



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

Ендокринология

Endocrinologia

Българско дружество по ендокринология

- Прогностични фактори за ремисия след медикаментозно лечение на Базедова болест
Prognostic Factors for Remission after Antithyroid Drug Treatment of Graves` Disease
- Кожната автофлуоресценция – показател за метаболитна памет при пациенти със захарен диабет
Skin Autofluorescence – a Marker of Metabolic Memory in Patients with Diabetes Mellitus
- Минерална обмяна, електролити и захарен диабет тип 2
Mineral Metabolism, Electrolytes and Diabetes Mellitus Type 2
- Коя е причината за дефицит на витамин D – известните рискови фактори, сезонната динамика или неприемането му?
What is the Cause of Vitamin D Deficiency – Known Risk Factors, Seasonal Dynamics or not Taking it?

4/2023

Bulgarian Society of Endocrinology



ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGIA

Одобрено за печат 28 януари 2024

Главен редактор проф. М. ОРБЕЦОВА

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 (Нюкасъл 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., Шинков, Александър Д., Ковачева, Русанка Д.**
Прогностични фактори за ремисия след медикаментозно лечение на Базедова болест 141

- **Хаджиева, Елица Г., Бояджиева, Мила Б.**
Кожната автофлуоресценция – показател за метаболитна памет при пациенти със захарен диабет 153

- **Енев, Иван Г.**
Минерална обмяна, електролити и захарен диабет тип 2 162

Оригинални статии

- **Борисова, Анна-Мария И., Моллова, Екатерина В., Влахов, Йордан Д., Трифонова, Бояна Ц., Мекова, Ралица В.**
Коя е причината за дефицит на витамин D – известните рискови фактори, сезонната динамика или неприемането му? 178

Journal **Endocrinologia** volume XXVIII, number 4/2023

Contents**Reviews**

- **Lilova Lora V., Shinkov, Alexander D., Kovatcheva Roussanka D.**
Prognostic Factors for Remission after Antithyroid Drug Treatment of Graves` Disease 141

- **Hadzhieva, Elitsa G., Boyadzhieva, Mila B.**
Skin Autofluorescence – a Marker of Metabolic Memory in Patients with Diabetes Mellitus 153

- **Enev, Ivan G.**
Mineral Metabolism, Electrolytes and Diabetes Mellitus Type 2 162

Original articles

- **Borisova, Anna-Maria I., Mollova, Ekaterina V., Vlahov, Yordan D., Trifonova, Boiana T., Mekova, Ralica V.**
What is the Cause of Vitamin D Deficiency – Known Risk Factors, Seasonal Dynamics or not Taking it? 184



Прогностични фактори за ремисия след медикаментозно лечение на Базедова болест

Лилова, Лора В., Шинков, Александър Д., Ковачева, Русанка Д.

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

Постъпване: 22. 08. 2023 / Приемане: 10. 09. 2023

Prognostic Factors for Remission after Antithyroid Drug Treatment of Graves` Disease

Lilova Lora V., Shinkov, Alexander D., 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: 22. 08. 2023 / Accepted: 10. 09. 2023

Резюме

Базедовата болест (ББ) е органоспецифично аутоимунно заболяване, засягащо щитовидната жлеза, и най-честата причина за хипертиреозидизъм. Основна роля в патогенезата играят циркулиращи аутоантитела, насочени към TSH-рецептора (TSHR) и оказващи стимулиращ ефект върху синтеза и секрецията на тиреоидни хормони.

Клиничните прояви на заболяването са разнообразни и вариращи по тежест, като доминираща е симптоматиката от страна на сърдечно-съдовата, скелетно-мускулната и нервната системи. Навременното диагностициране и правилното лечение са от изключително важно значение, тъй като е доказано, че нелекуваният хипертиреозидизъм води до повишена заболяемост и смъртност, дължащи се основно на сърдечно-съдови усложнения.

Утвърдените методи за лечение са три – тиреостатици, радиойодтерапия и хирургично лечение. Понастоящем най-широко приложение в клиничната практика намира тирео-

Abstract

Graves` disease (GD) is an organ-specific autoimmune disease affecting the thyroid gland and is the most common cause of hyperthyroidism. Circulating autoantibodies directed to the TSH-receptor (TSHR) play a key role in the pathogenesis, exerting a stimulating effect on the synthesis and secretion of thyroid hormones. The clinical manifestations of the disease are diverse and vary in severity, with cardiovascular, musculoskeletal, and nervous system symptoms being predominant. Timely diagnosis and appropriate treatment are crucial, as untreated hyperthyroidism is associated with increased morbidity and mortality due to cardiac complications. There are three established methods of treatment for GD – anti-thyroid drugs (ATDs), radioactive iodine (RAI) and surgery. Currently, ATDs are used as a first-line therapy due to their availability and rapid therapeutic effect without destroying the thyroid gland. Their main drawback is the relatively high relapse rate, which is linked to different

статичната терапия поради възможността за бързо нормализиране на хормоналните отклонения, без деструкция на тиреоидния паренхим. Съществен недостатък е сравнително високата честота на рецидиви след преустановяване на употребата им, която се асоциира с разнообразни рискови фактори – генетични и клинични характеристики, продължителност на терапията, фактори на околната среда. Тъй като отговорът към терапията е индивидуален и непредсказуем, е необходимо задълбочено да се познават факторите, оказващи влияние върху хода на заболяването и дългосрочната прогноза. Комплексната им оценка би подпомогнала ранното разпознаване на пациентите, при които конвенционалното тиреостатично лечение не би било ефективно.

Ключови думи:

Базедова болест (ББ), тиреостатици, ремисия, прогностични фактори

factors including genetic, behavioral and environmental influences, treatment duration. Therefore, it is necessary to investigate the factors that influence the course of the disease and the treatment. That knowledge might permit the identification of the subjects with high risk of relapse, for whom ATD therapy may not be effective in the long term.

Key words:

Graves` disease (GD), antithyroid drugs (ATDs), remission, prognostic factors

Въведение

Базедовата болест (ББ) е едно от най-честите аутоимунни заболявания и водеща причина за хипертиреозидизъм, с честота около 2-3% в общата популация и обичайна изява между втора и четвърта декада от живота. Генезата на заболяването е многокомпонентна, като в нея съучастват генетични и епигенетични фактори и комплексни имунни механизми. Патогномонични за ББ са група аутоантитела, насочени към TSH-рецептора (TSHR) и в частност стимулиращите такива (TSAб). Свързвайки се към TSHR, те стимулират синтеза и секрецията на тироксин (T_4) и трийодтиронин (T_3), както и клетъчния растеж.

Клиничните прояви, израз на настъпилата тиреотоксикоза, са различни по тежест и засягат почти всички органи и системи. Известно е, че липсата на лечение или неоптимально такова, водят до повишена сърдечно-съдова заболеваемост и смъртност, остеопороза, намалено качество на живот, невропсихични нарушения. При част от пациентите се развиват и екстратиреоидни усложнения, най-сериозното от които е тиреоид-асоциирана офталмопатия (ТАО), чиято изява и прогноза са

тясно обвързани с тиреоидната дисфункция (1). На база на изложеното дотук, ясно се откроява значимостта на възстановяването и подържането на стабилно еутиреоидно състояние като първична цел на лечението.

Настоящите терапевтични възможности не таргетират патогенетичните звена, отговорни за аутоимунния процес. Тиреостатиците като средство на първи избор, се отличават с добра поносимост, ниска честота на сериозни странични реакции, бързо настъпващ терапевтичен ефект, като се избягват недостатъците на дефинитивните методи (облъчване, инвазивност, доживотно заместително лечение с левотироксин) (2). Освен това, те упражняват директни и индиректни (чрез нормализиране на тиреоидната функция) имunosупресивни ефекти. Основният проблем е високата честота на рецидиви след преустановяването им, която се наблюдава в около 50% от случаите. Установено е, че рецидивите най-често настъпват в първите четири години след прекратяване на тиреостатичното лечение (>90%) (3). Смята, се че след този период прогнозата значително се подобрява, но в крайна сметка дългосрочна ремисия настъпва при една трета от пациентите (4).

Възможността за прогнозиране на клиничния ход на заболяването и индивидуалния отговор към тиреостатично лечение, би подпомогнало избора на подходяща терапевтична стратегия, както и продължителността на лечение.

Патогенеза

Съществена роля в патогенезата на ББ играе нарушението на имунен толеранс към собствената щитовидна жлеза (ЩЖ), посредством многофакторен процес и генетично предразположени индивиди (5). Основният автоантиген, към който е насочена имунната атака, е TSHR – трансмембранен гликопротеин, отнасящ се към G-протеин-свързаните рецептори. Същият е разположен върху повърхността на тиреоцита и се състои от две субединици (алфа- и бета). При нормални условия, свързването на TSH към рецептора води до активиране на аденилат-циклазната система и продукция на цикличен аденозин монофосфат (цАМФ), с последваща стимулация на тиреоидната хормонсинтеза и секреция и клетъчната пролиферация. Специфично за ББ е образуването на циркулиращи автоантитела от клас IgG – TSH-рецепторни антитела (TRAb), характеризирани се с висок афинитет на свързване към рецептора, което не позволява свързването на TSH (6). По тази причина се означават и с термина TBII (thyrotropin-binding inhibitory immunoglobulin). TRAb са хетерогенна група, включваща стимулиращи (thyroid-stimulating antibodies – TSAb), блокиращи (thyroid-blocking antibodies – TBAb) и неутрални антитела. TSAb се откриват в циркулацията на над 90% от пациентите с новодиагностицирана ББ, имат основно значение за развитието на заболяването и екстратиреоидните му усложнения. В редки случаи е възможно болестта да се изяви с хипотиреоидизъм поради наличието на блокиращи антитела, инхибиращи свързването на TSH. Ролята на неутралните антитела е недостатъчно проучена, но се смята, че присъствието им не повлиява хормон-рецепторното взаимодействие и реализирането на сигналната каскада (6,7).

В противовес на схващанията, че ББ е Th2-медирано заболяване, скорошни проучвания сочат, че в ранните етапи на заболяването преобладава клетъчният имунен отговор, ръководен от Th1-лимфоцитите и продуцираните от тях цитокини (IFN- γ , TNF- α).

Това схващане се подкрепя от факта, че TSAb принадлежат към подклас IgG1, характерен за Th1-зависимите имунни феномени при хората (8). В хода на аутоимунния процес настъпва „превключване“ в Т-хелперния и цитокиновия профил (9). В първата фаза антиген-презентиращите клетки (АПК) и проинфламаторните цитокини стимулират секрецията на хемокини от тиреоцитите (напр. CXCL10) с последващо въвличане на Т-хелперните лимфоцити (Th). Те от своя страна, взаимодействат с В-клетките и индуцират антитялообразуване. Втората, неактивна фаза на заболяването, се медира от Th2 анти-инфламаторните цитокини (IL-4, IL-5, IL-10), които потискат Th1-имунния отговор. Проучване на Yoshihisa и съпр. демонстрира, че приложението на тиреостатици ускорява преминаването от Th1 към Th2 фаза, кореспондиращо със стихващата имунологична активност (10). По този начин, балансът между Th1 и Th2-лимфоцитите се оказва ключов за еволюцията на заболяването.

Особености на тиреостатичното лечение

Според актуалните препоръки, възможностите за лечение на ББ са три – медикаментозна терапия с тиреостатици, хирургично лечение (тиреоидектомия) и лечение с радиоактивен йод (^{131}I) (11). Спонтанна ремисия на заболяването е възможна в малък процент от случаите (пог 20%). Напоследък се отдава все по-голямо значение на активното участие на пациента във вземането на информирано решение относно терапията. Този процес включва комплексна оценка на състоянието, придружаващите заболявания, наличие/отсъствие на ТАО, рискови фактори, както и детайлно пояснение на ползите и рисковете на всеки от използваните методи (11). Тиреостатиците са утвърдени като средство на първи избор в европейските държави. През последното десетилетие се регистрира нарастваща употреба в САЩ, водеща до изместване на радиоiodлечението като терапия на втори избор (12). Използваните в клиничната практика медикаменти са пропилтиоурацил (ПТУ), метилмеркаптоимидал (ММИ) и карбимазол, който се декарбоксилира в черния дроб до своя активния метаболит ММИ. Тиреостатиците упражняват своите ефекти посредством инхибиране на ензима тиреоидна пероксидаза (ТРО).

ТРО катализира няколко ключови процеса в синтеза на тиреоидни хормони – окисление на йодид до йодни атоми, последващото им включване в тиреоглобулина (органификация) и ковалентно свързване с тирозинови остатъци за образване на моноидтирозин (МИТ) и диидтирозин (ДИТ). Последните, чрез свързването си формират T_3 и T_4 . ПТУ се отличава с допълнителен ефект върху ензима дейодиназа тип 1 ($5'$ -дейодиназа, Д1), който осъществява периферната конверсия на T_4 в T_3 . Активността на Д1 е силно повишена при хипертиреозидизъм, което е причина за високите нива на T_3 в циркулацията. ММИ не упражнява ефект върху Д1. Тъй като тиреоцитите не повлияват нивата на образваните вече хормони, както и тяхната секреция, началният терапевтичен ефект се проявява няколко дни след започване на лечението.

Съществуват два режима на тиреостатично лечение – „титриращ“, при който терапията се провежда само с тиреостатик в най-ниската ефективна доза, и „block & replace“ – комбинация от по-висока доза тиреостатик и левотироксин (LT_4) (13). До момента липсват доказателства за преимущество на единия режим пред другия по отношение на дългосрочна ремисия. Предполага се, че комбинираното приложение на тиреостатик и LT_4 е свързано с по-малко флуктуации в хормоналните нива и позволява проследяване на пациентите на по-дълъг интервал (14). Оптималната продължителност на лечение е строго индивидуална, но съгласно Американската и Европейска Тиреоидни асоциации препоръчаният период е средно 12-18 месеца (11,15). Последващата преценка на поведението се определя от нивата на TRAb и TSH, тъй като се смята, че нормализирането им корелира с по-висок шанс за ремисия (11). При пациентите с недоволовими TRAb е възможно преустановяване на терапията, докато при персистиращи високи титри на TRAb следва да се обсъди дефинитивно лечение. Алтернатива е продължителна нискодозова тиреостатична терапия.

Вариабилният ход на заболяването, както и значителната честота на рецидиви обуславят необходимостта от надеждни прогностични маркери, които да подпомогнат ранното идентифициране на високорисковите за рецидив пациенти.

Фактори, повлияващи еволюцията на ББ

Възраст и пол

ББ се среща значително по-често сред жените, отколкото сред мъжете (5-10:1), като различия се наблюдават в тежестта и протичането, както и отговора към лечение. Една от причините за това е по-високата честота на аутоимунни заболявания сред женския пол (16). Натрупаните до момента данни показват, че влиянието на пола върху аутоимунитета се осъществява чрез взаимодействие на генетични и хормонални фактори (17). Половите хормони повлияват имунните процеси в противоположни посоки – естрогените, в частност 17- β естрадиол (E2) стимулират хуморалния имунитет, докато тестостеронът (Т) и прогестеронът действат като имunosупресори (18). Ефектите на половите стероидзависят както от концентрацията им, така и от типа на таргетната клетка и съответния рецептор. Високи естрогенови нива индуцират Th2 имунен отговор чрез активация на регулаторни Т-хелпери (Treg) и продукция на антиинфламаторни цитокини – трансформиращ растежен фактор бета (TGF- β), интерлевкини 4 и 10 (IL-4, IL-10) (19). В ниски концентрации E2 стимулира секрецията на проинфламаторни цитокини – тумор-некротизиращ фактор алфа (TNF- α); интерферон гама (IFN- γ), IL-1 β . Ефектът на E2 върху В-лимфоцитите обаче е дозозависим, поради което увеличена продукция на антитела се установява както при високи, така и при ниски концентрации (20). Флуктуациите в нивата на половите хормони биха могли да обяснят високата честота на изява или влошаване на аутоимунните заболявания в периоди на хормонален дисбаланс, каквито са бременността, постпараталният период и пубертетът. Скорошно проучване на Cheng и сътр. установява възможно взаимодействие между половите стероиди и В-клетъчния активиращ фактор (B-cell-Activating factor, BAFF) в патогенезата на ББ (21). BAFF стимулира узряването и диференциацията на В-лимфоцитите. Смята се, че повишената му активност е от важно значение за изявата на рецидив аутоимунни заболявания, в това число и ББ. В цитираното проучване се акцентира върху ролята на естрогените да модулират експресията на BAFF, чиито плазмени нива са повишени при засегнатите пациенти и значимо намаляват след тиреостатично лечение (22).

Генетичната теория за аутоимунитета

се базира на свръхекспресията на X-свързани гени, обвързани с имунитета (23). Наличието на персистиращи фетални стволови клетки в майчиния организъм – феномен, известен като фетално-майчин микрохимеризъм, би могъл да обясни по-високата честота на аутоимунни заболявания сред женския пол. Потенциална връзка между микрохимеризма и тиреоидния аутоимунитет е установена в няколко проучвания, показващи значимо по-висока честота на фетални клетки в кръвта и ЩЖ на пациенти с тиреоидит на Хашимото (ТХ) и ББ спрямо здрави контроли и лица с ногозна струма (24–26). Към момента не са известни механизмите, по които настъпва активация на тези клетки. Необходими са допълнителни изследвания, които да обяснят клиничното значение на по-високото им разпространение при аутоимунните тиреоидни заболявания.

Макар и по-рядко засегнат, мъжкият пол се свързва с по-тежко протичане на заболяването и по-висока честота на рецидиви. Авторите на едно ретроспективно проучване, включващо 231 пациенти, лекувани с тиреостатици в продължение на 18 месеца и проследени за период от 5 години, докладват значимо по-висока честота на ремисия сред пациентите от женски пол (59,1% vs. 36,0%) (27). Възможните обяснения на този факт са по-големият обем на ЩЖ и по-често наблюдаваната фамиленост за тиреоидна патология сред лекуваните мъже в описаната кохорта. Сходни са резултатите от друго ретроспективно проучване сред 536 пациенти с новодиагностицирана ББ, които показват, че мъжкият пол се асоциира с по-тежка форма на хипертиреоидизъм при изявата и с неуспех от медикаментозно лечение (28).

Възрастта на изява на ББ също намира отражение върху протичането и прогнозата на заболяването. В млада възраст клиничните прояви са по-изразени по тежест, а отговорът към тиреостатична терапия – по-слаб, което обуславя и по-голяма продължителност на лечението (28). Предполагаемите причини за това са намаляващи серумни нива на fT_3 и fT_4 и периферна конверсия на fT_4 до fT_3 в хода на стареенето (29). Друга хипотеза гласи, че при пациентите в напреднала възраст е намалял отговорът на тиреоидитите към нивата на TRAb, което определя и по-дискретната клинична симптоматика (30).

Тютюнопушене

Тютюнопушенето е сред рисковите фактори както за изява на ББ, така и за протрахи-

рано протичане и висока честота на рецидиви след тиреостатично лечение (31). Резултатите от множество проучвания недвусмислено доказват, че при бивши пушачи и непушачи шансът за дългосрочна ремисия е значимо по-голям спрямо настоящи (32). Освен това, както активното, така и пасивното тютюнопушене играят важна роля за възникване и прогресия на ТАО и неоптимална ефективност на имunosупресивната терапия. Мултицентрово проспективно проучване сравнява влиянието на тютюнопушенето върху клиничния ход на заболяването, нивата на TRAb и честотата на рецидиви в рамките на две години след спиране на тиреостатичното лечение (33). Наблюдавани са значимо по-висока честота на рецидиви и по-високи титри на TRAb сред пушачи. Доказва се, че тютюнопушенето е независим предиктор за настъпване на рецидив, независимо от позитивността на антителата, като възможните механизми за това са няколко. Установено е, че някои от компонентите на тютюневия дим интерферират с функцията на ЩЖ (34). Пушачите имат по-високи нива на тиоцианат (SCN) спрямо непушачи. SCN е конкурентен инхибитор на натриево-йодния симпортер (NIS) и потиска захващането на йод в ЩЖ, намалявайки субстрата за производство на T_3 и T_4 (35). Никотинът и бензипиренът увеличават синаптикусовата нервна активност (36). Проучвана е и връзката между тютюнопушенето и имунната система, с противоречиви резултати. Една от хипотезите допуска повлияване на антиген-презентиращите клетки, напр. дендритните клетки (ДК) с увреждане на функциите им, водещо до нарушено взаимодействие с Т-лимфоцитите и инициация на първичния имунен отговор (37). Shirazi и Guinet докладват намалена продукция на анти-инфламаторни цитокини (IL-10, IL-12) от ДК в резултат на експозицията им на никотин (37). Тези данни позволяват да се допусне многокомпонентно въздействие на тютюнопушенето, включващо директни и индиректни ефекти. По тази причина преустановяването му се явява първостепенна мярка, тъй като доказано благоприятства прогнозата на ББ и намалява риска за изява и влошаване на ТАО.

Обем на щитовидната жлеза

Увеличената по размери щитовидна жлеза е един от основните компоненти на ББ и често служи като определящ фактор за терапевтичния подход. Множество проучвания сочат, че по-големият обем на ЩЖ (гуша ≥ 11 cm. по

класификацията на СЗО) е свързан с неуспех на тиреостатичната терапия и необходимост от дефинитивно лечение (38-40). Vitti и сътр. определят обем на жлезата над 40 мл като рисков фактор за настъпване на рецидив (38). Значение за прогнозата има не само изходната оценка на струмата, но също динамиката в хода на лечението и актуалният обем при преустановяване на медикаментозната терапия. В проучване на български колектив, включващо 120 пациенти, лекувани с тиреостатици 12-18 месеца и проследени 15-48 месеца, се докладва значима промяна в обема на ЩЖ в хода на тиреостатично лечение (41). В случаите на рецидив е наблюдавано нарастване на изходния обем в хода на терапията, докато при пациентите постигнали терапевтична ремисия е регистрирана прогресивна редукция на обема на ЩЖ. Ето защо този параметър следва да бъде включен в комплексната оценка на пациентите с ББ и би могъл съществено да повлияе на терапевтичната стратегия.

Хормонални показатели

Тежестта на хипертиреозидизма при изявта изглежда има отношение към еволюцията на заболяването. В ранните етапи се наблюдават значително повишени нива на T_3 вследствие на по-високата активност на дейодиназа тип 1. Няколко автори посочват високите изходни нива на T_3 и съотношението T_3/T_4 като рисков фактор за неуспех от тиреостатичното лечение (28, 30,31). Според други, високото съотношение T_3/T_4 при преустановяване на терапията е независим предиктор за релапс след постигната първоначална ремисия (44). Предполага се, че лечението на тези пациенти изисква по-висока доза на тиреостатика и по-продължителен период, надвишаващ 12-18 месеца.

TSH се нормализира значително по-късно от периферните хормони в хода на терапията и при някои пациенти това може да отнеме месеци. Съгласно препоръките на АТА, нивата на TSH трябва да бъдат в референтни граници преди лечението да бъде прекратено (12). Причината е наблюдаваната по-висока честота на рецидиви при пациенти с трайно потиснат TSH (39,45). Авторите на четиригодишно проспективно проучване, включващо 306 пациенти, лекувани с тиреостатици, откриват значимо по-ниски стойности на TSH сред пациентите с рецидив на хипертиреозидизъм спрямо тези, които са постигнали ремисия (39). Препоръчва се рутинно проследяване на нивата на TSH и продължаване на лечението до нормализирането им.

Антителен профил

Измерването на TRAb има определящо диагностично, но и прогностично значение. Проследяването на нивата им служи за мониториране на тиреостатичното лечение, като трайното им негативиране е утвърден предиктор за постигната имунологична ремисия. Смята се, че по-високите изходни титри на TRAb отразяват по-тежко имунно нарушение (40). Такива случаи се свързват с протрахирано протичане, висока честота на рецидиви и необходимост от дефинитивно лечение (46). Значение имат не само изходните нива на антителата, но и тяхната динамика в хода на проследяването. В рамките на 5-годишно проспективно рандомизирано проучване Laurberg и сътр. изследват промените в нивата на TRAb при използване на трите метода на лечение - 18-месечна тиреостатична терапия, субтотална тиреоидектомия и радиойодтерапия (47). Регистрирано е постепенно спадане на TRAb с последващо негативиране при 50-60% от пациентите в първите две групи в рамките на една година след лечението. В третата терапевтична група очаквано се регистрира нарастване на имунологичната активност непосредствено след радиойодтерапията, последвана от плавно спадане. Авторите на проучването установяват, че при пациентите от тази група значимо по-рядко се постига негативиране на TRAb. Друг изследователски колектив предлага прогнозиране на шанса за ремисия посредством нивата на TRAb на шести месец от лечението и процентната разлика между изходните стойности и измерените на шести месец, както и при преустановяване на лечението (48). Резултатите от това 10-годишно проучване показват, че спад над 50% има добра предиктивна стойност (чувствителност 55% и 57%, специфичност 79,1% и 83,3%, съответно за стойностите на шести месец и при спиране на лечението).

Bandai и сътр. провеждат ретроспективно проучване, включващо 569 пациенти с новодиагностицирана ББ, лекувани с тиреостатици (37). Те изследват флукуациите в нивата на TRAb в рамките на 8-годишен период, като описват три типа тенденции - негативиране (последователно изчезване от серума), „флукуиращ“ ход (повишаване след като веднъж са били негативни), „тлеещ“ тип (остават положителни повече от 5 години). Данните показват, че средният период, необходим за първоначално изчезване на антителата от серума е 18 месеца, което съответства на

препоръчителния период на лечение. По-нататъшното проследяване показва повторна поява в серума и покачване на TRAb в приблизително половината от случаите (47,8%), отговарящо на „флукутираща“ имунологична активност. Авторите съветват предприемане на дефинитивно лечение в случаите на „флукутиращ“ и „тлеец“ ход на автоимунния процес. Възможността за повторна поява на антителата в серума след постигната ремисия, както и случаите на рецидиви при недоловими антитела в серума, поставят под въпрос надеждността на този показател. Смята се, че изследването на TSAб има по-висока чувствителност и специфичност поради водещата им роля в патогенезата на ББ (50–52). Kahaly и сътр. установяват зависимост между нивата на TSAб и тежестта на хипертиреозидизма и отбелязват превъзходството на TSAб спрямо TRAb по отношение на отговора към терапията, прогресията на заболяването и достигането на терапевтична ремисия (53). Понастоящем употребата им в клиничната практика е ограничена, поради необходимостта от биологични методи за изследване, както и скъпоструваща апаратура и реактиви за количествено измерване.

Резултатите от проучванията, изследващи евентуалната роля на антитиреоглобулиновите (ТАТ) и анти-тиреопероксидазни (аТРО) антитела за протичането на ББ, показват противоречиви резултати. От една страна, е възможно съчетанието на двете автоимунни заболявания (ББ и ТХ) в един пациент, с наличие на позитивни TRAb, ТАТ и аТРО като израз на имунна атака към различни тиреоидни антигени (54). Ретроспективно рандомизирано проучване на Schott и сътр. сред 131 пациенти установява, че изследването на ТРО шест месеца след започване на тиреостатично лечение, има спомагателна роля за прогнозиране на рецидив при умерено повишени нива на TRAb (6-10 IU/l) (55). Авторите откриват значимо по-високи титри на ТРО в групата на пациентите с рецидив на заболяването. Напълно противоположни са резултатите на две проучвания, показващи по-ниска честота на рецидиви сред пациенти с високи ТАТ и аТРО (56,57). Към момента не се препоръчва рутинното им проследяване поради липса на доказани ползи.

Тиреоид асоциирана офталмопатия (ТАО)

ТАО е най-честото екстратиреоидно усложнение на ББ, което засяга около 30% от пациентите. Както хипер- така и хипотиреоидизмът съществено влошават очната симптоматика и водят до прогресия на ТАО, поради което оптималният хормонален контрол е от първостепенно значение. Рецидивите на тиреоидното заболяване също имат отношение към прогнозата на очното засягане. Тиреостатичната терапия и тиреоидектомията не повлияват естествения ход на ТАО, за разлика от радиоiodлечението, което е рисков фактор за нейната изява или влошаване. Според редица проучвания наличието на офталмопатия се свързва с по-малка вероятност за постигане на ремисия след тиреостатично лечение. Едно ретроспективно проучване сред 158 пациенти, лекувани с тиреостази, оценява риска от рецидив, като ги разделя в две групи съобразно клиничната активност и тежестта, съответно лека и умерено-тежка/тежка ТАО (58). Данните категорично показват, че при лека форма на ТАО честотата на ремисия е значимо по-висока спрямо тежката форма на заболяването (съответно 42% спрямо 8%). В случаите на рецидив е предложен втори курс с тиреостатици или тиреоидектомия, като дефинитивно лечение е осъществено при 49% от пациентите в първата група и 84% в групата на тежка ТАО. Установена е позитивна корелация между нивата на TRAb и тежестта на очното засягане – съчетанието от висока имунологична активност една година след начало на лечението и тежка форма на ТАО се асоциира с малка вероятност за дългосрочна ремисия. Към момента липсват достатъчно проспективни проучвания, които да покажат предимство на хирургичното лечение в ранните етапи на заболяването спрямо тиреостатичната терапия върху прогнозата на ТАО. Проучвано е и дългосрочно приложение на ниски дози тиреостатик – самостоятелно или в комбинация с LT_4 . Ретроспективно наблюдационно проучване, включващо 108 пациенти с ББ и ТАО – умерено-тежка и тежка форми, лекувани с „block&replace“ режим за период от около 6,5 години, показва много добра ефективност по отношение на тиреоидната функция, имунологичната активност и клиничната активност на ТАО (59). Данните сочат, че 90% от пациентите са еутиреоидни време на проследяването, а при 65% нивата на TRAb са под измеримата граница.

Продължителност на лечението

Както бе посочено, при невъзможност за постигане на ремисия в рамките на препоръчителния период на лечение, следва да се обсъди дефинитивно лечение или повторен тиреостатичен курс. През последните години активно се проучват ползите от дългосрочна медикаментозна терапия (>2 г.), която според редица автори се свързва с по-ниска честота на рецидиви, намаляваща с всяка следваща година на лечение, както и липса на странични ефекти (60–63). Десетгодишно рандомизирано проспективно проучване установява, че 60-120 месечно приложение на тиреостатици е безопасно и ефективно (64). Пациентите са разделени в две терапевтични групи – конвенционална (1-2 г.) и дългосрочна (6-10 г.), основната разлика между които е продължителността на лечение. Значимо по-висока честота на рецидиви е наблюдавана в първата група, съответно 53% спрямо 15% за групата на дългосрочна терапия. Резултатите от наскоро публикувано мултицентрово ретроспективно проучване в Корея показват, че вероятността за настъпване на рецидиви намалява с удължаване на периода на лечение, съответно 42,4% (<1 г.), 33,8% (2-3 г.), 19% (>6 г.) (60). Авторите обясняват тези резултати с постигането и подържането на еутиреоидно състояние за дълъг период от време. Тригодишно проспективно рандомизирано проучване установява, че продължителната терапия с ниски дози тиреостатик е независим предиктор за ремисия, като намалява риска от рецидив на хипертиреоидизма 3,8 пъти (63). Дългосрочната употреба на тиреостатици не се свързва с повишена честота на странични ефекти, тъй като се смята, че те настъпват в началните етапи на лечение, предимно през първите три месеца (65). Предимствата на този подход спрямо хирургичното и радиойодлечение включват подържане на стабилни хормонални нива, значимо по-ниска честота на траен хипотиреоидизъм и ниска цена. Изследвания върху качеството на живот при различните методи на лечение показват разнопосочни резултати. Има данни, че както конвенционалното, така и дългосрочното тиреостатично лечение се асоциират с по-високо качество на живот спрямо радиойодлечение (66).

Цитокини

Th участват активно в регулацията на имунитета и развитието на различни ав-

тоимунни заболявания посредством продуцираните от тях цитокини – група от сигнални молекули, към които се отнасят интерлевкини и хемокини. Ролята на Т-клетките в патогенезата на ББ включва тиреоидна инфилтрация и секреция на цитокини, както и стимулация на диференциацията на В-лимфоцитите в плазматични клетки, произвеждащи специфични антитела (67). Th се разделят на няколко подтипа, съответно Th1, Th2, Th17 и Treg, като последните два играят важна роля в имунния толеранс (68). Treg съставляват 5-10% от Th-клетките и се характеризират с експресия на транскрипционен фактор Foxp3 и висока повърхностна експресия на CD25. Те поддържат имунния толеранс посредством потискане на Т-клетъчния имуен отговор чрез продукция на имunosупресивни цитокини като IL-10 и трансформиращ растежен фактор (TGF)- β (69,70). Дефекти в действието или намален брой на Treg се асоциират с развитието на различни аутоимунни заболявания, включително ББ. Скорошно проучване на Liu и сътр. изследва лимфоцитните субпопулации при здрави контроли и пациенти с хипертиреоидизъм, които допълнително са разделени на лекувани и нелекувани (71). Резултатите от флоуцитометричния анализ показват значимо по-нисък брой на Treg при лицата с ББ, както и повишено съотношение Th17/Treg. Авторите наблюдават значимо по-висок абсолютен брой на Treg сред пациентите на тиреостатично лечение спрямо нелекуваните. Сходни данни са докладвани и от други изследователи (72,73). Изглежда, че дисрегулацията на Treg има съществено значение за патогенезата и еволюцията на ББ, а тиреостатичното лечение допринася за възстановяването им. Тези данни биха могли да залегнат в основата на разработване на антиген-специфични таргетни терапии. Няколко проучвания доказват, че абнормната експресия и полиморфизмите на някои цитокини повлияват не само развитието, но също тежестта и прогнозата на ББ (74,75). Сред тях са IL-4 и IL-10. Song и сътр. сравняват цитокиновия профил на пациентите с рецидив на заболяването и тези в ремисия и доказват разлики в експресията на няколко групи цитокини – IL-4, IL-6, IL-7, IL-10 и инсулиноподобните растежни фактори 1 и 4 (IGFBP-1, IGFBP-4) (76). Нивата на IL-4, IL-6, IL-10 в плазма и в мононуклеарни клетки в периферна кръв в случаите на рецидив са по-високи. Предполага се, че IL-10 би могъл да има отношение към прогнозата. Резултатите от малко по обем проучване сочат,

че серумните му нива са значимо по-високи при пациенти с персистиращо заболяване и позитивни TRAb спрямо пациенти в ремисия (75). Нови перспективи предлага изследването на групи две субпопулации Th – Th9 и Th17 и техните функционални цитокини, съответно IL-9 и IL-17 (77,78). Скорошно проучване, сравняващо нивата им при пациенти с новодиагностицирана нелекувана ББ (група 1), еутиреоидни пациенти на нискодозова тиреостатична терапия (група 2) и здрави контроли (група 3), установява, че те са значимо по-високи в първата група и прогресивно намаляват с настъпването на имунологична ремисия (78). Наблюдава се и позитивна корелация между нивата на IL и TRAb: пациентите с неололовими TRAb в серума имат сходни нива на IL спрямо здравите контроли. Резултатите от друго проучване показват, че повишена експресия на IL-17 при преустановяване на тиреостатичното лечение, е свързана с настъпване на рецидив в рамките на 12 месеца (77). Необходимо са повече и по-големи по обем проучвания, които да установят надеждността на тези интерлевкени като прогностични маркери.

Генетика

Значението на генетичното предразположение за възникване на ББ е неоспоримо. Изследвания върху близнаци установяват, че приносът на генетичните фактори за възникване на заболяването достига до 70-80% (79). Сред тях водещо е значението на системата на човешкия левкоцитен антиген (HLA), която играе решаваща роля в индивидуалния имуноен отговор. Няколко HLA-варианта се смятат за възможни предиктори за развитието и прогнозата на ББ (DRB1, DQA1, DQB1). Скорошно проучване на полски колектив секвенира екзон 2 на HLA-гените при 206 пациенти и открива, че алелната група HLA-DQA1*05 показва значима асоциация с риска за рецидив (80).

Все пак, самостоятелното му значение на прогностичен фактор не е значимо, поради което авторите препоръчват да бъде използван като допълнение при определянето на терапевтична стратегия. Пример за това е предложението от Vos и сътр. предиктивен модел – GREAT (Graves` Recurrent Events After Therapy), чрез който се калкулира рискът за настъпване на рецидив след приключване на тиреостатичния курс (40). Моделът включва изходни клинични параметри като размер на ЩЖ, възраст, нива на fT_4 и TRAb в комбинация с рискови HLA- и

не-HLA-алели. В рамките на двегодишното проследяване честотата на рецидивите е била 37%, като добавянето на генетични фактори в модела за оценка увеличава прецизността за прогнозиране на индивидуалния риск. Като недостатък на този модел авторите посочват високата цена на генетично тестване. Друг ген, асоцииран с ББ, е RPTN22, кодиращ протеин с тирозин-фосфатазна активност, който се явява ключов за Т-клетъчната активация. Генетичният полиморфизъм rs2476601 (1858C/T) е рисков фактор за възникването на редица аутоимунни заболявания, в това число ББ и ТХ (81). Значението му за дългосрочната прогноза обаче остава неясна, тъй като резултатите от проучванията са разнопосочни. В проучването на Vos и сътр., наличието му се асоциира с неуспех от медикаментозното лечение при Кавказката раса, но такава асоциация липсва при останалите две раси (82). Цитотоксичният Т-лимфоцитен антиген (CTLA-4) и клъстер на диференциация 40 (CD-40) също са обект на изследване, като е известно, че подпомагат възникването на ББ, но до момента не е установена връзка с прогнозата на заболяването (83,84). Wang и сътр. докладват, че три рискови алела в CD40 са свързани с вероятността за рецидив, но изследваната група пациенти е малка, а периодът на проследяване – кратък (85).

Заключение

Лечението на ББ остава предизвикателство поради липсата на специфични терапии, които да повлияват комплексния аутоимунен процес. Влиянието на множество фактори върху клиничния ход и прогнозата на заболяването, изисква индивидуален подход и навременен избор на терапевтична стратегия. Необходимо са нови и надеждни прогностични маркери, с помощта на които в по-ранен етап да се установят рисковите за рецидив пациенти, които не биха имали оптимален ефект от конвенционалното медикаментозно лечение. Тези пациенти са кандидати за ранно радикално лечение или дългосрочна нискодозова тиреостатична терапия. Увеличаващите се познания върху имунните нарушения биха могли да подпомогнат разработването на имуно-терапия, с която да се таргетира специфични за заболяването механизми и пътища.

References

1. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, Eckstein A, Kahaly GJ, Marcocci C, et al. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. *Eur Thyroid J* 2016; 5(1): 9–26.
2. Ren Z, Qin L, Wang JQ, Li Y, Li J, Zhang RG. Comparative efficacy of four treatments in patients with Graves' disease: A network meta-analysis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2015; 123(5): 317–322.
3. Hussain YS, Hookham JC, Allahabadia A, Balasubramanian SP. Epidemiology, management and outcomes of Graves' disease—real life data. *Endocrine* 2017; 56(3): 568–578.
4. Burch HB, Cooper DS. Antithyroid drug therapy: 70 years later. *Eur J Endocrinol* 2018; 179(5): R261–R274.
5. Means Jh, Littlefield J. Graves' disease. *Am Pract Dig Treat* 1948; 2(7): 488–493.
6. Kotwal A, Stan M. Thyrotropin Receptor Antibodies – An Overview. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2018; 34(4S Suppl 1): S20–S27.
7. Diana T, Olivo PD, Kahaly GJ. Thyrotropin Receptor Blocking Antibodies. *Horm Metab Res* 2018; 50(12): 853–862.
8. McLachlan SM, Nagayama Y, Rapoport B. Insight into Graves' hyperthyroidism from animal models. *Endocr Rev* 2005; 26(6): 800–832.
9. Rapoport B, McLachlan SM. Graves' hyperthyroidism is antibody-mediated but is predominantly a Th1-type cytokine disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(11): 4060–4061.
10. Inukai Y, Momobayashi A, Sugawara N, Aso Y. Changes in expression of T-helper (Th) 1- and Th2-associated chemokine receptors on peripheral blood lymphocytes and plasma concentrations of their ligands, interferon-inducible protein-10 and thymus and activation-regulated chemokine, after antithyroid drug administration in hyperthyroid patients with Graves' disease. *Eur J Endocrinol* 2007; 156(6): 623–630.
11. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016; 26(10): 1343–1421.
12. Brito JP, Schilz S, Singh Ospina N, Rodriguez-Gutierrez R, Maraka S, Sangaralingham LR, et al. Antithyroid Drugs – The Most Common Treatment for Graves' Disease in the United States: A Nationwide Population-Based Study. *Thyroid* 2016; 26(8): 1144–1145.
13. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Carol Greenlee M, Klein I, et al. ATA/AACE Guidelines. 2011.
14. Vaidya B, Wright A, Shuttleworth J, Donohoe M, Warren R, Brooke A, et al. Block & replace regime versus titration regime of antithyroid drugs for the treatment of Graves' disease: A retrospective observational study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014; 81(4): 610–613.
15. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European thyroid association guideline for the management of graves' hyperthyroidism. *Eur Thyroid J* 2018; 7(4): 167–186.
16. Quintero OL, Amador-Patarroyo MJ, Montoya-Ortiz G, Rojas-Villarraga A, Anaya JM. Autoimmune disease and gender: Plausible mechanisms for the female predominance of autoimmunity. *J Autoimmun* 2012; 38 (2–3): J109–119.
17. Ortona E, Pierdominici M, Maseli A, Veroni C, Aloisi F, Shoenfeld Y. Sex-based differences in autoimmune diseases. *Ann Ist Super Sanita* 2016; 52(2): 205–212.
18. Zandman-Goddard G, Peeva E, Shoenfeld Y. Gender and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2007; 6(6): 366–372.
19. Prieto GA, Rosenstein Y. Oestradiol potentiates the suppressive function of human CD4+ CD25+ regulatory T cells by promoting their proliferation. *Immunology* 2006; 118(1): 58–65.
20. Straub RH. The complex role of estrogens in inflammation. *Endocr Rev* 2007; 28(5): 521–574.
21. Cheng CW, Fang WF, Tang KT, Lin JD. Possible interplay between estrogen and the BAFF may modify thyroid activity in Graves' disease. *Sci Rep* 2021; 11(1): 21350.
22. Vannucchi G, Covelli D, Currò N, Dazzi D, Maffini A, Campi I, et al. Serum BAFF concentrations in patients with Graves' disease and orbitopathy before and after immunosuppressive therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(5): E755–759.
23. Syrett CM, Anguera MC. When the balance is broken: X-linked gene dosage from two X chromosomes and female-biased autoimmunity. *J Leukoc Biol* 2016; 106(4): 919–932.
24. Lpez T, Vandewoestyne M, Deforce D. Fetal microchimeric cells in blood and thyroid glands of women with an autoimmune thyroid disease. *Chimerism* 2012; 3(1): 21–23.
25. Renné C, Lopez ER, Steimle-Grauer SA, Ziolkowski P, Pani MA, Luther C, et al. Thyroid fetal male microchimerisms in mothers with thyroid disorders: Presence of Y-chromosomal immunofluorescence in thyroid-infiltrating lymphocytes is more prevalent in Hashimoto's thyroiditis and graves' disease than in follicular adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(11): 5810–5814.
26. Galofré JC. Microchimerism in Graves' disease. Vol. 2012, *Journal of Thyroid Research*. 2012.
27. Magri F, Zerbini F, Gaiti M, Capelli V, Ragni A, Rotondi M, et al. Gender influences the clinical presentation and long-term outcome of Graves' disease. *Endocrine Practice* 2016; 22(11): 1336–1342.
28. Allahabadia A, Daykin J, Holder RL, Sheppard MC, Gough SCL, Franklyn JA. Age and Gender Predict the Outcome of Treatment for Graves' Hyperthyroidism. 2000. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/85/3/1038/2660599>
29. Aizawa T, Ishihara M, Hashizume K, Takasu N, Yamada T. Age-Related Changes of Thyroid Function and Immunologic Abnormalities in Patients with Hyperthyroidism Due to Graves' Disease. *J Am Geriatr Soc* 1989; 37(10): 944–948.
30. Nordyke RA. Graves' disease. Influence of age on clinical findings. *Arch Intern Med* 1988; 148(3): 626–631.
31. Sawicka-Gutaj N, Gutaj P, Sowiński J, Wender-Ozegowska E, Czarnywojtek A, Braazert J, et al. Influence of cigarette smoking on thyroid gland - An update. *Endokrynol Pol* 2014; 65(1): 54–62.
32. Holm IA, Manson JE, Michels KB, Alexander EK, Willett WC, Utiger RD. Smoking and Other Lifestyle Factors and the Risk of Graves' Hyperthyroidism. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/>
33. Quadbeck B, Roggenbuck U, Janssen OE, Hahn S, Mann K, Hoermann R. Impact of smoking on the course of Graves' disease after withdrawal of antithyroid drugs. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006; 114(8): 406–411.
34. Fukayama H, Nasu M, Murakami S, Sugawara Fukayama MH, Sugawara M MS. Examination of antithyroid effects of smoking products in cultured thyroid follicles: only thiocyanate is a potent antithyroid agent. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1992; 127(6): 520–525.

35. **Steinmaus C, Miller MD, Cushing L, Blount BC, Smith AH.** Combined effects of perchlorate, thiocyanate, and iodine on thyroid function in the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-08. *Environ Res* 2013;123: 17-24.
36. **Bertelsen JB, Hegedus L.** Cigarette Smoking and the Thyroid. *Thyroid* 1994; 4(3): 327-331.
37. **Nouri-Shirazi M, Guinet E.** Evidence for the immunosuppressive role of nicotine on human dendritic cell functions. *Immunology* 2003;109(3): 365-373.
38. **Vitti P, Rago T, Chiovato L, Pallini S, Santini F, Fiore E, et al.** Clinical Features of Patients with Graves' Disease Undergoing Remission After Antithyroid Drug Treatment. *Thyroid* 1997; 7(3): 369-375.
39. **Liu L, Lu H, Liu Y, Liu C, Xun C.** Predicting relapse of Graves' disease following treatment with antithyroid drugs. *Exp Ther Med* 2016; 11(4):1443-1458.
40. **Vos XG, Ender T, Zwinderman AH, Tijssen JGP, Wiersinga WM.** Predicting the risk of recurrence before the start of antithyroid drug therapy in patients with Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(4): 1381-1389.
41. **Geranova J.** The role of demographic and clinical factors in determination the outcome of thyrostatic drug therapy in Graves' disease. *Endocrinologia* 2000; (1): 41-47.
42. **Benker G, Vltitz P, Kahalys G, Rauet F, Hlrche H, Reinwein' D, et al.** Response to methimazole in Graves' disease. *Clin Endocrinol* 1995; 43.
43. **Thewjitcharoen Y, Karndumri K, Chatchomchuan W, Porramatikul S, Krittiyawong S, Wanothayaroj E, et al.** Serum T3 Level and Duration of Minimum Maintenance Dose Therapy Predict Relapse n Methimazole-Treated Graves' Disease. *J Endocr Soc* 2021; 5(1): 1-11.
44. **Park S, Song E, Oh HS, Kim M, Jeon MJ, Kim WG, et al.** When should antithyroid drug therapy to reduce the relapse rate of hyperthyroidism in Graves' disease be discontinued? *Endocrine* 2019; 65(2): 348-356.
45. **Anagnostis P, Adamidou F, Polyzos SA, Katargari S, Karathanasi E, Zouli C, et al.** Predictors of long-term remission in patients with Graves' disease: A single center experience. *Endocrine* 2013; 44(2): 448-453.
46. **Barbesino G, Tomer Y.** Clinical Utility of TSH Receptor Antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(6): 2247-2255.
47. **Laurberg P, Wallin G, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, Lundell G, Törring O.** TSH-receptor autoimmunity in Graves' disease after therapy with anti-thyroid drugs, surgery, or radioiodine: A 5-year prospective randomized study. *Eur J Endocrinol* 2008; 158(1): 69-75.
48. **Cappelli C, Gandossi E, Castellano M, Pizzocaro C, Agosti B, Delbarba A, et al.** Prognostic Value of Thyrotropin Receptor Antibodies (TRAb) in Graves' Disease: A 120 months Prospective Study. *Endocr J* 2007; 54(5): 713-720.
49. **Bandai S, Okamura K, Fujikawa M, Sato K, Ikenoue H, Kitazono T.** The long-term follow-up of patients with thionamidetreated graves' hyperthyroidism. *Endocr J* 2019; 66(6): 535-545.
50. **Zhou Y, Zhou M, Qi Y, Wang W, Chen X, Wang S.** The prognostic value of thyroid-stimulating immunoglobulin in the management of Graves' disease. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2021;12: 20420188-211044943.
51. **Da Silva Santos T, Oliveira JC, Freitas C, Couto de Carvalho A.** Thyroid-Stimulatory Antibody as a Predictive Factor for Graves' Disease Relapse. *Cureus* 2022; 14(2): e22190.
52. **Kwon H, Kim WG, Jang EK, Kim M, Park S, Jeon MJ, et al.** Usefulness of measuring thyroid stimulating antibody at the time of antithyroid drug withdrawal for predicting relapse of graves disease. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2016; 31(2): 300-310.
53. **Kahaly GJ, Diana T, Kanitz M, Frommer L, Olivo PD.** Prospective Trial of Functional Thyrotropin Receptor Antibodies in Graves Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105(4): e1006-1014.
54. **Sato T, Takata I, Taketani T.** Concurrence of Graves's disease and Hashimoto's thyroiditis. *Arch Dis Child* 1977; 52(12): 951-955.
55. **Schott M, Eckstein A, Willenberg HS, Nguyen TBT, Morgenthaler NG, Scherbaum WA.** Improved prediction of relapse of Graves' thyrotoxicosis by combined determination of TSH receptor and thyroperoxidase antibodies. *Horm Metab Res* 2007; 39(1): 56-61.
56. **Takaichi Y, Tamai H, Honda K, Nagai K, Kuma K, Nakagawa T.** The Significance of Antithyroglobulin and Antithyroidal Microsomal Antibodies in Patients with Hyperthyroidism due to Graves' Disease Treated with Antithyroidal Drugs. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68(6): 1097-1100.
57. **Stefanic M, Karner I.** Thyroid peroxidase autoantibodies are associated with a lesser likelihood of late reversion to hyperthyroidism after successful non-ablative treatment of Graves' disease in Croatian patients. *J Endocrinol Inves.* 2014; 37(1): 71-77.
58. **Eckstein AK, Lax H, Löscher C, Glowacka D, Plicht M, Mann K, et al.** Patients with severe Graves' ophthalmopathy have a higher risk of relapsing hyperthyroidism and are unlikely to remain in remission. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 67(4): 607-612.
59. **Laurberg P, Berman DC, Andersen S, Bülow Pedersen I.** Sustained control of graves' hyperthyroidism during long-term low-dose antithyroid drug therapy of patients with severe graves' orbitopathy. *Thyroid* 2011; 21(9): 951-956.
60. **Park SY, Kim BH, Kim M, Hong AR, Park J, Park H, et al.** The longer the antithyroid drug is used, the lower the relapse rate in Graves' disease: a retrospective multicenter cohort study in Korea. *Endocrine* 2021; 74(1): 120-127.
61. **Azizi F.** Long-Term Treatment of Hyperthyroidism with Antithyroid Drugs: 35 Years of Personal Clinical Experience. *Thyroid* 2020; 30(10): 1451-1457.
62. **Azizi F, Malboosbaf R.** Long-Term Antithyroid Drug Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid* 2017; 27: 1223-1231.
63. **Lertwattanak R, Kunavisarut T, Sriussadaporn S.** Benefits of Long-Term Continuation of Low-Dose Methimazole Therapy in the Prevention of Recurrent Hyperthyroidism in Graves' Hyperthyroid Patients: A Randomized Prospective Controlled Study. *Int J Endocrinol* 2022; 2022.
64. **Azizi F, Amouzegar A, Tohidi M, Hedayati M, Khalili D, Cheraghi L, et al.** Increased Remission Rates after Long-Term Methimazole Therapy in Patients with Graves' Disease: Results of a Randomized Clinical Trial. *Thyroid* 2019; 29(9): 1192-1200.
65. **Nakamura H, Miyauchi A, Miyawaki N, Imagawa J.** Analysis of 754 cases of antithyroid drug-induced agranulocytosis over 30 years in japan. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(12): 4776-4783.
66. **Törring O, Watt T, Sjölin G, Byström K, Abraham-Nordling M, Calissendorff J, et al.** Impaired Quality of Life After Radioiodine Therapy Compared to Antithyroid Drugs or Surgical Treatment for Graves' Hyperthyroidism: A Long-Term Follow-Up with the Thyroid-Related Patient-Reported Outcome Questionnaire and 36-Item Short Form Health Status Survey. *Thyroid* 2019; 29(3): 322-331.

67. Hasham A, Tomer Y. Genetic and epigenetic mechanisms in thyroid autoimmunity. *Immunol Res* 2012; 54(1-3): 204-213.
68. Lee GR. The balance of th17 versus treg cells in autoimmunity. *Int J Mol Sci* 2018; 19(3): 730.
69. Fehérvari Z, Sakaguchi S. CD4+ Tregs and immune control. *J Clin Invest* 2004; 114:1209-1217.
70. Piccirillo CA. Regulatory T cells in health and disease. *Cytokine* 2008; 43(3): 395-401.
71. Liu HY, Shi ZY, Fan D, Zhang SX, Wu LX, Lu KY, et al. Absolute reduction in peripheral regulatory T cells in patients with Graves' disease and post-treatment recovery. *Mol Immunol* 2022; 144: 49-57.
72. Klatka M, Grywalska E, Partyka M, Charytanowicz M, Kiszczak-Bochynska E, Rolinski J. Th17 and Treg cells in adolescents with Graves' disease. Impact of treatment with methimazole on these cell subsets. *Autoimmunity* 2014; 47(3): 201-211.
73. Qin J, Zhou J, Fan C, Zhao N, Liu Y, Wang S, et al. Increased Circulating Th17 but Decreased CD4+Foxp3+ Treg and CD19+CD1dhiCD5+ Breg Subsets in New-Onset Graves' Disease. *Biomed Res Int* 2017; 2017.
74. Hayashi F, Watanabe M, Nanba T, Inoue N, Akamizu T, Iwatani Y. Association of the -31C/T functional polymorphism in the interleukin-1 β gene with the intractability of Graves' disease and the proportion of T helper type 17 cells. *Clin Exp Immunol* 2009; 158(3): 281-286.
75. Takeoka K, Watanabe M, Matsuzuka F, Miyauchi A, Iwatani Y. Increase of Serum Interleukin-10 in Intractable Graves' Disease. *Thyroid* 2004; 14(3): 201-205.
76. Song RH, Qin Q, Wang X, Yan N, Meng S, Shi XH, et al. Differential cytokine expression detected by protein microarray screening in peripheral blood of patients with refractory Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016; 84(3): 402-407.
77. Li J, Sun X, Yao D, Xia J. Elevated serum IL-17 expression at cessation associated with graves' disease relapse. *Int J Endocrinol* 2018; 2018.
78. Ren X, Chen H. Changes in Th9 and Th17 lymphocytes and functional cytokines and their relationship with thyroid-stimulating hormone receptor antibodies at different stages of graves' disease. *Front Immunol* 2022; 22: 13.
79. Brix TH, Kyvik KO, Christensen K, Hegedüs L. Evidence for a Major Role of Heredity in Graves' Disease: A Population-Based Study of Two Danish Twin Cohorts. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(2): 930-934.
80. Vejrazkova D, Vcelak J, Vaclavikova E, Vankova M, Zajickova K, Vrbikova J, et al. Recurrence of Graves' Disease: What Genetics of HLA and PTPN22 Can Tell Us. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12.
81. Burn GL, Svensson L, Sanchez-Blanco C, Saini M, Cope AP. Why is PTPN22 a good candidate susceptibility gene for autoimmune disease? *FEBS Lett* 2011; 585(23): 3689-3698.
82. Ploski R, Szymański K, Bednarczyk T. The Genetic Basis of Graves' Disease. *Curr Genomics* 2011; 12(8): 542-563.
83. Kim KW, Park YJ, Kim TY, Park DJ, Park KS, Cho BY. Susceptible Alleles of the CD40 and CTLA-4 Genes Are Not Associated with the Relapse after Antithyroid Withdrawal in Graves' Disease. *Thyroid* 2007; 17(12): 1229-1234.
84. Vejrazkova D, Vcelak J, Vaclavikova E, Vankova M, Zajickova K, Duskova M, et al. Genetic predictors of the development and recurrence of Graves' disease. *Physiol Res* 2018; 67 (Suppl 3): S431-S439.
85. Wang PW, Chen IY, Juo SHH, Hsi E, Liu RT, Hsieh CJ. Genotype and Phenotype Predictors of Relapse of Graves' Disease after Antithyroid Drug Withdrawal. *Eur Thyroid J* 2012; 1(4): 251-258.

Address for correspondence:

• Д-р Лора Лулова,

• УСБАЛЕ „Акаг. Иван Пенчев“,
• ул. „Здраве“ № 2, София 1431,
• email: loravvilovaa@abv.bg

• Lora Lilova, MD,

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

Кожната автофлуоресценция – показател за метаболитна памет при пациенти със захарен диабет

Хаджиева, Елица Г.^{1,2}, Бояджиева, Мила Б.²

¹Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Света Марина“, Варна

²Факултет по медицина, Втора катедра по вътрешни болести, Медицински университет, Варна

Постъпване: 10. 01. 2024

Приемане: 19. 01. 2024

Skin Autofluorescence – a Marker of Metabolic Memory in Patients with Diabetes Mellitus

Hadzhieva, Elitsa G.^{1,2}, Boyadzhieva, Mila B.²

Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases,

¹Clinic of Endocrinology and metabolic diseases, „Sveta Marina“ University Hospital, Varna

²Faculty of Medicine, Second Department of Internal Diseases, Medical University of Varna

Submitted: 10. 01. 2024

Accepted: 19. 01. 2024

Резюме

Независимо от непрекъснатите терапевтични постижения, както и безспорния технологичен напредък в контрола и лечението на захарния диабет (ЗД), все още е значим процентът на лицата, които не достигат индивидуално-заложената цел за гликиран хемоглобин (HbA_{1c}). Мащабни клинични проучвания доказват, че ефективен за дългосрочна профилактика на диабетните усложнения е не просто оптималният гликемичен контрол, а ранното му постигане в хода на заболяването, което е в основата на т. нар. „метаболитна памет“. Отговорните за нея патофизиологични механизми не са напълно изяснени, но се предполага водещата роля на крайните продукти на гликиране (advanced glycation end products, AGEs) и предизвикваната от тях тъканна увреда. AGEs са хетерогенна група съединения, получени чрез неензимно гликиране на протеини, липиди и нуклеинови киселини в различни тъкани и течности с достатъчно концентрация на глюкоза. При различни състояния, свързани с остър или хроничен оксидативен стрес, включително при ЗД, формирането им се повишава. Задействайки редица сигнални пътища, свързани с процесите на оксидативен стрес, хронично възпаление и апоптоза, AGEs се смятат за основни

Abstract

Despite constant therapeutic achievements as well as technological advances in the treatment and control of diabetes mellitus (DM), the percentage of patients who do not reach their individual glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}) target level is still significant. Large-scale clinical studies prove that effective for prevention of long-term diabetic complications is not only optimal glycemic control itself but its early achievement in the course of the disease. The latter defines the so-called „metabolic memory“, whose pathophysiological mechanisms are not completely known. However, the leading role of advanced glycation end products (AGEs) and associated tissue damage is assumed. AGEs are a heterogeneous group of compounds derived from a nonenzymatic glycation of proteins, lipids and nucleic acids in different tissues and fluids with sufficient glucose concentration. Their formation is increased in a multitude of conditions associated with acute or chronic oxidative stress, including DM. AGEs are believed to play a central role in the pathogenesis of diabetic complications by triggering various signaling pathways related to oxidative stress, chronic inflammation, and apoptosis.

It is well known that HbA_{1c} allows for relatively

участници в патогенезата на диабетните усложнения.

Известно е, че HbA_{1c} дава възможност за оперативно краткосрочно мониториране на гликемичния контрол. От друга страна, способността на AGEs за необратимо свързване с дългоживеещи протеини ги превръща в потенциален биомаркер за дългосрочен ретроспективен гликемичен контрол и свързаните с него хронични диабетни усложнения. Кожната автофлуоресценция е утвърдена като бърза, лесно приложима и неинвазивна техника за измерване на натрупаните в кожата AGEs. Методът залага на флуоресцентните свойства на редица гликирани продукти и е валидиран със „златния стандарт“ за оценка на тъканни AGEs – кожната биопсия.

Ключови думи:

захарен диабет, крайни продукти на гликиране, кожна автофлуоресценция, метаболитна памет

short-term monitoring of glycemic control. On the other hand, the ability of AGEs to irreversibly bind to long-term proteins makes them a potential biomarker for long-term retrospective glycemic control and associated chronic diabetic complications. Skin autofluorescence has been established as a fast, easily applicable, non-invasive technique for the measurement of skin-accumulated AGEs. This method relies on the fluorescent properties of several glycated products and has been validated with the „gold standard“ for assessment of tissue-bound AGEs – the skin biopsy.

Key words:

diabetes mellitus, advanced glycation end products, skin autofluorescence, metabolic memory

Въведение

В основата на „гликемичната памет“ са благоприятните и дългосрочни ефекти от постигнатия рано в хода на заболяването добър гликемичен контрол. Първите доказателства за това произхождат от проследяването на пациентите със захарен диабет (ЗД), участвали в мащабните проучвания DCCT и UKPDS. Установена е по-ниска честота на хронични диабетни усложнения при лицата, подложени на ранен интензивен гликемичен контрол, в сравнение с конвенционално лекуваната група, независимо от постигнатото впоследствие сходно средно ниво на гликиран хемоглобин (HbA_{1c}) (1, 2). Смята се, че процесите на възпаление и оксидативен стрес, задействани в условия на хипергликемия, водят до дългосрочна промяна в генната експресия, която персистира и след овладяване на хипергликемията. Особено значима за т.нар. „метаболитна памет“ е ролята на крайните продукти на гликиране (advanced glycation end products, AGEs), чието физиологично формиране може да се наблюдава във всички тъкани и телесни течности вследствие на неензимна реакция между карбонилни групи на редуциращи захари и свободни аминокиселини в състава на протеини, липиди или нуклеинови киселини (3). Тяхното натрупване в тъканите с бавен метаболизъм, каквато е кожата, се свързва с бъдещо развитие на хронични съдови и невропатни ус-

ложнения в проучването DCCT/EDIC (4-8). Авторите подчертават, че връзката на натрупаните в кожата AGEs с възникването и прогресията на диабетната ретинопатия, нефропатия и невропатия е значима и най-вече независима от нивата на HbA_{1c} (4). Още повече, анализите демонстрират по-добра предиктивна стойност на AGEs в сравнение с HbA_{1c} относно риска от диабетни усложнения през следващите 10 години при същата кохорта пациенти с тип 1 ЗД (T13D) (5).

Натрупването на AGEs е зависимо от времето процес, който се потенцира в условия на хронична хипергликемия, както и при редица други състояния, свързани с остър или хроничен оксидативен стрес (9). То е ускорено и при бъбречна увреда вследствие на нарушен бъбречен клирънс (10, 11). Предвид значимата хетерогенност на циркулиращите AGEs, големите им физиологични флукутации, високата цена и недобрата възпроизводимост на методите за тяхното изследване, от голямо значение се явява възможността за определянето им в тъканите (12). Още повече, смята се че нивата им там са от по-голямо значение за развитието на тъканна увреда в сравнение с плазмените им концентрации. Поради високата цена и инвазивност на кожната биопсия като „златен стандарт“ за оценка на натрупаните в кожата AGEs, в днешно време се разчита на разработените методи за неинвазивното им изследване.

Това е възможно благодарение на способността на повечето AGEs да флуоресцират. Известни са 2 вида устройства за неинвазивно измерване на гликирани продукти – автофлуоресцентен AGE Reader (DiagnOptics™, Холандия) и SCOUT DS SF спектрометър (VeraLight, САЩ), като според наличната към момента информация, последният е вече извън производство (13). Изследваната чрез AGE Reader кожна флуоресценция се означава като кожна автофлуоресценция (КАФ), а измерената чрез SCOUT спектрометър – като вътрешна флуоресценция на кожата (skin intrinsic fluorescence, SIF). Установена е директна корелация на КАФ, оценена чрез AGE Reader, не само с флуоресциращите AGEs в екстракти от кожна биопсия (напр. пентозидин), но и с тези кожни гликирани продукти, които не проявяват флуоресцентни свойства (напр. карбоксиметил-лизин, карбоксиетил-лизин) (14, 15).

HbA_{1c} е утвърден като предиктор за развитието и прогресията на диабетните микроваскуларни усложнения (16) и все още е златен стандарт за оценка на метаболитния контрол. И все пак, добре известни са недостатъците на този показател, а именно липсата на ясна връзка с ежедневните флукутации в нивата на кръвната глюкоза (КГ) и хипогликемичните събития. Още повече, независимо от това, че е маркер за ретроспективен гликемичен контрол, HbA_{1c} отразява средните нива на КГ само за предходните 2-3 месеца, а обичайно в реалната клинична практика дългосрочните данни за HbA_{1c} са непълни. Понякога има значими различия между началото и тежестта на диабетните усложнения при различните пациенти, които не могат да се обяснят изцяло с моментните нива на HbA_{1c} и други рискови фактори.

Смята се, че предвид способността им за необратимо свързване с дългоживеещи протеини и съответно бавния им метаболизъм, тъканните AGEs отразяват „по-дългосрочната памет“ на гликемичния контрол (2). Възможността да бъдат бързо и неинвазивно измерени чрез КАФ носи ценна и лесно достъпна информация за кумулативната глюкозна експозиция, като по този начин вероятно преодолява ограниченията на HbA_{1c} като биомаркер за хронични диабетни усложнения (17). Предполага се и участие на AGEs в развитието и прогресията на т.нар. диабетна сърдечно-съдова болест, като Сердарова и сътр. доказват значима връзка между повишените нива на КАФ и наличието на сърдечна автономна невропатия сред българска популация с T13Д (18).

Връзка между КАФ и гликемичен контрол при възрастни лица със ЗД

Пионерен е трудът на Meerwaldt и сътр. (2004 г.) относно неинвазивното измерване на КАФ при пациенти със ЗД. Авторите откриват статистически незначима корелация между КАФ и последната измерена стойност на HbA_{1c} сред малка група лица с T13Д и тип 2 ЗД (T23Д). От друга страна, наблюдава се значима такава със средната стойност на HbA_{1c} от приблизително 4 измервания през последната година, с възрастта, давността на ЗД и нивата на серумен креатинин (14). Няколко години по-късно, друга публикация на авторския колектив потвърждава значимостта на връзката КАФ-среден HbA_{1c} от предходната година при 48 лица с T13Д и 69 лица с T23Д. В сравнително малката група участници с T13Д се открива зависимост на КАФ и с възрастта, давността на заболяването, нивата на триглицеридите (Tg) и LDL-холестерол, а при тези с T23Д – с възрастта, Tg, LDL-холестерола и индекса на телесна маса (19).

Липсата на сигнификантна корелация между КАФ и по-краткосрочния гликемичен контрол при T13Д е в съответствие с резултатите от последващи по-мощни клинични изпитвания. Chamboux и сътр. например, макар да установяват значима и независима асоциация на КАФ с възрастта и някои микроваскуларни усложнения, не намират такава с нивото на HbA_{1c} по време на анализа, нито с давността на заболяването при 133 участника с продължителност на ЗД от около 17 години (20). Проучване сред 68 лица със сходна давност на болестта доказва значима положителна зависимост на КАФ с възрастта и продължителността на ЗД, и потвърждава липсата на такава с актуалния HbA_{1c} (21).

От друга страна, Samborski и сътр. откриват сигнификантна корелация на КАФ с моментната стойност на HbA_{1c}, но само в случаите с HbA_{1c} > 8% при 140 пациента със средна продължителност на ЗД 13,6 години. Значима и независима връзка се наблюдава и с възрастта и давността на заболяването (22). По-скорошен мащабен анализ на Januszewski и сътр. от 2021 г., обхващащ лица с лош контрол на T13Д в широк възрастов диапазон (10-73г.в.), посочва редица фактори като значими и независими детерминанти на КАФ (възраст, пол, средно артериално налягане (АН), HDL-холестерол, гломерулна филтрация (eGFR), тютюнопушене (ТП), наличие на диабетни усложнения), като интересно, сред тях е и актуалната стойност на HbA_{1c} (23).

През 2013 г. Sugisawa и сътр. (24) публикуват първите данни за връзката между КАФ и дълго

срочния ретроспективен гликемичен контрол в анализ, обхващащ над 200 пациенти с Т13Д в Япония. Площта под кривата (AUC) за HbA_{1c} през последните 15 години показва значима корелация с КАФ, като коефициентът на корелация нараства с нарастване на AUC (за последните 5 години: n=179, R=0,35, P<0,0001; за последните 10 години: n=110, R=0,36, P<0,0001; за последните 15 години: n=58, R=0,55, P<0,0001). И все пак, прави впечатление липсата на значима зависимост, когато се използва AUC на HbA_{1c} за последните 20 години (n=28, R=0,22, P=0,13). Като възможна причина за това авторите приемат по-малкия брой лица с налични резултати за HbA_{1c} за такъв дълъг период от време. Мултивариабелен регресионен анализ показва, че продължителността на заболяването и възрастта на изява са други променливи, независимо свързани с моментната стойност на КАФ ($\beta=0,470$, $P<10^{-5}$; $\beta=0,244$, $P<0,01$). Като предимство на проучването се посочва подборът на относително по-млади лица (средна възраст $36,7 \pm 10,5$ г.), което дава възможност да се търсят зависимости между КАФ и дългосрочен гликемичен контрол, изключвайки влиянието на процеса на стареене и други атеросклеротични фактори върху формирането на AGEs (24). Подобни са наблюденията на Osawa и сътр. отново сред участници с Т13Д от азиатската раса. Изследователите посочват възрастта и ТП като независими детерминанти, определящи КАФ, докато актуалният HbA_{1c} не се явява такъв. От друга страна, статистически значима асоциация с КАФ е налице, когато в анализа се включи средният HbA_{1c} за предходните до 10 години, като такива данни са били налични само при 67 от пациентите ($\beta = 0,350$, $P = 0,002$). Значимостта на връзката се запазва независимо от фактори като възраст, пол, ТП и давност на ЗД (25).

Резултатите от няколко проучвания в Европа и САЩ потвърждават връзката между КАФ и времево-интегрираните стойности на HbA_{1c} при лица с Т13Д. Така например, Genevieve и сътр. (26) доказват значимостта на корелацията на КАФ не само с възрастта и давността на ЗД, но и със средната стойност на HbA_{1c} за последните 5 г. при 300 пациенти със средна продължителност на заболяването 21г. Зависимостта се запазва след коригиране спрямо възраст и ниво на eGFR, докато връзката КАФ-актуален HbA_{1c} отново не достига значимост ($P=0,26$) (26). Друго клинично изпитване, обхващащо по-малък брой лица с голяма давност на заболяването (участниците в Poznan Propective Study), също установява независима връзка между КАФ и средната стойност на HbA_{1c}, изчислена въз основа на годишните визити на пациентите ($\beta=0,39$, $P<0,001$), както и между КАФ и възрастта на участниците

($\beta=0,33$, $P=0,0017$). В анализ, включващ еднократно изследван HbA_{1c}, КАФ корелира само с възрастта на пациента ($\beta=0,31$, $P=0,005$) (27). Срезово проучване в САЩ сред 172 лица със средна продължителност на болестта 36 г. търси зависимост между гликемичния контрол, проследен за период от $16,6 \pm 5,5$ г., и кожните AGEs, измерени неинвазивно чрез SCOUT спектрометър. Подобно на резултатите, получени с AGE Reader, нивата на кожните аликирани продукти са в значима положителна асоциация със средната стойност на HbA_{1c}. Най-силна е наблюдаваната зависимост при осреднени нива на HbA_{1c} за 20-годишен период от време (b coefficient 0,089, 95% CI 0,046–0,132), а най-слаба - при изчислени средни стойности само въз основа на последните 5 години (b coefficient 0,066, 95% CI 0,028–0,103). Изследователите обръщат внимание, че тази връзка губи своята значимост при пациенти със значима албуминурия и/или eGFR < 60 mL/min/1,73 m². Като вероятна причина за това се обсъжда ускореното натрупване на AGEs при нарушен бъбречен клирънс. Както в повечето от цитираните до момента проучвания, липсва значима зависимост между SIF и актуално изследвания HbA_{1c}. И все пак, след коригиране спрямо възраст, давност на ЗД и серумен креатинин, връзката SIF-HbA_{1c} придобива значимост (28). През същата година са публикувани резултатите от субанализ на проучването DCCT/EDIC – отново данни за значимостта на корелацията между средната стойност на HbA_{1c} и нивата на SIF, изследвани при 1,185 от участниците в EDIC на 16та-17та г. от тяхното проследяване. Многовариантен анализ демонстрира значима зависимост на SIF и с възрастта, eGFR < 60 mL/min/m², ТП и цвета на кожата (29).

Особено голям е интересът спрямо ролята на КАФ като показател за „гликемична памет“ и при лица с Т23Д. Този феномен е с подчертана клинична значимост именно сред тази популация, при която, предвид „тихото“ протичане на заболяването, диагнозата обичайно закъснява с години. Проучване сред 92 лица на средна възраст 69 г. установява значимостта на корелацията на КАФ с нивото на еднократно измерения HbA_{1c} ($7,6 \pm 1,4\%$) ($R=0,34$, $P<0,01$), както и с възрастта ($R=0,33$, $P<0,01$). След коригиране спрямо възрастта, връзката КАФ – HbA_{1c} запазва своята значимост само при лицата със съпътстващо макроваскуларно заболяване ($R=0,47$, $P<0,01$). От друга страна, наблюдава се по-силна асоциация на КАФ със стойностите на серумните Tg и HDL-холестерол (30).

Друго изследване, обхващащо над 900 пациенти с добре-контролиран Т23Д с малка давност (част от участниците в проучването ZODIAC), отново посочва слаба независима асоциация на КАФ с актуалния HbA_{1c} ($\beta=0,10$, $P<0,001$), както и с дав-

ността на ЗД ($\beta=0,10$, $P<0,01$) и нивата на серумен креатинин ($\beta=0,15$, $P<0,0001$), и по-изразена зависимост с възрастта ($\beta=0,35$, $P<0,0001$) (31). Слаба, но значима остава корелацията на КАФ и с времево-интегрираните стойности на HbA_{1c} при средно 3,3-годишно проследяване на част от кохортата. Авторите обръщат внимание, че за този кратък период най-добрият предиктор за промените в неинвазивно изследваните AGEs се явява изходната КАФ, последвана от възрастта, докато фактори като давност на заболяването и ТП са с липсваща прогностична стойност (32). По-скорошно мултицентрово срезово проучване (2018 г.) сред близо 500 лица, 93,4% от които с Т2ЗД, показва отново слаба, но сигнификантна корелация между актуален HbA_{1c} и КАФ ($R=0,18$, $P<0,001$) и по-изразена зависимост с възрастта ($R=0,22$, $P<0,001$) и продължителността на ЗД (за Т1ЗД $R=0,38$, $P=0,03$; за Т2ЗД $R=0,15$, $P=0,001$) (33). Две научни изследвания в Китай откриват независима значима асоциация на КАФ с актуалния HbA_{1c} след проведен множествен линеен регресионен анализ (11,34). Доказана е отново и сигнификантна връзка с възрастта и давността на ЗД (11), както и с нивата на LDL-холестерол и Тг (34).

В съответствие с повечето проучвания сред възрастни с Т1ЗД (14, 20, 21, 25-27), редица научни изследвания при Т2ЗД също не успяват да докажат значима връзка между моментните стойности на HbA_{1c} и нивата на кожните AGEs. В потвърждение на това е научният труд на Noordzij и сътр. (35), обхващащ близо 600 лица с Т2ЗД с голяма давност и задоволителен, макар и не оптимален гликемичен контрол (медиана на HbA_{1c} 7,5%). След множествен регресионен анализ авторите определят възрастта на участниците ($b=0,28$, $P<0,000$), ТП ($b=0,18$, $P<0,000$), бъречната функция ($b=0,13$, $P<0,006$), както и наличието на хронични усложнения като детерминанти на КАФ. Интересно, давността на ЗД не повлиява значимо нивата на КАФ (35). Друго мащабно изследване, включващо мултиетнична кохорта с Т2ЗД, също не доказва асоциация между КАФ и актуалния HbA_{1c} . От друга страна, наблюдавана е значима положителна корелация ($P<0,05$) на КАФ с възрастта, систолното АН, микроалбуминурията, ТП и нивото на високочувствителен CRP, както и тенденция за такава с продължителността на ЗД и стойността на LDL-холестерола (съответно $P=0,079$ и $P=0,060$) (36). Множествен линеарен регресионен анализ на смесена популация (47 лица с Т1ЗД и 41 с Т2ЗД) установява независима връзка на КАФ с възрастта, разтворимите форми на рецептора за AGE (sRAGE) и наличието на албуминурия, но не и с HbA_{1c} (37). Значима корелация между КАФ и традиционните маркери за гликемичен контрол (HbA_{1c} и ниво на КГ) липсва

и в срезово проучване сред гръцка популация, включващо 100 участника с Т2ЗД. От друга страна, авторите потвърждават наличието на положителна значима връзка на КАФ с възрастта, давността на ЗД и систолното АН, и откриват отрицателна такава с тибео-брахиалния индекс (38). Подобни са резултатите от проучването на Rigalleau и сътр. (39) сред 418 хоспитализирани лица с голяма давност на Т2ЗД, незадоволителен гликемичен контрол и висока честота на съпътстващите усложнения. След проведена мултивариабилна линеарна регресия КАФ се асоциира значимо с възрастта ($P<0,0001$), eGFR ($P<0,0001$) и ТП ($P=0,0004$), но не и с продължителността на болестта и нивото на HbA_{1c} (39).

Липсата на сигнификантна връзка КАФ-актуален HbA_{1c} се наблюдава и в изследвания сред азиатската раса. Osawa и сътр. посочват възрастта, ТП и eGFR, но не и HbA_{1c} като независими детерминанти за нивата на КАФ при 193 лица с Т2ЗД (40). В много по-малкото по мащаб изследване на Темта и сътр. КАФ корелира само с възрастта ($R=0,56$, $P<0,001$) и давността на болестта ($R=0,256$, $P<0,05$) (41).

Малко са проучванията сред пациенти с Т2ЗД, в чиито анализи са включени преходни стойности на HbA_{1c} за по-голям период от време. Ретроспективно кохортно изследване сред застаряваща (≥ 75 г.) популация от хора със и без ЗД открива значима асоциация между КАФ и измерените 10 г. по-рано HbA_{1c} ($P=0,03$) и eGFR, но не и такава с актуалните нива на HbA_{1c} ($P=0,32$) (42). В потвърждение са резултатите от по-скорошно мащабно проучване (2020 г.), проведено сред 905 лица с незадоволителен контрол на Т2ЗД – значима зависимост на КАФ само с онези налични резултати за HbA_{1c} , датирани от преди повече от 5 години. Наблюдаваната връзка се запазва след коригиране спрямо възраст и eGFR ($\beta=+0,17$, $P=0,002$), като отново липсва корелация между КАФ и актуалните нива на HbA_{1c} (43). Изследване сред 130 лица от некавказката раса със задоволителен гликемичен контрол и продължителност на заболяването 9 години открива значима и положителна корелация между средната стойност на HbA_{1c} през преходната година и нивото на КАФ при проведен множествен линеен регресионен анализ. Същият посочва, че други фактори, определящи 35% от вариацията в КАФ, са възрастта, микро- и макроаскулярните усложнения (44).

Връзка между КАФ и гликемичен контрол при деца и позрастващи със ЗД

В съответствие с изследванията при възрастни със ЗД, натрупването на AGEs при деца и позрастващи със заболяването е по-интензивно

в сравнение със здрави контроли (45-48). Интерес представляват зависимостите между КАФ, средната стойност HbA_{1c} и моментно измерения HbA_{1c} в проучванията сред тази възрастова група, като се наблюдава тенденция за различни от тези при възрастните пациенти взаимодействия между изследваните показатели.

През 2015 г. Vázquez и сътр. за първи път публикуват данни за нивата на AGEs при деца с новодиагностициран Т1ЗД ($n=47$). Измерената SIF е значимо по-висока в сравнение с тази при здрави контроли ($P=0,03$) и не показва зависимост от нивата на HbA_{1c} и КГ. Наблюдаваната тенденция се запазва и след корекция по пол, възраст и раса на пациенти и контроли. Следователно, негликемични фактори вероятно имат по-голямо влияние върху кумулирането на AGEs при такава популация с новодиагностициран ЗД (49). В по-ранно проучване сред 110 лица с малка продължителност на болестта ($5,9\pm 3,6$ г.) авторският колектив докладва статистически значима зависимост между SIF и актуалните стойности на HbA_{1c} независимо от възраст, раса, пол и давност на ЗД. Очаквано, наблюдава се връзка между HbA_{1c} и средната КГ от 30-дневния самоконтрол на участниците ($R=0,5$, $P<0,001$). Интересно, средната КГ от своя страна не корелира със SIF. Значима връзка между двата показателя липсва и след включване в анализа на всички налични стойности на КГ за по-голям период от време. Тези данни потвърждават повлияващата роля на други фактори освен средната КГ за нивата на HbA_{1c} и натрупването на AGEs (50). В същото проучване, подобно на повечето научни изследвания при възрастни, давността на ЗД и възрастта на пациента са в права зависимост със съдържанието на AGEs в кожата. Интересно, такава се наблюдава и с женския пол (45).

В анализа на Cho и сътр., проведен с помощта на AGE Reader, се проследява и влиянието на по-дългосрочния ретроспективен гликемичен контрол при средна възраст на участниците $15,6\pm 2,1$ г. и средна давност на ЗД $8,7\pm 3,5$ г. Авторите установяват значима положителна асоциация на КАФ както с актуалния HbA_{1c} ($B=0,58$, 95% CI 0,28–0,88; $P<0,001$; $R^2=0,10$), така и със средния HbA_{1c} за изминалите 10 г. ($B=0,99$, 95% CI 0,27–1,73; $P=0,008$; $R^2=0,15$), като наблюдаваната тенденция се запазва след съгласуване на лицата по възраст и пол. В съответствие с резултатите на Felipe и сътр. (45) и тук е доказана значима положителна връзка между женския пол и нивата на КАФ (51). Сходни са наблюденията в друго педиатрично проучване при пациенти с малка средна продължителност на заболяването. Доказва се корелация между КАФ и измерения по същото

време HbA_{1c} ($R=0,485$; $P<0,001$), както и между КАФ и средната стойност на HbA_{1c} от предходната година ($R=0,578$; $P<0,001$). КАФ е в значима права зависимост и с възрастта ($R=0,337$; $P<0,001$), давността на ЗД ($R=0,277$; $P=0,001$) и нивата на серумните Tg ($R=0,399$; $P<0,001$) и общ холестерол ($R=0,352$; $P=0,001$), като липсва наблюдаването в предходните 2 публикации влияние на женския пол. Като недостатък на проучването може да се посочи подборът на хетерогенна група участници и липсата на контроли (46). От друга страна, в изследването на van der Heyden и сътр. от 2016 г. популацията е хомогенна (холандски деца и юноши от кавказката раса), като са включени и здрави контроли. Интересно, множествени линейни регресионни анализи показват значим ефект на възрастта и по-голямата давност на ЗД (≥ 10 г.), но не и на актуалните и времево-интегрирани (за период от 4,12 г.) стойности на HbA_{1c} върху КАФ (47). Друго изследване сред малка популация деца с подобна продължителност на заболяването посочва корелация между КАФ и последните измерени нива на HbA_{1c} след съгласуване спрямо възраст и пол ($R=0,33$, $P<0,05$). От друга страна, не се наблюдава значима зависимост между КАФ и медианата на HbA_{1c} , изчислена въз основа на наличните му стойности от поставяне на диагнозата (48). Възможно обяснение за липсата на сигнификантна връзка между времево-интегрирания HbA_{1c} и нивата на кожните AGEs в последните 2 проучвания е малкият брой включени в изследването участници, както и краткият ретроспективен период от време, спрямо който е изчислена средната стойност на HbA_{1c} . И все пак, в анализа на Vanser и сътр. е включена средната стойност на HbA_{1c} само от предходната 1 година и въпреки това асоциацията с КАФ е значима (46). Авторите обсъждат и вероятността медианата на интраиндивидуалния HbA_{1c} да не е адекватен параметър за изразяване на средното ниво на HbA_{1c} на кохортата (47).

Заклучение

През последните десетилетия КАФ е обект на много научни изследвания в опит да се утвърди ролята ѝ като показател за „метаболитна памет“. Редица проучвания търсят връзка между неинвазивно изследваните AGEs и ретроспективния гликемичен контрол при лица със ЗД, като нерядко данните са разнопосочни (14, 19, 24-29, 44, 46-48, 51). В повечето акцент се поставя и на други фактори, различни от хипергликемията, които оказват влияние върху нивата на AGEs, особено в популации с развити усложнения и съпътстващи хронични заболявания. Такива фактори

са възрастта, повишеният оксидативен стрес, намалената eGFR (52), нивата на липидите в кръвта (53).

Проучванията при възрастни с T13Д, които обичайно включват по-млади и по-здравни лица в сравнение с пациентите с T23Д, посочват възрастта (14, 19-23, 25-27, 29, 37) и времево-интегрираните стойности на HbA_{1c} (14, 19, 24-29) като значими детерминанти на КАФ. В повечето е налице и сигнификантна връзка между кожните AGEs и давността на заболяването (14, 19, 21, 22, 24, 26) и липса на такава с актуалните нива на HbA_{1c} (14, 20, 21, 25, 26, 37). По-разнопосочни са резултатите сред участници с T23Д – слаба, но значима връзка на КАФ с последните стойности на HbA_{1c} в някои от изследванията (11, 30, 31, 33, 34), като все пак в повечето липсва корелация между двата показателя подобно на наблюденията при T13Д (35-43). В малкото проучвания, включващи ретроспективни стойности на HbA_{1c} за по-голям период от време, се потвърждава асоциацията на КАФ с по-дългосрочния гликемичен контрол (31, 42-44).

За разлика от повечето изследвания сред възрастни с T13Д, наблюденията при деца са за сигнификантна връзка на кожните AGEs не само с времево-интегрираните (46, 51), но и с актуалните стойности на HbA_{1c} (45-48, 51). Следователно, в тази възрастова група с по-кратка давност на заболяването, както дългосрочната, така и краткосрочната „гликемична памет“ допринасят за вариабилността в нивата на КАФ. Още повече, при деца и погроставащи обичайно

липсват други хронични заболявания, което дава много по-добри възможности за оценка на „метаболитната памет“ без наличието на повлияващи фактори като нарушена бъбречна функция, прием на медикаменти и ТП, които често са налице при възрастни лица със ЗД. Като възможна причина за наблюдаваните различия при деца и възрастни може да се обсъди и по-бързият метаболизъм на колагена в детска възраст, с който се свързват AGEs (51).

В заключение, относително краткият полуживот на хемоглобина се явява основният недостатък в използването на HbA_{1c} като дългосрочен гликемичен маркер. Следователно, необходими са допълнителни показатели, които да отразяват по-дългосрочната глюкозна експозиция, като такива се явяват AGEs (2). Още повече, техните нива се потенцират в условия на оксидативен стрес и имат водеща роля за развитието на тъканна увреда (54). Ето защо, КАФ като лесно приложима и неинвазивна техника за определяне на кожните концентрации на AGEs, се явява потенциален биомаркер за хронични диабетни усложнения. И все пак, необходими са допълнителни проспективни проучвания преди широкото включване на AGEs в клиничната практика (55).

Изследването е подкрепено от Фонд „Научни изследвания“ към Министерството на образованието и науката на България и Фонд „Научни изследвания“ на Медицински университет Варна (грант 13/3 от 14.12.2017 г.).

References

1. Lachin JM, Genuth S, Cleary P, Davis MD, Nathan DM. Diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications research group; Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med* 2000; 342(6): 381-389.
2. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359(15): 1577-1589.
3. Nakamura K, Nakazawa Y, Ienaga K. Acid-stable fluorescent advanced glycation end products: vesperlysines A, B, and C are formed as crosslinked products in the Maillard reaction between lysine or proteins with glucose. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 232(1): 227-230.
4. Monnier VM, Bautista O, Kenny D, Sell DR, Fogarty J, Dahms W, et al. Skin collagen glycation, glycoxidation, and crosslinking are lower in subjects with long-term intensive versus conventional therapy of type 1 diabetes: relevance of glycated collagen products versus HbA_{1c} as markers of diabetic complications. DCCT Skin Collagen Ancillary Study Group. *Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes* 1999; 48(4): 870-880.
5. Genuth S, Sun W, Cleary P, Sell DR, Dahms W, Malone J, et al. Glycation and carboxymethyllysine levels in skin collagen predict the risk of future 10-year progression of diabetic retinopathy and nephropathy in the diabetes control and complications trial and epidemiology of diabetes interventions and complications participants with type 1 diabetes. *Diabetes* 2005; 54(11): 3103-3111.
6. Genuth S, Sun W, Cleary P, Gao X, Sell DR, Lachin J, et al. Skin advanced glycation end products glucosepane and methylglyoxal hydroimidazolone are independently associated with long-term microvascular complication progression of type 1 diabetes. *Diabetes* 2015; 64(1): 266-278.
7. Monnier VM, Sell DR, Strauch C, Sun W, Lachin JM, Cleary PA, et al. The association between skin collagen glucosepane and past progression of microvascular and neuropathic complications in type 1 diabetes. *J Diabetes Complicat* 2013; 27(2): 141-149.

8. Monnier VM, Sun W, Gao X, Sell DR, Cleary PA, Lachin JM, et al. Skin collagen advanced glycation endproducts (AGEs) and the long-term progression of sub-clinical cardiovascular disease in type 1 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2015; 14: 118.
9. Stirban A, Heinemann L. Skin autofluorescence - a non-invasive measurement for assessing cardiovascular risk and risk of diabetes. *Eur Endocrinol* 2014; 10(2): 106-110.
10. Stinghen AE, Massy ZA, Vlassara H, Striker GE, Boullier A. Uremic toxicity of advanced glycation end products in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27(2): 354-370.
11. Liu C, Xu L, Gao H, Ye J, Huang Y, Wu M, et al. The association between skin autofluorescence and vascular complications in Chinese patients with diabetic foot ulcer: an observational study done in Shanghai. *Int J Low Extrem Wounds* 2015; 14(1): 28-36.
12. Da Moura Semedo C, Webb M, Waller H, Khunti K, Davies M. Skin autofluorescence, a non-invasive marker of advanced glycation end products: clinical relevance and limitations. *Postgrad Med J* 2017; 93(1099): 289-294.
13. Fokkens BT, Smit AJ. Skin fluorescence as a clinical tool for non-invasive assessment of advanced glycation and long-term complications of diabetes. *Glycoconj J* 2016; 33(4): 527-535.
14. Meerwaldt R, Graaff R, Oomen PH, Links TP, Jager JJ, Alderson NL, et al. Simple non-invasive assessment of advanced glycation endproduct accumulation. *Diabetologia* 2004; 47(7): 1324-1330.
15. Hu H, Jiang H, Zhu L, Wu X, Han C. Accumulation of Advanced Glycation Endproducts and Subclinical Inflammation in Deep Tissues of Adult Patients With and Without Diabetes. *Can J Diabetes* 2018; 42(5): 525-532.
16. Diabetes Control and Complications Trial Research Group; Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329(14): 977-986.
17. Watanabe M, Kawai Y, Kitayama M, Akao H, Motoyama A, Wakasa M, et al. Diurnal glycemic fluctuation is associated with severity of coronary artery disease in prediabetic patients: possible role of nitrotyrosine and glyceraldehydes-derived advanced glycation end products. *J Cardiol* 2017; 69(4): 625-631.
18. Serdarova M, Dimova R, Chakarova N, Grozeva G, Todorova A, Tankova T. Relationship between cardiac autonomic neuropathy and cardio-metabolic risk profile in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2021; 174: 108721.
19. Meerwaldt R, Lutgers HL, Links TP, Graaff R, Baynes JW, Gans RO, et al. Skin autofluorescence is a strong predictor of cardiac mortality in diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30(1): 107-112.
20. Chabroux S, Canoui-Poitrine F, Reffet S, Mills-Joncour G, Morelon E, Colin C, et al. Advanced glycation end products assessed by skin autofluorescence in type 1 diabetics are associated with nephropathy, but not retinopathy. *Diabetes Metab* 2010; 36(2): 152-157.
21. Llauro G, Ceperuelo-Mallafre V, Vilardell C, Simo R, Gil P, Cano A, et al. Advanced glycation end products are associated with arterial stiffness in type 1 diabetes. *J Endocrinol* 2014; 221(3): 405-413.
22. Samborski P, Naskret D, Araszkiwicz A, Niedźwiecki P, Zozulińska-Ziółkiewicz D, Wierusz-Wysocka B. Assessment of skin autofluorescence as a marker of advanced glycation endproduct accumulation in type 1 diabetes. *Pol Arch Med Wewn* 2011; 121(3): 67-72.
23. Januszewski AS, Xu D, Cho YH, Benítez-Aguirre PZ, O'Neal DN, Craig ME, et al. Skin autofluorescence in people with type 1 diabetes and people without diabetes: An eight-decade cross-sectional study with evidence of accelerated aging and associations with complications. *Diabet Med* 2021; 38(7): e14432.
24. Sugisawa E, Miura J, Iwamoto Y, Uchigata Y. Skin autofluorescence reflects integration of past long-term glycemic control in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36(8): 2339-2345.
25. Osawa S, Katakami N, Kuroda A, Takahara M, Sakamoto F, Kawamori D, et al. Skin Autofluorescence is Associated with Early-stage Atherosclerosis in Patients with Type 1 Diabetes. *Atheroscler Thromb* 2017; 24(3): 312-326.
26. Genevieve M, Vivot A, Gonzalez C, Raffaitin C, Barberger-Gateau P, Gin H, et al. Skin autofluorescence is associated with past glycaemic control and complications in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 2013; 39(4): 349-354.
27. Araszkiwicz A, Naskret D, Zozulińska-Ziółkiewicz D, Pilacinski S, Uruska A, Grzelka A, et al. Skin autofluorescence is associated with carotid intima-media thickness, diabetic microangiopathy, and longlasting metabolic control in type 1 diabetic patients. Results from Poznan Prospective Study. *Microvasc Res* 2015; 98: 62-67.
28. Aroda VR, Conway BN, Fernandez SJ, Matter NI, Maynard JD, Orchard TJ, et al. Cross-sectional evaluation of noninvasively detected skin intrinsic fluorescence and mean hemoglobin a1c in type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2013; 15(2): 117-123.
29. Cleary PA, Braffett BH, Orchard T, Lyons TJ, Maynard J, Cowie C, et al. Clinical and technical factors associated with skin intrinsic fluorescence in subjects with type 1 diabetes from the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study. *Diabetes Technol Ther* 2013; 15(6): 466-474.
30. Monami M, Lamanna C, Gori F, Bartalucci F, Marchionni N, Mannucci E. Skin autofluorescence in type 2 diabetes: beyond blood glucose. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 79(1): 56-60.
31. Lutgers HL, Graaff R, Links TP, Ubink-Veltmaat LJ, Bilo HJ, Gans RO, et al. Skin autofluorescence as a noninvasive marker of vascular damage in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29(12): 2654-2659.
32. Gerrits EG, Lutgers HL, Kleefstra N, Groenier KH, Smit AJ, Gans RO, et al. Skin advanced glycation end product accumulation is poorly reflected by glycemic control in type 2 diabetic patients (ZODIAC-9). *J Diabetes Sci Technol* 2008; 2(4): 572-577.
33. Stirban AO, Bondor CI, Florea B, Veresiu IA, Gavan NA. Skin autofluorescence: correlation with measures of diabetic sensorimotor neuropathy. *J Diabetes Complicat* 2018; 32(9): 851-856.
34. Li Z, Wang G, Zhu YJ, Li CG, Tang YZ, Jiang ZH, et al. The relationship between circulating irisin levels and tissues AGE accumulation in type 2 diabetes patients. *Biosci Rep* 2017; 37(3): BSR20170213.
35. Noordzij MJ, Mulder DJ, Oomen PH, Brouwer T, Jager J, Castro Cabezas M, et al. Skin autofluorescence and risk of micro- and macrovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus-a multi-centre study. *Diabet Med* 2012; 29(12): 1556-1561.
36. Ahdi M, Gerdes VE, Graaff R, Kuipers S, Smit AJ, Meesters EW. Skin autofluorescence and complications of diabetes: does ethnic background or skin color matter? *Diabetes Technol Ther* 2015; 17(2): 88-95.

37. **Skrha J, Soupal J, Loni Ekali G, Prazny M, Kalousova M, Kvasnicka J, et al.** Skin autofluorescence relates to soluble receptor for advanced glycation end-products and albuminuria in diabetes mellitus. *J Diabetes Res* 2013; 2013: 650694.
38. **Kazakos K, Tzilini M, Folinis D, Chatzidimitriou M, Papaliangas V.** Skin autofluorescence a non-invasive biomarker of ages and its association to metabolic parameters in a Greek diabetic population. *Diabetes Res Open J* 2021; 7(1): 12-15.
39. **Rigalleau V, Cougnard-Gregoire A, Nov S, Gonzalez C, Maury E, Lorrain S.** Association of advanced glycation end products and chronic kidney disease with macroangiopathy in type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2015; 29(2): 270-274.
40. **Osawa S, Katakami N, Sato I, Ninomiya H, Omori K, Yamamoto Y, et al.** Skin autofluorescence is associated with vascular complications in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complicat* 2018; 32(9): 839-844.
41. **Temma J, Matsuhisa M, Horie T, Kuroda A, Mori H, Tamaki M, et al.** Noninvasive measurement of skin autofluorescence as a beneficial surrogate marker for atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *J Medical Invest* 2015; 62(3-4): 126-129.
42. **Rajaobelina K, Cougnard-Gregoire A, Delcourt C, Gin H, Barberger-Gateau P, Rigalleau V.** Autofluorescence of Skin Advanced Glycation End Products: Marker of Metabolic Memory in Elderly Population. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2015; 70(7): 841-846.
43. **Rigo M, Lecocq M, Brouzeng C, Michelet M, Mohammedi K, Blanco L, et al.** Skin autofluorescence, a marker of glucose memory in type 2 diabetes. *Metabol Open* 2020; 7: 100038.
44. **Tanaka K, Tani Y, Asai J, Nemoto F, Kusano Y, Suzuki H, et al.** Skin autofluorescence is associated with severity of vascular complications in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2012; 29(4): 492-500.
45. **Felipe DL, Hempe JM, Liu S, Matter N, Maynard J, Linares C, et al.** Skin intrinsic fluorescence is associated with hemoglobin A(1c) and hemoglobin glycation index but not mean blood glucose in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34(8): 1816-1820.
46. **Banser A, Naafs JC, Hoorweg-Nijman JJ, van de Garde EM, van der Vorst MM.** Advanced glycation end products, measured in skin, vs. HbA1c in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2016; 17(6): 426-432.
47. **van der Heyden JC, Birnie E, Mul D, Bovenberg S, Veeze HJ, Aanstoot HJ.** Increased skin autofluorescence of children and adolescents with type 1 diabetes despite a well-controlled HbA1c: results from a cohort study. *BMC Endocr Disord* 2016; 16(1): 49.
48. **Barat P, Cammas B, Lacoste A, Harambat J, Vautier V, Nacka F, et al.** Advanced glycation end products in children with type 1 diabetes: family matters? *Diabetes Care* 2012; 35(1): e1.
49. **Báez EA, Shah S, Felipe D, Maynard J, Lefevre S, Chalew SA.** Skin advanced glycation endproducts are elevated at onset of type 1 diabetes in youth. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2015; 28(1-2): 133-137.
50. **Hempe JM, Gomez R, McCarter RJ Jr, Chalew SA.** High and low hemoglobin glycation phenotypes in type 1 diabetes: a challenge for interpretation of glycemic control. *J Diabetes Complications* 2002; 16(5): 313-320.
51. **Cho YH, Craig ME, Januszewski AS, Benitez-Aguirre P, Hing S, Jenkins AJ, et al.** Higher skin autofluorescence in young people with Type 1 diabetes and microvascular complications. *Diabet Med* 2017; 34(4): 543-550.
52. **Tanaka K, Tani Y, Asai J, Nemoto F, Kusano Y, Suzuki H, et al.** Skin autofluorescence is associated with renal function and cardiovascular diseases in pre-dialysis chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(1): 214-220.
53. **Galler A, Müller G, Schinzel R, Kratzsch J, Kiess W, Münch G.** Impact of metabolic control and serum lipids on the concentration of advanced glycation end products in the serum of children and adolescents with type 1 diabetes, as determined by fluorescence spectroscopy and N- (carboxymethyl)lysine Elisa. *Diabetes Care* 2003; 26(9): 2609-2615.
54. **Ceriello A, Ihnat MA, Thorpe JE.** The „metabolic memory“: Is more than just tight glucose control necessary to prevent diabetic complications? *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(2): 410-415.
55. **Simó-Servat O, Planas A, Ciudin A, Simó R, Hernández C.** Assessment of advanced glycation end-products as a biomarker of diabetic outcomes. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)* 2018; 65(9): 540-545.

Address for correspondence:

Д-р Елица Хагжиева,

Клиника по Ендокринология и болести на
обмяната УМБАЛ „Света Марина“, Варна
Варна 9000, бул. „Христо Смирненски“ 1
e-mail: elihadjieva@yahoo.co.uk

Dr Elitsa Hadzhieva,

Clinic of Endocrinology and metabolic diseases
„Sveta Marina“ University Hospital, Varna
9000 Varna, „Hristo Smirnenki“ 1 Blvd.
e-mail: elihadjieva@yahoo.co.uk

Минерална обмяна, електролити и захарен диабет тип 2

Енев, Иван Г.

Амбулатория за първична извънболнична медицинска помощ,
Медицински Университет, Варна

Постъпване: 05. 12. 2023

Ревизиране: 04. 01. 2024

Приемане: 15. 01. 2024

Mineral Metabolism, Electrolytes and Diabetes Mellitus Type 2

Enev, Ivan G.

Outpatient clinic for primary outpatient medical care,
Medical University, Varna

Submitted: 05. 12. 2023

Revised: 04. 01. 2024

Accepted: 15. 01. 2024

Резюме

Захарният диабет тип 2 (ЗДт2) засяга значителен брой пациенти в национален и световен мащаб. Характерните за самия ЗДт2 патофизиологични процеси с развитие на хипергликемичен хиперосмоларен синдром и диабетна кетоацидоза, както и съпътстващи индивидуални фактори от страна на пациента като хранителен статус, лекарствена терапия и придружаващи заболявания неминуемо повлияват баланса на ключови електролити при тези болни.

Целта на настоящия обзор е да разгледа в детайли отклоненията в баланса на електролити и микроелементи, а по-конкретно натрий, калий, калций, фосфор, магнезий, цинк, хром и желязо при ЗД2. Описани са подробно честотата на нарушенията, конкретните механизми на тяхното възникване и значението им за прогресията на болестта. Нарушенията често са комбинирани, а симптомите – неспецифични, което може да е причина за объркване сред клиницистите. Акцентира се върху влиянието на различни придружаващи състояния за възникването или утежняването на електролитните нарушения. Разгледани са подходящи методи за диагностика, както и препоръките за мониториране и корекция.

Стремежът на автора е да се подчертае значението на целенасоченото периодично проследяване на електролитния и микронутриентен статус при пациенти със ЗД2 с цел навременна намеса за избягване на усложнения.

Ключови думи:

захарен диабет тип 2, диабетна кетоацидоза, електролитен дисбаланс, натрий, калий, калций, фосфор, магнезий, цинк, хром, желязо

Abstract

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) affects a significant number of patients nationally and worldwide. The pathophysiological processes characteristic of T2DM itself with the development of hyperglycemic hyperosmolar syndrome and diabetic ketoacidosis, as well as accompanying individual factors on the part of the patient such as nutritional status, drug therapy and accompanying diseases inevitably affect the balance of key electrolytes in these patients.

The aim of this review is to look in detail at electrolyte and micronutrient imbalances in the context of T2DM, specifically sodium, potassium, calcium, phosphorus, magnesium, zinc, chromium and iron. The frequency of the disorders, the specific mechanisms of their occurrence and their importance for the progression of the disease are elaborately described. Electrolyte disturbances are often combined and symptoms are non-specific, which can be a source of confusion among clinicians. Emphasis is placed on the influence of various coexisting conditions on the occurrence or exacerbation of electrolyte disturbances. Appropriate diagnostic methods, as well as recommendations for monitoring and correction, are discussed.

The author's intention is to highlight the importance of targeted periodic monitoring of electrolyte and micronutrient status in patients with T2DM to enable timely intervention and prevent complications.

Key words:

diabetes mellitus type 2, diabetic ketoacidosis, electrolyte imbalance, sodium, potassium, calcium, phosphorus, magnesium, zinc, chromium, iron

Въведение

Захарният диабет (ЗД) е метаболитно заболяване, характеризиращо се с хипергликемия, която е резултат от нарушение в инсулиновата секреция, в инсулиновото действие или в двете заедно (1). Захарен диабет тип 2 (ЗДт2) е отговорен за 90% от случаите на ЗД в света (2). В България са засегнати около 500 000 човека. Глобално се очаква до 2030 г. да се удвои броят на болните от ЗД в сравнение с 2010 г. С обезпокоителни темпове нараства броят на деца и погриващи със ЗДт².

Настоящият обзор разглежда отклоненията, които се установяват по отношение на електролитния статус и концентрацията на различни микроелементи, чиито метаболизъм се засяга или има отношение към тежестта и протичането на ЗДт2. Пациентите със ЗД често развиват констелация от електролитни разстройства, особено ако ЗД е декомпенсиран. Това по-често се наблюдава при диабетна кетоацидоза или при хипергликемичен хиперосмоларен синдром без кетоацидоза. Тези пациенти имат изразен дефицит на калий, магнезий и фосфати (3).

Когато електролитните разстройства се развиват в амбулаторни условия, рядко се закъснява с диагнозата и лечението, което е свързано с висока болестност и смъртност (4). Ключова роля играят различни патологични фактори: хранителен статус, абсорбционен капацитет на стомашно-чревния тракт, съпътстващи киселинно-алкални нарушения, лекарства, други съпътстващи заболявания (главно бъбречни) или остро заболяване. Всички тези фактори могат да въздействат самостоятелно или в комбинация (5). При диагностиката на електролитните отклонения задължително трябва да се изчислява серумният осмоларитет. Измерването на общия белтък, албумина и липидите може да ориентира лекаря за т. нар. фалшиви отклонения в електролитния статус – псевдо-хипонатриемия, псевдо-хипокалиемия, псевдохипомагнезиемия и др.

Натрий

Пациентите със ЗДт2 имат повишен риск от сърдечно-съдови и бъбречни усложнения. От 20% до 60% от хората със ЗД имат придружаваща артериална хипертония. Нейното протичане често се влошава от ЗД, като рисковете се увеличават с количеството приеман с храната натрий. Прекомерният прием на натрий влошава хипертонията директно чрез увеличаване на вътресъдовия обем, или индиректно – като намалява ефекта на антихипертензивните лекарства (6).

Пациентите със ЗДт2 имат повишен риск от сърдечно-съдови и бъбречни усложнения. От 20% до 60% от хората със ЗД имат придружаваща артериална хипертония. Нейното протичане често се влошава от ЗД, като рисковете се увеличават с количеството приеман с храната натрий. Прекомерният прием на натрий влошава хипертонията директно чрез увеличаване на вътресъдовия обем, или индиректно – като намалява ефекта на антихипертензивните лекарства (6).

Серумните нива на $[Na^+]$, при лошо контролиран ЗД варират. От една страна, хипергликемията повишава осмоларитета на серума. Това причинява изместване на вода от клетките, съответно до разреждане на серума и намаляване на серумните нива на натрий (дилюционна хипонатриемия). От друга – при осмотичната диуреза има тенденция за излъчване на повече вода през бъбрека, което води до покачване нивата на $[Na^+]$. Ето защо при пациенти с хипергликемия трябва да се вземе предвид коригираният $[Na^+]$, който се изчислява, като към измерения $[Na^+]$ се прибавят 1,6 mmol/L за всеки 5,55 mmol/L (100 mg/dL) увеличение на серумната глюкоза над нормата; когато концентрацията на серумната глюкоза е по-висока от 22,2 mmol/L (400 mg/dL), се използва корекционен коефициент от 2,4 mmol/L.

Хипернатриемия

Хипернатриемията представлява състояние на повишени серумни нива на $[Na^+]$ над 152 mmol/L. Характеризира се с понижаване на общото количество течности в организма и настъпване на електролитен дисбаланс. По-често се причинява от загуба на вода отколкото от излишък на натрий. Клинично хипернатриемията може да има дискретна симптоматика или да се открие с по-тежки прояви – унесеност, слабост, раздразнителност, гадене, повръщане, отоци, обилно потене, припадъци, дори кома.

Повишени или нормални стойности на плазмения натрий при наличието на хипергликемия е показател за клинично значим дефицит на тотално водно съдържание в организма. Това състояние може да се наблюдава при диабетна кетоацидоза. Затова лечението на диабетната кетоацидоза започва с инфузии на изотоничен физиологичен разтвор. Прекомерната загуба на вода през бъбреците, описвана при захарен диабет, се дължи на нарушение в секрецията на вазопресин или на намалена чувствителност на бъбреците към него. Тя може да доведе самостоятелно до еуволемична хипернатриемия.

Няма достатъчно данни за обичайния прием на натрий от пациентите със захарен диабет. Могат да се направят изчисления на базата на

калорийния прием. Има се предвид, че хората с наднормено тегло консумират повече храна в сравнение с хората с нормално тегло, съответно може да се предположи, че поглъщат и по-голямо количество натрий. Световната здравна организация препоръчва максималният прием на сол от възрастни да не надвишава 5 g дневно (7). При това готварската сол се състои в 40% от натрий и в 60% хлор. Един грам натрий се равнява на 2,55 g сол, а 1 mmol натрий е еквивалентен на 23 mg натрий, т.е. 1 g готварска сол е еквивалентен на 17 mmol натрий. Средният прием на готварска сол в повечето страни обаче е между 9 и 12 g дневно (8).

Съвременните проучвания потвърждават наблюденията, че прекомерният прием на натриев хлорид се явява самостоятелен рисков фактор за развитие на ЗДм2. Оказва се, че хората, които добавят сол към храната преди да бъде опитвана, развиват 2 пъти по-често ЗДм2 в сравнение с тези, които никога не добавят сол към храната си, т.е. това е самостоятелен рисков фактор за развитие на ЗД (9). Напоследък се натрупват данни, че прекомерният прием на готварска сол, съответно на натрий, може да допринася за отключването и влошаването на латентния аутоимунен диабет на възрастните (LADA – Latent Autoimmune Diabetes of Adulthood). Установено е, че прекомерният прием на натрий активира Th17 лимфоцитите, които играят важна роля в различни аутоимунни болести, включително псориазис и ЗД тип LADA (10). Данните от едно шведско кохортно проучване (11) показват, че всеки допълнителни 2,5 грама сол (1g натрий) дневно увеличават риска от ЗДм2 с 43%, а риска от LADA – със 73%.

Псевдохипернатриемия

При тежка хипопротеинемия, която може да се наблюдава при пациенти с нефротичен или малабсорбционен синдром може да се установят фалшиво завишени нива на $[Na^+]$.

Хипонатриемия

За хипонатриемия се говори при серумен натрий <134 mmol/L, а за тежка хипонатриемия – при серумен натрий <120 mmol/L. В зависимост от серумния осмоларитет (280 mosm/kg), хипонатриемията е хипотонична, еутонична или хипертонична.

Острата хипонатриемия обикновено се развива в условията на спешност (хипергликемия, влошаване на бъбречната нефропатия), протича с гърчове и засягане на дишането, затова се диагностицира сравнително лесно. В тези случаи най-честата причина е осмотичната диуреза

и последващата хиповолемия. Трябва да се спомне, че при пациенти с диабетна кетоацидоза екскрецията на β -хидроксипутрат и ацетоацетат за дълбочава загубите на натрий с урината, което води до влошаване на хиповолемията. Хиповолемията може също да се дължи на диария и повръщане, което съпътства кетоацидозата. Приложението на инсулин в тези случаи връща глюкозата и водата в клетката и води до покачване на серумния $[Na^+]$.

Симптомите на хронична хипонатриемия са неспецифични и затова е възможно диагнозата да бъде пропусната. Пациентът се оплаква от обърканост, главоболие, повръщане, нестабилна походка, падания и фрактури. При хора със ЗД, особено в старческа възраст, тези симптоми рядко се приписват на мозъчно-съдова болест.

При лош контрол на ЗД серумните нива на натрий могат да варират в значителна степен. Хипергликемията при недобре контролирано заболяване увеличава осмоларитета на плазмата. Това води до извличане на вода от клетките към екстрацелуларното пространство и разреждане на натрия, т.е. до хипонатриемия (12).

Хипотоничната хипонатриемия може да се дължи на прием на медикаменти, особено на тиазидни диуретици. Някои медикаменти в терапията на ЗД също могат да доведат до хипонатриемия. Трицикличните антидепресанти (прилагани за терапия на диабетна невропатия) стимулират отделянето на вазопресин и, в резултат на неговия антидиуретичен ефект, настъпва задръжка на течности в бъбреците и дилуционна хипонатриемия. Напоследък нараства списъкът на лекарства, които могат да доведат до хипонатриемия, включително антидепресанти от класа SSRI, нестероидни противовъзпалителни средства, ACE-инхибитори, амлодипин, розиглитазон, карбамазепин и др. Всички медикаменти, които водят до сухота в устата могат индиректно да причинят хипонатриемия, като стимулират прекомерния прием на вода.

Liamis и *сърп* доказват, че ЗД сам по себе си е свързан с хипонатриемия, независимо от наличието на хипергликемия (4). Предполага се, че в тези случаи се касае за повишена експресия на водни канали аквапорин 2 (AQP2) в бъбречните тубули в резултат на стимулация от вазопресин и инсулин от една страна, и на повишена абсорбция на вода поради по-бавно изпразване на стомаха от друга. Хроничната бъбречна недостатъчност (ХБН), наблюдавана при диабетна нефропатия, също може да доведе до хипотонична хипонатриемия, включително и чрез развитието на хиперенимичен хипоалдостеронизъм.

Прекомерната консумация на бира и други течности води до еуволемична хипонатриемия. Хипотиреоидизмът и съпътстващото повишение на TSH също водят до еуволемична хипонатриемия. Хроничното недохранване при хората със ЗД, особено ако приемат прекалено малко белтъци, също може да доведе до намален плазмен осмолалитет и до относителна хипонатриемия.

Корекцията на хипонатриемията трябва да става бавно, дори ако се касае за тежка хипонатриемия ($[Na^+] < 120 \text{ mmol/L}$), като не се допуска превишаване на дневната доза от 6 mmol натрий. Прекалено бързата корекция крие риск от развитие на осмотичен демиелинизиращ синдром, към който хората със ЗД са особено предразположени (13).

Псевдохипонатриемия

При здрави индивиди серумът се състои от вода (приблизително 93%), а останалите 7% са мазнини и протеини. Натрият се намира само във водната фаза на серума. При пациенти с изразена хиперлипидемия, както и при пациенти с недовре контролиран ЗД, водната фракция в серума може да намалее до <80%. В тези условия, ако се измери серумната концентрация на $[Na^+]$, то тя се получава изкуствено по-ниска. Касае се за псевдохипонатриемия. При псевдохипонатриемия серумният осмоларитет е нормален (280-295 mOsm/kg), докато измереният натрий е <136 mmol/L.

Наличието на нормални серумни нива на натрий при пациент с хиперлипидемия би следвало да породи съмнение, че може да е налице хипернатриемия. Касае се за т.нар. псевдонормонатриемия. Водното съдържание на серума при пациенти с хиперлипидемия или хиперпротеинемия може да се изчисли по следната формула (14):

• водно съдържание в серума (%) = $99,1 - (0,001 \times \text{концентрацията на липидите в mg/dl}) - (0,7 \times \text{концентрацията на протеините в g/dl})$

Калий

Калият $[K^+]$ е основен телесен електролит. 98% от телесния калий се намира вътреклетъчно. Само 2% от общото му количество се намира в серума, като концентрацията му се контролира в много тесни граници – 3,5–5,5 mmol/L. Жените имат нужда от 2600 mg $[K^+]$ дневно, а мъжете – от 3400 mg $[K^+]$ дневно. Богати на $[K^+]$ храни са кайсиите, сливите, зеленчуците (спанак, картофи, броколи), бобовите растения, пилешкото и телешкото месо, съомгата. Редовното мониториране на серумния $[K^+]$ при хората със ЗД би трябвало да е част от стандартите за добра медицинска практика. Основание за това е фактът, че при ЗД са възможни най-различни раз-

стройства на калиевия метаболизъм, свързани както със заболяването, така с диетата, с терапията и с усложненията на заболяването (15).

Хипокалиемия

Причините за хипокалиемия при хората със захарен диабет включват:

- преразпределение на калий $[K^+]$ от извънклетъчния към вътреклетъчния течен компартимент (хипокалиемия след приложението на инсулин);
- загуба на $[K^+]$ от стомашно-чревния тракт, дължаща се на синдроми на малабсорбция (диабетно-индуцирани двигателни нарушения, бактериален свръхрастеж, хронична диария);
- загуба на $[K^+]$ от бъбреците (дължаща се на осмотична диуреза и/или съпътстваща хипомагнезиемия).

Хипомагнезиемията може сама по себе си да доведе до хипокалиемия, вероятно защото ниската вътреклетъчна концентрация на магнезий $[Mg^{2+}]$ активира външния медуларен калиев канал на бъбрека да отдели повече $[K^+]$.

Хипокалиемията често се съчетава с хипомагнезиемия и с хипокалциемия. При ЗД се среща както остра, така и хронична хипокалиемия.

Остра хипокалиемия

Най-сериозното състояние, обединяващо ЗД и острата хипокалиемия е диабетната кетоацидоза. Симптомите на остра хипокалиемия се характеризират с мускулна слабост, умора, мускулни крампи, тахикардия, сърдечна аритмия, палпитации, хипотония, гадене, повръщане, атоничен запек до заплашващ паралитичен илеус. ЕКГ-промените при хипокалиемия се характеризират с екстрасистоли, синусова брадикардия, пароксизмална тахикардия, AV-блок, камерна тахикардия или камерно трептене. Всички тези симптоми се добавят към симптомите на кетоацидозата.

Началото на инсулиново лечение при кетоацидоза води до преразпределение на калия от екстрацелуларното към интрацелуларното пространство, което се взема предвид при лечението. При пациенти с тежък дефицит на калий инсулин се прилага след като серумният $[K^+]$ се покачи над 3,3 mmol/L, за да бъдат избегнати евентуални аритмии, сърдечен арест или слабост на дихателната мускулатура (17).

Хронична хипокалиемия

Най-честата причина за хронична хипокалиемия е недостатъчният прием на калий с храната. Има проучвания, които показват, че голяма част от населението на развитите страни консумира около половината нужно количество дневно. Това се свързва с повишен риск от хипертония.

Хронична хипокалиемия е уместно да се погозира при пациенти, които се опитват да редуцират телесното си тегло и спират да се хранят, особено при такива, които спазват кетогенна диета. Има съобщения и за случаи на хипокалиемия при пациенти, които пият прекалено много зелен чай (18, 19), а така също и от прекомерна консумация на други видове билкови настойки (20). Вероятно обяснение е съдържанието на теофиллин в чая, който е метилксантин и води до хипокалиемия. Злоупотребата с кафе и напитки, съдържащи кофеин (кока-кола, енергийни напитки и др.) също може да доведе до хипокалиемия (21). Смята се, че концентрация на кофеин от 20–40 mg/l може да доведе до кофеинова интоксикация и хипокалиемия. Точният механизъм на развитието на хипокалиемията при злоупотреба с кафе не е съвсем ясен. Едната хипотеза е, че причината е масивната диуреза, индуцирана от големите количества кофеин. Това се доказва с анализ на кръвната урея, която в подобна ситуация е твърде ниска. Друга хипотеза е, че кофеинът индуцира освобождаване на катехоламини, които активират мембранната Na-K-АТФ-аза през адренергичните β_2 рецептори. Това води до преходно увеличаване на интрацелуларния калий и обедняване на екстрацелуларното пространство. Захарта, която се съдържа в енергийните напитки, стимулира секрецията на инсулин, което води до преместване на K^+ от екстрацелуларното в интрацелуларното пространство.

Честа причина за хронична хипокалиемия при хората със ЗД е продължителното лечение с тиазидни и бримкови диуретици като част от антихипертензивната терапия и лечението на хроничната сърдечна недостатъчност. Ако след адекватна суплементация калият продължава да е нисък, се търси хронична хипомагнезиемия, тъй като магnezия е необходим за утилизацията на калия.

Две обсервационни проучвания показват, че поемането на по-малко от необходимото количество калий с храната в дългосрочен план е свързано с по-висок риск от развитие на ЗДм2 (22). Установява се, че участниците, чийто серумен калий е на долна граница на нормата (<4,0 mmol/l) имат по-висок риск 1,64 (95% CI: 1,29–2,08) след 9 годишно проследяване, независимо от традиционните рискови фактори като хипертония или употреба на антихипертензивни лекарства (22). Подобни резултати показва и второто проучване, проведено в Япония (23). Едно епидемиологично проучване показва, че придържането към антихипертензивната диета (Dietary Approaches to Stop Hypertension - DASH), богата на плодове, зеленчуци и калий в продължение на 1 година е свързано с намаляване риска от ЗДм2 (24). По-късно обаче тези резултати са коригирани, защото се

оказва, че всъщност не толкова самата диета, колкото ограничаването на калорийния прием намалява риска от ЗДм2 (25).

Експериментално е доказано, че хипокалиемията се асоциира с намалена инсулинова секреция в резултат на хипергликемия (26). В клиничната практика пациенти със ЗД, които се лекуват с тиазидни диуретици заради хипертония, често могат да изпадат в състояние на хипокалиемия. Когато тиазидните диуретици бяха промотирани като терапия на първа линия за хипертония се заговори за връзка между тях и глюкозния метаболизъм (27). Проучванията в следващите години и десетилетия даваха противоречиви резултати за ролята им в патогенезата на ЗД. През 2008 г. бе публикувано едно проучване, което установи, че лечението с хидрохлоротиазид се свързва с намаляване на инсулиновата чувствителност и покачване на гликирания хемоглобин, а така също с влошаване на чернодробната стеатоза (28). Проучването обаче не доказа, че метаболитните промени са свързани с по-ниско ниво на калия.

Преработените храни са бедни на калий и богати на натрий. Ако обикновеното кисело мляко е богато на калий, то подсладеният млечен продукт води до секреция на инсулин и намаляване на серумния калий.

Хиперкалиемия

В България няма статистика колко от диабетно болните развиват хиперкалиемия. Честотата на хиперкалиемия е по-висока при хората със ЗД, отколкото при общото население (29). Едно американско проучване показва, че при не-селектирани амбулаторни пациенти 15% имат нива на серумния калий >5 mmol/L и малко над 4% имат серумни нива на калий >5,4 mmol/L (30). Едно голямо проучване, проведено върху 9651 амбулаторни пациенти с атеросклероза и сърдечно-съдови заболявания показва, че серумни нива над 5,0 mmol/L са свързани с по-висока смъртност, без да има яснота за точните механизми (31).

Най-честата причина за хронична хиперкалиемия при хората със ЗД е намалената тубулна секреция на $[K^+]$, дължаща се на синдрома на хипоренинемичен хипоалдостеронизъм – ниски нива на алдостерон в резултат на ниски нива на ренин. Пациентите обикновено се представят с асимптоматична хиперкалиемия. Понякога се съобщават неспецифични оплаквания – слабост, вялост, сънливост, неспособност за концентрация, разгрознителност, световъртеж, прилошаване, учестен пулс. Допълнителните изследвания показват лека до умерена ХБН (32). Най-честата причина за хипоренинемичния хипоалдостеронизъм е диабетната нефропатия (43%–63% от

случаите). След 60 годишна възраст се забелязва намаляване на секрецията на ренин (33). Съответно хората със ЗД, особено в старческа възраст, приемащи лекарства, за които е известно, че нарушават хомеостазата на $[K^+]$, са изложени на повишен риск от хиперкалиемия. За тях се препоръчва редовно проследяване нивата на електролитите (34). Болните от ЗД често се лекуват с ACE инхибитори или ARB блокери (34). Цел на това лечение е от една страна повлияване на хипертонията, а от друга - забавяне на прогресията на диабетната нефропатия. Тези класове медикаменти, обаче, имат тенденция да влошават елиминиранието на калий (35, 36). Това е особено нежелателно при диабетна нефропатия, която води до намалена гломерулна филтрация (eGFR) и затруднено елиминиранието на калия.

Преразпределението на калия от вътреклетъчния към извънклетъчния компартимент може да предизвика хиперкалиемия без нетно увеличение на общия телесен $[K^+]$. Такъв тип хиперкалиемия може да се наблюдава при ацидоза, дефицит на инсулин, хипертония, клетъчен разпад, прием на бета-блокери. Когато е налице ацидоза, при всяко понижаване на pH с 0,1 серумният $[K^+]$ се увеличава с приблизително 0,4 mmol/L. Серумният $[K^+]$ може да се увеличи при намалена eGFR в условията на остро или хронично бъбречно увреждане.

Причините за развитие хиперкалиемия при ЗД могат да бъдат свързани с диетата. Типичната здравословна (средиземноморска) диета, препоръчвана при хората със ЗД, е богата на калий и бедна на натрий. Зрелият фасул, спанакът, картофите, тиквата, киселото мляко, кайсиите, авокадото са само някои от храните, които са особено богати на калий и които често се препоръчват. Също често препоръчваното ограничаване на готварската сол при хората със ЗД може да доведе до опити да се замести натриевия хлорид с калиев заместител. Калиевата сол съдържа 10-12 mEq/g калий и при компроментирана бъбречна функция може бързо да доведе до развитие на остра или хронична хиперкалиемия.

Освен ACE инхибиторите и ARB блокерите, до хиперкалиемия може да доведе лечението с калий-съхраняващи диуретици, HCPBC, противогъбичкови медикаменти от азоловата група и др.

Хиперкалиемията може да е изява на прогресия на диабетната нефропатия с намаляване на eGFR. При нива на креатинина $>160 \mu\text{mol/L}$ (eGFR $<44 \text{ml/min/1,73m}^2$) е уместно калият да бъде мониториран често, защото това са показатели за ХБН, чиято спонтанна еволюция е неблагоприятна (eGFR = $186 \times (\text{Creatinine}/88,4)^{-1,154} \times (\text{възраст})^{-0,203} \times (0,742 \text{ женски пол}) \times (1,210 \text{ черна раса})$).

Освен това, преминаването на калия от извън-

клетъчното към вътреклетъчното пространство при ЗД е затруднено поради недостига на инсулин и/или инсулиновата резистентност.

Калций и костен метаболизъм

Деветдесет и девет процента от калция се съхранява в костите, а останалият един процент се разпределя във вътреклетъчната течност (ICF) и извънклетъчната течност (ECF). Общият плазмен калций и йонизираният калций се поддържат в тесни граници - съответно 2,12–2,62 mmol/l и 1,16–1,32 mmol/l. Тъй като всяка по-голяма промяна в нивата на калция (хипокалциемия или хиперкалциемия) е смъртоносна, нивото на калция се регулира строго от 3 класически хормона, а именно паратиреоиден хормон (PTH), 1,25-дихидроксивитамин D3 [1,25(OH)2D3] и калцитонин, както и от други ендокринни и паракринни фактори – естрогени, андрогени, надбъбречни глюкокортикоиди, пролактин, инсулиноподобен растежен фактор (IGF)-1 и фибробластен растежен фактор (FGF)-23].

FGF-23 инхибира активността на бъбречната 1α 25OH витамин D хидроксилаза (Cyp27b1) и по този начин ограничава образуването на 1,25-дихидроксивитамин D3 (1,25(OH)2D3). Освен това, FGF23 ускорява разграждането на 1,25(OH)2D3 чрез повишаване активността на 25-хидроксивитамин D 24-хидроксилазата (Cyp24). В допълнение, FGF23 директно инхибира бъбречната фосфатна реабсорбция и по този начин повишава бъбречната фосфатна екскреция. Секрецията на FGF-23 се ускорява от PTH, лептин, катехоламини, минералкортикоиди, загуба на плазмен обем, литий, възпаление, диета богата на мазнини, тумор-некротичен фактор α (TNF α) и трансформиращ растежен фактор β (TGF β 2)(37).

Днес се знае, че хората с дефицит на витамин D имат по-висок риск от развитие на инсулинова резистентност, метаболитен синдром, и ЗДм2 (38). Преди няколко години беше съобщено, че високото ниво на PTH е свързано със ЗД, като тази връзка варира в зависимост от етническите групи – т.е. по-висока честота в бялата раса (39).

Калциевият и костният метаболизъм се нарушават както при ЗДм1, така и при ЗДм2. Типично, ЗДм1 се свързва с намалена костна плътност, и повишена калциурия и остеопороза. При ЗДм2 измененията са променливи и варират от повишена, през нормална до намалена костна плътност. В крайна сметка, и при двата типа ЗД се нарушава качеството на костната структура. Натрупването на крайни продукти на гликирането (гликиран колаген) и оксидативният стрес пречат както колагеновия синтез, така и правилното подреждане на колагеновите фибрили. Стига се до т.нар. недостатъчност на

костния матрикс и намаляване на здравината на костите (40). Основните клетъчни механизми са свързани с потискане на остеобласт-индуцираното костно образуване и натрупване на калций в костите, а така също със засилване на остеокласт-индуцираната костна резорбция. Също така при ЗД намалява броят на остеоцитите. Те са основните механочувствителни клетки, които са отговорни за костното ремоделиране в резултат на механични стимули. Вследствие на това се нарушава подреждането на колагеновите нишки и нараства рискът от костни фрактури.

Диабетната остеопатия се влошава и по други патологични механизми. При здрави индивиди инсулинът стимулира остеобластите да се диференцират в остеокласти (41). Остеокалциът е витамин К зависим протеин, един от най-разпространените неколагенови протеини на костното вещество, съставляващ около 3% от белтъчното вещество в костите. Синтезира се от остеобластите – клетките, които синтезират компонентите на костното вещество. В остеобластите към определени молекули глутамат на основната му молекула се добавят карбоксилни остатъци. Този карбоксилант остеокалцин (Gla-OC) участва в ремоделирането на костната тъкан. Малка част от остеокалцина остава недекоксилиран (undercarboxylated osteocalcin - Glu-OC). Експериментално е доказано, че той регулира глюкозния и липиден метаболизъм като повишава инсулиновата секреция от панкреаса и инсулиновата чувствителност в периферните тъкани (42). Това благоприятства метаболизма на глюкозата в цялото тяло (43).

Установено е, че пациенти със затлъстяване и предиабет имат по-ниско ниво на Gla-OC, като концентрациите му са в отрицателна корелация с нивото на инсулин на гладно. Също така е установено, че при лица със затлъстяване и метаболитен синдром Gla-OC е в по-ниски стойности. Това се свързва с ранните маркери на нискоинтензивно възпаление, съпътстващо обезитетата (44). При ЗДm2 е налице инсулинова резистентност на остеобластите. Също така е намалена продукцията на остеогенни растежни фактори (IGF-1 и костни морфогенетични протеини). Свърхпродукцията на проинфламаторни цитокини, хиперглицемията и дислипидемията също влошават протичането на диабетната остеопатия.

При хиперглицемия в бъбрека настъпва засилено отделяне на калция с урината. При животински модели е доказано, че при ЗДm2 се нарушава образуването на различни белтъци (мегалин, кубулин, Dab-2), чиято функция е чрез ендоцитоза да бъде препяствана уринната екскреция

на 25(OH)D и да го доставя до бъбреците за активиране до 1,25(OH)2D3. При пациентите с нефропатия също се нарушава образуването на 1,25(OH)2D3. Описват се нарушения в метаболизма на PTH и на FGF-23 (45).

Хипокалциемия

Хората със ЗД са застрашени от развитие на остра бъбречна недостатъчност поради хиповолемиа, сепсис, рабдомиолиза и приложение на лекарства (напр. рентгенови контрастни вещества). При тези условия може да възникне тежка хиперфосфатемия, гължаща се на невъзможност на фосфора да бъде екскретиран от бъбреците. Това може да доведе до хипокалциемия. Напрегалата хронична бъбречна недостатъчност може да бъде свързана с хипокалциемия поради съпътстващата я хиперфосфатемия и ниските нива на витамин D. Пациентите с нефротичен синдром могат да развият хипокалциемия, дори ако eGFR е добре запазена. Смята се, че това се дължи на загубата на 1,25(OH)2D3 с урината. Парацитовидните жлези при ЗД реагират по-мудно (46) по отношение секрецията на PTH при хипокалциемия, затова се смята, че хората със ЗД са склонни към лек хипопаратиреоидизъм (47).

Приложението на фуроземид за лечение на съпътстващи заболявания също крие по-висок риск от хипокалциемия. Тораземид няма подобен калциуричен ефект (48). При хипоалбуминемия може да се отчете нисък общ калций при нормален йонизиран калций (псевдохипокалциемия).

Хиперкалциемия

Първичен хиперпаратиреоидизъм се описва три пъти по-често при болни от ЗД, отколкото в общата популация (49). Хиперпаратиреоидизмът е свързан с инсулинова резистентност в дългосрочен план и с относителна инсулинова недостатъчност, водещи до възникване на захарен диабет или влошаване на гликемичния контрол при установен такъв. Хиперкалциемията в условията на хиперпаратиреоидизъм може да доведе до по-недобре контролирана артериална хипертония, въпреки описвания *in vitro* хипотоничен ефект на PTH (50). Повишеният сърдечностъдов риск е основание за хирургично лечение в тези случаи (51).

Фосфор

Фосфорът е основен хранителен елемент. Препоръчителният дневен прием за възрастни варира от 550 до 700 mg. Сравнително голямо количество фосфор съдържат (в mg%): риба – 250, хляб – 200, месо – над 180, фасул – 540, грах – 330, овес, ечемик и елда – 320-350, сирене – 500-600. Човешкият организъм си набавя основното

количество фосфор от млякото и хляба. Обикновено 50-90% от приетия с храната фосфор се абсорбират. При консумация на повече растителни продукти, се абсорбира по-малко количество фосфор, защото по-голямата част от него в растителните продукти е под формата на трудно усвояема фитинова киселина. За правилното хранене е важно не само абсолютното съдържание на фосфор, но и съотношението му с калция, като оптималното съотношение за възрастен човек е 1:1.5. Излишъкът от фосфор може да се доведе до извличане на калций от костите.

В страните от Европейския съюз средният прием на фосфор при възрастните варира от 1000 до 1767 mg/ден. Храните, богати на белтъчини, като мляко и млечни продукти, следвани от месо, птици и риба, зърнени продукти и бобови растения, са основните източници на фосфор в храната. Допустимата горна граница е 4000 mg/ден. През последните години приемът на фосфор се е увеличил сред населението като цяло и до известна степен това увеличение съвпада с нарастването на случаите на ЗДм2. Предполага се, че една от причините за силно повишения прием на фосфор с храната са добавките, които се влагат в преработените храни (колбаси и др.) и добавянето на фосфорна киселина в газирани напитки. Проспективно проучване доказва, че приемът на фосфор над 1200 mg/ден при жени на средна възраст е свързан с повишен риск от ЗДм2 (52). Друго проучване доказва покачване на общата и сърдечно-съдова смъртност при лицата, които редовно консумират твърде големи количества фосфор с храната (53).

Лицата с нормална бъбречна функция са в състояние да поддържат серумния фосфор във физиологични граници дори при висока консумация на фосфор, тъй като повишената консумация на фосфор води до физиологично повишаване на PTH и FGF-23. В дългосрочен план високите концентрации на FGF-23 могат да стимулират левокамерната хипертрофия, а епидемиологични проучвания свързват високите концентрации на FGF-23 със сърдечна недостатъчност, сърдечно-съдови инциденти, прогресия на ХБЗ и смъртност (54).

В животински модел е доказано, че преминаването към бедна на фосфор диета води до подобрена инсулинова чувствителност и намаляване на нивата на глюкоза на гладно (55). Оказва се, че преминаването към бедна на фосфор диета увеличава експресията на инсулинови рецептори (IR β) в мускулите.

Въпреки високият популационен прием на фосфор с храната, при вече диагностициран ЗДм2, особено при хоспитализирани пациенти, изследванията показват тенденция към хипофо-

сфатемия (56). Още в ранните етапи на прогресията на ЗДм2 се забелязва парадоксален метаболитен дисбаланс, при който се увеличава бъбречната реабсорбция на неорганичен фосфат (Pi) и намалява концентрацията му интрацелуларно. Това води до по-трудно образуване на макроергични фосфорни молекули. Особено податливи на това нарушение са тъканите и органите, които не зависят от инсулина за навлизането на глюкоза в тях. Във фазите, когато има повишена инсулинова секреция (или внос на екзогенен инсулин) и хипергликемия, големи количества глюкоза навлизат в инсулин-зависимите клетки и тъкани. Вътреклетъчната глюкоза се метаболизира чрез фосфорилиране, което води до намаляване на плазмените нива на неорганичен фосфор (Pi), и последващи вредни ефекти върху метаболизма на глюкозата в инсулин-нечувствителните тъкани.

Хипофосфатемията е тясно свързана с намаляването на агенозинтрифосфата (АТФ) в процеса на стареене и с развитието на уремия. Всяко прекъсване на оптималното производство на АТФ може да доведе до увреждане на клетките и евентуална клетъчна смърт. Докато ниските и високите стойности на неконтролираната кръвна захар водят до лесно разпознаваеми клинични симптоми, ниските и високите стойности на неорганичния фосфат в плазмата остават неразпознаваеми или имат неясни и общи симптоми. Днес има научно обосновани хипотези, според които периодичната хронична хипофосфатемия вероятно е един от механизмите на развитие на диабетна ретинопатия независимо от контрола на кръвната глюкоза (57).

Хипофосфатемия

Пациентите със ЗД често страдат от съпътстващи заболявания, които преграждат към развитие на хипофосфатемия. Те включват първичен хипертиреоидизъм, дефицит на витамин D, малабсорбция и употреба на диуретици (тиазидни диуретици и фуросемид). Известно е, че повишените нива на инсулин подпомагат преноса на глюкоза и фосфати в клетките на скелетните мускули и черния дроб. При здрави хора обаче прилагането на инсулин води само до леко понижаване на серумните нива на фосфатите. Рискът от тежка хипофосфатемия се увеличава в случаите на подлежащо изчерпване на фосфатите.

Декомпенсираният захарен диабет с кетоацидоза е свързан с прекомерна загуба на фосфати поради осмотична диуреза. Въпреки изчерпването на фосфатите серумната концентрация на фосфатите при представянето на заболяването обикновено е нормална или дори висока, тъй като както инсулиновият дефицит, така

и метаболитната ацидоза предизвикват изместване на фосфатите извън клетките (58).

Хиперфосфатемия

Хиперфосфатемията при болните от ЗДм2 се установява при прогресията на ХБЗ. Смята се, че тя е отговорна за трансформацията на съдовите гладкомускулни клетки в хондроцити или остеобластоподобни клетки, което в последствие води до повишен риск от образуване на съдови калцификати. Съвременните разбирания са, че в тези условия се увеличава експресията на екстрацелуларни транспортери за неорганичен фосфор – Pit-1 и Pit-2 (59). Високите нива на фосфати благоприятстват превръщането на първичните калцик-протеинови частици (CPPs) във вторични (60). Това от своя страна насърчава оксидативния стрес и възпалението, оформяйки порочен патогенетичен кръг.

Магнезий

Магнезият $[Mg^{2+}]$ е ключов електролит, изключително важен за функционирането на тялото. Той е най-важният дивалентен вътреклетъчен катион и вторият по значение клетъчен йон след калия. Изпълнява ролята на ко-фактор за редица ензими в белтъчната обмяна, благоприятства провеждането на нервните импулси, участва в мускулните контракции, отговорен е за мускулната сила и мускулната умора. Най-често магнезият е свързан с калций или с фосфор. Оптималното съотношение калций:магнезий е 0,6:1.

Хипомагнезиемия

Наскоро ЗД беше идентифициран като независим рисков фактор за хипомагнезиемия при амбулаторни пациенти на възраст 55 г. или повече (OR = 3,32; 95%CI: 2,00-5,50) (12). Магнезиев дефицит се установява често (61) при болни от ЗДм2, особено при лош гликемичен контрол, по-голяма продължителност на болестта, сърдечно-съдови усложнения (62), микро- и макроангиопатия. Между 25% и 38% от хората със ЗД са с хипомагнезиемия (63). Дефицитът на магнезий често не се оценява правилно при хората със ЗД (64). Долната референтна граница, установена за здравата популация, често се приема като диагностичен критерий, който изключва магнезиев дефицит тогава, когато серумното ниво е леко над долната граница. Не трябва да се забравя, че възрастността по-важно е количеството интрацелуларен магнезий, което при ЗД често е намалено. Понастоящем се приема, че серумен магнезий $<0,80 \text{ mmol/L}$ е достоверен показател, че е налице сериозен дефицит на магнезий (65).

Намалените вътреклетъчни концентрации

на $[Mg^{2+}]$ водят до намалена ефективност на тирозин-киназата и нарушена пост-рецепторна инсулинова сигнализация. Това влошава инсулиновата резистентност при болни от ЗДм2 (66). По-лошото е, че дори след нормализиране на гликемичния контрол, вътреклетъчният дефицит на магнезий персистира (67). За да се възстанови нормалното съдържание на магнезий е необходима поне тримесечна заместителна терапия (68). Едва тогава се установява намаляване на инсулиновата резистентност, свързана с ниското ниво на вътреклетъчния магнезий (69).

При хоспитализирани пациенти със ЗДм2 най-честата причина за хипомагнезиемия е осмотичната диуреза (70). Други причини за хипомагнезиемия включват лош хранителен прием, гломерулна хиперфилтрация, променен инсулинов метаболизъм, прием на диуретици и повтаряща се метаболитна ацидоза (71). При диария, индуцирана от метформин, също може да се развие симптоматична хипомагнезиемия (72). Пациенти с диабетна автономна невропатия, която протича с диария също могат да развият хипомагнезиемия поради загуба на $[Mg^{2+}]$ в храносмилателния тракт. Приложението на тиазидни диуретици (73), блокери на протонната помпа и бримков диуретици (74) за съпътстващи заболявания също увеличава риска от хипомагнезиемия.

Описани са различни разстройства, свързани с дефицит на магнезий: синдром на хронична умора, миалгия, мускулна слабост, депресия, тревожност, нарушения в съня, сърдечна аритмия, нарушения в обмяната на белтъците и др. Хипомагнезиемията е свързана с по-ниско ниво на HDL-холестерол при болни от ЗД, независимо от гликемичния контрол (75). Тази констатация се потвърждава и при други проучвания. LDL холестеролът също се покачва, но не сигнификантно (76).

Ниските нива на $[Mg^{2+}]$ в серума могат вторично да предизвикат хипокалиемия, хипокалциемия и хипофосфатемия, което може да доведе до допълнителни нарушения в нервномускулната и сърдечно-съдовата физиология. Дефицитът на $[Mg^{2+}]$ води до хипокалциемия най-вече поради намаленото освобождаване на PTH, или поради резистентност на костите и бъбречните тубули към действието на PTH. Хипомагнезиемията е свързана с различни дългосрочни усложнения на ЗД, като хипертония, задебеляване на стената на каротидната артерия, коронарна болест, дислипидемия, диабетна ретинопатия, невропатия, исхемичен инсулт и диабетно стъпало.

Хранителни източници, богати на магнезий, са ябълките, авокадото, зеленолистните зеленчуци, елдата, булгурът, сусамът, бобените култури и някои водорасли. Те следва да са неразделна

част от здравословното хранене на пациентите със ЗД. При необходимост се препоръчва перорална суплементация.

Цинк

Инсулинът се съхранява в клетките на панкреаса под формата на хексамер, съдържащ два цинкови йона. При стимулация, той се освобождава в порталната система чрез клетъчна дегранулация. Цинковите Zn(II) йони също постъпват в кръвообращението, като ролята им е да намалят амилоидогенните свойства на мономерния инсулин (77). Zn(II) потиска образуването на амилоидни влакна от инсулинови мономери. Амилоидните влакна са свързани с множество дегенеративни заболявания. При ЗДm2 β -клетъчната дисфункция се свързва с образуване на амилоидни отлагания в панкреасните острови. Това насочва към извода, че амилоидът може да играе важна роля в загубата на β -клетки. Механизмът на отлагането на амилоид в островите още не е напълно изяснен. Има предположения, че при състояния на дефицит на цинк се индуцира образуването на автоантитела срещу инсулина, което води до увреждане на β -клетките и преминаване към аутоимунен процес, характерен за ЗДm1.

ЗД се отразява на хомеостазата на цинка по много начини. Вероятно водещата причина за ускорената загуба на цинк през урината и намаляването на общото съдържание на цинк в организма е хипергликемията и съпътстващата я полиурия. Предполага се, че дефицитът на цинк допълнително обостря цитокин-индуцираната увреда и допринася за апоптозата на β -клетките.

Дефицитът на цинк е рисков фактор за оксидативна увреда на сърцето. Суплементирането с цинк осигурява сигнификантна превенция на оксидативната увреда на сърдечно-съдовата система (78). Експериментално е доказано върху плъхове, че суплементацията с цинк намалява хипергликемията и хипоинсулинемията, като има допълнителни ползи върху метаболитния статус на опитните животни (79). Към момента в научната общност няма яснота доколко суплементацията с цинк е необходима и полезна при ЗДm2 (80).

Хром

Според Европейската агенция по безопасност на храните (European Food Safety Authority – EFSA) хромът не е есенциален елемент и затова не се налагат препоръки за адекватен прием или референтна стойност за прием на популяционно ниво (81). Американският аналог на EFSA – Food and Nutrition Board (FNB) препоръчва над 50 годишна възраст дневният прием на хром да бъде 30 μg за мъжете и 20 μg за жените. За кърмещите жени се препоръчва дневният прием да бъде 45 μg .

Убедителни данни за дефицит на хром според EFSA се установяват при пациенти на тотално парентерално хранене (82). При тези пациенти се установява развитие на инсулинова резистентност и хипергликемия, която намалява след суплементация с тривалентен хром (Cr^{3+}). От този клиничен опит се извежда заключение, че Cr^{3+} е важен за инсулиновата функция.

Към момента няма признат животински модел за оценка на състоянията на дефицит на хром. Изследванията върху човека се затрудняват от факта, че няма специфичен биомаркер, който недвусмислено да показва наличие на дефицит на хром. Няма достоверни данни за дефицит на хром в големи групи от населението. Документирана е по-усилена загуба на хром при лекоатлети след продължително бягане (83) и след продължителни изометрични упражнения (84), но в тези случаи се увеличава и абсорбцията на хром и в следващите дни дефицитите се компенсират.

Въпреки мнението на EFSA, специалистите по хранене продължават да смятат, че хромът е важен микроелемент, особено за пациенти със ЗД. Не са установени токсични дози при суплементация и затова няма препоръки за максимална доза тривалентен хром (85). Разбира се, това не означава, че дозите за суплементация могат да бъдат произволно високи.

В организма се съдържа тривалентен хром (Cr^{3+}). Тривалентният хром не е токсичен за ДНК и организма като цяло, за разлика от шествалентния (Cr^{6+}), който в процеса на редукция до Cr^{3+} образува много свободни радикали. Шествалентният хром (Cr^{6+}) е признат е за карциноген и мутаген (86). Хромът, който се съдържа в храната се усвоява слабо, под 1%, с дифузия. В кръвообращението се пренася свързан с белтъка трансферин, който пренася и желязото (87). Свързването на Cr^{3+} с трансферина е събудило опасения, че суплементацията с хром може да доведе до проблеми с наличността на желязо. Проведено е изследване, което за 12 седмици суплементация с 925 μg /дневно хром не показва сигнификантно намаляване на желязото (88). При пациенти с хемохроматоза е налице свързобременяване с желязо, което от своя страна конкурира хрома за транспорт с трансферина. Известно е, че болните от хемохроматоза често развиват ЗД. Изказва се хипотезата, че именно недоимъкът на хром при тях е причина за отключване на болестта (85).

В тъканите хромът се освобождава чрез ендокитоза. Установено е, че тривалентният хром стимулира глюкозния метаболизъм (89) и β -масленото окисление при здрави индивиди. Точните механизми на действие на тривалентния

хром все още са неясни. Предполага се, че Cr^{3+} е ко-фактор за някаква биологично активна молекула (хром-олигопептид), която усилва ефектите на инсулина върху прицелните тъкани. Засега тази молекула се нарича хромодулин и се предполага, че отключва каскадна реакция след свързването на инсулина с α -субединицата на инсулиновия рецептор. В резултат на това се активира тирозин-киназата (90) в интрацелуларната част на β -субединицата на инсулиновия рецептор, което от своя страна води до последващи трансформации. В крайна сметка се подобрява усвояването на глюкозата от инсулин-чувствителните клетки. В експериментален модел на плъхове със ЗД суплементация с хром пиколинат ($80 \mu\text{g}/\text{kg}$ т.м.) води до намаляване на нивата на глюкозата с 63% ($p < 0,001$), на общия холестерол с 9,7% ($p < 0,001$) и на триглицеридите с 6,6% ($p < 0,001$) (91). Пак в експеримент с плъхове, при които е индуциран ЗД със стрептозотозин се демонстрира, че хром пиколинат и хром ниацинат (в доза $400 \mu\text{g}/\text{kg}$ т.м.) редуцират не само нивото на триглицеридите и холестерола ($p = 0,04$), но също и на $\text{TNF-}\alpha$ ($p = 0,04$), IL-6 ($p = 0,02$), CRP ($p = 0,02$) и липидната пероксидация (92).

Суплементацията с хром най-често се прави със съединението хром пиколинат (CrPic), но хром се съдържа в бирената мая, а понякога се предлага суплементация с хром (III) хлорид, или хром свързан с ниацин. Изглежда, че бионаличността е най-висока при прием на хром пиколинат.

Преглед на над 15 проучвания (93) с приложението на хром пиколинат (включително 11 рандомизирани и контролирани проучвания), включващи 1690 участници (1505 в групата с CrPic), показва сигнификантно подобрене на поне един от показателите за гликемичен контрол, включително на дислипидемията. През 2000 г. е публикувано проучване за ефектите на няколко вида суплементи, съдържащи хром, включително бирена мая, хром (III) хлорид и хром пиколинат върху гликирания хемоглобин и нивото на глюкозата на гладно при болни от ЗДм2. Всички суплементи водят до леко понижаване на глюкозата на гладно, до намаляване на гозата на антидиабетните лекарства, до леко понижение на триглицеридите. Само бирената мая, обаче, води до намаляване на нивата на фруктозамин, триглицериди и покачване на HDL-холестерола. Според авторите на проучването, хромът в бирената мая се задържа по-дълго време в организма на пациента (94). През 2015 г. обаче, преглед на наличните към момента проучвания показва, че ефектът върху гликирания хемоглобин е статистически незначим (95). Едно плацебо контролирано проучване от 2008 г. показва положителен ефект и върху гликирания хемоглобин при лошо контролиран

ЗД с продължителност над 5 г. Суплементацията е извършвана с хром $1000 \mu\text{g}$ в комбинация с витамин С и витамин Е, така че индивидуалният принос само на хром е трудно да бъде оценен (96). В проучването са участвали пациенти с лош контрол на ЗД (глюкоза на гладно $> 8,5 \text{ mmol/L}$ и $\text{HbA}_{1c} > 8,5\%$). След 6 месеца суплементация се наблюдава леко, но статистически значимо намаляване на гликирания хемоглобин и на хиперинсулинемията, което обаче не се отразява на BMI. Това потвърждава максимата, че няма терапия, която да контролира добре ЗДм2, ако пациентът не редуцира калорийния прием.

Ефектът върху глюкозния метаболизъм, установен при приложение на Cr^{3+} в експериментален модел с гризачи е гозо-зависим. Дозите, прилагани в животински модели са между $80 \mu\text{g}/\text{kg}$ и $400 \mu\text{g}/\text{kg}$ т.м. Тези дози са много по-високи от дозите, прилагани при перорална суплементация – обичайно $200\text{--}1000 \mu\text{g}$ или $\sim 3\text{--}15 \mu\text{g}/\text{kg}$. Това може донякъде да обясни липсата на отчетлив ефект при клинични проучвания с обичайните дози орална суплементация (97). Възможно е, за да бъде отчетен репродуктивен фармакологичен ефект, да се наложи провеждането на клинични проучвания със значително по-високи дози – от порядъка на 10 mg дневно. Такива дози обаче могат да бъдат токсични. Има съобщения за увреда на бъбреците и черния дроб при лечение с хром пиколинат в доза по-голяма от $5,8 \text{ mg}$ дневно (98). Тази доза е 5 до 12 пъти по-висока от препоръчваната обичайна за суплементация.

Желязо

Желязото играе изключително важна роля като ко-фактор за окислителните процеси и електронния транспорт. То също така може да доведе до оксидативни увреди, ако количеството му не бъде внимателно регулирано, ако не е свързано с белтък и, ако в случай на излишък, не се отстрани. В клетките на чревната лигавица (ентероцитите) свободното тривалентно желязо (Fe^{3+}) от чревния лумен се редуцира до двувалентно желязо (Fe^{2+}) с помощта на ензима дуоденална цитохром b редуктаза (Duodenal cytochrome b reductase 1 – DCTB). След като напусне ентероцита, Fe^{2+} отново се окислява до Fe^{3+} , свързва се с трансферин и в този вид се пренася до клетките, които имат трансферинови рецептори. След това Fe^{3+} навлиза в таргетните клетки, в цитозола отново се редуцира до Fe^{2+} и взема участие в образуването на хем, или Fe-S-кълъстери в митохондриите.

Неужното в момента желязо се свързва с феритин - универсален вътреклетъчен протеин, който съхранява желязо и го освобождава контролирано. Феритинът действа като буфер

при недостиг на желязо (освобождава го) и при претоварване на желязо (свързва го). Една молекула феритин свързва около 4000 атома желязо. Нивото на феритина се покачва при претоварване на организма с желязо, при преразпределение на желязото (инфекциозни и възпалителни заболявания), при хемолита и др. Тук е редно да се вземе предвид, че референтните граници за „нормални нива“ на феритина варират от 30–300 ng/mL при мъжете и от 15–200 ng/mL при жените. Такова десетократно отклонение означава, че всъщност тази „нормалност“ не е обичайна. Възможно е претоварването с желязо, прието в храната да надвишава нуждите на нормалната еритропоеза и метаболитните функции.

Претоварването с желязо е рисков фактор за ЗД (99). Връзката между нивото на серумното желязо и ЗД първоначално е показана при наследствената хемохроматоза и при таласемията. Също така е установено, че прекомерният прием на желязо с храната е рисков фактор за ЗД (100). При това, рискът от ЗД_{т2} при претоварване с желязо е близък до риска, свързан със затлъстяването (101). Високото ниво на феритин почти удвоява риска от метаболитен синдром след изключване значението на възрастта, расата, алкохолната консумация, пушенето и CRP (102). Високият феритин има връзка и с централното затлъстяване при европеидната (103) и азиатската раса (104).

Желязото има директна роля в патогенезата на ЗД, като потиска функцията на β -клетките и води до инсулинова резистентност. Желязото също така е фактор в регулацията на метаболизма на много тъкани, участващи в енергийния обмен. Това е особено важно за адипоцитите. Подлежащите молекулни механизми са многобройни и ненапълно изучени, но включват оксидативния стрес и модулацията на адипокините, както и междуклетъчните взаимодействия.

В експериментални модели с мишки се установява, че при хранително претоварване с желязо, животните имат ниски нива на адипонектин (105). Адипонектинът е протеинов хормон и адипокин, който участва в регулирането на нивата на глюкозата, както и в разграждането на мастните киселини. Докато лептина, TNF α и резистина са повишени при затлъстяване и се свързват с инсулинова резистентност и ЗД_{т2}, то адипонектинът е понижен при затлъстяване и се увеличава при редукция на теглото.

Нивата на адипонектин са понижени при пациенти със ЗД_{т2} и при хора със ЗД и затлъстяване, в сравнение с обезни, но метаболитно здрави индивиди (без метаболитен синдром) (106). Оказва се, че желязото повлиява отрицателно транскрипцията на адипонектина. Предполага се, че

ниските нива на адипонектин в резултат на претоварване с желязо са причина за развитието на инсулиновата резистентност (107).

Диетичното претоварване с желязо има значение и за развитието на неалкохолния стеатохепатит (NASH). В момента неалкохолният стеатохепатит се свързва с пациенти без затлъстяване, без ЗД, но с претоварване на черния дроб с желязо. При тях се установява повишен феритин при нормално насищане на трансферина, който персистира въпреки корекцията на храненето. За да се избегне претоварване с хранително желязо се препоръчва намаляване на приема на хемово желязо, който се съдържа в месото, рибата и морските дарове. Зеленчуците, богати на желязо, като спанак, съдържат нехемово желязо, което се усвоява по-слабо и намалява риска от претоварване. Препоръчва се да се избягват мазнините при консумация на месо, защото заедно с желязото образуват свободни радикали. Ограничава се витамин С до 200 mg дневно, защото витамин С ускорява абсорбцията на желязо. Кафето и чаят също забавят усвояването на желязо, както и съдържащите се в зърнените и бобови храни фитати.

Дефицитът на желязо също се среща често при хора със ЗД, особено при жени с диабетна нефропатия. Петдесет процента от диабетниците с желязо <110 g/L и 43% от тези, които отговарят на критериите на СЗО за анемия, нямат достатъчно наситени жлезни гепи, за да се обезпечи еритропоезата (108). Повечето от тези пациенти са жени, с eGFR<60 ml/min/1,73m².

Железният дефицит се дефинира като понижаване на тоталното желязо в тялото. Желязодефицитна анемия настъпва, когато железният дефицит е толкова изразен, че да наруши еритропоезата и да доведе до възникване на анемия. Железният дефицит е най-често срещаният самостоятелен дефицит в световен мащаб. Честотата на желязодефицитна анемия е ниска в географските области, където месото представлява важна част от диетичния режим на населението. И обратно, в географските региони, където месото липсва от основния диетичен режим, желязодефицитна анемия е често срещана. Прогължителната ахлорхидрия поради лечение с антиациди, блокери на протонната помпа, H₂-блокери или поради атрофичен гастрит също може да доведе до железен дефицит, тъй като за да се освободи желязото от храната е необходима кисела среда.

Диабетно болните пациенти с анемия имат завишени проинфламаторни цитокини в сравнение с тези без анемия (109). При анемичните пациенти се установява повишена продукция на IL-6 и повишена активност на В-лимфоцитите.

Заклучение

При тях често се установява висок феритин с ниско серумно желязо – състояние срещано при хроничните възпалителни процеси, характерни за ЗД (110). Освен с желязен дефицит, анемията при диабетците се характеризира с дефицит на витамин В12, дефицит на фолиева киселина, скъсен живот на еритроцитите (около 80, вместо 120 дни), намалена секреция на еритропоетин, намален отговор на костния мозък към еритропоетина. Тоест, тази анемия е близка по-скоро до анемията при хронично заболяване – резултат от хиперактивността на моноцитно-макрофагалната система, възбудена от инфекциозен, възпалителен или неопластичен процес.

Добрата клинична практика изисква редовно изследване не само на обичайните клинично-лабораторни параметри при проследяване на болните от ЗД (телесно тегло, антропометрични показатели, липиден профил, гликиран хемоглобин), но и периодична оценка на метаболитния и микронутриентен статус в зависимост от индивидуалните особености на пациента, съпътстващите заболявания, храненето и медикаментозното лечение. Електролитните разстройства обикновено са комбинирани (например, хипомагнезиемия, хипокалиемия, хипокалциемия и хипофосфатемия). При амбулаторните пациенти често симптомите на електролитен дисбаланс са неспецифични и изискват целенасочени изследвания, за тяхното установяване.

References

1. **Recommendations** for good clinical practice in diabetes mellitus, *Ministry of Health, Bulgarian Society of Endocrinology, 2019* (In Bulgarian).
2. **Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ.** Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87: 4-14.
3. **Liamis G, Liberopoulos E, Barkas F, Elisaf M.** Diabetes mellitus and electrolyte disorders. *World J Clin Cases* 2014; 2: 488-496.
4. **Liamis G, Rodenburg EM, Hofman A, Zietse R, Stricker BH, et al.** Electrolyte disorders in community subjects: prevalence and risk factors. *Am J Med* 2013; 126: 256-263.
5. **Elisaf MS, Tsatsoulis AA, Katopodis KP, Siamopoulos KC.** Acid-base and electrolyte disturbances in patients with diabetic ketoacidosis. *Diabetes Res Clin Pract* 1996; 34: 23-27.
6. **Bakris GL, Smith A.** Effects of sodium intake on albumin excretion in patients with diabetic nephropathy treated with long-acting calcium antagonists. *Ann Intern Med* 1996; 125(3): 201-214.
7. **Joint World Health Organization / Food and Agricultural organization Expert Consultation.** Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. *World Health Organization; Geneva, Switzerland, 2003*; pp. 1-149. (*WHO Technical Report Series 2016, No. 916*).
8. **Brown IJ, Tzoulaki I, Candeias V, Elliott P.** Salt intakes around the world: implications for public health. *Int J Epidemiol* 2009; 38(3): 791-813.
9. **Radzeviciene L, Ostrauskas R.** Adding Salt to Meals as a Risk Factor of Type 2 Diabetes Mellitus: A Case-Control Study. *Nutrients* 2017; 9(1): 67.
10. **Kleinewietfeld M, Manzel A, Titze J, Kvakon H, Yosef N, Linker RA, et al.** Sodium chloride drives autoimmune disease by the induction of pathogenic TH17 cells. *Nature* 2013; 496 (7446): 518-522.
11. **Rasouli B, Ahlqvist E, Andersson T, Per-Ola C, Groop L, Hjort R, et al.** Sodium intake and the risk of type 2 diabetes and Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA). *Diabetologia* 2017; 60: S103-S103.
12. **Palmer B, Clegg D.** Electrolyte and acid-base disturbances in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2015; 373 (6): 548-558.
13. **Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Korzelius C, Schrier RW.** Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *Am J Med* 2013; 126: S1-S42.
14. **Liamis G, Liberopoulos E, Barkas F, Elisaf M.** Spurious electrolyte disorders: a diagnostic challenge for clinicians. *Am J Nephrol* 2013; 38(1): 50-57.
15. **Johnson ES, Weinstein JR, Thorp ML, Platt RW, Petrik AF, Yang X, et al.** Predicting the risk of hyperkalemia in patients with chronic kidney disease starting lisinopril. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010; 19(3): 266-272.
16. **Yang L, Frindt G, Palmer LG.** Magnesium modulates ROMK channel-mediated potassium secretion. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 2109-2116.
17. **Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Kreisberg RA.** Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006; 29: 2739-2748.
18. **Chong SJ, Howard KA, Knox C.** Hypokalaemia and drinking green tea: a literature review and report of 2 cases. *BMJ Case Rep* 2016; 2016: bcr-2016-214425.
19. **Fukumoto M, Yamashiro N, Kobayashi F, Nagasaka T, Takiyama Y.** [A case of hypokalemic myopathy induced by excessive drinking of a beverage containing green tea extract]. *Rinsho Shinkeigaku* 2013; 53(3): 239-242.
20. **Satko SG, Burkart JM.** Hypokalemia associated with herbal tea ingestion. *Nephron* 2001; 87(1): 97-98.
21. **Tajima Y.** Coffee-induced Hypokalaemia. *Clin Med Insights Case Rep* 2010; 3: 9-13.
22. **Chatterjee R, Yeh HC, Shafi T, Selvin E, Anderson C, Pankow JS, et al.** Serum and dietary potassium and risk of incident type 2 diabetes mellitus: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Arch Intern Med* 2010; 170(19):1745-1751.

23. Heianza Y, Hara S, Arase Y, Saito K, Totsuka K, Tsuji H, et al. Low serum potassium levels and risk of type 2 diabetes: the Toranomon Hospital Health Management Center Study 1 (TOPICS 1). *Diabetologia* 2011; 54(4): 762-766.
24. Liese AD, Nichols M, Sun X, D'Agostino RB Jr, Haffner SM. Adherence to the DASH Diet is inversely associated with incidence of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes Care* 2009; 32(8): 1434-1436.
25. Blumenthal JA, Babyak MA, Sherwood A, Craighead L, Lin PH, Johnson J, et al. Effects of the dietary approaches to stop hypertension diet alone and in combination with exercise and caloric restriction on insulin sensitivity and lipids. *Hypertension* 2010; 55(5): 1199-1205.
26. Gorden P. Glucose intolerance with hypokalemia. Failure of short-term potassium depletion in normal subjects to reproduce the glucose and insulin abnormalities of clinical hypokalemia. *Diabetes* 1973; 22(7): 544-551.
27. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288(23): 2981-2997.
28. Eriksson JW, Jansson PA, Carlberg B, Hägg A, Kurland L, Svensson MK, et al. Hydrochlorothiazide, but not Candesartan, aggravates insulin resistance and causes visceral and hepatic fat accumulation: the mechanisms for the diabetes preventing effect of Candesartan (MEDICA) Study. *Hypertension* 2008; 52(6): 1030-1037.
29. Uribarri J, Oh MS, Carroll HJ. Hyperkalemia in diabetes mellitus. *J Diabet Complications* 1990; 4: 3-7.
30. Jarman PR, Kehely AM, Mather HM. Hyperkalemia in diabetes: prevalence and associations. *Postgrad Med J* 1995; 71(839): 551-552.
31. Hughes-Austin JM, Rifkin DE, Beben T, Katz R, Sarnak MJ, Deo R, et al. The Relation of Serum Potassium Concentration with Cardiovascular Events and Mortality in Community-Living Individuals. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12(2): 245-252.
32. DeFronzo RA. Hyperkalemia and hyporeninemic hypoaldosteronism. *Kidney Int* 1980; 17: 118-134.
33. Liamis G, Millionis H, Elisaf M. Blood pressure drug therapy and electrolyte disturbances. *Int J Clin Pract* 2008; 62: 1572-1580.
34. Raebel MA, Ross C, Xu S, Roblin DW, Cheetham C, Blanchette CM, et al. Diabetes and drug-associated hyperkalemia: effect of potassium monitoring. *J Gen Intern Med* 2010; 25: 326-333.
35. Raebel MA. Hyperkalemia associated with use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. *Cardiovasc Ther* 2012; 30(3): e156-e166.
36. Palmer BF. Managing hyperkalemia caused by inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system. *N Engl J Med* 2004; 351(6): 585-592.
37. Lang F, Leibrock C, Pandya AA, Stournaras C, Wagner CA, Foller M. Phosphate Homeostasis, Inflammation and the Regulation of FGF-23. *Kidney Blood Press Res* 2018; 43(6): 1742-1748.
38. Yang Y, Zhang X, Bao M, Liu L, Xian Y, Wu J, Li P. Effect of serum 25-hydroxyvitamin D3 on insulin resistance and β -cell function in newly diagnosed type 2 diabetes patients. *J Diabetes Investig* 2016; 7: 226-232.
39. Reis JP, Selvin E, Pankow JS, Michos ED, Rebholz CM, Lutsey PL. Parathyroid hormone is associated with incident diabetes in white, but not black adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Diabetes Metab* 2016; 42:162-169.
40. Zhang Y, Yang JH. Activation of the PI3 K/Akt pathway by oxidative stress mediates high glucose-induced increase of adipogenic differentiation in primary rat osteoblasts. *J Cell Biochem* 2013; 114: 2595-2602.
41. Clemens TL, Karsenty G. The osteoblast: an insulin target cell controlling glucose homeostasis. *J Bone Miner Res* 2011; 26(4): 677-680.
42. Yoshizawa T. [Bone remodeling and glucose/lipid metabolism]. *Clin Calcium* 2011; 21(5): 709-714 (In Japanese).
43. Wei J, Ferron M, Clarke CJ, Hannun YA, Jiang H, Blauer WS, Karsenty G. Bone-specific insulin resistance disrupts whole-body glucose homeostasis via decreased osteocalcin activation. *J Clin Invest* 2014; 124(4): 1-13.
44. Razny U, Fedak D, Kiec-Wilk B, Goralska J, Gruca A, Zdzienicka A, et al. Carboxylated and undercarboxylated osteocalcin in metabolic complications of human obesity and prediabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2017; 33(3): e2862.
45. Wongdee K, Krishnamra N, Charoenphandhu N. Derangement of calcium metabolism in diabetes mellitus: negative outcome from the synergy between impaired bone turnover and intestinal calcium absorption. *J Physiol Sci* 2017; 67: 71-81.
46. Schwarz P, Sorensen HA, Momsen G, Friis T, Transbøl I, McNair P. Hypocalcemia and parathyroid hormone responsiveness in diabetes mellitus: a tri-sodium-citrate clamp study. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1992; 126: 260-263.
47. McNair P, Christensen MS, Madsbad S, Christiansen C, Transbøl I. Hypoparathyroidism in diabetes mellitus. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1981; 96: 81-86.
48. Clasen W, Khartabil T, Imm S, Kindler J. Torasemide for diuretic treatment of advanced chronic renal failure. *Arzneimittelforschung* 1988; 38(1A): 209-211.
49. Taylor WH, Khaleeli AA. Coincident diabetes mellitus and primary hyperparathyroidism. *Diabetes Metab Res Rev* 2005; 17: 175-180.
50. Fisher SB, Perrier ND. Primary hyperparathyroidism and hypertension. *Gland Surg* 2020; 9(1): 142-149.
51. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, Lee JA, Asa SL, Duh QY, et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surg* 2016; 151: 959-968.
52. Mancini FR, Affret A, Dow C, Balkau B, Clavel-Chapelon F, Bonnet F, et al. High dietary phosphorus intake is associated with an increased risk of type 2 diabetes in the large prospective E3N cohort study. *Clinical Nutrition* 2018; 37(5): 1625-1630.
53. Chang A, Lazo M, Lawrence J, Appel L, Gutiérrez O, Grams M. High dietary phosphorus intake is associated with all-cause mortality: results from NHANES III123. *Am J Clin Nutr* 2014; 99(2): 320-327.
54. Parker BD, Schurgers LJ, Brandenburg VM, Christenson RH, Vermeer C, Ketteler M, et al. The associations of fibroblast growth factor 23 and uncarboxylated matrix Gla protein with mortality in coronary artery disease: the Heart and Soul Study. *Ann Intern Med* 2010; 152: 640-648.
55. Lin Y, Berger L, Sun Zh. Regulation of Insulin Sensitivity by Phosphorus. *Diabetes* 2018; 67 (Supplement 1): 1772-P.
56. Fang L, Li X. [Level of serum phosphorus and adult type 2 diabetes mellitus]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2016; 41(5): 502-506 (In Chinese).

57. **Vorum H, Ditzel J.** Disturbance of inorganic phosphate metabolism in diabetes mellitus: its relevance to the pathogenesis of diabetic retinopathy. *J Ophthalmol* 2014; 2014: 135287.
58. **Fisher JN, Kitabchi AE.** A randomized study of phosphate therapy in the treatment of diabetic ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 177-180.
59. **Wang P, Zhou P, Chen W, Peng D.** Combined effects of hyperphosphatemia and hyperglycemia on the calcification of cultured human aortic smooth muscle cells. *Exp Ther Med* 2019; 17(1): 863-868.
60. **Shishkova D, Markova V, Sinitzky M, Tsepokina A, Velikanova E, Bogdanov L, et al.** Calciprotein Particles Cause Endothelial Dysfunction under Flow. *Int J Mol Sci* 2020; 21(22): 8802.
61. **Mather HM, Levin GE.** Magnesium status in diabetes. *Lancet* 1979; 1(8122): 92.
62. **Del Gobbo LC, Song Y, Poirier P, Dewailly E, Elin RJ, Egeland GM.** Low serum magnesium concentrations are associated with a high prevalence of premature ventricular complexes in obese adults with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2012; 11: 23.
63. **de Lordes Lima M, Cruz T, Pousada JC, Rodrigues LE, Barbosa K, Canguçu V.** The effect of magnesium supplementation in increasing doses on the control of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21(5): 682-686.
64. **Liebscher DH, Liebscher DE.** About the misdiagnosis of magnesium deficiency. *J Am Coll Nutr* 2004; 23(6): 730S-1S.
65. **Spätling L, Classen HG, Külpmann WR, Manz F, Rob PM, Schimatschek HF, et al.** Diagnostik des Magnesiummangels. Aktuelle Empfehlungen der Gesellschaft für Magnesiumforschung e. V [Diagnosing magnesium deficiency. Current recommendations of the Society for Magnesium Research]. *Fortschr Med Orig* 2000; 118 Suppl 2: 49-53.
66. **Barbagallo M, Dominguez LJ.** Magnesium metabolism in type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome and insulin resistance. *Arch Biochem Biophys* 2007; 458(1): 40-47.
67. **Schnack C, Bauer I, Pregant P, Hopmeier P, Scherthaner G.** Hypomagnesaemia in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus is not corrected by improvement of long-term metabolic control. *Diabetologia* 1992; 35(1): 77-79.
68. **Eibl NL, Kopp HP, Nowak HR, Schnack CJ, Hopmeier PG, Scherthaner G.** Hypomagnesemia in type II diabetes: effect of a 3-month replacement therapy. *Diabetes Care* 1995; 18(2): 188-192.
69. **Paolisso G, Barbagallo M.** Hypertension, diabetes mellitus, and insulin resistance: the role of intracellular magnesium. *Am J Hypertens* 1997; 10: 346-355.
70. **Liamis G, Liberopoulos E, Alexandridis G, Elisaf M.** Hypomagnesemia in a department of internal medicine. *Magnes Res* 2012; 25: 149-158.
71. **Pham PC, Pham PM, Pham SV, Miller JM, Pham PT.** Hypomagnesemia in patients with type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 366-373.
72. **Svare A.** A patient presenting with symptomatic hypomagnesemia caused by metformin-induced diarrhoea: a case report. *Cases J* 2009; 2: 156.
73. **Kieboom BCT, Zietse R, Ikram MA, Hoorn EJ, Stricker BH.** Thiazide but not loop diuretics is associated with hypomagnesaemia in the general population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2018; 27(11): 1166-1173.
74. **Kieboom BC, Kieft-de Jong JC, Eijgelsheim M, Franco OH, Kuipers EJ, Hofman A, et al.** Proton pump inhibitors and hypomagnesemia in the general population: a population-based cohort study. *Am J Kidney Dis* 2015; 66(5): 775-782.
75. **Guerrero-Romero F, Rodríguez-Morán M.** Hypomagnesemia is linked to low serum HDL-cholesterol irrespective of serum glucose values. *J Diabetes Complications* 2000; 14(5): 272-276.
76. **Rasheed H, Elahi S, Ajaz H.** Serum magnesium and atherogenic lipid fractions in type II diabetic patients of Lahore, Pakistan. *Biol Trace Elem Res* 2012; 148(2): 165-169.
77. **Noormägi A, Gavrilova J, Smirnova J, Tõugu V, Palumaa P.** Zn(II) ions co-secreted with insulin suppress inherent amyloidogenic properties of monomeric insulin. *Biochem J* 2010; 430(3): 511-518.
78. **Song Y, Wang J, Li XK, Cai L.** Zinc and the diabetic heart. *Biometals* 2005; 18(4): 325-332.
79. **Barman S, Srinivasan K.** Attenuation of oxidative stress and cardioprotective effects of zinc supplementation in experimental diabetic rats. *Br J Nutr* 2017; 117(3): 335-350.
80. **Ruz M, Carrasco F, Sánchez A, Perez A, Rojas P.** Does Zinc Really „Metal“ with Diabetes? The Epidemiologic Evidence. *Curr Diab Rep* 2016; 16(11): 111.
81. **EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies.** Scientific Opinion on Dietary Reference Values for chromium. *EFSA Journal* 2014; 12(10): 38.
82. **Reh M, To L, Tovbin A, Smoot T, Mlynarek M.** Heavy metal in the intensive care unit: a review of current literature on trace element supplementation in critically ill patients. *Nutr Clin Pract* 2014; 29(1):78-89.
83. **Lukaski HC.** Magnesium, zinc, and chromium nutrition and physical activity. *Am J Clin Nutr* 2000; 72(2 Suppl): 585S-593S.
84. **Rubin MA, Miller JP, Ryan AS, et al.** Acute and chronic resistive exercise increase urinary chromium excretion in men as measured with an enriched chromium stable isotope. *J Nutr* 1998; 128(1): 73-78.
85. **Institute of Medicine (US) Panel on Micronutrients.** Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington (DC): National Academies Press (US); 2001. PMID: 25057538.
86. **Arakawa H, Wu F, Costa M, Rom W, Tang MS.** Sequence specificity of Cr(III)-DNA adduct formation in the p53 gene: NGG sequences are preferential adduct-forming sites. *Carcinogenesis* 2006; 27(3): 639-645.
87. **Vincent JB.** The bioinorganic chemistry of chromium. Chichester, John Wiley & Sons; 2013.
88. **Campbell WW, Beard JL, Joseph LJ, Davey SL, Evans WJ.** Chromium picolinate supplementation and resistive training by older men: effects on iron-status and hematologic indexes. *Am J Clin Nutr* 1997; 66(4): 944-949.
89. **Davis CM, Sumrall KH, Vincent JB.** A biologically active form of chromium may activate a membrane phosphotyrosine phosphatase (PTP). *Biochemistry* 1996; 35(39): 12963-12969.
90. **Davis CM, Royer AC, Vincent JB.** Synthetic multinuclear chromium assembly activates insulin receptor kinase activity: functional model for low-molecular-weight chromium-binding substance. *Inorg Chem* 1997; 36: 5316-5320.
91. **Sahin K, Onderci M, Tuzcu M, Ustundag B, Cikim G, Ozercan IH, et al.** Effect of chromium on carbohydrate and lipid metabolism in a rat model of type 2 diabetes mellitus: the fat-fed, streptozotocin-treated rat. *Metabolism* 2007; 56(9): 1233-1240.
92. **Jain SK, Rains JL, Croad JL.** Effect of chromium niacin and chromium pi-colate supplementation on lipid peroxidation, TNF-alpha, IL-6, CRP, glycated hemoglobin, triglycerides, and cholesterol levels in blood of streptozotocin-treated diabetic rats.

Free Radic Biol Med 2007; 43(8): 1124-1131.

93. **Broadhurst CL, Domenico P.** Clinical studies on chromium picolinate supplementation in diabetes mellitus—a review. *Diabetes Technol Ther* 2006; 8(6): 677-687.

94. **Bahijiri SM, Mira SA, Mufti AM, Ajabnoor MA.** The effects of inorganic chromium and brewer's yeast supplementation on glucose tolerance, serum lipids and drug dosage in individuals with type 2 diabetes. *Saudi Med J* 2000; 21(9): 831-837.

95. **Yin RV, Phung OJ.** Effect of chromium supplementation on glycated hemoglobin and fasting plasma glucose in patients with diabetes mellitus. *Nutr J* 2015; 14: 14.

96. **Lai MH.** Antioxidant effects and insulin resistance improvement of chromium combined with vitamin C and e supplementation for type 2 diabetes mellitus. *J Clin Biochem Nutr* 2008; 43(3): 191-198.

97. **Vincent JB, Lukaski HC.** Chromium. *Adv Nutr* 2018; 9 (4): 505–506.

98. **Cerulli J, Grabe DW, Gauthier I, Malone M, McGoldrick MD.** Chromium picolinate toxicity. *Ann Pharmacother* 1998; 32(4): 428-431.

99. **Fernández-Real JM, López-Bermejo A, Ricart W.** Cross-talk between iron metabolism and diabetes. *Diabetes* 2002; 51(8): 2348-2354.

100. **Simcox JA, McClain DA.** Iron and diabetes risk. *Cell Metab* 2013; 17(3): 329-341.

101. **Kriska AM, Saremi A, Hanson RL, Bennett PH, Kobes S, Williams DE, Knowler WC.** Physical activity, obesity, and the incidence of type 2 diabetes in a high-risk population. *Am J Epidemiol* 2003; 158(7): 669-675.

102. **Jehn M, Clark JM, Guallar E.** Serum ferritin and risk of the metabolic syndrome in U.S. adults. *Diabetes Care* 2004; 27 (10): 2422-2428.

103. **Gillum RF.** Association of serum ferritin and indices of body fat distribution and obesity in Mexican American men - the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25(5): 639-645.

104. **Iwasaki T, Nakajima A, Yoneda M, Yamada Y, Mukasa K, Fujita K, et al.** Serum ferritin is associated with visceral fat area and subcutaneous fat area. *Diabetes Care* 2005; 28(10): 2486-2491.

105. **Gabrielsen JS, Gao Y, Simcox JA, Huang J, Thorup D, Jones D, et al.** Adipocyte iron regulates adiponectin and insulin sensitivity. *J Clin Invest* 2012; 122(10): 3529-3540.

106. **Wlazlo N, van Greevenbroek MM, Ferreira I, Jansen EH, Feskens EJ, van der Kallen CJ, et al.** Iron metabolism is associated with adipocyte insulin resistance and plasma adiponectin: the Cohort on Diabetes and Atherosclerosis Maastricht (CODAM) study. *Diabetes Care* 2013; 36(2): 309-315.

107. **Wilson C.** Metabolism: iron metabolism, adiponectin and T2DM - the link with adipocyte insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol* 2012; 8(12): 696.

108. **Thomas MC, Maclsaac RJ, Tsalamandris C, Power D, Jerums G.** Unrecognized anemia in patients with diabetes: a cross-sectional survey. *Diabetes Care* 2003; 26(4): 1164-1169.

109. **Barbieri J, Fontela PC, Winkelmann ER, Zimmermann CE, Sandri YP, Mallet EK, Frizzo MN.** Anemia in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Anemia* 2015; 2015: 354737.

110. **Andrews M, Arredondo M.** Ferritin levels and hepcidin mRNA expression in peripheral mononuclear cells from anemic type 2 diabetic patients. *Biol Trace Elem Res* 2012; 149(1): 1-4.

Address for correspondence:

Δ-р Иван Енев,

АПИМП, гр. Враца

ул. „Н. Вапцаров“ N4, em. 2, каб. 212

dr.ivan.enev@gmail.com

Dr. Ivan Enev,

АСРОМС, Vratsa

„N. Vaptsarov“ St. N4, floor 2, room 212

dr.ivan.enev@gmail.com

Коя е причината за дефицит на витамин D – известните рискови фактори, сезонната динамика или неприемането му ?

Борисова, Анна-Мария И., Моллова, Екатерина В., Влахов, Йордан Д., Трифонова, Бояна Ц., Мекова, Ралица В.

Клиника по Ендокринология и метаболитни заболявания, Университетска болница Софиямед, Медицински факултет, Софийски университет „Свети Климент Охридски“

Адрес за кореспонденция:

Проф. Анна-Мария Борисова,

Клиника по Ендокринология и метаболитни заболявания,

Университетска болница Софиямед

Факултет по медицина, Софийски университет „Св. Климент Охридски“

„Димитър Моллов“ 10, София-1797

e-mail: anmarbor@abv.bg

Постъпване: 11. 11. 2023

Приемане: 21. 12. 2023

Резюме

Дефицитът на витамин D е глобален здравен проблем, който засяга милиарди хора по света.

Целта на настоящото проучване е да се изследва връзката между дефицита на витамин D и известните рискови фактори, да се оцени ролята на сезона и най-важното, да се определи важността от системно заместване с витамин D в болничния материал през двата основни сезона в нашата страна – зима и лято.

Материал и методи: Изследвани са на случаен принцип 199 пациенти, от които 65 мъже (32,7%) и 134 жени (67,3%), редовно приети в Клиниката по ендокринология през 2022 г. Избрани са болни от два сезона: зима – n=96 (48,2%) и лято – n=103 (51,8%). Глюкозата е определена количествено, като се използва ензимен референтен метод с хексокиназа (реагент на Roche) на анализатор Cobas e501. Нивото на серумния креатинин е определяно чрез кинетичен Jaffe (компенсиран метод) и eGFR е изчислена съгласно формулата MDRD. Нивото на 25(OH)D е определяно чрез хемилуминесцентен имуноанализ (CLIA) и са дефинирани 3 категории нива на 25(OH)D:

1. Дефицит - <10 ng/mL 2. Недостатъчност – 10-29,99 ng/mL; 3. Достатъчност - ≥30 ng/mL.

Резултати: Болните от настоящия материал са избрани с точно определени диагнози, които са известни като директни рискови фактори за недостатъчност/дефицит на витамин D: 75,4% с BMI >25 kg/m²; 43% със стомашно-чревни, респ. чернодробни заболявания; 15,1% с хроничен прием на антихипертензивни; 15,6% с eGFR<60 ml/min; два пъти повече жени отколкото мъже. Така се създават условия за очакваните недостатъчност или дефицит на витамин D. Средното ниво на витамин D общо за двата сезона при изследваните 199 пациенти е ниско 23,49±10,86 ng/mL. Ниското ниво на витамин D сред изследваните болни се определя до голяма степен от два пъти по-големия брой на жените. Въпреки че са с десетилетие по-възрастни (40-80 г.) лятната група има значително по-високо ниво на витамин D в сравнение с десетилетие по-младите болни (30-70 г.) през зимата (27,04±11,48 ng/ml спрямо 19,68±8,65 ng /mL, p<0,001). На фона на идентични рискови фактори в цялата група от 199 пациенти (затлъстяване, стомашно-чревни и чернодробни заболявания, eGFR ≤60 ml/min, антихипертензивни, сезон) основният фактор се явява приемът на витамин D. Оказва се, че само 29% (n=58) от болните приемат, а 71% (n=141) не приемат този витамин. Шокиращо е, че 1/3 от тези 141 болни никога не са приемали витамин D. В нашата популация липсва системно заместване с витамин D.

Заклучение: Медицинската общност все още е изправена пред много важната задача да образува и създаде традиции за заместване на витамин D във всички възрастови групи, което ще има важни последици за здравето на населението.

Ключови думи: дефицит на витамин D, рискови фактори, сезонност, системен прием

Въведение

Дефицитът на витамин D е глобален здравен проблем, който засяга милиарди хора в целия свят. Българско дружество по ендокринология (БДЕ) през 2012 г. проведе в 12 града и прилежащите им села срезово популационно-базирано проучване при 2033 лица относно нивото на витамин D, както и на голям брой биохимични и хормонални параметри за определяне честотата на основни заболявания – диабет, затлъстяване, тиреоидна и паратиреоидна патология, артериална хипертония, хронично бъбречно заболяване (ХБЗ), дефицит на витамин D. Така за страната ни бе дефинирана праговата стойност на 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] от 20 ng/mL, под която нивото на паратхормона (PTH) нараства т.е. това е нивото на 25(OH)D необходимо да супресира секрецията на PTH. В това проучване само 24,2% от нашата популация през зимата е с ниво на 25(OH)D над 20 ng/mL, а останалите 75,8% са с недостатъчност или дефицит на витамин D (1).

През същата година се проследи и сезонната динамика в нивото на витамин D. Оказа се, че дори през лятото 8 5% от популацията ни е с дефицит на витамин D (<20 ng/mL). Трябва да се има предвид, че в България храните не се фортифицират с този витамин (2).

Целта на настоящото проучване е да се изследва връзката между дефицита на витамин D и известните рискови фактори, да се оцени ролята на сезона и най-важното да се дефинира регулярността в субституцията с витамин D в болничен материал през двата основни сезона в страната ни – зима и лято.

Материал

Изследвани са на случаен принцип 199 болни, от които 65 мъже (32,7%) и 134 жени (67,3%), регулярно постъпили в Клиника по ендокринология и метаболитни заболявания, Университетска болница Софиямед през 2022 година. Подбрани са болни от два сезона: зима (януари, февруари, март) – n=96 (48,2%) и лято (от 15 юни до 15 септември) – n=103 (51,8%). Основните диагнози на

болните са: захарен диабет, метаболитен синдром (с и без диабет/предиабет) и отделни болни с тиреоидна патология, като задължителното условие е да има изследвано ниво на витамин D [25(OH)D] по време на хоспитализацията им.

Методу

Най-напред при болните са измерени ръст и височина, като е определен индекса на телесна маса (BMI - kg/m²). Артериалното налягане е измерено в седнало положение след 5-минутна почивка. Проведени са съответни консултации и лабораторни изследвания, като от кубиталната вена е взета кръв на гладно за определяне на предвидените параметри.

Глюкозата е определена количествено с помощта на ензимен референтен метод с хексокиназа (Roche reagent) на анализатор Cobas e501. Резултатите са в mmol/L. Установена е прецизността с помощта на проби и контроли:

1) Вътрешен анализ: Ниво 1 (n=6) CV=1,12%; Ниво 2 (n=6) CV=0,42%;

2) Вътрешен анализ: Ниво 1 (n=30) CV=1,25%; Ниво 2 (n=30) CV=1,58%; 3) Две нива на ежедневен вътрешнолабораторен контрол на качеството. Лабораторията участва в две EQA системи – българска EQAS и INSTAND и притежава сертификати по този параметър.

Определено е серумното ниво на креатинина чрез kinetic Jaffe (компенсиран метод) проследим чрез референтния метод IDMS – Beckman Coulter, като е изчислен и eGFR по формулата на MDRD.

Изследван е количествено TSH с ECLIA метод тип сандвич на анализатор Cobas e601 (референтни граници: 0,27-4,2 mIU/L); FT₄ – с компетитивен ECLIA метод (референтни граници 9,3-17,0 ng/L); TPOAb с компетитивен ECLIA метод (референтни граници <34 IU/mL).

Нивото на 25(OH)D е определено чрез chemiluminescent immunoassay (CLIA). Резултатите са определени чрез калибрационна крива в ng/mL. Според становището на Института по медицина – ИОМ (3), Препоръките на Дружеството по ендокринология (4), както и според експерти-

те в тази област като Dawson-Hughes В. (5) за оптимално ниво на витамин D се приема $25(\text{OH})\text{D} \geq 30 \text{ ng/mL}$, за да се осигури костното здраве. Имайки предвид всички тези факти, са дефинирани 3 категории нива за $25(\text{OH})\text{D}$:

1. Тежък дефицит – $<10 \text{ ng/mL}$;
2. Недостатъчност – $10-29,99 \text{ ng/mL}$;
3. Достатъчност – $\geq 30 \text{ ng/mL}$.

Всички проби са анализирани в Централната лаборатория на Университетска болница София-мед в деня на вземане на кръвта.

Статистически анализ

Статистическият анализ е извършен с мощта на стандартен SPSS 13.0 за Windows.

Резултати

Болните са разпределени по пол в двата изследвани сезона (Табл. 1). През двата сезона са хоспитализирани 2 пъти повече жени 67,3% ($n=134$) отколкото мъже – 32,7% ($n=65$) и тази доминация се наблюдава и във всеки от двата сезона. Жените предпочитат хоспитализация през лятото пред зимата – 56% (75/134) срещу 44% (59/134), а мъжете предпочитат зимата пред лятото – 57% (37/65) срещу 43% (28/65).

Подробно се разглежда сезонното предпочитание за хоспитализация на болните по отделни възрастови декади (Табл. 2). Прави впечатление, че през зимата 79% от хоспитализираните 96 болни са във възрастовата категория 30-70 г. и най-малобройна е възрастовата категория – 80+ г. – 1,04% ($n=1$). През лятото същият процент (79%) от хоспитализираните 103 болни са в по-горната възрастова категория 40-80 г. и отново най-малобройна е възрастовата категория – 80+ г. – 4,8% ($n=5$), но те сакратно повече в този сезон срещу зимния (Табл. 2).

Разпределение на изследваната популация ($n=199$) според размера на индекса на телесна маса ($\text{BMI}-\text{kg/m}^2$): нормален – 24,6% ($n=49$), наднормено тегло – 9,5% ($n=19$), затлъстяване – 65,9% ($n=131$). За всички изследвани средният BMI е $31,46 \pm 7,98 \text{ kg/m}^2$ (през зимата – $30,88 \pm 7,11 \text{ kg/m}^2$ срещу лятото – $32,0 \pm 7,01 \text{ kg/m}^2$, NS).

Честотата на болните с $\text{BMI} > 25 \text{ kg/m}^2$ в изследваната група е 75,4% [затлъстяване – 65,9% ($n=131$) и наднормено тегло – 9,5% ($n=19$)]. Едва 24,6% ($n=49$) от болните са с нормален $\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$. Няма динамика в честотата на нормалния BMI , който е идентичен през двата сезона. Честотата на наднорменото тегло спада 2-кратно през лятото, докато затлъстяването обратно нараства с 10% през летния сезон (Табл. 3).

Честотата на нарушенията в гликемията в

цялата изследвана група болни показва, че диабет е налице при 110 (55,3%) и предиабет – при 18 (9%) болни. Нормален глюкозен толеранс се установи при 71 (35,7%) болни. Честотата на диабета е идентична през двата сезона, а предиабетът е 4 пъти по-чест през лятото (13,6% срещу 4,1%, NS).

При 58,8% ($n=117$) от болните е налице артериална хипертония, като през лятото честотата е 62,1%, а през зимата – 55,2% (NS).

За всички 199 болни средният eGFR е $81,24 \pm 5,03 \text{ ml/min}$. През зимата този показател е средно $83,2 \pm 6,1 \text{ ml/min}$, а през лятото – средно $79,4 \pm 4,5 \text{ ml/min}$, NS. При 15,6% ($n=31/199$) от болните eGFR е $< 60 \text{ ml/min}$, като през зимата е 12,5% (12/96) и през лятото е 19,4% (19/103), NS.

Съвместно популационно проучване на Българско дружество по ендокринология и Българска бъбречна асоциация в раздела „Бъбречни заболявания“ (6) установи честота на хронично бъбречно заболяване (ХБЗ) – 13%. В същото проучване честотата на ХБЗ е по-висока при болните с артериална хипертония – 19%, при лицата над 60-годишна възраст – 25,4%, както и при болните със захарен диабет – 27,1%.

В настоящия анализ 75% от болните са с $\text{BMI} > 25 \text{ kg/m}^2$, 59% са с Артериална хипертония и 65% са с Диабет/Предиабет. Това предопределя ограничение в eGFR и честота от 15,6%, което е над популационната, но без значима разлика между тях (NS).

Честотата на стомашно-чревни, респ. чернодробни заболявания сред изследваната група болни е 43% ($n=85/199$), която е по-голяма през лятото – 49,5% в сравнение със зимата – 35,5%, NS.

Антиагреганти приемат 15,1% (30/199) от всички болни, като честотата през лятото е три пъти по-висока – 22,3% в сравнение със зимата – 7,3% (NS).

Нивото на витамин D общо за двата сезона при изследваните 199 болни е $23,49 \pm 10,86 \text{ ng/ml}$ (нормално ниво $\geq 30 \text{ ng/ml}$; недостатъчност – $10-29,99 \text{ ng/ml}$; дефицит – $< 10 \text{ ng/ml}$). През зимата нивото е значимо по-ниско в сравнение с лятото – $19,68 \pm 8,65 \text{ ng/ml}$ срещу $27,04 \pm 11,48 \text{ ng/ml}$, $p < 0,001$ (1, 2).

Разпределението на болните според нивото на витамин D показва, че едва 27,1% ($n=54$) имат нормално ниво ($\geq 30 \text{ ng/ml}$). Останалите 72,9% от болните в изследваната група имат недостатъчност в 62,8% ($n=125$) или тежък дефицит – в 10,1% ($n=20$) (Фиг. 1).

Наблюдава се обичайната за нашата страна според географското ѝ разположение ($41^\circ-44^\circ$ северна ширина) сезонна динамика в нивото на витамин D, която през лятото показва близо 4-кратно нарастване в честотата на болните

Таблица 1.

Разпределение на хоспитализираните болни по пол в двата сезона.

Пол	Зима	Лято	Общо
Мъже	37 (56,9%)	28 (43,1%)	65 (100%)
Жени	59 (44%)	75 (56%)	134 (100%)

Таблица 2. Разпределение на хоспитализираните болни по възрастови декади в двата сезона.

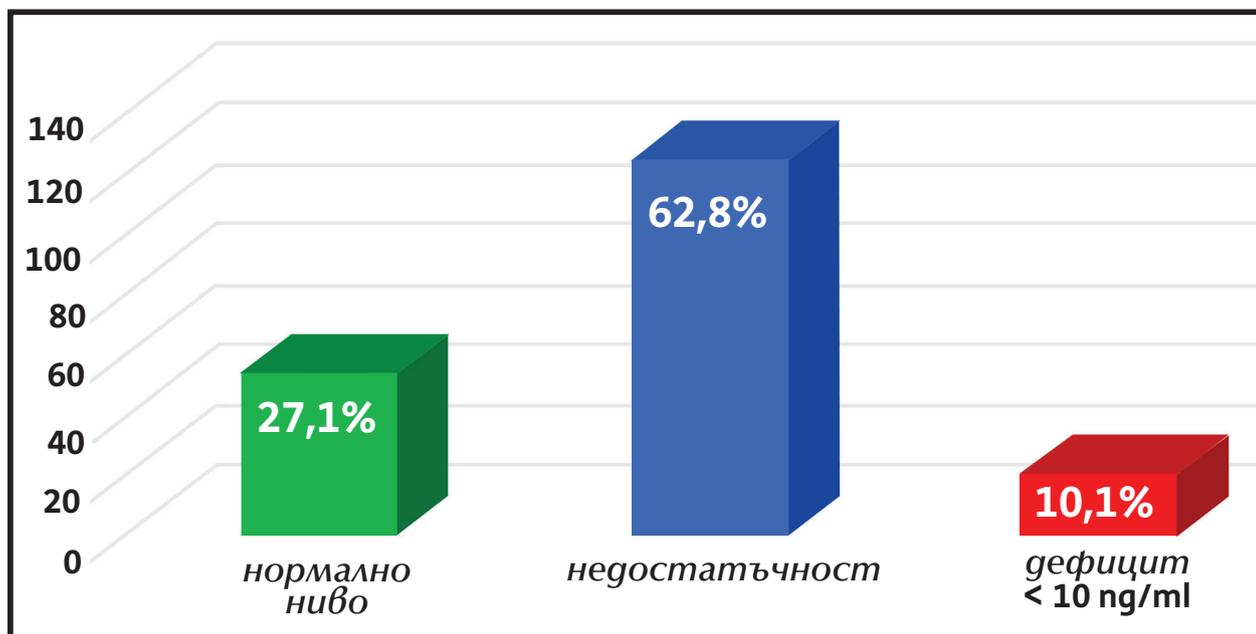
Възраст(з)	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80+
Зима (n=96)	9 (9,3%)	18 (18,7%)	20 (20,8%)	18 (18,7%)	20 (20,8%)	10 (10,4%)	1 (1,04%)
Лято (n=103)	10 (9,7%)	7 (6,8%)	21 (20,4%)	30 (29,1%)	16 (15,5%)	14 (13,6%)	5 (4,8%)

Таблица 3. Разпределение в честотата на трите категории ВМІ през двата сезона

ВМІ	Нормално тегло	Наднормено тегло	Затлъстяване
Зима (n=96)	25 (26,1%)	13 (13,5%)	58 (60,4%)
Лято (n=103)	24 (23,3%)	6 (5,8%)	73 (70,9%)

Фигура 1.

Честота на недостатъчност, дефицит или нормално ниво на витамин D в изследваната група болни



с нормално ниво >30 ng/mL (от 11,4% до 42%), а през зимата – около 3-кратно нарастване в честотата на болните с дефицит <10 ng/mL (от 5,8% до 14,6%).

Болните бяха разпределени на приемащи респ. не приемащи витамин D и се оказа, че само 29% (n=58/199) приемат, докато 71% (n=141/199) не приемат този витамин (Фиг. 2). От тези

141 болни, които не приемат витамин D, 27% (38/141) никога не са приемали витамин D, а 73% (103/141) – не приемат от месеци (не определят броят им). Болните, които приемат витамин D през двата сезона са само 29% (58/199). От тези 58 болни 19% (11/58) приемат до 1000 IU дневно, а 81% (47/58) приемат 1000–4000 IU дневно витамин D.

Фигура 2.

Разпределение на болните на приемащи и не приемащи витамин D.



Обсъждане

Болните от настоящия материал бяха подбрани с точно определени диагнози, които са известни като преки рискови фактори за недостатъчност, респ. дефицит на витамин D, а именно:

- 75,4% с BMI >25 kg/m²
- 43% със стомашно-чревни респ. чернодробни заболявания
- 15,1% с хроничен прием на антихипертензивни
- 15,6% с eGFR <60 ml/min
- Два пъти повече жени (имат по-ниско ниво на Витамин D) в сравнение с мъже

Така бяха създадени условия за очакван дефицит респ. недостатъчност на витамин D. На този фон се очаква по-ясно да се откроява ефектът на други фактори.

Ниското ниво на витамин D сред изследваните болни до голяма степен се определя от двойно по-големия брой жени – 67,3% (n=134) отколкото мъже – 32,7% (n=65). Както е известно от наше предшестващо проучване (1), мъжете имат значимо по-високо ниво на 25(OH)D в сравнение с жените [41,51 pmol/l (95 % CI, 40,45–42,56) срещу 36,29 pmol/l (95 % CI, 35,27–37,32), p<0,05]. В същото проучване е установено, че дефицитът на витамин D е значимо по-чест сред жените, отколкото при мъжете (26,9% срещу 15,1 %, p<0,001). Така в настоящия анализ двойно по-високият брой жени (общо и във всеки от двата сезона) предопределя да се очаква по-ниско ниво на витамин D за цялата изследвана група.

Сезонността оказва влияние върху нивото на витамин D в нашия географски район и разли-

ките са значими, както в популацията ни (2), така и в настоящия материал. Прави впечатление, че хоспитализираните през зимата са с десетилетие по-млади от хоспитализираните през лятото. През зимата 79% от хоспитализираните са 30-70-годишни, а през лято – 79% от хоспитализираните са 40-80-годишни. Този едновременно процент на диапазона от възрастовите категории, ни позволява да подчертаем силното влияние на сезонността. Въпреки с десетилетие по-възрастни, лятната група има значимо по-високо ниво на витамин D (27,04 ±11,48 ng/mL срещу 19,68±8,65 ng/mL, p<0,001). Средното ниво на витамин D общо за двата сезона при изследваните 199 болни е ниско 23,49±10,86 ng/mL и отговаря на категорията недостатъчност на витамин D. В наше предшестващо изследване при бременни българки през месец октомври се установи подобно средно ниво на витамин D – 25,86±9,46 ng/mL (7). Направи впечатление още едно съвпадение. Оказва се, че честотата за достатъчност на витамин D (≥30 ng/mL) при бременните българки е 27,06%. В настоящия материал достатъчността на витамин D флукутира в двата сезона – от 11,4% през зимата до 42% през лятото или средно за двата сезона 27,1%.

Основната идея на настоящото проучване е да се изследва и покаже, че всъщност основната причина за дефицит на витамин D е дали даденото лице приема или не приема този витамин. На фона на идентични рискови фактори в изследваната група (затлъстяване, стомашно-чревни и чернодробни заболявания, eGFR ≤60 ml/min, антихипертензивни, сезон) основният фактор се явява

приемът на витамин D. Оказва се, че едва 29% (n=58) от болните приемат, а 71% (n=141) – не приемат витамин D. Шокиращо е, че 1/3 от тези 141 болни никога не са приемали витамин D. Впечатлението е, че липсва системна субституция с витамин D сред населението.

Известно е, че по време на бременност витамин D се ползва от майката и плода и той играе роля за феталния растеж; има отношение към майчината инсулиновата резистентност; свързан е с пиковата костна маса, фрактурния риск и изобщо с риска от остеопороза в хода на живота (8, 9). Ето защо Световната здравна организация (WHO) и УНИЦЕФ (UNICEF) са еднородни за включването на витамин D в поливитаминните препарати за бременни и кърмещи жени (10).

Оказва се, че над 50% от бременните българки са суплементирани с поливитаминови, сред които и витамин D по утвърден протокол на българските акушер-гинеколози (7). Достатъчно ниво на витамин D (≥ 30 ng/ml) имат значимо по-висок процент от бременните жени заместени с витамини в сравнение с не-заместените

(31,29% срещу 22,68%, $p < 0,05$). В същото време честотата на дефицита на витамин D (< 20 ng/mL) е значимо по-висок при бременните жени без субституция в сравнение със заместените – 31,98% срещу 21,94%, $p < 0,01$). Именно тази част от популацията, която поради обстоятелствата проявява грижа за здравния си статус, успява да постигне добри резултати.

Основният фактор за осигуряване на достатъчно ниво на витамин D, е приемът му. Наличието на рискови фактори, както и сезонът играят роля, но решаващият фактор е именно приема на витамин D.

В заключение, ние считаме, че най-важната причина за дефицит на витамин D остава факторът прием срещу не прием! Факт е, че липсва системна субституция с витамин D сред населението ни, което би могло да се осигури чрез фортифициране на някои храни. Прег медицинската общност и днес стои твърде важната задача – възпитание и създаване на традиции за субституция с витамин D при всички възрастни групи, което ще има важни здравословни последици за населението.

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

What is the Cause of Vitamin D Deficiency – Known Risk Factors, Seasonal Dynamics or not Taking it?

Borisova, Anna-Maria I., Mollova, Ekaterina V., Vlahov, Yordan D., Trifonova, Boiana T., Mekova, Ralica V.

Clinic of Endocrinology, Sofamed University Hospital, Faculty of Medicine, Sofia University „St. Kliment Ohridski“

Address for correspondence:

Prof. Anna-Maria Borissova,

Clinic of Endocrinology and Metabolic diseases,
Sofamed University Hospital
Faculty of Medicine, Sofia University „St. Kliment Ohridski“
10 Dimitar Mollov Str., Sofia – 1797
e-mail: anmarbor@abv.bg

Submitted: 11. 11. 2023

Accepted: 21. 12. 2023

Abstract

Vitamin D deficiency is a global health problem affecting billions of people worldwide.

The aim of the present study is to investigate the relationship between vitamin D deficiency and known risk factors, to assess the role of the season and, most importantly, to define the regularity of vitamin D substitution in hospital material during the two main seasons in our country – winter and summer.

Material and methods: 199 patients, of which 65 men (32,7%) and 134 women (67,3%), regularly admitted to the Clinic of Endocrinology in 2022, were randomly examined. Patients from two seasons were selected: winter n=96 (48,2%) and summer n=103 (51,8%). Glucose was quantified using an enzymatic reference method with hexokinase (Roche reagent) on a Cobas e501 analyzer. The serum creatinine level was determined by kinetic Jaffe (compensated method) and eGFR was calculated according to the MDRD formula. The level of 25(OH)D was determined by chemiluminescent immunoassay (CLIA) and 3 categories of 25(OH)D levels were defined: 1. Severe deficiency - <10 ng/mL; 2. Insufficiency - 10-29,99 ng/mL; 3. Sufficiency - ≥30 ng/mL.

Results: The patients from the present material were selected with precisely defined diagnoses, which are known as direct risk factors for insufficiency or vitamin D deficiency, namely: 75,4% with BMI >25 kg/m²; 43% with gastrointestinal resp. liver diseases; 15,1% with chronic intake of antidepressants; 15,6% with eGFR <60 ml/min; twice as many women than men. Thus, conditions were created for an expected insufficiency or deficiency of vitamin D. The average level of vitamin D in total for the two seasons in the studied 199 patients was low 23,49±10,86 ng/mL. The low level of vitamin D among the studied patients was largely determined by twice the number of women. Despite being a decade older (40-80 y), the summer group had a significantly higher level of vitamin D compared to a decade younger patients (30-70 y) in winter (27,04±11,48 ng/mL vs. 19,68±8,65 ng/mL, p<0,001). Against the background of identical risk factors in the entire group of 199 patients (obesity, gastrointestinal and liver diseases, eGFR ≤60 ml/min, antidepressants, season) the main factor was the intake of vitamin D. It turned out that only 29% (n=58) of the patients took, and 71% (n=141) did not take. Shockingly, 1/3 of these 141 patients have never taken vitamin D. The fact is that there is a lack of systemic replacement with vitamin D in our population, which could be provided by fortification of some foods.

Conclusion: The medical community still faces the very important task of educating and creating traditions for vitamin D substitution in all age groups, which will have important health consequences for the population.

Key words: vitamin D deficiency, risk factors, seasonality, systemic intake

Introduction

Vitamin D deficiency is a global health problem affecting billions of people worldwide. In 2012, the Bulgarian Society of Endocrinology (BSE) conducted in 12 cities and their adjacent villages a cross-sectional population-based study on the level of vitamin D, as well as a large number of biochemical and hormonal parameters to determine the frequency of major diseases – diabetes, obesity, thyroid and parathyroid pathology, arterial hypertension, chronic kidney disease (CKD), deficiency of vitamin D. Thus, the threshold value of 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] of 20 ng/mL was defined for our country, below which the level of parathyroid hormone (PTH) increases, i.e. this is the level of 25(OH)D needed to suppress PTH secretion. In this study, only 24,2% of our winter population had a 25(OH)D level above 20 ng/mL, and the remaining 75,8% were vitamin D insufficient or deficient (1).

In the same year, the seasonal dynamics in the level of vitamin D were also tracked. It turned out that even in the summer, 8,5% of our population is vitamin D deficient (<20 ng/mL). It should be borne in mind that in Bulgaria, foods are not fortified with this vitamin (2).

The aim of the present study is to investigate the relationship between vitamin D deficiency and known risk factors, to assess the role of the season and, most importantly, to define the regularity of vitamin D substitution in hospital material during the two main seasons in our country – winter and summer.

Material

One hundred ninety-nine patients, of which 65 men (32,7%) and 134 women (67,3%), regularly admitted to the Clinic of Endocrinology and Metabolic diseases, University Hospital Sofamed in 2022, were randomly examined. Patients from two seasons were selected: winter (January, February, March) – n=96 (48,2%) and summer (from June 15 to September 15) – n=103 (51,8%). The main diagnoses of the patients were: Diabetes Mellitus, Metabolic Syndrome (with and without Diabetes/Prediabetes) and individual patients with thyroid pathology, and the mandatory condition was to have a tested level of vitamin D [25(OH)D] during their hospitalization.

Methods

First, the height and the weight of the patients were measured, and the body mass index (BMI-kg/m²) was determined. Blood pressure was measured in a sitting position after a 5-minute rest. Corresponding consultations and laboratory tests were carried out, and fasting blood was taken from the cubital vein to

determine the predicted parameters.

Glucose was measured using an enzymatic reference method with hexokinase (Roche reagent) on a Cobas e501 analyzer. Results are in mmol/L. Precision was established using samples and controls:

1) Internal assay: Level 1 (n=6) CV=1,12%; Level 2 (n=6) CV=0,42%;

2) Internal analysis: Level 1 (n=30) CV=1,25%; Level 2 (n=30) CV=1,58%;

3) Two levels of daily in-laboratory quality control. The laboratory participates in two EQA systems - Bulgarian EQAS and INSTAND and holds certificates for this parameter.

The serum creatinine level was determined by kinetic Jaffe (compensated method) traceable by the IDMS - Beckman Coulter reference method, and eGFR was calculated according to the MDRD formula.

TSH was quantitatively examined with the ECLIA sandwich method on a Cobas e601 analyzer (reference limits: 0,27-4,2 mIU/L); FT₄ – with a competitive ECLIA method (reference limits 9,3-17,0 ng/L); TROAb with a competitive ECLIA method (reference limits <34 IU/mL).

The level of 25(OH)D was determined by chemiluminescent immunoassay (CLIA). Results were determined using a calibration curve in ng/mL. According to the opinion of the Institute of Medicine - IOM (3), the Recommendations of the Bulgarian Society of Endocrinology (4), as well as according to experts in this field such as Dawson-Hughes B. (5) for an optimal level of vitamin D, 25(OH)D ≥30 ng/mL is taken to ensure bone health. Considering all these facts, 3 categories of 25(OH)D levels were defined:

1. Severe deficiency – <10 ng/mL;
2. Insufficiency – 10-29,99 ng/mL;
3. Sufficiency – ≥30 ng/mL.

All samples were analyzed in the Central Laboratory of University Hospital Sofamed on the day of blood collection.

Statistical analysis was performed using standard SPSS 13.0 for Windows.

Results

The patients were distributed according to gender in the two studied seasons (*Table 1*).

During the two seasons, two times more women 67,3% (n=134) than men – 32,7% (n=65) were hospitalized and this dominance was observed in each of the two seasons. Women preferred hospitalization in summer over winter – 56% (75/134) vs. 44% (59/134), and men preferred winter to summer – 57% (37/65) vs. 43% (28/65). The seasonal preference for hospitalization of patients by individual age decades was examined in detail (*Table 2*).

It is noteworthy that in winter 79% of the 96 hospitalized patients were in the age category 30-70 years and the smallest number was in the age category - 80+ years - 1,04% (n=1). In the summer, the same percentage (79%) of the 103 hospitalized patients were in the upper age category 40-80 years and again the smallest number was in the age category - 80+ years - 4,8% (n=5), but they were more in number in this season than in winter (Table 2).

Distribution of the study population (n=199) according to body mass index (BMI-kg/m²) was the following: normal - 24,6% (n=49), overweight - 9,5% (n=19), obese - 65,9% (n=131). For all examined patients, the average BMI was 31,46±7,98 kg/m² (30,88±7,11 kg/m² in winter, vs32,0±7,01 kg/m² in summer, NS).

The frequency of patients with BMI >25 kg/m² in the studied group was 75,4% [obesity - 65,9%, n=131 and overweight - 9,5%, n=19]. Only 24,6% (n=49) of patients had a normal BMI <25 kg/m². There were no dynamics in the incidence of normal BMI, which was identical in both seasons. The frequency of overweight decreased 2-fold in the summer, while obesity, on the contrary, increased by 10% in the summer season (Table 3).

The frequency of carbohydrate disturbances in the entire studied group of patients showed that Diabetes was present in 110 (55,3%) and Prediabetes - in 18 (9%) patients. Normal glucose tolerance was established in 71 (35,7%) patients. The incidence of Diabetes was identical in both seasons, and Prediabetes was 4 times more common in summer (13,6% vs. 4,1%, NS).

Arterial hypertension was present in 58,8% (n=117) of the patients. In summer the frequency was 62,1%, and in winter - 55,2% (NS).

For all 199 patients, the mean eGFR was 81,24±5,03 ml/min. In winter, this variable was on average 83,2±6,1 ml/min, and in summer - 79,4±4,5 ml/min, NS. In 15,6% (n=31/199) of patients, eGFR was <60 ml/min - in winter it was 12,5% (12/96) and in summer it was 19,4% (19/103), NS.

A joint population study of the Bulgarian Society of Endocrinology and the Bulgarian Renal Association in the section „Kidney diseases“ (6) found a frequency of Chronic Kidney Disease (CKD) - 13%. In the same study, the frequency of CKD was higher in patients with arterial hypertension - 19%, in persons over 60 years of age - 25,4%, and in patients with Diabetes mellitus - 27,1%.

In the current analysis, 75% of patients had a BMI >25 kg/m², 59% had Hypertension and 65% had Diabetes/Prediabetes. This predetermined a decrease in eGFR and a frequency of 15,6%, which is above that seen in the general population but without a significant difference between them (NS).

The incidence of gastrointestinal, respectively liver

diseases among the studied group of patients was 43% (n=85/199), which was greater in summer - 49,5% compared to winter - 35,5%, NS.

Antidepressants were taken by 15,1% (30/199) of all patients, with the frequency in summer being three times higher - 22,3% than in winter - 7,3% (NS).

The total level of vitamin D for the two seasons in the 199 patients was 23,49±10,86 ng/mL (normal level ≥30 ng/mL; insufficiency - 10-29,99 ng/mL; severe deficiency - <10 ng/mL). In winter, the level was significantly lower compared to summer - 19,68±8,65 ng/mL versus 27,04±11,48 ng/mL, p<0,001 (1, 2).

The distribution of patients according to the level of vitamin D showed that only 27,1% (n=54) had a normal level (≥30 ng/mL). The remaining 72,9% of the patients in the study group had as follows: insufficiency in 62,8% (n=125), and severe deficiency - in 10,1% (n=20) (Figure 1).

It is normal in our country, according to its geographical location (41°-44° north latitude), for seasonal dynamics in the level of vitamin D to be observed, which in the summer showed a nearly 4-fold increase in the frequency of patients with a normal level >30 ng/mL (from 11,4% up to 42%), and in winter about a 3-fold increase in the frequency of patients with a deficiency <10 ng/mL (from 5,8% to 14,6%).

The patients were allocated to taking respectively not taking vitamin D and only 29% (n=58/199) were found to take, while 71% (n=141/199) did not take this vitamin (Figure 2). Of these 141 patients who did not take vitamin D, 27% (38/141) have never taken vitamin D, and 73% (103/141) have not taken vitamin D for months (they did not specify the number). Patients who were taking vitamin D during both seasons were only 29% (58/199). Of these 58 patients, 19% (11/58) were taking up to 1000 IU vitamin D daily and 81% (47/58) were taking 1000-4000 IU vitamin D daily.

Discussion

The patients from the present study were selected with precisely defined diagnoses, which are known as direct risk factors for insufficiency or deficiency of vitamin D, namely:

- 75,4% with BMI >25 kg/m²
- 43% with gastrointestinal, resp. liver diseases
- 15,1% with chronic intake of antidepressants
- 15,6% with eGFR <60 ml/min
- Twice as many women than men included in

the study.

Thus, conditions were created for an expected insufficiency or deficiency of vitamin D. Against this background, the effect of other factors is expected to stand out more clearly.

The low level of vitamin D among the studied patients was largely determined by the higher number

Table 1.

Distribution of hospitalized patients by gender in both seasons.

Gender	Winter	Summer	Total
Men	37 (56,9%)	28 (43,1%)	65 (100%)
Women	59 (44%)	75 (56%)	134 (100%)

Table 2.

Distribution of hospitalized patients by age decades in both seasons.

Age (years)	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80+
Winter (n=96)	9 (9,3%)	18 (18,7%)	20 (20,8%)	18 (18,7%)	20 (20,8%)	10 (10,4%)	1 (1,04%)
Summer (n=103)	10 (9,7%)	7 (6,8%)	21 (20,4%)	30 (29,1%)	16 (15,5%)	14 (13,6%)	5 (4,8%)

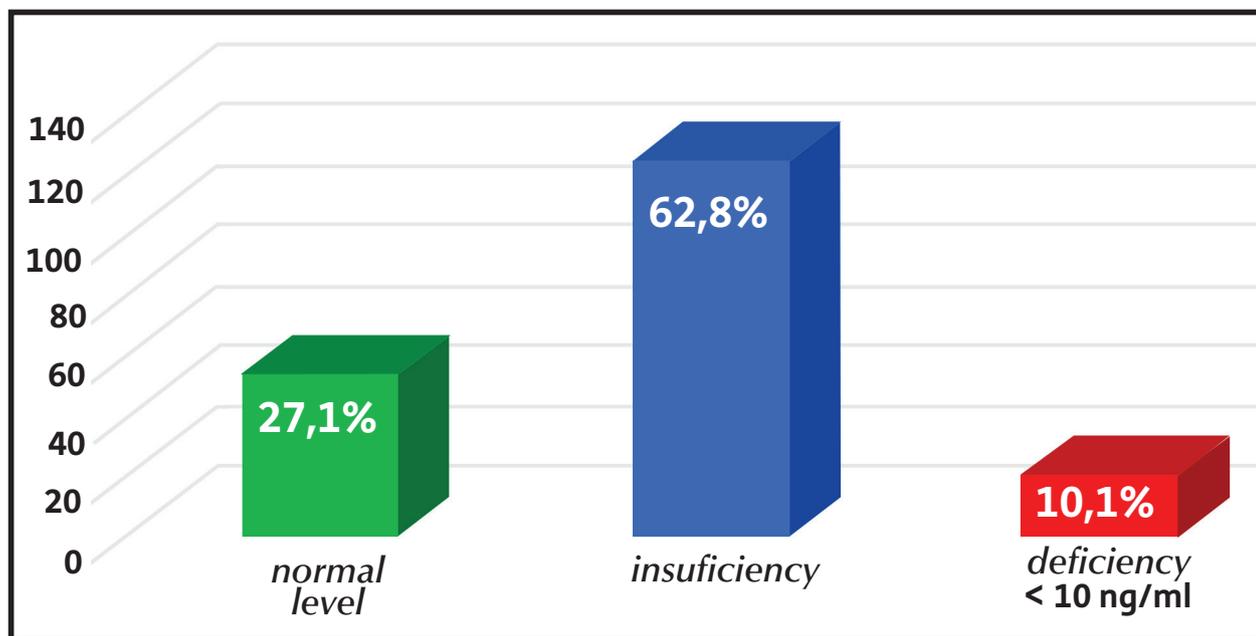
Table 3.

Frequency distribution of the three BMI categories in the two seasons.

BMI	Normal	Overweight	Obesity
Winter (n=96)	25 (26,1%)	13 (13,5%)	58 (60,4%)
Summer (n=103)	24 (23,3%)	6 (5,8%)	73 (70,9%)

Figure 1.

Frequency of normal level, insufficiency or severe deficiency of vitamin D in the studied group of patients.



of women - 67,3% (n=134) as compared to men - 32,7% (n=65). As known from our previous study (1), men had a significantly higher level of 25(OH)D compared to women [41,51 nmol/l (95 % CI, 40,45-42,56) vs. 36,29 nmol/l (95 % CI, 35,27-37,32), $p < 0,05$]. In the same study, vitamin D deficiency was found to be significantly more common in women than in men (26,9% vs. 15,1%, $p < 0,001$). Thus, in the present

analysis, the higher number of women (total and in each of the two seasons) predisposed to expect a lower level of vitamin D for the entire study group.

Seasonality influences vitamin D levels in our geographic area, and differences are significant, both in the previously studied Bulgarian population (2) and in the present study. It is noteworthy that those hospitalized in winter are a decade younger than those

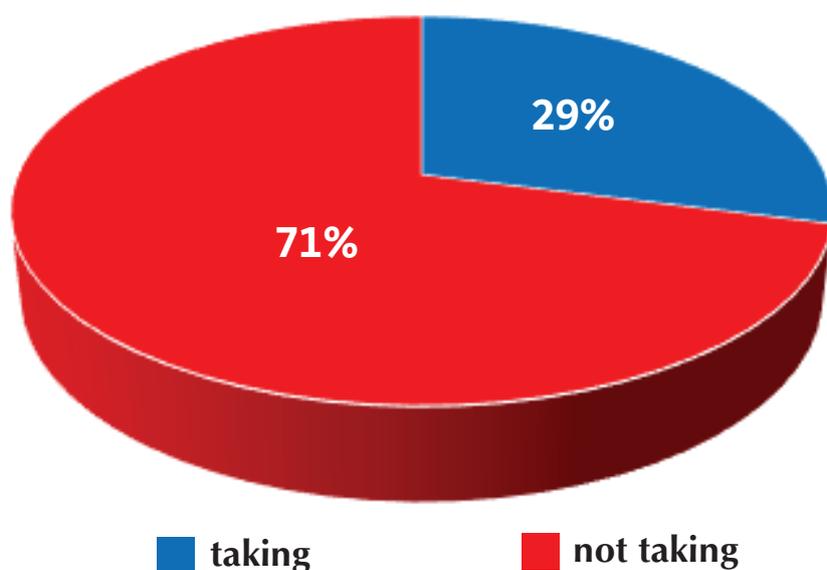


Figure 2.

Distribution of patients taking (29%) and not taking (71%) vitamin D supplementation.

hospitalized in summer. In winter, 79% of those hospitalized were 30-70 years old, and in summer – 79% of those hospitalized were 40-80 years old. This equal percentage of the range of age categories allows us to emphasize the strong influence of seasonality. Despite being a decade older, the summer group had a significantly higher level of vitamin D ($27,04 \pm 11,48$ ng/mL vs. $19,68 \pm 8,65$ ng/mL, $p < 0,001$). The average level of vitamin D in total for the two seasons in the 199 patients was low $23,49 \pm 10,86$ ng/mL and corresponded to the category of vitamin D insufficiency. In our previous research in pregnant Bulgarian women in the month of October, a similar average level of vitamin D was found – $25,86 \pm 9,46$ ng/mL (7). Another coincidence made an impression. It turns out that the frequency of vitamin D sufficiency (≥ 30 ng/mL) in pregnant Bulgarian women was 27,06%. In the present study, vitamin D sufficiency fluctuated in both seasons – from 11,4% in winter to 42% in summer or an average of 27,1% for both seasons.

The main idea of the present study is to investigate and show that in fact the main cause of vitamin D deficiency is whether or not the people take this vitamin. Against the background of identical risk factors in the studied group (obesity, gastrointestinal and liver diseases, $eGFR \leq 60$ ml/min, antidepressants, season) the main factor was the intake of vitamin D. It turns out that only 29% ($n=58$) of the patients take, and 71% ($n=141$) do not take vitamin D supplements. Shockingly, 1/3 of these 141 patients have never taken vitamin D. The impression is that there is a lack of systemic vitamin D substitution in our population.

During pregnancy, vitamin D is known to be used by the mother and the fetus and it plays a role in fetal

growth; it is related to maternal insulin resistance; it is associated with peak bone mass, fracture risk and overall osteoporosis risk over the course of life (8, 9). That is why the World Health Organization (WHO) and UNICEF (UNICEF) are unanimous in favor of including vitamin D in multivitamin preparations for pregnant and lactating women (10).

It turns out that more than 50% of pregnant Bulgarian women are supplemented with multivitamins, including vitamin D according to an established protocol of Bulgarian obstetrician-gynecologists (7). Sufficient level of vitamin D (≥ 30 ng/mL) had a significantly higher percentage of pregnant women replaced with the vitamin compared to non-replaced ones – (31,29% vs. 22,68%, $p < 0,05$). At the same time, the frequency of vitamin D deficiency (< 20 ng/mL) was significantly higher in pregnant women without substitution compared to substituted ones – 31,98% vs. 21,94%, $p < 0,01$). It is this part of the population that, due to the circumstances, shows concern for its health status, manages to achieve good results.

The main factor in ensuring a sufficient level of vitamin D is its intake. The presence of risk factors as well as the season play a role, but the decisive factor is precisely the intake of vitamin D. We believe that the most important cause of vitamin D deficiency remains the intake versus no intake factor!

The fact is that there is a lack of systemic replacement with vitamin D in our population, which could be provided by fortification of some foods. The medical community still faces the very important task of educating and creating traditions for vitamin D substitution in all age groups, which will have important health consequences for the population.

1. **Borissova A-M, Shinkov A, Vlahov J, Dakovska L, Todorov T, Svinarov D, Kassabova L.** Vitamin D status in Bulgaria winter data. *Arch Osteoporosis* 2013; 8: 133-137.
2. **Borissova A-M, Shinkov A, Vlahov J, Dakovska L, Todorov T, Kassabova L, Svinarov D.** Dynamic of the seasonal levels of 25 (OH) D in Bulgaria according to sex, age and winter status of vitamin D. *Nutrition and Aging* 2015; 3, 2-4: 107-113.
3. **Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al.** Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(7): 1911-1930.
4. **Bulgarian Society of Endocrinology.** Recommendations for diagnosis, prevention and treatment of vitamin D deficiency and insufficiency. *SOFIA, 2019 (In Bulgarian)* [Българско дружество по ендокринология. Препоръки за диагностика, профилактика и лечение на дефицит и недостатъчност на витамин D. *СОФИЯ, 2019 г.*].
5. **Dawson-Hughes B.** Vitamin D deficiency in adults: Definition, clinical manifestations and treatment. In: UpToDate, Drezner MC, Rosen CJ (Eds), UpToDate, Waltham, MA. *Topic last updated: Sep 06, 2022.*
6. **Krivoshiev S, Borisova A-M, Svinarov D, Shinkov A, Mihailov G, Popov A, et al.** Nationally representative epidemiological study of endocrine and kidney diseases in Bulgaria - kidney diseases. *Sixth National Congress of Nephrology, October 5-7, 2012, Plovdiv* (In Bulgarian) [Кривошиев С, Борисова А-М, Свинаров Д, Шинков А, Михайлов Г, Попов А, и сътр. Национално представително епидемиологично проучване за ендокринни и бъбречни заболявания в България – бъбречни заболявания. *Шести национален конгрес по нефрология, 5-7 октомври 2012, Пловдив*].
7. **Borissova A-M, Trifonova B, Dakovska L, Mihailova E, Vukov M.** Vitamin D Supplementation for Pregnant Women in Bulgaria. *Eur J Prevent Med* 2020; 8(4): 56-60.
8. **Gallo S, McDermid JM, Al-Nimr RI, Hakeem R, Moreschi JM, Pari-Keener M, et al.** Vitamin D Supplementation during Pregnancy: An Evidence Analysis Center Systematic Review and Meta-Analysis. *J Acad Nutr Diet* 2020; 120 (5): 898-924.
9. **Brustad N, Garland J, Thorsen J, Sevelsted A, Krakauer M, Vinding RK, et al.** Effect of High-Dose vs Standard-Dose Vitamin D Supplementation in Pregnancy on Bone Mineralization in Offspring Until Age 6 Years: A Prespecified Secondary Analysis of a Double-Blinded, Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr* 2020; 174 (5): 1-9.
10. **Guideline:** Vitamin D supplementation in pregnant women. *Geneva: World Health Organization (2012).*

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

Българско дружество по ендокринология *Bulgarian Society of Endocrinology*

Списание
ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ISSN 1310-8131

Journal
ENDOCRINOLOGIA ISSN 1310-8131

Адрес на редакционната колегия:

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

Editorial Board address for correspondence:

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

Списание „Ендокринология“, издание на Българското дружество по ендокринология, излиза в 4 книжки годишно. В него се отпечатват оригинални научни статии, описания на клинични случаи, обзори, рецензии, информация за проведени и предстоящи научни събития и други материали в сферата на клиничната ендокринология. Обзорните материали от български автори излизат на български език с резюме на български и английски език. 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 помещават 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. Подредването на източниците да става по реда на поява в текста. Книгописът се оформя съгласно Унифицираните изисквания за публикации в областта на биологията и медицината и е опростена версия на стил Ванкувър (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3142758/>). Всички автори се отбелязват с фамилно име, последвано от инициалите. При повече от шест автори, след шестия се поставя et al. Следва цялото заглавие на цитираната статия (с главна буква е само началната дума), название на списанието изписано съкратено според Index Medicus, година, том, брой на книжката в малки скоби (незадължителен при издания с непрекъснато

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

References

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

Examples

Reference to a journal article:

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

If the original cited paper is in Bulgarian:

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

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

Примери:

Статия от списание:

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

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

Глава (раздел) от книга:

1. **Delange F.** Endemic Cretenism. In: 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.

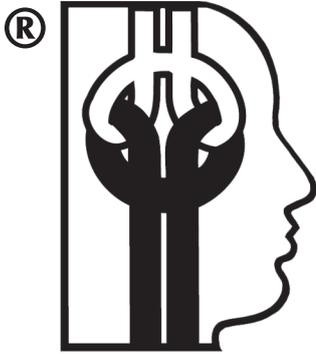
Address for sending the manuscripts and other editorial correspondence

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 СМД В България**

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

Главен редактор

Проф. д-р Мария ОРБЕЦОВА, гм

Редактор на английския текст

Джеф ТОМАС

Отговорен редактор

Румен Нинов

© **Първа корица и графичен дизайн**

Румен НИНОВ

Editor-in-chief

Prof. Maria ORBETZOVA, MD PhD

English language editor

Jeff THOMAS

Art director

Rumen NINOV

© **Cover&Design**

Rumen NINOV

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

- SCOPUS Elsevier Bibliographic 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