



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

# Ендокринология

## Endocrinologia

Българско дружество по ендокринология

- 125 години от откриването на антидиабетичния хормон на панкреаса.  
Фактор X, инсулин, акоматол, панкреин.  
*125 years from the discovery of the antidiabetic pancreatic hormone. Factor X, insulin, acomatol, pancrease.*
- Влияние на ендокринните фибробластни растежни фактори (FGFs) върху женската репродуктивна система  
*Influence of Endocrine Fibroblast Growth Factors (FGFs) on the Female Reproductive System*
- Проинфламаторни цитокини и повишен сърдечно-съдов риск при болест на Addison  
*Proinflammatory Cytokines and Increased Cardiovascular Risk in Addison's Disease*
- Предиабет и захарен диабет – сравнения относно ролята на основни рискови фактори  
*Prediabetes and Diabetes – Comparisons Regarding the Role of Major Risk Factors*
- Новоизявена Базедова болест, предхождана от послеродов тиреоидит – клиничен случай и преглед на литературата  
*A New-onset Graves' Disease Presented After Postpartum Thyroiditis – a Case Report and Review of the Literature*

3/2025

Bulgarian Society of Endocrinology



# ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGIA

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

## Editorial Board/Редакционна колегия и съвет

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

<b>Александър Шинков</b> / Alexander Shinkov	<b>Мира Сигерова</b> / Mira Siderova
<b>Анелия Томова</b> / Aneliya Tomova	<b>Митко Митков</b> / Mitko Mitkov
<b>Анна-Мария Борисова</b> / Anna-Maria Borissova	<b>Михаил Боянов</b> / Mihail Boyanov
<b>Антоанета Гатева</b> / Antoaneta Gateva	<b>Нарцис Калева</b> / Nartsis Kaleva
<b>Атанаска Еленкова</b> / Atanaska Elenkova	<b>Невена Чакърова</b> / Nevena Chakarova
<b>Боян Нончев</b> / Boyan Nonchev	<b>Пламен Попиванов</b> / Plamen Popivanov
<b>Вера Карамфилова</b> / Vera Karamfilova	<b>Радка Савова</b> / Radka Savova
<b>Георги Кирилов</b> / Georgi Kirilov	<b>Ралица Робева</b> / Ralitsa Robeva
<b>Живка Бонева</b> / Zhivka Boneva	<b>Румяна Димова</b> / Roumyana Dimova
<b>Здравко Каменов</b> / Zdravko Kamenov	<b>Русанка Ковачева</b> / Roussanka Kovatcheva
<b>Катя Тодорова</b> / Katia Todorova	<b>Сабина Захариева</b> / Sabina Zacharieva
<b>Кирил Христов</b> / Kiril Hristozov	<b>Филип Куманов</b> / Philip Kumanov
<b>Малина Петкова</b> / Malina Petkova	<b>Цветалина Танкова</b> / Tsvetalina Tankova

## International Scientific Board/Международен научен съвет

**Alexandra Dimitrescu (Chicago)** / Александра Димитреску (Чикаго)  
**Cherubino Di Lorenzo (Rome)** / Керубино Ди Лоренцо (Рим)  
**Dario Rahelic (Zagreb)** / Дарио Рахелич (Загреб)  
**Laurence Amar (Paris)** / Лоранс Амар (Париж)  
**Maurizio Nordio (Rome)** / Маурицио Нордио (Рим)  
**Samuel Refetoff (Chicago)** / Самуел Рефетоф (Чикаго)  
**Svetlana Vujovic (Belgrade)** / Светлана Вуювич (Белград)

**Съдържание****Историческа хроника**

- **Стойнев, Николай А.** 125 години от откриването на антидиабетичния хормон на панкреаса. Фактор X, инсулин, акоматол, панкреин. 145

**Обзори**

- **Бабаджанова, Екатерина С., Станчев, Павел Е., Колева-Тютюнджиева, Даниела Ив., Орбецова, Мария М.**  
Влияние на ендокринните фибробластни растежни фактори (FGFs) върху женската репродуктивна система 153
- **Фейзулова-Сопаджиева, Айлин Г., Робева, Ралица Н.**  
Проинфламаторни цитокини и повишен сърдечно-съдов риск при болест на Addison 158

**Оригинални статии**

- **Борисова И. Анна-Мария, Трифонова Ц. Бояна, Даковска Н. Лилия, Вуков М. Мирчо**  
Предиабет и захарен диабет – сравнения относно ролята на основни рискови фактори 165

**Клиничен случай**

- **Шинков, Александър Д., Петрова, Даниела**  
Новоизявена Базедова болест, предхождана от послеродов тиреоидит – клиничен случай и преглед на литературата 186

*Journal* **Endocrinologia** volume XXX, number 3/2025

**Contents****Historical Chronicle**

- **Stoynev, Nikolay A.**  
125 years from the discovery of the antidiabetic pancreatic hormone.  
Factor X, insulin, acomatol, pancrease. 145

**Reviews**

- **Babadzhanova, Ekaterina S., Stanchev, Pavel E., Koleva-Tyutyundzhieva Daniela Iv., Orbetzova, Maria M.**  
Influence of Endocrine Fibroblast Growth Factors (FGFs) on the Female Reproductive System 153
- **Feyzullova-Sopadzhieva, Aylin G., Robeva, Ralitsa N.**  
Proinflammatory Cytokines and Increased Cardiovascular Risk in Addison's Disease 158

**Original articles**

- **Borissova I. Anna-Maria, Trifonova T. Boyana, Dakovska N. Lilia, Vukov M. Mircho**  
Prediabetes and Diabetes – Comparisons Regarding the Role of Major Risk Factors 177

**Clinical case**

- **Shinkov, Alexander D., Petrova, Daniela,**  
A New-onset Graves' Disease Presented After Postpartum Thyroiditis – a Case Report and Review of the Literature. 193



# 125 години от откриването на антидиабетичния хормон на панкреаса.

## Фактор X, инсулин, акоматол, панкреин.

Стойнев, Николай А.

Категра по Физиология и Патофизиология, Медицински  
факултет, Медицински университет, София

# 125 years from the discovery of the antidiabetic pancreatic hormone.

## Factor X, insulin, acomatol, pancréine.

Stoynev, Nikolay A.

Department of Physiology and Pathophysiology, Faculty of Medicine,  
Medical University, Sofia

Постъпване: 28.10.2025 / Приемане: 01.11.2025

Submitted: 28.10.2025 / Accepted: 01.11.2025

### Резюме

Направен е преглед и анализ на приносите за откриването на антидиабетичния хормон след 1889 г, когато Оскар Минковски показва, че панкреатектомията у кучета предизвиква диабет.

Съгласно актуалните правила и критерии в академичната общност, приоритетът за откриването на антидиабетичния хормон принадлежи на европейските изследователи Йожен Глей (Франция, 1892-1900 г.), Георг Цулцер (Германия, 1907-1908 г.) и Николае Паулеску (Румъния, 1916-1921 г.). Активната съставка на екстрактите, изготвени и изследвани от Глей, Цулцер (акоматол) и Паулеску (панкреин) е една и съща.

### Ключови думи:

панкреас, захарен диабет, акоматол, панкреин, инсулин

### Abstract

The main contributions to the discovery of the antidiabetic hormone after 1889, the year in which Oskar Minkowski demonstrated that pancreatectomy in dogs caused diabetes, are reviewed.

In accordance with academic rules and criteria the priority for the discovery of the antidiabetic hormone belongs to European investigators Eugène Gley (France, 1892-1900), Georg Zülzer (Germany, 1907-1908) and Nicolae Paulescu (Romania, 1916-1921). The active principle of the pancreatic extracts developed and investigated by Gley, Zülzer (acomatol) and Paulescu (pancréine) is the same.

### Key words:

pancreas, diabetes mellitus, acomatol, pancréine, insulin.

### Увод

Откриването на инсулина е безспорно едно от най-забележителните събития в историята на лечението на заболяванията. Появата на инсулина е сензационна поради невероятния му ефект върху болните от захарен диабет. Първите свидетели как прилагането на инсулин върху гладуващи, измършавели, понякога коматозни пациенти с диабет ги връща към нормалния живот, са видели едно от истинските чудеса на съвременната медицина.

## **Предистория на откриването на „антидиабетичния хормон“.**

През 1869 г. Пол Лангерханс описва в докторската си дисертация струпвания (островчета) от клетки в панкреаса, различно оцветени спрямо околната тъкан, без отводящ канал и с неизвестна функция. Предположението му че това може да са лимфни възли се оказва погрешно (1).

Етиен Лансро, президент на Френската Академия по Медицина, с основни интереси към клинично-патологичните аспекти на захарния диабет, пръв изказва хипотеза за панкреатичния произход на захарния диабет (2), въвежда термина „панкреатичен диабет“, както и разграничението между „*diabète maigre*“ и „*diabète gras*“ (3).

През 1889 г. Оскар Минковски, съвместно с Йозеф фон Меринг в Университета в Страсбург, доказва връзката между панкреаса и диабета – открива че захарен диабет се развива у кучета след тотална панкреатектомия (4, 5). С това се показва че панкреасът съдържа фактор, регулиращ кръвната захар, и се създава експериментален модел за изучаване на диабета. Минковски и Меринг са номинирани за присъждане на Нобелова награда по физиология или медицина през 1902 г. и 1906 г., а след кончината на фон Меринг Минковски е номиниран през 1912 г., 1914 г., 1924 г. и 1925 г. (1). Всички тези номинации са пренебрегнати от Нобеловия комитет.



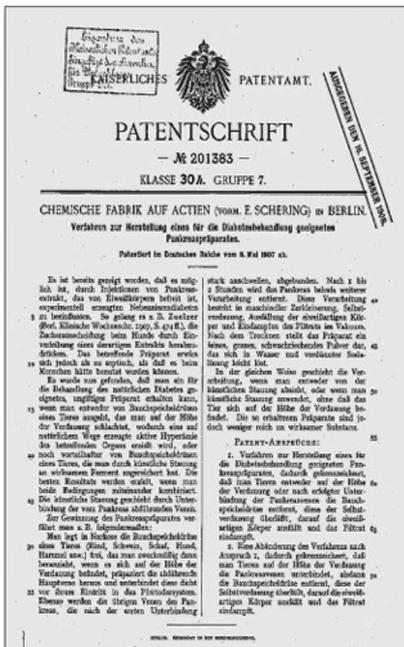
Фигура 1.

Емил Глей (1857-1930). Професор в Сорбоната и в Колеж дьо Франс. Показал за пръв път в историята съществуването на антидиабетичен фактор в панкреаса (1900 г.).



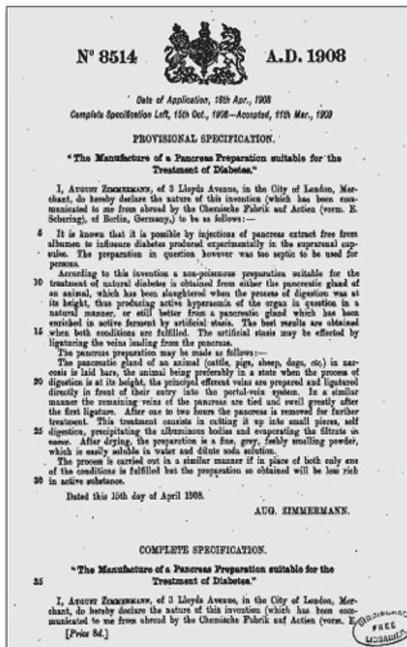
Фигура 2.

Георг Цулцер (1870-1949). Професор в Университета в Берлин. Създал и патентовал „акоматол“ – първият в историята антидиабетичен препарат.



Фигура 3.

Патентни сертификати на Георг Цулцер за акоматол в Германия (1908 г.), Великобритания (1909 г.) и САЩ (1912 г.).



## Откриване на антидиабетичния хормон на панкреаса.

**Марсел Йожен Емил Глей** (Фиг. 1) потвърждава откритието на Минковски (6) и провежда многобройни експерименти с панкреатичен екстракт, получен в неговата лаборатория, в които установява понижение на уринната екскреция на глюкоза, ацетоцетна и хидроксимаслена киселина и ацетон у кучета, както и подобрене на състоянието им. Неговите резултати, получени между 1892 г. и 1900 г., показват за пръв път в историята съществуването на антидиабетичен фактор в панкреаса(7). Резултатите от проучванията му в продължение на осем години са обобщени и документирани през 1905 г. (депозирани в затворен плик, със заглавие „Върху вътрешната секреция на панкреаса и терапевтичното ѝ приложение“ на 20 февруари 1905 г. в секретариата на Обществото по Биология) (1) и обнародвани в този вид по-късно (8). Приносите на Глей получават широко признание и общо 51 (!) номинации за присъждане на Нобелова награда по физиология или медицина (1921 г., 1925 г., 1926 г., 1928 г. и 1931 г.), единадесет от които – през 1921 г. (1). Всички те също са пренебрегнати от Нобеловия комитет.

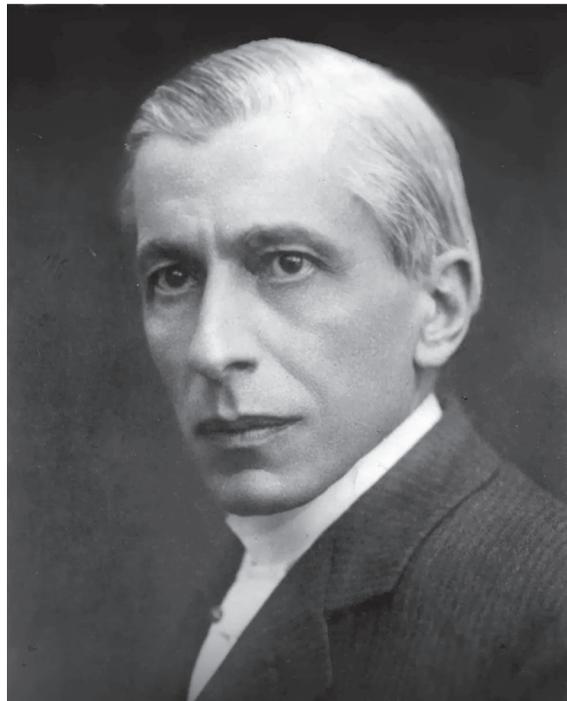
През 1893 г. **Гюстав-Едуар Лагес** въвежда наименованието „Лангерхансови острови“ и изказва предположение, че в тях се произвежда „вътрешната секреция“ на панкреаса, свързана с регулацията на кръвната глюкоза (9). Лагес въвежда термина „ендокринен“ за обозначаване на вътрешната секреция (10).

През 1901 г. **Леонид Васильевич Соболев**, ученик на Иван Петрович Павлов, в докторската си дисертация доказва антидиабетичната функция на Лангергансовите острови (11). Той обозначава техния продукт като „фактор X“. По това време терминът „хормон“ още не съществува – той е въведен от Старлинг през 1905 г. (12). Соболев свързва появата на захарния диабет с разрушаването на островите, като публикува резултатите си в международни списания (13, 14). Соболев доказва ендокринната антидиабетична функция на Лангерхансовите острови в различни животински видове – зайци, кучета, котки (15). Той формулира два различни способа за извличане на фактора X – от възрастни животни след лигиране на отводящия панкреатичен проток, причиняващо изолирана атрофия на екзокринната част на жлезата, или от новородени животни, у които екзокринната функция е все още слабо развита (1). Двадесет години по-късно подходът на Соболев ще бъде използван от Фредерик Бантинг и Джон Маклауд в изследванията, донесли им Нобеловата награда (16).

**Георз Цулцер** (Фиг. 2) със съдействието на немската фармацевтична компания Schering през 1906 г. приготвя панкреатичен екстракт, който нарича „акоматол“ (17). Той установява, че акоматолът предотвратява диабетогенния ефект на адреналин и намалява глюкозурията у панкреатектомирани кучета (18). Цулцер е първият, който съобщава за частичен успех при лечение с панкреатични екстракти у осем пациенти със захарен диабет, макар и с неблагоприятни странични ефекти (изразена треска, изпотяване, повръщане, стоматит и повишен мускулен тонус) (18, 19). Екстрактът е представен от Цулцер и фармацевтичната компания Schering и патентован под наименованието акоматол в Германия (Patent 201383, 20 Септември, 1908 г.), Великобритания (Patent № 8514, 11 Март, 1909 г.), и САЩ („Pancreas Preparation Suitable For The Treatment Of Diabetes“, Patent-Nr. 1,027,790, 28 Май, 1912 г.) (20) (Фиг. 3). След 1911 г. Цулцер провежда изследванията си с финансиране на швейцарската компания F. Hoffmann-La Roche, работейки съвместно с нейния химик Камий Рьомер. С негова помощ е получен пречистен и изключително ефикасен екстракт, способен да доведе дори до хипогликемия и конвулсии у кучета и лишен от токсични и други странични ефекти. Поради избухването на Първата световна война Цулцер е мобилизиран в армията, а фармацевтичната компания Hoffmann-La Roche прекратява финансирането на проекта, въпреки желанието на Рьомер да продължи. Изследователската дейност на Цулцер приключва окончателно през 1933 г., когато поради еврейския си произход е отстранен от болницата Lankwitz и от позицията

**Фигура 4.**

Николае Паулеску (1869–1931), професор и ръководител на Катедрата по физиология в Медицинския факултет на Университета в Букурещ. Създал и патентовал „панкреин“ (1922 г.).



на професор в Берлинския университет. Това го принуждава през 1934 г. да напусне фашистка Германия и да емигрира в САЩ, където практикува медицина и умира в старчески дом (20).

През 1909 г. белгийският изследовател **Жан де Майер** въвежда термина „инсулин“ (insuline, от „insula“, лат. – остров) за обозначаване на „вътрешните секреции“ на панкреаса (21). През 1916 г. английският физиолог Едуард Шефер ще бъде първият, който ще спомене инсулина в монографията си върху ендокринните органи (22). В същата книга Шефер допуска съществуване на прекурсор – проинсулин, който ще бъде открит 50-на години по-късно (10).

Установеният от Цулцер антидиабетичен ефект на панкреатичен екстракт е потвърден от други изследователи – редукция на глюкозурията с намалено уринно отношение декстроза/азот (23, 24), намаление на глюкозурията съпроводено с понижение на глюкозното ниво в кръвта (25-27), както у интактни, така и у панкреатектомирани кучета (28, 29).

**Николае Паулеску** (Фиг. 4), ученик на Етиен Лансро, професор и ръководител на Катедрата по физиология в Медицинския факултет на Университета в Букурещ, публикува през 1920 г. и 1921 г. серия от статии с резултати от експерименти проведени преди 1916 г. (забавени поради мобилизацията му в армията през Първата световна война). Той разработва оригинална процедура за пълна екстирпация на панкреаса и протокол за приготвяне на панкреатичен екстракт. Установява по убедителен начин ефектите на интравенозна инжекция на панкреатичен екстракт върху метаболизма на въглехидрати, белтъци и мазнини у панкреатектомирани кучета. Публикува поредица от кратки съобщения, в които илюстрира последователността на метаболитните промени във времето, връзката доза-ефект и хипогликемичния ефект у интактни кучета (30-33). На 31 Август 1921 г. публикува изчерпателна статия с обобщение на резултатите му, получени в продължение на 20 г., вкл. и страничните ефекти на панкреатичния му препарат, който нарича „панкреин“ (pancréine) (34). На 10 Април 1922 г. Паулеску регистрира патент за панкреин в Румънското Министерство на индустрията (Brevetul de inventie Nr. 6255: „Pancreina și procedeul său de fabricare“) (35).

## **Кой е открил антидиабетичния хормон/инсулина? Определяне на приоритета при научните открития.**

Кой наистина е открил инсулина? И досега няма единно мнение сред учените, ендокринолозите, диабетолозите и специалистите по история на медицината. Но все повече се споделя становището, че прибързаното присъждане на Нобеловата награда за физиология или медицина за 1923 г. на Фредерик Бантинг и Джеймс Маклауд за откриването (всъщност – за изолирането и пречистването за клинична употреба) на инсулина е една от най-големите грешки на Нобеловата институция, при това с нарушение на статута на наградата и завета на Нобел. Според последните, наградата не следва да се присъжда за намиране на практически форми за приложение на откритие, направено от други. Заложено е изискване за „научна стойност на откритието“. Формулирани са критерии за откритие – „откриване на нещо скрито, неизвестно или тайно“, („discover something hidden, unknown or secret“) (36). Тези изисквания са непримени в случая с изолирането и пречистването за клинично приложение инсулин, който представлява само последния от цяла поредица сходни органотерапевтични препарати, екстрахирани, проучвани и патентовани между 1892 г. и 1922 г. (36).

Принципите за признаване на приоритета са изградени в продължение на векове до наше време, въпреки че все още има спорове по темата. Правилото за приоритет се определя като отдаване на признание на индивид (или група индивиди) за откритие, документирано на първо място чрез оригинална публикация. Датата на приоритета се определя от датата на изпращане на публикацията, последвано от удостоверяване на новото познание от научна институция посредством утвърдена система от кодифицирани правила и изложение на откритието (в писмо, книга, или научна статия) (37).

Признаването на първенството на едно научно откритие изисква задоволително осъществяване на два решаващи фактора – установяване на откритието и неговото валидиране от научната общност (38, 39). Същевременно за признанието на откритието е необходимо то да бъде предпазено от нарушения на оригиналността като мошеничество, плагиаторство, фабрикуване на несъществуващи данни и изключване на неудовлетворителни данни – условия валидни за всички форми на научна комуникация (40, 41).

Проф. Алберто де Лейва-Хигалго, специалист по история на медицината от Университета в Барселона, е автор на докторска дисертация (42) и на редица публикации по темата, в резултат на издирване и проучване на огромен брой документи от архивите на редица университети и патентни институции от Европа (Франция, Германия, Румъния и др.), САЩ и Канада (1, 20, 35, 36, 43-46). Неговият подробен анализ и прилагането на критериите за приоритет дават основание да бъдат формулирани следните заключения:

1. Според първата демонстрация за съществуването на панкреатичен фактор с благоприятен антидиабетичен ефект при експериментален диабет, откритието безспорно принадлежи на Емил Глей (Франция) – експерименти осъществени между 1892 г. и 1900 г., публикация през 1900 г.;

2. Според критериите за приоритет, признание за откритието се полага и на Георг Цулцер (Германия), създател на първия в историята антидиабетичен препарат (акоматол) – публикация през 1907 г., първа демонстрация на антидиабетичния ефект на панкреатичен екстракт/акоматол у хора през 1908 г. (макар и придружен от нежелани ефекти), патенти за акоматол през 1908 г. (Германия), 1909 г. (Великобритания) и 1912 г. (САЩ) като „панкреатичен препарат годен за третиране на диабет“;

3. Според същите критерии, и въз основа на високото научно качество на изследване на ендокринната функция на панкреаса, умелото използване на експерименталния метод и компетентността при описанието и анализа на метаболитните и благоприятните ефекти на панкреатичния екстракт при експериментален диабет,

признание за откриването на антидиабетичния хормон (панкреин) следва да получи и Николае Паулеску (Румъния) – експерименти осъществени между 1912 г. и 1916 г., публикации през 1921 г. и патент през 1922 г.

**Veritatem laborare nimis saepe aiunt, extinguere nunquam**  
(Истината често е затъмнявана, но никога не угасва).

Quintus Fabius Maximus, римски пълководец и гържавник (279–203 пр.н.е.), цитиран от Titus Livius, гревноримски историк.

## References

1. **de Leiva Hidalgo A, de Leiva Pérez A.** I European research, the cradle of the discovery of the antidiabetic hormone: the pioneer roles and the relevance of Oskar Minkowski and Eugène Gley. *Acta Diabetol* 2022; 59: 1635–1651.
2. **Lancereaux É.** Notes et réflexions à propos de deux cas de diabète sucré avec altération du pancréas. *Bull Acad Méd* 1877; 2-ème série 6: 1209-1244.
3. **Lancereaux É.** Le diabète maigre: ses symptômes, son évolution, son pronostic et son traitement; ses rapports avec les altérations du pancréas. Etude comparative du diabète maigre et du diabète gras. Coup d'oeil rétrospectif sur les diabètes. *L'Union Méd* 1880; 29: 205–211.
4. **Von Mering J, Minkowski O.** Diabetes mellitus nach Pankreasextirpation. *Zentralbl Klin Med* 1889; 10: 394.
5. **Minkowski O.** Weitere Mittheilungen über den Diabetes mellitus nach Exstirpation des Pankreas. *Berl Klin Wochenschr* 1892; 29: 90–94.
6. **Gley E.** Procédé de destruction du pancréas. Troubles consécutifs a cette destruction. *C R Soc Biol* 1891; 43: 225–228.
7. **Gley E.** Diabète pancréatique expérimental. Essais de traitement. *Ann Soc Méd Gand* 1900; 70: 247–257.
8. **Gley E.** Action des extraits de pancréas sclerosé sur des chiens diabétiques (par extirpation du pancréas). *C R Soc Biol* 1922; 87(2): 1322–1325.
9. **Laguesse GE.** Sur la formation des îlots de Langerhans dans le pancréas. *C R Soc Biol* 1893; 45: 819-820.
10. **Rostène W, de Meyts P.** Insulin: A 100-year-old discovery with a fascinating history. *Endocr Rev* 2021; 42(5): 503–527.
11. **Соболев ЛВ.** Къ морфологию поджелудочной железы при перевязке ея протока, при диабете и некоторых других условиях. (Экспериментальное и патолого-анатомическое исследование). *Дис Докт Мед, 1901*; Императорская Военно-Медицинская Академия, Санкт Петербургъ, Россия. (In Russian) [**Sobolev LV.** On the morphology of the pancreas during ligation of its duct, in diabetes and certain other conditions. (*Experimental and pathological-anatomical study*). *Doctoral dissertation, 1901*; Imperial Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia.].
12. **Starling EH.** The Croonian Lectures. *Lancet* 1905; 26: 579-583.
13. **Sobolew LW.** Über die Morphologie der Bauchspeicheldrüse während der Unterbindung ihres Ganges, bei Diabetes und einigen anderen Erkrankungen. *Centralbl Allg Path Path Anat* 1900; Bd. XI: S 202 (Vorl Mitteil).
14. **Sobolew LW.** Zur normalen und pathologischen Morphologie der inneren Secretion der Bauchspeicheldrüse. *Arch Pathol Anat* 1902; 168: 91-128.
15. **Копаладзе РА.** Сахарный диабет, от истоков проблемы до нобелевской премии. Биоэтика. *Усп Физиол Наук* 2017; 1: 57-69. (In Russian) [**Kopaladze RA.** Diabetes mellitus, from the origins of the problem to the Nobel Prize. *Bioethics. Usp Fiziol Nauk* 2017; 1: 57-69].
16. **Trendelenburg P.** Die Hormone Ihre Physiologie und Pharmakologie. *Springer Berlin, Heidelberg.* 1931; 352 p.
17. **Zülzer GL.** Experimentelle Untersuchungen über den Diabetes. *Berl Klin Wschr* 1907; 44: 474–475.
18. **Zülzer GL.** Ueber Versuche einer specifischen Fermenttherapie des Diabetes. *Z Exp Path Ther* 1908; 5(2): 307–318.

19. Zülzer GL, Dohrn N, Marxer A. Neuere Untersuchungen über den experimentellen Diabetes. *Dtsch Med Wschr* 1908; 34: 1380–1385.
20. de Leiva-Hidalgo A, de Leiva-Pérez A. On the occasion of the centennial of insulin therapy (1922–2022), II-Organotherapy of diabetes mellitus (1906–1923): Acomatol. *Pancreina. Insulin. Acta Diabetol* 2023; 60: 163–189.
21. De Meyer J. Action de la sécrétion interne du pancréas sur différents organes et en particulier sur la sécrétion rénale. *Arch Physiol* 1909; 7: 96–99.
22. Schäfer EA. The Endocrine Organs. An Introduction to the Study of Internal Secretions. *Longman, Green and Co* 1916: 1-156.23. Scott EL. On the influence of intravenous injections of an extract of the pancreas on experimental pancreatic diabetes. *Am J Physiol* 1912; 29: 306–310.
24. Scott EL. The relation of the pancreatic extract to the sugar of blood. *Proc Soc Exp Biol Med* 1913; 10: 101–103.
25. Murlin JR, Kramer B. The influence of pancreatic and duodenal extracts on the glycosuria and the respiratory metabolism of depancreatized dogs. *Proc Soc Exp Biol Med* 1913; 10: 171–173.
26. Murlin JR, Kramer B, Swett JE. The influence of pancreatic extracts without the aid of alkali upon the metabolism of the depancreatized dogs. *J Metab Res* 1922; 2: 19–27.
27. Murlin JR, Clough HD, Gibbs CBF, Stokes AM. Aqueous extracts of the pancreas. Influence on the carbohydrate metabolism of depancreatized animals. *J Biol Chem* 1923; 56: 253–296.
28. Kleiner IS, Seltzer SJ. Retention in the circulation of dextrose in normal and depancreatized animals, and the effect of an intravenous injection of an emulsion of pancreas upon this retention. *Proc Soc Exp Biol Med* 1915; 1: 338–341.
29. Kleiner IS. The action of intravenous injections of pancreas emulsions in experimental diabetes. *J Biol Chem* 1919; 40: 153–170.
30. Paulescu NC. Action de l'extrait pancréatique injecté dans le sang chez un animal diabétique. *C R Soc Biol* 1921; 85: 555–557.
31. Paulescu NC. Influence du laps de temps écoulé depuis l'injection intraveineuse de l'extrait pancréatique chez un animal diabétique. *C R Soc Biol* 1921; 85: 558.
32. Paulescu NC. Influence de la quantité de pancréas employée pour préparer l'extrait injecté dans le sang chez un animal diabétique. *C R Soc Biol* 1921; 85: 558–559.
33. Paulescu NC. Action de l'extrait pancréatique injecté dans le sang chez un animal normal. *C R Soc Biol* 1921; 85: 559.
34. Paulescu NC. Recherche sur le rôle du pancréas dans l'assimilation nutritive. *Arch Int Physiol* 1921; 17: 85–103.
35. de Leiva-Pérez A, Brugués-Brugués E, de Leiva-Hidalgo A. From pancreatic extracts to artificial pancreas: history, science and controversies about the discovery of the pancreatic antidiabetic hormone V: The controversy. Who discovered insulin? *Av Diabetol* 2010; 26: 373–382).
36. de Leiva Hidalgo A, de Leiva Pérez A. The Nobel Prize of Physiology or Medicine, 1923: controversies on the discovery of the antidiabetic hormone. *Acta Diabetol* 2023; 60: 1241–1256.
37. Merton RK. Priorities in scientific discoveries: a chapter on the sociology of science. *Am Sociol Rev* 1957; 22(6): 635–659.
38. Vale RD. Accelerating scientific publications in biology. *Proc Nat Acad Sci USA* 2015; 112: 13439–13446.
39. Vale RD, Hyman AA. Priorities of the discovery in the life sciences. *Elife* 2016; 16(5): e16931.
40. Стойнев А. Научна етика и авторски права. В: Технология на научната публикация. СИМЕЛПРЕС, София 2011; 160 стр. (89-92) (In Bulgarian) [Stoynev, A. Scientific Ethics and Copyright. In: Technology of Scientific Publication. SIMELPRES, Sofia 2011; 160 pp. (89-92)].
41. Alberts B, Kirschner MW, Tilgham S, Varmus H. Rescuing US biomedical research from its systemic flaws. *Proc Nat Acad Sci USA* 2014; 111: 5773–5777.
42. de Leiva-Hidalgo A. Organoterapia de la diabetes mellitus (1889-1923): la controversia de prioridades en torno al descubrimiento de la hormona antidiabética. *Tesis doctoral* 2022; Universitat de València.
43. de Leiva A, Brugués E, de Leiva-Pérez A. El descubrimiento de la insulina: continúan las controversias después de noventa años. *Endocrinol Nutr* 2011; 58: 449–456.
44. de Leiva-Hidalgo A, de Leiva-Pérez A. Pancreatic Extracts for the Treatment of Diabetes (1889-1914): *Acomatol. Am J Ther* 2020; 27(1): e1-e12.
45. de Leiva-Hidalgo A, de Leiva-Pérez A. Experiences of first insulin-treated patients (1922–1923). *Amer J Therapeut* 2020; 27: e13–e23.
46. de Leiva Hidalgo A, de Leiva Pérez A. On the occasion of the centennial of the Nobel Prize in Physiology or Medicine, 1923: Nicolae C. Paulescu—between scientific creativity and political fanaticism. *Acta Diabetol* 2023; 60: 1513–1530.

## Address for correspondence:

● Д-р Николай А. Стойнев,

● Сектор по Физиология, Катедра по Физиология и Патомфизиология, Медицински факултет, МУ, София,

● Ул. Здраве 2, София 1431

● e-mail: nstoynev@medfac.mu-sofia.bg

● Stoynev, Nikolay A.,

● Section of Physiology; Department of Physiology and Pathophysiology; Faculty of Medicine, Medical University, Sofia; 2 Zdrave str., Sofia 1431

● e-mail: nstoynev@medfac.mu-sofia.bg

## Влияние на ендокринните фибробластни растежни фактори (FGFs) върху женската репродуктивна система

Бабаджанова, Екатерина С., Станчев, Павел Е., Колева-Тютюнджиева, Даниела Ив., Орбецова, Мария М.

Катедра по Ендокринология и болести на обмяната, Медицински Факултет, Медицински Университет, Пловдив

Постъпване: 29. 09. 2025 / Приемане: 10. 10. 2025

## Influence of Endocrine Fibroblast Growth Factors (FGFs) on the Female Reproductive System

Babadzhanova, Ekaterina S., Stanchev, Pavel E., Koleva-Tyutyundzhieva Daniela Iv., Orbetzova, Maria M.

Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, Faculty of Medicine, Medical University of Plovdiv

Submitted: 29. 09. 2025/Accepted: 10. 10. 2025

### Резюме

Фибробластните растежни фактори (FGFs) представляват голямо семейство протеини, участващи в широк спектър от биологични процеси, включително клетъчна пролиферация, диференциация и ангиогенеза. Сред тях FGF19, FGF21 и FGF23 се открояват като ендокринни членове, които упражняват своето действие чрез специфични рецептори. За да окажат ефекта си, тези фактори се нуждаят от присъствието на Клото протеин – мембранно-свързан или разтворим ко-фактор, който повишава афинитета на FGF към техните рецептори и участва в регулацията на метаболитни и ендокринни функции. Клото и ендокринните FGFs формират функционален модул, който оказва влияние върху хомеостазата на глюкоза, липиди, калций и фосфати. Все повече данни сочат, че тази ос играе важна роля и в регулацията на женската репродуктивна система. Нарушения в сигнализицията на FGF-Клото модула се свързват със състояния като синдром на поликистозните яйчници (PCOS), затлъстяване, инсулинова резистент-

### Abstract

Fibroblast growth factors (FGFs) are a large family of proteins involved in a wide range of biological processes, including cell proliferation, differentiation and angiogenesis. Among them, FGF19, FGF21 and FGF23 stand out as endocrine members that exert their action through specific receptors. To produce their effect, these factors require the presence of Klotho protein, a membrane-bound or soluble co-factor that increases the affinity of FGFs for their receptors and is involved in the regulation of metabolic and endocrine functions. Klotho and the endocrine FGFs form a functional module that influences the homeostasis of glucose, lipids, calcium and phosphate. Increasing evidence suggests that the axis also plays an important role in the regulation of the female reproductive system. Defects in FGF-Klotho signaling are associated with conditions such as polycystic ovary syndrome (PCOS), obesity, insulin resistance and anorexia nervosa. These

ност и нервна анорексия. Тези състояния често са придружени от менструални нарушения и репродуктивни дисфункции, което подчертава потенциалната значимост на FGF/клото оста като терапевтична мишена. Настоящият обзор има за цел да обобщи наличните данни относно механизмите на действие на ендокринните фибробластни растежни фактори, както и тяхната роля в поддържането на нормална функция на женската репродуктивна система. Акцент се поставя върху възможните им взаимодействия с ключови хормонални и метаболитни пътища, свързани с различни гинекологични и ендокринни нарушения.

#### **Ключови думи:**

фибробластен растежен фактор, FGF19, FGF21, FGF23, Клото протеин, женска репродуктивна система

---

conditions are often accompanied by menstrual disorders and reproductive dysfunctions, highlighting the potential importance of the FGF/Klotho axis as a therapeutic target.

This review aims to summarize the available data on the mechanisms of action of endocrine fibroblast growth factors, as well as their role in maintaining normal function of the female reproductive system. Emphasis is placed on their possible interactions with key hormonal and metabolic pathways associated with various gynecological and endocrine disorders.

#### **Key words:**

fibroblast growth factor, FGF19, FGF21, FGF23, Klotho protein, female reproductive system

---

### **Въведение**

Фибробластните растежни фактори (FGFs) и Клото протеинът представляват ключови регулатори на различни физиологични процеси, включително на метаболитната хомеостаза. През последните години нараства интересът към тяхната потенциална роля в контрола на репродуктивната функция при жените и свързаните с нея патологични състояния.

### **Фибробластни растежни фактори**

Фибробластните растежни фактори (FGF) са секреторни молекули, които действат чрез тирозин киназни рецептори, известни като FGF рецептори (FGFR), и играят решаваща роля в разнообразие от клетъчни функции, включително клетъчна пролиферация, метаболизъм, диференциация, възстановяване и регенерация на тъканите (1).

Семейството на FGF се състои от 22 члена, разделени на седем подсемейства (Фиг. 1).

Въз основа на начина на действие, подсемействата на FGF се разделят на три категории: автокринни, паракринни и ендокринни (1).

Ендокринните FGFs включват:

FGF21, FGF15/19 (FGF15 при мишки, FGF19 е негов човешки аналог), FGF23 (2, 3).

Разликата в начина на действие между паракринните и ендокринните FGFs е свързана главно с техния афинитет към хепарин (4). Паракринните FGFs съдържат хепарин-свързващи домени, които им позволяват да се свързват с висок афинитет към хепарин сулфат протеоглици в извънклетъчния матрикс (4). Ендокринните FGFs нямат хепарин-свързващи домени, дифундират и навлизат в системното кръвообращение, като за да се свържат с висок афинитет към своите рецептори (FGFR) в целевите органи, се нуждаят от ко-рецептор - Клото (4).

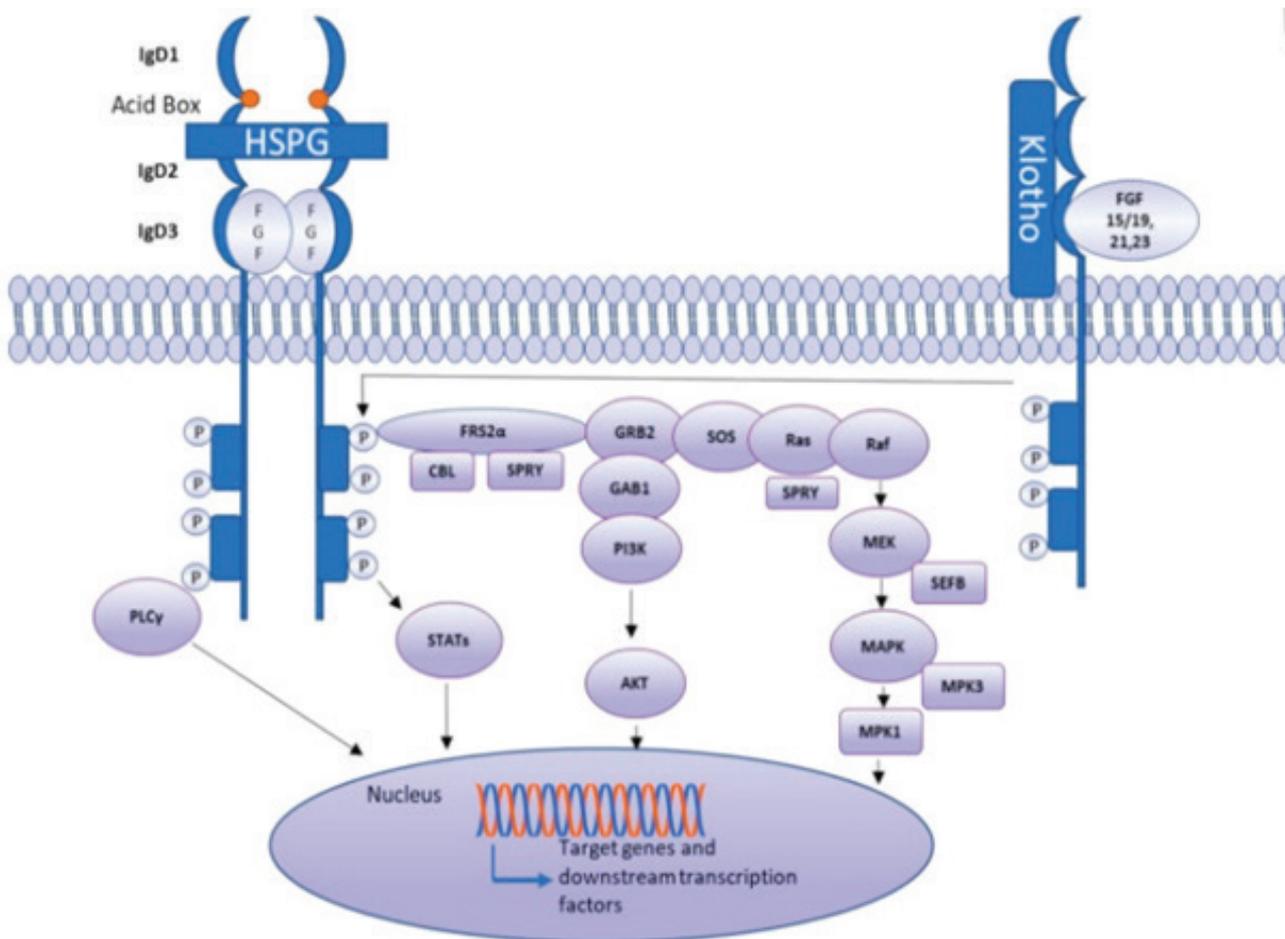
Рецепторът за FGF (FGFR) се състои от три извънклетъчни имуноглобулинови домена (D1-D3), трансмембранна част с едно премиванване през клетъчната мембрана и цитоплазмен тирозин-киназен домен. Когато лиганд взаимодейства с FGFR, настъпват конформационни промени – димеризация и активация (Фиг. 2). FGF19 и FGF21 действат чрез ко-рецептор бета-Клото, докато FGF23- чрез ко-рецептор алфа-Клото. (1)

**Фигура 1.**

Членове на FGF и тяхното разпределение в подсемейства (по Farooq M. (1)).

Подсемейство	Членове
<b>FGF1</b>	FGF-1, FGF-2
<b>FGF4</b>	FGF-4, FGF-5, FGF-6
<b>FGF7</b>	FGF-3, FGF-7, FGF-10, FGF-22
<b>FGF8</b>	FGF-8, FGF-17, FGF-18
<b>FGF9</b>	FGF-9, FGF-16, FGF-20
<b>FGF11</b>	FGF-11, FGF-12, FGF-13, FGF-14
<b>FGF19</b>	FGF-19, FGF-21, FGF-23

**Фигура 2.** FGF сигнален път (по Farooq M. (1)).



### **FGF19**

FGF19 се секретира от тънкото черво в отговор на абсорбция на жлъчни киселини в илеума. Достига до хепатоцитите чрез пор-

талната циркулация и се свързва с рецептори в черния дроб (FGFR4 и ко-рецептор бета-Клото). FGF19 потиска CYP7A1 като по този начин намалява синтеза на жлъчни киселини (5).

FGF19 подобрява инсулиновата чувствителност чрез ефекти, подобни на инсулина, без да води до хипогликемия. FGF19 потиска чернодробната глюконеогенеза чрез свързване с комплекса FGFR4/бета-Клото, потискайки ключови ензими от сигналния път, стимулира синтеза на гликоген. FGF19 потенцира транслокацията на GLUT4 към клетъчната мембрана в мускулните клетки (5).

При състояния като инсулинова резистентност, захарен диабет тип 2, както и неалкохолен стеатохепатит нивата на FGF19 са намалени (5).

### **FGF21**

FGF21 се секретира от черния гроб при гладуване и насърчава липолизата, окислението на мастни киселини и кетогенезата. FGF21 повишава термогенезата като активира кафявата мастна тъкан. При затлъстяване нивата на FGF21 са повишени, но се наблюдава резистентност към действието му. Натрупват се данни, че FGF21 стимулира секрецията на кортикостерон при мишки. Глюкокортикоидите от своя страна потенцират секрецията на FGF21 в черния гроб чрез свързване с глюкокортикоидни рецептори (6). При захарен диабет тип 2 се наблюдават повишени нива на FGF21 и положителна корелация с нивата на хипергликемия, гликиран хемоглобин, инсулинова резистентност и hsCRP (7).

### **FGF23**

FGF 23 е фосфатонин – основната му физиологична роля е да регулира нивата на фосфати и витамин D чрез намаляване на реабсорбцията на фосфати в бъбреците и инхибиране на производството на калцитриол. Действието му се опосредства от ко-рецептор алфа-Клото – трансмембранен протейн, асоцииран с продължителността на живота. (8)

### **FGF19, FGF21 и FGF23 и женска репродуктивна система**

Данните по отношение участието на ендокринните фибробластни растежни фактори във функционирането, респективно нарушенията на женската репродуктивна система са все още оскъдни, но интересът към изучаване на ролята им при различни ендокрино-обменни заболявания, водещи до овариална дисфункция и последващи нарушения на фертилитета, нараства.

В свое проучване, включващо 67 пациентки с PCOS и 18 клинично здрави жени като кон-

тролна група, колектив на Bednarska и сътр. установяват статистически значимо повишение на  $\beta$ -Klotho, FGF19 и FGF21 в групата с PCOS, като особено силна връзка с наличие на синдрома показват нивата на  $\beta$ -Klotho (9).

В друго кохортно проучване тип „случай-контрол“ в Китай са включени 128 жени с доказан PCOS и 128 здрави контроли. В съответствие с предишни данни е регистрирана повишена концентрация на FGF21 при жени с PCOS от тази националност, като впечатление прави, че серумното ниво на FGF19 и FGF21 е свързано с прогресията на захарния диабет (10).

Owen и сътр. обобщават, че излагането на женски мишки на действието на FGF21 имитира инфертилитет, причинен от хранителна рестрикция. Колективът дефинира чернодробно-невроендокринен сигнален път, по който FGF21, действайки чрез супрахиазмалното ядро (SCN) в хипоталамуса, допринася за потискането на овулацията по време на гладуване. Важно е да се отбележи, че интра-церебровентрикулярното (i.c.v.) приложение на киспептин или вазопресин при трансгенни мишки със свръхекспресия на FGF21 Tg (Fgf21) възстановява способността на хипоталамуса да индуцира пик на LH и съответно последваща овулация. В друго проучване колектив на Bookout и сътр. доказва, че FGF21 повишава нивата на кортикостерон, потиска растежа и променя поведението при мишки (11).

Mikolajczak и сътр. изследват серумните концентрации на FGF21 при 32 момичета с рестриктивен тип нервна анорексия (AN), 29 момичета със затлъстяване и 21 здрави контроли. Колективът регистрира намалени серумни концентрации на FGF21 при AN и повишени стойности при затлъстяване. Нивата на FGF в проучването са независимо и положително свързани с индекса на телесна маса (ИТМ) и инсулинова резистентност. Наблюдава се също значима положителна корелация между серумните нива на FGF21 и глюкозата на гладно, триглицеридите, CRP, инсулина и HOMA-IR (12).

Натрупаните до момента данни сочат, че факторите от фамилията FGFs, особено FGF21, оказват съществено влияние върху женската репродуктивна система чрез взаимодействие с редица метаболитни и невроендокринни пътища и участие в патогенезата на състояния като PCOS, затлъстяване, нервна анорексия и вероятно хипоталамична (стрес-индуцирана) аменорея.

## Заклучение

В обобщение, настоящият обзор подчертава нарастващото значение на ендокринните FGFs, и по-специално FGF21, в контекста на женската репродуктивна физиология и патофизиология. Данните от съвременни проучвания разкриват тясна връзка между FGF21 и ключови състояния, водещи до овулаторна дисфункция и инфертилитет – PCOS, инсулинова резистентност, затлъстяване, нервна анорексия и хипоталамична аменорея.

С оглед на участието му в метаболитни ине-вроендокринни регулаторни пътища, FGF21 представлява обещаващ диагностичен и потенциално терапевтичен маркер, което налага провеждането на по-задълбочени и целенасочени изследвания в тази насока.

**Благодарности:** Настоящата обзорна статия е изготвена в рамките на Научен проект №22 със заглавие „Репродуктивни нарушения при жени със синдроми на инсулинова резистентност“, финансиран от Медицински Университет, Пловдив.

## References

1. **Farooq M, Khan AW, Kim MS, Choi S.** The Role of Fibroblast Growth Factor (FGF) Signaling in Tissue Repair and Regeneration. *Cells* 2021; 10(11): 3242.
2. **Zangerolamo L, Carvalho M, Velloso LA, Barbosa HCL.** Endocrine FGFs and their signaling in the brain: Relevance for energy homeostasis. *Eur J Pharmacol* 2024; 963: 176248.
3. **Jones, S. A.** Physiology of FGF15/19. *Adv Exp Med Biol* 2012; 728: 171–182.
4. **Kuro-o M.** Klotho and aging. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1790(10): 1049-1058.
5. **Dolegowska K, Marchelek-Mysliwiec M, Nowosiad-Magda M, Slawinski M, Dolegowska B.** FGF19 subfamily members: FGF19 and FGF21. *J Physiol Biochem* 2019; 75(2): 229-240.
6. **Patel R, Bookout AL, Magomedova L, Owen BM, Consiglio GP, Shimizu M, et al.** Glucocorticoids regulate the metabolic hormone FGF21 in a feed-forward loop. *Mol Endocrinol* 2015; 29(2): 213-223.
7. **Davis D, Garg C, Lahiri SS.** Therapeutic potential of FGF21 in diabetes. *J Med Plant* 2017; 5: 364–372.
8. **Hu MC, Shiizaki K, Kuro-o M, Moe OW.** Fibroblast growth factor 23 and Klotho: physiology and pathophysiology of an endocrine network of mineral metabolism. *Annu Rev Physiol* 2013; 75: 503-533.
9. **Bednarska S, Fryczak J, Siejka A et al.** Serum  $\beta$ -Klotho concentrations are increased in women with polycystic ovary syndrome. *Cytokine* 2020; 134: 155188.
10. **Cheng F, Ng NYH, Tam CHT, Zhang Y, Lim CKP, Jiang G, et al.** Association between FGF19, FGF21 and lipocalin-2, and diabetes progression in PCOS. *Endocr Connect* 2021; 10(10): 1243-1252.
11. **Owen BM, Bookout AL, Ding X.** FGF21 contributes to neuroendocrine control of female reproduction. *Nat Med* 2013; 19(9): 1153-1156.
12. **Mikolajczak A, Oswiecimska JM, Swietochowska E, Rocznik W, Ziara KT.** Serum FGF21 in girls with anorexia nervosa - comparison to normal weight and obese female adolescents. *Neuro Endocrinol Lett* 2017; 38(3): 173-181.

### Address for correspondence:

● **г-р Екатерина С. Бабаджанова,**

● Клиника по Ендокринология и болести на об-  
● мяната, УМБАЛ „Св. Георги“, МУ, Пловдив,  
● Бул. „В. Априлов“ 15А, Пловдив 4000  
● e-mail: ekaterinabad@gmail.com

● **Ekaterina S. Babadzhanova, MD**

● Department and Clinic of Endocrinology and  
● metabolic diseases, „Sv. Georgy“ University  
● Hospital, Medical University of Plovdiv,  
● 15A „Vasil Aprilov“ Str, Plovdiv-4000,  
● e-mail: ekaterinabad@gmail.com

## Проинфламаторни цитокини и повишен сърдечно-съдов риск при болест на Addison

Фейзулова-Сопаджиева, Айлин Г.,  
Робева, Ралица Н.

УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“, Катедра по  
Ендокринология, Медицински факултет,  
Медицински университет, София

Постъпване: 08.12. 2025 / Приемане: 15. 12. 2025

## Proinflammatory Cytokines and Increased Cardiovascular Risk in Addison's Disease

Feyzullova-Sopadzhieva, Aylin G.,  
Robeva, Ralitsa N.

Clinic of Internal Diseases,  
Department of USHATE „Acad. Ivan Penchev“,  
Department of Endocrinology, Faculty of Medicine,  
Medical University, Sofia

Submitted: 08.12. 2025/Accepted:15. 12. 2025

### Резюме

Първичната надбъбречнокорова недостатъчност (Болестта на Addison, БА) е рядко ендокринно заболяване с доминираща патогенетична роля на аутоимунния адrenalит. Понастоящем при над 70% от възрастните пациенти с БА се откриват 21-хидроксилазни аутоантитела по данни както на световната литература, така и сред българската популация пациенти.

Въпреки приложението на хормонозаместителното лечение с глюкокортикоиди (ГК) и минералкортикоиди (МК), пациентите с БА са с понижено качество на живот и повишен риск от сърдечно-съдови заболявания (ССЗ). Наличните проучвания за сърдечно-съдовия риск (ССР) при БА са противоречиви, което подчертава необходимостта от по-добро разбиране на подлежащите патогенетични механизми и идентифициране на най-уязвимите подгрупи пациенти.

Натрупват се доказателства, че извън неидеалното възпроизвеждане на физиологичния кортизолов ритъм или, в някои случаи, предозирането с ГК, хроничното възпаление също играе ключова роля за повишения ССР сред пациенти с БА. Повишени нива на проинфламаторни цитокини като IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  и IL-17,

### Abstract

Primary adrenal insufficiency (Addison's disease, AD) is a rare endocrine disorder in which autoimmune adrenalitis represents the predominant pathogenic mechanism. Currently, 21-hydroxylase autoantibodies are detected in more than 70% of adult patients with AD, according to both international literature and data from the Bulgarian patient population.

Despite appropriate hormone replacement therapy with glucocorticoids (GCs) and mineralocorticoids (MCs), patients with AD continue to experience suboptimal quality of life and an increased risk of cardiovascular diseases (CVD). Various studies addressing cardiovascular risk (CVR) in this population have reported controversial results, which highlights the need for a more comprehensive understanding of the underlying pathogenic mechanisms and for the identification of the most vulnerable patient subgroups.

Accumulating evidence suggests that, beyond the imperfect replication of the physiological circadian cortisol rhythm or, in some cases, GC overtreatment, chronic low-grade inflammation may also play a pivotal role in the

както и нарушения в баланса на анти-инфламаторния IL-10 изглежда се асоциират както с атерогенезата, метаболитния синдром и сърдечно-съдовите събития, така и с аутоимунитета. Според различни автори хроничният кортизолов дефицит и дисрегулацията на оста хипоталамус-хипофиза-надбъбрек се разглеждат като потенциални механизми, допринасящи за поддържането на повишен възпалителен фон.

В *заключение*, възпалението и дисрегулацията в цитокиновия профил вероятно представляват обща патогенетична връзка между БА, метаболитния синдром и ССЗ. Това налага провеждане на задълбочени проучвания върху възпалителните биомаркери, отчитане на половите различия и прилагане на комплексен мултидисциплинарен подход с цел превенция на сърдечно-съдовите усложнения и подобряване на дългосрочната прогноза при пациентите с БА.

#### **Ключови думи:**

болест на Адисон, аутоантитела, аутоимунитет, цитокини, възпаление, метаболитен синдром, сърдечно-съдов риск

increased CVR observed in patients with AD. Elevated levels of proinflammatory cytokines, such as IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , and IL-17, as well as disturbances in the balance of the anti-inflammatory cytokine IL-10, appear to be associated with atherogenesis, metabolic syndrome (MetS), and cardiovascular events, as well as the autoimmune processes. According to several authors, chronic cortisol deficiency and dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis are considered potential mechanisms contributing to the maintenance of a heightened chronic inflammatory state.

In *conclusion*, inflammation and cytokine profile dysregulation may represent a common pathogenic link between AD, MetS, and CVD. These findings underscore the need for further in-depth research into inflammatory biomarkers, careful consideration of sex-specific differences, and the implementation of a comprehensive multidisciplinary approach aimed at preventing cardiovascular complications and improving long-term outcomes in patients with AD.

#### **Key words:**

Addison's disease, autoantibodies, autoimmunity, cytokines, inflammation, metabolic syndrome, cardiovascular risk

### **Въведение**

Болестта на Addison (БА) (първична надбъбречнокорова недостатъчност), получила наименованието си в чест на своя откривател д-р Томас Адисон (Thomas Addison, 1793-1860), който я описва за първи път през 1885 г. (1), е рядко ендокринно заболяване със заболяемост 4 на 1 000 000 души годишно и болестност 100-140 случая на 1 000 000 души, което се диагностицира най-често във възрастта 30-40 години, като съотношението жени:мъже е приблизително 2:1 (2). В България честотата варира от 1.41 до 18.65 на 100 000 в различните окръзи (средно 7.84 на 100 000) (3, 4).

Основна роля в генезата на заболяването до 1920 г. е заемала туберкулозата, засягаща надбъбречните жлези, поради дисеминиране на инфекциозния процес, а след 1950 г. превес взема аутоимунният агреналит - изолиран или в рамките на аутоимунен полигландуларен синдром (АПС) тип 1 и тип 2 (2, 5, 6). В днешно време повече от три четвърти от случаите на БА при възрастни лица в едни и същи региони

се дължат на аутоимунно увреждане на агреналния кортекс, а инфекциозните, генетичните и други етиологични фактори са значително по-редки (7, 8). Органоспецифични аутоантитела, насочени срещу надбъбречната кора, и по-специално 21-хидроксилазните антитела, описани за първи път през 1992 г. от Winqvist и сътр. (9), се откриват в 70% - 90% от случаите на БА в световен мащаб (10-13). В скорошно проучване от 2024 г. наш екип потвърждава данните от световната литература, като установява честота на аутоимунно засягане на надбъбречните жлези от 72,09 % сред българска популация пациенти с БА (8).

### **Лечение на болестта на Addison и сърдечно-съдов риск**

Съвременното лечение на БА се състои в хормонална заместителна терапия (14) с глюкокортикоиди (ГК) при първичен и вторичен надбъбречнокоров дефицит (15-17) и минералкортикоиди (МК) за коригиране на минералкортикоидния дефицит при първичен хроничен

хипокортицизъм и при необходимост (14). Заместителното лечение, обаче, не възстановява напълно здравето на пациентите с БА – те продължават да имат влошено качество на живот с риск от изява на адренални кризи, както и с повишен риск от сърдечно-съдови заболявания (ССЗ) (15, 18).

Наличните данни за честотата и причините за увеличен сърдечно-съдов риск (ССР) при пациентите с БА обаче са противоречиви. Докато някои шведски проучвания на популяционно ниво съобщават за широка употреба на медикаменти за лечение на ССЗ при пациенти с БА, както и по-висока честота на исхемична болест на сърцето (ИБС), особено при жените с това заболяване (19, 20), други не откриват разлики в честотата на разпространение на основните рискови фактори за ССЗ – наднормено тегло/ затлъстяване, артериална хипертония, дислипидемия и захарен диабет тип 2, явяващи се и основни компоненти на метаболитния синдром, сред лица с БА в сравнение с общата популация (21). Тези противоречия подчертават необходимостта от по-добро разбиране на факторите, които определят ССР при пациенти с БА, както уточняване кои подгрупи пациенти са най-уязвими (18).

Неспособността на конвенционалната заместителна терапия с ГК да възпроизведе напълно физиологичния ритъм на кортизола традиционно се посочва като основна причина за неблагоприятните сърдечно-съдови ефекти при БА (22, 23). В днешно време, обаче, се представят все повече научни доказателства за фактори извън заместителната терапия с ГК, които вероятно също играят важна роля за ССР при пациенти с БА, но остават по-слабо проучени (24-27).

### **Роля на някои проинфламаторни цитокини**

Според проучване на Sævik и сътр. 19 от общо 177 изследвани биомаркера при 43 пациенти с автоимунна БА се различават значимо спрямо контролната група (18). Сред тях са интерлевкин-6 (IL-6), интерлевкин-12B, член 9 от суперсемејството на рецепторите за тумор-некротизиращ фактор (TNFRSF9) и Т-клетъчният повърхностен гликопротеин CD4 (18).

Според независими проучвания на Bergthorsdottir и сътр., и на Rahvar и сътр. повишените нива на IL-6 изглежда са постоянна находка при първичната БА, независимо от скоросен прием на заместителна терапия (28, 29), което говори, че фактори извън ГК тера-

пия допринасят за покачване нивата на IL-6 при пациенти с БА (18). От друга страна, връзката между IL-6 и риска от ССЗ е добре описана, като нарастващите данни от мащабни проучвания и мета-анализи дори сочат към причинно-следствена зависимост (30, 31). Колaborативен мета-анализ от 2012 г., проведен от екип на Sarwar и сътр. и Butterworth и сътр. разкрива, че генетичен вариант на рецептора за интерлевкин-6 (IL-6R) е свързан с по-ниски нива на С-реактивен протеин (CRP) и фибриноген, поради намалена стимулация на възпалителната каскада, медирана от IL-6, и съответно с намален риск от коронарна болест на сърцето при тези пациенти (30). Подчертаното клинично значение на този показател се подкрепя и от данни от проучване на Ridker и сътр., което установява, че повишените нива на IL-6 са асоциирани с увеличен риск от миокарден инфаркт в бъдещ период при здрави мъже (32).

IL-6 проявява широк спектър от възпалителни и имунорегулаторни действия и поради това се разглежда като терапевтична мишена при множество заболявания, включително автоимунни (33). При ревматоиден артрит блокирането на IL-6 рецептора чрез моноклоналното антитяло тоцилизумаб може да намали риска от коронарна болест на сърцето (34), а при рефрактерен ревматоиден артрит може да облекчи симптомите и да намали активността на заболяването, но за сметка на повишена податливост към инфекции (33), като този страничен ефект би могъл да бъде особено неблагоприятен при БА и да надхвърли всяко потенциално терапевтично въздействие от инхибирането на IL-6, тъй като инфекциите са една от водещите причини за възникване на адренални кризи (33, 35).

Освен IL-6, интерлевкин-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) и тумор-некротизиращ фактор- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) също са посочвани като ключови медиатори на възпалението, автоимунитета и атерогенезата. В проучването си Rahvar и сътр. доказва още, че възможен подход за предвиждане на ССР при пациенти с БА е изследването на възпалителните маркери IL-1, IL-6 и TNF- $\alpha$  във фаза преди приема на ГК терапия (в състояние на хипокортицизъм), по време на която е наблюдавано покачване на тези маркери (22). В свое интересно проучване Papanicolaou и сътр. установява, че периферните нива на IL-6 и в по-малка степен на TNF- $\alpha$ , и IL-1 $\beta$  са тонично инхибирани от базалните концентрации на ГК, а по време на тежък хипокортизолизъм – на 4–5 ден след операция по повод болест или синдром на Cushing, плазмените нива на IL-6 се повишават значимо в сравнение с предоперативните

стойности, както и тези на TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$ , макар и в по-малка степен (36). Авторите правят извода, че повишеното производство на IL-6 при спад на кортизола може да обясни тежестта на симптомите на острия глюкокортикоиден дефицит (36).

От друга страна, при проучвания върху IL-6 при други аутоимунни заболявания като саркоидоза например, екип на Mastorakos и сътр. доказва нарушена връзка между IL-6 и секрецията на кортизол (37). Въпреки хронично повишените концентрации на IL-6 при тези пациенти, кортизоловият отговор не е по-висок от този при здрави индивиди, което предполага адаптация или резистентност на оста хипоталамус-хипофиза-надбъбрек (ХХН) към IL-6 (37). В контекста на БА, където е налице хроничен кортизолов дефицит, подобна загуба на нормалната регулация между ХХН и IL-6 може допълнително да усилва възпалителния фон и да повишава ССР.

Същевременно, според различни проучвания проинфламаторните цитокини IL-1, IL-6 и TNF- $\alpha$  се асоциират с по-висок риск от настъпване на сърдечно-съдови събития (38, 39), а скорошно обширно проучване на Mohammedi и сътр., обхващащо 125 човека с метаболитен синдром и 125 контроли, посочва, че серумните нива на IL-6 и TNF- $\alpha$  са значително повишени при пациентите с метаболитен синдром (40), което подкрепя хипотезата, че възпалението играе ключова роля в имунопатогенезата на синдрома. В унисон с това е и твърдението на Koh и сътр., че възпалението е важен патогенетичен фактор в развитието на атеросклерозата и коронарната болест на сърцето, особено в контекста на захарен диабет, затлъстяване и метаболитен синдром (41).

IL-1 е ранен проинфламаторен цитокин, ключов медиатор на възпалението, и се установява в значително повишени нива при пациентите с коронарна болест на сърцето по данни на Waehre и сътр. (42), а TNF- $\alpha$  се определя като „главен регулатор“ на проинфламаторните цитокини, повлияващ функцията на макрофагите, и заемащ ключова позиция в активирането на провъзпалителната цитокинова каскада (43), поради което се оказва важен фактор за туморигенезата, прогресията, инвазията и метастазирането, а също и заема ключова роля в развитието на аутоимунни заболявания (44), каквато е аутоимунната БА.

Още от началото на 21-ви век, при проучвания върху аутоимунни заболявания се натрупват доказателства за нарушената експресия на цитокините, които играят роля в поддържането на аутоактивните лимфоци-

ти (45). Сред тях, освен споменатите IL-1, IL-6 и TNF- $\alpha$ , се посочва и анти-инфламаторния *интерлевкин-10* (IL-10), който като плейотропен цитокин, продуциран от Т-хелперите, В-клетките, моноцитите и макрофагите, може да регулира и инхибира производството на много други цитокини (46). Асоциация между високи нива на IL-10 и аутоимунни заболявания, сред които ревматоиден артрит (47), Базедова болест (48), миастения гравис, псориазис, аутоимунен лимфопролиферативен синдром (49) и други подсказва, че този цитокин играе важна роля в патогенезата на тези заболявания (45), като не е ясно, обаче, дали високите нива са налице в началните етапи на аутоимунно заболяване като компенсаторен опит на организма да се справи с настъпилото състояние. Gibson и сътр. посочват, че докато връзката между нивата на IL-10 и аутоимунни заболявания изглежда е налице, в по-малка степен е известно дали продукцията на IL-10 предхожда началото на заболяванията или настъпва в резултат на болестната активност (45). Асоциацията на високите нива на IL-10 с ранните стадии на Базедова болест и тиреоидит на Хашимото подсказва ролята на IL-10 в ранните етапи на тези заболявания (48). В контекста на метаболитния синдром проучване на Esposito и сътр. доказва повишени нива на IL-10 при затлъстяване, но значимо по-ниски стойности при пациентите със затлъстяване, които са развили и метаболитни нарушения (50). Аналогични данни са докладвани от екип на Еленкова, Робева и сътр. в проучване от 2018 г. сред български пациентки с метаболитен синдром, при които IL-10 е със значимо по-ниски стойности, в сравнение с метаболитно здравите жени (непубликувани данни). В унисон с тези данни, Kulshrestha и сътр. посочват, че ниски нива на IL-10 при деца корелират значимо с наличието на метаболитни рискове фактори, сред които увеличена обиколка на талията, индекс на телесна маса (ИТМ), повишено артериално налягане и нарушен глюкозен толеранс (НГТ) (51). Изглежда по-високите нива на IL-10, установени при затлъстяване, представляват компенсаторен опит за потискане на провъзпалителната реакция, като невъзможността да се повиши анти-инфламаторния IL-10 се свързва с по-голяма секреция на проинфламаторни цитокини и съответно по-голям риск от метаболитни нарушения (50). Същевременно, в интересно проучване на Matsumoto и сътр. се посочва, че плазмобластите, произхождащи от наивни В-клетки, са основният източник на IL-10 при човека, като именно тези клетки играят ключова роля в потискането на аутоимунните процеси (52).

Друг проинфламаторен цитокин, който се разглежда като главен медиатор в тъканното възпаление при множество аутоимунни заболявания, и е предмет на много проучвания в тази насока, е *интерлевкин-17 (IL-17)* (53) с неговото семейство от 6 *структурно-свързани цитокини*: IL-17A, който е най-добре проучен и най-често се нарича само IL-17; IL-17B; IL-17C; IL-17D; IL-17E и IL-17F, който е най-близък структурно до 17A с 50% хомоложност. Има натрупани доказателства, че функцията на тези цитокини не се ограничава само до проинфламаторния им ефект (54), а е многообразна, и според различни проучвания се изразява в ключово участие в патогенезата на аутоимунни заболявания като псориазис, множествена склероза и ревматоиден артрит (55-57). Смята се, че ролята на IL-17 в аутоимунитета включва активиране на провъзпалителни цитокини, хемокини и матриксни металопротеинази в засегнатите тъкани, особено в синергия с други цитокини като TNF- $\alpha$  и интерлевкин-22 (IL-22) (58, 59). Доказано е, че IL-17A стимулира продукцията на IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF и гранулоцитно-макрофагиален колониостимулиращ фактор (GM-CSF) от фибробласти (60) и епителни клетки (61), както и от макрофаги (62) и дендритни клетки (DC) (63). По данни на Baharlou и сътр. IL-17A е повишен при пациенти с аутоимунен захарен диабет тип 1, като е възможно дисрегулацията на Т-хелперните (Th) субпопулации и релативното увеличаване на Th17 клетките да благоприятства бета-клетъчната деструкция и прогресията на заболяването. По отношение на захарен диабет тип 2 данните са противоречиви, като според Abdel-Moneim и сътр. IL-17 вероятно повлиява хроничното възпаление и инсулиновата резистентност при пациентите (64), докато Roohi и сътр. и Qiao и сътр. не откриват повишени нива на IL-17A при пациенти със захарен диабет тип 2 в сравнение с недиабетици (65, 66), което се потвърждава и от проучването на Еленкова, Робева и сътр. от 2018 г. (непубликувани данни). В цитираното българско проучване за първи път се изследва и ролята на IL-17F във възлехидратния толеранс, като се установява значимо повишение на серумните нива на този цитокин при

диабетици – в групата на пациентките със захарен диабет тип 2, в сравнение с тези с метаболически синдром или неусложнено затлъстяване, както и значима връзка между нивата му и серумните нива на кръвната захар, левкоцитите и С-реактивния протеин. С това се доказва, че макар от едно семейство и с висока степен на хомоложност, различните IL-17 цитокини вероятно оказват различно влияние върху хроничното възпаление при лица със захарен диабет, а най-вероятно и сред пациентите с други заболявания, поради което бъдещи проучвания върху тях биха имали важно клинично значение.

### **Заклучение**

Всички посочени данни подкрепят хипотезата, че възпалението с подлежащите променени нива на проинфламаторни и анти-инфламаторни цитокини е възможно обща патогенетична връзка между БА, метаболически синдром и ССЗ. При анализа на досегашните проучвания става ясна необходимостта от задълбочени познания върху ролята на възпалителните биомаркери при пациенти с БА, в контекста на увеличен риск от развитие на метаболически синдром и повишен риск от ССЗ, които до момента бяха обвързвани основно със страничните ефекти от заместителната ГК терапия. Предвид данните за половио-специфични различия в изследваните биомаркери в шведски проучвания, се подчертава необходимостта от по-задълбочени наблюдения върху половите различия в патофизиологията на заболяването.

За подобряване качеството на живот на пациентите с БА категорично е необходимо комплексен специализиран медицински подход от страна на ендокринолози и кардиолози, предвид разнообразната клинична изява на заболяването, включваща склонност към развитие на рисковите фактори за метаболически синдром и ССЗ, и най-вече с насоченост към превенция на сърдечно-съдовите събития. Необходимо са допълнителни проучвания с цел оптимизиране на лечението и подобряване на дългосрочните резултати при лицата с БА.

1. Saverino S, Falorni A. Autoimmune Addison's disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2020; 34(1): 101379.
2. Elenkova A, Zacharieva S, Matrozoza J, Vasilev V, Robeva R. Bulgarian Society of Endocrinology; Recommendations for good clinical practice in adrenal diseases. Sofia 2019, 1-128 (In Bulgarian) [Еленкова А, Захариева С, Матрозова Й, Василев В, Робева Р. Българско Дружество по Ендокринология; Препоръки за добра клинична практика при заболявания на надбъбречните жлези. София 2019, 1-128].
3. Orbetzova M. Autoimmune polyglandular syndromes. *Medinfo* 2020: 64-68 (In Bulgarian) [Орбецова М. Автоимунни полиендокринни синдроми. *Medinfo* 2020; 64-68].
4. Orbetzova M. Hypocorticism, diseases of the adrenal glands. In: Internal diseases, F. Nikolov (ed.), *LAKS BUK, Plovdiv* 2020, 638-639] (In Bulgarian) [Орбецова М. Хипокортицизъм, заболявания на надбъбречните жлези. Във: Вътрешни Болести: Ф. Николов (ред.), изд. ЛАКС БУК, Пловдив 2020, 638-639].
5. Carroll TB, Aron D.C., Findling JW, Tyrrell JB. Glucocorticoids and Adrenal Androgens In: Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology 10th edition: David G. Gardner, Dolores Shoback, 2018 ISBN: 978-1-260-08443-6.
6. Huecker MR, Bhutta BS, Dominique E. Adrenal Insufficiency. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan.
7. Betterle C, Presotto F, Furmaniak J. Epidemiology, pathogenesis, and diagnosis of Addison's disease in adults. *J Endocrinol Investig* 2019; 42: 1407-1433.
8. Feyzulova A, Kirilov G, Elenkova A, Tanev D, Kalinov K, Zacharieva S, Robeva R. Prevalence of Various Systemic and Organ-Specific Autoimmune Markers in Addison's Disease Patients Compared to Healthy Controls. *J Clin Med* 2025; 14: 3951.
9. Winqvist O, Karlsson FA, Kampe O. 21-Hydroxylase, a major autoantigen in idiopathic Addison's disease. *Lancet* 1992; 339:1559-1562.
10. Coco G, Dal Pra C, Presotto F, Albergoni MP, Canova C, Pedini B, et al. Estimated risk for developing autoimmune Addison's disease in patients with adrenal cortex autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(5):1637-1645.
11. Zacharieva S. Adrenal insufficiency. In: Diseases of the adrenal glands. *PARADIGM* 2012, 43-67. (In Bulgarian) [Захариева С. Надбъбречна недостатъчност. В: Заболявания на надбъбречните жлези. Изд. ПАРАДИГМА 2012, 43-67].
12. Falorni A, Bini V, Betterle C, Brozzetti A, Castano L, Fichna M, et al. Determination of 21-hydroxylase autoantibodies: inter-laboratory concordance in the Euradrenal International Serum Exchange Program. *Clin Chem Lab Med* 2015; 53:1761-1770.
13. Husebye ES, Perheentupa J, Rautemaa R, Kampe O. Clinical manifestations and management of patients with autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Intern Med* 2009; 265: 514-529.
14. Wolff ASB, Kucuka I, Oftedal BE. Autoimmune primary adrenal insufficiency – current diagnostic approaches and future perspectives. *Frontiers in Endocrinology* 2023; 14: 1285901.
15. Husebye ES, Pearce SH, Krone NP, Kämpe O. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2021; 397(10274): 613-629.
16. Murray RD, Ekman B, Uddin S, Marelli C, Quinkler M, Zelissen PM, et al. Management of glucocorticoid replacement in adrenal insufficiency shows notable heterogeneity - data from the EU-AIR. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017; 86: 340-346.
17. Lovas K, Loge JH, Husebye ES. Subjective health status in Norwegian patients with Addison's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 56: 581-588.
18. Sævik ÅB, Ueland G, Åkerman A-K, Methlie P, Quinkler M, Jørgensen AP, et al. Altered biomarkers for cardiovascular disease and inflammation in autoimmune Addison's disease – a cross-sectional study. *Eur J Endocrinol* 2023; 189(4): 438-447.
19. Bjornsdottir S, Sundstrom A, Ludvigsson JF, Blomqvist P, Kampe O, Bensing S. Drug prescription patterns in patients with Addison's disease: a Swedish population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(5): 2009-2018.
20. Skov J, Sundstrom A, Ludvigsson JF, Kampe O, Bensing S. Sex-specific risk of cardiovascular disease in autoimmune Addison's disease—a population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104: 2031-2040.
21. Dalin F, Nordling Eriksson G, Dahlqvist P, Hallgren Å, Wahlberg J, Ekwall O, et al. Clinical and immunological characteristics of autoimmune Addison's disease: a nationwide Swedish multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102(2): 379-389.
22. Rahvar AH, Haas CS, Danneberg S, Harbeck B. Increased cardiovascular risk in patients with adrenal insufficiency: a short review. *Biomed Res Int* 2017; 2017: 3691913.
23. Choudhury S, Lightman S, Meeran K. Improving glucocorticoid replacement profiles in adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2019; 91(3): 367-371.
24. Ngaosuwan K, Johnston DG, Godsland IF, Cox J, Majeed A, Quint JK, et al. Cardiovascular disease in patients with primary and secondary adrenal insufficiency and the role of comorbidities. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106(5): 1284-1293.
25. Conrad N, Verbeke G, Molenberghs G, Goetschalckx L, Callender T, Cambridge G, et al. Autoimmune diseases and cardiovascular risk: a population-based study on 19 autoimmune diseases and 12 cardiovascular diseases in 22 million individuals in the UK. *Lancet* 2022; 400(10354): 733-743.
26. Molnár Á, Kövesdi A, Szűcs N, Tóth M, Igaz P, Rácz K, Patócs A. Polymorphisms of the GR and HSD11B1 genes influence body mass index and weight gain during hormone replacement treatment in patients with Addison's disease. *Clin Endocrinol* 2016; 85(2):180-188.
27. Fichna M, Żurawek M, Gryczyńska M, Sowińska A, Nowak J, Ruchała M. Polymorphic variants of the HSD11B1 gene may be involved in adverse metabolic effects of glucocorticoid replacement therapy in Addison's disease. *Eur J Intern Med* 2016; 31: 99-104.
28. Bergthorsdottir R, Ragnarsson O, Skrtic S, Glad CAM, Nilsson S, Ross IL, et al. Visceral fat and novel biomarkers of cardiovascular disease in patients with Addison's disease: a case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102(11): 4264-4272.
29. Rahvar AH, Riesel M, Graf T, Harbeck B. Adrenal insufficiency treated with conventional hydrocortisone leads to elevated levels of interleukin-6: a pilot study. *Endocrine* 2019; 64(3): 727-729.
30. IL6R Genetics Consortium Emerging Risk Factors Collaboration; Sarwar N, Butterworth AS, Freitag DF, Gregson J, Willeit P, Gorman DN, et al. Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies. *Lancet* 2012; 379(9822): 1205-1213.
31. Bacchioga BC, Bacchioga AB, Usnayo MJ, Bedirian R, Singh G, Pinheiro GD. Interleukin 6 inhibition and coronary artery disease in a high-risk population: a prospective community-based clinical study. *J Am Heart Assoc* 2017; 6(3): e005038.
32. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000; 101: 1767.
33. Choy EH, De Benedetti F, Takeuchi T, Hashizume M, John MR, Kishimoto T. Translating IL-6 biology into effective treatments. *Nat Rev Rheumatol* 2020; 16(6): 335-345.
34. Interleukin-6 Receptor Mendelian Randomisation Analysis (IL6R MR) Consortium; Swerdlow DJ, Holmes MV, Kuchenbaecker KB, Engmann JE, Shah T, Sofat R, et al. The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: a mendelian randomisation analysis. *Lancet* 2012; 379 (9822): 1214-1224.

35. Quinkler M, Murray RD, Zhang P, Marelli C, Petermann R, Isidori AM, Ekman B. Characterization of patients with adrenal insufficiency and frequent adrenal crises. *Eur J Endocrinol* 2021; 184(6): 761–771.
36. Papanicolaou DA, Tsigos C, Oldfield EH, Chrousos GP. Acute glucocorticoid deficiency is associated with plasma elevations of interleukin-6: does the latter participate in the symptomatology of the steroid withdrawal syndrome and adrenal insufficiency? *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(6): 2303-2306.
37. Mastorakos G, Paltoglou G, Greene M, Ilias I, Papamichalopoulos A, Dimopoulos S, et al. Inappropriately normal plasma ACTH and cortisol concentrations in the face of increased circulating interleukin-6 concentration in exercise in patients with sarcoidosis. *Stress* 2013; 16(2): 202–210.
38. Vicenová B, Vopálenký V, Burýšek L, Pospíšek M. Emerging role of interleukin-1 in cardiovascular diseases. *Physiol Res* 2009; 58(4): 481-498.
39. Nilsson J. Cytokines and smooth muscle cells in atherosclerosis. *Cardiovasc Res* 1993; 27(7): 1184–1190.
40. Mohammadi M, Gozashti MH, Aghadavood M, Mehdizadeh MR, Hayatbakhsh MM. Clinical Significance of Serum IL-6 and TNF- $\alpha$  Levels in Patients with Metabolic Syndrome. *Rep Biochem Mol Biol* 2017; 6(1): 74-79.
41. Koh K, Han S, Quon M. Inflammatory Markers and the Metabolic Syndrome: Insights From Therapeutic Interventions. *JACC* 2005; 46 (11): 1978–1985.
42. Waehre T, Yndestad A, Simth C, Haug T, Tunheim SH, Gullestad L, et al. Increased expression of interleukin-1 in coronary artery disease with downregulatory effects of HMG-CoA reductase inhibitors. *Circulation* 2004; 109: 1966.
43. Parameswaran N, Patial S. Tumor necrosis factor- $\alpha$  signaling in macrophages. *Crit Reviews™ Eukaryotic Gene Expression* 2010; 20: 87–103.
44. Chu WM. Tumor necrosis factor. *Cancer Lett* 2013; 328: 222–225.
45. Gibson AW, Edberg JC, Wu J, Kimberly RP. The Role of IL-10 in Autoimmune Pathology. In: *Madame Curie Bioscience Database. Austin (TX): Landes Bioscience; 2000-2013.*
46. Tedgui A, Mallat Z. Anti-inflammatory mechanisms in the vascular wall. *Circ Res* 2001; 88: 877–887.
47. Moore KW, de Waal Malefy TR, Coffman RL, O'Garra A. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu Rev Immunol* 2001; 19:683–765.
48. Mirakian R, Hammond LJ, Bottazzo GF. TH1 and TH2 cytokine control of thyrocyte survival in thyroid autoimmunity. *Nat Immunol* 2001; 2: 371.
49. Lopatin U, Yao X, Williams RK, Bleesing JJ, Dale JK, Wong D, et al. Increases in circulating and lymphoid tissue interleukin-10 in autoimmune lymphoproliferative syndrome are associated with disease expression. *Blood* 2001; 97(10): 3161–3170.
50. Esposito K, Pontillo A, Giugliano F, Giugliano G, Marfella R, Nicoletti G, Giugliano D. Association of low interleukin-10 levels with the metabolic syndrome in obese women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(3): 1055-1058.
51. Kulshrestha H, Gupta V, Mishra S, Mahdi AA, Awasthi S, Kumar S. Interleukin-10 as a novel biomarker of metabolic risk factors. *Diabetes Metab Syndr* 2018; 12(4): 543-547.
52. Matsumoto M, Baba A, Yokota T, Nishikawa H, Ohkawa Y, Kayama H, et al. Interleukin-10-producing plasmablasts exert regulatory function in autoimmune inflammation. *Immunity* 2014; 41(6): 1040-1051.
53. McGinley AM, Sutton CE, Edwards SC, Leane CM, DeCoursey J, Teijeiro A, et al. Interleukin-17A Serves a Priming Role in Autoimmunity by Recruiting IL-1 $\beta$ -Producing Myeloid Cells that Promote Pathogenic T Cells. *Immunity* 2020; 52(2): 342-356.e6.
54. McGeachy MJ, Cua DJ, Gaffen SL. The IL-17 Family of Cytokines in Health and Disease. *Immunity* 2019; 50(4): 892-906.
55. Jones SA, Sutton CE, Cua D, Mills KH. Therapeutic potential of targeting IL-17. *Nat Immunol* 2012; 13(11):1022-1025.
56. Mills KH. TLR-dependent T cell activation in autoimmunity. *Nat Rev Immunol* 2011; 11(12): 807-822.
57. Miossec P, Kolls JK. Targeting IL-17 and TH17 cells in chronic inflammation. *Nat Rev Drug Discov* 2012; 11(10): 763-776.
58. Hirata T, Osuga Y, Takamura M, Kodama A, Hirota Y, Koga K, et al. Recruitment of CCR6-expressing Th17 cells by CCL 20 secreted from IL-1 beta-, TNF-alpha-, and IL-17A-stimulated endometrial stromal cells. *Endocrinology* 2010; 151(11): 5468-5476.
59. Park H, Li Z, Yang XO, Chang SH, Nurieva R, Wang YH, et al. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat Immunol* 2005; 6(11): 1133-1141.
60. Fossiez F, Djossou O, Chomarat P, Flores-Romo L, Ait-Yahia S, Maat C, et al. T cell interleukin-17 induces stromal cells to produce proinflammatory and hematopoietic cytokines. *J Exp Med* 1996; 183(6): 2593-2603.
61. Ishigame H, Kakuta S, Nagai T, Kadoki M, Nambu A, Komiyama Y, et al. Differential roles of interleukin-17A and -17F in host defense against mucocutaneous bacterial infection and allergic responses. *Immunity* 2009; 30(1): 108-119.
62. Jovanovic DV, Di Battista JA, Martel-Pelletier J, Jolicoeur FC, He Y, Zhang M, et al. IL-17 stimulates the production and expression of proinflammatory cytokines, IL-beta and TNF-alpha, by human macrophages. *J Immunol* 1998; 160(7): 3513-3521.
63. Sutton CE, Lalor SJ, Sweeney CM, Breton CF, Lavelle EC, Mills KH. Interleukin-1 and IL-23 induce innate IL-17 production from gamma delta T cells, amplifying Th17 responses and autoimmunity. *Immunity* 2009; 31(2): 331-341.
64. Abdel-Moneim A, Bakery HH, Allam G. The potential pathogenic role of IL-17/Th17 cells in both type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Biomed Pharmacother* 2018; 101: 287-292.
65. Roohi A, Tabrizi M, Abbasi F, Ataie-Jafari A, Nikbin B, Larijani B, et al. Serum IL-17, IL-23, and TGF- $\beta$  levels in type 1 and type 2 diabetic patients and age-matched healthy controls. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 718946.
66. Qiao YC, Shen J, He L, Hong XZ, Tian F, Pan YH, et al. Changes of Regulatory T Cells and of Proinflammatory and Immunosuppressive Cytokines in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Diabetes Res* 2016; 2016: 3694957.

## Address for correspondence:

Д-р Айлин Феџзулова-Сопаджиева,  
УСБАЛЕ „Акаг. Иван Пенчев“,  
ул. „Здраве“ № 2, София 1431,  
e-mail: aylin\_feyzullova@abv.bg

Aylin Feyzullova-Sopadzhieva, MD,  
USHATE „Acad. Ivan Penchev“,  
2 Zdrave Str., Sofia 1431,  
e-mail: aylin\_feyzullova@abv.bg

## Предиабет и захарен диабет – сравнения относно ролята на основни рискови фактори

Борисова И. Анна-Мария, Трифонова Ц. Бояна, Даковска Н. Лилия, Вуков М. Мирчо

Клиника по Ендокринология, Университетска болница Софиямед, София

Катедра по Вътрешни болести, Факултет по медицина, Софийски университет „Свети Климент Охридски“, София

### Адрес за кореспонденция:

Проф. Анна-Мария Борисова,

Клиника по Ендокринология и метаболитни костни заболявания  
Университетска болница Софиямед  
Катедра по Вътрешни болести, Факултет по медицина  
Софийски университет „Свети Климент Охридски“  
София, България  
anmabov@abv.bg

Постъпване: 09.11.2025 /

Ревизиране: 19.11.2025 /

Приемане: 30.11.2025

### Резюме

През последните десетилетия захарният диабет (ЗД) и предиабетът са основно глобално предизвикателство за общественото здраве. Целта е анализиране ролята на рисковите фактори върху нарушенията на глюкозния толеранс.

**Материал и методи:** 936 участници са разпределени в три възрастови групи: 20-44 г. – 342 (36,5%), 45-59 г. – 301 (32,2%) и 60-79 г. – 293 (31,3%). ЗД и предиабет са определени съгласно критериите на WHO/IDF от 2016 г. и са оценени според възрастта и пола. Проведен е ОГТТ, изследван е  $HbA_{1c}$ ; изчислен е ИТМ ( $kg/m^2$ ). Артериалната хипертония (АХ) е дефинирана съгласно консенсуса на IDF (2012 г.) и препоръките на ESH'2023.

**Резултати:** Напредването на възрастта оказва много по-силен ефект върху нарастване честотата на ЗД (четири до седемкратно) срещу нарастването на предиабета (двукратно до трикратно). Възрастта е изключително мощен фактор за глюкозен интолеранс, но при всеки от двата пола този ефект се модифицира от пола. При жените промените с напредване на възрастта са по-резки и отчетливи за предиабет и ЗД в сравнение с мъжете, при които промените са по-умерени. При наличие на ЗД, респ. предиабет, наднормено тегло/затлъстяване има в 80-90% от случаите. С  $BMI >25 kg/m^2$  са 86% (296/344) от лицата със ЗД и предиабет взети заедно и само 14% (48/344) са с  $BMI <25 kg/m^2$  ( $p <0,001$ ). При 51% (214/420) от хипертониците се открива предиабет или ЗД и едва 49% (206/420) от хипертониците са здрави лица т.е. с нормален глюкозен толеранс, NS.

**Заключение:** АХ и наднорменото тегло/затлъстяването са рискови фактори, които подлежат на модифициране. Най-важно е личното участие на отделния индивид и неговата лична отговорност за здравното му състояние в момента и в бъдеще.

**Ключови думи:** предиабет, захарен диабет, възраст, затлъстяване, артериална хипертония

## **Въведение**

През последните десетилетия захарният диабет (ЗД) и предиабетът се превърнаха в основно глобално предизвикателство за общественото здраве (1).

Предиабетът е метаболитно състояние, характеризиращо се с ниво на кръвната захар над нормалното, но по-ниско от диабетния праг. През 2021 г. в света е оценено наличието на 541 милиона с нарушен глюкозен толеранс и 319 милиона с нарушена гликемия на гладно (2). Честотата на предиабета е висока, нараства с напредване на възрастта и след 75-годишна възраст около 50% от популацията има предиабет или ЗД. Не всички с предиабет ще развият ЗД, като съотношението се преценява на 1:10 до 1:20 за срок от 1 година (3).

ЗД е хронично метаболитно разстройство, причинено от недостатъчно производство на инсулин и/или инсулинова резистентност. Разпространението му се е увеличило драстично през последните три десетилетия и около 536 милиона души на възраст 20–79 години вече имат ЗД, както е регистрирано през 2021 г. от IDF (4). Роля за развитието му играят фактори на околната среда и генетични фактори (5). Идентифицирането на ЗД тип 2 обикновено се предшества от период на нарушена регулация на глюкозата, известен като предиабет или интермедийерна хипергликемия. До 70% от хората с предиабет в крайна сметка развият ЗД тип 2, като годишно тази трансформация е 5-10% (6).

Унивариатна логистична регресия показва, че рискът от ЗД и предиабет е значително по-висок при по-възрастни хора, отколкото в средната възрастова група ( $p < 0,001$ ). Този феномен се свързва с хормонални промени, заседнал начин на живот, развитие на саркопенично затлъстяване и инсулинова резистентност, които се явяват и прогресират с напредване на възрастта (7).

Целта на настоящия анализ е да се изследва честотата на предиабет и ЗД, като се анализира ролята на основните рискови фактори – възраст, затлъстяване и наднормено тегло, артериална хипертония, както и влиянието на пола, върху двата нарушения на глюкозния толеранс.

## **Материали и методи**

Данните от настоящото проучване са получени въз основа на многоцентрово срезово проучване на Българско дружество по ендокринология, 25 март-16 май 2024 г. Регионите за изследването са избрани след консултация и статистически анализ, като е определен оптималният представителен брой на лицата от всеки регион (според пола и възрастта). Проучването е проведено в 16 региона с 51 гнезда в цялата страна. Общо 1352 души на възраст  $\geq 20-79$  г., избрани на случаен принцип от институционалните регистри въз основа на възраст, пол и местоживеене, са поканени да участват. Общо 936 лица (69.2%) от поканените са дали съгласие да участват, включително 479 жени (51.2%) и 457 мъже (48.8%). Участниците са разпределени в три възрастови групи: 20-44 г. - 342 (36.5%), 45-59 г. - 301 (32.2%) и 60-79 г. - 293 (31.3%).

Изборът на възрастовите групи на участниците, избрани за изследването е в съответствие с методологията на Международната диабетна федерация (IDF) за оценка разпространението на диабета сред възрастни лица (20-79 години) (8), както и според доклада на Националния статистически институт (НСИ) към 31.12.2022 г., населението на България на възраст 20-79 г. е 4 904 382 жители - мъже 2 367 262 (48.26%) и жени 2 537 120 (51.73%) (9). Общо 479 жени (51.2%) и 457 мъже (48.8%), със средна възраст  $50.57 \pm 13.61$  г. (на възраст 20-79 г.) са разпределени по пол и възраст в групи, като същевременно е запазено съотношението между двата пола – общо и по възрастови групи (Табл. 1)

В началото на проучването всички 936 респонденти (69.2% от поканените) са информирани за естеството на изследванията и са подписали формуляр за Информирано съгласие, който е предварително прегледан и одобрен от местната етична комисия.

Участниците са попълнили въпросник, който включва някои демографски данни, текущото им здравословно състояние, предишни заболявания, фамилна анамнеза за основни хронични заболявания (хипертония, ЗД, заболявания на щитовидната жлеза, бъбречни или чернодробни заболявания), минали и настоящи лечения и навика за тютюнопушене. Член на изследователския екип измерва височината, теглото и кръвното налягане в седнало положение на всеки участник след минимум 5 минути почивка.

Изследваните 936 лица са от следните 16 региона на страната: Враца, Гулянци, Троян, Велико Търново, Разград и прилежащите им села; Несебър, Ямбол, Нова Загора, Смолян, Димитровград, Минерални бани-Хасково, Кърджали и прилежащите им села; Сандански, Петрич, Кюстендил, София и прилежащите им села. Изследваните лица са разпределени в групи по възраст и пол според последното преброяване на населението, проведено от НСИ през декември 2022 г. (9). Измерени са ръст, тегло, изчислен е индекс на телесна маса (Body Mass Index – BMI, kg/m<sup>2</sup>). Използвани са установените критерии за класификация според BMI: нормален (BMI <25 kg/m<sup>2</sup>), наднормено тегло (BMI ≥25–29,9 kg/m<sup>2</sup>), затлъстяване (BMI ≥30 kg/m<sup>2</sup>). Артериалното кръвно налягане е измерено в седнало положение след 5 минути почивка. АХ е дефинирана съгласно консенсуса на IDF за ЗД тип 2, който препоръчва нива на артериално налягане до 130/80 mmHg и същата препоръка в ръководството на Европейското дружество по хипертония (ESH) от 2023 г. (10, 11)

Кръвни проби са взети от всички участници в 16<sup>ме</sup> региона между 7:00 и 9:00 часа сутринта след 12-часово гладуване през нощта. Диабетният статус е дефиниран съгласно критериите на доклада на WHO/IDF от 2016 г. (12). Стандартен ОГТТ (орален глюкозо-толерантен тест) е проведен с измерване на плазмена глюкоза в деня на вземане на кръвни проби. HbA<sub>1c</sub> също е изследван чрез сертифициран и стандартизиран метод NGSP и стандартизиран съгласно Изследването за контрол и усложнения на диабета – DCCT (13). Анализът е извършен въз основа на критериите от доклада на СЗО/IDF от 2016 г. за определяне на действителното състояние на диабета в нашата страна (12).

Венозни кръвни проби са взети от кубиталната вена след 12-часово гладуване през нощта. Гликемията е изследвана в началото и на 120-та минута по време на стандартен ОГТТ със 75 г глюкоза в 200 мл вода. Изключения са направени само при лица представили безспорни данни за съществуващ ЗД. Две лица отказаха да се подложат на ОГТТ и са изключени от изследването. Всички лабораторни изследвания са проведени в сертифицирана централна лаборатория в деня на вземането на кръвни проби. Резултатите от ОГТТ, които са представени в Таблица 2, са интерпретирани съгласно Доклада от консултацията на WHO/IDF, Женева 2016 г. (12).

а) Диагнозата ЗД се поставя, ако плазмена-

та глюкоза на гладно е ≥7,0 mmol/L или плазмената глюкоза на 120-та минута от ОГТТ ≥11,1 mmol/L или HbA<sub>1c</sub> ≥6,5% или произволна плазмена глюкоза >11,1 mmol/L

б) Диагнозата нарушен глюкозен толеранс (IGT) се поставя, ако са налице два критерия: плазмена глюкоза на гладно <7 mmol/L и плазмена глюкоза на 120-та минута от ОГТТ ≥7,8 ÷ <11,1 mmol/L.

в) Диагнозата нарушена глюкоза на гладно (IFG) се поставя, ако са налице два критерия: плазмена глюкоза на гладно 6,1-6,9 mmol/L и плазмена глюкоза на 120-та минута от ОГТТ <7,8 mmol/L.

Въз основа на тези критерии, участниците в проучването са разделени на 3 групи:

1) Лица с нормален глюкозен толеранс – здрави;

2) Лица със захарен диабет;

3) Лица с предиабет – нарушен глюкозен толеранс (НГТ) и нарушена гликемия на гладно (НГГ) – заедно (Табл. 2).

### Лабораторен анализ

Венозна кръв е взета в епруветки, съдържащи Na<sub>2</sub>EDTA и NaF, които служат като инхибитори на гликолизата за стабилизиране нивата на глюкозата в пробите. Пробите са транспортирани до лабораторията след центрофугиране. Всички проби са анализирани в централна лаборатория в същия ден, когато е взета кръвната проба. Глюкозата е определена количествено с помощта на ензимен референтен метод с хексокиназа (Roche реагент) на анализатор Cobas e501. Резултатите са представени в mmol/L. Оценка на прецизността и контролите:

1) Вътрешно-анализ: Ниво 1 (n=6) CV=1.12%; Ниво 2 (n=6) CV=0.42%

2) Между-анализни: Ниво 1 (n=30) CV=1.25%; Ниво 2 (n=30) CV=1.58%

3) Две нива на вътрешнолабораторен качествен контрол са провеждани ежедневно.

Лабораторията участва в две EQA системи - българската EQAS и INSTAND и притежава сертификат за този параметър. Венозна кръв е взета отделно в специална епруветка с антикоагуланта EDTA за определяне на HbA<sub>1c</sub> чрез имунотурбидиметричен метод след хемолиза на цяла кръвна проба. Методът е сертифициран съгласно Националната програма за стандартизация на гликирания хемоглобин (NGSP) и стандартизиран съгласно Клиничната програма за контрол на диабета и комплициите (DCCT) (13).

**Статистически анализ**

а) Описателни и оценъчни методи – дисперсионен анализ на количествени променливи – средна стойност, медиана, стандартно отклонение, стандартна грешка на средната стойност, 95% доверителен интервал на средната стойност и медианата, минимум, максимум. Честотен анализ на качествени променливи (номинални и рангови), който включва абсолютни честоти, относителни честоти (в проценти), кумулативни относителни честоти (в проценти).

б) Методи за проверка на хипотези – Хи-квадрат тест или точен тест на Фишер – търсене на връзка между две качествени променливи. Логистичен регресионен анализ за коефициенти на вероятност (OR).

Статистическият анализ е извършен с помощта на IBM SPSS Statistics 25. Критичното ниво на значимост, което използвахме, е  $\alpha = 0,05$ . Съответната нулева хипотеза се отхвърля, когато Р-стойността е по-малка от  $\alpha$ .

**Резултати**

Срезовият популяционен скрининг за нарушения в глюкозния толеранс показва, че при 37,1% (347/936) от изследваните е налице глюкозен интолеранс, като в 16,6% (155/936) лицата са със ЗД (известен и новооткрит) и в 20,5% (192/936) – с предиабет (НГТ и НГГ), NS. Честота на НГТ, респ. НГГ, както и на предиабета (обединява двете нарушения – НГТ и НГГ) според възраст и пол се представя в Таблицы 3 и 4.

Представено е и разпределението на ЗД според пола, между трите възрастови групи, както и съотношението между жени и мъже (Табл. 5).

В цялата изследвана група от 936 лица разпределението на предиабета за всяка възрастова група е следното:

за 20-44 г. възраст е 10,2% (35/342), за 45-59 г. възраст – 22,3% (67/301) и за 60-79 г. възраст – 30,7% (90/293),  $p < 0,01$  (млада срещу трета възраст).

Следователно, честотата на предиабет с нарастване на възрастта нараства, като се удвоява в средната възрастова група и става трикратно по-висока в третата възрастова група (Табл. 2).

**Таблица 1.**

Разпределение според пола и възрастта на 936 изследвани лица и съотношение между двата пола – общо и в трите възрастови групи.

Пол, възраст, брой (%)	20-44 г	45-59 г	60-79 г	Общо
<b>Жени</b>	159 (33.2%)	148 (30.9%)	172 (35.9%)	479 (100%)
<b>Мъже</b>	183 (40.0%)	153 (33.5%)	121 (26.5%)	457 (100%)
<b>Общо</b>	342 (36.5%)	301 (32.2%)	293 (31.3%)	936 (100%)
<b>Съотношение между двата пола</b>				
<b>Жени</b>	159 (46.5%)	148 (49.2%)	172 (58.7%)	479 (51.2%)
<b>Мъже</b>	183 (53.5%)	153 (50.8%)	121 (41.3%)	457 (48.8%)
<b>Общо</b>	342 (100%)	301 (100%)	293 (100%)	936 (100%)

**Таблица 2.**

Честота на предиабет (НГТ и НГГ), респ. ЗД (известен и новодиагностициран) и здрави лица във всяка възрастова група и общо.

Пол	20-44 г.	45-59 г.	60-79 г.	Общо
<b>Предиабет</b>	35 (10.2%)	68 (22.6%)	90 (30.7%)	192 (20.5%)
<b>ЗД</b>	14 (4.1%)	55 (18.3%)	86 (29.4%)	155 (16.6%)
<b>Здрави</b>	293 (85.7%)	178 (59.1%)	117 (39.9%)	589 (62.9%)
<b>Възрастова група (брой)</b>	342 (100%)	301 (100%)	293 (100%)	936 (100%)

**Таблица 3.** Честота на НГТ и НГГ при двата пола общо и в трите възрастови групи.

	Пол	20-44 г.	45-59 г.	60-79 г.	Общо
НГТ	Жени	4 (11.1%)	9 (25.0%)	23 (63.9%)	36 (100%)
	Мъже	10 (24.4%)	13 (31.7%)	18 (43.9%)	41 (100%)
	Общо	14 (18.2%)	22 (28.6%)	41 (53.2%)	77 (100%)
НГГ	Жени	8 (13.8%)	21 (37.9%)	28 (48.3%)	57 (100%)
	Мъже	13 (22.4%)	24 (41.4%)	21 (36.2%)	58 (100%)
	Общо	21 (18.1%)	46 (39.7%)	49 (42.2%)	116 (100%)

**Таблица 4.** Честота на предиабет при двата пола общо и в трите възрастови групи, както и съотношение между двата пола общо и в трите възрастови групи.

Предиабет	Пол	20-44 г.	45-59 г.	60-79 г.	Общо
	Жени	12 (12.8%)	30 (33.0%)	51 (54.2%)	93 (100%)
	Мъже	23 (23.2%)	37 (37.4%)	39 (39.4%)	99 (100%)
	Общо	35 (18.1%)	68 (35.2%)	90 (46.7%)	192 (100%)
Съотношение между двата пола					
Предиабет	Жени	12 (34.3%)	30 (44.1%)	51 (56.7%)	93 (48.4%)
	Мъже	23 (65.7%)	37 (55.9%)	39 (43.3%)	99 (51.6%)
	Общо	35 (100%)	68 (100%)	90 (100%)	192 (100%)

**Таблица 5.** Честота на ЗД при двата пола общо и в трите възрастови групи

Захарен диабет	Пол	20-44 г.	45-59 г.	60-79 г.	Общо
	Жени	1 (1.8%)	19 (33.9%)	36 (64.3%)	56 (100%)
	Мъже	13 (13.1%)	36 (36.4%)	50 (50.5%)	99 (100%)
	Общо	14 (9.0%)	55 (35.5%)	86 (55.5%)	155 (100%)
Съотношение между двата пола					
Захарен диабет	Жени	1 (7.1%)	19 (34.5%)	36 (41.7%)	56 (36.1%)
	Мъже	13 (92.9%)	36 (65.5%)	50 (58.1%)	99 (63.9%)
	Общо	14 (100%)	55 (100%)	86 (100%)	155 (100%)

При ЗД за цялата група разпределението е по-различно във всяка възрастова група, а именно: за 20-44 г. възраст е 4,1% (14/342), за 45-59 г. възраст – 18,3% (55/301) и за 60-79 г. възраст – 29,3% (86/293),  $p < 0,02$  (млада срещу трета възраст). Следователно честотата на ЗД с напредване на възрастта нараства четирикратно в средната възрастова група и става седемкратно по-висока в третата възрастова група (Табл. 2).

Така, честотата на предиабета и ЗД нараства с напредване на възрастта, която се явява мощен фактор за тяхната изява. Трябва да се отбележат някои особености в трите възрастови категории при сравнението на двете нарушения – ЗД и предиабет. Докато в младата възраст (20-44 г.) 2,5 пъти по-често се открива предиабет спрямо ЗД (10,2% срещу 4,1%), в средната възрастова група (45-59 г.) честотата на ЗД почти достига тази на

**Таблица 6.** Разпределение на лицата със ЗД, предиабет и здрави според пола общо и в три възрастови групи.

Групи		20-44 г	45-59 г	60-79 г	Общо
Жени	ЗД	1 (0.6%)	19 (12.8%)	36 (20.9%)	56 (11.7%)
	Предиабет	12 (7.5%)	30 (20.3%)	51 (29.7%)	93 (19.4%)
	Здрави	146 (91.9%)	99 (66.9%)	85 (49.4%)	330 (68.9%)
	<b>Общо жени</b>	<b>159 (100%)</b>	<b>148 (100%)</b>	<b>172 (100%)</b>	<b>479 (100%)</b>
Мъже	ЗД	13 (7.1%)	36 (23.5%)	50 (41.3%)	99 (21.7%)
	Предиабет	23 (12.6%)	37 (24.2%)	39 (32.2%)	99 (21.7%)
	Здрави	147 (80.3%)	80 (52.3%)	32 (26.5%)	259 (56.6%)
	<b>Общо мъже</b>	<b>183 (100%)</b>	<b>153 (100%)</b>	<b>121 (100%)</b>	<b>457 (100%)</b>
Общ брой	ЗД	14 (4.1%)	55 (18.3%)	86 (29.3%)	155 (16.6%)
	Предиабет	35 (10.2%)	67 (22.3%)	90 (30.7%)	192 (20.5%)
	Здрави	293 (85.7%)	179 (59.4%)	117 (40.0%)	589 (62.9%)
	<b>Всички</b>	<b>342 (100%)</b>	<b>301 (100%)</b>	<b>293 (100%)</b>	<b>936 (100%)</b>

**Таблица 7.** Разпределение на участниците според BMI за всеки пол.

Група / BMI	<25 kg/m <sup>2</sup>	25-30 kg/m <sup>2</sup>	>30 kg/m <sup>2</sup>	Общо
Жени	210 (44.1%)	143 (29.98%)	124 (26.0%)	477 (100%)
Мъже	84 (18.5%)	184 (40.5%)	186 (41.0%)	454 (100%)
<b>Общо</b>	<b>294 (31.6%)</b>	<b>327 (35.1%)</b>	<b>310 (33.3%)</b>	<b>931 (100%)</b>

**Таблица 8.** Възрастова динамика на затлъстяването в двата пола.

Групи	20-44 г	45-59 г	60-79 г	Общо
Жени	20 (16,1%)	36 (29,06%)	68 (54,8%)	124 (40,0%)
Мъже	62 (33,3%)	67 (36,0%)	57 (30,7%)	186 (60,0%)
<b>Общо</b>	<b>82 (26.5%)</b>	<b>103 (33.2%)</b>	<b>125 (40.3%)</b>	<b>310 (100%)</b>

предиабет (22,3% срещу 18,3%) и накрая в третата възрастова група (60-79 г) честотата им се изравнява (30,7% срещу 29,3%) (Табл. 6). Следователно, напредването на възрастта оказва много по-силен ефект върху нарастване честотата на ЗД (четири до седемкратно) в сравнение с тази на предиабета (двукратно до трикратно).

Егва 31,6% (294/931) от изследваните (n=931) са с BMI <25 kg/m<sup>2</sup> (294/931), докато 68,4% (637/931) са с наднормено тегло, респ. затлъстяване (BMI ≥25 kg/m<sup>2</sup>), p<0,001. Делът на лицата с наднормено тегло е идентичен с

този на затлъстелите – 35,1% (327/931) срещу 33,3% (310/931), NS. Затлъстяване е налице при 41% (186/454) от групата на мъжете, докато в групата на жените честотата е значимо по-малка 26% (124/477), p<0,01. Наднорменото тегло е също с по-висока честота при мъжете в сравнение с жените – 40,5% (184/454) срещу 29,98% (143/477), p<0,05 (Табл. 7).

Много интересна и коренно различна е възрастовата динамика на затлъстяването в двата пола. Докато при жените с напредване на възрастта затлъстяването нараства трикратно – от 16,1% (20/124) в младата

**Таблица 9.** Разпределение на изследваните според BMI, метаболитния тип и възрастта

Възраст (години)	Метаболитен тип	BMI <25 kg/m <sup>2</sup>	BMI 25-30 kg/m <sup>2</sup>	BMI ≥30 kg/m <sup>2</sup>	Общо
20-44 г.	ЗД	2 (14.3%) *	4 (28.6%) *	8 (57.1%) *	14 (100%)
	Предуабет	4 (11.4%) **	15 (42.9%) **	16 (45.7%) **	35 (100%)
	Здрави	143 (49.1%)	90 (30.9%)	58 (19.9%)	291 (100%)
	Общо	149 (43.8%)	109 (32.1%)	82 (24.1%)	340 (100%)
45-59 г.	ЗД	5 (9.3%) *	21 (38.9%) *	28 (51.9%) *	54 (100%)
	Предуабет	9 (13.4%) **	24 (35.8%) **	34 (50.7%) **	67 (100%)
	Здрави	70 (39.1%)	68 (38.0%)	41 (22.9%)	179 (100%)
	Общо	84 (28.0%)	113 (37.7%)	103 (34.3%)	300 (100%)
60-79 г.	ЗД	11 (12.8%) *	26 (30.2%) *	49 (57.0%) *	86 (100%)
	Предуабет	17 (19.3%) **	36 (40.9%) **	35 (39.8%) **	88 (100%)
	Здрави	33 (28.2%)	43 (36.8%)	41 (35.0%)	117 (100%)
	Общо	61 (21.0%)	105 (36.1%)	125 (43.0%)	291 (100%)
Цялата група	ЗД	18 (11.7%) *	51 (33.1%) *	85 (55.2%) *	154 (100%)
	Предуабет	30 (15.8%) **	75 (39.5%) **	85 (44.7%) **	190 (100%)
	Здрави	246 (41.9%)	201 (34.2%)	140 (23.9%)	587 (100%)
	Общо	294 (31.6%)	327 (35.1%)	310 (33.3%)	931 (100%)

\* $p < 0.001$  – ЗД при затлъстяване/наднормено тегло срещу здрави от същата възраст и общо

\*\* $p < 0.001$  – преуабет при затлъстяване/наднормено тегло срещу здрави от същата възраст и общо

възрастовата група (20-44 г.) до 54,8% (68/124) в третата възрастова група (60-79 г.),  $p < 0,01$ . При мъжете картината е коренно различна и честотата на затлъстяването е стабилна – 33,3%, 36,0% до 30,7% за съответната възрастова категория. В общата група (мъже и жени заедно) също се наблюдава умерено нарастване на затлъстяването с напредване на възрастта – от 26,5%, на 33,2% и достига 40,3%, NS (Табл. 8). При анализа на трите възрастови групи трябва да се отбележи, че честотата на затлъстяването е най-ниска в младата възрастова група (20-44 г.) – 24,1% (82/340) и разликата е значима при сравнение с третата възрастова група (60-79 г.) – 43%, (125/291),  $p < 0,01$ . В средната възрастова група (45-59 г.) честотата на затлъстяването е 34,3%, (103/300) (Табл. 9).

Разпределението на наднорменото тегло, затлъстяването и нормалното тегло при преуабет и ЗД е представено в Таблица 10. Може да се обобщи, че 88,3% (135/154) от диабетниците са с BMI >25 kg/m<sup>2</sup> срещу 11,7% (18/154)

– с BMI <25 kg/m<sup>2</sup>,  $p < 0,001$ . Подобно е съотношението и при преуабет – 84,2% (160/190) са с BMI >25 kg/m<sup>2</sup> срещу 15,8% (30/190) – с BMI <25 kg/m<sup>2</sup>,  $p < 0,001$ .

Артериална хипертония (АХ) се установява в 44,87% (420/936) от изследваните лица, като не се намира значима разлика между двата пола – 45,5% (191/420) при жените и 54,5% (229/420) при мъжете, NS. Разпределението между двата пола и в трите възрастови групи е представено в Таблица 11, както и съотношението между жени и мъже общо и във всяка възрастова група.

Честотата на АХ в групата със ЗД е 74,2% (115/155), в групата с преуабет е 62,5% (120/192), докато при здравите лица (без нарушения в глюкозния толеранс) е 31,4% (185/589). Налице е значима разлика между лицата със ЗД, респ. с преуабет при сравнение с групата на здравите лица –  $p < 0,001$ . Разпределението в честотата на АХ в трите възрастови групи при здрави и при лица със ЗД/ Преуабет е дадено в Таблица 12.

## Обсъждане

### **Роля на възрастта и пола**

Застаряването на населението, нарастването на средната класа и разпространението на урбанизацията са фактори, които допринасят за увеличаване на затлъстяването – основен рисков фактор за развитие на ЗД. Освен това, има намалена физическа активност поради съвременните транспортни възможности и липсата на традиции и възпитание, които насърчават системната физическа активност като част от здравословния начин на живот (14).

С напредване на възрастта, връзката между възрастта и риска от ЗД става все по-голяма. Причините са комплексни и включват възрастните патологични промени – хормоналните промени, увеличение на телесните мазнини, намалената мускулна маса. Метаболизмът се забавя с напредване на възрастта, поради което се натрупват мазнини около корема. Именно висцералното затлъстяване е известен рисков фактор за ЗД. Ограничената двигателна активност допълнително води до загуба на мускулна маса, която е важен таргетен орган за реализация на периферното действие на инсулина. Именно инсулиновата резистентност, както и промените във функцията на бета-клетките затруднява регулирането на кръвната захар. Мъжете прогресират до предиабет по-бързо, остават в това състояние по-дълго и развиват ЗД по-често от жените. Известно е, че при жените има по-добра инсулинова чувствителност, което е предпоставка за по-висок капацитет за инсулинова секреция и за инкретинови отговори (6).

Имайки предвид тази обичайна патологична характеристика при по-възрастните лица и отчитайки влиянието на пола, нашият анализ върху характеристиката на предиабета, респ. ЗД и отношението между тях в трите възрастови групи при двата пола, ни дава възможност по-добре да опознаем пътя на развитието им при всеки пол и във всяка възрастова категория.

В нашия материал при 16,6% (155/936) от изследваните лица има данни за ЗД (известен и новооткрит) – 11,7% (56/479) от жените и 21,7% (99/457) от мъжете, NS. При 20,5% (192/936) от изследваните лица е установен предиабет – 19,4% (93/479) от жените и 21,7% (99/457) от мъжете, NS. Прави впечатление, че при мъжете е идентична честотата

на ЗД и предиабет – 21,7% (99/457), докато при жените преобладава незначимо предиабетът над ЗД – 19,4% (93/479) срещу 11,7% (56/479), NS. В двата пола обаче съотношенията предиабет: ЗД са различни в трите възрастови категории. При жените винаги доминира предиабетът над ЗД – в младата възраст честотата на ЗД е 12 пъти по-малка от тази на предиабета – 0,6% (1/56) срещу 7,5% (12/93). С напредване на възрастта следва подем и на двете нарушения, но в средната възраст честотата на ЗД е едва 60% от честотата на предиабета – 12,8% (19/56) срещу 20,3% (30/93) и в третата възрастова група достига почти до 70% – 20,9% (36/56) срещу 29,7% (51/93). Следователно сред жените трайно доминира предиабетът в сравнение със ЗД и в трите възрастови групи. За разлика от тях при мъжете в млада възраст честотата на ЗД е с около 30% по-ниска от тази на предиабета – 7,1% (13/99) срещу 12,6% (23/99). В средна възраст честотата на двете нарушения на практика се изравнява – 23,5% (36/99) срещу 24,2% (37/99), а в третата възрастова група ЗД доминира над предиабета с около 30% – 41,3% (50/99) срещу 32,2% (39/99). Така при мъжете още в средната възрастова група ЗД започва да взема връх над предиабета.

Възрастовата динамика на всяко от двете нарушения в двата пола е различно и тук се преплитат, както ефектът на възрастта, така допълнително и влиянието на пола. Честотата на предиабета при жените нараства трикратно в средната възрастова група, респ. близо петкратно в третата възрастова група в сравнение с младата възрастова група (32,2% респ. 54,9% срещу 12,9%, NS). Честотата на предиабета при мъжете нараства с около 60% в средната, респ. с около 70% в третата възрастови групи (24,2% респ. 32,2% срещу 12,6%, NS). Честотата на ЗД при жените нараства рязко в средната възраст около 20-кратно и подемът продължава в третата възраст (около 30-кратно) в сравнение с младата възраст (12,8% респ. 20,9% срещу 0,6%). Честотата на ЗД при мъжете нараства по-умерено в средната възраст около 3-кратно и около 5-кратно в третата възраст (23,5% , респ. 41,3% срещу 7,1). Следователно при мъжете честотата на предиабета, както и на ЗД не търпи такова рязко нарастване с напредване възрастта, както се наблюдава при жените. Този феномен може да се свърже с характерните за двата пола хормонални различия и особено с настъпване на менопаузния период при жените.

**Таблица 10.** Честота на нормално тегло, наднормено тегло и затлъстяване при болните със ЗД, с предиабет и при двете нарушения заедно.

Група / BMI	<25 kg/m <sup>2</sup>	25-30 kg/m <sup>2</sup>	>30 kg/m <sup>2</sup>	Общо
ЗД	18 (11.7%)	51 (33.1%)	85 (55.2%)	154 (100%)
Преиабет	30 (15.8%)	75 (39.5%)	85 (44.7%)	190 (100%)
Общо	48 (14.0%)	126 (36.6%)	170 (49.4%)	344 (100%)

**Таблица 11.**

Честота на АХ в трите възрастови групи на двата пола, както и съотношение между жени и мъже в съответната възрастова група.

Пол, възраст,	20-44 г	45-59 г	60-79 г	Общо
Жени	13/191 (6.8%)	59/191 (30.9%)	119/191 (62.3%)	191 (100%)
Мъже	44/229 (19.2%)	88/229 (38.4%)	97/229 (42.4%)	229 (100%)
Общо	57/420 (13.6%)	147/420 (35%)	216/420 (51.4%)	420 (100%)
Съотношение между двата пола				
Жени	159 (46.5%)	148 (49.2%)	172 (58.7%)	479 (51.2%)
Мъже	183 (53.5%)	153 (50.8%)	121 (41.3%)	457 (48.8%)
Общо	342 (100%)	301 (100%)	293 (100%)	936 (100%)

**Таблица 12.** Разпределение в честотата на АХ в трите възрастови групи при лица със ЗД, преиабет и здрави според възрастта.

Възраст (години)	Метаболитен тип	С Артериална хипертония	Без Артериална хипертония	Общо
20-44 г.	ЗД	6 (42.9%)	8 (57.1%)	14 (100%)
	Преиабет	13 (37.1%)	22 (62.3%)	35 (100%)
	Здрави	38 (12.97%)	255 (87.03%)	293 (100%)
	Общо	57 (16.7%)	285 (83.3%)	342 (100%)
45-59 г.	ЗД	35 (63.6%) **	20 (36.4%) **	55 (100%)
	Преиабет	42 (62.7%) ***	25 (37.3%) ***	67 (100%)
	Здрави	70 (39.1%)	109 (60.9%)	179 (100%)
	Общо	147 (48.8%)	154 (51.2%)	301 (100%)
60-79 г.	ЗД	74 (86.0%) *	12 (14.0%) *	86 (100%)
	Преиабет	65 (72.2%) *	25 (27.8%) *	90 (100%)
	Здрави	77 (65.8%) *	40 (34.2%) *	117 (100%)
	Общо	216 (73.7%)	77 (26.3%)	293 (100%)
Общо	ЗД	115 (74.2%) *	40 (25.8%) *	155 (100%)
	Преиабет	120 (62.5%) *	72 (37.5%) *	192 (100%)
	Здрави	185 (31.4%)	404 (68.6%)	589 (100%)
	Общо	420 (44.87%) ****	516 (55.13%) ****	936 (100%)

\*p < 0.001;  
\*\*p < 0.04;  
\*\*\*p < 0.037;  
\*\*\*\*p < 0.013

Прави впечатление, че всеки 10<sup>-ми</sup> от младата възрастова група (n=342) е с предиабет, както и всеки 5<sup>-ми</sup> в групата от средната възраст (n=300) и всеки 3<sup>-ми</sup> от третата възрастова група (n=293). И в трите възрастови групи честотата на предиабета при жените в сравнение с мъжете е по-ниска, но с напредване на възрастта разликата се заличава. Така 5% (7,5% срещу 12,6%) е разликата в младата възрастова група между двата пола, 4% (20,3% срещу 24,2%) – в средната възрастова група и само 2% (29,7% срещу 32,2%) в третата възрастова група. Не се установява значима разлика в честотата на предиабета при жените при сравнение с мъжете от съответната възрастова група, NS.

При ЗД честотата в младата възрастова група е всеки 25<sup>-ми</sup>, в средната възрастова група е всеки 5<sup>-ми</sup> и в третата възрастова група – всеки 3<sup>-ми</sup>. И в трите възрастови групи честотата на ЗД при жените е по-ниска в сравнение с мъжете – почти 12 пъти в младата възраст и двукратно по-ниска в средната и третата възраст (0,6% срещу 7,1% в младата група респ. 12,8% срещу 23,5% в средната група и 20,9% срещу 41,3% в третата група).

Тези данни илюстрират няколко особености за двете нарушения ЗД и предиабет по отношение възрастовата им динамика и в зависимост от другия фактор – пола.

Общо в групите със ЗД, респ. предиабет, честотата им нараства с напредване на възрастта и в средната и в третата възрастова група засягат всеки пети със ЗД, респ. всеки трети с предиабет. Съществената разлика е в младата възрастова група и докато предиабетът засяга всеки 10<sup>-ми</sup>, то ЗД засяга всеки 25<sup>-ми</sup> т.е. 2.5 пъти е по-рядък. Разлика има и при съпоставянето жени:мъже с напредването на възрастта при предиабет и при ЗД. Така, докато при предиабет жените във всички възрасти имат по-ниска, но близка честотата с мъжете (разлика с 2% до 5%) в съответната възрастова категория, то при ЗД жените имат изразено по-ниска честота на нарушението (12-кратно в млада възраст и двукратно в средна и трета възраст).

Така може да се обобщи, че възрастта е изключително мощен фактор за глюкозен intolerанс, но при всеки от двата пола този ефект се модифицира и е по-силен при жените. При тях промените с напредване на възрастта са по-резки и отчетливи за предиабет и за ЗД в сравнение с мъжете, при които възрастовото нарастване на двете нарушения в глюкозния толеранс става по-умерено.

### **Роля на рисковия фактор наднормено тегло/затлъстяване за развитие на предиабет, респ. захарен диабет**

Идентифицирането на лицата с предиабет е важно, защото има повишен риск от трансформацията му в ЗД. Това може да се превентува с промяна в стила на живот т.е. с въздействие върху модифицируемите рискови фактори, сред които е затлъстяването/ наднорменото тегло (15). Разпространението на затлъстяването и наднорменото тегло (BMI >25 kg/m<sup>2</sup>) в нашата страна вече има епидемичен характер – 68,4% (637/931) от общата популация, от които 33,3% (310/931) са със затлъстяване и 35,1% (327/931) – с наднормено тегло (16). Оказва се, че при лицата с предиабет само 15,8% (30/190) са с нормален BMI <25 kg/m<sup>2</sup>, докато 84,2% (160/190) са с BMI ≥25 kg/m<sup>2</sup>, p<0,001. Много близки са съотношенията и при ЗД – 11,7% (18/154) са с нормален BMI <25 kg/m<sup>2</sup>, докато 88,3% (136/154) са с BMI ≥25 kg/m<sup>2</sup>, p<0,001.

В младата възрастова група предиабет е налице само при 11,4% (4/35) от лицата с BMI <25 kg/m<sup>2</sup> и в 88,6% (31/35) сред тези с BMI ≥25 kg/m<sup>2</sup>, p<0,01. Съотношенията са подобни и в другите две възрастови категории – 13,4% (9/67) срещу 86,6% (58/67), p<0,001 за средната възрастова група и съответно 19,3% (17/88) срещу 80,7% (71/88), p<0,01 за третата възрастова група.

При ЗД възрастовата динамика в честотата на метаболитното нарушение при BMI <25 kg/m<sup>2</sup> и BMI ≥25 kg/m<sup>2</sup> е подобна. В младата възрастова група ЗД е налице в 14,3% (2/14) сред лицата с BMI <25 kg/m<sup>2</sup> срещу 85,5% (12/14) BMI ≥25 kg/m<sup>2</sup> при здрави, NS. За средната възрастова група съотношенията са 9,3% (5/54) срещу 90,7% (49/54), p<0,001 и в третата възрастова група – 12,8% (11/86) срещу 87,2% (75/86). p<0,001. Трябва специално да се отбележи, че факторът наднормено тегло/затлъстяване оказва много силен ефект върху развитието на метаболитните нарушения в глюкозния толеранс и силата му е идентична за изявата, както на предиабет, така и на ЗД. При наличието на наднормено тегло/затлъстяване в 80-90% от случаите има и предиабет, респ. ЗД. С BMI >25 kg/m<sup>2</sup> са 86,0% (296/344) от болните със ЗД и предиабет взети заедно и само 14,0% (48/344) са с BMI <25 kg/m<sup>2</sup>, p<0,001.

### **Роля на артериалната хипертония**

АХ около 2 пъти по-често се среща при хора със ЗД в сравнение с хора без ЗД. Според

Akalu Y. et al. (2020), АХ и ЗД имат общи рискови фактори и затова често могат да се открият заедно. Авторът намира, че почти 58% от лицата със ЗД имат и АХ (17).

В наше проучване АХ се установява в 44,87% (420/936) от изследваните лица, като не се открива значима разлика между двата пола - 45,5% (191/420) при жените и 54,5% (229/420) при мъжете, NS (16). Напредването на възрастта оказва влияние върху честотата на АХ и при сравнение на младата възрастова група със средната възрастова група честотата е 2.5 пъти по-голяма и достига 4-кратно по-висока честота в третата възрастова група - 13,6% (57/420) в млада възраст срещу 35% (147/420) в средна възраст и 51,4% (216/420) в трета възраст ( $p < 0,001$  млади срещу всяка от другите две възрастови групи). При жените разликите са значими, като нарастват 4.5-кратно за средната възраст и 9-кратно за третата възраст - 6,8% (13/191) за младите жени срещу 30,9% (59/191) за жени от средната възраст и 62,3% (119/191) за жени от третата възраст,  $p < 0,001$  млади жени срещу жени в средна и трета възраст. При мъжете се наблюдава по-умерено кратко нарастване в честотата на АХ с напредване на възрастта - 2 пъти за средната възраст и 2,2 пъти за третата възраст - 19,2% (44/229) за младите мъже срещу 38,4% (88/229) за мъже от средната възраст и 42,4% (97/229) за мъже от третата възраст,  $p < 0,02$ , респ.  $p < 0,01$  млади мъже срещу средната и съответно третата възрастова група мъже.

Сравнението между двата пола във всяка възрастова група показва, че в младата възраст значимо повече са мъжете-хипертоници - 77,2% (44/57) срещу 22,8% (13/57) жени-хипертоници,  $p < 0,001$ . В средната възрастова група се запазва също доминацията на мъжете-хипертоници 59,9% (88/147) срещу 40,1% (59/147),  $p < 0,02$ , докато в третата възраст незначимо вече доминират жените-хипертоници 55,1% (119/216) срещу 44,9% (97/216), NS.

Оказва се, че в групата на хипертониците ( $n=420$ ) 27,4% (115/420) са със ЗД и 23,6% (99/420) - с предиабет или общо при 51% от хипертониците има и нарушения в глюкозния толеранс и едва 49% (206/420) от хипертониците са здрави лица т.е. с нормален глюкозен толеранс, NS. Може да се обобщи, че при лицата с предиабет само 37,5% (72/192) са нормотоници, докато 62,5% (120/192) са с АХ,  $p < 0,001$ . Докато в младата възрастова група при лицата с предиабет няма значима разлика между групите с и без АХ, то в средната и третата възрастови групи честотата на

АХ е значимо по-висока - 62,7% (42/67) срещу 37,3% (25/67),  $p < 0,037$  за средната възраст и респективно 72,2% (65/90) срещу 27,8% (25/90),  $p < 0,001$  за третата възраст. При ЗД съотношенията са подобни и дори по-изразени - само 27,8% (25/155) са нормотоници и 72,2% (65/155) са с АХ,  $p < 0,001$ . И при лицата със ЗД в младата възрастова група няма значимо повишена честота на АХ - 42,9% (6/14) с АХ срещу 57,1% (8/14) без АХ, NS. При лицата със ЗД от средната възрастова група честотата на АХ става значимо по-висока - 63,6% (35/55) срещу 36,4% (20/55),  $p < 0,04$ . В третата възрастова група диабетици тази разлика става още по-голяма - 86% (74/86) срещу 14% (12/86),  $p < 0,001$ .

Може да се обобщи, че с напредване на възрастта нараства и честотата на АХ при ЗД, както и при предиабет. От 42,9% (6/14) в млада възраст става 63,6% (35/55) в средна и 86% (74/86) в третата възраст при ЗД и същата динамика е налице и при предиабет - от 37,1% (13/35) в млада възраст става 62,7% (42/67) в средна и 72,2% (65/90) в третата възраст.

Ролята на изследваните рискови фактори за предиабет и ЗД е изследвана допълнително, като с помощта на логистичен регресионен анализ odds ratio (action of a single factor) е оценена силата на влиянието им върху глюкозния толеранс (за всички сранявани двойки фактори -  $p < 0,001^*$ ).

Мъжкият срещу женския пол OR 2,089 (95%CI: 1,462-2,984)\*;

Средна възраст (45-59 г.) срещу млада възраст (20-44 г.) OR 5,238 (95%CI: 2,847-9,636)\*;

Трета възраст (60-79 г.) срещу млада възраст (20-44 г.) OR 9,734 (95%CI: 5,390-17,578)\*;

Наднормено тегло срещу нормално тегло OR 2,833 (95%CI: 1,614-4,973)\*;

Затлъстяване срещу нормално тегло OR 5,793 (95%CI: 3,382 -9,922)\*

## Заклучение

**Двете нарушения в глюкозния толеранс (предиабет и ЗД) имат идентични рискови фактори, но силата на всеки един от тях зависи от възрастта и пола на индивида.**

• Напредването на възрастта оказва много по-силен ефект върху нарастване честотата на ЗД (четири до седемкратно) в сравнение с предиабета (двукратно до трикратно).

• Съотношенията между предиабета и ЗД са различни в трите възрастови групи.

Докато в младата възраст (20-44 г.) 2.5 пъти по-често е предиабетът срещу ЗД, в средната възрастова група (45-59 г.) честотата на ЗД почти достига тази на предиабета и

накрая в третата възрастова група (60-79 г.) честотата им се изравнява.

- При предиабет жените във всички възрасти имат по-ниска, но близка честота с мъжете (разлика с 2% до 5%) в съответната възрастова категория, но при ЗД жените имат кратко по-ниска честота на нарушението (12-кратно в млада възраст и двукратно в средна и трета възраст).

- Възрастта е изключително мощен фактор за глюкозен интолеранс, но при всеки от двата пола този ефект се модифицира и е по-силен при жените. При тях промените с напредване на възрастта са по-резки и отчетливи за предиабет респ. за ЗД в сравнение с мъжете. По-умерено е възрастовото нарастване на двете нарушения в глюкозния толеранс при мъжкия пол.

**Факторът наднормено тегло/затлъстяване ( $BMI > 25 \text{ kg/m}^2$ ) оказва много силен ефект върху развитието на нарушения в глюкозния толеранс и силата му е идентична за предиабет и ЗД.**

При наличието на ЗД, респ. предиабет наднормено тегло/затлъстяване има в 80-90% от случаите. С  $BMI > 25 \text{ kg/m}^2$  са 86% (296/344) от болните със ЗД и предиабет взети заедно и само 14% (48/344) са с  $BMI < 25 \text{ kg/m}^2$  ( $p < 0,001$ ).

При 51% (214/420) от хипертониците има нарушения в глюкозния толеранс (предиабет или ЗД) и едва 49% (206/420) от хипертониците са здрави лица т.е. с нормален глюкозен толеранс, NS. В групата болни със ЗД честотата на АХ е 74,2% (115/155), при тези с предиабет АХ е 62,5% (120/192), а при здравите лица (без нарушения в глюкозния толеранс) – 31,4% (185/589),  $p < 0.001$  и за двете групи с глюкозен интолеранс срещу здрави.

АХ и наднорменото тегло/затлъстяването са рискови фактори, които подлежат на модифициране. Това трябва да бъде грижа на здравната администрация, която е необходимо да изработи конкретни програми за въвеждане на здравословно хранене диференцирано за всички възрасти, програми за повишаване на физическата активност съобразени с възрастовата категория, обучителни програми за деца, погроставащи, възрастни – в млада и трета възраст. Но на първо място трябва да бъде ролята на семейството, защото то ще положи основите на здравното възпитание, здравните навици и здравната култура в следващото поколение. Най-важно е личното участие на отделния индивид и неговата лична отговорност за здравното му състояние в момента и в бъдеще.

# Prediabetes and Diabetes – Comparisons Regarding the Role of Major Risk Factors

**Borissova I. Anna-Maria, Trifonova T. Boyana, Dakovska N. Lilia, Vukov M. Mircho**

Clinic of Endocrinology, University Hospital Sofamed, Sofia  
Department of Internal Diseases, Faculty of Medicine,  
Sofia University „Saint. Kliment Ohridski“, Sofia, Bulgaria

## Address for correspondence:

**Prof. Anna-Maria Borissova,**

Clinic of Endocrinology and Metabolic diseases  
Sofamed University Hospital, Department of Internal Diseases  
Faculty of Medicine, Sofia University „Saint Kliment Ohridski“  
e-mail: anmarbor@abv.bg

Submitted: 09.11.2025

Revised: 19.11.2025

Accepted: 30.11.2025

## Abstract

In recent decades, Diabetes and Prediabetes have been a major global public health challenge. The aim is to analyze the role of risk factors on impaired glucose tolerance.

**Material and methods:** 936 participants were divided into three age groups: 20-44 years – 342 (36.5%), 45-59 years – 301 (32.2%) and 60-79 years – 293 (31.3%). Diabetes and Prediabetes were defined according to the WHO/IDF 2016 criteria and were assessed according to age and gender. OGTT was performed, HbA<sub>1c</sub> was examined; BMI (kg/m<sup>2</sup>) was calculated. Arterial hypertension (AH) was defined according to the IDF consensus (2012) and the ESH'2023 recommendations.

**Results:** Ageing has a much stronger effect on the increase in Diabetes (four to sevenfold) versus the increase in Prediabetes (two to threefold). Age is an extremely powerful factor for glucose intolerance, but in each of the two genders this effect is modified by sex. In women, changes with age are more abrupt and distinct for Prediabetes and Diabetes compared to men, in whom the changes are more moderate. In the presence of Diabetes or Prediabetes, overweight/obesity is present in 80-90% of cases. With BMI >25 kg/m<sup>2</sup>, 86% (296/344) of patients with Diabetes and Prediabetes taken together are, and only 14% (48/344) have BMI <25 kg/m<sup>2</sup> (p <0,001). 51% (214/420) of hypertensive patients have Prediabetes or Diabetes and only 49% (206/420) of hypertensive patients are healthy individuals, i.e. with normal glucose tolerance, NS.

**Conclusion:** AH and Overweight/Obesity are risk factors that are subject to modification. The most important thing is the personal involvement of the individual and his personal responsibility for his current and future health status.

**Keywords:** Prediabetes, Diabetes, age, obesity, arterial hypertension

## Introduction

In recent decades, Diabetes and Prediabetes have become a major global public health challenge (1).

Prediabetes is a metabolic condition characterized by blood sugar levels above normal but below the diabetic threshold. In 2021, an estimated 541

million people worldwide had Impaired Glucose Tolerance and 319 million had Impaired Fasting Glucose (2). The prevalence of Prediabetes is high, increases with age, and by the age of 75, approximately 50% of the population has Prediabetes or Diabetes. Not everyone with Prediabetes will develop Diabetes, with the ratio estimated at 1:10 to 1:20 within 1 year (3).

Diabetes mellitus (DM) is a chronic metabolic disorder caused by insufficient insulin production and/or insulin resistance. Its prevalence has increased dramatically over the past three decades, and an estimated 536 million people aged 20–79 years now have diabetes, as recorded in 2021 by the IDF (4). Environmental and genetic factors play a role in its development. (5).

The identification of type 2 diabetes is usually preceded by a period of impaired glucose regulation, known as prediabetes or intermediate hyperglycemia. Up to 70% of people with prediabetes eventually develop type 2 diabetes, with an annual rate of 5–10% (6).

Univariate logistic regression showed that the risk of diabetes and prediabetes was significantly higher in older people than in the middle age group ( $p < 0.001$ ). This phenomenon is associated with hormonal changes, sedentary lifestyle, development of sarcopenic obesity and insulin resistance, which appear and progress with age (7).

The aim of the present analysis is to investigate the frequency of Prediabetes and Diabetes, by analyzing the role of the main risk factors – gender, age, obesity and arterial hypertension on both glucose tolerance disorders

## Material and Methods

The data from this study were obtained based on a multicenter cross-sectional study of the Bulgarian Society of Endocrinology, March 25–May 16, 2024. The regions for the study were selected after consultation and statistical analysis, and the optimal representative number of individuals from each region (according to gender and age) was determined. The study was conducted in 16 regions with 51 nests throughout the country. A total of 1352 individuals aged  $\geq 20$ –79 years, randomly selected from institutional registries based on age, gender and place of residence, were invited to participate. A total of 936 individuals (69,2%) of those invited agreed to participate, including 479 women (51,2%) and 457 men (48,8%). Participants were divided into three age groups: 20–44 years – 342 (36,5%), 45–59 years – 301 (32,2%) and 60–79 years – 293 (31,3%).

The choice of the age groups of the participants selected for the study is in accordance with the methodology of the International Diabetes Federation (IDF) for assessing the prevalence of diabetes among adults (20–79 years) (8), as well as according to the report of the National Statistical Institute (NSI) as of 31.12.2022, the population of Bulgaria (aged 20–79 years) is 4 904 382 inhabitants – men 2 367 262 (48,26%) and women 2 537 120 (51,73%) (9). A

total of 479 women (51,2%) and 457 men (48,8%), with a mean age of  $50,57 \pm 13,61$  years (aged 20–79 years), were distributed by gender and age into groups, while maintaining the ratio between the two sexes - in total and by age groups (Table 1).

At the beginning of the study, all 936 respondents (69,2% of those invited) were informed about the nature of the research and signed an Informed Consent form, which was previously reviewed and approved by the local ethics committee.

Participants completed a questionnaire that included some demographic data, their current health status, previous illnesses, family history of major chronic diseases (hypertension, diabetes, thyroid disease, kidney or liver disease), past and current treatments() and smoking habits. A member of the research team measured the height, weight, and sitting blood pressure of each participant after a minimum of 5 minutes of rest.

The 936 surveyed individuals are from the following 16 regions of the country: Vratsa, Gulyantsi, Troyan, Veliko Tarnovo, Razgrad and their adjacent villages; Nessebar, Yambol, Nova Zagora, Smolyan, Dimitrograd, Mineralni bani-Haskovo, Kardzhali and their adjacent villages; Sandanski, Petrich, Kyustendil, Sofia and their adjacent villages. The surveyed individuals are distributed into age and gender groups according to the latest population census conducted by the National Statistical Institute in December 2022 (9). Height, weight and Body Mass Index (BMI) ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) were measured. Established criteria for BMI classification were used: normal (BMI  $< 25 \text{ kg}/\text{m}^2$ ), overweight (BMI  $\geq 25$ – $29,9 \text{ kg}/\text{m}^2$ ), obese (BMI  $\geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ ). Blood pressure was measured in the sitting position after five minutes of rest. Hypertension was defined according to the IDF consensus for type 2 diabetes, which recommends blood pressure levels of up to 130/80 mmHg and the same recommendation in the 2023 European Society of Hypertension (ESH) guidelines (10, 11)

Blood was collected from all participants in the 16 regions between 7:00 and 9:00 AM after a 12-hour overnight fast. Diabetes status was defined according to the criteria of the 2016 WHO/IDF report (12). A standard OGTT (oral glucose tolerance test) was performed with plasma glucose measurement on the day of blood sampling. HbA1c was also measured using a certified and standardized NGSP method and standardized according to the Diabetes Control and Complications Trial – DCCT (13). The analysis was performed based on the criteria of the 2016 WHO/IDF report to determine the actual diabetes status in our country (12).

Venous blood samples were collected from the cubital vein after a 12-hour overnight fast. Glycemia was assessed at baseline and at 120 minutes during

a standard oral glucose tolerance test (OGTT) with 75 g of glucose in 200 ml of water. Exceptions were made only for subjects who presented unequivocal evidence of pre-existing diabetes. Two subjects refused to undergo the OGTT and were excluded from the study. All laboratory tests were performed in a certified central laboratory on the day of blood sampling. The OGTT results, which are presented in Table 2, were interpreted according to the WHO/IDF Consultation Report, Geneva 2016 (12).

a) *The diagnosis of diabetes is made if fasting plasma glucose is  $\geq 7,0$  mmol/L or plasma glucose at 120 minutes of OGTT  $\geq 11,1$  mmol/L or  $HbA_{1c} \geq 6,5\%$  or random plasma glucose  $> 11,1$  mmol/L*

b) *The diagnosis of Impaired glucose tolerance (IGT) is made if two criteria are present: fasting plasma glucose  $< 7$  mmol/L and plasma glucose at 120 minutes of OGTT  $\geq 7,8$  ÷  $< 11,1$  mmol/L.*

c) *The diagnosis of Impaired fasting glucose (IFG) is made if two criteria are present: fasting plasma glucose  $6,1$ - $6,9$  mmol/L and plasma glucose at 120 minutes of OGTT  $< 7,8$  mmol/L.*

Based on these criteria, study participants were divided into three groups:

- 1) Individuals with Normal Glucose Tolerance - Healthy
- 2) Individuals with Diabetes
- 3) Individuals with Prediabetes – Impaired Glucose Tolerance (IGT) and Impaired Fasting Glycemia (IFG) – Together (Table 2).

### Laboratory analysis

Venous blood was collected in tubes containing Na<sub>2</sub>EDTA and NaF, which serve as glycolysis inhibitors to stabilize glucose levels in the samples. The samples were transported to the laboratory after centrifugation. All samples were analyzed in a central laboratory on the same day the blood sample was collected. Glucose was quantified using an enzymatic reference method with hexokinase (Roche reagent) on a Cobas e501 analyzer. Results are presented in mmol/L. Precision and controls assessment:

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

2) *Inter-assay: Level 1 (n=30) CV=1,25%; Level 2 (n=30) CV=1,58%*

3) *Two levels of intra-laboratory quality control were performed daily.*

The laboratory participates in two EQA systems - the Bulgarian EQAS and INSTAND and holds a certificate for this parameter. Venous blood was taken separately in a special tube with the anticoagulant

EDTA for the determination of  $HbA_{1c}$  by immunoturbidimetric method after hemolysis of a whole blood sample. The method is certified according to the National Glycated Hemoglobin Standardization Program (NGSP) and standardized according to the Diabetes Control and Complications Clinical Trial Program (DCCT) (13).

### Statistical analysis

a) Descriptive and evaluative methods – Analysis of variance for quantitative variables – mean, median, standard deviation, standard error of the mean, 95% confidence interval for the mean and median, minimum, maximum. Frequency analysis for qualitative variables (nominal and rank), which includes absolute frequencies, relative frequencies (in percentages), cumulative relative frequencies (in percentages).

b) Hypothesis testing methods – Chi-square test or Fisher's exact test – searching for a relationship between two qualitative variables. Logistic regression analysis for odds ratios (OR).

The statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics 25. The critical significance level we used was  $\alpha = 0,05$ . The corresponding null hypothesis is rejected when the P-value is less than  $\alpha$ .

## Results

The cross-sectional population screening for impaired glucose tolerance showed that 37,1% (347/936) of the subjects had glucose intolerance. It turned out that 16,6% (155/936) of the subjects had Diabetes (known and newly discovered) and 20,5% (192/936) had Prediabetes – Impaired Glucose Tolerance (IGT) or Impaired Fasting Glycemia (IFG), NS. The frequency of Impaired Glucose Tolerance (IGT), Impaired Fasting Glycemia (IFG), as well as Prediabetes (combining both disorders – IGT and IFG) according to age and gender is presented in the following the Tables 3 and 4.

The distribution of Diabetes by gender, among the three age groups, as well as the ratio between women and men is also presented in the Table 5. In the entire study group of 936 individuals, the distribution of Prediabetes for each age group is as follows: for 20-44 years of age it is 10,2% (35/342), for 45-59 years of age – 22,3% (67/301) and for 60-79 years of age – 30,7% (90/293),  $p < 0,01$  (young vs. third age). Therefore, the frequency of Prediabetes increases with age, doubling in the middle age group and becoming three times higher in the third age group (Table 2).

**Table 1.**

Distribution by gender and age of 936 subjects and the ratio between the two genders – in total and in the three age groups

Gender, age, number (%)	20-44 y	45-59 y	60-79 y	Total
<b>Women</b>	159 (33.2%)	148 (30.9%)	172 (35.9%)	479 (100%)
<b>Men</b>	183 (40.0%)	153 (33.5%)	121 (26.5%)	457 (100%)
<b>Total</b>	342 (36.5%)	301 (32.2%)	293 (31.3%)	936 (100%)
<b>Gender ratio</b>				
<b>Women</b>	159 (46.5%)	148 (49.2%)	172 (58.7%)	479 (51.2%)
<b>Men</b>	183 (53.5%)	153 (50.8%)	121 (41.3%)	457 (48.8%)
<b>Total</b>	342 (100%)	301 (100%)	293 (100%)	936 (100%)

**Table 2.** Frequency of Prediabetes (IGT and IFG) or Diabetes (known and newly diagnosed) and healthy individuals in each age group and in total

Gender	20-44 y	45-59 y	60-79 y	Total
<b>Prediabetes</b>	35 (10.2%)	68 (22.6%)	90 (30.7%)	192 (20.5%)
<b>Diabetes</b>	14 (4.1%)	55 (18.3%)	86 (29.4%)	155 (16.6%)
<b>Healthy</b>	293 (85.7%)	178 (59.1%)	117 (39.9%)	589 (62.9%)
<b>Age group (number)</b>	342 (100%)	301 (100%)	293 (100%)	936 (100%)

**Table 3.** Incidence of IGT or IFG in both sexes in total and in the three age groups

	Gender	20-44 y	45-59 y	60-79 y	Total
<b>IGT</b>	<b>Women</b>	4 (11.1%)	9 (25.0%)	23 (63.9%)	36 (100%)
	<b>Men</b>	10 (24.4%)	13 (31.7%)	18 (43.9%)	41 (100%)
	<b>Общо</b>	14 (18.2%)	22 (28.6%)	41 (53.2%)	77 (100%)
<b>IFG</b>	<b>Women</b>	8 (13.8%)	21 (37.9%)	28 (48.3%)	57 (100%)
	<b>Men</b>	13 (22.4%)	24 (41.4%)	21 (36.2%)	58 (100%)
	<b>Total</b>	21 (18.1%)	46 (39.7%)	49 (42.2%)	116 (100%)

**Table 4.** Prediabetes incidence in both sexes in total and in the three age groups, as well as the ratio between both sexes in total and in the three age groups

Prediabetes	Gender	20-44 y	45-59 y	60-79 y	Total
	<b>Women</b>	12 (12.8%)	30 (33.0%)	51 (54.2%)	93 (100%)
	<b>Men</b>	23 (23.2%)	37 (37.4%)	39 (39.4%)	99 (100%)
	<b>Total</b>	35 (18.1%)	68 (35.2%)	90 (46.7%)	192 (100%)
<b>Gender ratio</b>					
<b>Prediabetes</b>	<b>Women</b>	12 (34.3%)	30 (44.1%)	51 (56.7%)	93 (48.4%)
	<b>Men</b>	23 (65.7%)	37 (55.9%)	39 (43.3%)	99 (51.6%)
	<b>Total</b>	35 (100%)	68 (100%)	90 (100%)	192 (100%)

**Table 5.** Incidence of Diabetes in both sexes in total and in the three age groups

Diabetes	Gender	20-44 y	45-59 y	60-79 y	Total
	<b>Women</b>	1 (1.8%)	19 (33.9%)	36 (64.3%)	56 (100%)
	<b>Men</b>	13 (13.1%)	36 (36.4%)	50 (50.5%)	99 (100%)
	<b>Total</b>	14 (9.0%)	55 (35.5%)	86 (55.5%)	155 (100%)
<b>Gender ratio</b>					
<b>Diabetes</b>	<b>Women</b>	1 (7.1%)	19 (34.5%)	36 (41.7%)	56 (36.1%)
	<b>Men</b>	13 (92.9%)	36 (65.5%)	50 (58.1%)	99 (63.9%)
	<b>Total</b>	14 (100%)	55 (100%)	86 (100%)	155 (100%)

**Table 6.** Distribution of people with Diabetes, Prediabetes and Healthy people by gender in total and in three age groups

Groups	Metabolic type	20-44 y	45-59 y	60-79 y	Total
<b>Women</b>	<b>Diabetes</b>	1 (0.6%)	19 (12.8%)	36 (20.9%)	56 (11.7%)
	<b>Prediabetes</b>	12 (7.5%)	30 (20.3%)	51 (29.7%)	93 (19.4%)
	<b>Healthy</b>	146 (91.9%)	99 (66.9%)	85 (49.4%)	330 (68.9%)
	<b>Women - total</b>	<b>159 (100%)</b>	<b>148 (100%)</b>	<b>172 (100%)</b>	<b>479 (100%)</b>
<b>Men</b>	<b>Diabetes</b>	13 (7.1%)	36 (23.5%)	50 (41.3%)	99 (21.7%)
	<b>Prediabetes</b>	23 (12.6%)	37 (24.2%)	39 (32.2%)	99 (21.7%)
	<b>Healthy</b>	147 (80.3%)	80 (52.3%)	32 (26.5%)	259 (56.6%)
	<b>Men - total</b>	<b>183 (100%)</b>	<b>153 (100%)</b>	<b>121 (100%)</b>	<b>457 (100%)</b>
<b>Total number</b>	<b>Diabetes</b>	14 (4.1%)	55 (18.3%)	86 (29.3%)	155 (16.6%)
	<b>Prediabetes</b>	35 (10.2%)	67 (22.3%)	90 (30.7%)	192 (20.5%)
	<b>Healthy</b>	293 (85.7%)	179 (59.4%)	117 (40.0%)	589 (62.9%)
	<b>Total</b>	<b>342 (100%)</b>	<b>301 (100%)</b>	<b>293 (100%)</b>	<b>936 (100%)</b>

**Table 7.** Distribution of participants according to BMI for each gender

Groups / BMI	<25 kg/m <sup>2</sup>	25-30 kg/m <sup>2</sup>	>30 kg/m <sup>2</sup>	Total
<b>Women</b>	210 (44.1%)	143 (29.98%)	124 (26.0%)	477 (100%)
<b>Men</b>	84 (18.5%)	184 (40.5%)	186 (41.0%)	454 (100%)
<b>Total</b>	294 (31.6%)	327 (35.1%)	310 (33.3%)	931 (100%)

**Table 8.** Age dynamics of obesity in both sexes

Groups	20-44 y	45-59 y	60-79 y	Total
<b>Women</b>	20 (16,1%)	36 (29,06%)	68 (54,8%)	124 (40,0%)
<b>Men</b>	62 (33,3%)	67 (36,0%)	57 (30,7%)	186 (60,0%)
<b>Total</b>	82 (26.5%)	103 (33.2%)	125 (40.3%)	310 (100%)

In the case of Diabetes for the entire group, the distribution is different in each age group, namely: for 20-44 years of age it is 4,1% (14/342), for 45-59 years of age – 18,3% (55/301) and for 60-79 years of age – 29,3% (86/293),  $p < 0,02$  (young vs. third age). Therefore, the incidence of Diabetes with advancing age increases fourfold in the middle age group and becomes sevenfold higher in the third age group (Table 2).

Thus, the frequency of Prediabetes and Diabetes increases with advancing age, which is a powerful factor for their manifestation. Some peculiarities should be noted in the three age categories when comparing the two disorders – Diabetes and Prediabetes. While in the young age group (20-44 years) Prediabetes is 2,5 times more common than Diabetes (10,2% vs. 4,1%), in the middle age group (45-59 years) the frequency of Diabetes almost catches up with that of Prediabetes (22,3% vs. 18,3%) and finally in the third age group (60-79 years) their frequency equalizes (30,7% vs. 29,3%) (Table 6). Therefore, advancing age has a much stronger effect on the increase in Diabetes (four to sevenfold) compared to Prediabetes (two to threefold).

Only 31,6% (294/931) of the studied (n-931) had a BMI  $< 25$  kg/m<sup>2</sup> (294/931), while 68,4% (637/931) were overweight or obese (BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>),  $p < 0,001$ . The proportion of overweight individuals was identical to that of obese individuals – 35,1% (327/931) versus 33,3% (310/931), NS. Obesity was present in 41% (186/454) of the male group, while in the female group the frequency was significantly lower 26% (124/477),  $p < 0,01$ . Underweight was also more common in men than in women – 40,5% (184/454) versus 29,98% (143/477),  $p < 0,05$  (Table 7).

Very interesting and radically different is the age dynamics of obesity in both sexes. While in women, obesity increases threefold with age – from 16,1% (20/124) in the young age group (20-44 years) to 54,8% (68/124) in the third age group (60-79 years),  $p < 0,01$ . In men, the picture is radically different and the incidence of obesity is stable – 33,3%, 36,0% to 30,7% for the respective age category. In total, for both sexes, a moderate increase in obesity with age is also observed – from 26,5%, to 33,2% and reaches 40,3%, NS (Table 8). When analyzing the three age groups, it should be noted that the incidence of obesity is lowest in the young age group (20-44 years) – 24,1% (82/340) and the difference is significant when compared with the third age group (60-79 years) – 43%, (125/291),  $p < 0,01$ . In the middle age group (45-59 years) the incidence of obesity is 34,3%, (103/300) (Table 9).

The distribution of overweight, obesity and normal weight in Prediabetes and Diabetes is present

ed in Table 10. It can be summarized that 88,3% (135/154) of diabetics had a BMI  $> 25$  kg/m<sup>2</sup> versus 11,7% (18/154) – with a BMI  $< 25$  kg/m<sup>2</sup>,  $p < 0,001$ . The ratio is similar in Prediabetes – 84,2% (160/190) had a BMI  $> 25$  kg/m<sup>2</sup> versus 15,8% (30/190) – with a BMI  $< 25$  kg/m<sup>2</sup>,  $p < 0,001$ .

Arterial hypertension (AH) was found in 44,87% (420/936) of the studied individuals, with no significant difference between the two sexes – 45,5% (191/420) in women and 54,5% (229/420) in men, NS. The distribution between the two sexes and in the three age groups is presented in Table 11, as well as the ratio between women and men in total group and in each age group.

The frequency of AH in the group of patients with Diabetes is 74,2% (115/155), in the group with Prediabetes it is 62,5% (120/192), while in healthy individuals (without impaired glucose tolerance) it is 31,4% (185/589). There is a significant difference between individuals with Diabetes or Prediabetes when compared with the group of healthy individuals -  $p < 0,001$ . The distribution of AH frequency in the three age groups in healthy individuals and in individuals with Diabetes / Prediabetes is given in Table 12.

## Discussion

### Role of age and gender

Aging populations, a growing middle class and increasing urbanization are contributing factors to the increase in obesity, a major risk factor for diabetes. In addition, there is a decrease in physical activity due to modern transportation options and the lack of traditions and upbringing that encourage regular physical activity as part of a healthy lifestyle (14).

As you get older, the relationship between age and the risk of diabetes becomes greater. The reasons are complex and include age-related pathophysiological changes - hormonal changes, increased body fat and reduced muscle mass. Metabolism slows down with age, which is why fat accumulates around the abdomen. Visceral obesity is a known risk factor for Diabetes. Limited physical activity additionally leads to loss of muscle mass, which is an important target organ for the implementation of the peripheral action of insulin. It is insulin resistance, as well as changes in beta-cell function, that makes it difficult to regulate blood sugar. Men progress to prediabetes faster, remain in this state longer, and develop diabetes more often than women. It is known that women have better insulin sensitivity, which is a prerequisite for a higher capacity for insulin secretion and incretin responses (6).

Considering this common pathophysiological characteristic in older individuals and taking into ac-

**Table 9.** Distribution of subjects according to BMI, metabolic type and age

Age (y)	Metabolic type	BMI <25 kg/m <sup>2</sup>	BMI 25-30 kg/m <sup>2</sup>	BMI ≥30 kg/m <sup>2</sup>	Total
20-44 y	Diabetes	2 (14.3%) *	4 (28.6%) *	8 (57.1%) *	14 (100%)
	Prediabetes	4 (11.4%) **	15 (42.9%) **	16 (45.7%) **	35 (100%)
	Healthy	143 (49.1%)	90 (30.9%)	58 (19.9%)	291 (100%)
	Total	149 (43.8%)	109 (32.1%)	82 (24.1%)	340 (100%)
45-59 y	Diabetes	5 (9.3%) *	21 (38.9%) *	28 (51.9%) *	54 (100%)
	Prediabetes	9 (13.4%) **	24 (35.8%) **	34 (50.7%) **	67 (100%)
	Healthy	70 (39.1%)	68 (38.0%)	41 (22.9%)	179 (100%)
	Total	84 (28.0%)	113 (37.7%)	103 (34.3%)	300 (100%)
60-79 y	Diabetes	11 (12.8%) *	26 (30.2%) *	49 (57.0%) *	86 (100%)
	Prediabetes	17 (19.3%) **	36 (40.9%) **	35 (39.8%) **	88 (100%)
	Healthy	33 (28.2%)	43 (36.8%)	41 (35.0%)	117 (100%)
	Total	61 (21.0%)	105 (36.1%)	125 (43.0%)	291 (100%)
Whole group	Diabetes	18 (11.7%) *	51 (33.1%) *	85 (55.2%) *	154 (100%)
	Prediabetes	30 (15.8%) **	75 (39.5%) **	85 (44.7%) **	190 (100%)
	Healthy	246 (41.9%)	201 (34.2%)	140 (23.9%)	587 (100%)
	Total	294 (31.6%)	327 (35.1%)	310 (33.3%)	931 (100%)

\*p<0.001 diabetes in obese/overweight vs. healthy for the respective age and in total

\*\*p<0.001 prediabetes in obese/overweight vs. healthy for the respective age and in total

count the influence of gender, our analysis of the characteristics of Prediabetes and Diabetes and the relationship between them in the three age groups of both sexes allows us to better understand the path of their development in each sex and in each age category.

In our material, 16,6% (155/936) of the examined individuals had data on Diabetes (known and newly discovered) – 11,7% (56/479) of women and 21,7% (99/457) of men, NS. Prediabetes was found in 20,5% (192/936) of the examined individuals – 19,4% (93/479) of women and 21,7% (99/457) of men, NS. It is noteworthy that in men the frequency of Diabetes and Prediabetes is identical – 21,7% (99/457), while in women Prediabetes slightly prevails over Diabetes – 19,4% (93/479) versus 11,7% (56/479), NS. However, in both sexes, the ratios of Prediabetes: Diabetes are different in the three age categories. In women, Prediabetes always dominates over Diabetes – in young age, the frequency of Diabetes is 12 times lower than that of Prediabetes – 0,6% (1/56) versus 7,5% (12/93). With advancing age, there is an increase in both disorders, but in

middle age, the frequency of Diabetes is only 60% of the frequency of Prediabetes – 12,8% (19/56) versus 20,3% (30/93) and in the third age group it reaches almost 70% – 20,9% (36/56) versus 29,7% (51/93). Therefore, among women, Prediabetes permanently dominates compared to Diabetes in all three age groups. In contrast, in young men, the frequency of Diabetes is about 30% lower than that of Prediabetes – 7,1% (13/99) versus 12,6% (23/99). In middle age, the frequency of the two disorders practically equalizes – 23,5% (36/99) versus 24,2% (37/99), and in the third age group Diabetes dominates over Prediabetes by about 30% – 41,3% (50/99) versus 32,2% (39/99). Thus, in men, even in the middle age group, Diabetes begins to take over Prediabetes.

The age dynamics of each of the two disorders in the two sexes is different and here it is intertwined, as the effect of age, but additionally, there is the influence of gender. The incidence of Prediabetes in women increases threefold in the middle age group and nearly fivefold in the third age group compared to the young age group (32,2% and 54,9% vs. 12,9%, NS). The incidence of Prediabetes in men increases

**Table 10.** Frequency of normal weight, overweight and obesity in patients with Diabetes, Prediabetes and both disorders together

Groups / BMI	<25 kg/m <sup>2</sup>	25-30 kg/m <sup>2</sup>	>30 kg/m <sup>2</sup>	Total
<b>Diabetes</b>	18 (11.7%)	51 (33.1%)	85 (55.2%)	154 (100%)
<b>Prediabetes</b>	30 (15.8%)	75 (39.5%)	85 (44.7%)	190 (100%)
<b>Total</b>	48 (14.0%)	126 (36.6%)	170 (49.4%)	344 (100%)

**Table 11.**

Frequency of AH in the three age groups of both sexes, as well as the ratio between women and men in the respective age group

Gender / Age	20-44 y	45-59 y	60-79 y	Total
<b>Women</b>	13/191 (6.8%)	59/191 (30.9%)	119/191 (62.3%)	191 (100%)
<b>Men</b>	44/229 (19.2%)	88/229 (38.4%)	97/229 (42.4%)	229 (100%)
<b>Total</b>	57/420 (13.6%)	147/420 (35%)	216/420 (51.4%)	420 (100%)
<b>Gender ratio</b>				
<b>Women</b>	159 (46.5%)	148 (49.2%)	172 (58.7%)	479 (51.2%)
<b>Men</b>	183 (53.5%)	153 (50.8%)	121 (41.3%)	457 (48.8%)
<b>Total</b>	342 (100%)	301 (100%)	293 (100%)	936 (100%)

**Table 12.** Distribution of the frequency of AH in the three age groups in individuals with Diabetes, Prediabetes and Healthy individuals according to age

Age (y)	Metabolic type	With Arterial hypertension	Without Arterial hypertension	Total
<b>20-44 y</b>	<b>Diabetes</b>	6 (42.9%)	8 (57.1%)	14 (100%)
	<b>Prediabetes</b>	13 (37.1%)	22 (62.3%)	35 (100%)
	<b>Healthy</b>	38 (12.97%)	255 (87.03%)	293 (100%)
	<b>Total</b>	57 (16.7%)	285 (83.3%)	342 (100%)
<b>45-59 y</b>	<b>Diabetes</b>	35 (63.6%) **	20 (36.4%) **	55 (100%)
	<b>Prediabetes</b>	42 (62.7%) ***	25 (37.3%) ***	67 (100%)
	<b>Healthy</b>	70 (39.1%)	109 (60.9%)	179 (100%)
	<b>Total</b>	147 (48.8%)	154 (51.2%)	301 (100%)
<b>60-79 y</b>	<b>Diabetes</b>	74 (86.0%) *	12 (14.0%) *	86 (100%)
	<b>Prediabetes</b>	65 (72.2%) *	25 (27.8%) *	90 (100%)
	<b>Healthy</b>	77 (65.8%) *	40 (34.2%) *	117 (100%)
	<b>Total</b>	216 (73.7%)	77 (26.3%)	293 (100%)
<b>Total</b>	<b>Diabetes</b>	115 (74.2%) *	40 (25.8%) *	155 (100%)
	<b>Prediabetes</b>	120 (62.5%) *	72 (37.5%) *	192 (100%)
	<b>Healthy</b>	185 (31.4%)	404 (68.6%)	589 (100%)
	<b>Total</b>	420 (44.87%) ****	516 (55.13%) ****	936 (100%)

\*p < 0.001;  
 \*\*p < 0.04;  
 \*\*\*p < 0.037;  
 \*\*\*\*p < 0.013

by about 60% in the middle age group and by about 70% in the third age groups (24,2% and 32,2% vs. 12,6%, NS). The incidence of diabetes in women is growing rapidly in middle age by about 20-fold and the increase continues in the third age (about 30-fold) compared to young age (12,8% resp. 20,9% vs. 0,6%). The incidence of diabetes in men increases more moderately in middle age by about 3-fold and about 5-fold in the third age (23,5% resp. 41,3% vs. 7,1%). Therefore, in men, the incidence of Prediabetes and Diabetes does not tolerate such a rapid increase with age as it does in women. This phenomenon may be related to the hormonal differences characteristic of both sexes, especially during the menopausal period in women.

It should be noted that every 10th person in the young age group (n=342) has Prediabetes, as well as every 5th person in the middle-aged group (n=300) and every 3rd person in the third age group (n=293). In all three age groups, the frequency of Prediabetes in women compared to men is lower, but with advancing age the difference disappears. Thus, 5% (7,5% vs. 12,6%) is the difference in the young age group between the two sexes, 4% (20,3% vs. 24,2%) – in the middle age group and only 2% (29,7% vs. 32,2%) in the third age group. No significant difference was found in the frequency of Prediabetes in women compared to men of the corresponding age group, NS.

In the case of Diabetes, the incidence in the young age group is every 25th, in the middle age group it is every 5th and in the third age group – every 3rd. In all three age groups, the incidence of Diabetes in women is lower than in men – almost 12 times in the young age and twice lower in the middle and third age (0,6% vs. 7,1% in the young group, respectively 12,8% vs. 23,5% in the middle groups and 20,9% vs. 41,3% in the third group).

These data illustrate several features of the two disorders Diabetes and Prediabetes in terms of their age dynamics and depending on the other factor – gender.

In general, in the groups with Diabetes or Prediabetes, their frequency increases with age and in the middle and third age groups they affect every fifth person with Diabetes or every third person with Prediabetes. The significant difference is in the young age group and while Prediabetes affects every 10th person, Diabetes affects every 25th person, i.e. 2.5 times less common. There is also a difference in the comparison of women : men with advancing age in Prediabetes and Diabetes. So while in Prediabetes women at all ages have a lower, but similar frequency to men (difference of 2% to 5%) in the respective age category, in Diabetes women have a much lower frequency of the disorder (12-fold in young age

and twice in middle and third age).

Thus, it can be summarized that age is an extremely powerful factor for glucose intolerance, but in each of the two sexes this effect is modified and is stronger in women. In them, the changes with advancing age are sharper and more distinct for Prediabetes and Diabetes compared to men, in whom the age-related increase in both glucose tolerance disorders becomes more moderate.

#### ***Role of the risk factor overweight / obesity for the development of Prediabetes or Diabetes***

Identifying individuals with Prediabetes is important because there is an increased risk of its transformation into Diabetes. This can be prevented by changing lifestyle, i.e. by influencing modifiable risk factors, including obesity/overweight (15). The prevalence of obesity and overweight (BMI >25 kg/m<sup>2</sup>) in our country is already epidemic – 68,4% (637/931) of the total population, of which 33,3% (310/931) are obese and 35,1% (327/931) are overweight (16). It turns out that among people with Prediabetes, only 15,8% (30/190) have a normal BMI <25 kg/m<sup>2</sup>, while 84,2% (160/190) have a BMI ≥25 kg/m<sup>2</sup>, p<0,001. The ratios are very close for Diabetes – 11,7% (18/154) have a normal BMI <25 kg/m<sup>2</sup>, while 88,3% (136/154) have a BMI ≥25 kg/m<sup>2</sup>, p<0,001.

In the young age group, Prediabetes was present in only 11,4% (4/35) of individuals with BMI <25 kg/m<sup>2</sup> and in 88,6% (31/35) of those with BMI ≥25 kg/m<sup>2</sup>, p<0,01. The ratios were similar in the other two age categories – 13,4% (9/67) vs. 86,6% (58/67), p<0,001 for the middle age group and 19,3% (17/88) vs. 80,7% (71/88), p<0,01 for the third age group.

In Diabetes, the age dynamics in the frequency of metabolic disorders in BMI <25 kg/m<sup>2</sup> and BMI ≥25 kg/m<sup>2</sup> are similar. In the young age group, Diabetes is present in 14,3% (2/14) among individuals with BMI <25 kg/m<sup>2</sup> versus 85,5% (12/14) BMI ≥25 kg/m<sup>2</sup> in healthy individuals, NS. For the middle age group, the ratios are 9,3% (5/54) versus 90,7% (49/54), p<0,001 and in the third age group – 12,8% (11/86) versus 87,2% (75/86). p<0,001. It should be especially noted that the overweight/obesity factor has a very strong effect on the development of metabolic disorders in glucose tolerance and its strength is identical for the manifestation of both Prediabetes and Diabetes. In the presence of overweight/obesity, in 80-90% of cases there is also Prediabetes or Diabetes – 86,0% (296/344) of patients with Diabetes and Prediabetes taken together had a BMI >25 kg/m<sup>2</sup> and only 14,0% (48/344) had a BMI <25 kg/m<sup>2</sup>, p<0,001.

### **Role of Arterial Hypertension**

Arterial hypertension (AH) is about 2 times more common in people with diabetes than in people without diabetes. According to Akalu Y. et al. (2020), AH and Diabetes have common risk factors and therefore can often be found together. The author found that almost 58% of people with Diabetes also have AH (17).

In a study of ours, AH was found in 44,87% (420/936) of the examined individuals, with no significant difference between the two sexes – 45,5% (191/420) in women and 54,5% (229/420) in men, NS (16). Ageing affects the frequency of AH and when comparing the young age groups with the middle age group, the frequency is 2.5 times higher and reaches a 4-fold higher frequency in the third age group – 13,6% (57/420) in young age versus 35% (147/420) in middle age and 51,4% (216/420) in the third age ( $p < 0.001$  young versus each of the other two age groups). In women, the differences are significant, increasing 4,5-fold for middle age and 9-fold for the third age [6,8% (13/191) for young women vs. 30,9% (59/191) for middle age women and 62,3% (119/191) for third age women],  $p < 0.001$  young women vs. middle and third age women. In men, a more moderate fold increase in the frequency of AH with advancing age is observed – two-fold for middle age and 2.2-fold for the third age – 19,2% (44/229) for young men vs. 38,4% (88/229) for middle age men and 42,4% (97/229) for third age men ( $p < 0,02$  and  $p < 0,01$  young men vs. middle and third age men, respectively).

The comparison between the two sexes in each age group shows that in the young age there are significantly more hypertensive men – 77,2% (44/57) vs. 22,8% (13/57) hypertensive women,  $p < 0,001$ . In the middle age group, the dominance of hypertensive men also persists 59,9% (88/147) vs. 40,1% (59/147),  $p < 0,02$ , while in the third age, hypertensive women already insignificantly dominate 55,1% (119/216) vs. 44,9% (97/216), NS.

It turns out that in the group of hypertensives (n=420) 27,4% (115/420) have Diabetes and 23,6% (99/420) – Prediabetes or in total 51% of hypertensives also have impaired glucose tolerance and only 49% (206/420) of hypertensives are healthy individuals, i.e. with normal glucose tolerance, NS. It can be summarized that among people with Prediabetes, only 37,5% (72/192) are normotensive, while 62,5% (120/192) are with AH,  $p < 0,001$ . While in the young age group among people with Prediabetes there is no significant difference between the groups with and without AH, in the middle and third age groups the frequency of AH is significantly higher – 62,7% (42/67) versus 37,3% (25/67),  $p < 0,037$  for middle age and respectively 72,2% (65/90) versus 27,8% (25/90),  $p < 0,001$  for the third age. In Diabetes, the ratios are similar and even more pronounced –

only 27,8% (25/155) are normotensive and 72,2% (65/155) have AH,  $p < 0,001$ . And in diabetics in the young age group there is no significantly increased frequency of AH – 42,9% (6/14) with AH vs. 57,1% (8/14) without AH, NS. In middle-aged diabetics, the frequency of AH becomes significantly higher – 63,6% (35/55) vs. 36,4% (20/55),  $p < 0,04$ . In the third aged diabetics, this difference becomes even greater – 86% (74/86) vs. 14% (12/86),  $p < 0,001$ .

It can be summarized, that with advancing age the frequency of AH increases in Diabetes, as well as in Prediabetes. From 42,9% (6/14) in young age it becomes 63,6% (35/55) in middle age and 86% (74/86) in the third age in Diabetes and the same dynamics is present in Prediabetes – from 37,1% (13/35) in young age it becomes 62,7% (42/67) in middle age and 72,2% (65/90) in the third age.

The role of the studied risk factors for Prediabetes and Diabetes was further investigated, using logistic regression analysis odds ratio (action of a single factor) to assess the strength of their influence on glucose tolerance (for all pairs of factors compared –  $p < 0,001^*$ ).

Male vs. female OR 2.089 (95%CI: 1,462-2,984)\*;

Middle age (45-59 years) vs. young age (20-44 years) OR 5,238 (95%CI: 2,847-9,636)\*;

Third age (60-79 years) vs. young age (20-44 years) OR 9,734 (95%CI: 5,390-17,578)\*;

Overweight vs. normal weight OR 2,833 (95%CI: 1,614-4,973)\*;

Obesity vs. normal weight OR 5,793 (95%CI: 3,382 -9,922)\* .

### **Conclusion**

Both disorders of glucose tolerance (Prediabetes and Diabetes) have identical risk factors, but the strength of each of them depends on the age and gender of the individual.

- Advancing age has a much stronger effect on the increase in Diabetes (four to sevenfold) compared to Prediabetes (two to threefold).

- The ratios between Prediabetes and Diabetes are different in the three age groups. While in the young age group (20-44 years) Prediabetes is 2.5 times more common than Diabetes, in the middle age group (45-59 years) the frequency of Diabetes almost catches up with that of Prediabetes and finally in the third age group (60-79 years) their frequency equalizes.

- In Prediabetes, women of all ages have a lower, but similar frequency to men (difference of 2% to 5%) in the respective age category, while in Diabetes, women have a much lower frequency of the disorder compared to men (12-fold in young age and twice in middle and old age).

• Age is an extremely powerful factor for glucose intolerance, but in each of the two sexes this effect is modified and is stronger in women. In them, the changes with advancing age are sharper and more distinct for Prediabetes resp. for Diabetes compared to men. The age-related increase in both disorders of glucose tolerance is more moderate in men.

The overweight/obesity factor (BMI >25 kg/m<sup>2</sup>) has a very strong effect on the development of metabolic disorders in glucose tolerance and its strength is identical for Prediabetes and Diabetes. In the presence of Diabetes or Prediabetes, overweight/obesity is present in 80-90% of cases. With BMI >25 kg/m<sup>2</sup> are 86% (296/344) of patients with Diabetes and Prediabetes taken together and only 14% (48/344) are with BMI <25 kg/m<sup>2</sup> (p <0,001).

In 51% (214/420) of hypertensives there was impaired glucose tolerance (Prediabetes or Diabetes) and only 49% (206/420) of hypertensives were healthy individuals i.e. with normal glucose tolerance,

NS. In the group of patients with Diabetes the frequency of AH was 74.2% (115/155), in those with Prediabetes AH is 62.5% (120/192), and in healthy individuals (without impaired glucose tolerance) - 31,4% (185/589), p<0,001 for both groups with glucose intolerance vs. healthy.

Arterial Hypertension and Overweight/Obesity are risk factors that are subject to modification. This should be the concern of the health administration, which should develop specific programs for the introduction of healthy nutrition differentiated for all ages, programs for increasing physical activity tailored to the age category, educational programs for children, adolescents and adults (in young and old age). But first and foremost should be the role of the family, because it will lay the foundations of health education, health habits and health culture in the next generation. The most important thing is the personal participation of the individual and his personal responsibility for his health status now and in the future.

## References

1. **Wu N, Fu J.** Association of biological age acceleration with mortality in adults with diabetes or prediabetes: a mediating role of physical activity. *Aging Clin Exp Res* 2025; 37(1): 310.
2. **Zhang X, Wu H, Fan B, Shi M, Lau ESH, Yang A, et al.** The role of age on the risk relationship between prediabetes and major morbidities and mortality: Analysis of the Hong Kong diabetes surveillance database of 2 million Chinese adults. *Lancet Reg Health West Pac* 2022; 30: 100599.
3. **Burch P, Holm S.** Pre-diabetes in the elderly and the see-saw model of paternalism. *J Med Ethics* 2021;47:719–721.
4. **International Diabetes Federation. (2021).** IDF Diabetes Atlas, 10th edn. *Brussels: International Diabetes Federation.* <https://www.idf.org/e-library/welcome/>
5. **Yao X, Zhang J, Zhang X, Jiang T, Zhang Y, Dai F, et al.** Age at diagnosis, diabetes duration and the risk of cardiovascular disease in patients with diabetes mellitus: a cross-sectional study. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023; 14: 1131395.
6. **Davoodian N, Lotfaliany M, Huxley RR, Lee CMY, Pasco JA, Adams RJ, et al.** Prediabetes transitions to normoglycaemia or type 2 diabetes and associated risk factors in the Obesity, Diabetes and Cardiovascular Disease Collaboration: an individual-level pooled analysis of 19 prospective cohort studies. *Lancet Glob Health* 2025; 13(9): e1533-e1542.
7. **Yan Z, Cai M, Han X, Chen Q, Lu H.** The Interaction Between Age and Risk Factors for Diabetes and Prediabetes: A Community-Based Cross-Sectional Study. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2023;16 85–93.
8. **Guariguata L, Whiting D, Weil C, Unwin N.** The International Diabetes Federation Diabetes atlas methodology for estimating global and national prevalence of diabetes in adults. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 94(3): 322-322.
9. **NSI.** National population census in Bulgaria. National Statistical Institute. December 2022. [https://www.nsi.bg/sites/default/files/files/publications/StatBook\\_Census2021.pdf](https://www.nsi.bg/sites/default/files/files/publications/StatBook_Census2021.pdf).
10. **International Diabetes Federation.** Clinical Guidelines Task Force. *Global Guideline for Type 2 Diabetes. Belgium, 2012.*
11. **Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al.** 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens* 2023; 41(12): 1874-2071.
12. **World Health Organization and International Diabetes Federation.** Definition and diagnosis of diabetes mellitus and Intermediate hyperglycaemia. *Report of a WHO/IDF Consultation, Geneva, 2016.*
13. **The Diabetes Control and Complications Trial Research Group:** The relationship of glycemic exposure (A1C) to the risk of development and progression of retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1995; 44: 968-983. .
14. **Lovic D, Piperidou A, Zografou I, Grassos H, Pittaras A, Manolis A.** The growing epidemic of diabetes mellitus. *Curr Vasc Pharmacol* 2020; 18(2): 104-109.
15. **Brieger L, Schramm S, Schmidt B, Roggenbuck U, Erbel R, Stang A, Kowall B.** Aggregation of type-2 diabetes, prediabetes, and metabolic syndrome in German couples. *Sci Rep* 2024; 14(1): 2984.
16. **Borissova A, Trifonova B, Dakovska L, Vukov M.** Role of Obesity and Diabetes in the formation of Thyroid Nodules - Analysis of Data from Bulgarian Population Screening in 2024. *Clin Med Res* 2025;14(4):115-126.
17. **Akalu Y, Belsti Y.** Hypertension and Its Associated Factors Among Type 2 Diabetes Mellitus Patients at Debre Tabor General Hospital, Northwest Ethiopia. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2020; 13: 1621-1631.

## Новоизявена Базедова болест, предхождана от послеродов тиреодит – клиничен случай и преглед на литературата

Шинков, Александър Д., Петрова, Даниела П.

Катедра по ендокринология, Медицински факултет,  
Медицински университет София

**Адрес за кореспонденция:**

**Доц. Александър Шинков,**

УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“

Ул. „Здраве“ 2, София 1431

shinkovs@abv.bg

Постъпване: 25. 11. 2025

Ревизиране: 02. 12. 2025

Приемане: 03. 12. 2025

### Резюме

Бременността е период на имуен толеранс, характеризирани с предимно Th2 имуен отговор. През него майчината имунна система трябва да приеме чуждия генетичен материал, носен от плода. След раждането имунният толеранс се загубва и имунният отговор се връща към Th1 тип, което е свързано с рецидиви, обостряне или нова изява на аутоимунни заболявания. За около една година нормалният толеранс се възстановява. Послеродовият тиреодит (ПРТ) е най-често срещаното аутоимунно тиреоидно заболяване в първата година след раждането. Изявява се с преходна тиреотоксикозата и диференциалната диагноза включва най-вече Базедова болест (ББ). Разграничаването на двете заболявания се основава на хормонални, имунологични, ехографски и клинични признаци. Съчетанието на двете заболявания е рядко и протича с необичайна хормонална динамика.

Представяме 30-годишна пациентка, която отключва тиреотоксикоза пет месеца след раждане. Тиреотоксикозата отзвучава бързо с преход към хипотиреодизъм, но се съпътства от нарастване както на анти-тиреопероксидазните, така и на анти-TSH-рецепторните антитела (TSH-R-Ab). Един месец по-късно се разгръща хипертиреодизъм с персистиране на TSH-R-Ab, който бавно стихва спонтанно в следващите шест месеца. Фазите на преходна тиреотоксикоза и хипотиреодизъм са характерни за ПРТ. Позитивните TSH-R-Ab са патогномонични за ББ. В литературата има описани случаи на деструктивен тиреодит с последваща ББ, като най-вероятно механизмът е свързан с експозиция на антигени във фазата на деструкция и отключване на аутоимунен хипертиреодизъм при предразположени лица.

**В заключение**, ББ, провокирана от деструктивен тиреодит, особено в послеродовия период са редки. Внимателният анализ на наличните данни и подходящи изследвания са ключови за правилната диагноза. Поведението би следвало да се определя от тежестта на ББ.

**Ключови думи:** Базедова болест, послеродов тиреодит, тиреотоксикоза, аутоимунен хипертиреодизъм

## Въведение

Първата година след раждането е критичен период за изява, обостряне или рецидив на аутоимунни тиреоидни заболявания (АТЗ) – Базедова болест (ББ), тиреоидит на Хашимото (ТХ) и послеродов тиреоидит (ПРТ). Причините за аутоимунна тиреоидна дисфункция в послеродовия период са в имунната „реконституция“, която последва физиологичната имунна супресия по време на бременността (1). Настъпва превключване на имунния отговор от Т<sub>2</sub> към Т<sub>1</sub> и създаване на условия за аутоагресивна имунна реакция като възможни причини са хормоналните промени, рязкото намаляване на алоантигените на плода, микрохимеризма от бременността и вероятно други (2).

Послеродовият тиреоидит е най-често срещаната проява на АТЗ в този период. Той представлява неболезнен деструктивен тиреоидит, дефиниран като новопоявила се преходна тиреоидна дисфункция в първата година след раждане при жени с еутиреоидна функция до момента. Честотата на заболяването варира в широки граници според изследваната популация и използвани критерии – между 6,6% и 11% сред неподбрани жени, а сред жени със захарен диабет тип 1 – към 20% (3). Същите автори установяват средна честота на ПРТ сред жени с предхождащ аутоимунен тиреоидит около 43%, а при тези с фамилен анамнез за АТЗ – 22%. Има данни за увеличаване на честотата в някои популации през последните 20 г. (4). Фактори, асоциирани с по-висок риск от ПРТ са новооткрит или известен хипотиреоидизъм, позитивни анти-тиреоидни антитела или ехографски белези за АТЗ през първия триместър на бременността, както и запазен функционален паренхим (5, 6, 7, 8). Заболяването обичайно протича с бифазен ход с начална тиреотоксикоза, дължаща се на освобождаване на тиреоидни хормони от разкъсаните фоликули, последвана от хипотиреоидна фаза с постепенно възстановяване на еутиреоидно състояние. Клиничната картина може обаче да включва единствено преходен хипотиреоидизъм или преходна тиреотоксикоза. Най-често ПРТ остава безсимптомен и медикаментозно лечение се налага само при клинично значими симптоми (9). В тиреотоксичната фаза не е показано тиреостатично лечение, но симптомите могат да бъдат контролирани с бета-блокери. При жени с явен хипотиреоидизъм се пристъпва към заместително лечение с левотироксин, с преоценка на нуждата от про-

дължаване на лечението след 6-12 месеца.

Базедовата болест в постпарталния период е значително по-рядка, като съотношението спрямо честотата на ПРТ в различните публикувани проучвания варира в много широки граници между 1:6 и 1:119 (10). Някои по-ранни проучвания показват, че при 45-75% от жените с ББ в репродуктивна възраст заболяването се изявява в постпарталния период (3). По-късни изследвания след 2005 г. не потвърждават тези заключения и отхвърлят хипотезата, че бременността е основен рисков фактор за ББ (11). Въпреки това, връзка между ББ и бременности при жени между 20- и 40-годишна възраст има, независимо дали заболяването се изявява в непосредствения постпартален период или по-късно (10). При някои от пациентките с ББ в постпарталния период се отключва първи епизод на заболяването, а при други – рецидив след постигната ремисия. При пациентките с известна ББ по време на бременността обикновено се постига клинична ремисия на заболяването, с намаляване и спиране на тиреостатичната терапия в последния триместър на бременността при около 20-30% от пациентките с активна ББ (12). Nakagawa и сътр. демонстрират, че продължителното лечение с ниски дози тиреостатици по време на бременността намалява риска от обостряне на хипертиреоидизма в постпарталния период (13). Rodondi M и сътр. сравняват честотата на постигната ремисия на ББ след рецидив в постпарталния период и при такива без скорошно раждане (14). Те откриват, че рецидивите в постпарталния период се овладяват с по-ниска доза тиреостатик и ремисия се достига в 79% от случаите срещу само 32% при жените, които не са в постпартален период. Препоръките на АТА за диагностика и поведение при тиреоидни заболявания по време на бременността и в постпарталния период от 2017 г. включват проследяване на тиреоидната функция както при жени с активна ББ, така и такива с анамнез за прекаран преходен епизод на заболяването.

Разграничаването на ББ и ПРТ изисква внимателна оценка на имунологичния статус и ехографски преглед. Наличието на позитивни антитела срещу рецептора на тиреостимулация хормон (TSH-R-Ab) е високоспецифично и високочувствително за Базедова болест, докато анти-тиреоглобулиновите антитела (Anti-Tg) и анти-тиреопероксидазните антитела (Anti-TPO) могат да се позитивират и при двете състояния. Ехографското изследване показва дифузно намаление на ехогенността,

както и силно повишен кръвоток на тиреоидния паренхим при ББ, докато при пациентките с ПРТ се установява нормална или намалена васкуларизация на жлезата. Важна особеност за различаване на двете състояния е времето на изява. В ранния послеродов период (2-6 месеца след раждането), на базата на деструкцията на тиреоидните клетки и бързото освобождаване на тиреоидните хормони, се изявява тиреотоксичната фаза на ПРТ. Клиничните прояви на хипертиреозидизма при ББ настъпват по-късно, обичайно около и след шести месец след раждането.

### Представяне на случая

#### Лабораторни изследвания

Пациентката е на 30 години. Периодът на наблюдение обхваща месеците януари до ноември. През януари 2025 г., пет месеца след нормално протекла бременност и раждане, се установява потиснат тиреостимулиращ хормон (ТСХ) с повишени периферни хормони (Фиг. 1). Измерени са позитивни Anti-TPO и негативни Anti-Tg. Две седмици по-късно изследванията са повторени и се установява нормализиране на FT<sub>3</sub> и FT<sub>4</sub> и нарастване на Anti-TPO над горния аналитичен праг на използвания метод и на Anti-Tg антитела в рамките на референтния интервал. Тогава са измерени и силно позитивни TSH-R-Ab (Фиг. 2).

Половин месец по-късно хормоналните показатели съответстват на изявен хипотиреозидизъм с нисък FT<sub>4</sub> и нормален FT<sub>3</sub>, а TSH-R-Ab нарастват допълнително. Лечение не е предприето и след около месец ТСХ се нормализира. След още един месец се установява хипертиреозидна конституция с недоволим ТСХ и повишен FT<sub>3</sub> и е предложено тиреостатично лечение, което пациентката отказва. През следващите пет месеца до м. октомври 2025 г. се наблюдава постепенно спадане до нормализиране на FT<sub>3</sub> и FT<sub>4</sub> и паралелно с тях – намаляване на TSH-R-Ab (Фиг. 2).

#### История и клинични прояви

Пациентката съобщава за немотивирана редуция на около 8 кг телесна маса на фона на засилен апетит, проявили се в месеците с изявен хипертиреозидизъм. През този период е имала тахикардия с 30-40 удара в минута над обичайните стойности на пулсовата честота, постоянно чувство на треперене и нестабилност. Оплакванията са отзвучали през последните месеци.

Пациентката няма история за заболяване

на щитовидната жлеза. Има предходна бременност, през която не е установявано нарушение на тиреоидната функция. Между първи и втори триместър на последната бременност е измерен ТСХ 4.6 mIU/l с гранични Anti-TPO и е включено лечение с 25 мкг левотироксин, прекратено в 32 г.с. Няма анамнестични или документални данни за съпътстващи заболявания, нито за прием на други медикаменти.

Пациентката е фамилно обременена с аутоимунна тиреоидна болест – майка и сестра са с тиреоидит на Хашимото и хипотиреозидизъм и приемат заместително лечение.

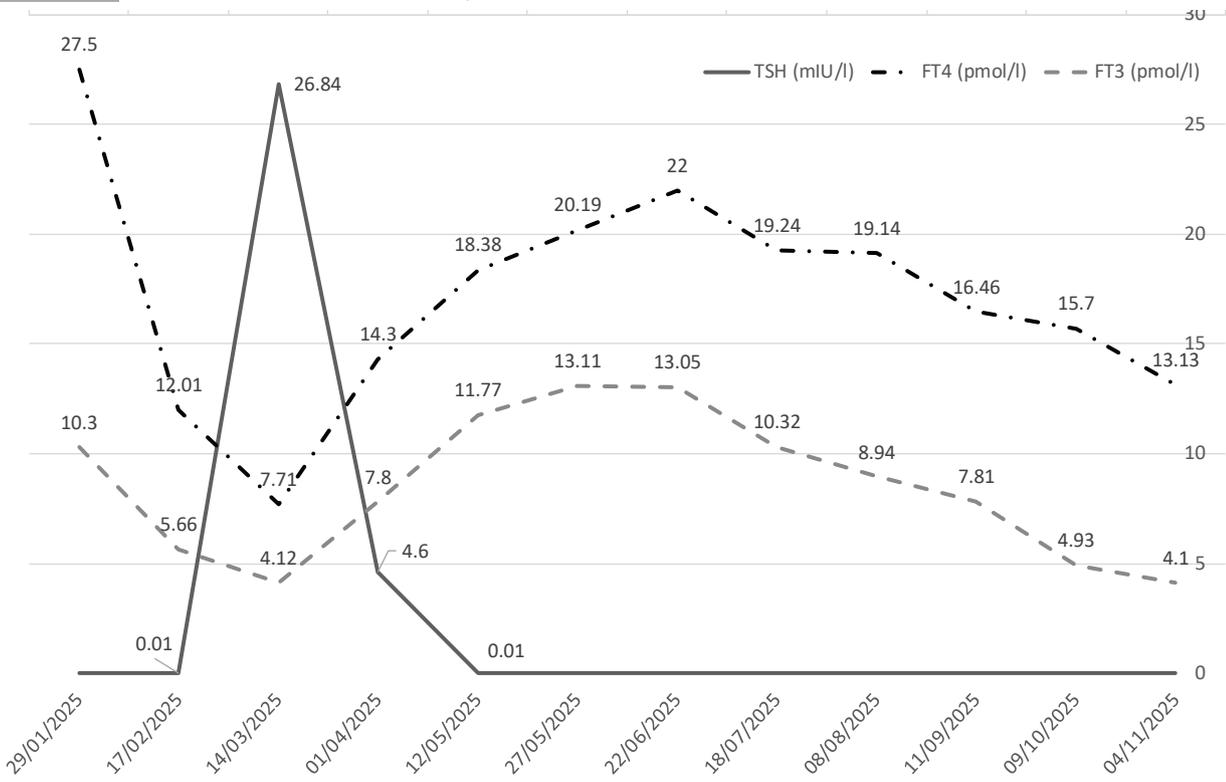
При първия преглед през м. февруари 2025 г. няма клинични белези на тиреоидна дисфункция. Ехографският преглед показва нормални размери на двата дяла, променена форма, нехомогенна, I ст. хипоехогенна структура и увеличен кръвоток. При втория преглед през м. ноември 2025 г. се наблюдава дискретна хипоехогенност на паренхимата и нормализиране на кръвотока.

### Обсъждане

Случаят, който представяме, е интересен поради нехарактерното начало на заболяването и поради възможността да се проследи естественият му ход. Заболяването видно започва с тиреотоксична фаза и позитивни anti-TPO антитела, последвана от хипотиреозидна, което е характерно за деструктивните аутоимунни тиреоидити, какъвто е послеродовият. Позитивиранието на TSH-R-Ab и последващият хипертиреозидизъм са характерни за ББ. Т.е. наблюдава се „двойственост“ в протичането на заболяването.

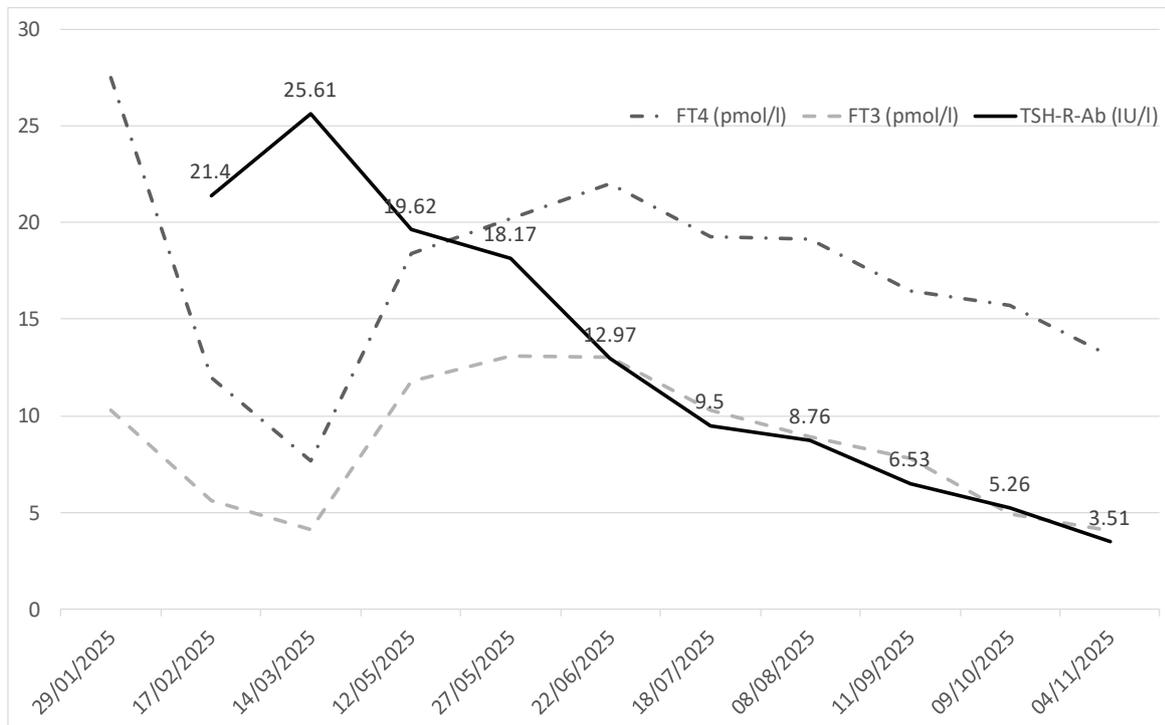
Послеродовият тиреоидит е най-честото разстройство във функцията на щитовидната жлеза в периода след раждането. Диференциалната диагноза задължава на първо място да се изключат рецидив или начало на ББ, тъй като прогнозата и поведението при тези две състояния са различни (9). За разграничаване на двете заболявания могат да послужат времето на изява, антителният профил, съотношението на FT<sub>3</sub> и FT<sub>4</sub>, ехографските промени в щитовидната жлеза и естественият ход на заболяването. Много висока чувствителност и специфичност за разграничаване на ББ от деструктивен тиреоидит предлага радиоизотопното изследване с <sup>99m</sup>Tc-пертехнетат или радиоактивен йод, тъй като поглъщането на радиофармацевтика при ББ е повишено, а при послеродов тиреоидит е намалено до липсващо (15). Този метод обаче не може да се използва във всички случаи, тъй като е противопоказан при кърмене.

**Фигура 1.** Измерени нива на TSH, FT<sub>3</sub>, FT<sub>4</sub> в хода на проследяването.



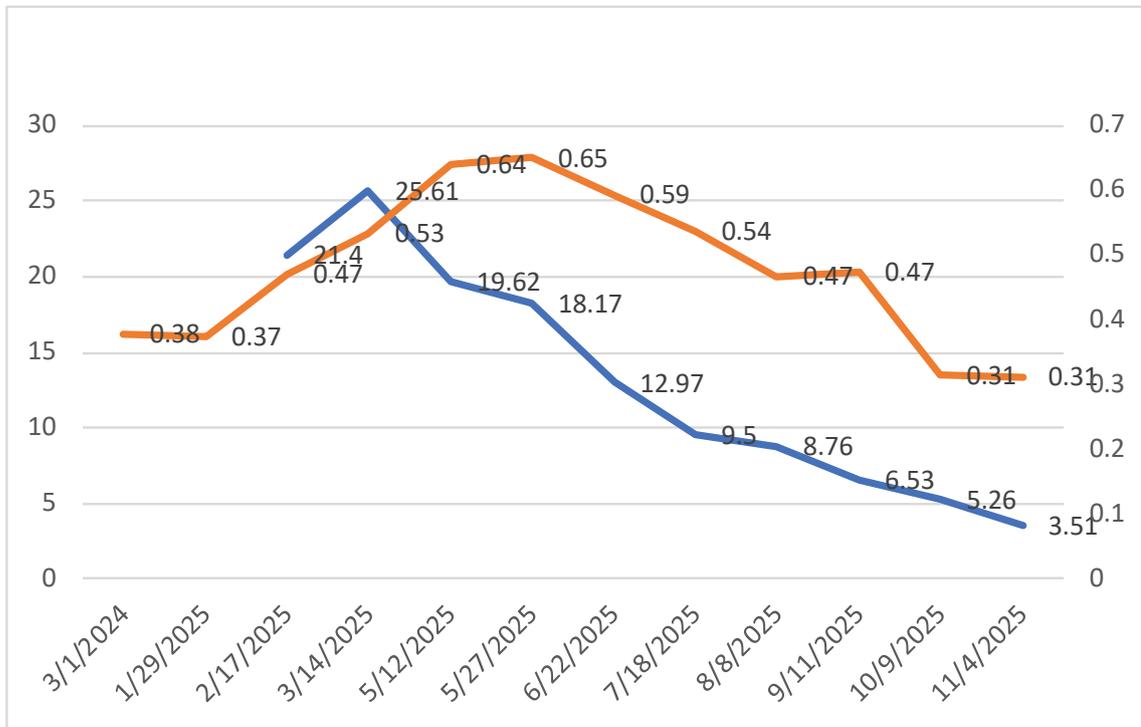
Референтни граници: TSH – 0.35-4.94 mIU/l; FT<sub>3</sub> – 2.4-6.0 pmol/l; FT<sub>4</sub> – 9.0-19.05 pmol/l.

**Фигура 2.** Крива на нивата на TSH-R-Ab и FT<sub>3</sub>, FT<sub>4</sub>.



Референтни граници: TSH-R-Ab – 0-3.1 IU/l; FT<sub>3</sub> – 2.4-6.0 pmol/l; FT<sub>4</sub> – 9.0-19.05 pmol/l.

**Фигура 3.** Съотношение FT<sub>3</sub>/FT<sub>4</sub> (в pmol/l) и нива на TSH-R-Ab.



TSH-R-Ab са представени на лявата ординатна ос, а съотношението FT<sub>3</sub>/FT<sub>4</sub> – на дясната. Референтни граници: TSH-R-Ab – 0-3.1 IU/l.

Заболяването при нашата пациентка е установено между четвърти и пети месец от раждането. Вероятността за ПРТ намалява с времето след третия месец от раждането, но изява е възможна до края на първата година. Първа изява на базедова болест след раждане по-често настъпва след шестия месец поради времето, необходимо за активизиране на имунен отговор, водещо до постепенно покачване на секрецията на TSH-R-Ab, а оттам и стимулацията на хормонопродукцията в щитовидната жлеза (16). Припокриването между тези срокове обаче е значително, така че времето на поява на тиреотоксикоза не може да служи самостоятелно като диагностичен критерий.

Съотношението между FT<sub>3</sub> и FT<sub>4</sub> се препоръчва от много автори и се използва в клиничната практика за разграничаване на деструктивна тиреотоксикоза от хипертиреозидизъм (17). При измерване на нивата на FT<sub>3</sub> и FT<sub>4</sub> в pmol/l граничното съотношение е 0.3. Съотношението на FT<sub>3</sub>/FT<sub>4</sub> при нашата пациентка в началото и в хода на заболяването може досега да се види на Фигура 3. Три неща правят впечатле-

ние. Първото е слабо повишеното съотношение при откриване на тиреотоксичната констелация, което не позволява категорично да се изключи ББ и се подкрепя от значително увеличаване на кръвния поток на щитовидната жлеза. Второто е сходното съотношение по време на бременността, което вероятно е резултат от икономията на тиреоидните хормони, а не на патологична хормонална продукция. Третото е нарастването на съотношението през фазата на хипотиреозидизъм през м. март – най-вероятно продукт на активизиране на дејодиназа 2. Във фазата на хипертиреозидизъм съотношението е двукратно по-високо и със стихване на активността на заболяването спада до нормални нива.

TSH-R-Ab са патогномонични за разграничаването на аутоимунния хипертиреозидизъм на ББ от други видове тиреотоксикоза. Изследване на TSH-R-Ab беше препоръчано при нашата пациентка при първото установяване на тиреотоксична констелация. Първото измерване беше направено две седмици по-късно, на фона на нормални периферни хормони и по

тази причина беше препоръчано по-нататъшно наблюдение, въпреки категорично патологичното ниво на антителата. Освен при ББ, TSH-R-Ab могат да се наблюдават при малък процент от пациентите с тиреоидит на Хашимото, най-често такива с атрофичен вариант на заболяването. За разлика от случаите с ББ, при която доминират рецептор-стимулиращи антитела, при атрофичния тиреоидит преобладават антителата, инхибиращи свързването на ТСХ и активирането на рецептора. Обичайно използваните комерсиални радиоимунологични методи за измерване на TSH-R-Ab не могат да разграничат различните типове антитела.

От *Фигура 3* може да се види паралелният ход на нивото на TSH-R-Ab и  $FT_3/FT_4$ , т.е. антителата при нашата пациентка съответстват на хормоналния хипертиреозидизъм, но пиковите на кривите се разминават. Пикът на  $FT_3/FT_4$  и на  $FT_3$  следва пика на TSH-R-Ab с близо три месеца като корелацията между двете променливи е значима (ранков анализ на Wilcoxon,  $p=0.005$ ). Подобна зависимост се описва и от други автори в по-големи проучвания (18). Не винаги измереното ниво на антителата корелира с тежестта на хипертиреозидизма, тъй като стимулацията на хормонопродукцията вероятно зависи от антителата, секретирани от интратиреоидните лимфоцити и циркулиращите нива не отговарят на локалната антителна продукция (19). Трябва да се има предвид, че при един и същи индивид във времето настъпват както количествени, така и качествени промени в секретираните антитела и това е фактор за „превключване“ на функцията при ББ с възможен преход към хипотиреоидизъм.

Ехографското изследване заема все по-централно място в диагностиката на дифузните заболявания на щитовидната жлеза през последните години. Докато ехогенността може да бъде намалена и структурата нехомогенна и при двете заболявания, за ПРТ в тиреотоксична фаза е по-характерен намаленият кръвоток, а при ББ кръвотокът типично е значително увеличен. Това позволява качествената оценка и количественото измерване на някои показатели на кръвотока (пикова систолна скорост в тиреоидните артерии) да се включва в комплекса от критерии за разграничаване на деструктивна тиреотоксикоза от автоимунен хипертиреозидизъм (20). Ехографският преглед при нашата пациентка в началото на заболяването показва значимо повишен кръвоток, който спадна до нормален по време на контролния преглед девет месеца по-късно.

Доколкото ни е известно, динамика в хормоналните нива, подобна на описаната в нашия случай, с последваща спонтанна ремисия на хипертиреозидизма, е докладвана до момента от малко колективи (21). Nagai Y и сътр. интерпретират случая като безболков тиреоидит, който е отключил ББ. Резултатите от ретроспективно проучване на голяма група пациенти с безболков тиреоидит показват честота на новооткрита или рецидивна ББ след тиреоидита около 2% (22). Интервалът между епизода на тиреоидит и поставяне на диагнозата ББ е много широк и всички изследвани лица са били с негативни TSH-R-Ab и ниска каптация на радиоидог. Позитивни TSH-R-Ab са описани и в хода на подостър тиреоидит с последващо развитие на ББ (23, 24). Motani N и сътр. проследяват група жени с тиреотоксикоза в послеродовия период и откриват при част от тях ниска радиоидокаптация при откриване на заболяването и нарастване в хода на проследяването (25). Механизмите за асоциацията на деструктивен тиреоидит – послеродов или друг тип – с ББ могат да са различни. На първо място деструкцията води до излив на тиреоидни антигени, които биват разпознавани от имунната система и индуцират отговор. Активирането на имунната система в послеродовия период може да улесни този процес при предразположени индивиди. На второ място, не може да се изключи едновременно отключване на две относително независими автоимунни заболявания поради разнообразието от активирани Т-лимфоцитни класове.

Нелекуваната ББ е свързана с редица усложнения като сърдечна недостатъчност и ритъмни нарушения, нарушения в хемопоезата, тежко нарушаване на качеството на живот. По тази причина стандартната клинична практика и лекарска етика изискват заболяването да бъде лекувано. При приблизително половината (30-70%) от пациентите с първи епизод на заболяването може да настъпи ремисия в хода на тиреостатично лечение (26). Дългосрочната прогноза на пациентите, при които е постигната ремисия, е добра, с вероятност за хипотиреоидизъм при част от тях. Естественият ход на ББ не е изследван пространно, включително в постпарталния период. Най-често докладваните случаи описват усложнения от заболяването, но има и единични съобщения за спонтанна ремисия или преход в хипотиреоидизъм (27, 28). Отказът от лечение на нашата пациентка дава възможност да се проследи естественият ход на заболяването. По времето на втория преглед

тя е клинично и хормонално еутиреоидна и с прогресивно спадащи антитела за разлика от други случаи, в които ремисията се дължи на нарастване на инхибиращите антитела (29). Добри прогностични белези за ремисия в нашия случай са липсата на струма, умереният хипертиреозизъм със слабо нарастване на  $FT_4$ , фактът, че пациентката не пуши и бързото спадане на антителата. Значението на тези фактори обаче се отнася за вероятността за постигане на ремисия с тиреостатично лечение. Би следвало проследяването да продължи, тъй като по-нататъшният ход на заболяването може да бъде различен и не може да се предвиди.

#### **Заклучение**

Представяме рядък случай на първи епизод на ББ, започнал в послеродовия период. За-

боляването се предшества от преходна тиреотоксикоза и хипотиреозизъм, поради което допускаме, че най-вероятно се отнася за съчетание на ПРТ и ББ, като не може да се изключи причинно-следствена връзка между двете заболявания. Такива съчетания не са чести и представляват диференциално-диагностична трудност поради наличието едновременно на белези на двете заболявания – позитивни антитела и повишен кръвоток на щитовидната жлеза, характерни за ББ, и фазово протичане, характерно за ПРТ. Доброто познаване на заболяванията, използването на всички налични диагностични средства и проследяването във времето биха помогнали за взимане на правилно терапевтично решение. Благоприятният ход на заболяването в този случай е по-скоро изключение, отколкото правило и ББ следва да бъде лекувана.

**[www.endotext.org](http://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

## **A New-onset Graves' Disease Presented After Postpartum Thyroiditis – a Case Report and Review of the Literature.**

**Shinkov, Alexander D., Petrova, Daniela P.**

Department of Endocrinology, Medical Faculty,  
Medical University – Sofia

---

**Address for correspondence:**  
**Assoc. prof. Alexander Shinkov,**  
USHATE „Acad. Ivan Penchev“  
2, Zdrave Str., Sofia 1431  
shinkovs@abv.bg

*Submitted:* 25.11.2025  
*Revised* 02.12.2025  
*Accepted:* 03.12.2025

### **Abstract**

Pregnancy is a period of immune tolerance, characterized by a predominantly Th2 immune response. During this time, the maternal immune system must accept the foreign genetic material carried by the fetus. After childbirth, immune tolerance is lost, and the immune response returns to a Th1 type, which is associated with relapses, exacerbations, or new onset of autoimmune diseases. Normal immune tolerance is restored after about one year. Postpartum thyroiditis (PPT) is the most common autoimmune thyroid disease in the first year after delivery. It manifests as transient thyrotoxicosis, and the differential diagnosis primarily includes Graves' disease (GD). Differentiation between the two conditions is based on hormonal, immunological, ultrasound, and clinical signs. The combination of both diseases is rare and proceeds with unusual hormonal dynamics.

We present a 30-year-old female patient who developed thyrotoxicosis five months postpartum. The thyrotoxicosis resolved quickly, progressing to hypothyroidism, but was accompanied by an increase in both anti-thyroid peroxidase and anti-TSH-receptor antibodies (TSH-R-Ab). One month later, hyperthyroidism developed with persistent TSH-R-Ab, which slowly subsided spontaneously over the next six months. Phases of transient thyrotoxicosis and hypothyroidism are characteristic of PPT. Positive TSH-R-Ab are pathognomonic for GD. The literature describes cases of destructive thyroiditis followed by GD, most likely due to a mechanism involving antigen exposure during the destructive phase and the triggering of autoimmune hyperthyroidism in predisposed individuals.

**In conclusion,** GD provoked by destructive thyroiditis, especially in the postpartum period, is rare. Careful analysis of available data and appropriate investigations are crucial for accurate diagnosis. Management should be determined by the severity of GD.

---

**Key word:** Graves' disease, postpartum thyroiditis, thyrotoxicosis, autoimmune hyperthyroidism

## Introduction

The first year after childbirth is a critical period for the onset, exacerbation, or relapse of autoimmune thyroid diseases (ATDs) – Graves' disease (GD), Hashimoto's thyroiditis (HT), and postpartum thyroiditis (PPT). The causes of autoimmune thyroid dysfunction in the postpartum period lie in immune „reconstitution“ following physiological immune suppression during pregnancy (1). There is a switch in the immune response from Th2 to Th1, creating conditions for an autoaggressive immune reaction, with the possible causes being the hormonal changes, the sharp decrease in fetal alloantigens, microchimerism from pregnancy, and possibly others (2).

Postpartum thyroiditis is the most common manifestation of ATD during this period. It is a painless destructive thyroiditis, defined as new-onset transient thyroid dysfunction within the first year after childbirth in women with euthyroid function prior to that. The incidence of the disease varies widely depending on the studied population and criteria used – between 6.6% and 11% among unselected women, and around 20% among women with type 1 diabetes mellitus (3). The average incidence of PPT among women with previous autoimmune thyroiditis is about 43%, and in those with a family history of ATD – 22%. There are data suggesting an increasing incidence in some populations over the last 20 years (4). Factors associated with a higher risk of PPT include new-onset or known hypothyroidism, positive antithyroid antibodies, or ultrasound signs of ATD in the first trimester of pregnancy, as well as preserved functional parenchyma (5, 6, 7, 8). The disease usually follows a biphasic course with initial thyrotoxicosis due to the release of thyroid hormones from the ruptured follicles, followed by a hypothyroid phase with gradual restoration of euthyroidism. The clinical presentation might include only transient hypothyroidism or transient thyrotoxicosis. Most often, PPT remains asymptomatic, and medication is only necessary for clinically significant symptoms (9). Antithyroid treatment is not indicated in the thyrotoxic phase, but symptoms can be controlled with beta-blockers. In women with overt hypothyroidism, levothyroxine replacement therapy is initiated, with reassessment of the need for continued treatment after 6-12 months.

GD in the postpartum period is significantly rarer, with the ratio to PPT incidence in various published studies varying widely between 1:6 and 1:119 (10). Some earlier studies showed that in 45-75% of women with GD of reproductive age, the disease manifested in the postpartum period (3). Later studies after 2005 do not confirm these conclusions and

reject the hypothesis that pregnancy is a major risk factor for GD (11). Nevertheless, there is a link between GD and pregnancy in women aged 20-40, regardless of whether the disease manifests in the immediate postpartum period or later (10). In some GD patients in the postpartum period, a first episode of the disease is triggered, while in others – a relapse after achieving remission. In patients with known GD during pregnancy, clinical remission of the disease is usually achieved, with a reduction and cessation of antithyroid therapy in the last trimester of pregnancy in about 20-30% of patients with active GD (12). Nakagawa et al. demonstrated that prolonged low-dose antithyroid treatment during pregnancy reduced the risk of hyperthyroidism exacerbation in the postpartum period (13). Rodondi M et al. compared the rate of GD remission after relapse in the postpartum period versus those without recent delivery (14). They found that postpartum relapses were managed with lower dose antithyroid medication and remission was achieved in 79% of cases versus only 32% in women not in the postpartum period. The 2017 ATA guidelines for diagnosis and management of thyroid diseases during pregnancy and in the postpartum period include monitoring thyroid function in women with active GD and in those with a history of a previous episode of the disease.

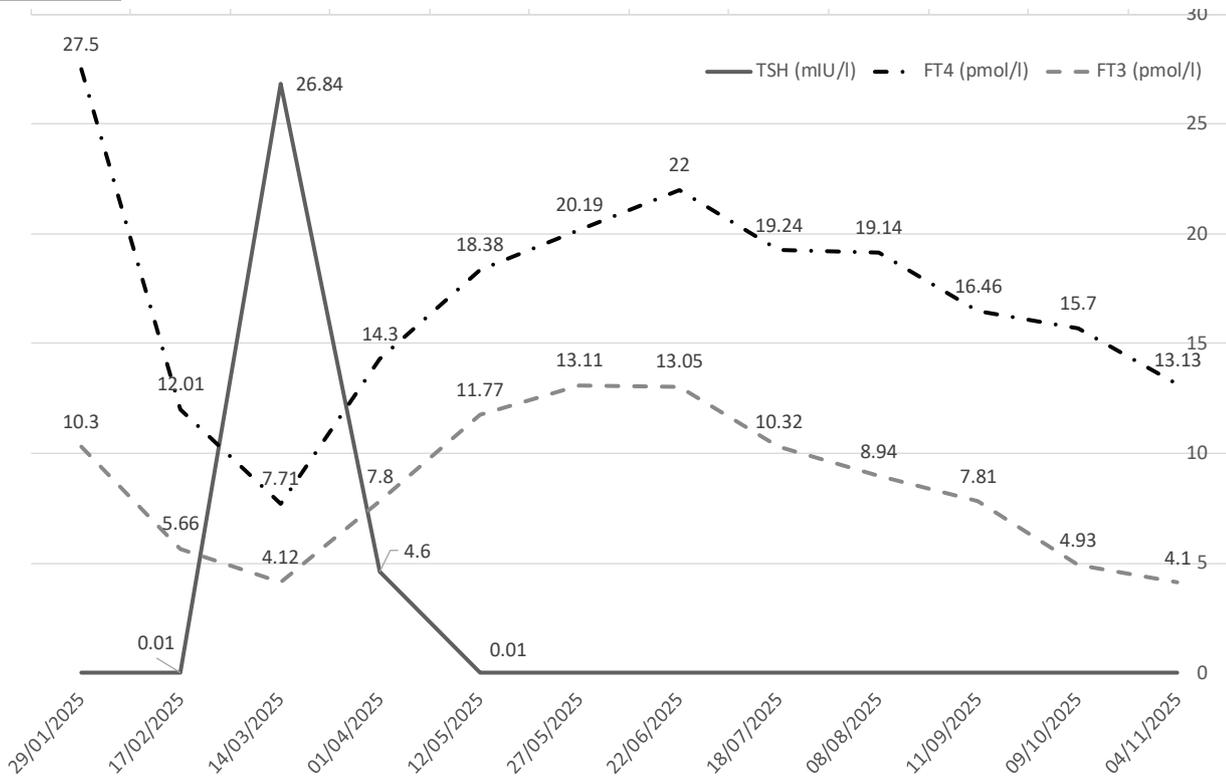
Distinguishing between GD and PPT requires the careful assessment of the immunological status and ultrasound examination. The presence of positive thyrotropin-receptor antibodies (TSH-R-Ab) is highly specific and sensitive for GD, while anti-thyroglobulin antibodies (Anti-Tg) and anti-thyroid peroxidase antibodies (Anti-TPO) can be positive in both conditions. A diffuse hypoechogenicity and significantly increased blood flow in the thyroid parenchyma are typical ultrasound features of GD. A normal or reduced vascularity is found in patients with postpartum thyroiditis. The time of onset might be an additional feature for differentiating the two conditions with the thyrotoxic phase of postpartum thyroiditis manifesting usually earlier than the hyperthyroidism in GD, which rarely occurs before the fourth to sixth month after delivery.

## Case Presentation

### *Laboratory findings*

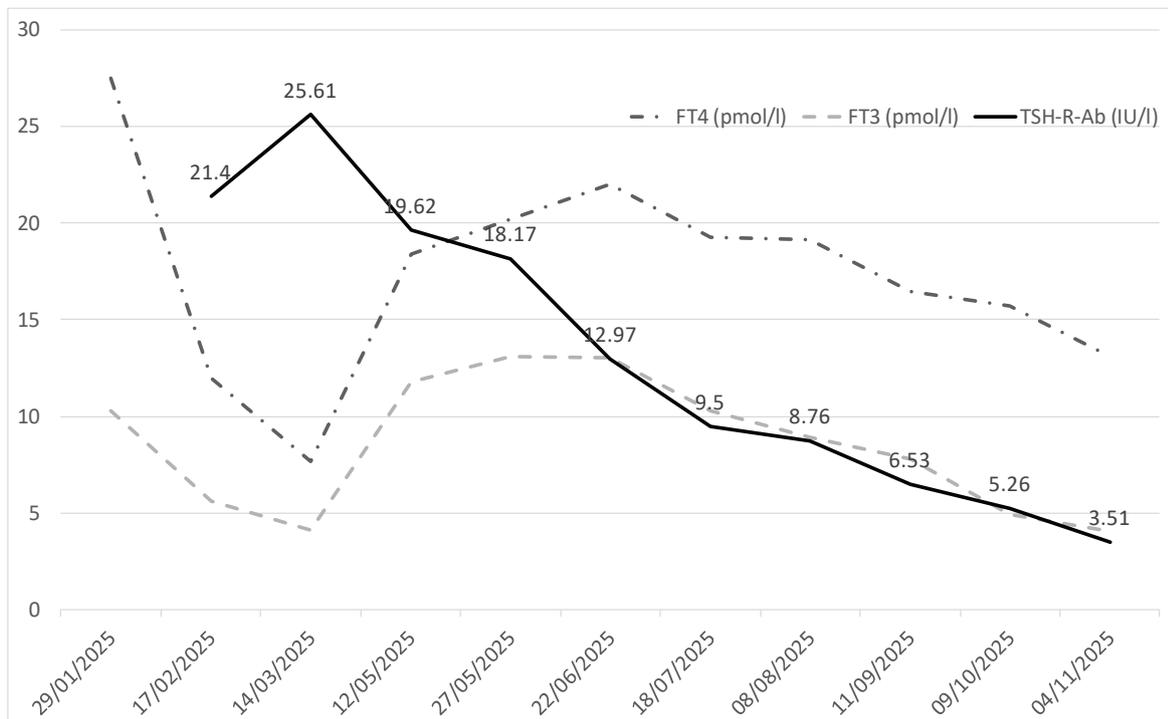
The patient is 30 years old. The observation period covers the months from January to November. In January 2025, five months after a normally progressing pregnancy and delivery, suppressed thyroid-stimulating hormone (TSH) with elevated peripheral hormones was found (*Fig. 1*). Positive Anti-TPO and negative Anti-Tg were measured. Two weeks later, the tests were repeated, and FT<sub>3</sub> and FT<sub>4</sub> had

**Figure 1.** Levels of TSH, FT<sub>3</sub>, FT<sub>4</sub> during follow-up.



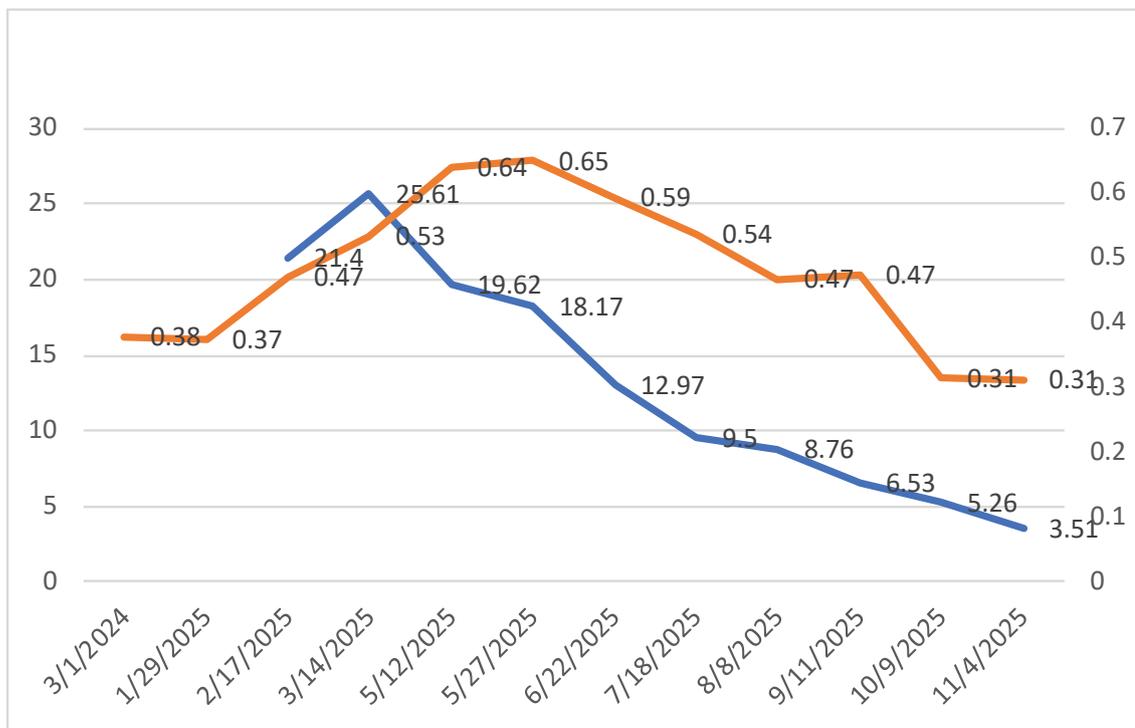
Reference ranges: TSH – 0.35-4.94 mIU/l; FT<sub>3</sub> – 2.4-6.0 pmol/l; FT<sub>4</sub> – 9.0-19.05 pmol/l.

**Figure 2.** Curve of TSH-R-Ab and FT<sub>3</sub>, FT<sub>4</sub> levels.



Reference ranges: TSH-R-Ab – 0-3.1 IU/l; FT<sub>3</sub> – 2.4-6.0 pmol/l; FT<sub>4</sub> – 9.0-19.05 pmol/l.

Figure 3. FT<sub>3</sub>/FT<sub>4</sub> ratio (in pmol/l) and TSH-R-Ab levels.



TSH-R-Ab is shown on the left ordinate axis, and the FT<sub>3</sub>/FT<sub>4</sub> ratio is shown on the right. Reference ranges: TSH-R-Ab – 0-3.1 IU/l.

returned to normal, Anti-TPO increased above the upper analytical threshold of the method used, and anti-thyroglobulin antibodies were within the reference range. Highly positive TSH-receptor antibodies (TSH-R-Ab) were then also measured (Fig. 2).

Half a month later, hormonal parameters corresponded to overt hypothyroidism with low FT<sub>4</sub>, normal FT<sub>3</sub> and high TSH. TSH-R-Ab had increased further. No treatment was initiated, and after about a month, TSH was in the reference range. After another month, hyperthyroidism was diagnosed with undetectable TSH and elevated FT<sub>3</sub>. Antithyroid treatment was offered, which the patient declined. Over the next five months until October 2025, a gradual decrease of FT<sub>3</sub> and FT<sub>4</sub> to the normal was observed, and TSH-R-Ab decreased parallelly (Fig. 2).

### Clinical Presentation

The patient reported an unmotivated weight loss of about 8 kg, along with increased appetite, during the months with overt hyperthyroidism. During this period, she experienced tachycardia with 30-40 beats per minute above her usual heart rate, a con-

stant feeling of tremor and instability. The symptoms subsided and fully disappeared in the recent months.

The patient had no history of thyroid disease. She had a previous pregnancy during which no thyroid dysfunction was found and regular thyroid function tests were performed. Between the first and second trimesters of her last pregnancy, TSH was measured at 4,6 mIU/l with borderline Anti-TPO, and treatment with 25 mcg levothyroxine was initiated, discontinued at 32 weeks of gestation. There is no history or documentary data for co-morbidities or intake of other medications. The patient has a family history of autoimmune thyroid disease – her mother and sister have Hashimoto's thyroiditis and hypothyroidism and are on replacement therapy.

At the first examination in February 2025, there were no clinical signs of thyroid dysfunction. Ultrasound thyroid examination showed normal sizes of both lobes, altered shape, heterogeneous, grade I hypoechoic structure, and increased blood flow. At the second examination in November, discrete hypoechogenicity of the parenchyma and a normal blood flow were observed.

## Discussion

The case we present is interesting due to the atypical onset of the disease and the opportunity to observe its natural course. The disease evidently started with a thyrotoxic phase and positive anti-TPO antibodies, followed by a hypothyroid phase, which is characteristic of destructive autoimmune thyroiditis, such as postpartum thyroiditis. The positive TSH-R-Ab and subsequent hyperthyroidism are characteristic of GD. That is, a „duality“ in the course of the disease was observed.

PPT is the most common thyroid dysfunction in the year after delivery. The differential diagnosis primarily requires ruling out relapse or onset of GD, as the prognosis and management of these two conditions differ (9). The time of onset, antibody profile,  $FT_3$  to  $FT_4$  ratio, ultrasound changes in the thyroid gland, and the natural course of the disease can help differentiate the two conditions.  $^{99m}Tc$ -pertechnetate or radioactive iodine uptake offers very high sensitivity and specificity for differentiating GD from destructive thyroiditis, as the uptake in Graves' disease is increased, while in postpartum thyroiditis it is reduced or absent (15). However, this method cannot be used in all cases, as it is contraindicated during breastfeeding.

The disease in our patient was diagnosed between the fourth and fifth months postpartum. The likelihood of PPT decreases with time after the third month postpartum, but manifestation is possible until the end of the first year. A first presentation of Graves' disease after delivery more often occurs after the sixth month due to the time required for immune response activation, leading to a gradual increase in TSH-R-Ab secretion, and subsequently stimulation of thyroid hormone production (16). However, the overlap between these timelines is significant, so the time of thyrotoxicosis onset cannot serve as an independent diagnostic criterion.

The ratio between  $FT_3$  and  $FT_4$  is recommended by many authors and is used in the clinical practice to differentiate destructive thyrotoxicosis from hyperthyroidism (17). When measuring  $FT_3$  and  $FT_4$  levels in pmol/l, the cut-off ratio is 0.3. The  $FT_3/FT_4$  ratio in our patient at the beginning and during the course of the disease can be seen in *Figure 3*. Three things are noteworthy. The first is the slightly elevated ratio upon discovery of the thyrotoxicosis, which does not let us rule out GD and is supported by the significantly increased blood flow of the thyroid gland. The second is the comparable ratio during pregnancy, which is probably a result of the thyroid hormone economy, not of a pathological hormonal production. The third is the increase in the ratio during the

hypothyroid phase in March – most likely a product of a deiodinase 2 induction. In the hyperthyroid phase, the ratio is twice as high and decreases to normal with the subsiding of the disease activity.

TSH-R-Ab are pathognomonic for differentiating the autoimmune hyperthyroidism of GD from other types of thyrotoxicosis. TSH-R-Ab testing was recommended for our patient at the first detection of a thyrotoxicosis. The first measurement was performed two weeks later, against a background of normal peripheral hormones, and for this reason, further monitoring was recommended, despite the unequivocally pathological level of the TSH-receptor antibodies. Besides GD, positive TSH-R-Ab can be observed in a small percentage of patients with Hashimoto's thyroiditis, most often those with an atrophic variant of the disease. Unlike GD hyperthyroidism, where receptor-stimulating antibodies dominate, in atrophic thyroiditis, antibodies inhibiting TSH binding and receptor activation prevail. Commonly used commercial radioimmunological methods for measuring TSH-R-Ab cannot distinguish between the different types of antibodies.

The parallel course of TSH-R-Ab levels and  $FT_3/FT_4$  can be seen in *Figure 3*, i.e., the antibodies in our patient corresponded to the hormonal hyperthyroidism, but the peaks of the two curves did not overlap. The peak of  $FT_3/FT_4$  and  $FT_3$  followed the TSH-R-Ab peak with a lag of almost three months. The correlation between the two variables was significant (Wilcoxon rank analysis,  $p=0.005$ ). A similar dependence is described by other authors in larger studies (18). The level of antibodies does not always correlate with the severity of the hyperthyroidism, as hormone production stimulation likely depends on antibodies secreted by intrathyroidal lymphocytes, and circulating levels do not reflect local antibody production (19). It should be noted that in the same individual over time, both quantitative and qualitative changes occur in secreted antibodies, and this is a factor for „switching“ the thyroid function in GD with a possible transition to hypothyroidism.

Ultrasound examination has gained an increasingly central role in the diagnosis of diffuse thyroid diseases in recent years. While echogenicity may be reduced and the structure heterogeneous in both diseases, reduced blood flow is more characteristic of PPT in the thyrotoxic phase, while in GD, blood flow is typically significantly increased. This allows qualitative assessment and quantitative measurement of some blood flow parameters (peak systolic velocity in thyroid arteries) to be included in the complex of criteria for differentiating destructive thyrotoxicosis from autoimmune hyperthyroidism (20). The ultrasound examination in our patient at the onset of the disease showed significantly increased blood flow,

which is a characteristic feature of GD. Increased blood flow is found however in Hashimoto's thyroiditis as well, but it is typically decreased in the thyrotoxic phase of PPT. The blood flow had decreased to normal during the follow-up examination nine months later which was another sign of recovery.

To our knowledge, hormonal dynamics like those described in our case, with subsequent spontaneous remission of hyperthyroidism, have been reported by few teams so far (21). Nagai Y et al. interpreted the case they reported as a painless thyroiditis that triggered GD. The results from a retrospective study of a large group of patients with painless thyroiditis showed an incidence of new-onset or recurrent GD after thyroiditis of about 2% (22). The interval between the thyroiditis episode and GD diagnosis was very wide, and all studied individuals had negative TSH-R-Ab and low radioiodine uptake. Positive TSH-R-Ab have also been described during subacute thyroiditis with subsequent development of GD (23, 24). Momotani N et al. followed a group of women with thyrotoxicosis in the postpartum period and found in some of them low radioiodine uptake at disease onset and an increase during follow-up (25). There might be several mechanisms behind the association of destructive thyroiditis – postpartum or other types – with GD. Firstly, destruction causes a release of thyroid antigens, which are recognized by the immune system and induce a response. Activation of the immune system in the postpartum period can facilitate this process in predisposed individuals. Secondly, a simultaneous triggering of two relatively independent autoimmune diseases due to the variety of activated T-lymphocyte classes cannot be excluded.

Untreated GD is associated with a number of complications such as heart failure and rhythm disturbances, hematopoietic disorders, and it severely impairs the quality of life. For this reason, standard clinical practice and medical ethics require the disease to be treated. Approximately half (30-70%) of patients with a first episode of the disease may achieve remission with antithyroid treatment (26).

The long-term prognosis of patients who achieve remission is good, with a possibility of hypothyroidism in some of them. The natural course of GD has not been extensively studied, including in the postpartum period. Most reported cases describe complications of the disease, but there are also isolated reports of spontaneous remission or transition to hypothyroidism (27, 28). Our patient's refusal of treatment allowed for monitoring the natural course of the disease. At the time of the second check, she was clinically and hormonally euthyroid with progressively decreasing TSH-R-Ab, unlike other cases where remission is due to an increase in the inhibitory antibody production (29). Favourable prognostic signs for remission in our case are the absence of goiter, the moderate hyperthyroidism with a marginal increase in  $FT_4$ , the fact that the patient does not smoke, and the rapid decrease in the antibody levels. However, the significance of these factors pertains to the likelihood of achieving remission with antithyroid treatment. Follow-up should continue, as the further course of the disease can be varied and is unpredictable.

### Conclusion

We present a rare case of a first episode of GD starting in the postpartum period and preceded by transient thyrotoxicosis and hypothyroidism. We assumed that it was most likely a combination of PPT and GD, and a causal link between the two diseases could not be ruled out. Such combinations are not common and present a diagnostic difficulty due to the simultaneous presence of features of the two diseases – positive TSH-R antibodies and high thyroid blood flow characteristic of GD, and a phasic course with marginal initial  $FT_3/FT_4$  ratio, characteristic of PPT. A good understanding of the diseases, the use of all available diagnostic tools, and long-term follow-up would help in making the correct therapeutic decision. The favourable course of the disease in this case is more of an exception than the rule, and GD should be treated.

1. Lima J, Cambridge G, Vilas-Boas A, Martins C, Borrego LM, Leandro M. Serum markers of B-cell activation in pregnancy during late gestation, delivery, and the postpartum period. *Am J Reprod Immunol* 2019; 81(3): e13090.
2. Watanabe M, Iwatani Y, Kaneda T, Hidaka Y, Mitsu-da N, Morimoto Y, et al. Changes in T, B, and NK lymphocyte subsets during and after normal pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 1997; 37(5): 368-377.
3. Nicholson WK, Robinson KA, Smallridge RC, Ladenson PW, Powe NR. Prevalence of postpartum thyroid dysfunction: a quantitative review. *Thyroid* 2006; 16(6): 573-582.
4. Houmoller AM, Gerlif K, Torp NMU, Andersen SL. Diagnoses of obstetric and postpartum thyroid disease: a Danish validation study. *Sci Rep* 2024; 14(1): 8777.
5. Nonchev BI, Argatska AV, Pehlivanov BK, Orbetzova MM. Risk Factors for Postpartum Thyroid Dysfunction in Euthyroid Women Prior to Pregnancy. *Folia medica* 2017; 59(2): 190-196.
6. Benvenega S. Targeted Antenatal Screening for Predicting Postpartum Thyroiditis and Its Evolution Into Permanent Hypothyroidism. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; 11: 220.
7. Gao X, Wang X, Han Y, Wang H, Li J, Hou Y, et al. Postpartum Thyroid Dysfunction in Women With Known and Newly Diagnosed Hypothyroidism in Early Pregnancy. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 12: 746329.
8. Argatska A, Nonchev B, Orbetzova M, Pehlivanov B. Postpartum thyroid dysfunction in women with autoimmune thyroiditis. *Gynecol Endocrinol* 2016; 32(5): 379-382.
9. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid* 2017; 27(3): 315-389.
10. Di Bari F, Granese R, Le Donne M, Vita R, Benvenega S. Autoimmune Abnormalities of Postpartum Thyroid Diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2017; 8:166.
11. Rotondi M, Pirali B, Lodigiani S, Bray S, Leporati P, Chytiris S, et al. The post partum period and the onset of Graves' disease: an overestimated risk factor. *Eur J Endocrinol/ European Federation of Endocrine Societies* 2008; 159(2): 161-165.
12. Hamburger JI. Diagnosis and management of Graves' disease in pregnancy. *Thyroid* 1992; 2(3): 219-224.
13. Nakagawa Y, Mori K, Hoshikawa S, Yamamoto M, Ito S, Yoshida K. Postpartum recurrence of Graves' hyperthyroidism can be prevented by the continuation of antithyroid drugs during pregnancy. *Clin Endocrinol* 2002; 57(4): 467-471.
14. Rotondi M, Capelli V, Coperchini F, Pinto S, Croce L, Tonacchera M, et al. Post-partum and non-post-partum relapsing Graves' hyperthyroidism display different response to anti-thyroid drugs. *Eur J Endocrinol/ European Federation of Endocrine Societies* 2018; 178(6): 589-594.
15. Scappaticcio L, Trimboli P, Keller F, Imperiali M, Piccardo A, Giovanella L. Diagnostic testing for Graves' or non-Graves' hyperthyroidism: A comparison of two thyrotropin receptor antibody immunoassays with thyroid scintigraphy and ultrasonography. *Clin Endocrinol* 2020; 92(2): 169-178.
16. Andersen SL, Olsen J, Carle A, Laurberg P. Hyperthyroidism incidence fluctuates widely in and around pregnancy and is at variance with some other autoimmune diseases: a Danish population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(3): 1164-1171.
17. Narkar RR, Mishra I, Baliarsinha AK, Choudhury AK. Rapid Differential Diagnosis of Thyrotoxicosis Using T3/T4 Ratio, FT3/FT4 Ratio and Color Doppler of Thyroid Gland. *Indian J Endocrinol Metab* 2021; 25(3): 193-197.
18. Minasyan M, Duleba A, Smalarz A, Strek M, Brynarski P, Przybylik-Mazurek E, et al. fT3:fT4 ratio in Graves' disease - correlation with TRAb level, goiter size and age of onset. *Folia Med Cracov* 2020; 60(2): 15-27.
19. Tamaki H, Amino N, Aozasa M, Mori M, Tanizawa O, Miyai K. Serial changes in thyroid-stimulating antibody and thyrotropin binding inhibitor immunoglobulin at the time of postpartum occurrence of thyrotoxicosis in Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65(2): 324-330.
20. Ide A, Amino N, Kang S, Yoshioka W, Kudo T, Nishihara E, et al. Differentiation of postpartum Graves' thyrotoxicosis from postpartum destructive thyrotoxicosis using antithyrotropin receptor antibodies and thyroid blood flow. *Thyroid* 2014; 24(6): 1027-31.
21. Nagai Y, Toya T, Fukuoka K, Tanaka N, Yanagi S, Kobayashi K. Occurrence and spontaneous remission of Graves' hyperthyroidism preceded by painless thyroiditis. *Endocrine J* 1997; 44(6): 881-885.
22. Iwaku K, Yoshimura JN, Watanabe N, Sugino K, Ito K. Painless thyroiditis as a precursor to the relapse of Graves' disease during remission. *Thyroid Science* 2024;1(1).
23. Hallengren B, Planck T, Asman P, Lantz M. Presence of Thyroid-Stimulating Hormone Receptor Antibodies in a Patient with Subacute Thyroiditis followed by Hypothyroidism and Later Graves' Disease with Ophthalmopathy: A Case Report. *Eur Thyroid J* 2015; 4(3): 197-200.
24. Bartalena L, Bogazzi F, Pecori F, Martino E. Graves' disease occurring after subacute thyroiditis: report of a case and review of the literature. *Thyroid* 1996; 6(4): 345-348.
25. Momotani N, Noh J, Ishikawa N, Ito K. Relationship between silent thyroiditis and recurrent Graves' disease in the postpartum period. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79(1): 285-289.
26. Wiersinga WM. Graves' Disease: Can It Be Cured? *Endocrinol Metab (Seoul)* 2019; 34(1): 29-38.
27. Shrestha A, Adhikari N, Devkota S, Chowdhury T, Shiferaw-Deribe Z, Gousy N, et al. Fluctuating Hyperthyroidism and Hypothyroidism in Graves' Disease: The Swinging Between Two Clinical Entities. *Cureus* 2022;14(8):e27715.
28. Patel M, Ansari AZ, Patibandla S, Moses K. Untreated Graves' Disease Complicated by Thyroid Storm and High-Output Cardiac Failure: A Case Report. *Cureus* 2024; 16(4): e58205.
29. Padmanaban P, Jain R. Autoimmune switch from hyperthyroidism to hypothyroidism in Graves' disease. *BMJ case reports* 2020; 13(11).

# 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

Мобилен: 0887771322,  
E-mail: endocrinologiajournalbg@gmail.com

**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

Mobile (++359) 887771322,  
E-mail: endocrinologiajournalbg@gmail.com

Списание „Ендокринология“, издание на Българското дружество по ендокринология, излиза в 4 книжки годишно. В него се отпечатват оригинални научни статии, описания на клинични случаи, обзори, рецензии, информация за проведени и предстоящи научни събития и други материали в сферата на клиничната ендокринология. Обзорните материали от български автори излизат на български език с резюме на български и английски език. Оригиналните статии и казуси се отпечатват едновременно на български и английски език. По усмотрение на авторските колективи и преценка на редакционната колегия въз основа характера на материала, някои оригинални статии могат да бъдат публикувани само на български език. Материалите, предоставени от чужди автори, се 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 предоставя на отделна страница след книгописа. Заглавията на таблиците се изписват над тях. Илюстрациите се представят на отделни файлове. Графики и диаграми се предоставят във формат .xls (MS Excel), .ppt (MS PowerPoint), .eps (encapsulated postscript), които позволяват редактиране. Снимки (собствени), както и репродукциите на ползвани от чужди източници от Интернет да бъдат представяни с добро качество във формат JPEG и резолюция 300 dpi. Текстът към илюстрациите се представя в края на основния текст, след таблиците. Номерацията на таблиците и илюстрациите е с арабски цифри и се посочва в основния текст. При използване на чужд илюстративен материал, последният трябва да бъде придружен със съответно съгласие за възпроизвеждане от носителя на авторските права. Това се указва в текста към илюстрацията.

## Книгопис

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

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

## References

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

## Examples

### Reference to a journal article:

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

### If the original cited paper is in Bulgarian:

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

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

### Примери:

#### Статия от списание:

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

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

#### Глава (раздел) от книга:

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

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

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

### References to a book chapter:

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

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

### Address for sending the manuscripts and other editorial correspondence

#### Editorial Board Address for Correspondence:

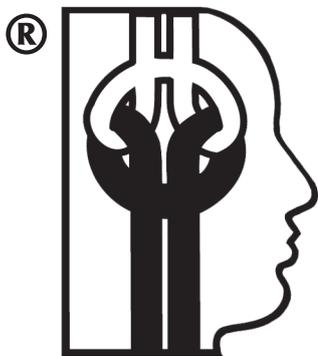
Clinical Center of Endocrinology,  
„Acad. Iv. Penchev“, University Hospital, 2  
Zdrave Str., 1431 Sofia, Bulgaria;  
Prof. Maria Orbetzova, *Editor in Chief*

Mobile (+359) 887771322  
E-mail: endocrinologiajournalbg@gmail.com

#### Адрес на редакционната колегия:

Клиничен център – УСБАЛЕ,  
„Акад. Иван Пенчев“  
ул. „Здраве“ №2, 1431 София;  
Проф. Мария Орбецова, *Главен редактор*

Мобилен: 0887771322,  
E-mail: endocrinologiajournalbg@gmail.com



# ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGIA

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

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

**Главен редактор**

Проф. д-р Мария ОРБЕЦОВА, гм

**Редактор на английския текст**

Джеф ТОМАС

**Отговорен редактор**

Румен Нинов

© **Първа корица и графичен дизайн**

Румен НИНОВ

**Editor-in-chief**

Prof. Maria ORBETZOVA, MD, PhD

**English language editor**

Jeff THOMAS

**Art director**

Rumen NINOV

© **Cover&Design**

Rumen NINOV

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

- SCOPUS Elsevier Bibliographic 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

**Адрес на редакционната колегия:**

Клиничен център – УСБАЛЕ, „Акад. Иван Пенчев“ ул. № Здраве 2, 1431 София;

Мобилен: 0887771322 (Проф. Мария Орбецова),

E-mail: endocrinologiajournalbg@gmail.com

**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: endocrinologiajournalbg@gmail.com

Списание „Ендокринология“  
се индексирва 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)**