biol* 2020; 16: e9610.
11. Liu F, Long X, Zhang B, Zhang W, Chen X, Zhang Z. ACE2 Expression in Pancreas May Cause Pancreatic Damage After SARS-CoV-2 Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18(9): 2128-2130.

12. **Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM.** Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol* 2010; 47: 193–199.
13. **Accili D.** Can COVID-19 cause diabetes? *Nat Metab* 2021; 3: 123-125.
14. **Marchand L, Pecquet M, Luyton, C.** Type 1 diabetes onset triggered by COVID-19. *Acta Diabetol* 2020; 57: 1265–1266.
15. **Vlad A, Serban V, Timar R, Sima A, Botea V, Albai O, et al.** Increased incidence of type 1 diabetes during the COVID-19 pandemic in Romanian children. *Medicina* 2021; 57(9): 973.
16. **Unsworth R, Wallace S, Oliver NS, Yeung S, Kshirsagar A, Naidu H, et al.** New-onset type 1 diabetes in children during COVID-19: multicenter regional findings in the U.K. *Diabetes Care* 2020; 43: e170-e171.
17. **Kamrath C, Kirsten M, Biester T, Rohrer TR, Warncke K, Hammersen J, et al.** Ketoacidosis in Children and Adolescents With Newly Diagnosed Type 1 Diabetes During the COVID-19 Pandemic in Germany. *JAMA* 2020; 324: 801–803.
18. **Tittel SR, Rosenbauer J, Kamrath C, Ziegler J, Reschke F, Hammersen J, et al.** Did the COVID-19 lockdown affect the incidence of pediatric type 1 diabetes in Germany? *Diabetes Care* 2020; 43: e172-e173.
19. **Ibrahim S, Monaco GSF, Sims EK.** Not so sweet and simple: impacts of SARS-CoV-2 on the β cell. *Islets* 2021; 13: 66–79.
20. **Drucker DJ.** Diabetes, obesity, metabolism, and SARS-CoV-2 infection: the end of the beginning. *Cell Metab* 2021; 33: 479–498.
21. **Chee YJ, Ng SJH, Yeoh E.** Diabetic ketoacidosis precipitated by COVID-19 in a patient with newly diagnosed diabetes mellitus. *Diabetes Res. Clin. Pract* 2020; 164: 108166.
22. **Hollstein T, Schulte DM, Schulz J, Glück A, Ziegler AG, Bonifacio E, et al.** Autoantibody-negative insulin-dependent diabetes mellitus after SARS-CoV-2 infection: A case report. *Nat. Metab* 2020; 2: 1021–1024.
23. **Chee YJ, Ng SJH, Yeoh E.** Diabetic ketoacidosis precipitated by COVID-19 in a patient with newly diagnosed diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2020; 164: 108166.
24. **Bhavya, Pathak E, Mishra R.** Deciphering the link between Diabetes mellitus and SARS-CoV-2 infection through differential targeting of microRNAs in the human pancreas. *J Endocrinol Invest* 2022; 45(3): 537-550.
25. **Steenblock C, Richter S, Berger I, Barovic M, Schmid J, Schubert U, et al.** Viral infiltration of pancreatic islets in patients with COVID-19. *Nat Commun* 2021; 12: 3534.
26. **Tang X, Uhl S, Zhang T, Xue D, Li B, Vandana JJ, et al.** SARS-CoV-2 infection induces beta cell transdifferentiation. *Cell Metab* 2021; 33: 1577–1591.
27. **Liu F, Long X, Zhang B, Zhang W, Chen X, Zhang Z.** ACE2 expression in pancreas may cause pancreatic damage after SARS-CoV-2 infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: 2128-2132.
28. **Wu Z, McGoogan J M.** Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *J Am Med Assoc* 2020; 323: 1239–1242.
29. **Qadir MMF, Bhoneley M, Beatty W, Gaupp DD, Doyle-Meyers L A, Fischer T, et al.** SARS-CoV-2 infection of the pancreas promotes thrombofibrosis and is associated with new-onset diabetes. *J CI Insight* 2021; 6: e151551.
30. **Kusmartseva I, Wu W, Syed F, Van Der Heide V, Jorgensen M, Joseph P, et al.** Expression of SARS-CoV-2 Entry Factors in the Pancreas of Normal Organ Donors and Individuals with COVID-19. *Cell Metab* 2020; 32: 1041–1051.
31. **Atkinson AM, Powers A.** Distinguish the real from the hyperglycaemia. Das COVID-19 induce diabetes. *Lancet* 2021, [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00087-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00087-5).
32. **De Beeck AO, Eizirik D L.** Viral infections in type 1 diabetes mellitus-why the β cells? *Nat Rev Endocrinol* 2016; 12: 263–273.
33. **Moothedath M, Muhamood M, Bhosale YS, Bhatia A, Gupta P, Reddy MRH.** COVID and Animal Trials: A Systematic Review. *J Pharm Bioallied Sci* 2021; 13(Suppl 1): S31-S35.
34. **Metwally AA, Mehta P, Johnson BS, Nagarjuna A, Snyder MP.** COVID-19-Induced New-Onset Diabetes: Trends and Technologies. *Diabetes* 2021; 70(12): 2733-2744.
35. **He X, Liu C, Peng J, Li Z, Li F, Wang J, et al.** COVID-19 induces new-onset insulin resistance and lipid metabolic dysregulation via regulation of secreted metabolic factors. *Sig Transduct Target Ther* 2021; 6: 427.
36. **Rebello CJ, Kirwan JP, Greenway FL.** Obesity, the most common comorbidity in SARS-CoV-2: is leptin the link? *Int J Obes* 2020; 44(9): 1810–1817.
37. **Tay MZ, Poh CM, Renia L, MacAry PA, Ng LFP.** The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol* 2020; 20: 363–374.
38. **Santos A, Magro O, Evangelista-Poderoso R, Saad MA.** Diabetes, obesity, and insulin resistance in COVID-19: molecular interrelationship and therapeutic implications. *Diabetol Metab Syndr* 2021; 13: 23.
39. **Metwally AA, Mehta P, Johnson BS, Nagarjuna A, Snyder MP.** COVID-19-Induced New-Onset Diabetes: Trends and Technologies. *Diabetes* 2021;70(12): 2733-2744.
40. **Hospital of South West Jutland.** Covid-19 infection and new onset type 1 diabetes. In: ClinicalTrials.gov, Bethesda, MD, National Library of Medicine, 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04623697>.
41. **CoviDiab Registry.** <https://covidiab.e-dendrite.com/>
42. **Stanford Healthcare Innovation Lab.** Infectious Disease and COVID-19 *Wearables Study.* <https://innovations.stanford.edu/wearables>
43. **Mine K, Nagafuchi S, Mori H, Takahashi H, Anzai K.** SARS-CoV-2 Infection and Pancreatic β Cell Failure. *Biology (Basel)* 2021; 11(1): 22-25.

Address for correspondence:

Доц. Катя Тодорова, гм,

Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „г-р Г. Странски“, Втора Клинична база, Ул. „Владимир Вазов“ 91, Плевен 5800 e-mail:todorova_kate@abv.bg

Асоц. Проф. Катя Тодорова, PhD,

Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, University Hospital „Dr. G. Stranski“ Second Clinical Base Str. „Vladimir Vasov“ 91, Pleven 5800 e-mail: todorova_kate@abv.bg

Синдром на поликистозни яйчници и COVID-19

Колева-Тютюнджиева, Даниела Ив., Орбецова, Мария М.

Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Св. Георги“,
Категра по Ендокринология, Медицински факултет, Медицински университет, Пловдив

Постъпване: 10. 03. 2022 / Приемане: 15. 03. 2022

Polycystic Ovary Syndrome and COVID-19

Koleva-Tyutyundzhieva, Daniela Iv., Orbetzova, Maria M.

Clinic of Endocrinology and metabolic diseases, „Sv. Georgy“ University Hospital,
Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, Medical University of Plovdiv

Submitted: 10. 03. 2022 / Accepted: 15. 03. 2022

Резюме

Синдромът на поликистозни яйчници (PCOS) се характеризира с хиперандрогенизъм, затлъстяване, хронично нискостепенно възпаление, отклонения във въглехидратен и липиден метаболизъм, дефицит на витамин Д и дисбиоза на чревната микробиота. Всяко едно от посочените отклонения представлява рисков фактор за повишена уязвимост към SARS-CoV-2 и по-тежко протичане на инфекцията с COVID-19 при жени с PCOS. Предполага се, че хиперандрогенизмът има есенциална роля в определянето на степента на възприемчивост и съответно – на риска от тежко протичане на COVID-19 инфекцията при PCOS. Тук се намесват експресията на специфичен клетъчен ко-рецептор - трансмембранна серин протеаза-2 (TMPRSS2), процесът на андроген-зависима имунна модулация и този на стимулирана ренин-ангиотензинова система (RAS). Често срещаното при PCOS андроидно затлъстяване представлява състояние на хронично нискостепенно възпаление, което води до развитието на имунната дисфункция и повишена възприемчивост към SARS-CoV-2 сред носителките на синдрома. В допълнение, дефицитът на витамин Д и стомашно-чревната дисбиоза се описват като други потенциални патофизиологични фактори, допринасящи за повишения риск от развитие на тежки форми на COVID-19 при жени с PCOS.

Abstract

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is generally characterized by hyperandrogenism, obesity, chronic low-grade inflammation, abnormalities in carbohydrate and lipid metabolism, vit. D deficiency and gut microbiota dysbiosis. Each of the aforementioned disturbances might be considered as a risk factor for increased SARS-CoV-2 susceptibility and more severe COVID-19 infection in women with PCOS. Hyperandrogenism is thought to play an essential role for determining the grade of susceptibility as well as the risk of severe COVID-19 infection in PCOS. It could be explained by the expression of a specific cellular co-receptor - transmembrane serine protease-2 (TMPRSS2), the process of androgen-dependent immune modulation and that of the stimulated renin-angiotensin system (RAS). Android obesity, commonly seen in PCOS, represents a condition of chronic low-grade inflammation that leads to the development of immune dysfunction and increased sensitivity to SARS-CoV-2 among the carriers of this syndrome. In addition, vit. D deficiency and gut dysbiosis have been described as other potential pathophysiological factors contributing to an increased risk for severe COVID-19 in women with PCOS.

Ключови думи:

PCOS, SARS-CoV-2, хиперандрогенизъм, затлъстяване, дефицит на витамин Д, чревна дисбиоза

Key words:

PCOS, SARS-CoV-2, hyperandrogenism, obesity, vitamin D deficiency, gut dysbiosis

Въведение

Синдромът на поликистозни яйчници (PCOS) се очертава като едно от най-честите ендокринни нарушения, засягащо около 5-14% от жените в репродуктивна възраст и явяващо се водеща причина за стерилитет (1). Интересът към него непрекъснато нараства поради натрупващите се данни за неговата многолика фенотипна изява и съществуващия ко-морбидитет. Обичайно, PCOS се разгръща със следните си клиничко-метаболични характеристики: хиперандрогенизъм, затлъстяване, хронично нискостепенно възпаление с отклонения във възлехидратен и липиден метаболизъм, дефицит на витамин Д и дисбиоза на чревната микробиота (2, 3).

Новият тежък остър респираторен синдром коронавирус-2 (SARS-CoV-2) се свързва с развитието на остър респираторен дистрес синдром, като рискът от смърт при инфектираните с него пациенти се счита за сравнително висок (4).

Научното изложение на G. Morgante и сътр. (3) представлява подробен обзор на епидемиологичните доказателства и възможните патофизиологични механизми за възникване на взаимовръзката PCOS-COVID-19 инфекция (Фиг. 1). Извършвайки оценка на всяка една от характеристиките на синдрома, авторите правят опит за изясняване на причините, свързани с повишената SARS-CoV-2 уязвимост и по-тежкото протичане на COVID-19 инфекцията при жени с PCOS.

Знае се, че носителките на PCOS притежават по-изразена възприемчивост към различни видове инфекции в сравнение с жените без PCOS. Предполага се, че инсулиновата резистентност (ИР) и придружаващата я хиперинсулинемия имат свойството на пускови механизми за стимулиране на процеса на стероидогенеза при PCOS. Натрупването на телесни мазнини и развитието на затлъстяване с помощта на своите неблагоприятни ефекти, засилващи ИР, допълнително ускоряват стероидогенезата и хиперандрогенизма. Всички тези характеристики представляват ключови фактори, обясняващи появата на връзка между PCOS и SARS-CoV-2. В допълнение, дефицитът на витамин Д и стомашно-чревната

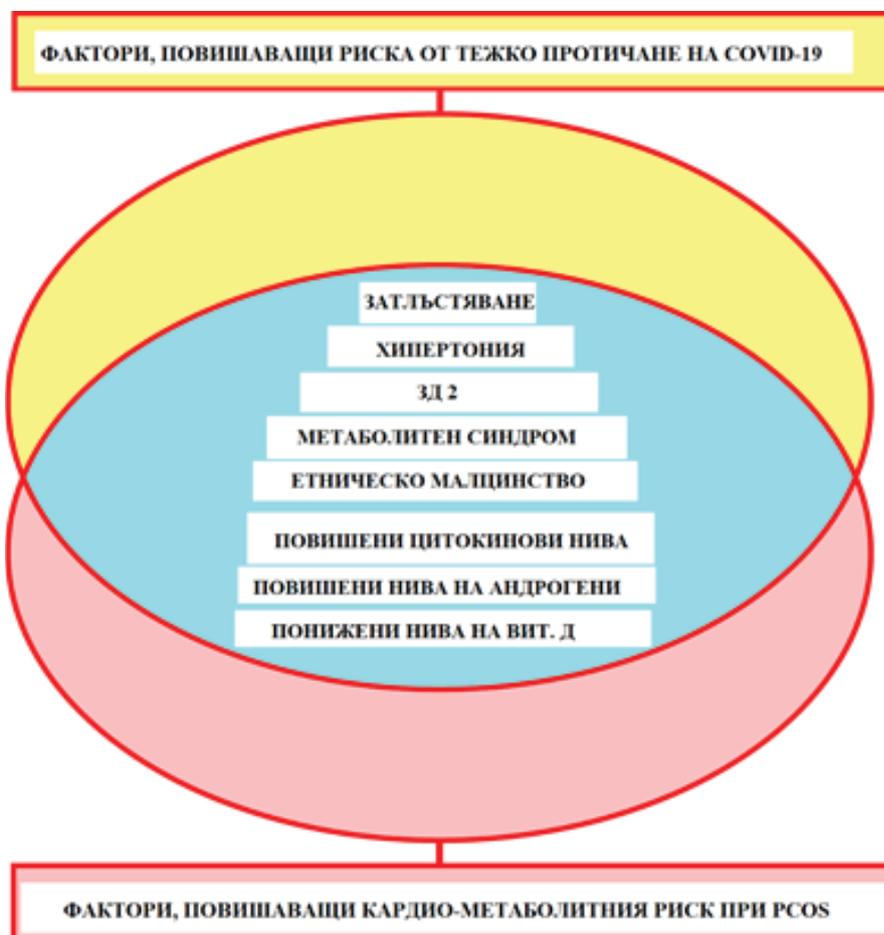
дисбиоза се описват като групи потенциални фактори, допринасящи за повишения риск от развитие на тежки форми на COVID-19 при жени с PCOS (3, 5, 6).

Хиперандрогенизъм и COVID-19

Изнесени за данни от различни гържави, показващи много по-висока честота на SARS-CoV-2 при индивиди от мъжки пол, преминаващи през отделения за интензивни грижи и съответно - имащи по-тежки крайни последици. В този рег на мисли изглежда, че мъжете, за разлика от жените, се оказват не само по-уязвими по отношение заразяване със SARS-CoV-2, но и се характеризират с по-тежко протичане на COVID-19 инфекцията и по-висока смъртност (7). Като възможна причина, обясняваща тези междуполови различия, се спряга количеството на серумните андрогени. Salonia и сътр. (8) предполагат, че различната хормонална среда може да има специфична патофизиологична роля в хода на SARS-CoV-2 инфекцията, като ендогенният тестостерон прави мъжете по-податливи към развитие на сериозни усложнения, свързани с COVID-19, в сравнение с индивидите от женски пол.

Патофизиологично механизмът на проникване на SARS-CoV-2 в клетката-гостоприемник се обяснява със специфичното взаимодействие на вирусния спайк-протеин (S-protein) с изпълняващата ролята на рецептор ангиотензин-конвертиращ ензим-2 (ACE-2). Процесът се опосредства от ко-рецептор - трансмембранна серин протеаза-2 (TMPRSS2), който води до протеолитично разцепване и активиране на S-protein (Фиг. 2) (9).

В действителност е доказано, че андрогените играят важна роля при COVID-19 както посредством експресията на споменатия клетъчен ко-рецептор TMPRSS2, така и чрез процес на андроген-зависима имунна модулация. Установено е, че активирането на андрогенните рецептори е задължителен елемент (промотор) в процеса на транскрипция на гена за производство на TMPRSS2. Знае се, че хиперандрогенните жени с PCOS притежават повишена способност за активиране на ренин-ангиотензиновата система (RAS), като се характеризират с повишени плазмени концентрации на ренин, увеличен синтез на

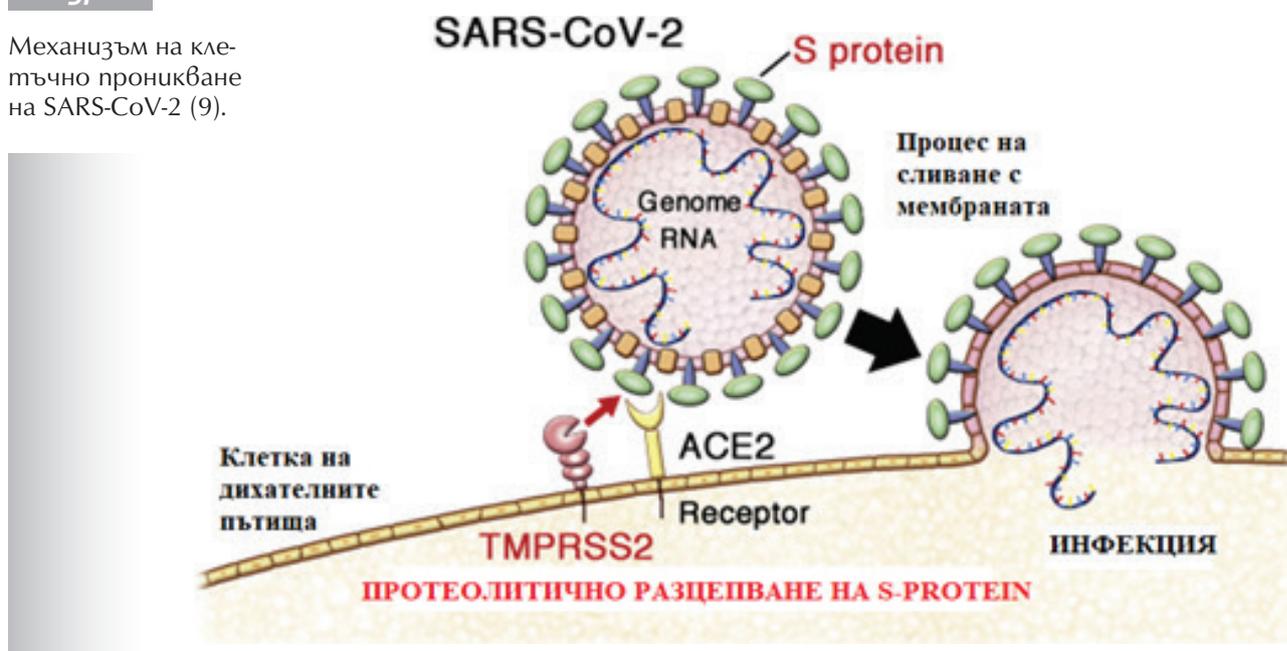


Фигура 1.

Припокриване на факторите, обуславящи неблагоприятен кардио-метаболически профил с тези, повишаващи риска от тежко протичане на COVID-19 при жени с PCOS (6).

Фигура 2.

Механизъм на клетъчно проникване на SARS-CoV-2 (9).



ACE и засилена конверсия на ангиотензин I (AT I) в ангиотензин II (AT II). Излишъкът от AT II причинява дисоциация на ACE2 от AT1-рецептор, като показва повишен афинитет на свързване с него и краен резултат – вазоконстрикция, повишена съдова пропускливост, белодробен оток и развитие на остър респираторен дистрес синдром. Отделянето на ACE-2 от AT1-рецептора води до повишена възприемчивост на белодробните клетки към SARS-CoV-2.

В заключение – при жените с PCOS и хиперандрогенизъм се наблюдава по-висока степен на експресия на ACE, като се установява повишена степен на SARS-CoV-2 клетъчно проникване, медирано от TMPRSS2 (както се случва при мъжете). Активността на андрогенните рецептори се намира по-висока при PCOS, което опосредства стимулирана транскрипция на TMPRSS2 гена (10, 11).

Ендокринно-имунна ос

По повърхността на имунните Т-клетки се разполагат инсулинови рецептори (INSR). Сигналният път, задействан от активирането на INSR, притежава важна имностимулираща роля – индуцира Т-клетъчната пролиферация, цитокиновата продукция и задейства процесите на гликолитичен и анаеробен метаболизъм. По този начин се изграждат стабилни защитни механизми на гостоприемника с цел справяне с наличната инфекция. При пациентките с PCOS ендокрино-имунната ос, която контролира Т-клетъчните имунологични ефекти, се намира в състояние на имунна дисфункция поради основните клиничко-метаболитни изменения – хронично нискостепенно възпаление, ИП с компенсаторна хиперинсулинемия, хиперандрогенизъм. Последните играят решаваща роля в патофизиологичния ход на дадена инфекция. Наличието на захарен диабет и недобре контролирана гликемия се смятат за значими предиктори на хода на заболяването и смъртността при редица вирусни инфекции, например – грипен вирус А (H1N1), SARS-CoV и MERS-CoV (12). Съществува предположение, че само някои специфични фенотипове на PCOS могат да се окажат възприемчиви към SARS-CoV (3).

Затлъстяване и COVID-19 при PCOS

Натрупани са доказателства за корелация между наличието на затлъстяване и преживяемостта при заболяването, предизвикано от SARS-CoV-2. Съгласно тях се смята, че обезитетът със своите ендокринни и кардио-метаболитни особености може да се приеме за независим COVID-19 рисков фактор. Знае се, че голяма част от жените с PCOS (38%–88%) са с наднор-

мено телесно тегло или затлъстяване. Вземайки под внимание този факт, можем да приемем, че съществуват тесни взаимовръзки между затлъстяването и PCOS. В този ход на мисли възниква въпросът дали обезните жени с PCOS са по-податливи към COVID-19 инфекцията (13, 14).

Добре известно е, че андрогеният тип обезитет представлява състояние на хронично нискостепенно възпаление, което може да допринесе за появата на метаболитни нарушения (ИП и захарен диабет тип 2, дислипидемия) и да провокира модифициране на врогените и адаптивни имунни реакции, правейки имунната система по-уязвима към инфекции и по-малко реагираща към имунизация и прием на антивирусни и антимикробни медикаменти (15). Предизвиканите от затлъстяването хронично нискореактивно възпаление и нарушена фибринолиза могат да доведат до увеличаване на риска от развитие на тромбоза, която в момента изглежда, че е един от потенциалните механизми, участващи във влошаването на белодробния статус и настъпването на смърт при COVID-19 (12).

Затлъстяването оказва значително влияние върху имунитета и патогенната защита, включваща лимфоидно-клетъчния интегритет. Освен това, то се спряга като основна причина за изявата на нарушения в развитието, фенотипизирането и активността на левкоцитите, като повлиява негативно координацията на врогените и адаптивни имунни отговори. По-конкретно, затлъстяването влошава отговорите на CD8+ Т-клетките на паметта към евентуална инфекция с грипен вирус, което води до повишаване на смъртността, увеличаване на вирусните титри в белия гроб и цялостно влошаване на белодробния статус (12).

Изводът е, че съществува ендокринно-имунна ос, в която мастната тъкан носи отговорност за възникването на имунната дисфункция. Установено е, че ИП, която играе решаваща роля при затлъстяването, допринася за тази каскада от събития чрез механизмите, споменати по-горе. Всичко, описано до момента, подкрепя хипотеза, че жените с PCOS представляват рискова за COVID-19 категория пациенти.

Дефицит на витамин D и COVID-19 при PCOS

Друга често срещана находка при носителки на PCOS със затлъстяване е дефицитът на витамин D, за който се съобщава, че повишава риска от системни инфекции и нарушава общия имунен отговор (5). Витамин D притежава множество ефекти по отношение на имунната система, които могат да модулират реакцията на

тялото към гагена инфекция.

Свързването на SARS-CoV-2 с алвеоларно-клетъчния ACE-2 води до дисбаланс в съотношението ACE-2/ACE. Повишава се активността на ACE, като се наблюдава повишено образуване на AT II, последвано от стимулиран процес на пулмонална вазоконстрикция – категоричен фактор, предсказващ по-тежко протичане на COVID-19 инфекцията. Ролята на витамин Д е да индуцира експресията на ACE-2, лимитирайки производството на AT II и потискайки белодробната увреда. Освен това е доказано, че суплементацията с витамин Д притежава превантивен ефект по отношение заразяване със SARS-CoV-2 (Фиг. 3) (16).

Дефицитът на вит. Д влошава способността на макрофагите да зреят, да произвеждат специфичните си повърхностни антигени и лизозомния ензим кисела фосфатаза, за да предотвратят освобождаването на възпалителни цитокини и хемокини - неразделна част от тяхната антимикробна функция (17). Може да се предположи, че витамин Д дефицитът притежава потенциална роля във връзката между затлъстяването, PCOS и повишената чувствителност към усложненията при COVID-19.

Чревна дисбиоза и COVID-19 при PCOS

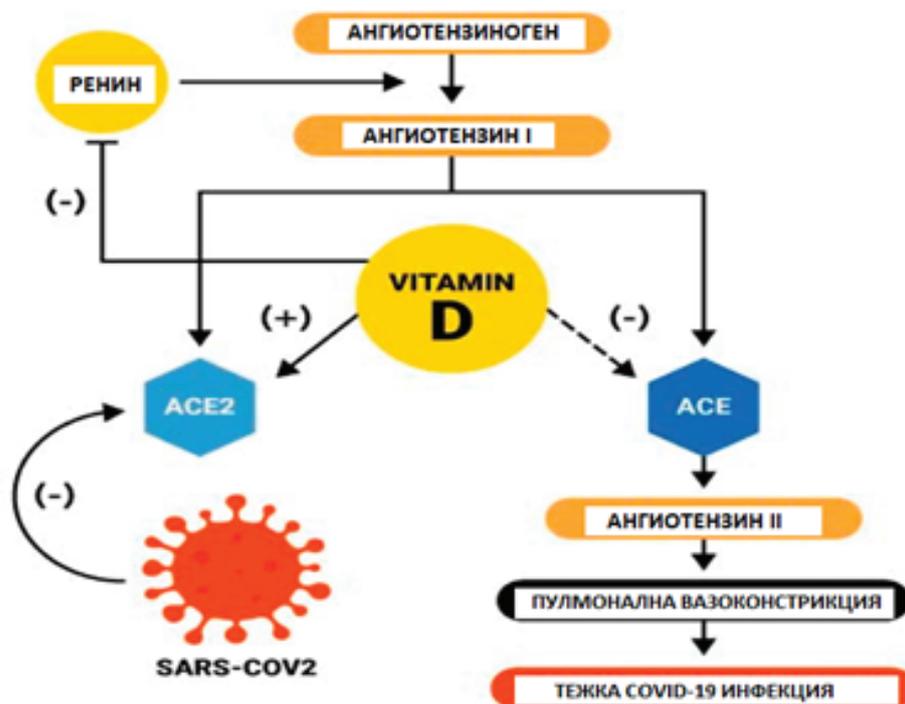
Съществуват доказателства, че жените с PCOS имат дисбиотична чревна микробиота с намалено алфа- и повишено бета-разнообразие, както и промени, касаещи самия бактериален състав. Освен това, променената чревна микробиота на PCOS се свързва с отклоненията в антропометричните и метаболитни параметри, както и в нивата на половете хормони, които отчасти могат да допринесат за появата на нарушен глюकोзен метаболизъм и хиперандрогенизъм. Обикновено намаленото алфа-разнообразие се наблюдава при захарен диабет тип 2, сърдечно-съдови заболявания (ССЗ) и затлъстяване, като всички те представляват рискови фактори за по-тежко протичане на инфекцията със SARS-CoV-2 (18, 19). Установено е, че по-ниското алфа-разнообразие на чревната микробиота допринася за възникването на хронично ниско-степенно възпаление. Очаква се, че COVID-19 може допълнително да изостри възпалението, излагайки пациентите на по-високи нива на циркулиращи възпалителни молекули. Това може да обясни повишения риск от тежки усложнения на COVID-19 при индивиди с дисбиотична чревна микробиота. Следователно – напълно оправдано е използването на пробиотици при лечение на SARS-CoV-2 с цел поддържане на баланс на чревната микроекология и индиректно укрепване на имунната система (19).

Научни доказателства в насока връзка PCOS-COVID-19

Проведено е проучване на A. Subramanian (20) в периода от 31 януари 2020 г. до 22 юли 2020 г., което си поставя за цел да обследва дали рискът от развитие на COVID-19 инфекция се явява по-висок при жени с PCOS спрямо този при здрава популация, използвайки информация от база-данни за първична медицинска помощ в Обединеното кралство (The Health Improvement Network, THIN). Поставената крайна цел на проучването е да се оцени честотата на suspectните и/или потвърдени случаи на заболели от COVID-19 инфекция в първичната медицинска помощ. Използван е регресионен модел на пропорционални рискове на Cox с поетапно включване на факторите възраст, индекс на телесна маса (ИТМ), нарушен глюкозен метаболизъм, хиперандрогенизъм, ановулация, дефицит на витамин Д, хипертония и ССЗ с цел определяне на некоригирани и коригирани рискове за опасност (HR) от COVID-19 инфекция при жени с PCOS в сравнение с такива без PCOS. Включени са 21 292 пациентки с кодирана диагноза PCO/PCOS и 78 310 съпоставими по възраст здрави контроли. Намира се честота на COVID-19 инфекцията както следва – 18,1/ и 11,9/1000 души сред жените с и съответно без PCOS. Извършен е регресионен анализ на Cox с корекция на възрастта, който предполага наличие на 51% по-висок риск от развитие на COVID-19 инфекция сред женската популация с PCOS в сравнение с тази без PCOS (HR: 1,51; 95% CI: 1,27–1,80, P<0,001). След коригиране на възрастта и ИТМ, HR намалява до 1,36 (1,14–1,63, P = 0,001). В напълно коригирания модел се установява по-нисък риск от предполагаема/потвърдена COVID-19 инфекция сред жени на възраст > 60 г. в сравнение с този при жени на възраст между 18 и 30 г. (aHR: 0,41; 95% CI: 0,23–0,74, P = 0,001), като рискът е с 2% по-висок при всяко увеличаване на ИТМ с 1 единица (кг/м²) (aHR: 1,02; 95% CI: 1,01–1,03, P<0,003). В споменатия коригиран модел се установява, че жените с PCOS са с 28% по-висок риск от развитие на COVID-19 (aHR: 1,28; 95%CI:1,05–1,56, P=0,015). Освен това се доказва увеличена честота на предполагаема/потвърдена COVID-19 инфекция сред жени с дефицит на витамин Д (aHR: 1,61; 95% CI: 1,05–2,47, P=0,029) и/или с налично ССЗ (aHR: 1,88; 95% CI: 1,12–3,17, P=0,017). Рискът от COVID-19 се намира по-висок при наличие на предиабет или захарен диабет, като не се достига статистическа значимост (aHR: 1,31; 95% CI: 0,86–2,00, P = 0,215) и 1,36 (95% CI: 0,96–1,93), P=0,085), съответно. Тези данни подкрепят наличието на независима връзка между диагнозата

Фигура 3.

Роля на витамин Д при инфекция със SARS-CoV-2 (16).



PCOS и риска от инфекция с COVID-19, като точните патофизиологични механизми за нейната поява не са добре изяснени.

След избухването на пандемията цитираната по-горе статия се явява първата такава, демонстрираща повишената възприемчивост на жените с PCOS към SARS-CoV-2. PCOS е прототип на проинфламаторно състояние. Предполага се, че хроничното нискостепенно възпаление стои в основата на сърдечно-метаболитните отклонения, наблюдавани при този тип ендокринопатия (21). Докладвани са повишени циркулиращи нива на провъзпалителните медиатори – С-реактивен протеин (hsCRP), тумор некротичен фактор (TNF)-алфа, прокалцитонин и интерлевкин-18 (IL-18) при жени с PCOS (22). Въпреки че концентрациите им се намират изразено повишени в контекста на затлъстяването, тази зависимост между PCOS и проинфламаторните маркери персистира дори и след изключване на фактора обща мастна маса. Провъзпалителните цитокини играят роля в мастнотъканната дисфункция и патофизиологията на IP и захарния диабет (23). Тежката инфекция с COVID-19,

протичаща със сериозно влошаване на дихателната функция, също се асоциира със стимулиран системен възпалителен отговор, който може да предизвика синдром на остър респираторен дистрес (ARDS), водещ до мултиорганна недостатъчност и смърт. Следователно, носителките на PCOS с придружаващо хронично нискостепенно възпаление могат да бъдат изложени на повишен риск от тежка COVID-19 инфекция поради подлежащото им проинфламаторно състояние (24).

Заклучение

Жените с PCOS са изложени на повишен риск от инфекция с COVID-19 и трябва да бъдат своевременно съветвани да спазват мерките за контрол на инфекцията по време на пандемията от COVID-19. В допълнение, пациентките с PCOS имат повишен риск от развитие на кардио-метаболитни усложнения, които се идентифицират като категоричен рисков фактор за по-тежко протичане на COVID-19 инфекцията.

1. **Cheung AP, Cog F.** Polycystic ovary syndrome: a contemporary view. *J Obstet Gynaecol Can* 2010; 32: 423-425.
2. **Yildiz BO, Bozdogan G, Yapici Z, Esinler I, Yarali H.** Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. *Hum Reprod* 2012; 27: 3067-3073.
3. **Morgante G, Troia L, De Leo V.** Coronavirus Disease 2019 (SARS-CoV-2) and polycystic ovarian disease: Is there a higher risk for these women? *J Steroid Biochem Mol Biol* 2021; 205: 105770.
4. **Ciceri F, Beretta L, Scandroglio AM, Colombo S, Landoni G, Ruggeri A, et al.** Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit. Care Resusc* 2020; 22(2):95-97.
5. **Miao Y, Fang XJ, Chen Y, Zhang Q.** Effect of vitamin D supplementation on polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Exp Ther Med* 2020; 19: 2641-2649.
6. **Kyrou I, Karateris E, Robbins T, Chatha K, Drenos F, Randeva H.** Polycystic ovary syndrome (PCOS) and COVID-19: an overlooked female patient population at potentially higher risk during the COVID-19 pandemic. *BMC Medicine* 2020; 18(1): 220.
7. **Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al.** Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA* 2020; 323: 1574-1581.
8. **Salonia A, Corona G, Giwercman A, Maggi M, Minhas S, Nappi R, et al.** SARS-CoV-2, Testosterone and frailty in males (PROTEGGIMI): a multidimensional research project. *Andrology* 2020; 9(1): 19-22.
9. **Jian L, Yei W, Zhang N, Wen W, Krysko O, Song WJ, et al.** Perspective: COVID-19, implications of nasal diseases and consequences for their management. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 146(1): 67-69.
10. **Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al.** SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020; 181: 271-280.
11. **Sharifi N, Ryan CJ.** Androgen hazards with COVID-19. *Endocr Relat Cancer* 2020; 27: E1-E3.
12. **Muscogiuri G, Pugliese G, Barrea L, Savastano S, Colao A.** Obesity: the „Achilles heel“ for COVID-19? *Metabolism* 2020; 108: 154251.
13. **Barber TM, Hanson P, Weickert MO, Franks S.** Obesity and polycystic ovary syndrome: implications for pathogenesis and novel management strategies. *Clin Med Insights Reprod Health* 2019; 13: 1179558119874042.
14. **Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al.** Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323: 1061-1069.
15. **Dhurandhar NV, Bailey D, Thomas D.** Interaction of obesity and infections. *Obes Rev* 2015; 16: 1017-1029.
16. **Mercola J, Grant W, Wagner C.** Evidence Regarding Vitamin D and Risk of COVID-19 and Its Severity. *Nutrients* 2020; 12(11): 3361.
17. **Ilie PC, Stefanescu S, Smith L.** The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. *Aging Clin Exp Res* 2020; 32(7): 1195-1198.
18. **Ghosh SS, Wang J, Yannie PJ, Ghosh J.** Intestinal barrier dysfunction, LPS translocation, and disease development. *J Endocr Soc* 2020; 4(2): bvz039.
19. **Liang Y, Ming Q, Liang J, Zhang Y, Zhang H, Shen T.** Gut microbiota dysbiosis in Polycystic ovary syndrome (PCOS): association with obesity – a preliminary report. *Can J Physiol Pharmacol* 2020; 98(11): 803-809.
20. **Subramanian A, Anand A, Adderley N, Okoth K, Toulis K, Gokhale K, et al.** Increased COVID-19 infections in women with polycystic ovary syndrome: a population-based study. *Eur J Endocrinol* 2021; 184(5): 637-645.
21. **Liu M, Gao J, Zhang Y, Li P, Wang H, Ren X, et al.** Serum levels of TSP-1, NF-kappaB and TGF-beta1 in polycystic ovarian syndrome (PCOS) patients in northern China suggest PCOS is associated with chronic inflammation. *Clin Endocrinol* 2015; 83: 913-922.
22. **Puder JJ, Varga S, Kraenzlin M, De Geyter C, Keller U, Müller B.** Central fat excess in polycystic ovary syndrome: relation to low-grade inflammation and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6014-6021.
23. **Sbierski-Kind J, Mai K, Kath J, Jurisch A, Streitz M, Kuchenbecker L, et al.** Association between subcutaneous adipose tissue inflammation, insulin resistance, and calorie restriction in obese females. *J Immunol* 2020; 205: 45-55.
24. **Ortolan A, Lorenzin M, Felicetti M, Doria A, Ramonda R.** Does gender influence clinical expression and disease outcomes in COVID-19? A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2020; 99: 496-504.

Address for correspondence:

Д-р Даниела Колева-Тютюнджиева,
 Клиника по Ендокринология и болести на
 обмяната, УМБАЛ „Св. Георги“, МУ, Пловдив
 Бул. „Васил Априлов“ 15А, Пловдив, 4000,
 e-mail: nelka_medicine@abv.bg

Daniela Koleva-Tyutyundzhieva, MD, PhD
 Clinic of Endocrinology and metabolic diseases,
 „Sv. Georgy“ University Hospital,
 Medical University, Plovdiv
 15A Vassil Aprilov Blvd, Plovdiv, 4000, Bulgaria
 e-mail: nelka_medicine@abv.bg

Мио-инозитол в лечението на жени със синдром на поликистозни яйчници (PCOS)

Орбецова, Мария М.¹, Колева, Даниела Ив.¹, Пехливанов, Благовест К.²

¹ Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив, Катедра Ендокринология, Медицински факултет, Медицински университет, Пловдив

² Клиника по акушерство и гинекология, УМБАЛ „Селена“, Катедра Акушерски грижи, Медицински университет, Пловдив

Адрес за кореспонденция:

Мария М. Орбецова,
Клиника по Ендокринология и болести на обмяната,
УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив,
бул. „Васил Априлов“ 15А, Пловдив 4000,
e-mail: morbetzova@abv.bg

Постъпване: 13. 03. 2022

Приемане: 20. 03. 2022

Резюме

Въведение: Синдромът на поликистозни яйчници (PCOS) със съпътстващите инсулинова резистентност и компенсаторна хиперинсулинемия се възприема за типичен полово-специфичен модел на метаболитен синдром. Напоследък са представени все повече данни за благоприятните метаболитни и клинични ефекти на мио-инозитол в комбинация с фолиева киселина при лечение на жени с PCOS.

Цел: Да се оцени ефектът от приложение на мио-инозитол върху основни клинични, метаболитни и хормонални показатели при жени с PCOS.

Материал и методи: В проучването са обхванати 72 инсулинорезистентни жени с PCOS и наднормено телесно тегло (диагностицирани съгласно Ротердамските критерии на ESHRE-ASRM, 2003), лекувани в рамките на 6 месеца с 2 g мио-инозитол + 0,4 mg фолиева киселина (Inofolic®, LO.LI Pharma, Rome, Italy) 2 x 1 саше като монотерапия. При всички участнички е извършена оценка на основни антропометрични, клинични, биохимични и хормонални показатели преди и след провеждане на лечението.

Резултат: Установява се значимо понижение на телесно тегло, ИТМ, процент мастна тъкан, съотношение ЛХ/ФСХ, пролактин, андростендион, общ тестостерон, 17-ОН прогестерон, НОМА-индекс, площ под кривата на инсулина (AUC инс), оценена по време на орален глюкозо-толерансен тест (ОГТТ), както и сигнификантно подобрение в липидния профил при всички лекувани пациентки. Регистрира се нормализиране на менструалната цикличност при значим процент от жените с първоначално нередовен менструален цикъл – промените са забелязани още след 3-ия месец от лечението.

Заключение: Данните от нашето проучване потвърждават наличието на благоприятни ефекти от лечението с мио-инозитол върху придружаващите метаболитни/хормонални отклонения, както и върху менструалните нарушения при жени с PCOS. Действието му до голяма степен може да се обясни с постигнатата сигнификантна редукция на телесно тегло, подобряването на инсулиновата чувствителност и възстановяването на нормалната яйчникова функция.

Ключови думи: синдром на поликистозни яйчници – мио-инозитол – инсулинова резистентност – овулация

Въведение

Доказано е, че синдромът на поликистозните яйчници (PCOS) е често срещано състояние, засягащо 4-18% от жените в репродуктивна възраст (1, 2). PCOS се свързва с репродуктивни (хиперандрогенизъм, нередовен менструален цикъл, ановулация, безплодие и по-чести усложнения при бременност), психологически (нарушено качество на живот, повишена честота на тревожност и депресия) и метаболитни (повишени рискови фактори за нарушен глюкозен толеранс (НГТ), захарен диабет тип 2 (ЗД2)) отклонения, като се смята за увеличен рискът и от сърдечно-съдови заболявания (ССЗ) (3-5). Наличието на инсулинова резистентност (ИР) се приема за ключова характеристика на PCOS, допринасяща за изявата на репродуктивните и метаболитни нарушения. Тъй като повечето жени със PCOS се превръщат в обект на клинично внимание, когато глюкозният им толеранс е все още нормален и сърдечно-съдовото увреждане се намира в ранен стадий, скринингът за ИР би бил от решаващо значение за идентифициране на тези индивиди – притежаващи по-висок метаболитен и сърдечно-съдов риск, като това би било от полза за евентуална навременна медицинска интервенция.

В нашето съвремие метформинът намира своето значение при пациентки с PCOS и хиперинсулинемичен статус с цел подобряване на овариалната им дисфункция с характерна ановулация, за регулиране на нередовния менструален цикъл и за справяне с проблемите на безплодието (6, 7). В допълнение към метформина и другите известни инсулинови чувствители, мио-инозитолът също се доказва като специфична биоактивна молекула, която е в състояние да подобри функцията на яйчниците, метаболитните и хормоналните параметри при жените с PCOS. Предполага се, че мио-инозитолът е потенциално безопасно и ефективно средство за инсулинова сенситизация, което води до повишено вътреклетъчно усвояване на глюкоза (8, 9).

Целта на настоящото проучване е да се оцени ефектът от приложението на мио-инозитол върху основни клинични, метаболитни и хормонални показатели при жени с PCOS.

Материали и методи

Настоящото проучването се проведе в Клиника по Ендокринология и болести на обмяната при УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив. В него са включени 72 инсулинорезистентни жени с PCOS (ср. възраст $22,68 \pm 4,77$ г.) и наднормено телесно тегло, лекувани в рамките на 6 месеца с 2 г мио-

инозитол + 0,4 мг фолиева киселина (Inofolic®, LO.LI Pharma, Rome, Italy) 2 x 1 саше като монотерапия. На всички участнички са проведени следните антропологични измервания и лабораторни изследвания: тегло, ръст, обиколка на талия и ханш, оценка на количество и процент мастна тъкан (%), орален глюкозо-толерансен тест (ОГТТ) с венозно измерване на кръвна захар (КЗ) и инсулин (ИРИ) на 0-ва, 60-та и 120-та минута след перорален прием на 75 г глюкоза, общ холестерол (ТС), HDL-холестерол (HDL-C), триглицериди (TG), ЛХ (LH), ФСХ (FSH), естрадиол (E2), общ тестостерон (Т), андростендион (A4), 17-ОН прогестерон (17-ОН-Prog), пролактин (PRL). Изчислени са индекс на телесна маса (ИТМ) = тегло (кг)/ръст (м)², съотношение талия/ханш (Т/Х), индекс на инсулинова резистентност (НОМА-IR), съотношение LH/FSH, площ под кривата на серумната глюкоза (AUC глю) и площ под кривата на инсулина (AUC инс).

Оценката на антропометричните показатели тегло и количество мастна тъкан (%) е извършена с помощта на професионален биоимпедансен анализатор на телесния състав TANITA BC-420.

Измерването на обиколката на талията е проведено по стандартен метод – след експириум по средата между долния ръб на ребрата и илачните гребени. Определянето на обиколката на ханша е извършено на нивото на големите трохантери.

Венозна кръв за изброените лабораторни изследвания е вземана сутрин рано след 12-часов период на гладуване, като пробите са изпращани за определяне на параметрите в Централна Клинична Лаборатория към УМБАЛ „Св. Георги“ – Пловдив. Кръвните проби за хормонален анализ са събирани по време на ранна фоликулинова фаза (между 2^{-ру} и 5^{-му} ден) на спонтанно менструално кървене. Всички жени с PCOS са дали информирано съгласие за участие в проучването.

Диагнозата PCOS е поставяна съгласно Ротердамските критерии (Rotterdam ESHRE/ ASRM-Sponsored 2003), при налични 2 от следните 3 характеристики:

1. Олиго- и/или ановулация;
2. Клинична и/или биохимична хиперандрогения;
3. Поликистозни яйчници, установени на ултразвуково изследване (наличие на 12 фоликули с диаметър 2–9 mm и/или обем >10 cm³).

Проведени са и редица допълнителни хормонални изследвания (други андрогени, ТСХ, св. Т₄, серумен кортизол в 8 ч. и 22 ч.) с цел диагностициране на PCOS, както и с цел изключване на бременност и/или налична друга ендокринна патология: синдром на Cushing, вродена надбъбречно-корова

хиперплазия (ВНКХ), пролактином, хипо-/хипертиреозидизъм, хипопитуитаризъм, хипогонадизъм и т.н.

Нивата на инсулина са определяни чрез комерсиален кит за количествено определяне на имунореактивен инсулин на базата на микрочастичен имуноензимен анализ (МЕИА) с помощта на AxSYM system (ABBOTT, USA) със следните характеристики: sensitivity, $\leq 0,8$ mIU/ml; inter assay variation, CV% < 2,9; intra assay variation, CV% < 5,3. Концентрациите на ТС са определяна с помощта на ChOD, PAP; на TG – чрез GPO, PAP, а тези на HDL-C – чрез MgSO₄-гекстран SO₄ преципитация, Schneiders Analysers; Netherlands test; Delta Kone Autoanalyser. Серумните нива на кръвната захар са измервани с помощта на стандартен GOD-POD метод. Хормоналните тестове са осъществени с помощта на комерсиални китове от Ax-SYMTM System (Abbott Diagnostics, Abbott Park, USA).

Статистическият анализ на резултатите е извършен с помощта на SPSS, версия 21.0, за Windows. Проведен е сравнителен анализ на клинични, антропометрични, биохимични и хормонални показатели при изследваните групи жени с PCOS преди и след лечение. Резултатите са представени като средна аритметична \pm стандартно отклонение.

Резултати

Базалните клинични, антропометрични, биохимични и хормонални параметри при изследваните жени преди и след лечение са представени в

Таблица 1.

Клинични, антропометрични и хормонални параметри преди и след лечение.

Параметри	Жени с PCOS (n=72)	
	Преди лечение	След лечение
Тегло (kg)	78,48 \pm 13,14	73,12 \pm 11,03*
ИТМ (kg/m ²)	28,16 \pm 4,62	26,43 \pm 4,22*
% мастна тъкан	34,19 \pm 9,73	30,90 \pm 8,77*
Обиколка на талия (cm)	86,44 \pm 17,18	83,14 \pm 14,54*
Съотношение Т/Х	0,80 \pm 0,07	0,78 \pm 0,08*
LH (IU/L)	5,87 \pm 1,16	4,89 \pm 1,09*
FSH (IU/L)	3,84 \pm 0,63	3,08 \pm 0,72
LH/FSH	2,22 \pm 0,77	1,89 \pm 0,65*
17-OH-PROG (nmol/L)	2,92 \pm 0,61	2,09 \pm 0,43*
A4 (nmol/L)	12,97 \pm 3,31	10,01 \pm 2,94*
T (nmol/L)	3,43 \pm 0,34	2,55 \pm 0,29*
PRL (IU/L)	425,18 \pm 56,63	368 \pm 49,59*

*p<0,05

Таблицы 1 и 2.

Установява се сигнификантно намаление на телесно тегло, ИТМ, процент мастна тъкан, обиколка на талия и съотношение Т/Х, LH/FSH, T, A4, 17-OH-Prog, пролактин (Табл. 1; Фиг. 1-5;).

Стойностите на КЗ по време на ОГТТ не показват значими промени, въпреки че се отчита тенденция за намаляване на AUC глю след лечението. Намерена е тенденция към по-ниски нива на базален и стимулиран ИРИ, както и сигнификантно понижаване на HOMA-IR (Фиг. 6) и AUC инс. Липидният профил се подобрява със сигнификантно повишаване на HDL-C (Табл. 2).

Регистрира се нормализиране на менструалната цикличност при 65% от жените с първоначално нередовен менструален цикъл, като промените са забелязани още след 3-ия месец от лечението.

Обсъждане

Прилагането на мио-инозитол, действащ като директен посредник на инсулиновата сигнализация и подобряващ усвояването на глюкозата от тъканите, може да подобри състоянието на инсулинова резистентност при жените с PCOS, като действително възстановява техния хормонален статус и процеса на овулация. Доказателство за това твърдение са данните от настоящото проучване, показващи сигнификантно намаление на HOMA-IR и AUC инс, LH/FSH, T, A4, 17-OH-Prog, пролактин, В подкрепа на резултатите, установяващи подобрене в гонагна-

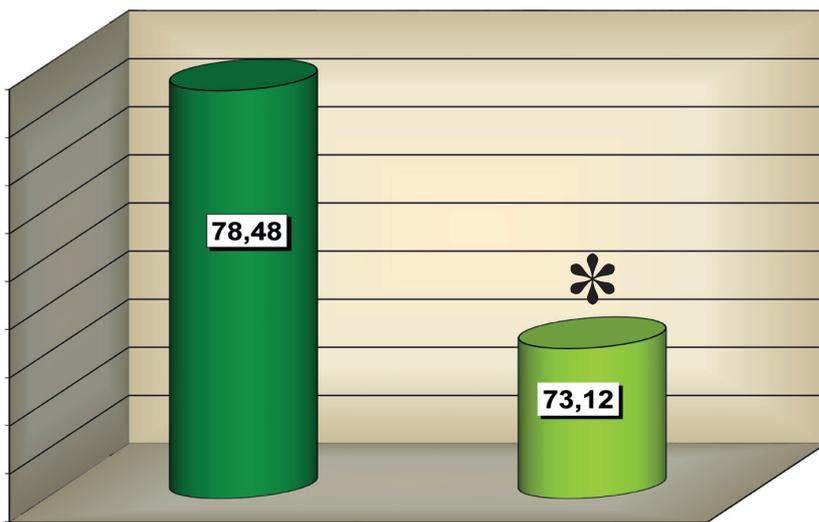
Таблица 2.

Параметри на въглеродния и липидния метаболизъм преди и след лечение

Параметри	Жени с PCOS (n=72)	
	Преди лечение	След лечение
КЗ 0' (mmol/L)	4,89±0,74	4,75±0,83
AUC глю	1112,70±251,63	1074,61±231,12
ИРИ 0' (µIU/ml)	21,54±11,50	19,989±10,48
AUC инс	17886,47±10250,15	15056,29±9549,21*
НОМА-IR	4,27±1,20	3,25±1,01*
TC (mmol/L)	4,68±0,83	4,75±0,79
HDL-C (mmol/L)	1,23±0,33	1,59±0,31*
TG (mmol/L)	1,38±0,62	1,32±0,68

*p<0,05

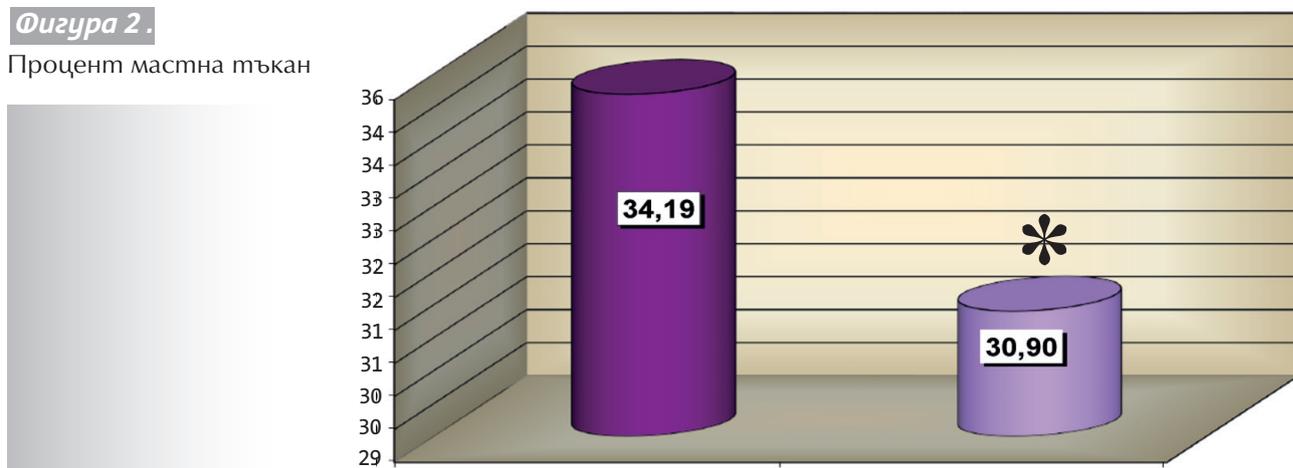
Фигури 1-6. Промяна в основни клинични, метаболитни и хормонални параметри преди и след лечение.



Фигура 1. Тегло (kg)

Фигура 2.

Процент мастна тъкан



та функция при носителки на PCOS, са и тези от обсервационно проучване на P-A Regidor и AE Schindler (10), при което 3602 инфертилни жени с PCOS са приемали мио-инозитол и фолиева киселина за период между 2 и 3 месеца в доза от 2 x 2000 mg мио-инозитол + 2 x 200 µg фолиева киселина на ден. Средното време на лечение е 10.2 седмици. През този период при 70% от жените е установено възстановяване на овулацията с настъпили 545 бременности. Това означава, че процентът на забременяване възлиза на 15.1% от всички жени, приемащи мио-инозитол и фолиева киселина. Важно е да се отбележи, че бременностите са настъпили спонтанно. В проучването не са включени жени, провеждащи процедури по IVF (in vitro фертилизация). В 19 случая е използван съпътстващ медикамент – кломифен или дексаметазон. Документирана е една бременност с близнаци. В подгрупа от 32 участнички в проучването са анализирани нивата на хормоните тестостерон, свободен тестостерон и прогестерон преди и след 12 седмици лечение. По отношение на оценените хормонални показатели, извършеният Student t-тест показва, че средните стойности на тестостерона спадат от 96,6 ng/ml на 43,3 ng/ml, а на прогестерона се покачват от 2,1 ng/ml на 12,3 ng/ml след 12 седмици лечение ($p < 0,05$). Не са наблюдавани свързани с медикаментите странични ефекти сред участничките в проучването (10). Като заключение, това проучване показва една нова възможност за лечение на инфертилните жени с PCOS. Постигнатият процент настъпили бременности е най-малко еквивалентен или дори по-висок от този, докладван при употребата на метформин. Липсата на странични ефекти по време на лечението показва един по-безопасен подход за управление на репродуктивните нарушения при носителките на синдрома.

Съществува голям брой проучвания, в това число и нашето, които разкриват, че комбинираната употреба на 4 g мио-инозитол и 400 µg фолиева киселина дневно води до регулиране на менструалните цикли и респективно – възстановяване на овулацията при немалък процент от жените с PCOS. S. Gerli и сътр. провеждат рандомизирано двойно-сляпо плацебо-контролирано проучване, обхващащо 92 жени с PCOS – 47 от тях са приемали само 400 µg фолиева киселина като плацебо група, а 45 са приемали комбинация от 4 g мио-инозитол и 400 µg фолиева киселина. Честотата на настъпила овулация е значително по-висока в лекуваната с мио-инозитол група – 25% в сравнение с 15% при плацебо-групата ($P < 0,01$), а времето

до първата овулация е значително по-кратко при прием на мио-инозитол в сравнение с плацебо ($P < 0,05$). Броят на жените без настъпила овулация по време на периода на лечение е по-висок в групата с плацебо ($P < 0,05$), а по-голямата част от овулаторните цикли се характеризират с нормални концентрации на прогестерон и в двете групи. Ефектът на мио-инозиола върху узряването на фоликула е явно бърз, тъй като циркулиращата концентрация на E2 се повишава през първата седмица от лечението само в групата на мио-инозитол. Освен това, също само в групата, лекувана с мио-инозитол, се наблюдава значително увеличение на циркулиращия HDL-холестерол. Интересно е, че благоприятно повлияване на метаболитните рискови фактори от лечението с мио-инозитол не е наблюдавано в подгрупа жени с морбидно затлъстяване ($ИТМ > 37,0 \text{ kg/m}^2$). За разлика от нашите данни, изследователите не регистрират промяна в концентрациите на глюкоза на гладно, инсулин на гладно или инсулиновия отговор към глюкозно натоварване след 14-седмична терапия с мио-инозитол или плацебо. Налице е отрицателна обратна връзка между телесната маса и ефикасността на лечението. Всъщност, значителна загуба на тегло (и намаляване на лептина) ($P < 0,01$) е регистрирана в групата на мио-инозитол, докато в групата на плацебо теглото се увеличава ($P < 0,05$). Тези резултати подкрепят благоприятния ефект на мио-инозиола при жени с олигоменорея и поликистозни яйчници за подобряване на функцията на яйчниците (11).

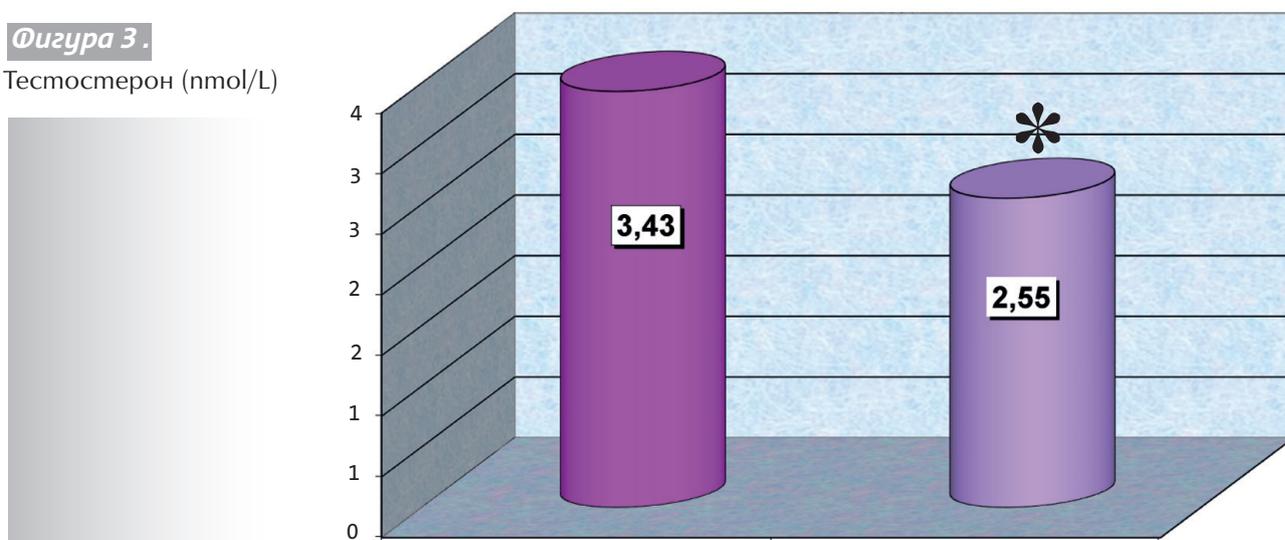
В проучване на Raffone и сътр. (12) е извършено сравнение между приложението на мио-инозитол и фолиева киселина (2 x 2000 g + 2 x 200 µg на ден) и метформин (1500 mg на ден) при жени с PCOS. Резултатите ясно показват, че броят на бременностите е значително по-висок в групата с мио-инозитол, отколкото в групата с метформин (12). Някои други проучвания също показват ефикасността на мио-инозиола за подобряване на фертилитета на пациентки с PCOS поради подобряването на инсулиновата резистентност при тези жени (13-15).

В настоящото проучване, което обхваща период от 6 месеца, не отчитаме настъпване на бременност, но наблюдаваме регулиране на менструалните цикли в над 2/3 от жените.

Проведени са много изследвания, които показват, че лечението с мио-инозитол + фолиева киселина в класическата дозировка (2 пъти дневно по 2000 g мио-инозитол + 200 µg фолиева киселина) води до значителни положителни

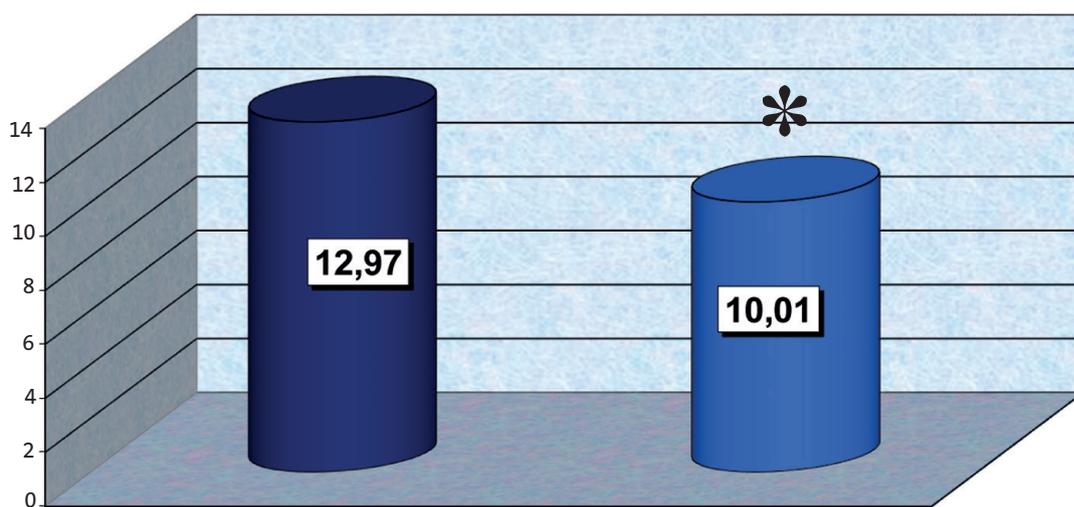
Фигура 3.

Тестостерон (nmol/L)



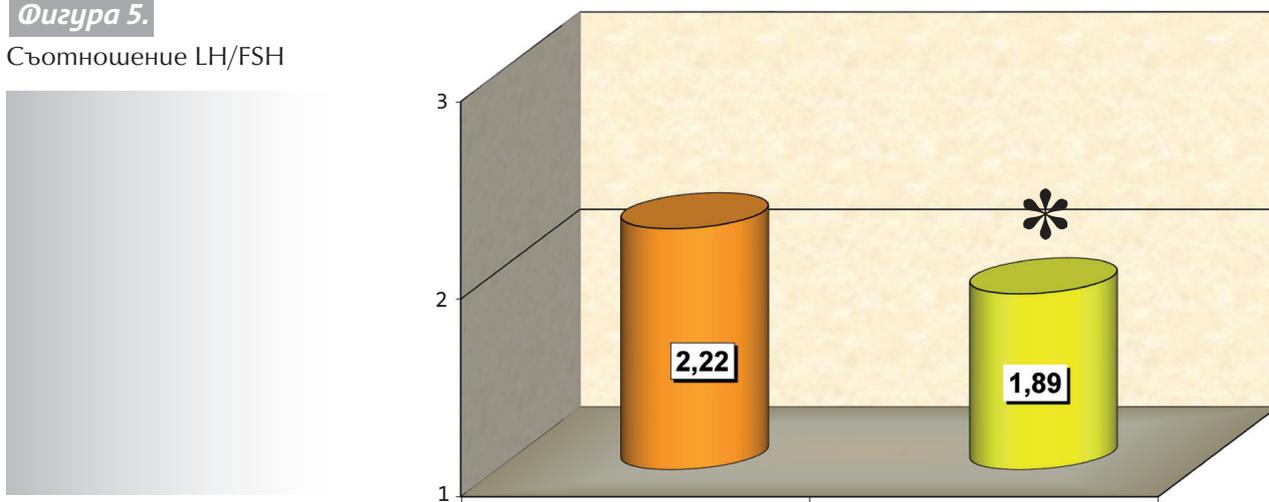
Фигура 4.

Андростендион (nmol/L)

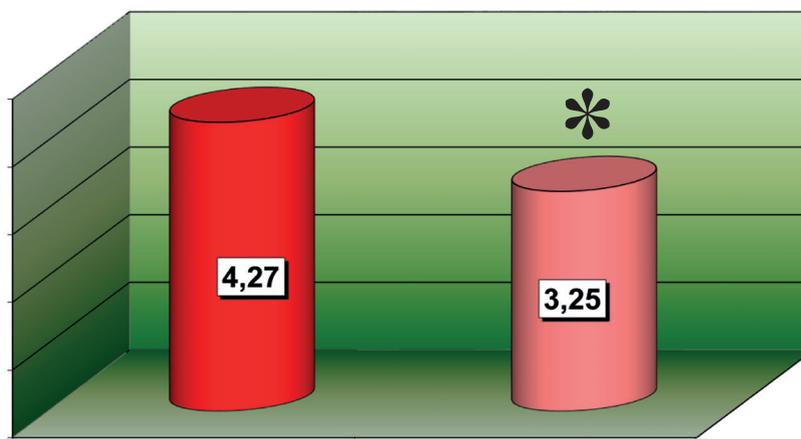


Фигура 5.

Съотношение LH/FSH



Фигура 6. НОМА-индекс



промени в метаболитните и хормонални параметри. Подобно на нашите данни от сравнителния анализ на метаболитните показатели при жените с PCOS преди и след проведеното лечение, Constantino и сътр. (16) доказват в двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване, че мио-инозитолът води до статистически значимо подобрене на стойностите на кръвното налягане, триглицеридите, холестерола, глюкозата и инсулина по време на ОГТТ със 75 g глюкоза. Тези благоприятни ефекти са постигнати след период на лечение от 16 седмици. Анализираните хормонални нива показват значително понижаване на серумните общ и свободен тестостерон – резултати, сходни с тези от нашето проучване, като в същото време нивата на прогестерона, като маркер за овулация, претърпяват значително повишение в групата жени, приемали мио-инозитол. Това би могло да покаже, че мио-инозитолът не само води до положителни промени в метаболитните параметри, но и до намаляване на повишените андрогенни стойности и впоследствие – до подобряване на кожните проблеми като акне и хирзутизм.

Е. Рараео и сътр. предполагат, че прилагането на изоформата на инозитол (мио-инозитол), принадлежаща към витамин В комплекс, би подобрило активността на инсулиновия рецептор, с което да се възстанови нормалната овулаторна функция. Авторите провеждат проучване, обхващащо 25 жени с PCOS в детородна възраст с олиго- или аменорея. Прилаган е непрекъснато 2 g мио-инозитол, комбиниран с фолиева киселина (Inofolic) два пъти дневно. По време на период на наблюдение от 6 месеца овулаторната активност е проследявана с ултразвукови и хормонални изследвания и е оценяван броят на спонтанните менструални

цикли и настъпилите бременности. Резултатите показват, че 22 от 25 (88%) пациентки са възстановили поне един спонтанен менструален цикъл по време на лечението, от които 18 (72%) са поддържали нормална овулаторна активност през целия период на проследяване. Настъпили са общо 10 еднородни бременности (при 40% от пациентките). Девет клинични бременности са оценени със сърдечен ритъм на плода при ултразвуково изследване. Две бременности завършват със спонтанен аборт. Авторите заключават, че прилагането на мио-инозитол може да бъде едно лесно и безопасно лечение, което е способно да възстанови спонтанната активност на яйчниците и следователно фертилитета при повечето жени с PCOS (17).

Смята се, че добавянето на инозитол, поради способността му да повишава инсулиновата чувствителност, подобрява качеството на ооцитите и увеличава броя на ооцитите, добити след стимулация на яйчниците при пациентки, подложени на ин-витро фертилизация (IVF). Проучване на L. Ciotta и сътр. има за цел да определи ефектите на мио-инозитол върху качеството на яйцеклетките в извадка от жени с PCOS. Пациентките са разделени на две групи: Група А с прием на 2 g мио-инозитол + 400 µg фолиева киселина дневно, непрекъснато в продължение на 3 месеца, и Група В с прием само на 400 µg фолиева киселина. В края на лечението е установено, че броят на фоликулите с диаметър >15 mm, видими при ултразвук по време на стимулация, и броят на възстановените ооцити при вземане на пробите, са значително по-високи в групата, лекувана с мио-инозитол, както и средният брой трансферирани ембриони и ембриони Степен G1. Значително по-нисък е и средният брой на незрели ооцити

(везикулни зародиши и дегенерирани ооцити) (18).

В този ред на мисли З. Каменов и сътр. провеждат проучване, което има за цел да оцени ефективността на мио-инозитол самостоятелно или в комбинация с кломифен цитрат за: (1) индуциране на овулация и (2) честота на бременности при ановулиращи жени с PCOS и доказана инсулинова резистентност. Проучването включва 50 ановулаторни пациентки с PCOS и инсулинова резистентност. Всички те са получавали мио-инозитол по време на три спонтанни менструални цикъла. Ако пациентките остават ановулаторни и/или не е постигната бременност, в следващите три цикъла е прилагана комбинация от мио-инозитол и кломифен цитрат. Анализирани са настъпването на овулация и бременност, промените в ИТМ и HOMA-IR, както и честотата на нежеланите събития. След лече-

ние с мио-инозитол овулация е настъпила при 29 жени (61,7%), а 18 (38,3%) са останали резистентни. От жените с овулация 11 забременяват (37,9%). От 18 резистентни към мио-инозитол пациентки след лечение с кломифен, 13 (72,2%) са овулирали. От 13-те жени с овулация - 6 (42,6%) забременяват. По време на проследяването също се наблюдава намаляване на ИТМ и HOMA-IR. Тези данни показват, че лечението с мио-инозитол може да подобри инсулиновата резистентност и телесното тегло и да подобри активността на яйчниците при жени с PCOS (19), което е в унисон и с нашите данни.

В заключение, лечението с мио-инозитол при инсулин-резистентни жени с PCOS е една ефективна, добре поносима и безопасна терапевтична стратегия за подобряване на метаболитните нарушения и възстановяване на овулацията.

www.endotext.org

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

Myo-Inositol in the Treatment of Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)

Orbetzova, Maria M.¹, Koleva, Daniela Iv.¹, Pehlivanov, Blagovest K.²

¹Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, „Sv. Georgy“ University Hospital, Department of Endocrinology, Medical University, Plovdiv

²Clinic of Obstetrics and Gynaecology, „Selena“ University Hospital, Department of Midwifery cares, Medical University, Plovdiv

Address for correspondence:

Maria M. Orbetzova, MD, PhD

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

15A, „Vassil Aprilov„ Str, Plovdiv-4000,

e-mail: morbetzova@abv.bg

Submitted: 13. 03. 2022

Accepted: 20. 03. 2022

Abstract

Introduction: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is considered a typical gender-specific representative of metabolic syndrome with insulin resistance and compensatory hyperinsulinaemia being the underlying mechanisms. Recently there are some data on the beneficial metabolic and clinical effects of myo-inositol combined with folic acid in the treatment of PCOS women.

Aim: To evaluate the effect of myo-inositol on some basal metabolic and hormonal parameters in women with PCOS.

Materials and methods: The study comprised of 72 insulin resistant overweight women with PCOS (diagnosed according to the Rotterdam ESHRE-ASRM criteria, 2003) treated up to 6 months with 2 g myo-inositol + 0,4 mg folic acid (Inofolic®, LO.LI Pharma, Rome, Italy) 2 x 1 sachet per day as monotherapy. Some basal anthropometric, clinical, biochemical and hormonal parameters were assessed before and after the treatment in all the participants.

Results: We found significant decrease in body weight, BMI, percentage of adipose tissue, LH/FSH ratio, prolactin, androstendione, total testosterone, 17-OH-progesterone, HOMA-index, area under the curve (AUC) of insulin during an oral glucose tolerance test (OGTT) and amelioration of the lipid profile in all treated patients. Menstrual cyclicity was restored in a significant percent of women with initial menstrual irregularity starting from the third month.

Conclusion: Our data support beneficial effects of myo-inositol for metabolic/hormonal abnormalities and for improving menstrual irregularities in PCOS women. The effects could be explained to a greater extent by the significant weight reduction, improved insulin sensitivity and amelioration of ovarian function.

Key words: polycystic ovary syndrome – myo-inositol – insulin resistance - ovulation

Introduction

It has been proved that polycystic ovary syndrome (PCOS) is a common condition estimated to affect 4–18% of women of reproductive age (1, 2). PCOS is associated with reproductive (hyperandrogenism, men-

strual irregularity, anovulation, infertility and increased pregnancy complications), psychological (impaired quality of life and increased anxiety and depression) and metabolic (increased risk factors for impaired glucose tolerance (IGT), type 2 diabetes mellitus (DM2)) and cardiovascular disease (CVD) sequelae (3-5).

Insulin resistance is proposed as a key pathophysiological feature of PCOS contributing to both reproductive and metabolic disturbances. Because most women with PCOS come to clinical attention when their glucose tolerance is still normal and the cardiovascular damage is presumably at an early stage, screening for IR would be crucial to identify those subjects at greater metabolic and cardiovascular risk, allowing appropriate medical intervention.

Metformin has been used in recent times on PCOS patients with a hyperinsulinemic status for the improvement of ovarian dysfunction with consecutive anovulation, irregular menstrual cycles and infertility problems (6-7). In addition to metformin and other insulin sensitizer agents, myo-inositol has been demonstrated to be a specific bioactive molecule that is capable of improving ovarian function, metabolic and hormonal parameters in women with PCOS. Myo-inositol has been suggested to be a potential safe and effective insulin sensitizer agent, leading to increased intracellular glucose uptake (8, 9).

The aim of the present study was to evaluate the effect of myo-inositol on some basal metabolic and hormonal parameters in women with PCOS

Materials and methods

The present study was conducted in the Clinic of Endocrinology and metabolic diseases at „Sv. Georgy“ University Hospital, Plovdiv. It comprised of 72 insulin resistant overweight women with PCOS (mean age $22,68 \pm 4,77$ years) treated up to 6 months with 2 g myo-inositol + 0,4 mg folic acid (Inofolic®, LO.LI Pharma, Rome, Italy) 2 x 1 sachet per day as monotherapy. In all the participants the following anthropometric measurements and laboratory tests were performed: weight, height, waist and hip circumferences, assessment of amount and percentage of body adipose tissue (%), oral glucose tolerance test (OGTT) with blood samples for glucose (GLU) and insulin (IRI) measurements obtained 0, 60 and 120 minutes after oral 75 g glucose administration, total cholesterol (TC), HDL-cholesterol (HDL-C), triglycerides (TG), LH, FSH, oestradiol (E2), total testosterone (T), androstendione (A4), 17-OH-progesterone (17-OH-Prog), prolactin (PRL). *Body mass index (BMI) = weight (kg)/height (m)²*, waist/hip ratio (WHR), homeostasis model assessment insulin resistance index (HOMA-IR), LH/FSH ratio, area under the curve of serum glucose (AUC glu) and area under the curve of insulin (AUC ins) were calculated.

The evaluation of anthropometric parameters weight and amount of adipose tissue (%) was carried out with the help of a professional bio-impedance body composition analyzer TANITA BC-420.

Waist circumference was determined using a stan-

dard method – after the act of expiration measuring the area between the bottom edges of the ribs and the iliac crests. The measurement of hip circumference was performed at the level of the greater trochanters.

Blood samples for the aforementioned laboratory tests were taken early in the morning after an overnight 12-hour fast and were taken for determination to the Central Clinic Laboratory, Sv. Georgy University Hospital. Venous blood samples for determination of hormonal parameters were collected in the early follicular phase (days 2-5) of spontaneous bleeding. An informed consent was signed by all the PCOS women.

The diagnosis of PCOS was made according to the Rotterdam criteria (Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 2003), when two of the following three features were present: oligo- and/or anovulation, clinical and/or biochemical signs of hyperandrogenism, and polycystic ovaries on ultrasound examination (the presence of ≥ 12 follicles measuring 2–9 mm in diameter and/or ovarian volume $> 10 \text{ cm}^3$).

A comprehensive set of hormonal tests was done in all studied participants (some other androgens, gonadotropins, estradiol, prolactin, TSH, free T_4 , serum cortisol at 8 h and 22 h) for diagnostic purposes and in order to exclude pregnancy and/or other endocrine pathology: Cushing's syndrome, inherited adrenal hyperplasia, prolactinoma, hypo-/hyperthyroidism, hypopituitarism, hypogonadism etc.

Insulin was tested using a commercial kit for quantitative determination of immunoreactive insulin on the basis of microparticulate immunoenzyme analysis (MEIA) on an AxSYM system (ABBOTT, USA) with the following characteristics: sensitivity $\leq 0,8 \text{ mIU/ml}$; inter-assay variation, $\text{CV}\% < 2,9$; intra-assay variation $\text{CV}\% < 5,3$. Total cholesterol was determined by ChOD, PAP, triglycerides by GPO, PAP, and HDL-cholesterol by MgSO_4 -dextran SO_4 precipitation, Schneiders Analysers; Netherlands test; Delta Kone Autoanalyser. Serum glucose levels were determined by a standard GOD-POD method. The hormonal tests were performed on an Ax-SYMTM System (Abbott Diagnostics, Abbott Park, USA) using commercial kits.

The *statistical analysis* was performed by SPSS version 21.0 for Windows. A comparative analysis of clinical, anthropometric, biochemical and hormonal parameters before and after treatment in PCOS women. The results are presented as mean \pm SD.

Results

The basal clinical, anthropometric, biochemical and hormonal parameters of the studied women before and after treatment are presented in *Tables 1* and *2*.

We found significant decrease in body weight, BMI, % adipose tissue, waist circumference and WHR,

LH/FSH, T, A4, 17-OH-Prog, prolactin (Tabl. 1; Fig. 1-5;).

Parameters of glucose during oGTT did not change significantly although AUC glu showed a tendency to decrease after treatment. A trend towards lower levels of basal and stimulated insulin was observed after treatment that resulted in a significant decrease of HOMA-IR (Fig. 6) and AUC. We found amelioration of the lipid profile with significant increase of HDL-C (Tabl. 2).

Menstrual cyclicity was restored in 65% of women with initial menstrual irregularity – changes starting from the third month.

Discussion

The administration of myo-inositol, acting as a direct messenger of insulin signaling and improving the glucose tissues uptake, could improve the insulin-resistance status of PCOS women, restoring indeed their hormonal status and restoring the ovulation process. Evidence for this statement is the data from the present study, showing a significant decrease in HOMA-IR and AUC ins, LH/FSH, T, A4, 17-OH-Prog, prolactin. In support of the results revealing the improvement of gonadal function in PCOS carriers are those from an observational study of P-A Regidor and AE Schindler (10), in which 3602 infertile PCOS women used myo-inositol and folic acid between 2 and 3 months in a dosage of 2 x 2000 mg myo-inositol + 2 x 200 µg folic acid per day. The mean time of use was 10.2 weeks. During this time 70% of these women had a restored ovulation, and 545 pregnancies were obtained. This means a

pregnancy rate of 15,1% of all the myo-inositol and folic acid users. It is important to note that pregnancies were achieved spontaneously. No IVF (*in vitro* fertilization) cycles patients were included in the study. In 19 cases a concomitant medication with clomiphene or dexamethasone was used. One twin pregnancy was documented. In a subgroup of 32 patients, hormonal values for testosterone, free testosterone and progesterone were analyzed before and after 12 weeks of treatment. With regard to the assessed hormonal parameters, the performed Student t-test showed that testosterone levels changed from 96,6 ng/ml to 43,3 ng/ml and progesterone from 2,1 ng/ml to 12,3 ng/ml in the mean after 12 weeks of treatment ($p < 0,05$). No relevant side effects were present among the patients (10). As a conclusion, this study could show that a new treatment option for patients with a PCOS and infertility is available. The achieved pregnancy rates are at least in an equivalent or even superior range than those reported by the use of metformin. No side effects were observed during the treatment so that a safer approach for the management of this disease could be evaluated.

In fact, a number of studies has been existing, including ours, that have demonstrated an improvement in the rates of ovulation and regularization of menstrual cycles due to the combined use of 4g myo-inositol with 400µg folic acid per day in women with PCOS. S. Gerli et al. conducted a randomized double-blind placebo-controlled trial which comprised of 92 PCOS patients – 47 of them received 400 mcg folic acid as placebo, and 45 received myo-inositol plus folic acid (4 g myo-inositol plus 400 mcg folic acid). The ovulation

Table 1.

Clinical, anthropometric and hormonal parameters before and after treatment.

Parameters	Women with PCOS (n=72)	
	Before treatment	After treatment
Weight (kg)	78,48±13,14	73,12±11,03*
BMI (kg/m²)	28,16±4,62	26,43±4,22*
% fat tissue	34,19±9,73	30,90±8,77*
Waist circumference (cm)	86,44±17,18	83,14±14,54*
Waist-to-hip ratio	0,80±0,07	0,78±0,08*
LH (IU/L)	5,87±1,16	4,89±1,09*
FSH (IU/L)	3,84±0,63	3,08±0,72
LH/FSH	2,22±0,77	1,89±0,65*
17-OH-PROG (nmol/L)	2,92±0,61	2,09±0,43*
A4 (nmol/L)	12,97±3,31	10,01±2,94*
T (nmol/L)	3,43±0,34	2,55±0,29*
PRL (IU/L)	425,18±56,63	368±49,59*

* $p < 0,05$

Table 2.

Parameters of glucose and lipid metabolism before and after treatment

Parameters	Women with PCOS (n=72)	
	Before treatment	After treatment
GLU 0' (mmol/L)	4,89±0,74	4,75±0,83
AUC glu	1112,70±251,63	1074,61±231,12
IRI 0' (µIU/ml)	21,54±11,50	19,989±10,48
AUC ins	17886,47±10250,15	15056,29±9549,21*
HOMA-IR	4,27±1,20	3,25±1,01*
TC (mmol/L)	4,68±0,83	4,75±0,79
HDL-C (mmol/L)	1,23±0,33	1,59±0,31*
TG (mmol/L)	1,38±0,62	1,32±0,68

*p<0,05

Figures 1-6. Dynamics of main clinical, metabolic and hormonal parameters before and after treatment.

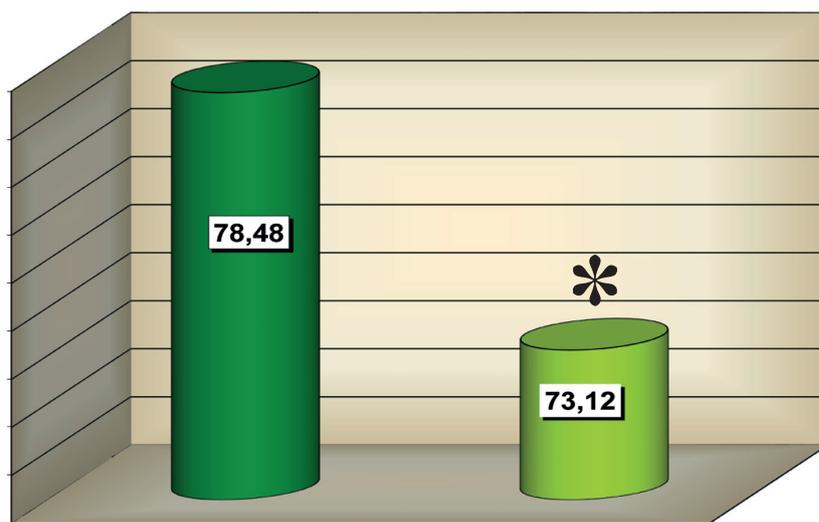
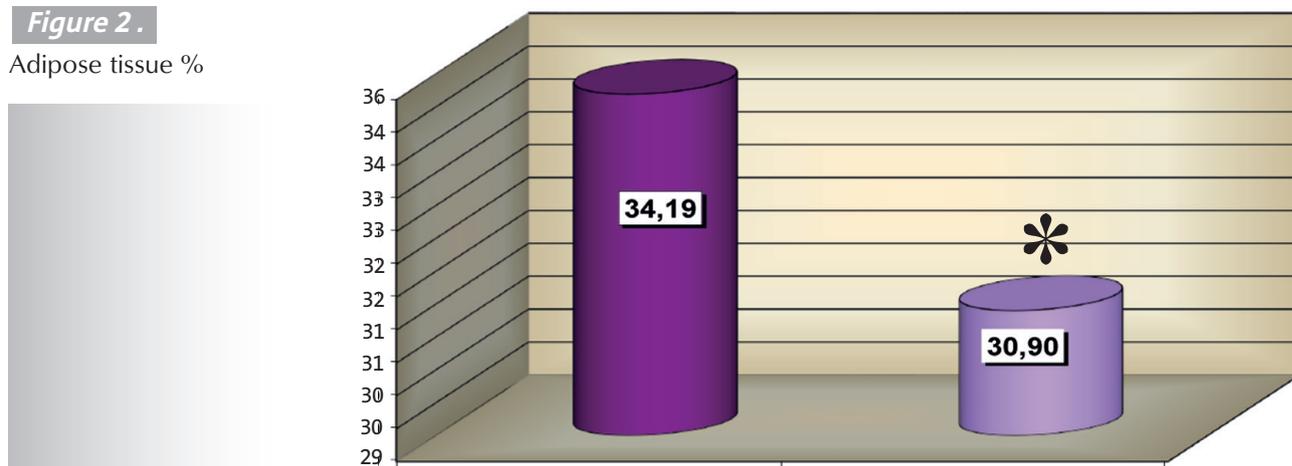


Figure 1. Weight (kg)

Figure 2.

Adipose tissue %



frequency was significantly ($P<0,01$) higher in the treated group (25%) compared with the placebo (15%), and the time to first ovulation was significantly ($P<0,05$) shorter compared with the placebo. The number of patients failing to ovulate during the placebo-treatment period was higher ($P<0,05$) in the placebo group, and the majority of ovulations were characterized by normal progesterone concentrations in both groups. The effect of myo-inositol on follicular maturation was rapid, because the E2 circulating concentration increased over the first week of treatment only in the myo-inositol group. Furthermore, a significant increase in circulating HDL-cholesterol was observed only in the myo-inositol-treated group. Interestingly, the metabolic risk factor benefits of myo-inositol treatment were not observed in the morbidly obese subgroup of patients ($BMI>37,0 \text{ kg/m}^2$). In contrast to our data, the investigators recorded no change in fasting glucose concentrations, fasting insulin, or insulin responses to glucose challenge after 14-week myo-inositol or placebo therapy. There was an inverse relationship between body mass and treatment efficacy. In fact a significant weight loss (and leptin reduction) ($P<0,01$) was recorded in the myo-inositol group, whereas the placebo group actually increased weight ($P<0,05$). These results support a beneficial effect of myo-inositol in women with oligomenorrhea and polycystic ovaries in improving ovarian function (11).

In a study of Raffone et al. (12) a comparison between the administration of myo-inositol ($2 \times 2000 \text{ g} + 200 \mu\text{g}$ per day) and metformin (1500 mg per day) in women with a PCOS was performed. The results clearly showed that the number of pregnancies was significantly higher in the myo-inositol group than in the metformin group of patients. Other studies have shown the efficacy of myo-inositol in the improvement of the fertility of PCOS patients due to its improvement of the insulin resistance of these women (13-15).

In the present study, which covered a period of 6 months, we didn't report an occurrence of pregnancy, but we demonstrated a regulation of menstrual cycles in above 2/3 of the women.

Many studies have been performed that show that the treatment with myo-inositol + folic acid in the classical dosage ($2 \times 2000 \text{ g}$ myo-inositol + $200 \mu\text{g}$ folic acid per day) leads to significant positive changes of metabolic and hormonal parameters. Similarly to our data from the comparative analysis of metabolic parameters in women with PCOS before and after treatment, Constantino et al. (16) showed in a double-blinded, placebo controlled study that myo-inositol leads to a statistically significant improvement of the blood pressure, triglycerides, cholesterol, glucose and insulin values after an 75 mg oral glucose tolerance test. These improvements were achieved after a treatment period of 16 weeks.

The evaluated hormonal values showed a significant decrease of the total and free testosterone serum levels and at the same time the progesterone levels, as a marker of ovulation, experienced a significant rise in the group that received myo-inositol. This could show that myo-inositol did not only lead to positive changes in metabolic parameters but also to a reduction of elevated androgenic values and subsequently to an improvement of skin problems such as acne or hirsutism.

E. Papaleo et al. hypothesized that the administration of an isoform of inositol (myo-inositol), belonging to the vitamin B complex, would improve the insulin-receptor activity, restoring normal ovulatory function. They conducted a study which enrolled 25 PCOS women of childbearing age with oligo- or amenorrhea. Myo-inositol combined with folic acid (Inofolic) 2 g twice a day was administered continuously. During an observation period of 6 months, ovulatory activity was monitored by ultrasound scan and hormonal profile, and the numbers of spontaneous menstrual cycles and eventually pregnancies were assessed. The results showed that 22 out of the 25 (88%) patients restored at least one spontaneous menstrual cycle during treatment, of whom 18 (72%) maintained normal ovulatory activity during the follow-up period. A total of 10 singleton pregnancies (40% of patients) were obtained. Nine clinical pregnancies were assessed with fetal heart beat at ultrasound scan. Two pregnancies evolved in spontaneous abortion. The authors concluded that myo-inositol administration could be a simple and safe treatment that was capable of restoring spontaneous ovarian activity and consequently fertility in most patients with PCOS (17).

It is believed that the supplementation of inositol, due to its ability to increase insulin sensitivity, improves the oocytes' quality and increases the number of oocytes collected after ovarian stimulation in patients undergoing IVF. A study of L. Ciotta et al. aimed to determine the effects of myo-inositol on oocyte's quality on a sample of women with PCOS. The patients were divided into two groups: patients of Group A intook 2 g of myo-inositol + $400 \mu\text{g}$ of folic acid 2 times a day, continuously for 3 months, while Group B only $400 \mu\text{g}$ of folic acid. At the end of treatment, the number of follicles of diameter $>15 \text{ mm}$, visible at ultrasound during stimulation, and the number of oocytes recovered at the time of pick-ups were found to be significantly greater in the group treated with myo-inositol, so as the average number of embryos transferred and embryo Grade G1. Significantly reduced was the average number of immature oocytes (vesicles germ and degenerated oocytes) too (18).

In terms of the aforementioned data, Z. Kamenov et al. conducted a trial that aimed to evaluate the

Figure 3.

Testosterone (T) (nmol/L)

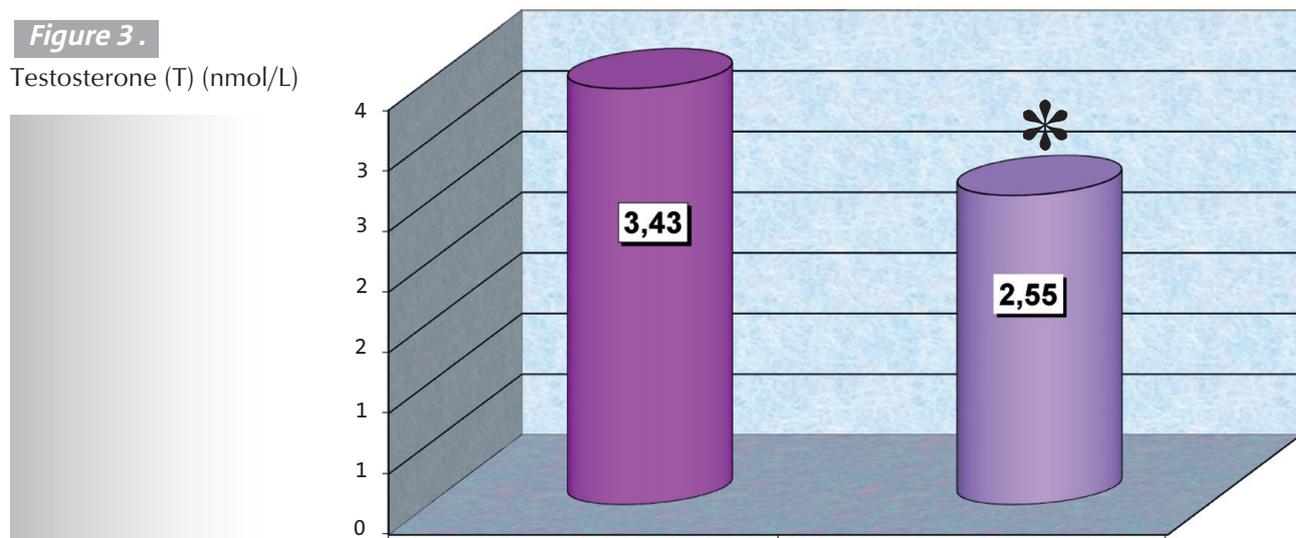


Figure 4.

Androstendione (A4) (nmol/L)

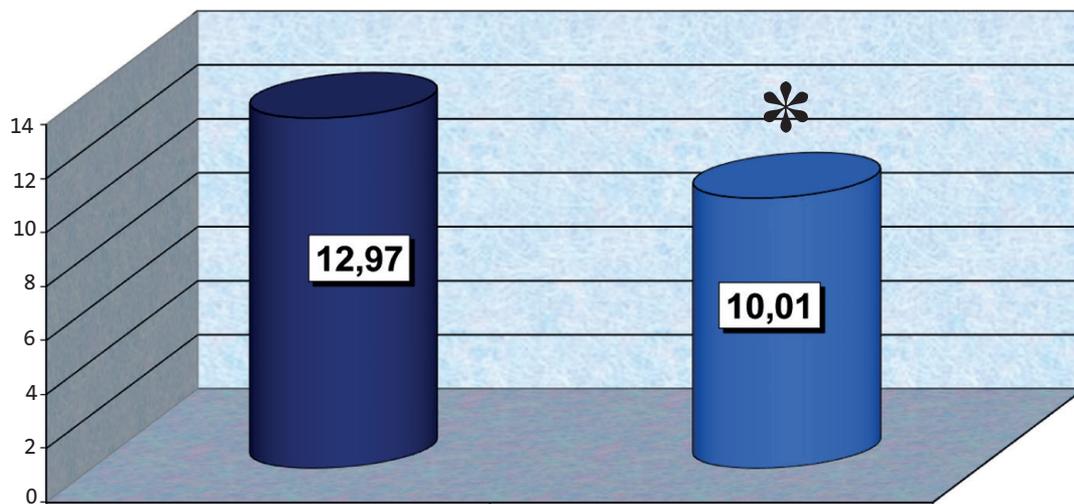


Figure 5.

LH/FSH ratio

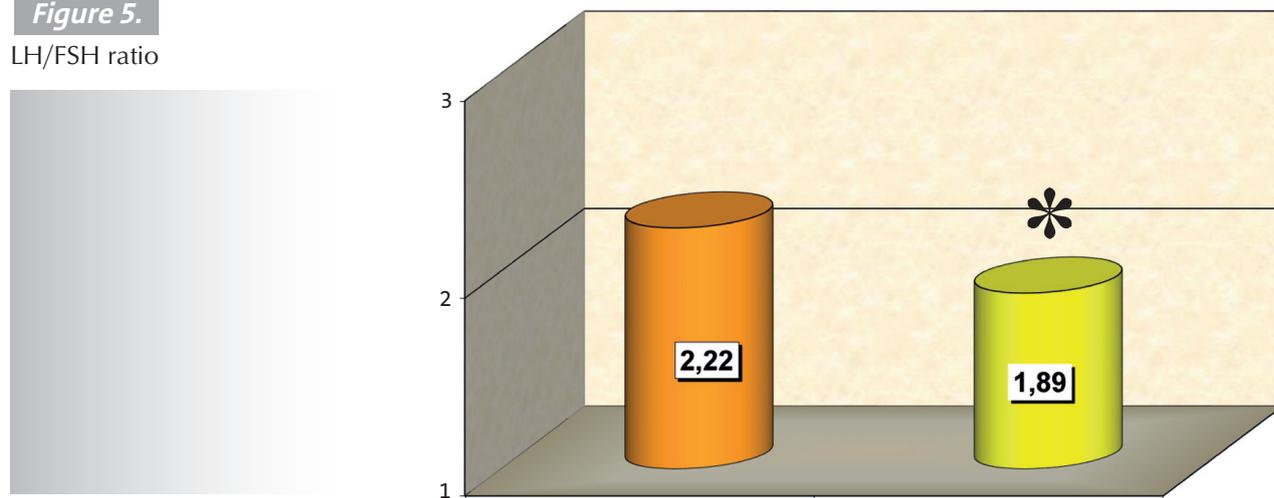
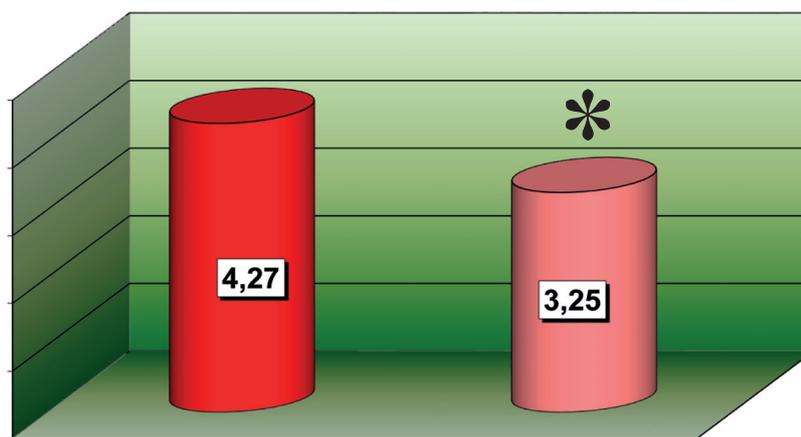


Figure 6. HOMA-index



effectiveness of myo-inositol alone or in combination with clomiphene citrate for (1) induction of ovulation and (2) pregnancy rate in anovulatory women with PCOS and proven insulin resistance. The study included 50 anovulatory PCOS patients with insulin resistance. All of them received myo-inositol during three spontaneous cycles. If patients remained anovulatory and/or no pregnancy was achieved, combination of myo-inositol and clomiphene citrate was used in the next three cycles. Ovulation and pregnancy rate, changes in BMI and HOMA-IR and the rate of adverse events were assessed. After myo-inositol treatment, ovulation was present in 29 women (61,7%) and 18 (38,3%) were resistant. Of the ovulatory women, 11 became pregnant (37,9%). Of the

18 myo-inositol resistant patients after clomiphene treatment, 13 (72,2%) ovulated. Of the 13 ovulatory women, 6 (42,6%) became pregnant. During follow-up, a reduction of body mass index and HOMA-IR was also observed. These data showed that myo-inositol treatment might ameliorate insulin resistance and body weight and improve ovarian activity in PCOS patients (19), which is consistent with our data.

In conclusion, treatment with myo-inositol in insulin resistant women with PCOS represents an effective, well-tolerated and safe therapeutic strategy to improve metabolic disorders and restore ovulation.

References

1. **Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, Filandra FA, Tsianateli TC, Spina GG, et al.** A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4006–4011.
2. **March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DI, Norman RJ, Davies MJ.** The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod* 2010; 25: 544–551.
3. **Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al.** Position statement: criteria for defining polycystic ovary

syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4237–4245.

4. **Boomsma CM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Visser GH, Fauser BC, Macklon NS.** A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2006; 12: 673–683.

5. **Himelein MJ, Thatcher SS.** Polycystic ovary syndrome and mental health: a review. *Obstet Gynecol Surv* 2006; 61:723 – 732.

6. **Baillargeon JP, Luorno MJ, Nestler JE.** Insulin sensitizers for polycystic ovary syndrome. *Clin Obstet*

Gynecol 2003; 46: 325-340.

7. **Genazzani AD, Battaglia C, Malavasi B, Strucchi C, Tortolani F, Gamba O.** Metformin administration modulates and restores luteinizing hormone spontaneous episodic secretion and ovarian function in nonobese patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81: 114-119.

8. **Croze MI, Soulage CO.** Potential role and therapeutic interests of myo-inositol in metabolic Diseases. *Biochimie* 2013; 95: 1811-1827.

9. **Hooper NM.** Glycosyl-phosphatidylinositol anchored membrane enzymes. *Clin Chim Acta* 1997; 266: 3-12.

10. **Regidor PA and Schindler AE.** Myo-inositol as a safe and alternative approach in the treatment of infertile PCOS women: a German observational study. *Int J Endocrinol* 2016 (2016), Article ID 9537632, 5 pages.

11. **Gerli S, Papaleo E, Ferrari A, Di Renzo GC.** Randomized, double blind placebo-controlled trial: effects of myo-inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS. *Gynecol Endocrinol* 2007; 23(12):700-703.

12. **Raffone E, Rizzo P, Benedetto V.** Insulin sensitizer agents alone and in co-treatment with r-FSH for ovulation induction in PCOS women. *Gynecol Endocrinol* 2010; 26: 275-280.

13. **Genazzani AD, Prati A, Santagni S, Ricchieri F, Chierchia E, Rattighieri E, et al.** Differential insulin response to myo-inositol administration in obese polycystic ovary syndrome patients. *Gynecol Endocrinol* 2012; 28: 969-973.

14. **Morgante G, Orvieto R, Di Sabatino A, Musacchio MC, De Leo V.** The role of inositol supplementation in patients with polycystic ovary syndrome, with insulin resistance, undergoing the low-dose gonadotropin ovulation induction regimen. *Fertil Steril* 2011; 95: 2642-2644.

15. **Sun TH, Heimark DB, Nguyen T, Nadler JL, Larner J.** Both myo-inositol to chiro-inositol epimerase activities and chiro-inositol to myo-inositol ratios are decreased in tissues of GK type 2 diabetic rats compared to Wistar controls. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 293: 1092-1098.

16. **Constantino D, Minozzi G, Minozzi F, Guaraldi C.** Metabolic and hormonal effects of myo inositol in women with polycystic ovary syndrome: a double-blind trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2009; 13: 105-110.

17. **Papaleo E, Unfer V, Baillargeon JP, De Santis L, Fusi F, Brigante C, et al.** Myo-inositol in patients with polycystic ovary syndrome: a novel method for ovulation induction. *Minerva Ginecol* 2010; 62(6): 525-531.

18. **Ciotta L, Stracquadanio M, Pagano I, Carbonaro A, Palumbo M, Gulino F.** Effects of inositol on oocyte quality in patients affected with polycystic ovary syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011; 15(5): 509-514.

19. **Kamenov Z, Kolarov G, Gateva A, Carlomagno G, Genazzani AD.** Ovulation induction with myo-inositol alone and in combination with clomiphene citrate in polycystic ovarian syndrome patients with insulin resistance. *Gynecol Endocrinol* 2015; 31(2): 131-135.



Българско Дружество по Ендокринология (БДЕ)

СЪОБЩЕНИЕ

Напомняме на нашите колеги-членове на БДЕ:

1 Да преведат по банковата сметка на БДЕ годишния си членски внос за 2020 г. – 50 лева и за 2021 г. – 50 лева или общо 100 лв.

(в членския внос е включен и годишният абонамент за сп. Ендокринология за 2020 и 2021 година)

Банкова сметка на която да се направи преводът е:

Булбанк, IBAN – BG06UNCR76301076254999

за БДЕ членски внос за 2020 и 2021 г. от (име, фамилия)

Размер на Членския внос за Сдружението, съгласно Решение на Общото събрание на БДЕ от 2007 г:

✓ 50,00 лв. за специалист (30,00 лв. се превеждат на сп. Ендокринология и 20,00 лв. остават в БДЕ)

✓ 25,00 лв. за специализант/докторант (15,00 лв. се превеждат на сп. Ендокринология и 10,00 лв. остават в БДЕ).

2 Колегите, които са променили адресната си регистрация, да изпратят най-подробна информация с актуален адрес за получаване на сп. Ендокринология, вкл. пощенски код на селището, жк ..., блок ..., етаж ..., апартамент ..., име ...
на e-mail: anmarbor@abv.bg - проф. Борисова

3 Специализантите, които успешно са положили държавния изпит по ендокринология, да сканират и изпратят сканираната си диплома, за да бъдат пререгистрирани като ендокринолози в базата-данни на БДЕ.

С това съществено се променя статутът им.

4 Има нови специализанти по ендокринология, които не са членове на БДЕ, но желаят да получават сп. Ендокринология.

Редът за оформяне на членство е следният:

а) Влиза се в Интернет страницата на БДЕ – www.endo-bg.com, с бутон Регистрация се изважда Регистрационна карта, която се попълва най-подробно в Word формат, съхранява се и се изпраща. Така най-лесно информацията се въвежда в базата-данни на БДЕ.

б) Вторият документ е писмо-уверение от началника на Клиниката/Отделението, където специализират, или от Управителя на лечебното заведение. Така се удостоверява административно началото на специализацията по ендокринология.

в) След потвърдена редовна регистрация

се прави банков превод на членски внос от 25,00 лв. за съответната календарна година по посочената банкова сметка.

Българско Дружество по Ендокринология (БДЕ)

Българско дружество по ендокринология *Bulgarian Society of Endocrinology*

Списание
ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ISSN 1310-8131

Journal
ENDOCRINOLOGIA ISSN 1310-8131

Адрес на редакционната колегия:

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

Editorial Board address for correspondence:

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

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

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

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

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

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

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

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

Структурата на статиите трябва да отговаря на следните изисквания:

Титулна страница

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

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

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

Резюме

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

Основен текст

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

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

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

Title page

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

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

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

Abstract

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

Main text

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

Tables and figures

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

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

Таблицы и илюстрации

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

Книгопис

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

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

References

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

Examples

Reference to a journal article:

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

If the original cited paper is in Bulgarian:

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

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

Примери:

Статия от списание:

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

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

Глава (раздел) от книга:

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

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

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

References to a book chapter:

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

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

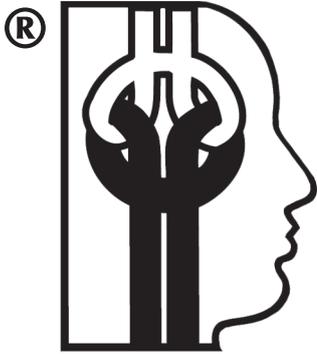
Address for sending the manuscripts and other editorial correspondence

Editorial Board Address for Correspondence:

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

Адрес на редакционната колегия:

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



ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGIA

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

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

Главен редактор

Проф. г-р Мария ОРБЕЦОВА, гм

Редактор на английския текст

Джеф ТОМАС

Отговорен редактор

Румен Нинов

© **Първа корица и графичен дизайн**

Румен НИНОВ

Editor-in-chief

Prof. Maria ORBETZOVA, MD PhD

English language editor

Jeff THOMAS

Art director

Rumen NINOV

© **Cover&Design**

Rumen NINOV

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

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

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

- SCOPUS Elsevier
Bibliographic Databases
(2001-2017)
- EMBASE
- Bulgarian Citation Index
(since 1996)
- EBSCO
(since 2019)

Адрес на редакцията:

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

Editorial Board address for correspondence:

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