



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

# Ендокринология *Endocrinologia*

Българско дружество по ендокринология

- Нобеловата награда по физиология или медицина за 1923 г. „за откриването на инсулина“: спорове и противоречия  
*Nobel Prize in Physiology or Medicine in 1923 „for the discovery of insulin“: debates and controversies*
- Субклиничен хипотиреоидизъм при по-възрастните – фокус върху сърдечно-съдовите рискове  
*Subclinical Hypothyroidism in the Elderly – a Focus on Cardiovascular Risks*
- Изследване на паратхормон в смив от биопсична игла – клинично приложение  
*Wash-out Analysis for Parathyroid Hormone – Clinical Application*
- Мастната тъкан говори: ролята на адипокините в метаболитните заболявания  
*Fat Talks: The Role of Adipokines in Metabolic Disease*
- AMH в диагнозата на поликистозния овариален синдром и овариалните тумори – колко високо е твърде високо?  
*AMH in the Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome and Ovarian Tumors – How Much is too Much?*
- Роля на съвременните технологии в лечението и контрола на захарния диабет в детско-юношеска възраст  
*Role of Modern Technologies in the Treatment and Control of Diabetes Mellitus in Children and Adolescents*

4/2025

Bulgarian Society of Endocrinology



# ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGIA

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

## Editorial Board/Редакционна колегия и съвет

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

|                                                      |                                                   |
|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| <b>Александър Шинков</b> / Alexander Shinkov         | <b>Мира Сидерова</b> / Mira Siderova              |
| <b>Анелия Томова</b> / Aneliya Tomova                | <b>Митко Митков</b> / Mitko Mitkov                |
| <b>Анна-Мария Борисова</b> /<br>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 Чакрова</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> /<br>Roussanka Kovatcheva |
| <b>Катя Тодорова</b> / Katia Todorova                | <b>Сабина Захариева</b> / Sabina Zacharieva       |
| <b>Кирил Христов</b> / Kiril Hristov                 | <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.** Нобеловата награда по физиология или медицина за 1923 г. „за откриването на инсулина“: спорове и противоречия 211

**Обзори**

- **Боянов, Михаил А., Боянова, Мира Е.**  
Субклиничен хипотиреоидизъм при по-възрастните – фокус върху сърдечно-съдовите рискове 221
- **Чобанкова, Елена А., Нончев, Боян И.**  
Изследване на паратхормон в смив от биопсична игла – клинично приложение 232
- **Пашова-Стоянова, Лилия Ж., Бербатов, Димитър С., Симонов, Дарко, Петров, Ален Т., Толева, Анна Н., Гълъбова, Мая В.**  
Мастната тъкан говори: ролята на адипокините в метаболитните заболявания 239
- **Робева, Ралица Н.**  
AMH в диагнозата на поликистозния овариален синдром и овариалните тумори – колко високо е твърде високо? 252

**Оригинални статии**

- **Савова, Радка Х., Модева, Искра В., Славчева-Проданова, Олга Т., Янева, Наташа Я., Аршинкова, Маргарита А., Константинова, Мая М.** Роля на съвременните технологии в лечението и контрола на захарния диабет в детско-юношеска възраст 261

*Journal* **Endocrinologia** volume XXX, number 4/2025

**Contents****Historical Chronicle**

- **Stoynev, Nikolay A.**  
Nobel Prize in Physiology or Medicine in 1923  
„for the discovery of insulin“: debates and controversies 211

**Reviews**

- **Boyanov, Mihail A., Boyanova, Mira E.**  
Subclinical Hypothyroidism in the Elderly – a Focus on Cardiovascular Risks 221
- **Chobankova, Elena A., Nonchev, Boyan I.**  
Wash-out Analysis for Parathyroid Hormone – Clinical Application 232
- **Pashova-Stoyanova, Liliya Zh., Berbatov, Dimitar S., Simonov, Darko, Petrov, Alen T., Tolekova, Anna N., Gulubova, Maya V.**  
Fat Talks: The Role of Adipokines in Metabolic Disease 239
- **Robeva, Ralitsa N.**  
AMH in the Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome and Ovarian Tumors – How much is too Much? 252

**Original articles**

- **Savova, Radka H., Modeva, Iskra V., Slavcheva-Prodanova, Olga T., Yaneva, Natasha Y., Arshinkova, Margarita A., Konstantinova, Maya M.** Role of Modern Technologies in the Treatment and Control of Diabetes Mellitus in Children and Adolescents. 270



**Проф. д-р Мария М. Орбецова**  
**Prof. Maria M. Orbetzova, MD, PhD**  
**Главен редактор/Editor-in-Chief**

Преди 30 години Българското дружество по ендокринология постави началото на своя печатен орган – списание Ендокринология. В брой 1 от 1996 г. първият и дългогодишен Главен Редактор проф. Боян Лозанов (1935-2020) в своята Редакционна статия очерта основните цели на списанието – да отговори на нарастващите нужди от трибуна на българската ендокринологична школа, от специализирано научно списание, което да популяризира постиженията на българската клинична и фундаментална ендокринология и да осигури възможност за интензивен обмен на научни познания и информация в национален и международен мащаб. Проф. Лозанов успешно ръководи издаването на списанието от 1996 г. до 2013 г. – време, в което бяха преодоляни редица първоначални организационни предизвикателства и трудности и бяха положени основите на едно авторитетно специализирано научно списание, заемащо достойно място в българската научната периодика.

Поемайки с висока отговорност поста на Главен редактор, през изминалите 13 години, заедно с художествения редактор г-н Румен Нинов, редактора на английския текст г-н Джеф Томас и членовете на Редакционната колегия положихме старание и усилия да запазим и наградим високото научно ниво и академичното оформление на списанието чрез критичен подбор на материали, поддържане на традиционни и създаване на нови рубрики, разширяване спектъра на областите от интерес, привличане към авторство на все повече научни колективи от различни академични институции. През годините съдържанието на списанието еволюира от строго специализирана ендокринология към подчертано мултидисциплинарен подход, затвърждавайки връзките с кардиологията, нефрологията, гастроентерологията, ревматологията, онкологията, неврологията, неврохирургията, физиологията и други ключови медицински направления.

Списание Ендокринология запази и увеличи аудиторията си, следи се и се очаква с интерес, превърна се в настолно четиво на обучаващи се в областта на ендокринологията и вътрешната медицина благодарение на високоинформативни обзорни и консенсусни статии, публикуване на резултатите от иновативни и значими научно-изследователски проекти, дискусии на интересни клинични случаи и проучвания, историческа хроника. Цитируемостта на публикуваните материали непрекъснато нараства, поради присъствието ни в базите-данни на EMBASE, EBSCO, Bulgarian Citation Index, независимо от прекъснатото индексирание в Scopus. За повишената разпознаваемост на списанието допринесе и двуезичното публикуване на оригиналните статии и казуси.

За изминалите 30 години бяха издадени 123 книжки – по 4 броя годишно и 3 суплемента със спазване на необходимия обем и сроковете на издаване, дори в трудния период на пандемия. Изказвам дълбока благодарност към авторите на публикуваните материали, тъй като успехът на списанието зависи преди всичко от високото качество, актуалност, прецизна работа и стриктно придържане към научната методология и етика. Признателна съм на рецензентите за тяхната безвъзмездна и добросъвестна работа и висока ангажираност към процеса на оценяване на материалите, за тяхната възискателност, обективна критичност и експедитивност, с което изключително подпомогнаха редакторската ми дейност. Обръщам се с особено уважение към нашите читатели – будна ендокринологична и академична общност, която е едновременно вдъхновяваща и заслужаваща със своята критичност към научната достоверност и иновативност. С удовлетворение отбелязвам нестихващия читателски интерес и благодаря на аудиторията за споделяната обратна връзка и предложения.

На прага сме на преминаване към нови условия на издаване на списанието с въвеждане на онлайн платформа за подаване на авторските материали и подобрени възможности за управление на издателската дейност. Редакционната колегия остава вярна на своята мисия да поддържа най-високи стандарти на етика и обективност. Убедена съм, че ще продължим успешно да градим нашето списание и в бъдеще, за да може да отговорим на съвременните стандарти за пълно интегриране в международните научни бази данни.

### ***С уважение и пожелание за просперитет на списанието!***

Thirty years ago, the Bulgarian Society of Endocrinology established its official publication – the journal Endocrinologia. In the inaugural issue of 1996, the first and long-standing Editor-in-Chief, Prof. Boyan Lozanov (1935-2020), outlined the journal's primary objectives in his Editorial: to meet the growing need for a platform for the Bulgarian school of endocrinology; to serve as a specialized scientific journal promoting the achievements of Bulgarian clinical and fundamental endocrinology; and to facilitate an intensive exchange of scientific knowledge and information on both a national and international scale. Prof. Lozanov successfully led the official journal from 1996 to 2013 – a period during which numerous initial organizational challenges and difficulties were overcome, laying the foundations for a prestigious scientific journal that holds a distinguished place in Bulgarian scientific periodicals.

Taking on the role of Editor-in-Chief with a high sense of responsibility, over the past 13 years, alongside Art Editor Mr. Rumen Ninov, English Language Editor Mr. Geff Thomas, and the members of the Editorial Board, we have strived to preserve and build upon the journal's high scientific standards and academic presentation. This has been achieved through the critical selection of materials, the maintenance of traditional sections and the creation of new ones, the broadening of the fields of interest, and the recruitment of increasing numbers of research teams from various academic institutions. Over the years, the journal's content has evolved from strictly specialized endocrinology toward an emphatically multidisciplinary approach, reinforcing vital links with cardiology, nephrology, gastroenterology, rheumatology, oncology, neurology, neurosurgery, physiology, and other key medical fields.

The journal Endocrinologia has not only retained but expanded its audience; it is followed with great interest and has become essential reading for trainees in the fields of endocrinology and internal medicine. This is due to our highly informative review and consensus articles, the publication of innovative and significant research projects, discussions of compelling clinical cases and studies, and historical chronicles. The citation rate of our published materials is steadily increasing, aided by our presence in databases such as EMBASE, EBSCO, and the Bulgarian Citation Index, despite the current hiatus in Scopus indexing. The bilingual publication of original articles and case reports has further contributed to the journal's increased visibility.

Over the past 30 years, 123 issues have been published – 4 issues annually plus 3 supplements – maintaining the required volume and strict deadlines, even during the difficult period of the pandemic. I extend my deepest gratitude to the authors of the published materials, as the journal's success depends primarily on high quality, relevance, precise work, and strict adherence to scientific methodology and ethics. I am grateful to the reviewers for their selfless and conscientious work and their high level of commitment to the evaluation process; their exacting standards, objective criticism, and efficiency have been invaluable to my editorial work. I address our readers with particular respect – a vibrant endocrinology and academic community that is both inspiring and demanding in its expectations for scientific reliability and innovation. It is with great satisfaction that I note the unwavering interest of our readers, and I thank the audience for their shared feedback and suggestions.

We are now on the threshold of transitioning to new publishing conditions, including the introduction of an online platform for manuscript submission and enhanced management capabilities for editorial activities. The Editorial Board remains faithful to its mission of upholding the highest standards of ethics and objectivity. I am confident that we will continue to successfully build our journal in the future, meeting modern standards for full integration into international scientific databases.

***With respect and wishes for the continued prosperity of the journal!***

**Нобеловата награда  
по физиология или медицина  
за 1923 г.  
„за откриването на инсулина“:  
спорове и противоречия**

**Стойнев, Николай А.**

Катедра по Физиология и Патифизиология, Медицински  
факултет, Медицински университет, София

**Nobel Prize of Physiology or  
Medicine in 1923  
„for the discovery of insulin“:  
debates and controversies**

**Stoynev, Nikolay A.**

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

Постъпване: 15.12.2025 / Приемане: 05.01.2026

Submitted: 15.12.2025 / Accepted: 05.01.2026

**Резюме**

Направен е преглед и анализ на събитията през 1921-1923 г., довели до пречистването и изолирането на антидиабетичния хормон в Университета в Торонто. Представени са процедурите по номинациите и присъждането на Нобеловата Награда по физиология или медицина за 1923 г. и ролята, която е изиграл датският професор Август Крог. Отделено е внимание на протестите, споровете и противоречията, последвали присъждането на Нобеловата награда за откриването на инсулина.

Съгласно актуалните правила за приоритет и критерии за предаване и валидиране на научна информация за откриването на антидиабетичния хормон основен принос имат Йожен Глей (Франция, през 1900 г.), Георг Цулцер (Германия, през 1907-1908 г.) и Николае Паулеску (Румъния, през 1916-1921 г.). Активната съставка на екстрактите, изготвени от Глей, Цулцер, Паулеску и екипа от Торонто (Джеймс Маклауд, Фредерик Бантинг, Чарлз Бест и Джеймс Колин) е една и съща. Джеймс Колин

пречиства успешно панкреатичния екстракт и изолира активната съставка – инсулина до състояние, пригодено за клиничното му приложение.

През 1972 г. Нобеловата фондация променя формулировката за присъждането на Нобеловата награда за 1923 г. на Бантинг и Маклауд, като вместо „за откриването на инсулина“ се използва изразът „за приноса за получаване на панкреатичния хормон в практически достъпна форма“.

---

**Ключови думи:**

панкреас, захарен диабет, акоматол, панкреин, инсулин.

---

**Abstract**

The events in 1921-1923 that led to the purification and isolation of the antidiabetic hormone in the University of Toronto, are reviewed and analyzed. The procedures for the nomination and for the awarding of the Nobel Prize in Physiology or Medicine for 1923 have been presented, including the role of Danish professor August Krogh. The claims and controversies that followed the Nobel Prize for the discovery of insulin are analyzed.

According to the actual criteria, the priority of the discovery of the antidiabetic hormone belongs to European investigators Eugène Gley (1900), Georg Zülzer (1907-1908) and Nicolae Paulescu (1916-1921). The active principle of the pancreatic extracts developed by Gley, Zülzer, Paulescu, and the Toronto team (Frederick Banting, James Macleod, Charles Best and James Collip) was the same. James Collip succeeded in purifying the active ingredient from the pancreatic extract to the point of enabling its clinical application.

In 1972 the Nobel Foundation modified the purpose of the 1923 Physiology or Medicine award to Banting and Macleod – instead of „for the discovery of insulin“ a new wording is introduced: „the credit for having produced the pancreatic hormone in a practical available form“.

---

**Key words:**

pancreas, diabetes mellitus, acomatol, pancréine, insulin.

---

**Увод**

През 1923 г. Нобеловата Асамблея от Каролинския институт присъжда Нобеловата награда по физиология или медицина съвместно на Фредерик Грант Бантинг и Джон Джеймс Рикард Маклауд от Университета в Торонто за откриването на инсулина („The Nobel Award of Physiology or Medicine was awarded jointly to Frederick Grant Banting and John James Rickard Macleod, for the discovery of insulin one year before“) (1).

Това решение е оспорено незабавно от четирима изследователи, претендиращи за приоритет в откриването на антидиабетичния хормон – Георг Цулцер (притежател на патент в Германия, Великобритания и САЩ под името „акоматол“), Ърнест Скот, Джон Мърлин и Николае Паулеску (притежател на патент в Румъния под името „панкреин“) (2). Събитията, свързани с откриването на инсулина, и последвалите спорове са сред най-горещите точки в историята на съвременната медицина.



**Фигура 1.**

Фредерик Бантинг (1891-1941). Лауреат на Нобелова награда за физиология или медицина (1923 г.). Професор, ръководител на Катедра за медицински изследвания в Университета в Торонто.



**Фигура 3.**

Фредерик Бантинг и неговият помощник Чарлз Бест с едно от експерименталните кучета.



**Фигура 2.**

Джон Маклауд (1876–1935). Лауреат на Нобелова награда за физиология или медицина (1923 г.). Професор, ръководител на Катедра по физиология на Медицинския факултет на Университета в Торонто.

На тях са посветени монографии (3, 4), дисертация (5) и многобройни публикации. Въпреки че и досега няма единно мнение сред учените – физиолози, ендокринолози, диабетолози и специалисти по история на медицината, все повече се споделя становището, че прибързаното присъждане на Нобеловата награда по физиология или медицина за 1923 г. е една от най-големите грешки на Нобеловата институция.

## ***История на изследванията в Университета в Торонто, довели до пречистването и успешното клинично приложение на инсулина***

Фредерик Грант Бантинг (Фиг. 1.) участва в Първата световна война като военен хирург, бива ранен и е награден с британски Военен кръст. След войната не успява да постъпи на работа като хирург в болница, поради което разкрива частна практика по хирургия в Лондон, Онтарио – Канада, също без успех (6). За да подобри финансовото си положение постъпва на длъжност с непълен работен ден като демонстратор по хирургия и физиология в Университета на Западен Онтарио (3, 7). Подготвяйки се в библиотеката за занятие със студентите на тема панкреас, Бантинг попада на статия, в която се описват случаи на панкреатолитиаза с атрофия на панкреаса поради запушване на панкреатичния проток от камък, без глюкозурия. В нея се дискутират и подходи за получаване на панкреатичен екстракт (8). У Бантинг възниква идея да лигира отводящия панкреатичен проток за да причини дегенерация на ацините, и да се опита да докаже, че оцелелите при тази процедура островчета съдържат субстанция, която намалява глюкозурията (3, 7). Поради липса на компетентност в областта на експерименталната физиология и ендокринология, той не е бил наясно, че тази негова идея съвсем не е оригинална, че на тази тема вече са проведени проучвания от други изследователи, а ефектът на въпросната панкреатична субстанция е доказан още преди 20 г. (9) и дори патентован в няколко държави, вкл. в САЩ (10). С идея за такъв проект, в края на 1920 г. той се обръща към Джон Маклауд (Фиг. 2.), известен физиолог – професор и ръководител на Катедрата по физиология в Университета в Торонто, експерт по въглехидратен метаболизъм и патофизиология на диабета (3, 11).

Маклауд се среща с Бантинг на 8 ноември 1920 г. и установява, че той няма необходимите познания за панкреаса и диабета, няма литературна осведоменост, нито изследователски опит, който да му позволи да направи експерименти, подходящи за доказване на хипотезата му. Въпреки скептицизма си, все пак се съгласява да предостави на Бантинг лабораторни условия и опитни животни (кучета) за научен проект за два месеца през лятото, по време на университетската ваканция, вероятно от респект към неговия ентузиазъм и хирургическите му умения, както и от научно любопитство (считайки че и негативен резултат може да е от значение за науката). Определя му за помощници Едуърд Ноубъл и Чарлз Бест, млади специалисти по физиология и биохимия, подготвящи бакалавърски тези, които да се редуват през лятото да му асистират с приготвяне на панкреатичен екстракт и измерване на глюкозата. Жребий с монета определя Бест да започне пръв (Фиг. 3). Маклауд оформя план и инструкции за експерименталната работа, вкл. за начина на приготвяне на панкреатичен екстракт, прави демонстрация на панкреатектомия. Бантинг и Бест започват работа на 17 май 1921 г., а в средата на юни Маклауд заминава в летен отпуск за родната си Шотландия (12).

Бантинг и Бест след редица трудности успяват да проведат първи успешен експеримент на 30 юли когато, следвайки инструкциите на Маклауд, приготвят

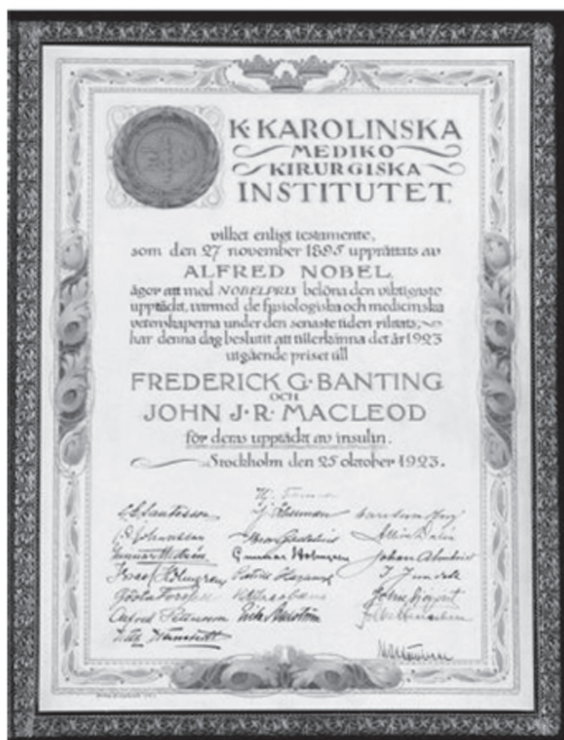
**Фигура 4.**

Джеймс Колип (1892–1965). Осъществил пречистването на панкреатичния екстракт за първото успешно клинично прилагане на инсулина. Професор в Университета МакГил, Монреал, ръководител на Катедра по биохимия.



**Фигура 5.**

Диплом и медал за Нобелова награда по физиология или медицина за 1923 г.



и инжектират панкреатичен екстракт на панкреатектомирано диабетично куче, и наблюдават понижение на кръвната глюкоза. Наричат екстракта си „айлетин“ (isletin, от island, англ. – остров) (7). Те не успяват обаче да постигнат постоянен убедителен резултат – екстрактът им не винаги е ефективен и проявява нежелани токсични ефекти.

След завръщането си от Шотландия Маклауд, след спорове, удовлетворява претенции на Бантинг и Бест, свързани с опитната постановка и им осигурява заплащане, включително със задна дата за работата им през лятото (7). От този момент отношенията между него и Бантинг започват да се изострят. Установява се, че идеята на Бантинг за лигиране на панкреатичния проток не е необходима за изготвяне на ефективен екстракт и се преминава към извличането му от свежи свински панкреаси, получавани от местните кланици. Този екстракт обаче също проявява токсичност и непостоянен ефект.

Първото публично представяне на постиженията на екипа (изключително на базата на резултатите на Бантинг и Бест) е на 29 декември 1921 г., на заседание на Американското Физиологично Дружество в Ню Хейвън, Кънектикът (13). Докладът е без особен успех. Бантинг не го представя добре и не успява да отговори адекватно на зададените му въпроси от присъстващите специалисти по експериментален диабет. Налага се Маклауд, който председателства заседанието, да помага като се присъединява към дискусията. Той се позовава и на допълнителни данни – на първите резултати от работата на току що привлечения към екипа Джеймс Колип (12). Това поражда подозрение у Бантинг, което впоследствие споделя с колеги, че Маклауд иска да си присвои проекта и да открадне постижението и славата (3). Докладваните резултати са публикувани на 05 февруари 1922 г. (14), като Маклауд по свое желание не фигурира сред авторите на статията (3, 12). В тази публикация важните предхождащи резултати на други изследователи, работили с панкреатични екстракти – резултатите на Емил Глей и Георг Цулцер, въобще не са дискутирани, а тези на Николае Паулеску – изопачени. Дали това е умишлено, или се дължи на литературно невежество, не е изяснено и досега (15).

Въпреки че екстрактът на Бантинг и Бест проявява токсичност и непостоянен ефект, Маклауд съдейства да бъде клинично изпитан. На 11 януари 1922 г. екстрактът е приложен безуспешно на 14-годишния Ленърд Томпсън, пациент в Клиниката по Диабетология на Многопрофилната Болница в Торонто – предизвиква абсцес на мястото на инжектиране, незначително понижава хипергликемията и глюкозурията, не променя кетонурията (12).

Високо квалифицираният проф. Джеймс Бертрам Колип (Фиг. 4.), привлечен в екипа през декември 1921 г. от Маклауд по искане на Бантинг (3, 12), има опит в изследването на вътрешната секреция и компетентност в приготвянето и инжектирането на тъканни екстракти (16). Той успява бързо да реши проблема и да приготви ефективен високопречистен панкреатичен екстракт. Екстрактът на Колип е приложен успешно на Ленърд Томпсън на 23 януари 1922 г., със значително понижение на хипергликемията и глюкозурията, елиминиране на кетонурията, отчетливо подобряване на общото състояние, мобилността и активността, и без странични ефекти. Други шест пациенти са лекувани успешно на 06 февруари, публикувано е научно съобщение (17). До края на годината броят на успешно лекуваните пациенти надвишава петдесет (18). По предложение на Маклауд на екстракта е дадено името „инсулин“ (19), без участниците в проекта да са наясно, че това наименование на антидиабетичния хормон вече е въведено през 1909 г. от белгийския физиолог и изследовател на ендокринната функция на панкреаса Жан дьо Майер (20).

Както отбелязва по-късно Джоузеф Прат, професор по история на медицината в Харвардския Университет, Бантинг и Бест не осъществяват прогрес, в сравнение с вече направеното от Георг Цулцер през 1908 г. (21). Техните екстракти имат схо-

ген ефект, както и токсичност, възпрепятстваща използването им с лечебна цел. Прогресът и успешното терапевтично приложение на панкреатичен екстракт/инсулин в Торонто, се дължат на квалификацията и приноса на Джеймс Колип (22).

След успешното прилагане на екстракта „Колип“ Бантинг изисква от Колип да сподели метода си. Колип отказва, което разгневява Бантинг, той се нахвърля на Колип, поваля го и го удря, и се налага Бест да ги разтървава (3). Колип представя метода си в научна публикация (23). У Бантинг по това време окончателно се утвърждава неприязнеността спрямо Маклауд и подозрението, че иска да открадне идеята му и резултатите от труда му. Последното се опровергава категорично от развитието на ръководения от Маклауд изследователски проект. Както бе споменато, той по собствено желание не фигурира в първата публикация по проекта, а името му се появява като съавтор едва след седмата (!) статия. Именно Маклауд налага имената на авторите да се подреждат по азбучен ред, което осигурява винаги първото място на „онеправдания“ Бантинг. В този период на Бантинг му се налага с помощта на Бест и други колеги да се справя с пристъпи на депресия, параноична подозрителност, и най-вече със злоупотреба с алкохол, включително с откраднат от лабораторията (3, 12).

През май 1922 г. се подписва споразумение между университета и фармацевтичната компания Eli Lilly & Co. Утвърждава се наименованието „инсулин“ за генеричния продукт, което се използва в последвалите публикации (24). Алтернативното „айлетин“ се запазва за специфичния продукт на Lilly. Изследователят на Lilly инженер-химик Джордж Уолдън оптимизира метода на Колип за алкохолно пречистване и го съчетава с изобретена от него процедура за изоелектрично преципитиране (патентовани в САЩ). Това увеличава стабилността и чистотата на продукта до 100 пъти, в сравнение с приготвяния до тогава екстракт и дава възможност за производство на инсулин в голям мащаб (2, 7). През 1923 г. е признат патент за получаване на инсулин в САЩ с автори Бантинг, Бест и Колип (25, 26). Те прехвърлят патентните си права срещу \$1.00 на Управителния съвет на Университета в Торонто (7). През 1924 г. Уолдън също прехвърля патентното си право на Университета в Торонто (2).

## ***Как е присъдена Нобеловата награда на Бантинг и Маклауд – ролята на датския професор Аугуст Крог***

Аугуст Крог получава Нобелова награда по физиология или медицина през 1920 г. за разкриване на функцията на капилярното кръвообращение. Неговата съпруга Бирте Мари Крог, лекар и изследовател, е диагностицирана през 1921 г. със захарен диабет. През есента на 1922 г. проф. Крог е поканен да изнесе цикъл лекции в САЩ (27). Той е придружаван от съпругата си, която в разговор с прочутия американски диабетолог Елиът Джослин на вечеря у дома му, разбира за проучванията в университета в Торонто (2, 28). Крог засвидетелства на Маклауд интереса си към лечебния ефект и пречистването на инсулина, и получава покана да гостува в дома му в Торонто на 23 и 24 ноември 1922 г. В резултат на това гостуване Нобеловият лауреат се прибира в Копенхаген с лиценз от Университета в Торонто за производство на инсулин в Скандинавия, а съпругата му успешно се лекува с инсулин (7, 28).

Крог съвместно с Ханс Хагедорн, лекуващият лекар на съпругата му, основава компания за производство на инсулин – Nordisk Insulinlaboratorium (2, 7, 28). Освен това, на 20 януари 1923 г. той пише писмо на своя приятел проф. Йоран Лилиестранд, изпълнителен секретар на Нобеловия комитет, с което номинира д-р Бантинг и проф. Маклауд за присъждане на Нобелова награда по физиология или медицина за откриването на инсулина (2, 28). А датската компания (понастоящем Novo

Nordisk) постепенно става световен лидер в производството на лекарства срещу гуабета, като към 14 юни 2025 г. е 28-ма по стойност компания в света, с пазарна капитализация 350.55 млрд USD.

По доклади от двамата члена на Нобеловия комитет – Джон Съоквист, професор по химия и фармация, и Ханс Якобеус, професор по вътрешна медицина, финалното гласуване на 25 октомври 1923 г. присъжда Нобеловата награда (Фиг. 5.) съвместно на Бантинг и Маклауд (2, 28).

Бантинг е разярен от това, че Маклауд е награден, и споделя с Бест своя дял от наградните пари. Маклауд споделя с Колип своята половина. Университетът в Торонто чества Нобеловата награда със специална церемония на 26 ноември 1923 г., на която двамата лауреати са удостоени с почетната степен „Доктор на науките“. Впоследствие Бантинг предприема всички възможни действия да направи живота на Маклауд неприятен. Маклауд не му отвърща по подобен начин, но напуска университета в Торонто през 1928 г. и се премества в Шотландия.

## **Определяне на приоритета при научните открития.**

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 правила и изложение на откритието (в писмо, книга, или научна статия) (29). Признаването на първенството на едно научно откритие изисква задоволително осъществяване на два решаващи фактора – установяване на откритието и неговото валидиране от научната общност (30, 31).

Откриването на антидиабетичния хормон (акоматол, панкреин, айлетин/инсулин) е резултат от сложен процес, разтеглен във времето, преминал различни етапи, и с приноси на множество участници. Съгласно правилото за приоритет, според първата демонстрация за съществуването на панкреатичен фактор с антидиабетичен ефект при експериментален диабет, откритието безспорно принадлежи на Емил Глей (Франция) – публикация през 1900 г. 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., патенти за акоматол през 1907 г., 1909 г. и 1912 г. Според критериите за приоритет признание за откритието следва да получи и Николае Паулеску (Румъния) – публикации с компетентен анализ на метаболитните и благоприятните ефекти на панкреатичния екстракт при експериментален диабет през 1921 г. и патент през 1922 г. (2, 32, 33, 34).

Приносът на изследователите от Университета в Торонто е пречистването на панкреатичния екстракт, правейки го подходящ за клинична употреба. Това е признато през 1971 г. от Специалния комитет на Международната Диабетна Федерация, който издава доклад за проучванията, свързани с откриването на антидиабетичния хормон (35). Този доклад намира отражение в изданието на Нобеловата Фондация „Нобел: Човекът и неговите награди“ (трето издание 1972 г.) под редакцията на Карл Густав Бернхард, професор в Каролинския Институт между 1948 г. и 1971 г., и постоянен секретар на Шведската Кралска Академия на Науките от 1973 г. до 1981 г. (36). Ревизирана е формулировката на Нобеловата награда по физиология или медицина за 1923 г. В новата и редакция липсват думите „откриване“ и „инсулин“, като се отбелязва, че тя е дадена „за приноса за получаване на панкреатичния хормон в практически достъпна форма“ („to the credit for having produced the pancreatic hormone in a practical available form“) (стр. 224-225) (36).

Присъждането, обаче, на Нобелова награда „за принос за получаване на панкреатичния хормон в практически достъпна форма“, противоречи на статута на наградата и завещанието на Нобел. Според тях, наградата не следва да се присъжда за намиране на практически форми за приложение на откритие, направено от друг. Заложено е изискване за „научна стойност на откритието“. Формулирани са и критерии за откритие – „откриване на нещо скрито, неизвестно или тайно“ („discover something hidden, unknown or secret“) (2). Това изискване с така формулираните критерии очевидно е неприложимо в случая с айлетин/инсулин, пречистен и изолиран в Торонто през 1922 г., който представлява само последният от цяла поредица сходни органотерапевтични антидиабетични препарати, екстрахирани, наричани с различни имена, проучвани, патентовани и огласявани чрез научни публикации между 1892 г. и 1922 г.

## References

1. **The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1923.** <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1923/summary/NobelPrize.org>. Nobel Prize Outreach 2025. Thu. 15 May 2025.
2. **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.
3. **Bliss M.** The discovery of insulin. *The University of Chicago Press, Chicago*. 1982; 1-304.
4. **Ionescu-Tirgoviste C.** The rediscovery of insulin. *Editura Geneze, Bucuresti*. 1996; 1-196.
5. **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.
6. **Hegele RA Maltman GM.** Insulin's centenary: the birth of an idea. *Lancet Diab Endocrinol* 2020; 8(12): 971–977.
7. **Rosenfeld L.** Insulin: Discovery and controversy. *Clin Chem* 2002; 48(12): 2270–2288.
8. **Barron M.** The relation of the islets of Langerhans to diabetes with special reference to cases of pancreatic lithiasis. *Surg Gynecol Obstet* 1920; 31: 437-448.
9. **Gley E.** *Diabète pancréatique expérimental.* Essais de traitement. *Ann Soc Méd Gand* 1900; 70: 247–257.
10. **Zülzer G.** Pancreas preparation suitable for the treatment of diabetes. *US Patent Office, May 28, 1912; no. 431.226.*
11. **Macleod JJR.** Diabetes: Its Pathological Physiology. *Edward Arnold, London; 1913.*
12. **Bliss M.** Special lecture. J.J.R. Macleod and the discovery of insulin. *Quart J Exp Physiol* 1989; 74: 87-96.
13. **Banting F G, Best C H, MacLeod JJR.** The internal secretion of the pancreas. *Am J Physiol (Proceedings)*. 1922; 59: 579 (Abstract).
14. **Banting FG, Best CH.** The internal secretion of the pancreas. *J Lab Clin Med* 1922; 7: 256-271.
15. **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.
16. **Collip JB.** Internal secretions. *Can Med Assoc J*. 1916; 6(12): 1063–1069.
17. **Banting FG, Best CH, Collip JB, Campbell WR, Fletcher AA.** Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus: preliminary report. *Can Med Assoc J*. 1922; 12(3): 141-146.
18. **Banting FG, Campbell WR, Fletcher AA.** Further clinical experience with insulin (pancreatic extracts) in the treatment of diabetes mellitus. *Brit Med J* 1923; 1(3236): 8–12.
19. **Macleod JJR.** Insulin and diabetes. *Brit Med J* 1922; 833-834.

## References

20. **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.
21. **Zülzer GL.** Ueber Versuche einer spezifischen Fermenttherapie des Diabetes. *Z Exp Path Ther* 1908; 5(2): 307–318.
22. **Pratt JH.** A reappraisal of researches leading to the discovery of insulin. *J Hist Med Allied Sci* 1954; 9: 281–289.
23. **Collip JB.** The original method as used for the isolation of insulin in semipure form for the treatment of the first clinical cases. *J Biol Chem* 1922; 55: 40–41.
24. **Macleod JRR.** Insulin. *Physiol Rev* 1924; 4(1): 21–68.
25. **Banting FG, Best CH, Collip JB.** Patent application filed on January 12, 1923 with No. 612,158. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office 1923.
26. **Banting FG, Best CH, Collip JB.** United States Patent # 1,469,994 (Granted on October 9, 1923). Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office 1923.
27. **Rydén L, Lindsten J.** The history of the Nobel prize for the discovery of insulin. *Diabetes Res Clin Pract* 2021; 175: 108819.
28. **Poulsen JE.** The impact of August Krogh on the insulin treatment of diabetes and our present status. *Acta Med Scand* 2009; 197(S578), 7–14.
29. **Merton RK.** Priorities in scientific discoveries: a chapter on the sociology of science. *Am Sociol Rev* 1957; 22(6): 635–659.
30. **Vale RD.** Accelerating scientific publications in biology. *Proc Nat Acad Sci USA* 2015; 112: 13439–13446.
31. **Vale RD, Hyman AA.** Priorities of the discovery in the life sciences. *Elife* 2016; 16(5): e16931.
32. **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 Eug ne Gley. *Acta Diabetol* 2022; 59: 1635–1651.
33. **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* 2023a; 60: 163–189.
34. **Стойнев НА.** 125 години от откриването на антидиабетичния хормон на панкреаса. Фактор Х, инсулин, акоматол, панкреин. *Ендокринология* 2025; 30(3): 145–152.
35. **International Diabetes Federation (IDF)** Report of the Special Committee set up to present a written summary of work leading to the discovery of insulin. *News Bull IDF* 1971; 16: 164–167.
36. **Bernhard CG.** The Prize in Physiology or Medicine. In: Odelberg W (ed) Nobel: the Man and his Prizes, 3rd revised and enlarged edition. *American Elsevier, New York* 1972; 659 pp. (224–225).

### Address for correspondence:

**Д-р Николай А. Стойнев,**

Сектор по Физиология, Катедра по  
Физиология и Патифизиология,  
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

## Субклиничен хипотиреоидизъм при по-възрастните – фокус върху сърдечно-съдовите рискове

Боянов, Михаил А.<sup>1</sup>, Боянова, Мира Е.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Александровска“, Катедра по Вътрешни болести, Медицински университет, София

<sup>2</sup> Отделение по Ендокринология, Аджикадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда; Факултет по медицина, Софийски университет „Св. Климент Охридски“, София

Постъпване: 09. 02. 2026 / Приемане: 20. 02. 2026

## Subclinical Hypothyroidism in the Elderly – a Focus on Cardiovascular Risks

Boyanov, Mihail A.<sup>1</sup>, Boyanova, Mira E.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, University Hospital „Alexandrovskia“; Department Internal Medicine, Faculty of Medicine, Medical University Sofia

<sup>2</sup> Unit of Endocrinology, Acibadem City Clinic - University Hospital Tokuda; Medical Faculty, Sofia University „St. Kliment Ohridski“, Sofia

Submitted: 09. 02. 2026 / Accepted: 20. 02. 2026

### Резюме

Субклиничният хипотиреоидизъм (хипоТ) е често срещана патология с предилекция към женския пол и по-напредналата възрастова група. В ерата на прецизната и индивидуално ориентирана медицина възниква въпросът трябва ли това отклонение да се лекува и каква би била ползата от провежданото лечение. Настоящият обзор се опитва да отговори на тези въпроси с фокус върху по-възрастните (след 60-годишна възраст) и върху сърдечно-съдовите последици и ползи. Първоначално се прави опит за отграничаване на нетиреоидните причини за леко повишено ниво на тиреостимулиращ хормон (ТСХ), които често се бъркат с щитовидна патология. По отношение на сърдечно-съдовите последици от субклиничния хипоТ са разгледани последователно основните патофизиологични механизми, но и чисто клиничните последици – не само инфаркт на миокарда и мозъчен инсулт, но и честота и тежест на сърдечна недостатъчност, предсърдно мъжжение, прогноза след сърдечни операции и интервенции. Особено внимание е

### Abstract

Subclinical hypothyroidism (hypoT) is a common pathology with a predilection for females and the older age group. In the era of precise and individualized medicine, the question arises whether this condition should be treated and what would be the expected benefit of treatment. This review is aimed at answering these questions with a focus on the elderly (after 60 years of age) and on the cardiovascular consequences and benefits. Initially, an attempt is made to distinguish non-thyroidal causes of a slightly elevated level of thyroid-stimulating hormone (TSH), which are often confused with thyroid pathology. With regard to the cardiovascular consequences of subclinical hypoT, the main pathophysiological mechanisms are sequentially considered, but also the purely clinical consequences – not only myocardial infarction and stroke, but also the frequency and severity of heart failure, atrial fibrillation, prognosis after cardiac surgery and interventions. Particular attention is also paid

обърнато и на ползите от евентуално лечение с левотироксин. В крайното обобщение се прави изводът, че във възрастта след 60-65 години и особено при  $TCX < 7,0$  mIU/L субклиничният хипот не носи реални здравни вреди, а евентуалното му лечение, следователно, не носи съществена полза.

**Целта** на тази обзорна публикация е да помогне клинициста да избягва ненужното и „свърхдозирано“ лечение на субклиничния хипот.

### **Ключови думи:**

субклиничен хипотиреозидизъм, сърдечно-съдови последици, левотироксин

to the benefits of possible treatment with levothyroxine. The final summary concludes that after 60-65 years of age and especially if  $TSH < 7,0$  mIU/L, subclinical hypothyroidism does not cause any real health harm, and its eventual treatment, therefore, does not bring any significant benefit.

**The aim** of this review publication is to help the clinician avoid unnecessary and „overdosed“ treatment of subclinical hypothyroidism.

### **Key words:**

subclinical hypothyroidism, cardiovascular consequences, levothyroxine

### **Въведение**

Медицината на 21-ви век се стреми към холистична, индивидуализирана и прецизна оценка на здравния статус на ползващите здравни услуги лица. Общоприетите очаквания в нашето общество са за „пълно здраве“, дълголетие и отлично качество на живот. На този фон дори и най-малките здравни неблагоприятия и отклонения от референтните норми се разглеждат като „сериозни нарушения“, които задължително изискват „корекция“. В немалка степен това важи и за субклиничния хипотиреозидизъм, който по международни данни се среща в до 3-4% от жените и в до 1-2% от мъжете.

Данни за българската популация черпим от сборника на Българското дружество по ендокринология под редакцията на А-М. Борисова – „Епидемиология на ендокринните заболявания в България 2006-2012 год.“ (1). Изследвани са били общо 2402 очаквано здрави лица на случаен принцип – 1347 жени и 1055 мъже на възраст над 18 години. Субклиничен хипотиреозидизъм се установява при 4,4% от жените и 1,6% от мъжете, което сумарно прави 3,2% в общото население. Новооткрит хипотиреозидизъм се регистрира при 1,0% от жените и 0,9% от мъжете. Като се добавят и случаите на известен вече хипотиреозидизъм, общата честота на хипотиреозидизма (субклиничен и изявен) е 6,4% в общата извадка – 9,0% от жените и 3,0% от мъжете. Липсват данни за възрастовото разпределение, но може да се приеме, че във възрастта след 65 години попадат поне половината от описаните случаи (1).

### **Разграничаване на субклиничния хипотиреозидизъм от нетиреозидните причини за промяна в ТСХ**

По *определение* субклиничен хипотиреозидизъм се приема при 2 изпълнени условия:

А) стойности на ТСХ над горната референтна граница на нормата, но  $\leq 10$  mIU/L, при стойност на свободния тироксин ( $ft_4$ ) в референтни граници;

Б) наличие на доказана причина от страна на щитовидната жлеза (най-често автоимунен тиреозидит или хирургична резекция) или при липса на такава – след изключване на множеството нетиреозидни причини за повишаване на ТСХ над горната граница на нормата.

Изключително важен въпрос е този за **нормалните референтни граници за ТСХ**. По принцип за такива се приемат 0,3-0,4 mIU/L за долна граница и 4,0–4,2 mIU/L за горна граница. Следва да се отчита и влиянието върху ТСХ на напредналата възраст или екстремното повишение на индекса на телесната маса (ИТМ, BMI). Обширно американско проучване измерва ТСХ и  $ft_4$  при 324 750 души във възрастовия диапазон 1-104 г. и определя като долна граница за ТСХ стойности между 0,52 и 0,54 mIU/L, а горната граница показва тенденция към леко нарастване с напредване на възрастта (2). За възрастта 21-40 г. тя е 6,25 mIU/L; от 41 до 60 г. – 6,55; от 61 до 80 – 6,80, а след тази възраст (80+) – 7,55 mIU/L. Възрастовото повишение на ТСХ се е дължало основно на физиологичния му нощен пик. Жените са имали малко по-високи ТСХ и  $ft_4$  – средно с 0,1 mIU/L и 0,1 ng/dl, като е отчетена и сезонна вариабилност.

Горната граница на ТСХ (95-и персентил) през м.август е била 4,31, а през м. декември – 6,06 mIU/L. Стойностите на  $fT_4$  не са се влияели от сезона (2). Това проучване оставя открит въпроса, каква пропорция от изследваните лица са имали положителни тиреоидни антитела.

Освен възрастта, друг често срещан фактор, влияещ върху индивидуалната стойност на ТСХ е затлъстяването. При затлъстяване расте ТСХ, а не обратното – затлъстяването да се дължи на умереното повишение на ТСХ (както смята широката публика, а за съжаление, и някои специалисти!). Натрупаната висцерална мастна тъкан отделя лептин и провъзпалителни цитокини, които могат да повишат секрецията на ТСХ, тъй като експресията на рецептора му в мастната тъкан е понижена (3,4). Затлъстяването се асоциира и с повишен риск за изява на тиреоиден аутоимунитет и последващ хипотиреоидизъм. И все пак, повишението на ТСХ вследствие високостепенно затлъстяване обичайно е в диапазона на субклиничния хипотиреоидизъм ( $ТСХ \leq 10$  mIU/L). Не бива да се пропуска и нуждата от корекция на дозата на левотироксина при заместително лечение и настъпила значима промяна в телесното тегло, тъй като дозата се изчислява и на kg телесно тегло (в общия случай между 1,3 и 1,7  $\mu g/kg$  телесно тегло).

Преди да се постави диагнозата субклиничен хипотиреоидизъм следва да се изключат и поредица от **нетиреоидни причини, които могат да доведат до повишаване на ТСХ**. На първо място са *преданалитичните* – неправилен час на пробовземане или голям стрес преди пробовземането (малка продължителност на нощния сън, тежки физически усилия в предходната вечер и други). Краткотрайни повишения на ТСХ могат да се наблюдават в реконвалесцентния период след тежки заболявания (обикновено не надхвърлят 10 mIU/L за срок от 1-3 месеца) – т.нар. *euthyroid sick syndrome*. Подобни флуктуации на ТСХ могат да се наблюдават при леки форми на деструктивен или безболков тиреоидит.

Редица лекарства променят секрецията на тиреоидния рилизинг-хормон (TRH) и ТСХ. Провеждано лечение с йодни препарати, литий, естрогени (например в състава на контрацептиви), кломифен цитрат, спиронолактон, допамин-рецепторни блокери (фенотиазини), някои от по-старите  $H_2$ -блокери (циметидин, ранитидин) и някои антидепресанти. Естроген-съдържащите *контрацептиви*, например, могат да повишат нивото на ТСХ с до 1-3 mIU/L над горната референтна граница.

В проучване, сравняващо 3 антидепресанта, се установява, че приемът на сертралин, например, се асоциира с повишаване на ТСХ от средно 1,54 mIU/L на средно 1,89 mIU/L, което е статистически значима, но клинично пренебрежима промяна (5). Амиодаронът повлиява нивата на ТСХ и  $fT_4$  дори и в случаите, в които не отключва болест на щитовидната жлеза (6). В краткосрочен план (< 3 месеца от началото на лечението с амиодарон) стойностите на ТСХ могат да нараснат до 20 mIU/L при леко повишение на  $fT_4$ , а след това ТСХ обичайно се връща до нормалните си граници (6). *Тежките йод-дефицитни* състояния често се съпровождат с лек хипотиреоидизъм, но у нас този проблем се смята за ерадикиран.

Повишени стойности на ТСХ се установяват често в хода на *заместителното лечение с левотироксин* вследствие на неадекватна доза, лошо придържане към лечението, прием на интерфериращи лекарства (бифосфонати, калций, магнезий, желязо, инхибитори на протонната помпа и много други), насложено заболяване (например глютенова или лактозна непоносимост; тежък нефрозен синдром и много други).

Повишени стойности на ТСХ, но на фона и на повишени периферни хормони, се срещат при изключително редките синдроми на резистентност към тиреоидните хормони (към момента в цялата страна има описани няколко фамилии с този синдром), ТСХ-произвеждащите хипофизни тумори (клиниката тогава е на изразена тежка и резистентна тиреотоксикоза) и наличието в серума на интерфериращи с лабораторните китове хетерофилни антитела. Изключително рядко се наблюдава леко повишение на ТСХ след хипофизна хирургия – нараства производството на биологично по-слабо активни гликолизирани форми на ТСХ.

Всички изброени по-горе причини и фактори следва да се имат предвид преди да се постави окончателната диагноза „хипотиреоидизъм“. Затова е общоприето изискването **повишението на ТСХ да се регистрира в поне 2 различни във времето измервания** (на отстояние 3-6 месеца). Вероятността при повторното изследване да се установи нормална стойност на ТСХ е около 25-50% в зависимост от случая.

*Шансът за спонтанно нормализиране на ТСХ* при по-възрастните се оценява в съвременното проучване (7). Включени са 2335 лица на възраст над 65 години със субклиничен хипотиреоидизъм от 4 гържави. Второто измерване е било осъществено след интервал от 3 месе-

ца до 3 години след първото и участниците с персистиращ субклиничен хипотиреоидизъм, дефиниран като  $\geq 2$  повишени измервания на ТСХ с интервал от  $\geq 3$  месеца, са били рандомизирани на левотироксин/плацебо, като групата с плацебо е включвала 361 лица. Основният резултат е, че още в предварителната фаза (при второто измерване) нивата на ТСХ са се нормализирали при 60,8% от участниците при средно проследяване от 1 година. Във втората фаза (на плацебо-лечението) нивата са се нормализирали при 39,9% от участниците след 1 година проследяване. По-младата възраст, женският пол, по-ниското начално ниво на ТСХ, по-високото изходно ниво на свободен  $T_4$ , липсата на антитела срещу тиреоидната пероксидаза и последващо измерване през лятото са били независими предиктори за спонтанно нормализиране на ТСХ. Много илюстративно е табличното представяне на шанса за нормализиране на ТСХ в зависимост от степента на началното повишение (Табл. 1.)

Водещото заключение на авторите е, че тъй като нивата на ТСХ спонтанно се нормализират при голяма част от по-възрастните хора със субклиничен хипотиреоидизъм (при повторно измерване), може да се препоръча трето измерване преди обмисляне на лечение (7). Коеето звучи като перифразиране на народната поговорка „3 пъти мери, 1 път режи“. Това е много важно, защото се предполага заместителното лечение с левотироксин да е доживотно, и трябва да сме сигурни, че то всъщност е нужно.

**Таблица 1.**

Шанс за нормализиране на ТСХ в зависимост от степента на началното повишение (по 7).

|                        | Шанс за 2-ро нормално ниво ТСХ след 1 год. |       | Шанс за 3-то нормално на ниво на ТСХ след 2 год. |
|------------------------|--------------------------------------------|-------|--------------------------------------------------|
|                        | Мъже                                       | Жени  | ОБЩО                                             |
| Изходно ТСХ 5.0 mIU/L  | 76.3 %                                     | 73.3% | 64.3% (при 2-ро ТСХ 5.0)                         |
| Изходно ТСХ 10.0 mIU/L | 7.3%                                       | 20.1% | 5.9% (при 2-ро ТСХ 10.0)                         |

#### Умерено повишение на ТСХ и сърдечно-съдови рискови фактори – акцент върху патофизиологията

Влиянието на тиреоидните хормони върху сърцето и по-специално върху кардиомиоцитите и клетките на ритъмно-проводната система, са известни отдавна и са добре описани (8). През последните десетилетия се обръща

отделно внимание на изолираното, умерено по степен повишение на ТСХ върху сърцето, каквото се очаква в рамките на субклиничния хипотиреоидизъм.

В обзора на В. Alomair и сътр. се акцентира върху няколко механизма за потенциално ускоряване на коронарната атеросклероза при субклиничен хипотиреоидизъм (субкл. хипоТ): кардиометаболитна дисфункция (инсулинова резистентност, дислипидемия, повишена ригидност на съдовата стена и склонност към диастолна хипертония), провъзпалителна среда, окислителен стрес и промяна в автофагията на клетките от съдовата стена (9). ТСХ посредством своя рецептор (TSH-R) активира много възпалителни сигнални пътища като ядрен фактор капа В (NF- $\kappa$ B), киназите от сигналната каскада MAPK и фактора NLRP3 от инфлазозомите. Засилената автофагия, която иначе представлява адаптационен механизъм, в конкретния случай засилва нестабилността на плаките. В повишаването на атеросклеротичния съдов риск съучаства и хиперхомоцистеинемията, типична за субклиничния хипоТ (9). Механизмите на атеросклеротична увреда при субклиничен хипоТ са разгледани в разширен вид и в обзор от 2025 г. на Р. Wang и сътр. (10). Последователно са разгледани систолната дисфункция (промяна в йонните помпи, ендоплазматичния ретикулум и съотношението на различни протеини), ендотелната дисфункция (понижен азотен окис), повишената тромбогенеза и допринасящите фактори от метаболитната среда (холестеролови

фракции и липопротеини, триглицериди и т.н.).

Публикувани са и редица обзорни статии, които третират различните аспекти на сърдечно-съдовите рискови фактори при субклиничен хипоТ. Много ясен и подробен анализ на липидните промени е представен в обзора на G. Brenta и сътр. (11). Оказва се, че и малките понижения в нивата на тиреоидните хормони повлияват активността на липопротеинлипа-

зата (LPL) и холестерол-естер-трансферазата (CETP), като едновременно с това се променя и клирънсът на LDL-рецепторите. От клинично значение е големината на ефекта на субклиничния хипот върху липидния профил и проатерогенните липидни фракции (11). В голям метаанализ от 2014 г. се установява, че при субклиничен хипот LDL-холестеролът нараства средно с 0,4–0,5 mmol/l, а триглицеридите – с 0,5–0,6 mmol/l, при непроменени нива на HDL-холестерола (12). По-нов метаанализ включва 25 срезови студии с 3347 участници и документира, че нивата на общия и LDL-холестерола, и триглицеридите са по-високи в групите със субклиничен хипот в сравнение с тези с еутиреоидизъм (13). Средно премерената разлика е била 0,49 mmol/l за общия холестерол, 0,75 mmol/l – за LDL-холестерола и 0,43 mmol/l – за триглицеридите. Така основният ефект на повишеното ТСХ, изглежда, е върху LDL-холестерола. Авторите отбелязват, че промяната в липидите в подгрупата с TSH >10 µU/ml е още по-голяма, особено на LDL-холестерола (13).

Метаанализ за връзката между субклиничния хипот и артериалната хипертония включва 9 проучвания с 21972 жени, от които 1896 със субклиничен хипот (14). Оценени са 6 проучвания с млади лица (<65 год.) – средна възраст 49,6 г.; и 3 с такива >65 г.; средна възраст 71,0 г. Влиянието на субклиничния хипот върху риска за изява на хипертония е било *значимо само при по-младите*, докато при по-възрастните (>65 години) то е било *незначимо* (14).

Друг метаанализ търси връзка между субклиничния хипот и показателите на хемостазата и включва 12 проучвания като основната разлика е повишение на тъканния плазминоген-активатор и инхибитора му (PAI-1 inhibitor), както и на фибриногена, докато парциалното тромбoplastиново време (aPTT) и D-димерите са били без значима разлика (15). С този метаанализ се подкрепя теорията за повишена тромбогенеза при субклиничен хипот. Опит за цялостно представяне и едновременно описание на разните промени правят O. Baretella и сътр. в анализ върху 69 006 участници на средна възраст 62 г. от 16 кохорти, от които 5,4% (3748 лица) са били с хипотиреоидизъм (16). Както при жените, така и при мъжете, систолното и диастолното налягане, нивата на липидите и hs-CRP са били сходни, независимо от статуса на щитовидната жлеза. Единствената значима разлика е била по-високото с 2,5 mm Hg диастолно налягане при изразен субклиничен хипот. Авторите правят заключение, че участниците със субклинична тирео

идна дисфункция и еутиреоидните участници имат сходни сърдечно-съдови рискови фактори и разликите вероятно са твърде малки, за да обяснят повишения сърдечно-съдов риск, наблюдаван в предишни проучвания (16). Метаболитните промени при хипотиреоидизъм са описвани и в български публикации на Л. Лозанов и сътр. (17,18). Публикувани са и данни за някои сурогатни маркери на атеросклерозата. Така например метаанализ на 39 проучвания оценява дебелина на интима-медия при субклиничен хипот и описва усреднена разлика от 0,04–0,08 (19).

**В заключение** може да се каже, че субклиничният хипот и метаболитният синдром доста си приличат по наличието на инсулинова резистентност (например намаляване на GLUT-4 транспортерите), склонност към хипертония, дислипидемия и тромбогенеза, но крайният сърдечно-съдов резултат силно се различава – трудно доказуем (слаб) при субклиничен хипот и извън всякакво съмнение при метаболитен синдром (20).

#### **Умерено повишение на ТСХ и сърдечно-съдови (СС) събития – акцент върху клиничната практика**

##### **Обща и СС-смъртност, риск за коронарна болест и събития**

Първите съвременни сигнали за неблагоприятно въздействие на леко повишеното ТСХ, дори и все още под горна референтна граница, дойдоха от големи проспективни епидемиологични проучвания в САЩ. В проспективно кохортно проучване с представителна извадка от Националното проучване за здравето и храненето (NHANES) III (1988-1994) са включени 12 584 възрастни в САЩ на възраст ≥20 г. с нива на ТСХ в референтния диапазон (21). Средният период на проследяване е бил 19,1 г. Значително по-висок риск от обща смъртност (коригирано отношение на риска [HR] = 1,27), СС смъртност (HR = 1,30) и смъртност от рак (HR = 1,43) е наблюдаван в групата с висок нормален ТСХ, в сравнение с групата със средно нормален ТСХ. При възрастово специфичния анализ е установена значима връзка между високите нормални нива на ТСХ и общата смъртност сред мъже, жени и участници <60 години, но не и при по-възрастните (21).

В съвременен метаанализ са включени 13 кохортни проучвания, обхващащи 44 514 участници на възраст над 60 г. със субклиничен хипот (22). Не са установени значителни разлики в риска от обща смъртност (обобщен hazard ratio, HR = 1,18) и смъртност, свързана със СС заболявания (обобщен HR = 1,08) между еути-

реоидни възрастни хора и възрастни хора със субклиничен хипотиреоидизъм. Липсата на разлика се запазва и когато са оценени само възрастни хора с  $TCX > 10$  mIU/L (обобщен HR за обща смъртност и смъртност, свързана със СС заболявания от 1,53). Авторите завършват с коментар, че при тези пациенти ненужно се иницира лечение с левотироксин (22). Това подразделяне на риска в зависимост от възрастта е много уместно, защото по-старите проучвания са разглеждали съвместно всички пациенти със субклиничен хипот. При по-съвременен анализ в зависимост от нивото на повишаване на  $TCX$  се документира, че повечето симптоми, повишаване на метаболитни маркери и усложнения (като ендотелна дисфункция, дислипидемия и т.н.) *зачестяват при  $TCX > 10$  mIU/L* (23). Същата зависимост е била документирана и спрямо сърдечната недостатъчност (24).

Влиянието на възрастта (по-напредналата възраст се явява протективна) върху СС-риск вследствие субклиничен хипот е много добре илюстрирано в метаанализа на S. Razvi и сътр. на 15 проучвания с 2531 участници със субклиничен хипот и 26 491 еутиреоидни индивиди (25). Честотата на исхемичната болест на сърцето е била по-висока при участниците със субклиничен хипот в сравнение с еутиреоидните участници от проучвания, включващи такива на възраст под 65 г., но не и от проучвания на лица на възраст над 65 г. (коефициент на вероятност odds ratio, OR = 1,57 под 65 г.) Смъртността от сърдечно-съдови/обща причини също е била повишена при участниците под 65 г., но не и при по-възрастните хора: коефициент на вероятност 1,37 спрямо 0,85 (25). Много сходни са и заключенията от друг метаанализ, включващ 35 кохортни проспективни студии със 555 530 участници (26). Субклиничният хипот е бил умерено свързан със сърдечно-съдови заболявания (ССЗ) и обща смъртност (RR за ССЗ = 1,33; RR за обща смъртност = 1,20). Връзката обаче не е била значима при участници на възраст  $\geq 65$  години. Участниците със субклиничен хипот и висок изходен СС-риск са имали значително по-висок риск от обща смъртност (RR за ССЗ = 2,20; за обща смъртност = 1,66), докато тези със субклиничен хипот и нисък СС-риск не са показали повишение на риска. При отделен анализ на 6 проучвания със средна възраст  $\geq 65$  г. и висок СС-риск общата смъртност е била значимо повишена в групата със субклиничен хипот (RR = 1,41) (26).

### **Субклиничен хипот и мозъчно-съдова болест**

Тук е мястото да се отбележи, че засега няма убедителни данни за връзка между субклиничния хипот и риска от инсулт (27). В хода на клиничните наблюдения се оказва, че и степента на нарастване на  $TCX$  (макар и в интервала 4,0–10,0 mIU/L) има значение. Това се отнася и до мозъчно-съдовите събития, подобно на данните за коронарните инциденти. Метаанализ на 47 573 възрастни (3451 със субклиничен хипот) от 17 кохорти, проследени от 1972 до 2014 г. (489 192 човеко-години) потвърждава липсата на повишен риск за фатален или нефатален инсулт в общата група на лицата с  $TCX$  4,5–19,9 mIU/L (28). При стратифициране по възраст, HR за инсулт е бил 3,32 (95% интервал на доверителност 1,25–8,80) за лица на възраст 18–49 г.. Във възрастовите групи 18–49 г. и 50–64 г. е бил регистриран повишен риск от фатален инсулт, с HR съответно 4.22 и 2,86 ( $p=0,04$ ). Не е открит повишен риск за възраст 65–79 г. (HR = 1,00;) или  $\geq 80$  г. (HR = 1,31; 95% доверителен интервал 0,79–2,18). Регистрира се и повишен риск от фатален инсулт при по-високи концентрации на  $TCX$ . Така заключението на авторите гласи: „Въпреки че не може да се демонстрира общ ефект на субклиничния хипотиреоидизъм върху инсулта, е налице повишен риск при лица под 65 г. и при тези с по-високи концентрации на  $TCX$  (28)“. И други проучвания показват повишаване на риска едва когато  $TCX$  надхвърли 7,0 mIU/L (29).

### **Субклиничен хипот и сърдечна недостатъчност**

Връзката между субклиничния хипот и сърдечната недостатъчност е логично обоснова като се има предвид, че вътреклетъчният хипотиреоидизъм води до ендотелна дисфункция (намалено производство на азотен окис, наличие на отломки от апоптозата), промяна в експресията на протеините (т.нар. SERCA-кодирани гени в ендоплазматичния ретикулум) и субклиничното възпаление (TNF- $\alpha$ , интерлевкин 6 и много други) (30). В случая е важно дали добавеният субклиничен хипот на фона на сърдечна недостатъчност влошава прогнозата ѝ. В клинично проучване е документирана смъртността при 30 месеца проследяване на 277 пациенти със сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване (HFrEF), от които 23 със субклиничен хипот (31). След корекция за другите фактори за лош изход при сърдечна недостатъчност, наличието на субклиничен хипот се оказва независим предиктор за СС смъртност (HR = 2,96;  $p = 0,03$ ).

Авторите препоръчват тиреоидните тестове при пациенти със сърдечна недостатъчност, за да се открият навреме субклиничните нарушения, да се включи заместителна терапия и да се подобри прогнозата (31). Подобна тенденция се описва и при пациенти със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване (HFrEF) (32). За 30 месеца са сравнявани 413 еутиреоидни и 79 субклинично хипотиреоидни пациенти. По-високият риск от СС събития в групата със субклиничен хипот се е дължал главно на по-високата вероятност за повторна хоспитализация в сравнение с групата с еутиреоидизъм (съответно 45,56% и 20,58%;  $p < 0,001$ ). Честотата на СС смърт е била по-висока в хипотиреоидната група, отколкото в групата с еутиреоидизъм (съответно 13,92% и 5,81%;  $p = 0,017$ ) (32). Ехокардиографските промени при субклиничен хипот и сърдечна недостатъчност са много добре описани в публикация на K. Nakanishi и сътр. (33). В заключение, **при сърдечна недостатъчност има смисъл да се оцени и тиреоидната функция и при нужда да се мисли за заместително лечение.**

#### **Субклиничен хипот и предсърдно мъждене**

В практиката често се поставя въпросът за ползата или потенциалната вреда от лечение с левотироксин при субклиничен хипот на фона на надкамерни аритмии или предсърдно мъждене. От една страна, съществуват теории, че дълготрайният хипотиреоидизъм променя колагеновия скелет на сърцето и кардиомиоцитите в посока на апоптоза и фиброза с последващи промени и в проводната система. От друга страна е налице опасение, че корекцията на тиреоидния статус ще има хронотропен и проаритмогенен ефект върху сърцето. **Разумен компромис представлява корекцията на ТСХ до нива между горната референтна граница и 7,0 mIU/L.** В клинично проучване са проследени за средно 2,1 г. (максимум 5 г.) 2415 пациенти (средна възраст 73,2 г.; 27% жени), от които 196 (8,4%) са имали субклиничен хипот (34). Субклиничната тиреоидна дисфункция не е била свързана със СС събития и не е била открита връзка между субклиничната тиреоидна дисфункция и общата смъртност или прогресията на предсърдно мъждене. При еутиреоидни пациенти, обаче, нивата на  $fT_4$  са били свързани с повишен риск за композитния краен показател и сърдечна недостатъчност (ажустирани HR 1,46 и 1,70) за най-високия квинтил спрямо средния квинтил (34). **С други думи, субклиничният хипот няма съществено влияние върху надкамерната ритъмна патология, но при корекцията му следва да се избягва „свръхкомпенсация“.**

#### **Субклиничен хипот и резултати след перкутанни коронарни интервенции или аорто-коронарен байпас**

Тиреоидните хормони се изследват често преди и след коронарни интервенции – било то перкутанни или с открита кардиохирургия. Това се налага и заради приложението при инвазивните процедури на голямо количество йод-съдържащи контрастни вещества. След аорто-коронарен байпас е важно да не се развие субклиничен хипот или синдром на ниския  $T_3$ , защото съществуват теории за вътреклетъчен хипотиреоидизъм, ограничаващ функцията на кардиомиоцитите. На перкутанните коронарни ревазуларизации е посветен съвременен метаанализ, обобщаващ 7 проучвания, 1132 пациенти със субклиничен хипот и 11 753 еутиреоидни пациенти (35). В сравнение с еутиреоидни пациенти, пациентите със субклиничен хипот са имали значително по-висок риск от сърдечно-съдова смъртност (relative risk, RR = 2,16,  $P < 0,001$ ), обща смъртност (RR = 1,68,  $P = 0,001$ ) и повторна ревазуларизация (RR = 1,96,  $P = 0,03$ ). Не са били регистрирани разлики между двете групи по отношение на честотата на инфаркт на миокарда (RR = 1,81,  $P = 0,06$ ), MACE (RR = 2,24,  $P = 0,26$ ) и сърдечна недостатъчност (RR = 5,38,  $P = 0,26$ ) (35).

Подобни сигнали идват и от проучвания с пациенти след сърдечни операции (36,37). Метаанализ на 7 проучвания с общо 3445 пациенти, от които 851 [24,7%] със субклиничен хипот и 2594 [75,3%] еутиреоидни, регистрира по-високи нива на оперативна смъртност (OR = 2,57;  $P = 0,03$ ), по дълъг болничен престой, по-висок процент на бъбречни усложнения (OR = 2,53;  $P < 0,0001$ ), но без значителни разлики в престоя в интензивно отделение или в нуждата от асистирана вентилация (36). При средно проследяване от 49,3 месеца, наличието на субклиничен хипот е било свързано с по-висок процент на обща смъртност (OR = 1,82;  $P = 0,02$ ). По същия начин при ретроспективно проучване върху 1088 случая с успешен аорто-коронарен байпас, субклиничният хипот се асоциира с повишена смъртност (37).

От представените данни можем да направим извод, че **между субклиничния хипотиреоидизъм и сърдечните болести съществува връзка, но с определени условия и ограничения.** На този въпрос е посветен и много добра обзорна българска публикация (38). За връзката между хипотиреоидизма и сърдечно-съдовите рискови фактори има и качествени български данни (39).

### **Заместително лечение с левотироксин – има ли полза за сърцето при субклиничен хипоТ?**

Логично се поставя въпросът какви ползи за сърцето би донесло евентуалното заместително лечение при субклиничен хипоТ. От патофизиологична гледна точка са описани дискретни ефекти на левотироксин, основно върху диастолната функция (понижение на ехокардиографски измерваната А-вълна и повишено съотношение Е/А) (40). В метаанализ на 11 проучвания с общо 188 пациенти със субклиничен хипоТ, лекувани с левотироксин, не се откриват ясни доказателства за значителни морфологични промени в сърцето под влияние на тиреоидните хормони (41). Потвърждава се наблюдението, че сърдечният дебит, фракцията на изтласкване на лявата камера и съотношението пикова скорост Е/пикова скорост А, са значително повишени след прием на L-T<sub>4</sub> в сравнение с изходното ниво. Клиничните събития след стартиране на заместителното лечение с левотироксин са оценявани в няколко студии и метаанализа. В метаанализ на 5 обсервационни проучвания и 2 рандомизирани контролирани проучвания с 21 055 възрастни, като цяло, *терапията с тиреоидни хормони не е била значимо свързана с повишена обща* (RR = 0,95, P = 0,704) *или сърдечно-съдова* (RR = 0,99, P = 0,946) *смъртност* (42). Подгруповите анализи обаче показват, че при по-млади възрастни (на възраст <65-70 г.), терапията с тиреоидни хормони е била свързана с по-ниска обща и СС смъртност (RR = 0,50, P = 0,011; и съответно RR = 0,54, P = 0,002). При тези поданализи не е наблюдавана значима връзка между терапията с тиреоидни хормони и смъртността при по-възрастни хора (на възраст ≥65-70 г.) (42). Подобна липса на подобрение в резултатите след лечение с левотироксин при субклиничен хипоТ над 65-годишна възраст е описан и в друг голям метаанализ, който цитира съотношение на риска за СС-събития от 0.89 без достигане на статистическа значимост (43). Суперанализ на субклиничния хипоТ (umbrella review) анализира 20 системни студии и метаанализа и стига до заключението, че в сравнение с еутиреоидизма, *нелекуваният субклиничен хипоТ е свързан с по-висок риск от сърдечно-съдови събития или смърт, ако изходното ТСХ е било > 10 mIU/L* (44). *Лечението с L-T<sub>4</sub> е свързано с по-нисък риск от смърт от всички причини при пациенти < 70 години, а също и с по-добри когнитивни показатели и качество на живот в сравнение с нелекуваните индивиди. Доказателствата за риска от инсулти са неубедителни* (44).

Също така логичен изглежда и често задаваният от пациентите въпрос за евентуални странични действия от лечение с левотироксин на субклиничния хипоТ. Тази тема е разгледана в голямо кохортно проучване с 2 групи по 76 000 пациента със субклиничен хипоТ (нелекувани и лекувани с левотироксин) (45). Средната възраст на изследваната кохорта е била 62,8 г., като 76,5% са били жени. По време на средно проследяване от 1,6 г., честотата на комбинираното СС-събитие, MACE, сред лица, лекувани с левотироксин, е била 12,8 на 1000 човеко-години; и 13,9 на 1000 човеко-години сред нелекувани лица. Следователно *лечението с левотироксин е било свързано с леко намален риск от MACE* (коэффициент на риск: 0,88) (45). Преобладаване на сърдечните ползи пред нежеланите странични действия е документирано в проучване на лекувани за субклиничен хипоТ пациенти със сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване (46). Добавянето на L-T<sub>4</sub> към лечението на HFrEF подобрява физическия капацитет, класа по NYHA в рамките на 6 месеца, което предполага потенциално предимство за комбинираната терапия при пациенти с HFrEF и субклиничен хипоТ. Честотата на нежеланите събития е била сходна между групите (46).

И така, изглежда, че **лечението на субклиничния хипотиреоидизъм на фона на сърдечно страдание може да доведе до известни ползи, основно при по-младите (<65-70 г.) и при тези с по-високи нива на ТСХ (>7,0 или >10,0 mIU/L).**

### **Какво предлагат международните консенуси и указания?**

Големите международни ръководства, които играят ролята на „жалон“ в областта на хипотиреоидизма са препоръките на Европейската тиреоидна асоциация, ETA, за лечение на субклиничния хипоТ; и на Американската тиреоидна асоциация, ATA, за лечение на хипотиреоидизма въобще (47,48). **ETA препоръчва заместително лечение с левотироксин в следните ситуации на субклиничен хипоТ:**

– За пациенти < 65–70 г. със серумни нива на TSH >10 mIU/L, дори и да нямат симптоми; или ако TSH < 10 mIU/L, но са налице симптоми;

– Пациенти в напреднала възраст > 80–85 г. с нива на TSH ≤ 10 mIU/L трябва да бъдат внимателно проследявани без лечение с левотироксин (47).

В последната версия от 2025 г. на Препоръките за диагностика и лечение на тиреоидните заболявания на Българското дружество по ендокринология се предлага заместително лечение с левотироксин при всички болни с ТСХ над 10 mIU/ml и възраст < 70 г. (49). При възраст > 70 г. и ТСХ над 10 mIU/ml, лечението се обсъжда при наличие на ясни симптоми за хипотиреоидизъм или висок СС риск. При възраст < 70 г. и ТСХ < 10 mIU/ml при липса на клинични симптоми се препоръчва наблюдение и повторно изследване на ТСХ след 6 месеца, а ако са налични клинични симптоми – опит за 3 месеца лечение и оценка на ефекта от него. Заместително лечение с левотироксин е показано и при ТСХ > 5,0 mIU/ml и наличие на струма или позитивни тиреоидни антитела. По принцип включването на заместително лечение за-

виси и от рисковите фактори за развитие на предсърдно мъждене, остеопороза, СС заболявания или депресия (49).

### Заклучение

Субклиничният хипотироксинизъм сам по себе си, не е много опасен за сърцето. И все пак, **наличието на симптоматика (най-често уморямост) и по-младата възраст (<70 г.) са ясни показания за нуждата от лечение с левотироксин.** По-високите нива на ТСХ също предполагат полза от евентуалното лечение с левотироксин (например ТСХ > 7,0 mIU/L при възраст 70-80 г. или > 10,0 mIU/L при възраст 80+). Важно е лечението да се прецизира, дозираща и наблюдава внимателно, което изисква компетентната намеса на специалист-ендокринолог.

## References

1. Българско дружество по ендокринология. Тиреоидна дисфункция и сърдечносъдови рискови фактори сред българското население – В: Епидемиология на ендокринните заболявания в България 2006-2012 год. **Борисова А-М. (ред.)**, Парадигма, София, 2016, стр. 277-287 (In Bulgarian). [Bulgarian Society of Endocrinology. Thyroid dysfunction and cardiovascular risk factors in Bulgarian adults. In: Epidemiology of endocrine diseases in Bulgaria 2006-2012. **Borisova A-M. (ed.)**. Paradigma, Sofia, 2016, pg. 277-287.
2. **Ehrenkranz J, Bach PR, Snow GL, Schneider A, Lee JL, Ilstrup S, et al.** Circadian and Circannual Rhythms in Thyroid Hormones: Determining the TSH and Free T4 Reference Intervals Based Upon Time of Day, Age, and Sex. *Thyroid* 2015; 25(8): 954-961.
3. **Biondi B.** Subclinical Hypothyroidism in Patients with Obesity and Metabolic Syndrome: A Narrative Review. *Nutrients* 2024; 16:87.
4. **Lozanov LB, Gorcheva D, Lozanov BS.** Role of Thyroid Deficiency on Adiponectin, Leptin, and Metabolic Status in Visceral Obesity: A Cross-Sectional Study. *Horm Metab Res* 2017; 49(09): 667-672.
5. **Eker SS, Akkaya C, Sarandol A, Cangur S, Sarandol E, Kirli S.** Effects of various antidepressants on serum thyroid hormone levels in patients with major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32(4): 955-61.

6. **Loh K.** Amiodarone-induced thyroid disorders: a clinical review. *Postgrad Med J* 2000; 76: 133-140.
7. **Van der Spoel E, van Vliet NA, Poortvliet RKE, Du Puy RS, den Elzen WPI, Quinn TJ, et al.** Incidence and Determinants of Spontaneous Normalization of Subclinical Hypothyroidism in Older Adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2024; 109(3): e1167-e1174.
8. **Лозанов БС.** Щитовидна жлеза и сърце. Кардиоваскуларни проблеми, свързани с хипер- и хипотиреоидизъм. *Ендокринология* 2000;5(3):4-13 (In Bulgarian) [**Lozanov BS.** Thyroid and heart. Cardiovascular changes induced by hyper- and hypothyroidism. *Endokrinologia* 2000; 5(3): 4-13].
9. **Alomair BM, Al-Kuraisy HM, Al-Gareeb AI, Alshammari MA, Alexiou A, Papadakis M, et al.** Increased thyroid stimulating hormone (TSH) as a possible risk factor for atherosclerosis in subclinical hypothyroidism. *Thyroid Res* 2024; 17(1): 13.
10. **Wang P, Zhang W, Liu H.** Research status of subclinical hypothyroidism promoting the development and progression of cardiovascular diseases. *Front Cardiovasc Med* 2025; 12: 1527271.
11. **G. Brenta, L. Schreier.** - In: Thyroid, Lipids, and Risk of Atherosclerosis. *Thyroid and Heart Springer, Cham*, 2020.
12. **Liu XL, He S, Zhang SF, Wang J, Sun XF, Gong CM, et al.** Alteration of lipid profile in subclinical hypothyroidism: a meta-analysis. *Med Sci Monit* 2014; 20: 1432-1441.

13. Liu J, Chen Y, Ren B, He Y, Li F, Wang L, et al. Alteration of Lipid Profile Between Subclinical Hypothyroidism and Well-Matched Controls: A Meta-Analysis. *Horm Metab Res* 2023; 55(7): 479-486.
14. Kim J, Prasitlumkum N, Randhawa S, Banerjee D. Association between Subclinical Hypothyroidism and Incident Hypertension in Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* 2021;10(15):3318.
15. Xu Q, Wang Y, Shen X, Zhang Y, Fan Q, Zhang W. The Effect of Subclinical Hypothyroidism on Coagulation and fibrinolysis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 861746.
16. Baretella O, Blum MR, Abolhassani N, Alwan H, Wildisen L, Del Giovane C, et al. Associations Between Subclinical Thyroid Dysfunction and Cardiovascular Risk Factors According to Age and Sex. *J Clin Endocrinol Metab* 2025; 110(5): e1315-e1322.
17. Лозанов ЛБ. Асоциация между тиреоидна функция и мастна тъкан. *Ендокринология* 2015; 20(3): 125-133. (In Bulgarian) [Lozanov LB. Association Between Thyroid Function and Adipose Tissue. *Endokrinologia* 2015; 20(3): 125-133].
18. Lozanov LB, Gorcheva D, Lozanov BS, Argirova R, Koleva V, Kostova B, et al. Role of Thyroid Deficiency on Adiponectin, Leptin, and Metabolic Status in Visceral Obesity: A Cross-Sectional Study. *Hormone Metab Res* 2017; 49(9): 667-672.
19. Isailă OM, Stoian VE, Fulga I, Piraianu AI, Hostiuc S. The Relationship between Subclinical Hypothyroidism and Carotid Intima-Media Thickness as a Potential Marker of Cardiovascular Risk: A Systematic Review and a Meta-Analysis. *J Cardiovasc Dev Dis* 2024; 11(4): 98.
20. Biondi B, Kahaly GJ, Robertson RP. Thyroid Dysfunction and Diabetes Mellitus: Two Closely Associated Disorders. *Endocr Rev* 2019; 40(3): 789-824.
21. Inoue K, Tsujimoto T, Saito J, Sugiyama T. Association Between Serum Thyrotropin Levels and Mortality Among Euthyroid Adults in the United States. *Thyroid* 2016; 26(10): 1457-1465.
22. Zhong J, Mu D, Zou Y, Li L, Cheng X, Qiu L. High Thyrotropin Levels and Risk of Mortality in the Elderly With Subclinical Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-analysis. *Endocr Pract* 2023; 29(3): 206-213.
23. Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, Cappola AR, Razvi S, Walsh JP, et al.; Thyroid Studies Collaboration. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA* 2010; 304(12): 1365-1374.
24. Nanchen D, Gussekloo J, Westendorp RG, Stott DJ, Jukema JW, Trompet S, et al.; PROSPER Group. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure in older persons at high cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(3): 852-861.
25. Razvi S, Shakoar A, Vanderpump M, Weaver JU, Pearce SH. The influence of age on the relationship between subclinical hypothyroidism and ischemic heart disease: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(8): 2998-3007.
26. Moon S, Kim MJ, Yu JM, Yoo HJ, Park YJ. Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Thyroid* 2018; 28(9): 1101-1110.
27. Chaker L, Baumgartner C, Ikram MA, Dehghan A, Medici M, Visser WE, et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2014; 29(11): 791-800.
28. Chaker L, Baumgartner C, den Elzen WP, Ikram MA, Blum MR, Collet TH, et al.; Thyroid Studies Collaboration. Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Stroke Events and Fatal Stroke: An Individual Participant Data Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(6): 2181-2191.
29. Urgatz B, Razvi S. Subclinical hypothyroidism, outcomes and management guidelines: a narrative review and update of recent literature. *Curr Med Res Opin* 2023; 39(3): 351-365.
30. Panday P, Arcia Franchini AP, Iskander B, Anwer F, Oliveri F, Kakargias F, et al. Subclinical Hypothyroidism in Geriatric Population and Its Association With Heart Failure. *Cureus* 2021; 13(4): e14296.
31. De Luca M, D'Assante R, Iacoviello M, Triggiani V, Rengo G, De Giorgi A, et al.; T.O.S.CA. Investigators. Subclinical hypothyroidism predicts outcome in heart failure: insights from the T.O.S.CA. registry. *Intern Emerg Med* 2024; 19(6): 1667-1674.
32. Tan Q, Chen M, Yang H, Guo Y, Zou X. Subclinical Hypothyroidism Predicted Adverse Cardiovascular Events in Patients with Ejection Fraction Preserved Heart Failure. *Ther Clin Risk Manag* 2024; 20: 227-237.
33. Nakanishi K, Daimon M, Yoshida Y, Sawada N, Hirose K, Iwama K, et al. Subclinical Hypothyroidism as an Independent Determinant of Left Atrial Dysfunction in the General Population. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106(4): e1859-e1867.
34. Moutzouri E, Lyko C, Feller M, Blum MR, Adam L, Blum S, et al. Subclinical thyroid function and cardiovascular events in patients with atrial fibrillation. *Eur J Endocrinol* 2021; 185(3): 375-385.
35. Ang SP, Chia JE, Jaiswal V, Bandyopadhyay D, Iglesias J, Mohan GVK, et al. Subclinical Hypothyroidism and Clinical Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention: A Meta-Analysis. *Curr Probl Cardiol* 2023; 48(8): 101719.
36. Dell'Aquila M, Rossi CS, Caldonazo T, Cancelli G, Harik L, Soletti GJ, et al. Subclinical hypothyroidism and clinical outcomes after cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. *JTCVS Open* 2024; 18: 64-79.
37. Zhao D, Zhao W, Wang C, Xu F, Zhao W, Tiemuerniyazi X, et al. Mid-term outcomes of patients with subclinical hypothyroidism after coronary bypass surgery. *Interdiscip Cardiovasc Thorac Surg* 2023; 37(2): ivad 120.
38. Йосифов Б, Гацов П. Роля на тиреоидните хормони при коронарна болест на сърцето. *Българска кардиология* 2020; 26(3): 25-31. (In Bulgarian) [Yosifov B, Gatzov P. Role of thyroid hormones in coronary heart disease. *Bulgarian Cardiology* 2020; 26(3): 25-31.]

39. Shinkov AI, Borissova A-M, Kovatcheva R, Vlahov J, Dakovska L, Atanasova I, et al. Thyroid dysfunction and cardiovascular risk factors in Bulgarian adults. *Open Medicine* 2013; 8(6): 742-748.
40. Kahaly GJ (ed.). 70 Years of Levothyroxine, [https://doi.org/10.1007/978-3-030-63277-9\\_7](https://doi.org/10.1007/978-3-030-63277-9_7).
41. Wang X, Wang H, Li Q, Wang P, Xing Y, Zhang F, et al. Effect of Levothyroxine Supplementation on the Cardiac Morphology and Function in Patients With Subclinical Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2022; 107(9): 2674-2683.
42. Peng CC, Huang HK, Wu BB, Chang RH, Tu YK, Munir KM. Association of Thyroid Hormone Therapy with Mortality in Subclinical Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106(1): 292-303.
43. Holley M, Razvi S, Farooq MS, Dew R, Maxwell I, Wilkes S. Cardiovascular and bone health outcomes in older people with subclinical hypothyroidism treated with levothyroxine: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2024; 13(1):123.
44. Bauer BS, Azcoaga-Lorenzo A, Agrawal U, Fagbamigbe AF, McCowan C. The impact of the management strategies for patients with subclinical hypothyroidism on long-term clinical outcomes: An umbrella review. *PLoS One* 2022; 17(5): e0268070.
45. Yu OHY, Filliter C, Filion KB, Platt RW, Grad R, Renoux C. Levothyroxine Treatment of Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Adverse Cardiovascular Events. *Thyroid* 2024; 34(10): 1214-1224.
46. Wang W, Zhang X, Gao J, Meng X, Wang J, Zhang K, et al. Effects of levothyroxine in subclinical hypothyroidism and heart failure with reduced ejection fraction: An open-label randomized trial. *Cell Rep Med* 2024; 5(4): 101473.
47. Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, Monzani F, Peeters RP, Razvi S, Wemeau JL. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thy J* 2013; 2(4): 215-228.
48. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, et al.; American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid* 2014; 24(12): 1670-1751.
49. Българско дружество по ендокринология. Препоръки за добра клинична практика при тиреоидни заболявания, 2025.(In Bulgarian) [Bulgarian Society of Endocrinology. Recommendations for good clinical practice in thyroid disorders, 2025].

### Address for correspondence:

#### Проф. Михаил Боянов,

Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Александровска“, Катедра по Вътрешни болести, МУ, София  
Бул. „Св. Георги Софийски“, 1, София 1431  
e-mail: mihailboyanov@yahoo.com

#### Prof. Dr. Mihail Boyanov,

Clinic of Endocrinology and Metabolism, UMHAT „Alexandrovska“;  
Department of Internal Medicine, MU, Sofia,  
1, Sv. G. Sofiyski str., Sofia 1431  
e-mail: mihailboyanov@yahoo.com

## Изследване на паратхормон в смив от биопсична игла – клинично приложение

Чобанкова, Елена А., Нончев, Боян И.

Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Каспела“ ЕООД, Пловдив;  
Катедра по Ендокринология и болести на обмяната, Медицински Факултет, МУ, Пловдив

Постъпване: 18. 02. 2026 / Ревизиране: 23.02.2026/  
Приемане: 28. 02. 2026

## Wash-out Analysis for Parathyroid Hormone – Clinical Application

Chobankova, Elena A., Nonchev, Boyan I.

Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases – UMHAT „Kaspela“, Plovdiv;  
Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, Medical faculty, Medical University of Plovdiv,

Submitted: 18.02.2026 / Revised: 23.02.2026 /  
Accepted: 28.02.2026

### Резюме

Паратиреоидните формации представляват хетерогенна група тумори, които засягат между 0,1-0,3% от общата популация. При наличие на клинични и/или биохимични данни, потвърждаващи първичен или третичен хиперпаратиреоидизъм, е необходимо да се извърши локализационна диагностика посредством ехография на шийна област и сцинтиграфия с  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi. Докладваната специфичност и чувствителност на сцинтиграфското изследване за доказване на паратиреоидни лезии варира съответно между 68-95% и 97-98% в различни студии. Допълнителен метод за локализационна диагностика представлява изследването на паратхормон (ПТХ) в смив от биопсична игла на съответната формация. Понастоящем липсват международно унифицирани препоръки за прилагането на метода и прагови стойности, които да доказват или отхвърлят паратиреоидния произход на възела. Въпреки това, този метод е прилаган в редуца центрове поради високата си диагностична стойност и като алтернатива за локализация на SPECT-CT-негативни формации.

### Abstract

Parathyroid formations are a heterogeneous group of tumors, affecting between 0,1-0,3% of the general population. In case of clinical and/or biochemical data, confirming primary or tertiary hyperparathyroidism, it is necessary to perform localization diagnostics via neck ultrasound or scintigraphy with  $^{99m}\text{Tc}$  sestamibi. The reported specificity and sensitivity of the scintigraphy for the diagnosis of parathyroid lesions varies between 68-95% and 97-98% respectively in different articles. A complementary method for localization is the wash-out analysis for parathyroid hormone (PTH) after performing fine-needle aspiration biopsy of the suspected formation. Currently, there are no internationally unified consensuses on the application of the method and no cut-off values, which will confirm or deny the parathyroid nature of the nodule. Nevertheless, this method is applied in numerous canthers due to its high diagnostic value and alternative for localization in cases of SPECT-CT negative formations.

Възможността за бърза, точна и икономически целесъобразна диагностика на паращитовидните лезии, оправдава нарастващия интерес към клиничната приложимост на изследването на ПТХ в смив.

The possibility for a fast, precise and economically efficient diagnosis of parathyroid lesions motivates the growing interest for the clinical application of wash-out analysis for PTH.

### **Ключови думи:**

паращитовиден аденом, паратхормон, хиперпаратиреозидизъм, смив от биопсична игла

### **Key words:**

parathyroid adenoma, parathormone, hyperparathyroidism, wash-out analysis

## **Въведение**

Паратиреоидните формации са хетерогенна група тумори, които засягат между 0,1-0,3% от общото население (1). В около 99% от случаите се касае за доброкачествени възли, атипични паратиреоидни аденоми се срещат при 1,2-1,3% от пациентите, а изключително рядко се наблюдават паратиреоидни карциноми (<1%) (2). От проведено срезово епидемиологично проучване на Българското дружество по ендокринология (БДЕ) през 2012 г., честотата на хиперпаратиреозидизма в изследваната българска популация (n=2032) е 3,59% и нараства с напредване на възрастта – от 1,9% за младите до 6,8% при лицата >60 г. [33]. Съотношението засегнати жени:мъже е 2-3:1 (35). В 80-90% от случаите с първичен хиперпаратиреозидизъм се касае за формация в една паращитовидна жлеза (3). При третичен хиперпаратиреозидизъм най-често се засягат няколко паращитовидни жлези. Диагностика на пациентите с хиперпаратиреозидизъм включва щателна анамнеза, физикален статус, изследване на биохимични и хормонални показатели в серум, уринен анализ. При наличие на клинични и/или биохимични данни, потвърждаващи първичен или третичен хиперпаратиреозидизъм, е необходимо да се извърши локализационна диагностика посредством ехография на шийна област и сцинтиграфия с <sup>99m</sup>Tc-sestamibi. Възможността да са налични повече от четири паратиреоидни жлези (съответно аденоми) и/или наличието на анатомични вариации налага употребата на прецизни образни методи.

## **Еднофотонна емисионна компютърна томография (SPECT-CT) със сестамиби или тетрофосмин за локализация на паращитовидни лезии:**

Нуклеарномедицинската диагностика е широко използвана за визуализиране на абнормни паращитовидни жлези. При нея се използват данни за функционалната активност (SPECT) и анатомичната локализация (CT) на паращитовидните формации. Радионуклидите (<sup>99m</sup>Tc-sestamibi или тетрофосмин) се натрупват преимуществено в свързактивна паратиреоидна тъкан, но не и в нормалните паратиреоидни жлези (14).

Нормалната паращитовидна жлеза е жълто-кафява на цвят и тежи около 25-40 мг. Жлезите са съставени предимно от главни клетки (основно произвеждащи ПТХ), оксифилни клетки (богати на митохондрии) и стромална мастна тъкан, обвити от тънка фиброзна капсула (36).

Често използван маркер е <sup>99m</sup>Tc-MIBI, т.к. се натрупва в тъкани с високо съдържание на митохондрии – при наличие на множество главни клетки и оксифилни клетки, които са още по-богати на митохондрии. Позитивните сцинтиграфии често корелират с теглото на аденома и количеството оксифилни клетки.

Докладваните чувствителност и специфичност на сцинтиграфското изследване за доказване на паратиреоидни лезии варират съответно между 68-95% и 97-98% в различни студии (4-6). Подобрена диагностична точност се наблюдава при провеждане на SPECT-CT в сравнение с конвенционалната сцинтиграфия. Множество фактори могат да повлияят на чувствителността на сцинтиграфското

изследване като: размер и тегло на лезията, хистологични особености, наличие на съпътстваща болест на щитовидната жлеза. Размерът и теглото на паратиреоидната лезия са значими фактори, повлияващи визуализирането на сцинтиграфията (10-12). Ретроспективни проучвания сочат, че екстирпираниите паратиреоидни аденоми при SPECT-CT негативни лезии са по-малки в сравнение със сцинтиграфски позитивните формации.

Наличието на съпътстваща тиреоидна болест също е потенциален фактор за намаляване на диагностичната точност както на сцинтиграфията с MIBI, така и на ехографията. При наличие на аутоимунен тиреоидит е отчетен спад в чувствителността и позитивната предиктивна стойност на сцинтиграфията съответно до 53% и 77% (9). Фалшиво-негативен резултат от сцинтиграфията е възможно да се наблюдава при прием на калциеви антагонисти (13). Недостатък на сцинтиграфското изследване е излагането на пациента на радиационно облъчване, което го прави неприложимо при бременни и кърмещи жени.

Във връзка с описаните по-горе недостатъци на сцинтиграфията е оправдан интересът към търсенето на други методи, с които да се подобри локализирането на паращитовидни формации.

#### **Приложение на изследването на ПТХ в смив от биопсична игла при извършване на тънкоиглена пункционна биопсия под ехографски контрол:**

Диагнозата на първичния, вторичен и третичен хиперпаратиреоидизъм е биохимична. През последните години нараства честотата на откриване на паращитовидни лезии, поради улеснения достъп до здравни грижи и лабораторни изследвания. Заедно с това нараства и честотата на асимптоматични случаи на първичен хиперпаратиреоидизъм. Нерядко се откриват формации със суспектен паратиреоиден произход при ехографски преглед на щитовидна жлеза и шийна област по друг повод, което в последствие налага изследване на калциево-фосфорна обмяна.

Ехографското изследване е широко разпространен, безопасен, бърз и лесно приложим метод за визуализиране на формации, съмнителни за паращитовидни аденоми. Налице са различни субективни и обективни фактори, които могат да повлияят точността на изследването като опитност на специалиста, ектопично и интратиреоидно разположение на паращитовидните жлези. Въпреки това,

този метод е с висока чувствителност – 76% и позитивна предиктивна стойност – 93% (7). Типичният ехографски образ на паращитовидния аденом е солидна, хипоехогенна, овоидна формация, с резки очертания и ясни граници, разположена дорзално или под щитовидната жлеза. Тези образувания са добре кръвоснабдени. Възможно е да се наблюдава характерният за този тип формации хранещ съд, който влиза периферно от краищата на формацията (18). Ултразвуковите характеристики на паращитовидния аденом са отличителни и често пъти ехографията се използва самостоятелно за предоперативно локализиране на паратиреоидни лезии. Въпреки това, при някои ситуации точността на това образно изследване намалява. Локализирането на паратиреоиден аденом ехографски е възможно да бъде затруднено при пациенти със съпътстващ аутоимунен тиреоидит и тиреоидни възли. Също така лимфните възли могат да бъдат погрешно заподозрени за паратиреоидни лезии. Трудни за диагностика могат да са и случаи на интратиреоидно разположени паратиреоидни аденоми. В такива случаи е необходим втори метод за визуализиране на паратиреоидни формации, за да се подсигури възможността на пациента за минимално инвазивна паратиреоидектомия. Комбинирането на сцинтиграфия с MIBI и ултразвукова диагностика показва допълнително повишаване на диагностичната точност с 13% (17).

Въпреки подобрената диагностична чувствителност на съвременните изследвания при близо 10–20% от пациентите са налице противоречиви резултати (20). При тези пациенти е възможно да се обмислят други образни техники като 4D-CT, MRI, 18F-choline PET/CT, 18F-choline PET/4D-CT и селективно венозно катетеризиране. Високата цена, ограничената възможност за провеждане, радиационното натоварване, необходимостта от обучен експерт, който да интерпретира резултатите и инвазивността ограничават употребата на тези методи (21,22).

Провеждането на тънкоиглена пункционна биопсия (ТПБ) с цитологично изследване на суспектни формации не може самостоятелно точно да разграничи паращитовидни от тиреоидни лезии, както паратиреоидни аденоми, хиперплазия или карцином (23-25). Допълнителен метод за локализиране на паращитовидни аденоми, който може да се приложи по време на ехографското изследване е изследването на ПТХ в смив от биопсична игла при провеждане на ТПБ на суспектна формация. За първи път

Доррман и колектив докладват данни за ПТХ в смяв от уголемени паратиреоидни жлези през 1983 г. При тяхното изследване е проведена перкутанна аспирационна биопсия на формации, суспектни за парацитовидни аденоми под компютър-томографски контрол с изследване на ПТХ и тиреоглобулин. При всички седем изследвани пациента е установена висока стойност на ПТХ в смяв. Авторите заключват, че високата концентрация на ПТХ в аспират от шийна или медиастинална формация, при която правилната позиция на иглата е потвърдена чрез КТ контрол, потвърждава успешно паратиреоидните формации (38).

В последствие са проведени множество други изследвания, доказващи значението на изследването на ПТХ в смяв. Въз основа на това се заключва, че този метод може ефективно да се използва за уточняването на характера на формацията, да се разграничи парацитовидна формация от тиреоидна лезия или шийен лимфен възел, което да улесни оперативното лечение. Съвременен мета-анализ на Castellana M. и колектив, засягащ безопасността и диагностичната стойност на изследването на ПТХ в смяв при пациенти с биохимични и хистологични данни за първичен хиперпаратиреоидизъм (ПХПТ) и ехографски данни за суспектна паратиреоидна лезия, но с негативна или двусмислена сцинтиграфия посочва 95% чувствителност на изследването на ПТХ в смяв, специфичност 83%, позитивна предиктивна стойност – 97%, негативна предиктивна стойност 73% (7).

В препоръките на Българското дружество по ендокринология за диагностика за първичен хиперпаратиреоидизъм, изследването на ПТХ в смяв от биопсична игла фигурира като опция за локализационна диагностика на парацитовидни аденоми (3). Въпреки това, според Американската асоциация на ендокринни хирурзи, изследването на ПТХ в смяв следва да се прилага само при пациенти, които изпълват едновременно следните два критерия: пациентите са показани за оперативно лечение и предоперативната локализация посредством други методи е неубедителна (21). Тънкоиглената пункционна биопсия се извършва с игла с диаметър 21-27G под ехографски контрол от обучен специалист. Пунктатът се промива с 0,5-1мл 0,9% NaCl и се изследва за ПТХ (7).

Понастоящем липсват международно унифицирани прагови стойности, които да бъдат недвусмислено приложени за ограничаване на паратиреоидни лезии, базирано на стойността на ПТХ в смяв от биопсична игла. Предлагани

са различни прагови (cut-off) стойности в различни студии. Според някои изследователи, резултатът се счита за положителен, ако е по-висок от серумния ПТХ по време на пробовземането (27-29). Trimboli и колектив предлагат прагова стойност като съотношение на ПТХ в смяв/ПТХ в серум  $\geq 2$ , с цел по-прецизно класифициране на случаите, за да се избегне влиянието на циркадните и сезонни ритми и физическата активност, които могат да дадат отражение върху серумните нива на ПТХ или замърсяване на пробата с кръв, което да повлияе на нивата на ПТХ в смяв. Авторите също така съветват да се изследва ПТХ в смяв в една и съща лаборатория при един и същ начин на приготвяне на пробите, използвайки едновременно имунометричен лабораторен анализ (31). Мета-анализ на публикации по темата цитира вариращи cut-off стойности, докладвани от различни автори в диапазона 40-103 pg/mL, в случаите, в които е определяща само стойността на смява. В проучвания, използващи и стойността на ПТХ в серум по време на биопсията, абсолютната прагова стойност на ПТХ в смяв варира в границите 55 – 1709 pg/mL (7). В проучване на Kiblat и колектив, включващо 170 пациенти, 50 от които с тиреоидна патология, 100 с ПХПТ и 20 с ВХПТ, при задаване на прагова стойност на ПТХ в смяв над 1000 pg/mL е установена чувствителност 87%, специфичност 75%, негативна предиктивна стойност 88%, позитивна предиктивна стойност 74%. При избор на по-ниска прагова стойност (100 pg/mL) на същата кохорта се наблюдава подобрена диагностична стойност на метода: чувствителност 96%, специфичност 86%, негативна предиктивна стойност 97%, позитивна предиктивна стойност 81% (37).

Въпреки разликите в начина на приготвяне на смява за ПТХ, лабораторните методи на изследване и зададените прагови стойности са докладвани висока чувствителност и умерена специфичност (7).

### **Особености на изследването на ПТХ в смяв от биопсична игла**

Изследването на ПТХ в смяв от биопсична игла е ценен диагностичен способ, когато пробовземането е коректно и прецизно. Особеност за изследването на маркери в смяв от биопсична игла е, че за разлика от цитологията, дори при липса на епителни клетки, които да позволят цитологична интерпретация, е достатъчно пробата да е взета точно от паратиреоидната лезия, което ще доведе до висок ПТХ в смяв и потвърждаване на произхо-

да ѝ. В литературата съществуват различни протоколи за разреждане на пробата (пр. 0,5, 1,0, 2,0 мл) и различни видове среда (пр. физиологичен разтвор, серум, лишен от изследвания маркер, дилуционен буфер), но препоръки за идеален начин на приготвяне и съхранение на пробата липсват. ПТХ е пептид със слаба стабилност в серум, съответно смив, поради което е уместно да се спазват условия за съхранението му (да се държат пробите в лег по време на процеса) (40). Уместно е да се има предвид, че преди изследването е възможно да се наложи размесване и центрофугиране на пробата, за да се отстрани клетъчният материал от кръв и тъкан. Изследването на ПТХ в течности, различни от кръв, представлява затруднение за лабораториите вследствие на множество фактори (интерференции, липса на методологични стандарти, неадекватна функционална чувствителност и аналитична вариабилност на наличните китове), които повлияват точността на резултатите.

През последните години, по-специфичните и чувствителни имунометрични анализи (IRMA, имуноензимна-ELISA и CLIA) са широко застъпени и са изместили други методи (RIA) за изследването на протеини. Въпреки че имунометричните анализи имат редица предимства (по-висока функционална активност, по-кратък инкубационен период, по-голяма стабилност на маркираното антитяло), редица технически проблеми трябва да бъдат разрешени и вземани предвид при изследване на маркери в смив.

#### **Недостатъци и ограничения на метода**

При имунометричните методи може да се наблюдава ефект на „куката“ – много високи концентрации на маркера, които да предизвикат фалшиво негативни резултати. Това е вследствие на насищане на свързващия капацитет на антителата на твърдата фаза от антигена, поради което не се формира „сандвич“ с маркираните антители. Разреждането на пробите може да се използва, за да се отгигиризира този ефект в случаи на недоловима стойност на ПТХ в смив и силна суспекция за наличие на парацитовиден аденом. Подобно на изследването на тиреоглобулин и калцитонин, при изследването на ПТХ в смив също се наблюдава значителна вариация между методите – от 1,8 до 4,2 пъти при най-често използваната трета генерация имунометрични анализи (19). Освен това, изследването на ПТХ може да бъде повлияно от наличието на фрагменти от пептида в биологичните течности,

които да проявят кросреактивност с антителата, използвани при имунометричния анализ.

Определянето на концентрацията на маркера в течности, различни от серум/плазма трябва да се има предвид и т.нар. ефект на „матрицата“, вследствие на смяна на средата, в която се изследва маркерът. Според тази теория, разтворът, който се използва да се промие иглата не съдържа изследвания маркер, но се характеризира с физикохимични свойства (рН, полярност), които могат да индуцират неспецифични взаимодействия с реагентите на кита като повлияват на свързването на антигена с антителата. Вследствие на това, ефектът на матрицата може да представлява разсейващ фактор, за който все още е налична оскъдна информация в литературата. Въпреки съобщенията за ефекта на „матрицата“ в някои проучвания, няма данни последните имунометрични анализи за серумни маркери да бъдат повлиявани от този тип интерференция, като са докладвани сравними резултати при употребата на физиологичен разтвор, серум, лишен от ПТХ и буфер от кита за лабораторни изследвания (39).

Недостатък на изследването на ПТХ в смив произлиза от ограничението да се визуализират само тези лезии, които са достъпни ехографски и съответно подходящи за извършване на биопсия.

#### **Безопасност на метода ПТХ в смив от биопсична игла**

Съществуват съобщения за поява на кръвоизлив, възпаление или абсцес, след извършване на ТПБ, което може да усложни хода на операцията. Има данни и за постпроцедурна фиброза и псевдоинвазия, което може да повлияе на окончателната диагноза. Важно е да се отбележи, че общата честота на усложнения в литературата е ниска, като най-често се ограничава до кръвоизлив или инфекция (7). Паратиреоидната тъкан се характеризира със способност да се съхрани жизнена в различни условия, което обяснява и успеха на автотрансплантациите. Предвид това, съществуват опасения за малигнена или бенигна дисеминация (паратироматоза) вследствие на извършване на ТПБ на паратиреоидни лезии (32). По аналогия на ТПБ на тиреоидни възли, усложненията зависят от диаметъра и дължината на иглата, броя на убожданията, техниката и опита на специалиста. Употребата на тънки игли под ехографски контрол с 1-2 убождания се счита за най-безопасна. Деликатен въпрос представлява паратиреоидният карци-

ном, който е под 1% от всички случаи с първичен хиперпаратиреоидизъм. Известно е, че при суспекция за малигнена формация на паращитовидна жлеза, ТПБ не следва да се прилага.

## Заклучение

Прецизната локализационна диагностика е от ключово значение за успеха и радикалността на оперативната интервенция. Изследването на ПТХ в смив е високоефективен, бърз, безопасен и икономически изгоден метод, който би могъл да се използва за локализация на паратиреоидни аденоми, особено при пациенти с малки лезии, достъпни за ултразвукова

визуализация. Голямо предимство на метода е, че при потвърждаване на паратиреоидна формация, пациентите са потенциални кандидати за минимално инвазивна паратиреоидектомия. Актуален е въпросът за дефинирането на прагови стойности за ПТХ в смив от биопсична игла, които да потвърдят или отхвърлят наличието на патология. Сътрудничеството между клиницисти и специалисти по клинична лаборатория е важно, за да се стандартизират най-подходящите преданалитични стъпки и да се подберат точни критерии за интерпретация на получените резултати. Необходимо е извършването на допълнителни проучвания по тематиката, които да спомогнат за валидирането на cut-off стойности на ПТХ в смив от биопсична игла.

## References

1. Cetani F, Marcocci C, Torregrossa L, Pardi E. Atypical parathyroid adenomas: challenging lesions in the differential diagnosis of endocrine tumors. *Endocr Relat Cancer* 2019; 26(7): 441-464.
2. Galani A, Morandi R, Dimko M, Molino S, Baronchelli C, Lai S, et al. Atypical parathyroid adenoma: clinical and anatomical pathologic features. *World J Surg Oncol* 2021; 19(1): 19.
3. Shinkov A, Kovacheva R, Hristozov R, Boyadzhieva M, Borissova A-M. Bulgarian Society of Endocrinology; Recommendations for good clinical practice for parathyroid diseases. *Sofia* 2019, p. 7-35 (In Bulgarian) [Шинков А, Ковачева Р, Христозов К, Бояджиева М, Борисова АМ. Българско дружество по ендокринология; Препоръки за добра практика при заболявания на паращитовидните жлези. *София* 2019, 7-35].
4. de Maissin C, Leclère JC, Roudaut N, Thuillier P, Monguillon P, Marianowski R, Potard G. Evaluation of the performance of ultrasonography and 99mTc-sestamibi scintigraphy for primary hyperparathyroidism surgery. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2020; 137(5): 365-369.
5. Mazurek A, Dziuk M, Witkowska-Patena E, Chudzinski W, Piszczek S, Gizewska A, Saracyn M. The utility of 18F-fluorocholine PET/CT in the imaging of parathyroid adenomas. *Endokrynol Pol* 2022; 73(1): 43-48.
6. Lu R, Zhao W, Yin L, Guo R, Wei B, Jin M, et al. Efficacy of ultrasonography and Tc-99m MIBI SPECT/CT in preoperative localization of parathyroid adenomas causing primary hyperthyroidism. *BMC Med Imaging* 2021; 21(1): 87.
7. Castellana M, Virili C, Palermo A, Giorgino F, Giovannella L, Trimboli P. Primary hyperparathyroidism with surgical indication and negative or equivocal scintigraphy: safety and reliability of PTH washout. A systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2019; 181(3): 245-253.
8. Mihai R, Gleeson F, Buley ID, Roskell DE, Sadler GP. Negative imaging studies for primary hyperparathyroidism are unavoidable: correlation of sestamibi and high-resolution

- ultrasound scanning with histological analysis in 150 patients. *World J Surg* 2006; 30(5): 697-704.
9. Gómez-Ramírez J, Sancho-Insenser JJ, Pereira JA, Jimeno J, Munné A, Sitges-Serra A. Impact of thyroid nodular disease on 99mTc-sestamibi scintigraphy in patients with primary hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch Surg* 2010; 395(7): 929-933.
10. Bergenfelz AO, Wallin G, Jansson S, Eriksson H, Mårtensson H, Christiansen P, Reihner E. Results of surgery for sporadic primary hyperparathyroidism in patients with preoperatively negative sestamibi scintigraphy and ultrasound. *Langenbecks Arch Surg* 2011; 396(1): 83-90.
11. Goldstein RE, Billheimer D, Martin WH, Richards K. Sestamibi scanning and minimally invasive radioguided parathyroidectomy without intraoperative parathyroid hormone measurement. *Ann Surg* 2003; 237(5): 722-731.
12. Goldstein RE, Carter WM 2nd, Fleming M, Bumpous J, Lentsch E, Rice M, Flynn M. Unilateral cervical surgical exploration aided by intraoperative parathyroid hormone monitoring in patients with primary hyperparathyroidism and equivocal sestamibi scan results. *Arch Surg* 2006; 141(6): 552-559.
13. Friedman K, Somervell H, Patel P, Melton GB, Garrett-Mayer E, Dackiw AP, et al. Effect of calcium channel blockers on the sensitivity of preoperative 99mTc-MIBI SPECT for hyperparathyroidism. *Surgery* 2004; 136(6): 1199-1204.
14. Alemadi B, Rashid F, Alzahrani A. False-negative 99mTc-sestamibi scans: factors and outcomes in primary hyperparathyroidism. *Endocr Connect* 2024; 13(10): e240265.
15. Khang AR, Kim EK, Nam EY, Byeon SJ, Kim JH, Ohn JH, et al. Primary hyperparathyroidism due to cystic parathyroid adenoma not detected on 99mTc-sestamibi scan. *Endocrinol Metab* 2012; 27: 83-88.
16. American Institute of Ultrasound in Medicine, American College of Radiology, Society for Pediatric Radiology, Society of Radiologists in Ultrasound. AIUM practice guideline for the performance of a thyroid and parathyroid ultrasound examination. *J Ultrasound Med* 2013; 32(7): 1319-1329.

17. Solorzano CC, Carneiro-Pla DM, Irvin GL 3rd. Surgeon-performed ultrasonography as the initial and only localizing study in sporadic primary hyperparathyroidism. *J Am Coll Surg* 2006; 202(1): 18-24.
18. Andrioli M, Valcavi R. Sonography of Normal and Abnormal Thyroid and Parathyroid Glands. *Front Horm Res* 2016; 45: 1-15.
19. Popowicz B, Klencki M, Sporny S, Jankiewicz-Wika J, Komorowski J, Pisarek H, Stowińska-Klencka D. Usefulness of PTH measurements in FNAB washouts in the identification of pathological parathyroids—analysis of the factors that influence the effectiveness of this method. *Endokrynol Pol* 2014; 65(1): 25-32.
20. Treglia G, Trimboli P, Huellner M, Giovanella L. Imaging in primary hyperparathyroidism: focus on the evidence-based diagnostic performance of different methods. *Minerva Endocrinol* 2018; 43(2): 133-143.
21. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, Lee JA, Asa SL, Duh QY, et al. The American Association of Endocrine Surgeons guidelines for definitive management of primary hyperparathyroidism. *JAMA Surg* 2016; 151(10): 959-968.
22. Morris MA, Saboury B, Ahlman M, Malayeri AA, Jones EC, Chen CC, Millo C. Parathyroid Imaging: past, present, and future. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 12: 760419.
23. Agarwal AM, Bentz JS, Hungerford R, Abraham D. Parathyroid fine-needle aspiration cytology in the evaluation of parathyroid adenoma: cytologic findings from 53 patients. *Diagn Cytopathol* 2009; 37(6): 407-410.
24. Heo I, Park S, Jung CW, Koh JS, Lee SS, Seol H, et al. Fine needle aspiration cytology of parathyroid lesions. *Korean J Pathol* 2013; 47(5): 466-471.
25. Dimashkieh H, Krishnamurthy S. Ultrasound guided fine needle aspiration biopsy of parathyroid gland and lesions. *Cytojournal* 2006; 3: 6.
26. Lenschow C, Wennmann A, Hendricks A, Germer CT, Fassnacht M, Buck A, et al. Questionable value of [99mTc]-sestamibi scintigraphy in patients with pHPT and negative ultrasound. *Langenbecks Arch Surg* 2022; 407(8): 3661-3669.
27. Ozderya A, Temizkan S, Cetin K, Ozugur S, Gul AE, Aydin K. The results of parathyroid hormone assay in parathyroid aspirates in pre-operative localization of parathyroid adenomas for focused parathyroidectomy in patients with negative or suspicious Technetium-99m-sestamibi scans. *Endocr Pract* 2017; 23(9): 1101-1106.
28. Aydin C, Polat SB, Dellal FD, Kaya C, Dogan HT, Turkolmez S, et al. The diagnostic value of parathyroid hormone washout in primary hyperparathyroidism patients with negative or equivocal 99 m Tc-MIBI results. *Diagn Cytopathol* 2019; 47(2): 94-99.
29. Gökçay Canpolat A, Şahin M, Ediboğlu E, Erdoğan MF, Güllü S, Demir Ö, et al. Diagnostic accuracy of parathyroid hormone levels in washout samples of suspicious parathyroid adenomas: A single-centre retrospective cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018; 89(4): 489-495.
30. Ince S, Emer O, Deveci S, Okuyucu K, Alagoz E, San H, et al. Complementary role of parathormone washout test to 99mTc-MIBI parathyroid scintigraphy and histopathologic analysis of cell types in parathyroid adenomas. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol (Engl Ed)* 2018; 37(4): 205-210.
31. Trimboli P, D'Aurizio F, Tozzoli R, Giovanella L. Measurement of thyroglobulin, calcitonin, and PTH in FNA washout fluids. *Clin Chem Lab Med* 2017; 55(7): 914-925.
32. Alwaheeb S, Rambaldini G, Boerner S, Coiré C, Fiser J, Asa SL. Worrisome histologic alterations following fine-needle aspiration of the parathyroid. *J Clin Pathol* 2006; 59(10): 1094-1096.
33. Borissova A-M, Vlahov Y, Krivoshiev S, Dakovska L, Popov A, Mihaylov G, et al. The prevalence of hyperparathyroidism in the Bulgarian population – analysis of an epidemiological study by the Bulgarian society of Endocrinology (BSE) – 2012. *Endocrinologia* 2019; 4(4): 207-212. (In Bulgarian) [Борисова, А-М, Влахов, Й, Кривошиев С, Даковска, Л, Попов, А, Михайлов, Г. и съавт. Честота на хиперпаратиреоидизма в българската популация – анализ на епидемиологично проучване на Българско дружество по ендокринология (БДЕ) – 2012 г. *Ендокринология* 2019; 4(4): 207-212].
34. Boyanov M, Kundurdzhiev A, Nikolova M, Vlahov Y. Parathyroid glands, vitamin D and calcium-phosphorus metabolism – clinical basics. Sofia: Central Medical Library, Medical University - Sofia, 2020. p. 124-126. (In Bulgarian) [Боянов М, Кундурджиев А, Николова М, Влахов Й. Паратитовидни жлези, витамин D и калциево-фосфорна обмяна – клинични основи. Централна медицинска библиотека, МУ, София, 2020. 124-126].
35. Thompson LDR, Bishop JA. Head and neck pathology. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2019. p. 703-727.
36. Dufour DR, Wilkerson SY. The normal parathyroid revisited: percentage of stromal fat. *Hum Pathol* 1982;13(8):717-721.
37. Kiblut NK, Cussac JF, Soudan B, Farrell SG, Armstrong JA, Arnalsteen L, et al. Fine needle aspiration and intrapathyroid intact parathyroid hormone measurement for reoperative parathyroid surgery. *World J Surg* 2004; 28(11): 1143-1147.
38. Doppman JL, Krudy AG, Marx SJ, Saxe A, Schneider P, Norton JA, et al. Aspiration of enlarged parathyroid glands for parathyroid hormone assay. *Radiology* 1983; 148(1): 31-35.
39. Familiar Casado C, Antón Bravo T, Moraga Guerrero I, Ramos Carrasco A, García García C, Villanueva Curto S. The value of thyroglobulin in washout of fine needle aspirate from 16 cervical lesions in patients with thyroid cancer. *Endocrinol Nutr* 2013; 60(9): 495-503.
40. Sturgeon CM, Sprague SM, Metcalfe W. Variation in parathyroid hormone immunoassay results - a critical governance issue in the management of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(11): 3440-3445.

## Address for correspondence:

Д-р Елена Чобанкова,

Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Каспела“ ЕООД  
ул. „София“ 64, Пловдив 4001  
email: elena.chobankova@abv.bg

Elena Chobankova, MD

Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases,  
UMHAT „Kaspela“  
64 Sofia Str., Plovdiv 4001  
email: elena.chobankova@abv.bg

## Мастната тъкан говори: ролята на адипокините в метаболитните заболявания

Пашова-Стойанова, Лилия Ж.<sup>1</sup>, Бербатов, Димитър С.<sup>2</sup>, Симонов, Дарко<sup>1</sup>, Петров, Ален Т.<sup>3</sup>, Толева, Анна Н.<sup>4</sup>, Гълъбова, Мая В.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Катедра „Физиология, патофизиология и фармакология“, МФ, Тракийски университет, Стара Загора;

<sup>2</sup> Медицински Център „Бербатов“, Ямбол;

<sup>3</sup> Окръжна болница „Проф. Стоян Киркович“, Стара Загора;

<sup>4</sup> Медицински университет, Плевен

Постъпване: 13.02.2026 / Ревизиране: 28.02.2026 /

Приемане: 07.03.2026

## Fat Talks: The Role of Adipokines in Metabolic Disease

Pashova-Stoyanova, Liliya Zh.<sup>1</sup>, Berbatov, Dimitar S.<sup>2</sup>, Simonov, Darko<sup>1</sup>, Petrov, Alen T.<sup>3</sup>, Tolekova, Anna N.<sup>4</sup>, Gulubova, Maya V.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Department of Physiology, Pathophysiology, and Pharmacology, Faculty of Medicine, Trakia University, Stara Zagora;

<sup>2</sup> Berbatov Medical Center, Yambol;

<sup>3</sup> Prof. Stoyan Kirkovich Regional Hospital, Stara Zagora;

<sup>4</sup> Medical University, Pleven

Submitted: 13.02.2026/ Revised: 28.02.2026 /

Accepted: 07.03.2026

### Резюме

Понастоящем мастната тъкан се разглежда като ендокринен орган със съществено влияние върху системния метаболизъм и имунната функция чрез секрецията на биологично активни молекули, известни като адипокини. Тези медиатори играят ключова роля в регулацията на енергийната хомеостаза, метаболизма на глюкозата и липидите, възпалителните процеси и междурганната комуникация. Настоящият обзор представя съвременните концепции относно типовете мастна тъкан и тяхната анатомична локализация, с акцент върху различните секреторни профили и физиологични функции на белите, кафявите и бежовите адипоцити. Специално внимание е отделено на широкия спектър адипокини с про- и противовъзпалително действие, като се акцентира върху ролята им в патогенезата на метаболитните нарушения, асоциирани със затлъстяването, включително неалкохолна мастна чернодробна болест, захарен диабет тип 2, сърдечно-съдови заболявания и ниско-степенно системно възпаление. Проинфламаторните адипокини, като лептин, резистин,

### Abstract

Adipose tissue is now regarded as an endocrine organ with significant effects on systemic metabolism and immune function through the secretion of bioactive molecules known as adipokines. These mediators play key roles in energy homeostasis, glucose and lipid metabolism, inflammation, and inter-organ communication. This review presents the latest view of the types and anatomical localization of fat, with emphasis on the differential secretory profiles and physiological roles of white, brown, and beige adipocytes. Special emphasis is given to the wide variety of adipokines having pro- and anti-inflammatory actions, with special reference to their role in the pathogenesis of obesity-associated metabolic disorders, including non-alcoholic fatty liver disease, type 2 diabetes, cardiovascular disease, and low-grade systemic inflammation. Pro-inflammatory adipokines such as leptin, resistin, visfatin, and chemerin are contrasted with anti-inflammatory molecules such as adiponectin, omentin, C1q/TNF-related proteins (CTRPs), and secreted frizzled-related protein 5 (SFRP5), underscoring the

висфатин и хемерин, са разгледани в контраст с противовъзпалителни молекули като адипонектин, оментин, C1q/TNF-свързани протеини (CTRPs) и секретирани frizzled-свързани протеини 5 (SFRP5), като по този начин се подчертава деликатният баланс между увреждащи и протективни сигнални механизми.

Целта на обзора е да опише двупосочната функция на адипокините като медиатори и потенциални модулатори на метаболитното възпаление и да положи основите за разработването на бъдещи диагностични и терапевтични стратегии.

### **Ключови думи:**

адипокини; мастна тъкан; възпаление; затлъстяване; метаболитни нарушения

delicate check-and-balance mechanism between noxious and protective messages.

This review aims to describe the bidirectional function of adipokines as mediators and probable modulators of metabolic inflammation and form a foundation for the construction of future diagnostic and therapeutic strategies.

### **Key words:**

adipokines; adipose tissue; inflammation; obesity; metabolic disorders

### **Въведение**

Адипокините са биоактивни молекули, които се произвеждат главно от мастната тъкан и проявяват ендокринна функция в енергийната хомеостаза, глюкозния метаболизъм, липидния метаболизъм, инсулиновата чувствителност и имуномодулиращите процеси (1-3). Натрупаните експериментални и клинични данни утвърдиха мастната тъкан като динамичен ендокринен орган, надхвърлящ традиционното схващане за нея като пасивен резервоар за енергия. Чрез освобождаването на множество пептиди и протеини (т.нар. адипокини), мастната тъкан комуникира с много органи, като мозъка, черния дроб, мускулите, панкреаса, сърдечно-съдовата система и имунните клетки чрез автокринни, паракринни и ендокринни механизми (2, 4-7). Синтезът на тези молекули не се ограничава до диференцирани адипоцити, но включва и други резидентни клетъчни типове в мастната тъкан, като преадипоцити, макрофаги, фибробласти и ендотелни клетки (6). Адипокините притежават голяма хетерогенност по произход и функция и варират от възпалителни медиатори, хемокини, растежни фактори и различни метаболитни регулатори. Ключови примери са лептин, адипонектин, резистин, висфатин, хемерин, оментин, всеки от които играе различна роля в регулирането на апетита, разхода на енергия, глюкозната и липидната хомеостаза, съдовата функция и имунната модулация (2). Много фактори модулират профила на секре-

цията на адипокини, включително адипоцитния подтип, тяхната анатомична локализация, размер на клетките, плътност и микросредата на тъканта (4, 5, 7, 8).

Адипокините действат директно за поддържане на метаболитната хомеостаза при нормални физиологични условия. При затлъстяване и свързани с него метаболитни аномалии се наблюдава нарушена секреция на адипокини (5, 9-11). Пренебрегването на такава неправилна секреция води до насърчаване на хронична нискостепенна възпалителна среда, която също така насърчава инсулиновата резистентност и нарушенията в метаболитните сигнални пътища (10, 12). Промяната в динамиката на адипокините е в основата на облитериращите пътища, медиращи появата на свързани със затлъстяването нарушения, наблюдавани при инсулинова резистентност, като захарен диабет тип 2 (T2DM), метаболитен синдром, сърдечно-съдови заболявания (ССЗ), неалкохолна мастна чернодробна болест (NAFLD) и някои злокачествени заболявания (1, 5, 6, 8, 13).

Като се има предвид епидемията от затлъстяване и свързаните с него заболявания, биологията на адипокините е привлякла научния интерес. Разбирането на механизмите на действие на адипокините върху метаболизма би могло да предостави нови прозрения за патогенезата на заболяванията и да проправи пътя за разработването на диагностични маркери и целенасочени терапевтични интервенции (3, 6, 7).

Настоящият преглед оценява източниците, моделите на класификация, физиологичните роли и патологичното значение на основните адипокини при метаболитни заболявания.

### Произход и биология на адипокините

Маснатата тъкан е изградена от няколко вида адипоцити - специализирани клетки, чиято задача е основно да съхраняват допълнителна енергия под формата на триглицериди (2, 9). Тези клетки имат и активна ендокринна функция, която включва свързването на множество биоактивни вещества, включително адипонектин, лептин, интерлевкин 6 (IL-6) и тумор некрозис фактор алфа (TNF-α) (10, 14, 15). Профилът на секреция на цитокини се различава между подтипите адипоцити и това играе ключова роля в регулирането на метаболизма (3, 16). Тези разлики в секрецията на адипокини са замесени в развитието и прогресията на някои метаболитни нарушения, включително затлъстяване, инсулинова резистентност и T2DM (4, 5, 9, 14, 17).

Затлъстяването се очертава като сериозен здравен проблем по целия свят. Понастоящем се счита за пандемия в световен мащаб (18, 19). Един от факторите, допринасящи за това, е широко разпространената консумация на преработени, калорични храни, които са евтини, удобни и леснодостъпни (1, 3, 18, 20, 21). Като цяло, затлъстяване би възникнало, ако приемът на енергия постоянно надвишава този на разхода, въпреки че етиологията му е многофакторна, с генетични, хормонални, екологични, епигенетични и поведенчески влияния (11, 21, 22). При затлъстяване уголемяването на маснатата тъкан се осъществява както чрез хипертрофия, така и чрез хиперплазия: при хипертрофия вече съществуващите адипоцити се уголемяват; при хиперплазия броят им се увеличава чрез диференциация на прекурсорни клетки (1, 7). В състояние на начална хипертрофия на адипоцитите, в отговор на излишния прием на калории, те започват да освобождават адипокини, които работят за набирането и узряването на преадипоцитите: адаптивен механизъм, насърчаващ клетъчното разширяване, което може да помогне до известна степен за балансиране на някои от метаболитните нарушения, свързани с натрупването на мазнини (3, 8, 20).

### Бели адипоцити

Маснатата тъкан съществува под формата на бяла масна тъкан (WAT), кафява масна тъкан (BAT) и бежова масна тъкан, всички

от които изпълняват физиологични функции (16, 23). WAT, далеч по-изобилната, съхранява енергия под формата на триглицериди и освобождава мастни киселини при енергийни нужди (23). Освен това, WAT функционира като ендокринен орган, секретирайки цитокини, хормони и растежни фактори, които регулират липидния метаболизъм, инсулиновата чувствителност и енергийната хомеостаза. Тези секреторни функции са строго регулирани от хормонални и хранителни сигнали, както и от възпалителни стимули (1, 3, 24). При хората белите адипоцити служат като основно хранилище на енергия. Тези клетки секретират различни адипокини, включително адипонектин, лептин и IL-6 (5, 24). Адипонектинът е инсулинов сенситизатор и е замесен в поддържането на правилния глюкозен и липиден метаболизъм. Лептинът е ключов регулатор на апетита и разхода на енергия, чието серумно ниво е пропорционално на общата масна маса; за разлика от това, при затлъстяване често се наблюдава лептинова резистентност, която деактивира неговите регулаторни функции (5). IL-6 функционира като провъзпалителен агент; въпреки това, той притежава както благоприятни, така и вредни активности в зависимост от метаболитния контекст (1, 3, 25). Бялата масна тъкан секретира и медиатори като резистин и висфатин, които действат като мостове между възпалението и метаболитните заболявания (5). Резистинът е свързан с нарушаване на инсулиновата сигнализация и възпалението, докато висфатинът, известен също като никотинамид фосфорибозилтрансфераза (NAMPT), играе важна роля в биосинтеза на NAD<sup>+</sup> и инсулиновата чувствителност (24). Бялата масна тъкан произвежда и моноцитен хематрактантен протеин-1 (MCP-1). MCP-1 привлича макрофаги към маснатата тъкан, което от своя страна би насърчило локалното възпаление и инсулиновата резистентност (1, 25)].

### Кафяви адипоцити

Докато WAT съхранява енергия, кафявата масна тъкан (BAT) е по-скоро способна да генерира топлина чрез изгаряне на мазнини и е специализирана за термогенеза (3, 16, 26). BAT е най-изобилна в ранна детска възраст и при животни, но при възрастни хора се намира в малки гета. Кафявите адипоцити секретират сигнални молекули, включително фибробластен растежен фактор 21 (FGF21), IL-6 и TNF-α. FGF21 действа като важен медиатор в инсу-

линовата сенсibiliзация и липидния метаболизъм. IL-6 и TNF- $\alpha$ , секретирани от BAT, зависят от контекста, за да се окажат стимул за възпаление или действат за регулиране на глюкозата (3, 5, 27). Иризинът, един от най-известните цитокини, произвеждани от BAT, е доказано, че подобрява глюкозната хомеостаза и увеличава разхода на енергия. Иризинът се освобождава в кръвообращението от BAT в отговор на излагане на студ или интензивни упражнения. Индуцирането на FGF21 в тъканите, изложени на ниски температури, прави този разтворим фактор един от възстановителите на метаболитната гъвкавост, като действа върху множество тъкани, за да подобри инсулиновата реакция и липидния обмен (5). Междувременно, IL-6, получен от BAT, стимулира термогенни програми, като например сигнализацията на цикличен AMP/протеин киназа A (сAMP/РКА), за да подобри адаптивното производство на топлина. Кафявите адипоцити също така секретират извънклетъчни везикули (EV), заредени с микроРНК и различни сигнални молекули, които насърчават междуклетъчната комуникация и системния метаболитен баланс (3, 5, 25, 27).

#### **Бежови адипоцити**

Някои наричат бежовите адипоцити клетки тип кафяво-в-бяло, защото те възникват от бели адипоцити при определени стимули. Такива индуцируеми клетки придобиват термогенна способност, подобно на кафявата мастна тъкан, и спомагат за увеличаване на разхода на енергия. Освен това, бежовите адипоцити секретират IL-6, TNF- $\alpha$  и FGF21-цитокени, които участват в ключови процеси на липидна и глюкозна хомеостаза (3, 5, 26). Тези клетки се активират от сигнали от околната среда или хормони и допринасят за метаболитни адаптационни процеси, като например покафеняване на бялата мазнина (16). IL-6 от бежовата мастна тъкан медира тази трансформация и термогенно превъзходство, докато TNF- $\alpha$  участва във възпалителния процес и увеличава инсулиновата чувствителност чрез индуциране на покафеняване. FGF21, освободен по време на метаболитен стрес, действа върху системния глюкозен и липиден метаболизъм. Освен това, бежовите адипоцити секретират EV, които съдържат регулаторни микроРНК, модулиращи метаболитната сигнализация и термогенезата (5, 25). Като се има предвид, че съществуват убедителни доказателства, които предполагат, че промяната в

експресията на адипокини в мастната тъкан може да има терапевтично значение, някои примери илюстрират потенциала: Повишената експресия на IL-6 е свързана с метаболитна дисфункция при WAT, докато инхибирането на TNF- $\alpha$  подобрява инсулиновата чувствителност при животински модели. Повишаването на активността на бежовите адипоцити и насърчаването на покафеняването на бялата мазнина, особено чрез активиране на PPAR- $\gamma$  или  $\beta$ 3-адренергичната сигнализация, може да бъде обещаващ подход за подобряване на метаболитното здраве и борба със заболяванията, свързани със затлъстяването (5, 16).

Типично за процесите, предизвикани от затлъстяване, хипертрофията на адипоцитите е съпроводена с тъканна хипоксия, оксидативен стрес и инфилтрация на имунните клетки. Следователно, има изместване в профила на адипокините от експресията на полезни, противовъзпалителни медиатори като адипонектин към повишаване на провъзпалителните медиатори, които действат срещу метаболитното здраве (3, 25). Таблица 1 посочва основните анатомични и функционални характеристики на различните видове мастна тъкан според техните профили на секреция на адипокини и метаболитни роли.

#### **Основни адипокини и техните функции**

Това, което преди се смяташе само за пасивна мазнина, сега се възприема като активен ендокринен орган с метаболитна активност, която силно влияе върху системната хомеостаза и възпалението (2, 6, 17). Най-изследваните адипокини или биоактивни молекули, секретирани от мастната тъкан, включват лептин, адипонектин, резистин, висфатин и оментин. Тези молекули имат различни, понякога противоположни ефекти върху метаболизма и имунните функции (3, 5, 7, 16). Секрецията на адипокини се регулира не само от количеството натрупани триглицериди вътре в адипоцитите, но и от локални и системни възпалителни стимули (17). Тяхното освобождаване допринася за регулирането на апетита, инсулиновата чувствителност, липидния метаболизъм, съдовия тонус, имунния надзор и репродуктивното здраве (2, 6, 28). Освен това, много фактори като хранителен/метаболитен статус, оксидативен стрес, инфекция, тютюнопушене, възраст и пол влияят върху баланса между тези провъзпалителни и противовъзпалителни адипокини (5, 7, 29). При затлъстяване, по-голямата част от тези адипокини са свръхекспресирани и непрекъснато

**Таблица 1.** Характеристики и функционални роли на различните видове мастна тъкан

| Вид мастна тъкан    | Основна локализация                                               | Ключови функции                              | Секретирани адипокини/молекули                       | Метаболитна роля                                                       |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| <b>Бяла (WAT)</b>   | Подкожно, висцерално                                              | Съхранение на енергия, ендокринна секреция   | Лептин, адипонектин, IL-6, резистин, висфатин, MCP-1 | Инсулинова чувствителност, възпаление, енергиен баланс                 |
| <b>Кафява (BAT)</b> | Цервикални, надключични, периренални (при възрастни – малки депа) | Термогенеза чрез UCP1                        | FGF21, IL-6, TNF- $\alpha$ , иризин, EVs             | Подобрява глюкозния/липидния метаболизъм, увеличава разхода на енергия |
| <b>Бежова</b>       | Индуцируем в рамките на WAT при студена/адренергична стимулация   | Адаптивна термогенеза, метаболитна гъвкавост | IL-6, TNF- $\alpha$ , FGF21, EVs                     | Подобрява инсулиновата чувствителност и липидното окисление            |

допринасят за развитието на хронично ниско-степенно възпаление, което е в основата на множество заболявания, свързани със затлъстяването (2, 3, 6). Въпреки че адипоцитите са основни производители на тези молекули, мастната тъкан се състои от разнообразна клетъчна мрежа, която включва преадипоцити, мезенхимни стволови клетки, фибробласти, ендотелни клетки и клетки от стромална съдова фракция (SVF). Почти пълен репертоар от имунни клетки, включително макрофаги, мастоцити, дендритни клетки, Т и В лимфоцити, NK клетки, неутрофили и еозинофили, може да бъде открит в мастните депа, особено когато възникнат метаболитни дисфункции (2, 5).

Нарушенията в нивата на адипокините допринасят значително за метаболитни заболявания като инсулинова резистентност, хипертриглицеридемия, NAFLD, синдром на поликистозните яйчници, ССЗ и някои видове рак (5, 6, 16). Следователно, познаването на молекулярните механизми, чрез които адипокините индуцират про- или противовъзпалителни ефекти, е необходимо, за да се изясни патофизиологията на тези заболявания и да се проправи пътят за нови стратегии за терапия (6, 7).

### 1. Адипокини с провъзпалителна активност

Откриването на лептина промени разбирането за мастната тъкан като хормонално активен орган (3, 30). Докато първоначално е бил ендокринологичен термин за хормон, който регулира предимно хранителното поведение и разхода на енергия чрез хипоталамично действие, лептинът сега е известен като мо-

щел провъзпалителен цитокин (29, 31). Освен метаболитните си действия, лептинът влияе и върху костното ремоделиране, терморегулацията и невроендокринната функция (3, 5, 7). Нивата на циркулиращия лептин са значително повишени при затлъстяване, но централният ефект на лептина за намаляване на апетита изглежда притъпен поради лептинова резистентност. Следователно лептинът има няколко роли по време на патологията (2, 16, 23). От имунологична гледна точка, лептинът увеличава производството на различни възпалителни медиатори: интерлевкини (IL-6, IL-12, IL-18), тумор некрозис фактор алфа (TNF $\alpha$ ) и хемокини като CCL2/MCP-1 и IL-8. Той също така насърчава производството на провъзпалителни липидни медиатори – простагландин E2 (PGE2) и левкотриени (cysLTs, LTB4) – главно от моноцити в периферната кръв (2, 6, 12, 32). Продължителното повишаване на лептина поддържа възпалителната микросреда при метаболитен синдром, T2DM и ССЗ (2). Напротив, дефицитът или недостатъчността на лептин компрометира имунната компетентност и по този начин причинява податливост към инфекции. В този контекст лептинът е пример за хормон и имуномодулиращ адипокин, който свързва метаболизма и възпалението (6, 16, 20, 30).

**Лептин: Централен провъзпалителен адипокин при затлъстяване и неговите съпътстващи заболявания**

Лептинът е 16 kDa негликозилиран пептиден хормон, състоящ се от 167 аминокиселини

(2). Лептинът, хормонът, секретиран особено от мастните клетки, е отговорен главно за енергийната хомеостаза чрез хипоталамична сигнализация за потискане на приема на храна чрез състояния на анорексигенни невропептиди (5, 33). Лептинът е добър хомеостатичен регулатор при нормални обстоятелства. Въпреки това, при наличие на затлъстяване, тези хомеостатични механизми постепенно се заличават с персистиращо повишаване на нивата на лептин, което почти винаги е свързано с лептинова резистентност (2, 7, 33). Предполагат се множество причини за лептинова резистентност, като нарушен лептинов транспорт или нарушена сигнализация през кръвно-мозъчната бариера или хипоталамично възпаление (6, 20, 34). Нивата на лептин показват циркаден ритъм и техният синтез се влияе от хормонални и генетични фактори (5, 31). Лептинът упражнява своите ефекти чрез няколко изоформи на лептинови рецептори – дългата форма LepRb е основният сигнализиращ рецептор, докато разтворимата форма sOB-R регулира наличието на лептин в плазмата. При активиране на рецептора, лептинът стимулира няколко сигнализиращи каскади, като JAK2/STAT3, MAPK, PI3K/Akt и AMPK (2). Тези сигнализиращи пътища в крайна сметка се сливат в активирането на транскрипционни фактори като NF-κB, които насърчават експресията на провъзпалителни медиатори (6, 34)].

Хората със затлъстяване често страдат от хиперлептинемия и подобно състояние допълнително допринася за хронично възпаление с ниска степен (2, 35). Това се дължи отчасти на стимулирана от лептин секреция на цитокини (напр. TNF-α, IL-6, IL-1β) и инхибиране на противовъзпалителни цитокини като IL-4. Възпалителна обратна връзка след това прекъсва лептиновата сигнализация, засилвайки лептиновата резистентност. Повишените нива на С-реактивен протеин (CRP), IL-6 и супресора на цитокиновата сигнализация 3 (SOCS3) – IL-6 и SOCS3, които са ключови инхибитори на JAK2/STAT3 сигнализацията – са показали, че участват в това инхибиране на обратната връзка (2, 6, 7, 36). Освен метаболитни нарушения, лептинът е биомаркер и активен участник в заболявания, свързани със затлъстяването, като T2DM и CC3 (5, 35).

Епидемиологичните доказателства постоянно свързват лептина с висок индекс телесна маса, централно затлъстяване и инсулинова резистентност (33, 35). Концентрациите на лептин обикновено са по-високи при жените, отколкото при мъжете, което зависи не само

от мастната маса, но и от половите хормони. Полиморфизмите в гена на лептина или лептиновия рецептор могат да предразположат индивидите към инсулинова резистентност и гестационен диабет (2, 16, 20, 37). Освен това, генерираните от лептин съдови увреждания включват индуциране на оксидативен стрес и ендотелна дисфункция и набиране на моноцити/макрофаги, като по този начин ускоряват атеросклерозата (5, 31). Тези механизми се изострят допълнително от лептина, който понижава PPARγ, който наблюдава липидния метаболизъм от макрофагите, и от лептина, който насърчава пролиферацията и миграцията на гладкомускулните клетки (VSMC) и тяхната калцификация, като калцификацията е ключова характеристика на развиващите се плаки (2, 20, 34). Неговият протромботичен потенциал се демонстрира чрез повишена агрегация на тромбоцитите и въздействието върху коагулацията и фибринолизата (37). Следователно, лептинът може да се разглежда като свързващо звено между дисфункцията на мастната тъкан и системното възпаление и, следователно, метаболитните и CC3, произтичащи от затлъстяването (6, 23, 35, 36).

#### **Резистин: Връзка между възпаление, инсулинова резистентност и атеросклероза**

Резистинът е малък, богат на цистеин адипокин, който е описан за първи път в адипоцити на гризачи; при хората обаче резистинът се секретира главно от моноцити и макрофаги (2). Кодиран от гена RETN, резистинът е в центъра на вниманието поради ролята си в метаболитната регулация и възпалението. Плазмените нива на резистин са повишени при хора със затлъстяване и той е свързан с инсулинова резистентност, ендотелна дисфункция и атеросклероза (2, 5, 7, 38, 39). При инсулинова резистентност резистинът блокира инсулиновата сигнализация в адипоцитите, ограничавайки усвояването на глюкоза и по този начин повишавайки високите нива на кръвната захар и инсулиновата резистентност (2, 39).

Провъзпалителният потенциал на резистина се осъществява чрез рецептори за разпознаване на образи, като например Toll-like рецептор 4 (TLR-4), който активира NF-κB пътя чрез JNK и p38 MAPK сигнализация (27). Тези сигнални пътища произвеждат и експресират провъзпалителни гени в макрофаги и ендотелни клетки, които допълнително спомагат за засилване на възпалителните събития при затлъстяване (7, 16, 36, 39). Резистинът е отговорен за нарушаването на съдовата хомео-

стаза, ендотелната активация, миграцията и пролиферацията на VSMC и тромботичните процеси (40). Резистинът пречи на метаболизма на холестерола чрез модулиране на оста PPAR $\gamma$ -PI3K/Akt и чрез индуциране на протеини, свързващи стеролните регулаторни елементи (SREBPs) (6). Следователно, PPAR $\gamma$  агонистите противодействат на много от медираните от резистин ефекти и по този начин се превръщат в обещаващи кандидати за терапия (2, 36). Настоящите данни сочат, че аге-нилизираният циклаза-асоциираният протеин 1 (CAP1), чрез активиране на cAMP/PKA и NF- $\kappa$ B пътища, е функционален рецептор за резистин в човешки моноцити, който поддържа възпалението (39). Както се предполага от миши модели на затлъстяване, независимо дали чрез диета или генетично индуцирано, резистинът има патогенна роля, като повишените нива, корелират с глюкозна непоносимост и съдово възпаление. Въпреки това, клиничните проучвания остават неубедителни: някои откриват положителни корелации на резистин с инсулинова резистентност и възпалителни маркери, но други не съобщават за последователни връзки със субклинична атеросклероза, като например дебелина на каротидната интима-медия (cIMT) (20, 36). Все пак, резистинът със сигурност допринася за изразените хронични възпалителни и метаболитни нарушения, свързани със затлъстяването, със специални последици за съдовата патология (3, 6, 20).

## Други провъзпалителни адипокини

### Висфатин

Висфатинът се разглежда като провъзпалителен адипокин, който се секретира главно от висцералната бяла мастна тъкан, особено от активирани макрофаги при възпалителна стимулация (41, 42). Като една от молекулите с молекулно тегло 52 kDa, съдържаща 473 аминокиселини, висфатинът се нарича още никотинамид фосфорибозилтрансфераза (NAMPT), протеин с две биологично активни форми:

- Вътреклетъчен NAMPT (iNAMPT), който е необходим за биосинтеза на NAD<sup>+</sup> и клетъчната метаболитна хомеостаза.
- Извънклетъчен NAMPT (eNAMPT), който може да функционира като цитокин, стимулирайки възпалителната сигнализация (6).

Висфатинът упражнява своето възпалително действие чрез активиране на NF- $\kappa$ B и AP-1 пътища и чрез насърчаване на секрецията на цитокини като IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , адхезионни молекули като междуклетъчна адхезионна молекула 1 (ICAM-1), съдова клетъчна адхезионна

молекула 1 (VCAM-1) и Е-селектин, както и матриксни металопроотеинази (MMP-1 и MMP-3). Освен това, висфатинът може да подпомогне възпалението по механизъм на обратна връзка: той индуцира производството на TNF- $\alpha$  и от своя страна TNF- $\alpha$  повишава експресията на висфатин (5, 36, 42, 43). Този механизъм е от голямо значение за поддържането или влошаването на хронично нискостепенно възпаление, възникващо при затлъстяване и сърдечно-съдовите усложнения на това патологично състояние, предимно атеросклероза (36). Клиничните проучвания показват допълнително по-висока експресия на висфатин в симптоматични и руптурирани атеросклеротични плаки, особено при тези от пациенти с остър миокарден инфаркт, което предполага роля в дестабилизирането на плаката (5, 6, 41). Висфатин индуцира ангиогенеза чрез стимулиране на експресията на съдовия ендотелен растежен фактор (VEGF) чрез активиране на сигналните пътища PI3K/Akt, ERK1/2, p38 MAPK и JNK1/2. Серумните нива на висфатин корелират положително с дебелината на интима-медията на каротидните артерии (cIMT), което потвърждава капацитета му като потенциален биомаркер на субклинична атеросклероза (6, 42).

### Хемерин

Хемеринът е 14-kDa адипокин, секретиран предимно от зрели адипоцити, които извършват хемоатракция, където основните мишени за хемерина са моноцитите и дендритните клетки. Той участва в ангиогенезата, инсулиновата резистентност и имунната функция (6, 44-47). Хемеринът се експресира в голяма степен в черния дроб (48). Ключовите рецептори за хемерина са три: CMKLR1 и GPR1, които се считат за G протеин-свързани рецептори, и CCRL2, който се гържи по нетипичен начин и следователно не сигнализира чрез G протеини (36). CMKLR1 се експресира върху адипоцити и стромални съдови клетки, а експресията му се увеличава в отговор на индуцирането на TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IL-6 (45, 46, 49). Функционално, хемеринът активира PI3K/Akt и MAPK пътищата и индуцира ендотелна експресия на VCAM-1, ICAM-1 и Е-селектин, за да улесни адхезията на моноцитите, важно много ранно събитие на атерогенезата. Нивата на хемерин се свързват положително с индекса на телесна маса, CRP и инсулинова резистентност (HOMA-IR) и отрицателно с HDL холестерола, което подчертава ролята му във възпалението и метаболитните нарушения, свързани със затлъстяването (6, 36, 44, 49). Хемеринът влияе върху патологията на заболяването и може

да служи като потенциален метод за предотвратяване и лечение на метаболитни заболявания (50).

#### **Ретинол-свързващ протеин 4 (RBP4)**

Установено е, че RBP4 се секретира от адипоцити и макрофаги. RBP4 предизвиква възпаление поради активиращите си ефекти върху антиген-представящите клетки и генерирането на Th1-поляризиран имунен отговор. Повишените нива на RBP4 са корелирани с инсулинова резистентност и метаболитно възпаление (7, 51).

#### **Липокалин-2 (LCN2)**

LCN2, известен също като липокалин, свързан с неутрофилна желатиназа, се синтезира от адипоцити и неговата експресия се увеличава допълнително при наличие на провъзпалителни стимули; той участва във възпалението на мастната тъкан и белодробните метаболитни дефекти, свързани със затлъстяването (7, 36).

#### **DPP4 (гипептидил пептидаза 4)**

DPP4 е серинова протеаза с цитокиноподобни функции, секретирана главно от висцералната мастна тъкан и действа по автокринен и паракринен начин. Чрез разграждане на няколко регулаторни пептида, като инкретините GLP-1 и GIP, DPP4 влияе негативно върху инсулиновата сигнализация както в адипоцитите, така и в други тъкани (6). При затлъстяване нивата на DPP4 са повишени и корелират с повишена макрофагова инфилтрация във висцералната мазнина, повишени плазмени концентрации на лептин, понижена регулация на адипонектин и високи нива на циркулиращи IL-6, IL-12, TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$ . Повишените плазмени концентрации на DPP4 са вероятно свързани със затлъстяването и метаболитния синдром, което е доказателство за общ път, чрез който DPP4 се медира при системно възпаление и инсулинова резистентност (2, 6).

Таблица 2 илюстрира основните провъзпалителни адипокини, техните клетъчни източници, основни сигнални пътища и клиничните прояви на нарушения, свързани със затлъстяване.

## **2. Адипокини с противовъзпалителна активност**

Въпреки по-голямата част от провъзпалителните адипокини, има повече от няколко адипокина с противовъзпалителен потенциал. Сред тях адипонектинът се очертава като най-проучения и разпространен (6). Други адипокини с възможни противовъзпалителни ефекти включват членове на семейството на C1q/TNF-свързаните протеини (CTRP), оментин

и секретирания frizzled-related protein 5 (SFRP5) (6, 7). Адипонектинът е добре известен със своята противовъзпалителна, антистеатотична и антифибротична функция, произхождаща от бялата и кафявата мастна тъкан. Доклади показват, че може да действа в провъзпалителната сигнализация при определени обстоятелства; преобладаващото мнение е, че цялостният му ефект е благоприятен (6, 52). Някои от неговите антидиабетни ефекти включват понижаване на инсулиновата резистентност, стимулиране на липидното окисление и термогенезата и намаляване на чернодробното увреждане. Ниските нива са силно свързани с инсулинова резистентност и глюкозна непоносимост, като ефектите са особено добре очертани при затлъстяване, при което се смята, че спадът в противовъзпалителните адипокини е свързан с появата на съпътстващи заболявания (6, 12, 53).

Адипонектинът осъществява своя биологичен ефект чрез два основни рецептора, AdipoR1 и AdipoR2, предавайки сигнални каскади, включително AMPK и p38 MAPK, и водещи до низходяща активация на PPAR- $\alpha$  и повишено генериране на NO чрез действието на ендотелна азотнооксидна синтаза (eNOS), което подобрява съдовата функция (20, 36). Доказано е, че адипонектинът, освен метаболитните си ефекти, инхибира индуцираната от TNF- $\alpha$  експресия на ендотелни адхезионни молекули, блокира активирането на NF- $\kappa$ B, понижава експресията на провъзпалителни цитокини и инхибира пролиферацията и миграцията на съдовите гладкомускулни клетки. Той също така влияе върху поляризацията на макрофагите към противовъзпалителния фенотип M2 и инхибира провъзпалителната активност на M1 (6, 7, 35, 36). Концентрацията на адипонектин е ниска сред лица с централно затлъстяване, докато същевременно съществуват висок оксидативен стрес и висок кардиометаболически риск. Тя е пряко свързана и с HDL холестерола, по-добрите липидни профили и намалената дебелина на интиме-медията на каротидните артерии (cIMT) (6, 35). Нивото му е обратнопропорционално на коремната мастна маса, но е пряко свързано с разпределението на глутеофеморалната мастна тъкан. Поради широкия спектър от защитни действия, адипонектинът продължава да бъде в центъра на изследванията и се счита за един от най-обещаващите биомаркери и терапевтични мишени за метаболитни заболявания (7, 16, 20, 36).

В допълнение към адипонектина, следните адипокини притежават противовъзпалителни действия:

**Таблица 2.** Основни провъзпалителни адипокини: източници, механизми и клинично значение. Преглед на основните провъзпалителни адипокини, техните клетъчни източници, основни сигнални пътища и клинично значение за метаболитни нарушения, свързани със затлъстяването.

| Адипокин          | Основен източник              | Ключови провъзпалителни действия                             | Основни сигнални пътища      | Клинично значение                                                |
|-------------------|-------------------------------|--------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| <b>Лептин</b>     | Бели адипоцити                | ↑продукцията на цитокини (IL-6, TNF-α), левкоцитна активация | JAK2/STAT, MAPK, NF-κB       | Лептинова резистентност, инсулинова резистентност, атеросклероза |
| <b>Резистин</b>   | Моноцити/макрофаги            | Блокира инсулиновата сигнализация, ендотелната активация     | TLR4 → NF-κB, JNK/p38 MAPK   | Инсулинова резистентност, съдово възпаление                      |
| <b>Висфатин</b>   | Висцерална WAT, макрофаги     | ↑ цитокините, молекулна адхезия, ангиогенеза                 | NF-κB, AP-1, PI3K/Akt, MAPKs | Атеросклероза, нестабилност на плаките                           |
| <b>Хемерин</b>    | Зрели адипоцити               | Хемоатракция, ендотелна активация                            | PI3K/Akt, MAPK               | Инсулинова резистентност, възпаление                             |
| <b>RBP4</b>       | Адипоцити, черен дроб         | Th1 поляризация, APC активиране                              | TLRs, MAPKs                  | Инсулинова резистентност, метаболитно възпаление                 |
| <b>LCN2, DPP4</b> | Адипоцити, висцерална мазнина | Имунна активация, разграждане на инкретини                   | Различни (NF-κB, ензимни)    | Метаболитен синдром, възпаление                                  |

- **CTRP3 и CTRP13:** Доказано е, че CTRP3 инхибира производството на цитокини в моноцити и адипоцити, подложени на възпалителен стимул като липополизахарид и свободни мастни киселини, главно чрез понижаване на TLR4 сигнализацията. CTRP13 също така е показал противовъзпалителни действия в чернодробните клетки и е свързан с подобрена инсулинова чувствителност (20, 36).

- **Оментин:** Този адипокин, с тегло 35 kDa, се секретира от висцералната мазнина и се намира в кръвообращението главно като оментин-1 [6]. Оментин инхибира индуцираната от TNF-α експресия на COX-2 в ендотелните клетки и индуцира производството на азотен оксид, което от своя страна е от полза за съдовата функция (36). Намалени плазмени нива на оментин са често съобщавани при затлъстяване, инсулинова резистентност, T2DM и различни хронични възпалителни състояния, включително

атеросклероза и възпалителни заболявания на червата (3, 38). Оментин инхибира действието на възпалителни медиатори, като TLR4, NF-κB, IL-6 и TNF-α предполагаемо са описани като мишени, докато действа положително върху пътя integrin-Akt-AMPK. Нивата на оментин също са отрицателно свързани с cIMT и прогнозата след исхемичен инсулт, което като цяло показва неговия потенциал като биомаркер за сърдечно-съдова патология (6, 20, 36).

- **SFRP5:** Този адипокин противодейства на пътя Wnt5a/JNK, за да осигури своите противовъзпалителни ефекти, като по този начин намалява производството на възпалителни медиатори в макрофагите, като TNF-α, IL-1β и MCP-1 (7, 36).

- **Истмин-1 (ISM1):** Това е наскоро идентифициран 60-kDa секретирания протеин от мастната тъкан. Той подобрява усвояването на глюкоза и потиска чернодробния липиден

**Таблица 3.** Ключови противовъзпалителни адипокини и техните защитни метаболитни действия

| Адипокин       | Основен източник      | Противовъзпалителни механизми                             | Сигнални пътища                     | Метаболитни/клинични ефекти                            |
|----------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Адипонектин    | WAT, BAT              | Инхибира NF-κB, ↓ цитокините, насърчава M2 макрофагите    | AdipoR1/R2 → AMPK, p38 MAPK, PPAR-α | Инсулинов сенситизатор, съдова защита                  |
| Оментин        | висцерална мазнина    | ↓ TNF-α-индуцирана COX-2, ↓ NO, инхибира TLR4/ NF-κB      | Akt-AMPK                            | Подобрява ендотелната функция, ↓ cIMT                  |
| CTRP3 / CTRP13 | Адипоцити, черен дроб | Инхибират производството на цитокини, ↓ TLR4 сигнализация | AMPK, TLR4 инхибция                 | Подобрена инсулинова чувствителност                    |
| SFRP5          | Адипоцити             | Инхибира Wnt5a/JNK                                        | JNK инхибция                        | ↓ инфламаторни цитокини                                |
| Истмин-1       | Мастна тъкан          | Инхибира NF-κB, ↓ чернодробна липогенеза                  | PI3K-зависим                        | Подобрено усвояване на глюкоза                         |
| Несфатин-1     | Централна и периферна | ↓ IL-6, TNF-α, оксидативен стрес                          | MAPK, NF-κB инхибция                | Анорексигенен, инсулинов сенситизатор, кардиопротекция |

синтез (54). Сигнализира чрез PI3K-зависим механизъм, който се припокрива, но се различава от класическата инсулинова сигнализация. ISM1 също инхибира активността на NF-κB и потиска производството на провъзпалителни цитокини (6, 54, 55).

- **Несфатин-1:** Произлизащ от нуклеобиндин-2 (NUCB2), той се секретира както от централните, така и от периферните тъкани и действа като мощен анорексигенен пептид.

Този пептид намалява приема на храна, осъществява ефекти на отслабване, потенцира инсулиновата чувствителност и поддържа глюкозната хомеостаза, като улеснява секрецията на инсулин, като същевременно потиска освобождаването на глюкагон. Неговите противовъзпалителни и кардиопротективни ефекти се състоят в инхибиране на MAPK и NF-κB пътищата, намаляване на провъзпалителните цитокини, отговорни за производството на IL-6, IL-1β и TNF-α, и ограничаване на оксидативния стрес чрез понижаване на нивата на ROS и повишаване на активността на супероксид дисмутаза.

Тези свойства позиционират несфатин-1 като кандидат биомаркер за метаболитни и сърдечно-съдови заболявания (6). По-загълбоченото разбиране на тези противовъзпалителни адипокини би могло да отвори широки терапевтични възможности, особено в борбата с хроничното възпаление с ниска степен, което е от основно значение за много заболявания, свързани със затлъстяването (6, 56).

Таблица 3 представя ключови противовъзпалителни адипокини, техните източници, молекулярни механизми и защитни метаболитни действия (Табл. 3). Тази преплетена мрежа от адипокини обяснява двете основни функции на масната тъкан: регулиране на метаболизма и модулиране на имунитета. Разбирането на тези взаимодействия може да осигури връзка между фундаменталните изследвания и клиничната практика (3, 57).

### Бъдещи перспективи

Нарастащите изследвания върху адипокините през последното десетилетие проме-

ниха представата ни за мастната тъкан. Съществува фин баланс между про- и противовъзпалителните адипокини, участващи в метаболитните дейности и имунните отговори, чието нарушение е в основата на усложненията, свързани със затлъстяването (4, 13). Лептин, резистин, висфатин и други провъзпалителни адипокини поддържат хронично възпаление с ниска степен и предизвикват метаболитни дисфункции, докато адипонектин, оментин и други противовъзпалителни адипокини осигуряват защита срещу инсулинова резистентност, съдово увреждане и системно възпаление (6, 10). Изучаването на адипокините би могло да осигури нови терапевтични подходи за лечение на метаболитни нарушения, сърдечно-съдови заболявания и дори някои видове рак, където е възможно фармакологично да се стимулира функционирането на защитните адипокини или да се инхибират провъзпалителните (14, 39, 56, 58).

Ролята на адипокините е проучвана многократно и задълбочено, като в бъдеще е необходимо задълбочено проучване на сложните взаимовръзки между мастната тъкан, имунната система и периферните органи, за да се разберат специфичните за контекста действия на адипокините и да се определят точни молекулярни мишени (59, 60). Интервенционните стратегии биха могли първо да комбини-

рат подходи за промяна на начина на живот с фармакологична модулация, заедно с генно редактиране, в опит да се разработят персонализирани терапевтични средства за обръщане на адипокиновия дисбаланс и подобряване на метаболитното здраве (3, 4, 21, 58).

### Заклучение

Адипокините са критични молекулярни медиатори на биологията на мастната тъкан и нейните системни метаболитни и възпалителни процеси. Тяхната роля за насърчаване и намаляване на възпалението отразява многофункционалната роля на мастната тъкан като двигател и регулатор на метаболитни заболявания. Адипокините стават все по-известни биомаркери за развитието на заболявания, но също така и все по-ценени терапевтични цели. По-задълбоченото разбиране на тяхната тъканно-специфична секреция, пътя на сигнална трансдукция и взаимодействие с имунните и метаболитните мрежи ще бъде важно за разработването на персонализирани стратегии за предотвратяване и лечение на затлъстяване. Идентифицирането на причинно-следствените механизми и превръщането на тези открития в клинично ефективни интервенции трябва да бъде целта на бъдещите изследвания.

### Финансиране

Това изследване е финансирано от Министерството на образованието и науката на България (МОН) в рамките на Националния план за възстановяване и устойчивост на България, компонент „Иновативна България“, проект № BGRRP-2.004-0006-C02, „Развитие на научни изследвания и иновации в Тракийски университет в услуга на здравето и устойчивото благосъстояние“; по изследователски проект 7/2022 и 7/2023, на Медицински факултет, Тракийски университет, Стара Загора.

## References

1. Kawai T, Autieri MV, Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am J Physiol Cell Physiol* 2021 ;320(3): C375–C391.
2. Pereira S, Alvarez-Leite J. Adipokines: biological functions and metabolically healthy obese profile. *J Recept Ligand Channel Res* 2014; 7:15–25.
3. Chait A, den Hartigh LJ. Adipose tissue distribution, inflammation and its metabolic consequences, including diabetes and cardiovascular disease. *Front Cardiovasc Med* 2020; 7: 22.
4. Booth A, Magnuson A, Fouts J, Foster M. Adipose tissue, obesity and adipokines: role in cancer promotion. *Horm Mol Biol Clin Invest* 2015; 21(1): 57–74.
5. Clemente-Suárez VJ, Redondo-Flórez L, Beltrán-Velasco AI, Martín-Rodríguez A, Martínez-Guardado I, Navarro-Jiménez E, et al. The role of adipokines in health and disease. *Biomedicines* 2023; 11(5): 1290.
6. Kirichenko TV, Markina YV, Bogatyreva AI, Tolstik TV, Varavaeva YR, Starodubova AV. The role of adipokines in inflammatory mechanisms of obesity. *Int J Mol Sci.* 2022;23(23):14982.
7. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol* 2011; 11(2): 85–97.
8. Tilg H, Ianiro G, Gasbarrini A, Adolph TE. Adipokines: masterminds of metabolic inflammation. *Nat Rev Immunol* 2025; 25(4): 250–265.

9. Dragoo J, Shapiro S, Bradsell H, Frank R. The essential roles of human adipose tissue: metabolic, thermoregulatory, cellular, and paracrine effects. *J Cartilage Joint Preserv* 2021; 1: 100023.
10. Farkhondeh T, Llorens S, Pourbagher-Shahri AM, Ashrafizadeh M, Talebi M, Shakibaei M, Samarghandian S. An overview of the role of adipokines in cardiometabolic diseases. *Molecules* 2020; 25(21): 5218.
11. Freitas Lima LC, Braga VA, França Silva MS, Cruz JC, Sousa Santos SH, Oliveira Monteiro MM, Balarini CM. Adipokines, diabetes and atherosclerosis: an inflammatory association. *Front Physiol* 2015; 6: 304.
12. Kim JE, Kim JS, Jo MJ, Cho E, Ahn SY, Kwon YJ, Ko GJ. The roles and associated mechanisms of adipokines in development of metabolic syndrome. *Molecules* 2022; 27(2): 334.
13. Francisco V, Sanz MJ, Real JT, Marques P, Capuozzo M, Ait Eldjoudi D, Gualillo O. Adipokines in non-alcoholic fatty liver disease: are we on the road toward new biomarkers and therapeutic targets? *Biology (Basel)* 2022; 11(8): 1237.
14. Huang F, Del-Río-Navarro BE, Leija-Martínez J, Torres-Alcantara S, Ruiz-Bedolla E, Hernández-Cadena L, et al. Effect of omega-3 fatty acids supplementation combined with lifestyle intervention on adipokines and biomarkers of endothelial dysfunction in obese adolescents with hypertriglyceridemia. *J Nutr Biochem* 2019; 64: 162–169.
15. Kahn CR, Wang G, Lee KY. Altered adipose tissue and adipocyte function in the pathogenesis of metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2019; 129(10): 3990–4000.
16. Luo L, Liu M. Adipose tissue in control of metabolism. *J Endocrinol* 2016; 231(3): R77–R99.
17. Chen D, Zhang Y, Yidilisi A, Xu Y, Dong Q, Jiang J. Causal associations between circulating adipokines and cardiovascular disease: a Mendelian randomization study. *J Clin Endocrinol Metab* 2022; 107(6): e2572–e2580.
18. Lin TK, Teymourian Y, Tursini MS. The effect of sugar and processed food imports on the prevalence of overweight and obesity in 172 countries. *Glob Health* 2018; 14(1): 35.
19. Marshall T, Chen J, Vilorio-Petit AM. Adipocyte-derived adipokines and other obesity-associated molecules in feline mammary cancer. *Biomedicines* 2023; 11(8): 2309.
20. Fuster JJ, Ouchi N, Gokce N, Walsh K. Obesity-induced changes in adipose tissue microenvironment and their impact on cardiovascular disease. *Circ Res* 2016; 118(11): 1786–1807.
21. Tayfur, P., Palabiyik, O., Meric, B., Tastekin, E., Vardar, S. Voluntary physical activity suppresses adipocyte hypertrophy through the activation of cGMP mediated pathway in a fructose-induced metabolic syndrome model in rat. *Eur J Nutr* 2025; 64: 91.
22. Hernández-Díazcouder A, Romero-Nava R, Carbó R, Sánchez-Lozada LG, Sánchez-Muñoz F. High fructose intake and adipogenesis. *Int J Mol Sci* 2019; 20(11): 2787.
23. Parker R. The role of adipose tissue in fatty liver diseases. *Liver Res* 2018; 2(1): 35–42.
24. Sahu B, Bal NC. Adipokines from white adipose tissue in regulation of whole-body energy homeostasis. *Biochimie* 2023; 204: 92–107.
25. Czech MP. Mechanisms of insulin resistance related to white, beige, and brown adipocytes. *Mol Metab* 2020; 34: 27–42.
26. Ikeda K, Maretich P, Kajimura S. The common and distinct features of brown and beige adipocytes. *Trends Endocrinol Metab* 2018; 29(3): 191–200.
27. Villarroya F, Cereijo R, Villarroya J, Giralt M. Brown adipose tissue as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol* 2017; 13(1): 26–35.
28. Kojta I, Chacińska M, Blachnio-Zabielska A. Obesity, bioactive lipids, and adipose tissue inflammation in insulin resistance. *Nutrients* 2020; 12(5): 1305.
29. Kang YE, Kim JM, Joung KH, Lee JH, You BR, Choi MJ, et al. The roles of adipokines, proinflammatory cytokines, and adipose tissue macrophages in obesity-associated insulin resistance in modest obesity and early metabolic dysfunction. *PLoS One* 2016; 11(4): e0154003.
30. Friedman JM. Leptin and the endocrine control of energy balance. *Nat Metab* 2019; 1(8): 754–764.
31. Cammisotto PG, Gingras D, Bendayan M. Transcytosis of gastric leptin through the rat duodenal mucosa. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 293(4): G773–G779.
32. Flores-Cordero JA, Aranaz-Murillo A, Vilariño-García T, Pérez-Pérez A, Izquierdo G, Flores-Campos R, et al. Leptin and Leptin Signaling in Multiple Sclerosis: A Narrative Review. *Neuromol Med* 2025; 27: 19.
33. Jadhav RA, Maiya GA, Hombali A, Umakanth S, Shivashankar KN. Effect of physical activity promotion on adiponectin, leptin and other inflammatory markers in prediabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol* 2021; 58(4): 419–429.
34. Pérez-Pérez A, Sánchez-Jiménez F, Vilariño-García T, Sánchez-Margalet V. Role of leptin in inflammation and vice versa. *Int J Mol Sci* 2020; 21(16): 5887.
35. Varkaneh Kord H, Tinsley GM, Santos HO, Zand H, Nazary A, Fatahi S, et al. The influence of fasting and energy-restricted diets on leptin and adiponectin levels in humans: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr* 2021; 40(4): 1811–1821.
36. Recinella L, Orlando G, Ferrante C, Chiavaroli A, Brunetti L, Leone S. Adipokines: new potential therapeutic target for obesity and metabolic, rheumatic, and cardiovascular diseases. *Front Physiol* 2020; 11: 578966.
37. Mendoza-Herrera K, Florio AA, Moore M, Marrero A, Tamez M, Bhupathiraju SN, Mattei J. The leptin system and diet: a mini review of the current evidence. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 12: 749050.
38. Landecho MF, Tuero C, Valentí V, Bilbao I, de la Higuera M, Frühbeck G. Relevance of leptin and other adipokines in obesity-associated cardiovascular risk. *Nutrients* 2019; 11(11): 2664.
39. Zhang J, Lu E, Deng L, Zhu Y, Lu X, Li X, et al. Immunological roles for resistin and related adipokines in obesity-associated tumors. *Int Immunopharmacol* 2024; 142(Pt A): 112911.

40. Lau WB, Ohashi K, Wang Y, Ogawa H, Murohara T, Ma XL, Ouchi N. Role of adipokines in cardiovascular disease. *Circ J* 2017; 81(7): 920–928.
41. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005; 307(5708): 426–430.
42. Mohammadi M, Mianabadi F, Mehrad-Majd H. Circulating visfatin levels and cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *J Cell Physiol* 2019; 234(4): 5011–5022.
43. Lee KJ, Shin YA, Lee KY, Jun TW, Song W. Aerobic exercise training-induced decrease in plasma visfatin and insulin resistance in obese female adolescents. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2010; 20(4): 275–281.
44. Eichelmann F, Schulze MB, Wittenbecher C, Menzel J, Weikert C, di Giuseppe R, et al. Chemerin as a biomarker linking inflammation and cardiovascular diseases. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73(3): 378–379.
45. Fatima SS, Rehman R, Baig M, Khan TA. New roles of the multidimensional adipokine: chemerin. *Peptides* 2014; 62: 15–20.
46. Szpakowicz A, Szpakowicz M, Lapinska M, Paniczko M, Lawicki S, Raczkowski A, et al. Serum Chemerin Concentration Is Associated with Proinflammatory Status in Chronic Coronary Syndrome. *Biomolecules* 2021; 11: 1149.
47. Zhang J, Zhang Y, Liu L, Zhang M, Zhang X, Deng J, et al. Chemerin-9 is neuroprotective in APP/PS1 transgenic mice by inhibiting NLRP3 inflammasome and promoting microglial clearance of A $\beta$ . *J Neuroinflammation* 2025; 22: 5.
48. Man AWC, Xia N, Li H. Vascular effects of perivascular adipose tissue-derived chemerin in obesity-associated cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol* 2025; 24: 249.
49. Tian Z, Xiang Q, Long M, Liao J, Wang F, Li X. Chemerin as a biomarker of inflammatory bowel diseases: a meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2025; 25: 662.
50. Rourke JL, Dranse HJ, Sinal CJ. Towards an integrative approach to understanding the role of chemerin in human health and disease. *Obes Rev* 2013; 14(3): 245–262.
51. Li XZ, Zhang KZ, Yan JJ, Wang L, Wang Y, Shen XY, et al. Serum retinol-binding protein 4 as a predictor of cardiovascular events in elderly patients with chronic heart failure. *ESC Heart Fail* 2020; 7(2): 542–550.
52. Liao PJ, Ting MK, Wu IW, Chen SW, Yang NI, Hsu KH. Higher leptin-to-adiponectin ratio strengthens the association between body measurements and occurrence of type 2 diabetes mellitus. *Front Public Health* 2021; 9: 678681.
53. Han W, Yang S, Xiao H, Wang M, Ye J, Cao L, Sun G. Role of adiponectin in cardiovascular diseases related to glucose and lipid metabolism disorders. *Int J Mol Sci* 2022; 23(24): 15627.
54. Li T, Stayrook SE, Li W, Wang Y, Li H, Zhang J, et al. Crystal structure of isthmin-1 and reassessment of its functional role in pre-adipocyte signaling. *Nat Commun* 2025; 16: 3580.
55. Deng C, Zhou X, Zhang L, You Q, Liu C, Zhang Y, et al. Adipokine isthmin-1 is a potential predictor of abnormal urine Na<sup>+</sup> excretion and insulin resistance for primary hypertension. *BMC Cardiovasc Disord* 2025; 25: 136.
56. Lyu YS, Lee H, Kim KS, Hong S, Park CY. Weight-independent amelioration of adipokine profile by enavogliflozin, a selective SGLT2 inhibitor, in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2025; 24: 355.
57. Kovacevic S, Brkljacic J, Vojnovic Milutinovic D, Gligorovska L, Bursac B, Elakovic I, Djordjevic A. Fructose induces visceral adipose tissue inflammation and insulin resistance even without development of obesity in adult female but not in male rats. *Front Nutr* 2021; 8: 749328.
58. Naidu D, Althaf Umar K, Muhsina K, Augustine S, Jeengar MK, Kanthlal SK. Zingiberaceae in cardiovascular health: a review of adipokine modulation and endothelial protection via adipocyte-endothelial crosstalk mechanism. *Curr Nutr Rep* 2025; 14: 66.
59. Ganeva SS, Rayanova GH, Todorova KN, Lukanov T, Blajeva S, Tsvetkova V, et al. Changes of adipokines, adipocytokines and C-reactive protein in patients with visceral obesity and metabolic syndrome. *Clin Med Rev Rep* 2022; 4: 1-5.
60. Rayanova GH, Ganeva SS, Todorova KN, Lukanov T, Gecheva S. Adiponectin, leptin and resistin in patients with metabolic syndrome. *Nauka Endocrinologia* 2015; 3: 134-143. (in Bulgarian) [Раянова, Гинка Х., Ганева, Силвия С., Тодорова, Катя Н., Луканов, Цветан Х., Гечева, Светлана П. Адипонектин, лептин и резистин при пациенти с метаболитен синдром. *Наука Ендокринология* 2015; 3:134-143].

### Address for correspondence:

г-р Лилия Пашова-Стоянова, гм,  
Катедра „Физиология, патофизиология и  
фармакология“, Секция „Фармакология“, МФ,  
Тракийски университет,  
ул. Армейска 11, Стара Загора,  
e-mail: liliya.pashova@trakia.uni.bg

Dr. Lilia Pashova-Stoyanova, MD,  
Department of Physiology, Pathophysiology, and  
Pharmacology, Section of Pharmacology, Faculty of  
Medicine, Trakia University,  
11 Armeiska St., Stara Zagora,  
e-mail: liliya.pashova@trakia.uni.bg

## AMH в диагнозата на поликистозния овариален синдром и овариалните тумори–колко високо е твърде високо?

Робева, Ралица Н.

УСБАЛЕ „Акад. Ив. Пенчев“, Катедра по Ендокринология,  
Медицински Факултет, Медицински Университет, София

Постъпване: 25.02.2026 /Приемане: 05.03.2026

## AMH in the Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome and Ovarian Tumors – How Much is too Much?

Robeva, Ralitsa N.

USHATE „Acad. Iv. Penchev“, Department of Endocrinology,  
Faculty of Medicine, Medical University, Sofia

Submitted: 25.02.2026 /Accepted: 05.03.2026

### Резюме

Анти-Мюлеровият хормон (AMH) е гранулозоклетъчен маркер, който отразява фолликуларния резерв и може да се прилага като предиктор за успеха при овариална стимулация. Актуалните международни консенсуси препоръчват използването му и в диагностиката на поликистозния овариален синдром (ПКОС) като сурогатен маркер за поликистозни яйчници. Въпреки това, понастоящем липсват валидирани прагови стойности, които да оценяват косвено овариалната морфология. Въвеждането на подобни дискриминативни прагове е трудно поради използването на различни методики за определяне на AMH, както и поради съществените възрастови вариации в нивата на хормона при жени. От друга страна, много високите стойности на AMH може да подсказват наличие на гранулозоклетъчен тумор, но стойностите, характерни за неопластични процеси и ПКОС често се припокриват при пациентките в репродуктивна възраст.

Настоящият обзор разглежда ролята на AMH като диагностичен маркер при ПКОС и гранулозоклетъчни тумори. Дискутират се нормалните и повишени стойности на AMH в различни етнически групи. Анализът на данните в литературата показва нуждата от по-широки проучвания, които да подпомогнат

### Abstract

Anti-Mullerian hormone (AMH) is a granulosa cell marker that reflects ovarian follicular reserve and might be used as a predictor of ovarian stimulation success. Current international guidelines recommend its use in the diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS) as a surrogate marker for polycystic ovaries. However, there are still no validated cut-off values for ovarian morphology evaluation. The introduction of such discriminatory thresholds is difficult because of the various methodologies used for determining AMH, as well as significant age variations in hormonal levels in women.

On the other hand, very high AMH levels might suggest the presence of a granulosa cell tumor. However, in patients of reproductive age, the values typical for PCOS and ovarian neoplasms often overlap. The current review explores the role of AMH as a diagnostic marker in PCOS and granulosa cell tumors. Normal and elevated AMH values in different ethnic groups are discussed. Analysis of the current data emphasizes the need for larger studies to develop specific diagnostic cut-offs for early diagnosis of ovarian disorders in different populations.

разработката на конкретни диагностични прагове за подпомагане ранната диагностика на овариалните нарушения в различни популации.

### **Ключови думи:**

Анти-Мюлеров хормон, поликистозен овариален синдром, овариални нарушения, фоликуларен резерв, гранулозноклетъчен тумор

### **Key words:**

Anti-Müllerian hormone, polycystic ovary syndrome, ovarian disorders, follicular reserve, Granulosa cell tumor

### **Въведение**

Анти-Мюлеровият хормон (АМХ) е член на семейството на трансформираща растежен фактор бета, експресиран главно от гранулозните клетки на растящите фоликули при жените. Неговият рецептор (AMHR2) е широко разпространен в женската репродуктивна система (1). Производството на АМХ е потиснато в ранния пренатален период при женски фетуси, като секрецията му се повишава значимо след 36-та гестационна седмица. В пубертета нивото на АМХ се повишава при девойки, достигайки пик около 24-годишна възраст. Впоследствие концентрацията на АМХ постепенно намалява до неоткриваеми стойности след менопаузата (2). АМХ е паракринен фактор, който играе важна лимитираща роля в рекрутирането на фоликули в началната (гонадотропин-независима) фаза на фоликуларното развитие. При опитни животни липсата на хормона води до селектиране на повече примордиални фоликули с по-бързо последващо развитие, което води до по-ранно изчерпване на овариалния резерв. Същевременно АМХ модулира чувствителността към ФСХ на нивото на фоликулите, както и синтеза на ароматаза (3). АМХ корелира силно с овоцитното количество и може да бъде сурогатен маркер за овариалния резерв, но той не корелира с „качеството“ на овоцитите и съответно не може да предскаже успеха на бременността (4).

При жени с ПКОС нивата на АМХ често са повишени, както поради повишения брой фоликули, така и поради повишена секреция на АМХ от гранулозните клетки на жени с поликистозни яйчници (5). През 2023 г., международните препоръки за ПКОС предложиха

използването на АМХ като сурогатен маркер за поликистозни яйчници при липса на ултразвуково изследване (6). Този подход несъмнено улеснява диагностиката на синдрома, но все още са налице редица неясноти относно приложението на хормоналните стойности в реалната клинична практика. Настоящият обзор разглежда в практически план използването на АМХ като диагностичен маркер при ПКОС в контекста на възрастово-специфичните промени в хормоналната секреция при жени, както и потенциалните диференциално-диагностични затруднения при наличие на гранулозноклетъчни тумори.

### **Има ли установени диагностични прагове за АМХ при жени с поликистозни яйчници и ПКОС?**

Международните препоръки за ПКОС позволяват използването на АМХ при оценка наличието на поликистозни яйчници, но не посочват праг на стойностите, който може да отграничи жените с нормални яйчници от тези с овариална поликистоза (6). Съществуват и опити да се използва АМХ като предиктор на ПКОС. Съответно, редица проучвания търсят подходящи дискриминативни хормонални стойности, но резултатите остават противоречиви поради спецификата на изследването (7-9). Нивата на АМХ може да забият от възрастта, етноса, телесното тегло и придружаващите заболявания на пациентките, както и от използваната методика на изследване (7). Най-често използваните методи за определяне на АМХ са електро-хемилюминесцентният имуноанализ – Elecsys® (Roche Diagnostics International Ltd, Switzerland) и ензимно-свързаният имуносорбентен анализ

- ELISA (Beckman (Beckman Coulter, Inc., USA), въпреки че коефициентът на корелация между резултатите достига +0,81 (10). През 2013 г. Iliodromiti et al. намират, че праг на AMX от 4,7 ng/mL /по метода на Beckman Coulter, Inc., USA/ има 79,4% специфичност и 82,8% чувствителност при диагностициране на ПКOC у симптоматични жени (8). Бразилско проучване намира, че сходен праг от 4,2 ng/mL може да се използва за диагностични цели в съответната популация (11). Сред вьетнамки, праг на хормона от 5,055 ng/mL показва 75,8% специфичност и 85,4% чувствителност за диагностицирането на ПКOC (12). Значително по-високи стойности се намират сред индийки, при които AMX над 6,06 ng/mL идентифицира пациентките с ПКOC с чувствителност и специфичност над 90% (13). Обратно, скорошен мета-анализ посочва, че нивата на AMX не са достатъчен показател за диагностициране на ПКOC поради наблюдаваната изразена хетерогенност при проучванията и съответно не препоръчва използването на конкретна прагова стойност (9).

По отношение на поликистозната овариална морфология, според многоцентрово Европейско проучване, ниво на AMX над 3,2 ng/mL, определено чрез Elecsys®, е надежден метод за идентифициране на поликистозни яйчници, което може да подпомогне диагнозата на ПКOC (14). Аналогично, проучването HARMONIA валидира същата стойност като диагностичен праг сред финландки (15). Подробни мащабни изследвания в Източна и Централна Европа все още липсват. Проучване сред българки на възраст 18-37 г. установява, че стойност на AMX > 2,3 ng/mL (ELISA) има чувствителност 65,2% и специфичност 87,9% за разграничаване на нормални от поликистозни яйчници, което предполага не особено голяма прецизност на AMX като дискриминативен фактор (непубликувани данни).

Етността и възрастта са важни фактори, модулиращи нивата на AMX сред здрави жени и пациентки с ПКOC, което прави разграничаването им на база същия показател трудно. Публикувани са специфични за възрастта референтни граници за AMX у здрави жени от различни етнически групи (Табл. 1) (16-18). При европейки с редовен менструален цикъл нивата на AMX, определени чрез метода Elecsys®, варират средно около 4 ng/mL при жените на възраст 20-25 г., спадат до около 2 ng/mL при 35-годишните и са обичайно под 1 ng/mL при жените на възраст над 40 г. (19). Аналогично,

повечето автори намират редукция на нивата на AMX при ПКOC успоредно с увеличаване на възрастта (18,20). Добре известната методологична вариабилност в техниките за измерване на AMX може да усложни оценката при здрави индивиди и жени с ПКOC, въпреки че при високи концентрации на AMX е наблюдавана най-висока корелация на стойностите, определени чрез различни лабораторни анализи (10,21). Според турски колектив възрастово-специфични прагове за AMX (Beckman Coulter Inc., USA) от 5,56 ng/mL за жени на възраст 20-25 г., 4,01 ng/mL за възрастта 26-30 г. и 3,42 ng/mL – за по-възрастните може да подпомогне диагнозата на ПКOC (22). Подобни стойности са установени и при иранки (23), докато за идентифициране на ПКOC сред китайки се препоръчват значително по-високи прагове, (YHLO, Shen Zhen, China - анализ) - 8,16 ng/mL за възрастовата група 20-29 г. и 5,89 ng/mL за 30-39-годишните (24).

Индексът на телесна маса (ИТМ) е друг фактор, който може да повлияе AMX, като обезните жени показват средно 1 ng/mL по-ниска стойност на AMX в сравнение с необезните, независимо от наличието или не на ПКOC (25). Сред китайки с различен ИТМ, AMX може да предскаже наличието както на поликистозни яйчници, така и на ПКOC, но праговете са различни в зависимост от телесното тегло. Праг от 5,145 ng/mL (Elecsys®) идентифицира ПКOC с чувствителност 84,3% и специфичност 89,1% при жени с ИТМ < 18,5 kg/m<sup>2</sup>, докато в групата жени с ИТМ ≥ 28 kg/m<sup>2</sup>, предиктивната стойност на AMX е 3.165 ng/mL при сходни чувствителност (88,7%) и специфичност (74,6%) (26).

Фенотипът на ПКOC също може да има значение по отношение праговите стойности на AMX. Според You et al. AMX > 6,105 ng/mL (Beckman Coulter Inc., USA) е предиктор за наличие на ПКOC сред китайки. Праговете стойности са сходни за жените с ПКOC – класически Фенотип А и нормоандрогенен фенотип D (6,14 и 6,345 ng/mL респективно). Те обаче са значимо по-ниски при жените с ПКOC и липса на поликистозни яйчници (фенотип В), както и при тези с нормоовулаторен Фенотип С (съответно 4,615 ng/mL и 3,425 ng/mL) (27).

Посочените данни подкрепят ролята на AMX като допълнителен маркер при диагнозата на ПКOC, но реалното му приложение в клиничната практика понастоящем е затруднено от липсата на възприети специфични прагове, съобразени с етноса, възрастта и телесното

тегло на пациентките, както и използвания метод на изследване. Употребата на AMH като сурогатен маркер за поликистозни яйчници също е ограничена поради липсата на конкретни прагове, а валидираният за Северна Европа „cut-off“ от 3,2 ng/mL (Elecsys®) не може директно да се възприеме у нас, въпреки че би могъл да се използва за научни цели, при отчитане на всички условности. Важно за клиничната практика е наблюдението, че стойности на AMH над 2,8-3,4 ng/mL може да се свържат с повишен риск от овариална хиперстимулация при провеждане на *in vitro* процедури (28, 29).

### **Възможно ли е да се използва повишения AMH като маркер за гранулоза-клетъчен тумор (ГКТ) при жени в репродуктивна възраст?**

Понастоящем диагнозата ПКОС изисква наличието на поне два от трите добре познати Ротердамски критерия при липса на други състояния, които биха могли да имат същата клинична проява, включително андроген-секретиращи тумори (6, 30). Обикновено хормоно-продуциращите неоплазми предизвикват изразени клинични симптоми на дефеминизация и вирилизация, което води до относително бързо откриване (31). Визуализацията на някои бавно растящи доброкачествени неоплазми обаче може да бъде трудно, когато хормоналното производство е слабо или интермитентно (6). Повишените нива на AMH биха могли да допринесат за правилната диагноза при пациентки в постменопауза, страдащи от ГКТ или Сертолиево-клетъчни тумори на яйчниците (31, 32). AMH се счита за по-специфичен серумен маркер за ГКТ от инхибин В, тъй като последният може да бъде повишен и при някои муцинозни епителни тумори на яйчниците, но въпреки това, използването и на двата маркера може да бъде полезно (33-35). Изключително високите хормонални нива може да подсказват наличието на напреднал метастатичен ГКТ при млади жени (36). Нивата на AMH обаче може да са само леко повишени при пациентки в репродуктивна възраст с ГКТ в ранен стадий, наподобявайки концентрациите, обичайни за ПКОС (37). Например Chi et al. описват китаяка, диагностицирана и лекувана за ПКОС и безплодие в продължение на няколко години. Поради установени силно повишени нива на AMH, вариращи между 24,1 и 52,8 ng/mL, са проведени допълнително ЯМР и диагностична лапароскопия, като е доказан ГКТ. Отстраняването на формацията се оказва ключово за

постигането на фертилитет при пациентката (38). Следователно повишените нива на AMH може да са предиктор не само за ПКОС, но и за ГКТ в редки случаи. В голяма серия от ГКТ при жени в пре- и постменопауза, Chang et al. откриват пряка зависимост между обема на тумора и секрецията на AMH (средно ниво 24,9 ng/mL). Проследяването на пациентките показва пряка корелация между нивата на AMH и общата туморна маса, оценена чрез компютърна томография или магнитен резонанс (39). Аналогично, голямо проучване на пациентки с ГКТ във Финландия описва значително по-ниски нива на AMH при жени с неоплазми по-малки от 10 cm в сравнение с по-големи тумори (40). Авторите демонстрират важната роля на измеримите концентрации на AMH за откриване на ГКТ при постменопаузални жени. Обратно, при пременопаузални пациентки липсва точна стойност на AMH, която да може да разграничи ГКТ от ПКОС.

При повечето жени с ПКОС AMH е повишен, но не е известно колко високи стойности на AMH при тези пациентки следва да бъдат съмнение за ГКТ. Горната референтна граница на AMH за здрави млади жени варира между 5,6 ng/mL и 11,7 ng/mL в арабски и европейски проучвания (18, 19, 41), докато азиатските изследвания сочат по-високи горни граници – 10-16 ng/mL (17, 42). Въпреки това, в средата на тридесетте години горната граница на нивата на AMH намалява до 5-9,5 ng/mL в повечето етнически групи, а след 40 години нивата на AMH рядко надвишават 5-6 ng/mL (16, 18, 43, 44). Понастоящем обаче не е ясно какво ниво на AMH трябва да се счита за повишено при жени с ПКОС. Само няколко големи проучвания докладват горните граници на AMH при големи групи пациентки с ПКОС, като стойностите са в интервала 14.5-17 ng/mL (19, 20, 45). Сред българки на възраст 18-37 г. с ПКОС горната граница на AMH (97,5-ти персентил) е 12 ng/mL (46). От друга страна, множество големи проучвания докладват специфични за възрастта нива на AMH при жени с инфертилитет, но в тази група попадат не само жени с ановулаторен ПКОС и повишен AMH, но и такива с преждевременна яйчникова недостатъчност или гинекологични операции, свързани с по-ниски нива на AMH, което затруднява интерпретацията на резултатите (47-49).

Следователно разграничаването на ГКТ при диференциалната диагноза на ПКОС може да се базира на значително повишени нива на AMH (над 12-17 ng/mL), но следва да се има предвид честото припокриване на стойностите

**Таблица 1.** Референтни стойности за Анти-Мюлеров хормон (АМХ) (преобразувани в ng/mL) при жени от различни етнически групи.

| Популация (брой жени)                                           | Възраст (години) | АМХ- средна/медиана (ng/mL) | АМХ-ГРГ (ng/mL) | АМХ-метод                                      | Проучване                  |
|-----------------------------------------------------------------|------------------|-----------------------------|-----------------|------------------------------------------------|----------------------------|
| <b>Азиатска</b>                                                 |                  |                             |                 |                                                |                            |
| <b>Здрави китайки</b>                                           |                  |                             |                 | ELISA (Beckman-Coulter Diagnostics, Inc., USA) | Du et al, 2016 (16)        |
| (253)                                                           | 20-24            | 6.23                        | 12.66^^         |                                                |                            |
| (531)                                                           | 25-29            | 5.65                        | 13.83           |                                                |                            |
| (284)                                                           | 30- 32           | 4.55                        | 11.45           |                                                |                            |
| (247)                                                           | 33-36            | 3.74                        | 9.76            |                                                |                            |
| (126)                                                           | 37-39            | 2.78                        | 9.49            |                                                |                            |
| (149)                                                           | 40-54            | 1.09                        | 5.7             |                                                |                            |
| <b>Обща популация китайки</b>                                   |                  |                             |                 | ELISA (Beckman-Coulter Diagnostics, Inc., USA) | Hao et al., 2022 (45)      |
| (174)                                                           | 25               | 4.47                        | 16.58^          |                                                |                            |
| (383)                                                           | 35               | 2.59                        | 10.35           |                                                |                            |
| (360)                                                           | 45               | 0.33                        | 3.44            |                                                |                            |
| <b>Здрави корейки</b>                                           |                  |                             |                 | ECLIA Elecsys (Roche, Switzerland)             | Choi et al., 2022 (17)     |
| (37)                                                            | 20-24            | 5.91                        | 10.11^          |                                                |                            |
| (321)                                                           | 25-29            | 4.70                        | 14.24           |                                                |                            |
| (563)                                                           | 30-34            | 3.81                        | 10.67           |                                                |                            |
| (444)                                                           | 35-39            | 2.52                        | 8.51            |                                                |                            |
| (320)                                                           | 40-44            | 1.07                        | 5.61            |                                                |                            |
| <b>Здрави корейки (161)</b>                                     | 21-34            | 3.5                         | 15.8^           | ECLIA (Elecsys (Roche, Switzerland)            | Song et al., 2021 (44)     |
| <b>Здрави корейки (126)</b>                                     | 35-46            | 1.0                         | 6.6             |                                                |                            |
| <b>Корейки с ПКОО (440)</b>                                     | 26.2± 6.3        | 7.0                         | -               |                                                |                            |
| <b>Инфертилни китайки - без ПКОО</b>                            |                  |                             |                 | ELISA (Beckman-Coulter Diagnostics, Inc., USA) | Cui et al. 2014 (20)       |
| (1115)                                                          | 20-31            | 2.35                        | 8.05^^          |                                                |                            |
| (349)                                                           | 32-34            | 1.58                        | 6.29            |                                                |                            |
| (252)                                                           | 35-37            | 1.30                        | 6.52            |                                                |                            |
| (127)                                                           | 38-40            | 0.96                        | 4.59            |                                                |                            |
| (38)                                                            | 41-43            | 1.05                        | 3.98            |                                                |                            |
| (15)                                                            | >43              | 0.67                        | 3.61            |                                                |                            |
| <b>- с ПКОО</b>                                                 |                  |                             |                 |                                                |                            |
| (237)                                                           | 20-31            | 4.38                        | 14.57           |                                                |                            |
| (44)                                                            | 32-34            | 3.47                        | 13.29           |                                                |                            |
| (23)                                                            | 35-37            | 3.30                        | 11.87           |                                                |                            |
| <b>Европейска</b>                                               |                  |                             |                 |                                                |                            |
| <b>Здрави западно-европейки с редовна с редовна менструация</b> |                  |                             |                 | ECLIA Elecsys (Roche, Switzerland)             | Anckaert et al., 2016 (19) |
| (150)                                                           | 20-24            | 4.00                        | 11.7^           |                                                |                            |
| (150)                                                           | 25-29            | 3.31                        | 9.85            |                                                |                            |
| (138)                                                           | 30-34            | 2.81                        | 8.13            |                                                |                            |
| (138)                                                           | 35-39            | 2.00                        | 7.49            |                                                |                            |

| Популация<br>(брой жени)                   | Възраст<br>(години) | АМХ- средна/<br>медиана<br>(ng/mL) | АМХ-ГРГ<br>(ng/mL) | АМХ-метод                                             | Проучване                     |
|--------------------------------------------|---------------------|------------------------------------|--------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------|
| (142)<br>Западно-европейки<br>с ПКОС (149) | 40-44<br>18-43      | 0.88<br>6.81                       | 5.47<br>17.1^      |                                                       |                               |
| Здрави германки                            |                     |                                    |                    | ECLIA<br>(Elecsys (Roche,<br>Switzerland))            | Evliyaoglu et al., 2020 (18)  |
| (76)                                       | 25                  | 3.73                               | 5.61^^             |                                                       |                               |
| (141)                                      | 35                  | 1.91                               | 5.03               |                                                       |                               |
| (55)                                       | 45                  | 0.44                               | 2.76               |                                                       |                               |
| Здрави италианки<br>(416)                  |                     |                                    |                    | ELISA (Beckman-<br>Coulter Diagnostics,<br>Inc., USA) | La Marca et al.,<br>2012 (50) |
|                                            | 25                  | 4.75                               | 11.65^^            |                                                       |                               |
|                                            | 35                  | 3.12                               | 9.21               |                                                       |                               |
|                                            | 45                  | 1.5                                | 5.53               |                                                       |                               |
| Други                                      |                     |                                    |                    |                                                       |                               |
| Здрави арабки<br>от Оман (319)             |                     |                                    |                    | ECLIA<br>(Elecsys (Roche,<br>Switzerland))            | Al Risi et al.,<br>2023 (41)  |
| (57)                                       | 20-25               | 3.72                               | 7.79^              |                                                       |                               |
| (84)                                       | 26-30               | 2.92                               | 8.67               |                                                       |                               |
| (70)                                       | 31-35               | 2.78                               | 6.66               |                                                       |                               |
| (64)                                       | 36-40               | 1.92                               | 6.84               |                                                       |                               |
| (33)                                       | 41-45               | 1.29                               | 5.77               |                                                       |                               |
| Здрави иранки<br>(1050)                    |                     |                                    |                    | ELISA (Beckman-<br>Coulter Diagnostics,<br>Inc., USA) | Tehrani et al.,<br>2014 (43)  |
|                                            | 25                  | 3.33                               | 8.11^^             |                                                       |                               |
|                                            | 35                  | 1.22                               | 4.97               |                                                       |                               |
|                                            | 45                  | 0.32                               | 1.41               |                                                       |                               |
| Инфертилни<br>американки (17120)           |                     |                                    |                    | ELISA (Beckman-<br>Coulter Diagnostics,<br>Inc., USA) | Seifer et al.,<br>2011 (49)   |
| (284)                                      | 25                  | 3.2                                | –                  |                                                       |                               |
| (1161)                                     | 35                  | 1.3                                | –                  |                                                       |                               |
| (227)                                      | 45                  | 0.3                                | –                  |                                                       |                               |

ГРГ – горна референтна граница; в проучвания, предоставящи данни за всяка възрастова група, данните са представени за възраст 25, 35 и 45 г.

^ – 97,5-ти персентил; ^^ - 95-ти персентил.

при двете състояния. При проследяване на пациентки с ПКОС, липсата на понижаване на АМХ с възрастта е сериозен аргумент в полза на автономен процес, който налага провеждането на допълнителни образни изследвания. Индивидуализираният подход и оценката на фактори като методология на изследването, възраст и съпътстваща гинекологична коморбидност е ключово за адекватната диференциална диагноза между ГКТ и ПКОС.

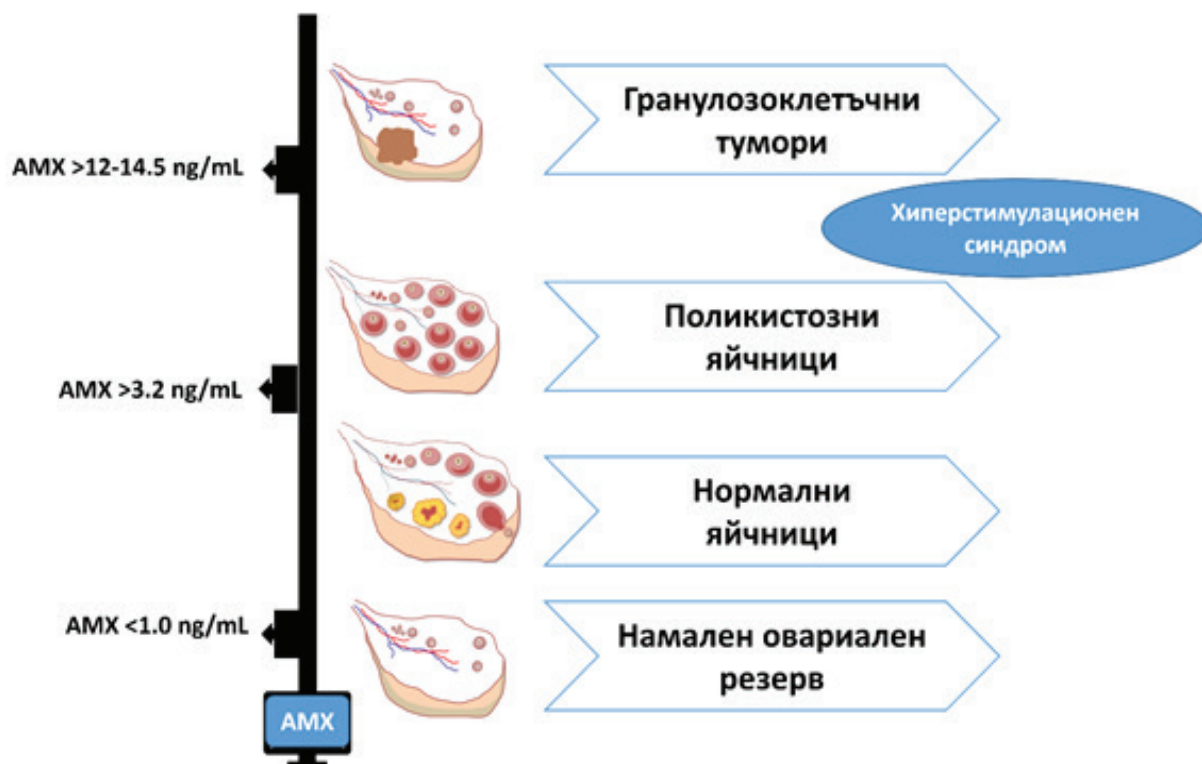
### Заклучение

АМХ е гранулозоклетъчен маркер, който отразява фоликуларния резерв и може да се прилага като предиктор за успеха при овариална стимулация (Фиг. 1). Актуалните международни консенсуси препоръчват използването му и като сурогатен маркер за поликистозни яйчници (съответно критерий за ПКОС), но

понастоящем липсват валидирани стойности в различни етнически групи, съобразени с възрастта и телесното тегло на жените. Много високите стойности на АМХ при жени в репродуктивна възраст може да подсказват наличие на ГКТ, но стойностите при туморни процеси и ПКОС често се припокриват. Обратно, при

постменопаузални жени, доловимите нива на АМХ може да бъдат важни туморни маркери. Необходими са подробни проучвания, които да разработят конкретни диагностични прагове, съобразени с използваните методи, за подпомагане ранната диагностика на овариалните нарушения в различни популации.

**Фигура 1.** Роля на Анти-Мюлеровия хормон (АМХ) при жени (15, 20, 29, 51).



## References

1. di Clemente N, Racine C, Pierre A, Taieb J. Anti-Müllerian Hormone in Female Reproduction. *Endocr Rev* 2021; 42(6): 753-782.
2. Gowkielewicz M, Lipka A, Zdanowski W, Waśniewski T, Majewska M, Carlberg C. Anti-Müllerian hormone: biology and role in endocrinology and cancers. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2024; 15: 1468364.
3. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, et al. The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. *Hum Reprod Update* 2014; 20(3): 370-385.
4. Cedars MI. Evaluation of Female Fertility-AMH and Ovarian Reserve Testing. *J Clin Endocrinol Metab* 2022; 107(6): 1510-1519.
5. Moolhuijsen L, Visser J. AMH in PCOS: Controlling the ovary, placenta, or brain? *Curr Opin Endocrin Metab Res* 2020; 12: 91-97.
6. Teede HJ, Tay CT, Laven JJE, Dokras A, Moran LJ, Piltonen TT. Recommendations From the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2023; 108(10): 2447-2469.
7. Vale-Fernandes E, Pignatelli D, Monteiro MP. Should anti-Müllerian hormone be a diagnostic criterion for polycystic ovary syndrome? An in-depth review of pros and cons. *Eur J Endocrinol* 2025; 192(4): R29-R43.
8. Iliodromiti S, Kelsey TW, Anderson RA, Nelson SM. Can anti-Müllerian hormone predict the diagnosis of polycystic ovary syndrome? A systematic review and meta-analysis of extracted data. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(8): 3332-3340.
9. van der Ham K, Laven JSE, Tay CT, Mousa A, Teede H, Louwers YV. Anti-Müllerian hormone as a diagnostic

biomarker for polycystic ovary syndrome and polycystic ovarian morphology: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2024; 122(4): 727-739.

10. **Moolhuijsen LME, Louwers YV, Laven JSE, Visser JA.** Comparison of 3 Different AMH Assays With AMH Levels and Follicle Count in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2022; 107(9): e3714-e3722.

11. **Roza Machado IF, Tinano FR, Di-Matteo DP, Calsavara V, Nishi M, Mendonça B, Gomes LG.** MON-171 Defining Serum Anti-Müllerian Hormone Cut-off Values for Diagnosing Polycystic Ovary Syndrome in the Brazilian Population. *J Endocr Soc* 2025; 9(Suppl 1): bvaf149.1904.

12. **HoN, Nguyen D, Ho V, Nguyen N, Pham T, Ly L, et al.** Characteristics of serum anti-müllerian hormone levels in women with polycystic ovarian syndrome (PCOS) compared to those without PCOS: a propensity score matched study. *Hum Reprod* 2025; 40, 1: deaf 097.129.

13. **Malhotra N, Mahey R, Cheluvvaraju R, Rajasekaran K, Patkar D, Prabhakar P, et al.** Serum Anti-Müllerian Hormone (AMH) Levels Among Different PCOS Phenotypes and Its Correlation with Clinical, Endocrine, and Metabolic Markers of PCOS. *Reprod Sci* 2023; 30(8): 2554-2562.

14. **Dietz de Loos A, Hund M, Buck K, Meun C, Sillman J, Laven JSE.** Antimüllerian hormone to determine polycystic ovarian morphology. *Fertil Steril*. 2021;116(4):1149-1157.

15. **Piltonen TT, Kinnunen J, Koms E, Kangasniemi MH, Luiro K, Rajacki M, et al.** Prospective validation of anti-Müllerian hormone cutoff to determine polycystic ovarian morphology: HARMONIA study. *Fertil Steril* 2025; 124(3): 543-552.

16. **Du X, Ding T, Zhang H, Zhang C, Ma W, Zhong Y, et al.** Age-Specific Normal Reference Range for Serum Anti-Müllerian Hormone in Healthy Chinese Han Women: A nationwide Population-Based Study. *Reprod Sci*.2016; 23(8): 1019-1027.

17. **Choi R, Lee SG, Lee EH.** Reference intervals of anti-Müllerian hormone in Korean women. *J Clin Lab Anal* 2022; 36(9): e24525.

18. **Evliyaoglu O, Imöhl M, Weiskirchen R, van Helden J.** Age-specific reference values improve the diagnostic performance of AMH in polycystic ovary syndrome. *Clin Chem Lab Med* 2020; 58(8): 1291-1301.

19. **Anckaert E, Öktem M, Thies A, Cohen-Bacrie M, Daan NM, Schiettecatte J, et al.** Multicenter analytical performance evaluation of a fully automated anti-Müllerian hormone assay and reference interval determination. *Clin Biochem* 2016; 49(3): 260-267.

20. **Cui Y, Shi Y, Cui L, Han T, Gao X, Chen ZJ.** Age-specific serum antimüllerian hormone levels in women with and without polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2014 ;102(1): 230-236.e2.

21. **Hyldgaard J, Bor P, Ingerslev HJ, Tørring N.** Comparison of two different methods for measuring anti-müllerian hormone in a clinical series. *Reprod Biol Endocrinol* 2015; 13: 107.

22. **Timur HT, Cimrin D, Gursoy Doruk O, Dogan OE.** Determining the age group-based cut-off values of serum anti-Müllerian hormone concentrations to diagnose polycystic ovary syndrome. *Curr Med Res Opin* 2023; 39(6): 855-863.

23. **Ramezani Tehrani F, Rahmati M, Mahboobifard F, Firouzi F, Hashemi N, Azizi F.** Age-specific cut-off levels of anti-Müllerian hormone can be used as diagnostic markers for polycystic ovary syndrome. *Reprod Biol Endocrinol* 2021; 19(1): 76.

24. **Yue CY, Lu LK, Li M, Zhang QL, Ying CM.** Threshold value of anti-Müllerian hormone for the diagnosis of polycystic ovary syndrome in Chinese women. *PLoS One* 2018; 13(8): e0203129.

25. **Moslehi N, Shab-Bidar S, Ramezani Tehrani F, Mirmiran P, Azizi F.** Is ovarian reserve associated with body mass index and obesity in reproductive-aged women? A meta-analysis. *Menopause* 2018; 25(9): 1046-1055.

26. **Zhang M, Liu X, Xu X, Li J, Bu Z, Yang Q, et al.** The reference value of anti-Müllerian hormone to diagnose polycystic ovary syndrome is inversely associated with BMI: a retrospective study. *Reprod Biol Endocrinol* 2023; 21(1): 15.

27. **You Y, Guo Z, Hong X, Li X, Chen S, Xiao M, et al.** Age- and BMI-stratified assessment of serum anti-Müllerian hormone as a biomarker for polycystic ovary syndrome diagnosis in Chinese women. *BMC Endocr Disord* 2026; 26(1): 46.

28. **Tremellen K, Zander-Fox D.** Serum anti-Müllerian hormone assessment of ovarian reserve and polycystic ovary syndrome status over the reproductive lifespan. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2015; 55(4): 384-389.

29. **Lee TH, Liu CH, Huang CC, Wu YL, Shih YT, Ho HN, et al.** Serum anti-Müllerian hormone and estradiol levels as predictors of ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproduction technology cycles. *Hum Reprod* 2008; 23(1): 160-167.

30. **Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group.** Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81(1): 19-25.

31. **Macut D, Ilić D, Mitrović Jovanović A, Bjekić-Macut J.** Androgen-Secreting Ovarian Tumors. *Front Horm Res* 2019; 53: 100-107.

32. **Markopoulos MC, Kass E, Alexandraki KI, Mastorakos G, Kaltsas G.** Hyperandrogenism after menopause. *Eur J Endocrinol* 2015; 172(2): R79-91.

33. **Geerts I, Vergote I, Neven P, Billen J.** The role of inhibins B and antimüllerian hormone for diagnosis and follow-up of granulosa cell tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19(5): 847-855.

34. **Haltia UM, Hallamaa M, Tapper J, Hynninen J, Alfthan H, Kalra B, et al.** Roles of human epididymis protein 4, carbohydrate antigen 125, inhibin B and anti-Müllerian hormone in the differential diagnosis and follow-up of ovarian granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol* 2017; 144(1): 83-89.

35. **Chen S, Yang B, Fan J.** Diagnostic value of Anti-Müllerian hormone in ovarian granulosa cell tumor: A meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2020; 253: 266-272.

36. **Gustafson ML, Lee MM, Scully RE, Moncure AC, Hirakawa T, Goodman A, et al.** Müllerian inhibiting substance as a marker for ovarian sex-cord tumor. *N Engl J Med* 1992; 326(7): 466-471.

37. Robeva R, Mehandjiev T, Dimitrov R, Hranov Y, Andonova S, Mladenova M, et al. AMH in PCOS and Beyond-Rare Case Series. *Diagnostics (Basel)* 2026; 16(1): 123.
38. Chi H, Huang N, Liang H, Li R, Liu C, Qiao J. Abnormal Elevation of Anti-Müllerian Hormone and Androgen Levels Presenting as Granulosa Cell Tumor. *Front Oncol* 2021; 11: 641166.
39. Chang HL, Pahlavan N, Halpern EF, MacLaughlin DT. Serum Müllerian Inhibiting Substance/anti-Müllerian hormone levels in patients with adult granulosa cell tumors directly correlate with aggregate tumor mass as determined by pathology or radiology. *Gynecol Oncol* 2009; 114(1): 57-60.
40. Färkkilä A, Koskela S, Bryk S, Alfthan H, Bützow R, Leminen A, et al. The clinical utility of serum anti-Müllerian hormone in the follow-up of ovarian adult-type granulosa cell tumors—A comparative study with inhibin B. *Int J Cancer* 2015; 137(7): 1661-1671.
41. Al Risi E, Zadjali F, Mula-Abed WS. Reference Ranges of Serum Anti-Müllerian Hormone in Healthy Reproductive-aged Omani Women. *Oman Med J* 2023; 38(3): e508.
42. Cheng X, Zhang Q, Liu M, Li S, Tao Z, Ichihara K, et al. Establishing age-specific reference intervals for anti-Müllerian hormone in adult Chinese women based on a multicenter population. *Clin Chim Acta* 2017; 474: 70-75.
43. Tehrani FR, Mansournia MA, Solaymani-Dodaran M, Azizi F. Age-specific serum anti-Müllerian hormone levels: estimates from a large population-based sample. *Climacteric* 2014; 17(5): 591-597.
44. Song J, Park Y, Cho HW, Lee SG, Kim S, Lim JB. Age-group-specific reference intervals for anti-Müllerian hormone and its diagnostic performance for polycystic ovary syndrome in a Korean population. *J Clin Lab Anal* 2021; 35(7): e23861.
45. Hao Y, Yang R, Li J, Zhou Z, Qian W, Zhang J, et al. Age-specific random day serum antimüllerian hormone reference values for women of reproductive age in the general population: a large Chinese nationwide population-based survey. *Am J Obstet Gynecol* 2022; 227(6): 883.e1-883.e18.
46. Robeva R, Elenkova A, Kirilov G, Zacharieva S. Plasma-free metanephrines, nerve growth factor, and renalase significance in patients with PCOS. *Endocrine* 2023; 81(3): 602-612.
47. Lee JY, Ahn S, Lee JR, Jee BC, Kim CH, Seo S, Suh CS, Kim SH. Reference Values for the Revised Anti-Müllerian Hormone Generation II Assay: Infertile Population-based Study. *J Korean Med Sci* 2017; 32(5): 825-829.
48. Segawa T, Omi K, Watanabe Y, Sone Y, Handa M, Kuroda M, et al. Age-specific values of Access anti-Müllerian hormone immunoassay carried out on Japanese patients with infertility: a retrospective large-scale study. *BMC Womens Health* 2019; 19(1): 57.
49. Seifer DB, Baker VL, Leader B. Age-specific serum anti-Müllerian hormone values for 17,120 women presenting to fertility centers within the United States. *Fertil Steril* 2011; 95(2): 747-750.
50. La Marca A, Spada E, Grisendi V, Argento C, Papaleo E, Milani S, Volpe A. Normal serum anti-Müllerian hormone levels in the general female population and the relationship with reproductive history. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012; 163(2): 180-184.
51. Ficicioglu C, Cenksoy PO, Yildirim G, Kaspar C. Which cut-off value of serum anti-Müllerian hormone level can predict poor ovarian reserve, poor ovarian response to stimulation and in vitro fertilization success? A prospective data analysis. *Gynecol Endocrinol* 2014; 30(5): 372-376.

## Address for correspondence:

**Доц. г-р Ралица Робева,**

ул. „Здраве“ №2, 1431, София,  
УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“,  
МФ, Медицински Университет, София  
E-mail: rali\_robeva@yahoo.com

**Assoc. Prof. Ralitsa Robeva, MD, PhD**

2, Zdrave Str., Sofia, Bulgaria, 1431,  
USHATE „Acad. Ivan Penchev“,  
Department of Endocrinology, FM,  
Medical University – Sofia  
E-mail: rali\_robeva@yahoo.com

## Роля на съвременните технологии в лечението и контрола на захарния диабет в детско-юношеска възраст

Савова, Радка Х., Модева, Искра В., Славчева-Проданова, Олга Т., Янева, Наташа Я., Аршинкова, Маргарита А., Константинова, Мая М.

Университетска специализирана болница по детски болести „Проф. Ив. Митев“ ЕАД

Адрес за кореспонденция:

Доц. д-р Радка Савова,

Университетска специализирана детска болница „Проф. Ив. Митев“

бул. „Акад. Иван Евстратиев Гешов“ 16,

1606 София, България

Email: savova\_radka@yahoo.com

Постъпване: 04.03.2026 /

Приемане: 08.03.2026

### Резюме

**Увод.** Сензорите за постоянно глюкозно мониториране (CGM) и инсулиновите помпи са надеждни технологии в контрола на захарния диабет (ЗД).

**Цел на проучването.** Оценка на гликемичния контрол след въвеждането на CGM и инсулиновите помпи при деца и подрастващи със ЗД.

**Материал и метод.** HbA<sub>1c</sub> е анализиран при 418 пациенти с 866 амбулаторни прегледа в 4 подгрупи, комбинации от измерване на глюкозата с глюкомери или CGM, лечение с инсулинови писалки или помпи. HbA<sub>1c</sub> е съпоставен с математическия му аналог Glucose management indicator (GMI) за 7/14 или 90 дни (GMI 7/14, GMI 90). Сравнени са клиничните характеристики на ЗД в зависимост от времето на глюкозата в границите 3,9-10 mmol/L (time in range, TIR).

**Резултати.** Средна възраст на пациентите 11,8±4,13 г., давност на ЗД 4,68±3,28 г., HbA<sub>1c</sub> 7,62±1,57%, значимо по-нисък при сензорите спрямо глюкомерите: 7,35±1,32%, n=713 (82,3%) c/y 8,90±1,94%, n=153, p<0,001. Най-нисък HbA<sub>1c</sub> 7,17±1,21%, n=199 е в групата със сензори и помпи, най-висок – 8,97±1,94%, n=145 – при пациенти без сензори и помпи p<0,001. HbA<sub>1c</sub> (%), GMI 7/14 и GMI 90 (n=354) имат значими разлики помежду си: 7,07±1,02% c/y 7,45±0,98 c/y 7,51±0,95, p<0,05, но са в силна положителна корелация: r=0,713 (HbA<sub>1c</sub> – GMI 7/14); 0,772 (HbA<sub>1c</sub> – GMI 90) и 0,856 (GMI 7/14 – GMI 90), p<0,001. Спадането на TIR в три клинични подгрупи (TIR≥70%, n=137, TIR 50-69%, n=260 и TIR <50%, n=209) е свързано с нарастване на: възрастта на изследване: 10,7±4,08, 11,05±4,31, 12,49±3,75 г., p<0,05; давността на ЗД: 3,47±3,01, 4,21±2,81 и 5,59±3,43 г., p<0,05; HbA<sub>1c</sub>: 6,26±0,67%, 6,94±0,79%, 8,24±1,34%, p<0,05; общата инсулинова доза/kg т.м.: 0,78±34, (n=87), 0,84±0,25 (n=199), 0,92±0,24 (n=168), p<0,05.

**Заклучение.** Сензорите и инсулиновите помпи подобряват значимо гликемичния контрол. На автоматизираните системи се възлагат надежди за преодоляване на обективните бариери за неговото поддържане при подрастващите.

**Ключови думи:** Захарен диабет, HbA<sub>1c</sub>, CGM, GMI, TIR

**Въведение**

През първите десетилетия на инсулиновата ера ролята на персистиращата хипергликемия в развитието на съдовите усложнения не е разбрана и е била дискутабилна. Големите въпроси около значението на гликемичния контрол и вида на прилаганото инсулиново лечение се решават от историческото проучване „Diabetes Control and Complications Trial“ (DCCT) 1983–1993, повратно за лечението и профилактиката на късните усложнения при пациентите със захарен диабет (ЗД) тип 1. То категорично доказва вредата на персистиращата хипергликемия, както и положителната роля на интензифицираното инсулиново лечение за подобряване на гликемичния контрол и намаляване риска от късни микроваскуларни усложнения (1). DCCT утвърждава ролята на гликирания хемоглобин ( $HbA_{1c}$ ) като надежден ретроспективен показател за нивата на кръвната глюкоза. EDIC (The Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) е продължение на DCCT до настоящи дни, като проследява лонгитудинално и макроваскуларните усложнения на ЗД. То доказва, че интензивният контрол на кръвната глюкоза намалява риска от каквото и да е сърдечно-съдово засягане с 42%, нефаталните сърдечни инфаркти, мозъчни инсулти или смърт по сърдечно-съдова причина с 57% (2). Стартирали проучвания върху интензифицирания контрол на кръвната глюкоза при ЗД тип 2 дават сходни резултати в редуциране на риска от съдови усложнения (3). Скъсената преживяемост и доживотната инвалидизация при пациенти със ЗД са все още актуални днес (4).

Нуждата от интензифицирано лечение, наподобяващо все по-близко физиологичната инсулинова секреция и необходимостта от по-динамичен контрол на кръвната глюкоза поставя задача пред различни направления в съвременната индустрия: нови поколения инсулинови аналози, уреди за домашно ежедневно измерване на кръвната глюкоза и инсулинови помпи. Сензорите за постоянно мониториране на кръвната глюкоза са съвременно революционно технологично постижение в помощ на пациентите. Тънък микрофиламент в подкожните тъкани осигурява окисление на глюкозата в интестиналната течност чрез хексокиназа до глюконолактон и водороден пероксид ( $H_2O_2$ ), от който се генерират свободни електрони. Силата на електрическия сигнал чрез трансмитер се предава на приемащо устройство. Цифровото изражение на глюкозата е

подкрепено от стрелки, указващи посоката на нейната промяна заедно с текуща линейна графика. Алармите предпазват от застрашаващи колебания на кръвната глюкоза. Статистическият пакет на сензорите извежда математически изчислен гликиран хемоглобин, наречен индикатор на глюкозното менажиране (Glucose management indicator, GMI) по формула, уствършенствана няколко пъти и с цифрово изражение, близко до биохимично представения  $HbA_{1c}$  в проценти ( $GMI (\%) = 3,31 + 0,02392 \times \text{средна кръвна глюкоза (mg/dL)}$ ) (5). В статистическият пакет има информация за времето в проценти, прекарано от глюкозата в желани граници (Time in range, TIR), като стандарт 3,9–10 mmol/L (6), времето в хипогликемия под 3,9 (Time below range, TBR) и в хипергликемия над 10 mmol/L (Time above range, TAR) (Фиг. 1) (7).

Статистическият пакет предлага и насложени 24-часови персентилни графики за даден ретроспективен период (7, 14, 30 или 90 дни). Последните са изключително полезни за адаптиране на инсулинолечението в зависимост от вариабилността на кръвната глюкоза в различни сегменти от денонощието (Фиг. 2).

Стоотици се вече проучванията, обобщени и в метанализи, доказващи положителния ефект на CGM върху гликемичния контрол (8, 9). Използването на глюкозен сензор заляга в националните стандарти за лечение и контрол на ЗД в икономически развитите страни (10,11), както във водещите международни диабетни сдружения. След реимбурсиране на сензорите в България от 2021 г. около 85% от децата и младежите с диабет до 18 годишна възраст вече ги ползват ежедневно.

Цел на настоящото проучване е да оцени качеството на гликемичния контрол след въвеждането на сензорите за постоянно глюкозно мониториране и инсулиновите помпи при деца и подрастващи със ЗД.

**Материал и методи**

$HbA_{1c}$  е измерен при 418 деца с 866 амбулаторни диспансерни посещения за една година (1.10.2023 г. до 30.09.2024 г.). Лабораторен метод: експресно измерване на капиларна кръв по метода на баронатна хроматография с апарата „Welion Bona  $HbA_{1c}$  meter“, MED TRUST handelsges.m.b.H, Austria. Резултатите от  $HbA_{1c}$  (%) са съпоставени между 4 подгрупи: класическо инсулиново интензифицирано лечение с пилсалки и измерване на кръвна глюкоза с глюкомер ( $n=145$ ), класическо лечение с прилагане на CGM ( $n=515$ ), прилагане на CGM и лечение с

инсулинова помпа (n=198), ползване на инсулинови помпи без CGM (n=8). Съпоставен е HbA<sub>1c</sub> е електронно изчисления GMI за 7 или 14 дни (GMI7/14) и GMI за 90 дни (GMI90). В три подгрупи, подразделени в зависимост от времето на кръвната глюкоза, прекарано в границите 3,9-10 mmol/L (TIR)  $\geq 70\%$ , 50-69% и  $< 50\%$  са анализирани следните клинични характеристики на 3Д: възраст на изследване, давност на 3Д, HbA<sub>1c</sub>, обща инсулинова доза в Е/кг телесно тегло (Е/kg m.m.), отношение базален инсулин към обща инсулинова доза (базал/ООД) и време, прекарано в хипогликемия (TBR).

### Статистически тестове и анализи

Данните са въведени и обработени със статистическия пакет IBM SPSS Statistics 27.0. За фигурите е използван и Excel на Microsoft Office 2021. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза е прието  $p < 0,05$ . Бяха приложени следните статистически тестове и анализи: графичен анализ, непараметрични тестове на Колмогоров-Смирнов и Шапиро-Уилк, непараметричен тест на Крускал-Уолис за няколко независими извадки, Т-критерий на Стюдънт за две независими извадки, непараметричен тест на Ман-Уитни за две независими извадки, непараметричен тест на Фригман за няколко зависимы извадки, непараметричен тест на Уилкоксон за две зависимы извадки.

### Резултати

Средна възраст на пациентите  $11,8 \pm 4,13$  г., давност на 3Д  $4,68 \pm 3,28$  г., среден HbA<sub>1c</sub> за цялата група –  $7,62 \pm 1,57\%$ , n=666 (4,40-15,00%), при ползващи сензори значимо по-нисък –  $7,35 \pm 1,32\%$ , n=713 (82,3%) спрямо тези без сензори  $8,90 \pm 1,94\%$ , n=153 (17,7%),  $p < 0,001$  (Табл. 1, Фиг.3).

При пациентите с инсулинови помпи с 206 измервания (23,8%) HbA<sub>1c</sub> е  $7,18 \pm 1,22\%$ , значимо по-нисък от тези без помпи  $7,76 \pm 1,64\%$ , n=660,  $p < 0,001$  Когато се направи сегментен анализ на различните комбинации от класическо лечение и измерване на кръвната глюкоза с глюкомер или ползването на сензори и/или помпи се наблюдава приоритетната комбинация с получен най-добър гликемичен контрол, а именно – при пациентите със сензори и помпи:  $7,17 \pm 1,21\%$ , n=198, значимо по-нисък от децата със сензори, но без помпи  $7,42 \pm 1,36\%$ , n=515,  $p = 0,021$  (Табл. 3). Най-лошата комбинация с висок HbA<sub>1c</sub> е тази на класическото лечение с писалки без ползване на сензори HbA<sub>1c</sub>  $8,97 \pm 1,94\%$ , n=145, значимо по-висок от този

на пациентите със сензори и лечение с писалки –  $7,42 \pm 1,36\%$ , n=515,  $p < 0,001$  (Табл. 4).

Само 8 са на брой измерванията при деца с помпи, но без сензори, които не позволяват прецизна статистика и заемат междинна позиция с HbA<sub>1c</sub>  $7,68 \pm 1,37\%$ . С тази малко по-ниска си стойност на HbA<sub>1c</sub> те не достигат значима разлика спрямо групата с най-лош контрол с HbA<sub>1c</sub>  $8,97 \pm 1,94\%$ ,  $p = 0,055$ . Вероятно поради малкия брой те не се отличават значимо от децата с помпи и сензори  $7,68 \pm 1,37\%$  срещу  $7,17 \pm 1,21\%$ ,  $p = 0,254$ .

При 354 прегледа са сравнени резултатите между HbA<sub>1c</sub> (%) и електронно изчисления от сензорите GMI за 7 или 14 дни (GMI 7/14) и за 90 дни (GMI 90). Средните стойности на трите показателя се различават значимо всяка от всяка, като най-ниска е тази на биохимично измерения HbA<sub>1c</sub>:  $7,07 \pm 1,02\%$  c/y  $7,45 \pm 0,98\%$  c/y  $7,51 \pm 0,95\%$ ,  $p < 0,05$  (Фиг. 4). Независимо от цифровите им разлики тези показатели са в силно значима положителна връзка помежду си с коефициенти на корелация  $0,713$  (HbA<sub>1c</sub> c/y GMI 7/14);  $0,772$  (HbA<sub>1c</sub> c/y GMI 90) и  $0,856$  (GMI 7/14 c/y GMI 90),  $p < 0,001$  (Табл. 5).

При общо 606 визити са оформени три подгрупи в зависимост от TIR (TIR  $\geq 70\%$ , n=137, TIR 50-69% n=260 и TIR  $< 50\%$ , n=209) (Фиг.5). Установихме следното: средната възраст на изследване на подгрупата с TIR  $< 50\%$   $12,49 \pm 3,75$ , n=209 е значимо по-голяма от тази на останалите две подгрупи,  $p < 0,05$ . Независимо от тенденцията за увеличаване на възрастта във втората подгрупа (TIR 50-69%), тя не достига значима разлика спрямо тази на първата подгрупа (TIR  $> 70\%$ ); съответно  $11,05 \pm 4,31$  c/y  $10,7 \pm 4,08$ ,  $p > 0,05$ . С понижаване на TIR от първа към трета, групите се различават значимо помежду си с нарастване на: продължителността на 3Д –  $3,47 \pm 3,01$  г. срещу  $4,21 \pm 2,81$  г. срещу  $5,59 \pm 3,43$  г.,  $p < 0,05$ ; HbA<sub>1c</sub>:  $6,26 \pm 0,67\%$  срещу  $6,94 \pm 0,79\%$  срещу  $8,24 \pm 1,34\%$ ,  $p < 0,05$  (Фиг. 6); ООД/kg m.m.-  $0,78 \pm 34$ , n=87 срещу  $0,84 \pm 0,25$ ; n=199 срещу  $0,92 \pm 0,24$ , n=168,  $p < 0,05$ . Няма разлики между трите подгрупи в зависимост от пропорцията на базалния инсулин към ООД (0,37-0,38). Не е правен отделен анализ във връзка с индекса на телесна маса и стадия на пубертетно развитие. Група 2 (TIR 50-69%) представя значимо по-голям процент на време, прекарано в хипогликемия (TBR):  $4,72 \pm 4,29\%$ , n=256, спрямо Група 1 ( $3,71 \pm 3,81$ , n=133) и Група 3 ( $3,16 \pm 3,81$  n=203),  $p < 0,05$  (Табл. 6).

## Обсъждане

Сензорите за постоянно мониториране измерват тъканната глюкоза, която корелира със собствените си плазмени нива. Тези измерващи устройства се наричат „тихата революция“ в съвременния контрол на захарния диабет (12). Ползите от тях са свързани с редуциране на болката от убождане; постоянно налична информация за нивото на кръвната глюкоза в преносими устройства или телефони, което дава възможност на пациента да реагира своевременно за нейната корекция; аларми, които предотвратяват по-драматични отклонения; статистически пакет, отразяващ динамиката на глюкозата за даден ретроспективен период.

Глюкозните сензори навлязоха с бързи темпове в съвременната медицинска практика. Реимбурсирането им е важен момент за тяхното масово приложение. Европа може да се счита за лидер в тази насока. Стартираният през 2008 г. общоевропейски проект SWEET, понастоящем вече световен, предлага годишни статистически анализи за деца и подрастващи със ЗД. От изнесените данни към 31.12.2023 г. при 81 от 121 центъра (67%) в 56 страни с 42 349 пациенти на средна възраст  $14.3 \pm 4.4$  г. става ясно, че пълно реимбурсиране за всички технологии е осъществено при 32 центъра от 19 страни, докато 8 тържави нямат никакво реимбурсиране на нови технологии, нито реимбурсиран инсулин. Центровете с пълно реимбурсиране на инсулинови помпи и сензори отчитат  $HbA_{1c}$  от 7,62% (95% CI, 7,59%-7,64%) до 7,75% (95% CI, 7,73%-7,77%), докато тези без реимбурсиране или без наличност на нови технологии, показват  $HbA_{1c}$  между 9,65% (95% CI, 9,55%-9,71%) и 10,49% (95% CI, 10,40%-10,58%),  $P < 0,001$  (13). Нашето проучване потвърждава изводите на SWEET и нарежда страната ни сред европейските страни с добри практики по отношение на грижата към пациентите с диабет в детско-юношеска възраст с пълен достъп до новите технологии и тяхното пълно/частично реимбурсиране. В голям съвременен метаанализ (2025) на публикациите от рандомизирани проучвания (включени 64), сравняващи сензорите с традиционното измерване на кръвната глюкоза с глюкомери за домашен самоконтрол при ЗД тип 1, ЗД тип 2 и ЗД по време на бременност с продължителност 16-52 седмици авторите установяват абсолютна редукция на  $HbA_{1c}$  с 0,24 % при ЗД тип 1, по-отчетливо за пациентите с изходен  $Hb1c \geq 8\%$ . От полза е подобряване на показате-

лите TIR, TAR и TBR (намаление на TBR със 7% при пациентите с  $HbA_{1c} < 7\%$ ). Авторите цитират противоречиви резултати при децата и подрастващите по отношение редукцията на  $HbA_{1c}$ , но нямат достатъчно данни за динамиката на останалите показатели TIR, TAR и TBR. От проучването са изключени пациентите със затворена система от инсулинова помпа и глюкозен сензор. С 0,4% намалява  $HbA_{1c}$  при ЗД тип 2, отново с подобрени TIR, TAR и TBR. По наше мнение при преминаването към CGM в рамките на рандомизирани проучвания адаптирането на пациентите и родителите към по-динамично поведение за ограничаване на глюкозните експерзии без предишния страх от хипогликемии, изисква повече време за адаптация и самообучение. Времето от 12-26-52 седмици в проучванията не е достатъчно за изграждане на нови умения за управление на глюкозата (14).

В напречно-срезово национално проучване при 2623 деца със ЗД до 18 годишна възраст от Норвежкия регистър (2017) H. Bratke дава приоритет на CGM пред инсулиновите помпи в постигане на по-добър  $HbA_{1c}$ , но не е отразил самостоятелно сравнение между подгрупи с или без сензори при пациентите с инсулинови помпи (15). Комбинирането на двете технологии (CGM и инсулинови помпи) за контрол и лечение на ЗД при пациенти  $< 25$  г. недвусмислено допринася за значително подобряване на  $HbA_{1c}$  спрямо традиционното лечение с инсулин и мониториране с глюкомери, показано при обобщено сравнение на два периода 2008-2010 г. и 2016-2018 г. (4930 и 13,654 пациенти), от 22 центъра в рамките на SWEET. Въпреки по-голямата давност и възраст на пациентите през втория период  $HbA_{1c}$  е подобрен от 8,4% (95% CI: 8,2-8,6) до 7,9% (7,6; 8,1),  $P < 0,0001$  при нарастване на употребата на помпи от 34 на 44% (16). Представените данни за периода 2013-2022 г. за 109 494 деца от национални регистри и 35 590, включени в SWEET, сочат намаляване на  $HbA_{1c}$  от 8,2% (95% CI 8,1-8,3%) до 7,6% (7,5-7,7), с увеличаване на пациентите, постигнали таргет от  $HbA_{1c}$  под 7% от 19,0% до 38,8% ( $p < 0,0001$ ) при намаляване на хипогликемиите. Ползващите помпи се увеличават от 42,9% (95% CI 40,4-45,5) през 2013 г. до 60,2% (95% CI 57,9-62,6) през 2022 г.,  $p < 0,0001$ , а тези, прилагащи CGM са увеличени от 18,7% (95% CI 9,5-28,0) през 2016 г. до 81,7% (73,0-90,4) през 2022 г.,  $p < 0,0001$  (17).

Нашето проучване категорично доказва приоритета на новите технологии за подобряване на  $HbA_{1c}$ , но и допълнителната полза

от комбиниране с инсулинови помпи.

Въпреки добрата корелация на  $HbA_{1c}$  със средните стойности на кръвната глюкоза и трикратно усъвършенстваната формула за изчисляване на GMI, цифровите показатели на  $HbA_{1c}$  отразен в проценти, и GMI не са идентични и имат разлики по-големи от 0,5% в значителен обхват (26-68%), представен в обобщение на литературните източници от R.M.Bergental 2018 (5). Ние също установихме значима разлика между средните стойности на  $HbA_{1c}$  (%) и GMI за ретроспективен период от 90 дни, както и период и двата показателя следва да отразяват, но и значима разлика между GMI 7/14 спрямо,  $HbA_{1c}$  и GMI 90. Тези наблюдавани разлики не следва да критикуват или приоритизират един от двата начина на оценка на ретроспективната гликемия (18). Всеки метод на ретроспективна оценка на глюкозния контрол своето място в начина на интерпретация при конкретното добро познаване на пациентите. При хемоглобинопатии, ускорен или променен костно-мозъчен обмен, например след хемолита, хеморагия, параинфекциозна анемия, бъбречна недостатъчност и други следва да се доверим повече на GMI, отколкото на биохимично измерения  $HbA_{1c}$ .

TIR от статистическия пакет на сензорите е един от новите и най-дискутирани съвременни параметри за оценка на гликемичния контрол. За разлика от  $HbA_{1c}$  и GMI, които корелират със средните стойности на кръвната глюкоза за даден ретроспективен период от време, TIR информира за размаха на глюкозните екскурзии. Установена е много добра негативна корелация на TIR с  $HbA_{1c}$  също на TIR с късните усложнения на ЗД (19). В добър съвременен обзор S.J.S. Aljadir (20) анализира мястото на TIR и възможността му да бъде приет като нов „златен стандарт“ в контрола на диабета. Освен с информацията за хипо- и хипергликемии, той може да бъде от полза при много обстоятелства, при които може да има

неточно биохимично измерен  $HbA_{1c}$ . При анализа на три подгрупи пациенти в зависимост от TIR ние установихме значима връзка между намаляващия TIR и нарастването на  $HbA_{1c}$ , потвърждаваща добре известните публикувани данни. Риск от по-нисък TIR се наблюдава с нарастване възрастта на децата (навлизане в пубертетен период с пубертетна физиологична инсулинова резистентност), по-голяма давност (изчерпана собствена инсулинова секреция и нарастваща обща инсулинова доза). Не трябва да се подминават поведеническите проблеми свързани с диетно- и инсулино лечението, специфични за погроставащите. Въпреки нарастване на общата доза, съотношението на базалния инсулин към общата доза не се променя независимо от TIR и е 37-38%. Не е правен отделен анализ на това отношение в зависимост от пубертетния стадий и индекса на телесната маса.

### Заклучение

Новите технологии в лицето на сензорите за постоянно мониториране на кръвната глюкоза дадоха революционна възможност да се подобри значително гликемичния контрол при пациентите със ЗД. Инсулиновите помпи са втора допълваща стратегия за по-нататъшно по-добро регулиране на кръвната глюкоза до граници, близки с тези на здравите хора. Физиологични особености на погроставащите, свързани с изчерпване на инсулиновата секреция при пубертетна физиологична инсулинова резистентност и психологичните особености на пубертетния период създават допълнителни предизвикателства пред лекарите, пациентите и техните семейства. Длъжници сме на пациентите в пропагандиране на инсулиновите помпи, реимбурсирани в нашата страна, в очакване сме за масово навлизане и на затворените системи.

**Таблица 1.**

Сравнителен анализ на  $HbA_{1c}$  в зависимост от употребата на сензори

| Показател  | Без сензори |           |      | Със сензори |           |      | P                |
|------------|-------------|-----------|------|-------------|-----------|------|------------------|
|            | n           | $\bar{X}$ | SD   | n           | $\bar{X}$ | SD   |                  |
| $HbA_{1c}$ | 153         | 8,90      | 1,94 | 713         | 7,35      | 1,32 | <b>&lt;0,001</b> |

|                   | Без помпи |           |      | С помпи |           |      | P      |
|-------------------|-----------|-----------|------|---------|-----------|------|--------|
| Показател         | n         | $\bar{X}$ | SD   | n       | $\bar{X}$ | SD   |        |
| HbA <sub>1c</sub> | 660       | 7,76      | 1,64 | 206     | 7,18      | 1,22 | <0,001 |

Таблица 2.

Сравнителен анализ на HbA<sub>1c</sub> в зависимост от употребата на помпи

Таблица 3.

Сравнителен анализ на HbA<sub>1c</sub> при пациентите със сензори в зависимост от ползването на помпи

|                   | Без сензори, без помпи |           |      | Със сензори, с помпи |           |      | P      |
|-------------------|------------------------|-----------|------|----------------------|-----------|------|--------|
| Показател         | n                      | $\bar{X}$ | SD   | n                    | $\bar{X}$ | SD   |        |
| HbA <sub>1c</sub> | 515                    | 7,42      | 1,36 | 198                  | 7,35      | 1,21 | <0,021 |

|                   | Без помпи, без сензори |           |      | Без помпи, със сензори |           |      | P      |
|-------------------|------------------------|-----------|------|------------------------|-----------|------|--------|
| Показател         | n                      | $\bar{X}$ | SD   | n                      | $\bar{X}$ | SD   |        |
| HbA <sub>1c</sub> | 145                    | 8,97      | 1,94 | 515                    | 7,42      | 1,36 | <0,001 |

Таблица 4.

Сравнителен анализ на HbA<sub>1c</sub> при пациентите без помпи в зависимост от използването на сензори.

Таблица 5.

Корелационни коефициенти между показателите HbA<sub>1c</sub>, GMI 7/14 и GMI 90

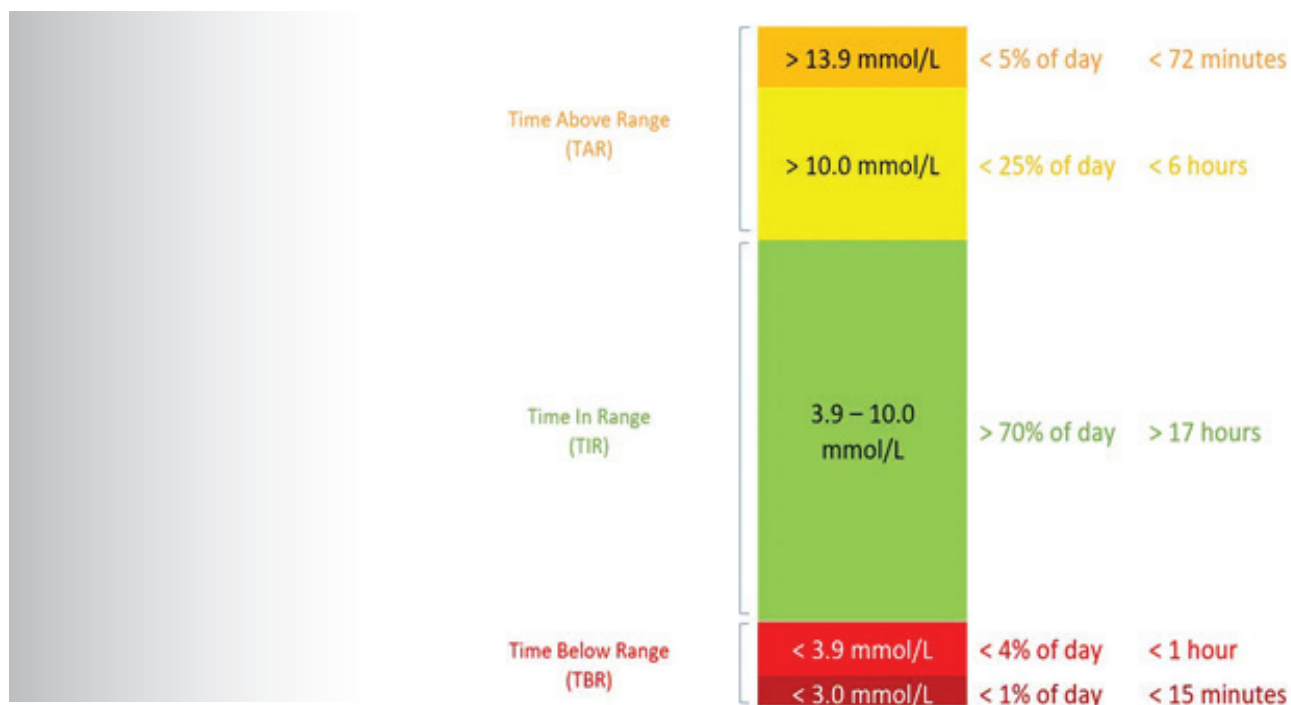
| Показател         | GMI 7/14 | GMI 90   |
|-------------------|----------|----------|
| HbA <sub>1c</sub> | 0,713*** | 0,772*** |
| GMI 7/14          |          | 0,856*** |

Таблица 6. Сравнителен анализ на клиничните характеристики на диабета в зависимост от TIR

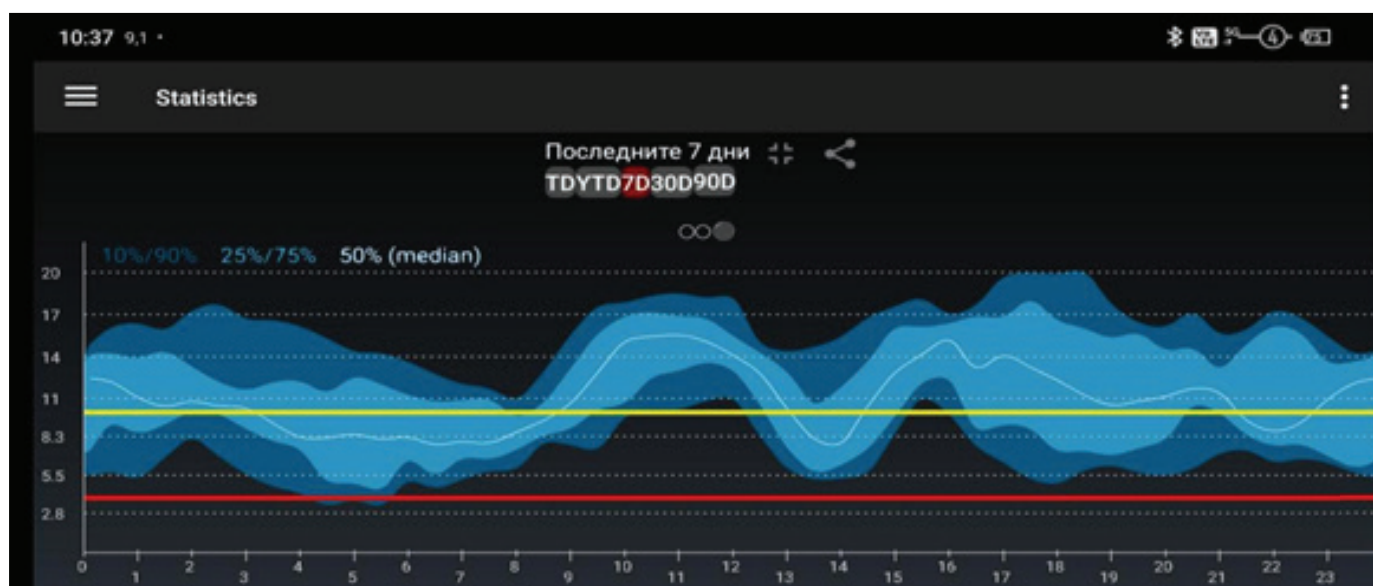
| TIR    | Възраст на изследване (години) | Давност на 3Д (години) | HbA <sub>1c</sub> (%) | TBR(%) | ООД/ kg.m.m. (E/kg) | Базален инсулин/ ООД (%) |
|--------|--------------------------------|------------------------|-----------------------|--------|---------------------|--------------------------|
| ≥70%   |                                |                        |                       |        |                     |                          |
| X      | 10,70a                         | 3,47a                  | 6,26a                 | 3,72a  | 0,78a               | 0,38a                    |
| SD     | 4,08                           | 3,01                   | 0,67                  | 3,81   | 0,34                | 0,13                     |
| N      | 137                            | 137                    | 137                   | 133    | 87                  | 87                       |
| ≥70%   |                                |                        |                       |        |                     |                          |
| X      | 10,70a                         | 3,47a                  | 6,26a                 | 3,72a  | 0,78a               | 0,38a                    |
| SD     | 4,08                           | 3,01                   | 0,67                  | 3,81   | 0,34                | 0,13                     |
| N      | 137                            | 137                    | 137                   | 133    | 87                  | 87                       |
| 50-69% |                                |                        |                       |        |                     |                          |
| X      | 11,05a                         | 4,21b                  | 6,94b                 | 4,72b  | 0,84b               | 0,38a                    |
| SD     | 4,31                           | 2,81                   | 0,79                  | 4,29   | 0,25                | 0,11                     |
| N      | 260                            | 260                    | 260                   | 256    | 199                 | 199                      |
| <50%   |                                |                        |                       |        |                     |                          |
| X      | 12,49b                         | 5,59c                  | 8,24c                 | 3,16a  | 0,93c               | 0,37a                    |
| SD     | 3,75                           | 3,43                   | 1,34                  | 3,81   | 0,24                | 0,10                     |
| N      | 209                            | 209                    | 209                   | 203    | 168                 | 168                      |

\* еднаквите буквени индекси по вертикалите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава (p<0,05)

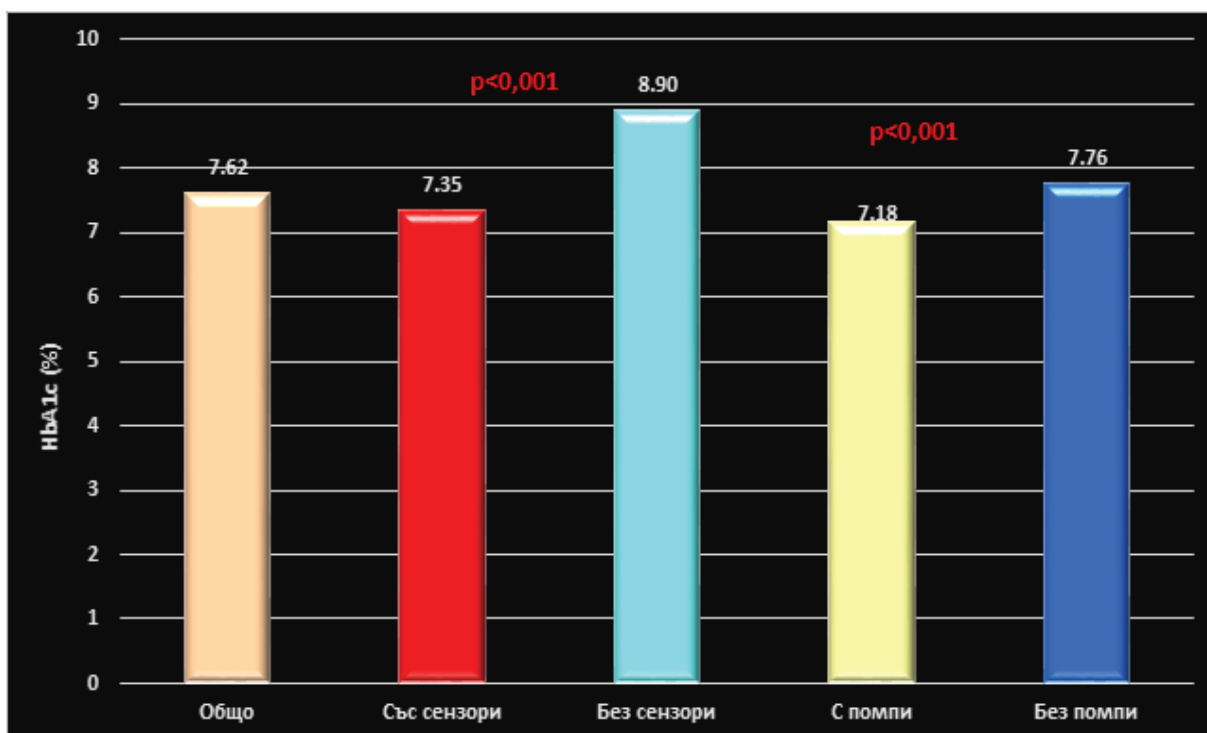
**Фигура 1.** Стълбова диаграма на приетите стандарти за време (%), прекарано от глюкозата в различни диапазони на концентрация (7).



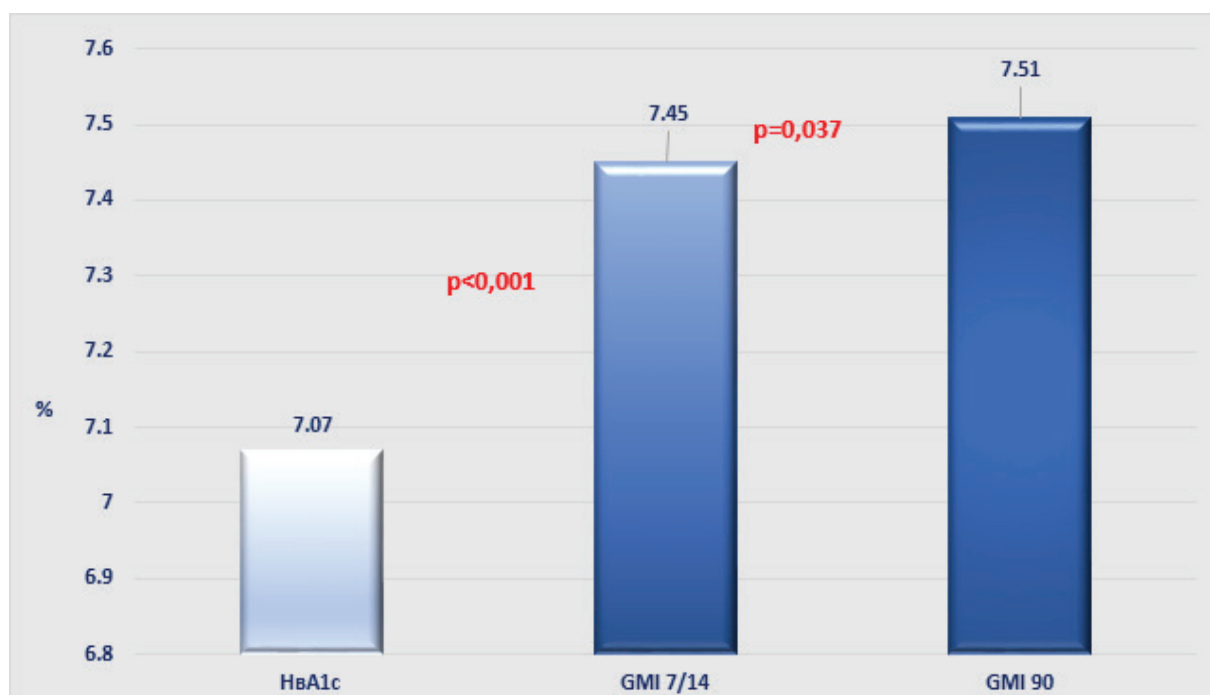
**Фигура 2.** Персентилна денонощна 7 дневна графика на стойностите на кръвната глюкоза от CGM.



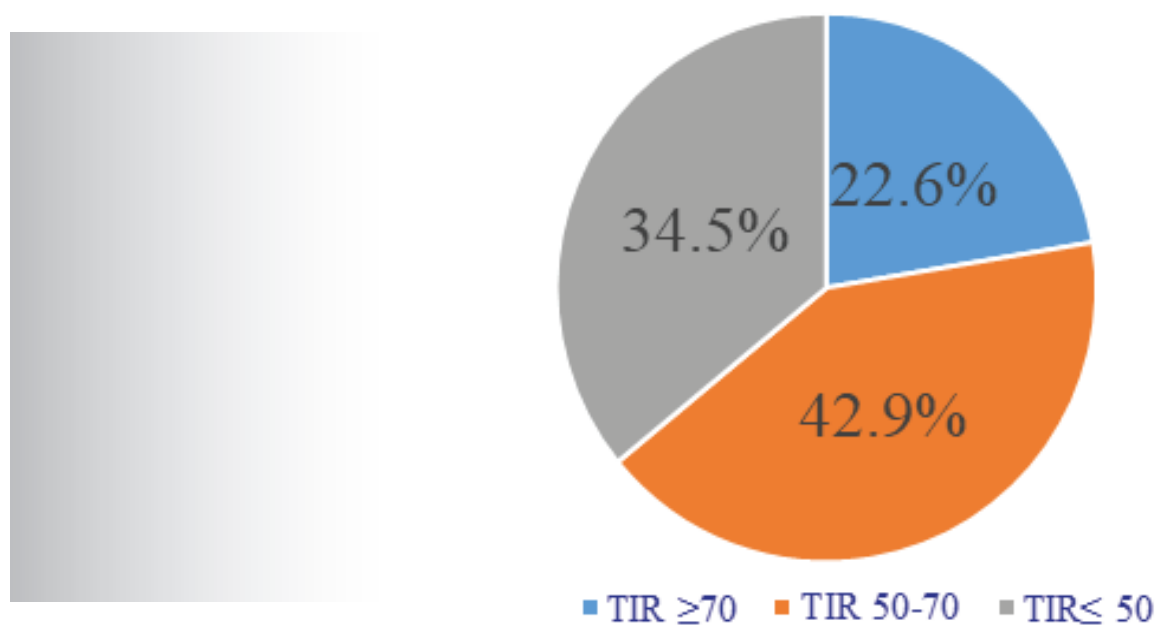
**Фигура 3.** Средни стойности на общ  $HbA_{1c}$  и в подгрупите в зависимост от ползване на сензори и помпи



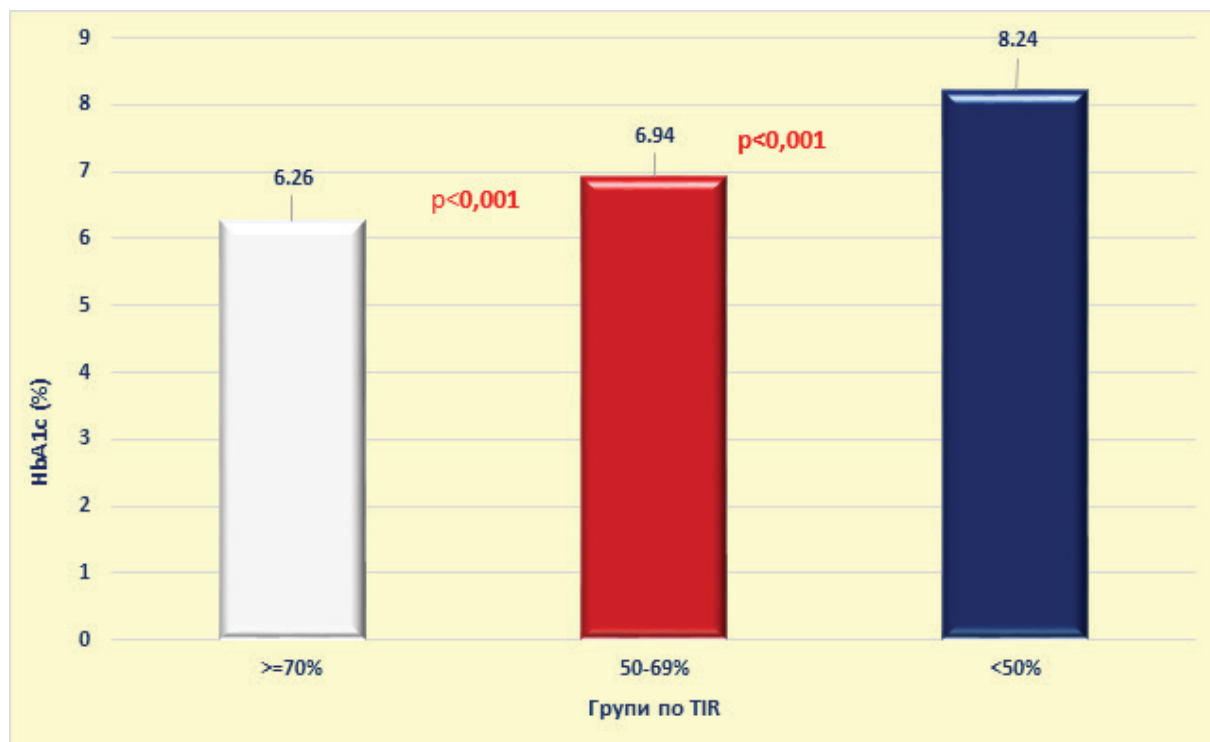
**Фигура 4.** Сравнителен анализ на показателите  $HbA_{1c}$  (%), GMI 7/14 и GMI 90



**Фигура 5.** Процентно разпределение на подгрупите с TIR >70%, 50-69 % и под 50%



**Фигура 6.** Средни стойности на HbA<sub>1c</sub> в подгрупите в зависимост от TIR >70%, 50-69% and < 50%



# Role of Modern Technologies in the Treatment and Control of Diabetes Mellitus in Children and Adolescents.

Savova, Radka H., Modeva, Iskra V., Slavcheva-Prodanova, Olga T., Yaneva, Natasha Y., Arshinkova, Margarita A., Konstantinova, Maya M.

University Specialized Children's Hospital „Professor Ivan Mitev“

**Address for Correspondence:**  
**Assoc. Prof. Radka Savova,**

University Specialized Children's Hospital „Prof. Iv. Mitev“  
16 „Akademik Ivan Evstratiev Geshov„ Blvd,  
1606 Sofia, Bulgaria  
Email: savova\_radka@yahoo.com

Submitted: 04. 03. 2026 /  
Accepted: 08. 03. 2026

## Abstract

**Introduction.** Sensors for continuous glucose monitoring (CGM) and insulin pumps are reliable technologies for the control of diabetes mellitus (DM).

**Objective.** To assess glycemic control after the introduction of CGMs and insulin pumps in children and adolescents with DM.

**Material and Method.** HbA<sub>1c</sub> was analyzed among 418 patients with 866 outpatient visits in 4 subgroups, presenting combinations of glucose measurement with glucometers or CGM and insulin treatment with pens or pumps. HbA<sub>1c</sub> was compared with its mathematical analogue named Glucose management indicator (GMI) for 7/14 or 90 days (GMI 7/14, GMI 90). Clinical characteristics of diabetes were compared according to the time that glucose has spent in the ranges of 3,9-10 mmol/L (time in range, TIR).

**Results.** Mean age of the patients was 11,8±4,13 years, duration of DM 4,68±3,28 years, and HbA<sub>1c</sub> 7,62±1,57 %, significantly lower in the group of sensors compared to glucometers: 7,35±1,32%, n=713 (82,3%) vs. 8,90±1,94%, n=153, p<0,001. The lowest HbA<sub>1c</sub> 7,17±1,21%, n=199 was in the subgroup of sensors and pumps; the highest one 8,97±1,94%, n=145 was among patients without sensors and pumps p<0,001. HbA<sub>1c</sub> (%), GMI 7/14 and GMI 90 (n=354) showed significant differences among each other: 7,07±1,02% vs. 7,45±0,98 vs. 7,51±0,95, p<0,05, but being in a strong positive correlation: r=0,713 (HbA<sub>1c</sub> vs GMI 7/14); 0,772 (HbA<sub>1c</sub> vs GMI 90) and 0,856 (GMI 7/14 vs GMI 90), p<0,001. The decrease in TIR in three clinical subgroups (TIR≥70%, n=137, TIR 50-69% n=260 and TIR <50%, n=209) was associated with an increase in: age at study: 10,7±4,08, 11,05±4,31, 12,49±3,75 years, p<0,05; duration of diabetes: 3,47±3,01, 4,21±2,81 and 5,59±3,43 years, p<0,05; HbA<sub>1c</sub>: 6,26±0,67%, 6,94±0,79%, 8,24±1,34%, p<0,05; total daily insulin dose/kg b.w.: 0,78±34, (n=87), 0,84 ±0,25 (n=199), 0,92±0,24 (n=168), p<0,05.

**Conclusion.** Sensors and insulin pumps significantly improve blood glucose control in DM. Automated systems are expected to overcome the objective barriers to better control in adolescents.

**Keywords:** Diabetes mellitus, HbA<sub>1c</sub>, CGM, GMI, TIR

## Introduction

During the first decades of the insulin era, the role of persistent hyperglycemia in the development of vascular complications was not understood and was debatable. The major questions around the importance of glycemic control and the type of insulin treatment were answered by the historic study „Diabetes Control and Complications Trial“ (DCCT) 1983–1993, a turning point in the treatment and prevention of late complications in patients with DM. It conclusively demonstrated the harm of persistent hyperglycemia, as well as the positive role of intensified insulin treatment in improving glycemic control and reducing the risk of late micro-vascular complications (1). The DCCT established the role of glycated hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>) as a reliable retrospective indicator of blood glucose levels. EDIC (The Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) is an extension of the DCCT to the present time, longitudinally monitoring the macrovascular complications of diabetes. It demonstrated that intensive blood glucose control reduced the risk of any cardiovascular event by 42%, and nonfatal heart attacks, strokes, or cardiovascular death by 57% (2). Studies on intensified blood glucose control in type 2 diabetes have been initiated with similar results in terms of reducing the risk of vascular complications (3). Regardless of modern medical achievements, shortened survival and lifelong disability in patients with diabetes are still relevant today (4).

The need for intensified treatment, more closely resembling physiological insulin secretion and the need for more dynamic blood glucose control posed a challenge to various directions in modern industry – new generations of insulin analogues, devices for home daily blood glucose measurement and insulin pumps. Sensors for continuous blood glucose monitoring are a modern revolutionary technological achievement in helping patients. A thin micro-filament in the subcutaneous tissues ensures the oxidation of glucose in the interstitial fluid by hexokinase to gluconolactone and hydrogen peroxide (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), from which free electrons are generated. The strength of the electrical signal is transmitted via a transmitter to a receiving device. The digital expression of glucose is supported by arrows indicating the direction of its change together with a current linear graph. Alarms protect against threatening fluctuations in blood glucose. The statistical package of the sensors outputs a mathematically calculated glycated hemoglobin, called the glucose management indicator (GMI) according to a formula that has been improved several times. GMI digital expression is close to the biochemically presented HbA<sub>1c</sub> in percent ( $GMI = 3,31 + 0,02392 \times \text{average blood glucose}$

(mg/dL)) (5). The statistical package provides information on the percentage of time spent by glucose in desired ranges (Time in range, TIR), such as the standard 3,9–10 mmol/L (6), the time in hypoglycemia below 3,9 mmol/L (Time below range, TBR) and in hyperglycemia above 10 mmol/L (Time above range, TAR) (Fig 1) (7). The statistical package also offers superimposed 24-hour percentile graphs for a given retrospective period (7, 14, 30 or 90 days). The latter are extremely useful for adapting insulin therapy depending on blood glucose variability in different segments of the day and night (Fig. 2). Hundreds of studies have already been published, some summarized in meta-analyses, proving the positive effect of CGM on glycemic control (8, 9). The use of a glucose sensor was included in the national standards for the treatment and control of diabetes in economically developed countries (10, 11), as well as in the standards of leading international diabetes associations. After the reimbursement of sensors in Bulgaria from 2021, about 85% of children and young people with diabetes up to 18 years of age already use them daily.

The aim of this study is to assess the quality of glycemic control after the introduction of sensors for continuous glucose monitoring and insulin pumps in children and adolescents with DM.

## Material and methods

HbA<sub>1c</sub> was measured in 418 children with 866 outpatient clinic visits for one year (1.10.2023 to 30.09.2024).

Laboratory methods: express measurement of capillary blood by the method of baronet chromatography with the device „Welion Bona HbA<sub>1c</sub> meter“, MED TRUST handelsges.m.b.H, Austria. HbA<sub>1c</sub> values (%) were compared between 4 subgroups: classic insulin intensified treatment with pens and blood glucose measurement with glucometers (n=145), classic treatment but with CGM (n=515), CGM and insulin pump treatment (n=198), use of insulin pumps without CGM (n=8). HbA<sub>1c</sub> was compared to the electronically calculated GMI for 7 or 14 days (GMI 7/14) and with the GMI for 90 days (GMI 90).

Three subgroups were formed, based on the time (%) spent by glucose in the range of 3,9–10 mmol/L (TIR ≥70%, 50–69% and <50%). Several clinical characteristics of diabetes were compared among these subgroups: age at study, duration of diabetes, HbA<sub>1c</sub>, total daily insulin dose (TDD) in U/kg body weight (U/kg b.w.), basal insulin to TDD ratio (basal/TDD) and time spent in hypoglycemia (TBR).

### Statistical tests and analyses

The data were entered and processed with the

statistical package IBM SPSS Statistics 27,0. Microsoft Office Excel 2021 was also used for the figures. The significance level at which the null hypothesis is rejected is  $p < 0.05$ . The following statistical tests and analyses were applied: graphical analysis, nonparametric Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests, nonparametric Kruskal-Wallis test for several independent samples, Student's T-test for two independent samples, nonparametric Mann-Whitney test for two independent samples, nonparametric Friedman test for several dependent samples, nonparametric Wilcoxon test for two dependent samples.

## Results

Mean age of patients was  $11,8 \pm 4,13$  years, duration of diabetes  $4,68 \pm 3,28$  years, mean  $HbA_{1c}$  for the entire group –  $7,62 \pm 1,57\%$ ,  $n=666$  (4,40-15,00), significantly lower in those using sensors  $7,35 \pm 1,32$ ,  $n=713$  (82,3%) compared to those without sensors  $8,90 \pm 1,94$ ,  $n=153$  (17,7%),  $p < 0,001$  (Table 1, Fig. 3). In patients with insulin pumps (206 measurements, 23,8%),  $HbA_{1c}$  was  $7,18 \pm 1,22\%$ , significantly lower than those without pumps  $7,76 \pm 1,64$ ,  $n=660$ ,  $p < 0,001$  (Table 2, Fig. 3).

When a segmental analysis was performed among the different combinations of classical treatment and blood glucose measurement with a glucometer, the use of sensors and/or pumps, the priority combination of the best glycemic control was established, namely – in patients with sensors and pumps:  $7,17 \pm 1,21\%$ ,  $n=198$ , significantly lower than in patients with sensors but without pumps  $7,42 \pm 1,36$ ,  $n=515$ ,  $p=0,021$  (Table 3). The worst combination with the highest  $HbA_{1c}$  was that of the classic pen treatment without the use of sensors –  $8,97 \pm 1,94$ ,  $n=145$ , significantly higher than that of patients with sensors and pen treatment –  $7,42 \pm 1,36$ ,  $n=515$   $p < 0,001$  (table 4).

There were only 8 measurements in patients with pumps but without sensors, which do not allow precise statistics and present an intermediate position with  $HbA_{1c}$   $7,68 \pm 1,37\%$ . With this slightly lower  $HbA_{1c}$  value, they did not reach a significant difference compared to the group with the worst control with  $HbA_{1c}$   $8,97 \pm 1,94$ ,  $p=0,055$ . Probably due to the small number, they do not differ significantly from patients with pumps and sensors  $7,68 \pm 1,37$  versus  $7,17 \pm 1,21$ ,  $p=0,254$ .

In 354 examinations, the results were compared between  $HbA_{1c}$  (%) and electronically calculated GMI from sensors for 7 or 14 days (GMI 7/14) and for 90 days (GMI 90). The mean values of the three indices differed significantly from each other, with the lowest being that of biochemically measured

$HbA_{1c}$ :  $7,07 \pm 1,02\%$  vs.  $7,45 \pm 0,98$  vs.  $7,51 \pm 0,95\%$ ,  $p < 0,05$  (Fig. 4). Regardless of their numerical differences, these indices, assessing retrospective glucose levels were in a highly significant positive relationship with each other: correlation coefficients of 0,713 ( $HbA_{1c}$  vs. GMI 7/14); 0,772 ( $HbA_{1c}$  vs. GMI 90) and 0,856 (GMI 7/14 vs. GMI 90),  $p < 0,001$  (Table 5).

In a total of 606 visits, three subgroups were formed depending on TIR values ( $TIR \geq 70\%$ ,  $n=137$ ,  $TIR$  50-69%  $n=260$  and  $TIR < 50\%$ ,  $n=209$ ) (Fig. 5). We found the following: the mean age at examination in the 3th subgroup with  $TIR < 50\%$  was  $12,49 \pm 3,75$ ,  $n=209$ , significantly higher than that of the first two subgroups,  $p < 0,05$ . In spite of a tendency of increasing of age in the second group ( $TIR$  50-69%), it did not reach significant difference compared to first one, respectively  $11,05 \pm 4,31$  vs  $10,7 \pm 4,08$ ,  $p > 0,05$ . In the direction of decreasing of TIR from the first to the third group, we established significant difference between each other with increasing in: duration of diabetes –  $3,47 \pm 3,01$  vs.  $4,21 \pm 2,81$  vs.  $5,59 \pm 3,43$  years,  $p < 0,05$ ;  $HbA_{1c}$  –  $6,26 \pm 0,67\%$  vs.  $6,94 \pm 0,79\%$  vs.  $8,24 \pm 1,34\%$ ,  $p < 0,05$  (Fig. 6); TDD/kg b.w. –  $0,78 \pm 0,34$ ,  $n=87$  vs.  $0,84 \pm 0,25$ ;  $n=199$  vs.  $0,92 \pm 0,24$ ,  $n=168$ ,  $p < 0,05$ . There were no differences between the three subgroups depending on the proportion of basal insulin to TDD (0,37-0,38). No separate analysis considering body mass index or pubertal stage was made. Group 2 ( $TIR$  50-69) presented a significantly higher percentage of time spent by glucose in hypoglycemia (TBR):  $4,72 \pm 4,29\%$ ,  $n=256$ , compared to group 1 ( $3,71 \pm 3,81$ ,  $n=133$ ) and group 3 ( $3,16 \pm 3,81$   $n=203$ ),  $p < 0,05$  (Table 6).

## Discussion

Sensors for continuous glucose monitoring measure tissue glucose, which correlates with its own plasma levels. These devices have been called the „silent revolution“ in modern diabetes management (12). Their benefits are related to reduction of pain from pricking; constantly available information about the blood glucose level in portable devices or phones, which allows the patient to react in a timely manner to correct it; alarms that prevent more dramatic deviations; statistical package reflecting the dynamics of glucose for a given retrospective period. Glucose sensors have rapidly entered modern medical practice. Reimbursement is an important moment for their widespread use. Europe can be considered a leader in this direction. The pan-European SWEET project, launched in 2008, is now global, and offers annual statistical analyses for children and adolescents with DM. From the data submitted

as of 31.12.2023 from 81 of 121 centers (67%), 56 countries, 42,349 patients, mean age of  $14,3 \pm 4,4$  years, it was seen that full reimbursement for all technologies has been implemented at 32 centers from 19 countries, while 8 countries have no reimbursement for new technologies, nor reimbursed insulin as well. Centers with full reimbursement of insulin pumps and sensors reported HbA<sub>1c</sub> ranged 7,62% (95%CI, 7,59%-7,64%) to 7,75% (95%CI, 7,73%-7,77%), while those without reimbursement or without availability of new technologies showed HbA<sub>1c</sub> between 9,65% (95%CI, 9,55%-9,71%) and 10,49% (95%CI, 10,40%-10,58%), ( $P < 0,001$ ) (13). Our study confirms the findings of SWEET and ranks our country among the European countries with good practices in terms of care for patients with diabetes in childhood and adolescence who have full access to new technologies with full or partial reimbursement.

A large recent meta-analysis was published (2025), including 64 randomized trials, which lasted 16-52 weeks and compared sensors with traditional devices for blood glucose self-measurement in T1DM, T2DM and diabetes during pregnancy. The authors found an absolute reduction in HbA<sub>1c</sub> by 0,24% in T1DM, more pronounced in patients with baseline HbA<sub>1c</sub>  $\geq 8\%$ . Changes in TIR, TAR and TBR were beneficial (reduction in TBR by 7% in patients with HbA<sub>1c</sub>  $< 7\%$ ). The authors reported conflicting results in children and adolescents regarding HbA<sub>1c</sub> reduction, but did not have sufficient data on the dynamics of the other indices such as TIR, TAR and TBR. Patients with a closed system of insulin pump and glucose sensor were excluded from the study. Reduction of HbA<sub>1c</sub> by 0,4% in T2DM was found, again with improved TIR, TAR and TBR. In our opinion, when switching to CGM within randomized trials, the adaptation of patients and parents to more dynamic behavior to limit glucose excursions without the previous fear of hypoglycemia requires more time for adaptation and self-learning. The time of 12-26-52 weeks in the studies is not enough to build new skills for glucose management (14).

In a cross-sectional national study of 2623 children with diabetes up to 18 years of age from the Norwegian Registry (2017), H. Bratke prioritized CGM over insulin pumps in achieving better HbA<sub>1c</sub>, but did not report an independent comparison between subgroups with or without sensors among patients on insulin pump therapy (15). Combining the two technologies (CGM and insulin pumps) for the control and treatment of diabetes in patients  $< 25$  years of age unequivocally contributes to a significant improvement in HbA<sub>1c</sub> compared to traditional pen treatment and glucometer monitoring, as shown

in a pooled comparison of two periods 2008-2010 and 2016-2018 (4930 and 13,654 patients), from 22 centers within the SWEET. Despite the longer duration of DM and higher age of the patients in the second period, HbA<sub>1c</sub> improved from 8,4 (95% CI: 8,2-8,6) to 7,9 (7,6; 8,1) % ( $P < 0,0001$ ) along with an increase in pump use from 34 to 44% (16).

The data presented for the period 2013-2022 for 109,494 children from national registries and 35,590 included in SWEET show a reduction in HbA<sub>1c</sub> from 8,2% (95% CI 8,1-8,3%) to 7,6% (7,5-7,7, with an increase in patients achieving a target of HbA<sub>1c</sub> below 7% from 19,0% to 38,8% ( $p < 0,0001$ ) and a reduction in hypoglycemia. Pump users increased from 42,9% (95% CI 40,4-45,5) in 2013 to 60,2% (95% CI 57,9-62,6) in 2022, ( $p < 0,0001$ ), and those using CGM increased from 18,7% (95% CI 9,5-28,0) in 2016 to 81,7% (73,0-90,4) in 2022 ( $p < 0,0001$ ) (17). Our study strongly demonstrates the priority of sensors for improving HbA<sub>1c</sub>, but also the additional benefit of combining them with insulin pumps.

Despite the good correlation of HbA<sub>1c</sub> with average blood glucose and the threefold improved formula for calculating GMI, HbA<sub>1c</sub> expressed in percentages and GMI were not identical and had differences greater than 0,5% in a significant range (26-68%), as presented in a summary of the literature by R.M.Bergental 2018 (5). We also found a significant difference between the mean values of HbA<sub>1c</sub> (%) and GMI over a retrospective period of 90 days, which is the period that both indices should reflect. Significant difference also existed between GMI 7/14 and HbA<sub>1c</sub> and GMI 90. These observed differences should not criticize or prioritize one of the two ways of assessing retrospective glycemia (18). Each method has its important role for the interpretation of glucose control together with good medical knowledge of the patients. In hemoglobinopathies, accelerated or changed bone marrow turnover, for example after hemolysis, hemorrhage, parainfectious anemia, renal failure, and others, we should trust GMI more than biochemically measured HbA<sub>1c</sub>.

TIR from the statistical package of sensors is one of the new and most discussed modern parameters for assessing glycemic control. Unlike HbA<sub>1c</sub> and GMI, which correlate with the mean blood glucose values over a given retrospective period of time, TIR informs about the range of glucose excursions. A very good negative correlation of TIR with HbA<sub>1c</sub> has been found, as well as of TIR with late complications of diabetes (19). In a good recent review, S.J.S. Al-jadir (20) analyzed the place of TIR and its potential to be accepted as a new „gold standard“ in diabetes control. In addition to providing information on hypo- and hyperglycemia, it could be useful in

many circumstances in which there may be inaccurate biochemically measured  $HbA_{1c}$ . In the analysis of three subgroups of patients depending on TIR, we found a significant relationship between decreasing TIR and increasing  $HbA_{1c}$ , confirming well-known published data. The risk of lower TIR is observed with increasing age of children (entry into puberty with pubertal physiological insulin resistance), greater duration (exhausted insulin secretion and increased total insulin dose). Behavioral problems related to diet and insulin treatment, specific to adolescents, should not be overlooked. Despite the increase in the total dose, the ratio of basal insulin to the total daily dose did not change regardless of TIR and was 37-38%. No separate analysis of this ratio has been made depending on the age of puberty and body mass index.

## Conduction

New technologies in the face of sensors for continuous blood glucose monitoring have provided a revolutionary opportunity to significantly improve glycemic control in patients with diabetes. Insulin pumps are a second complementary strategy for further better regulation of blood glucose closer to that of healthy people. Physiological characteristics of adolescents, associated with depletion of insulin secretion and physiological insulin resistance and the psychological issues of the puberty present additional challenges for doctors, patients and their families. We are indebted to patients for promoting insulin pumps, reimbursed in our country, and we are waiting for the wider introduction of closed systems.

**Table 1.**

Comparative analysis of  $HbA_{1c}$  according to sensor use

| Indicators | Without sensors |           |      | With sensors |           |      | P                |
|------------|-----------------|-----------|------|--------------|-----------|------|------------------|
|            | n               | $\bar{X}$ | SD   | n            | $\bar{X}$ | SD   |                  |
| $HbA_{1c}$ | 153             | 8,90      | 1,94 | 713          | 7,35      | 1,32 | <b>&lt;0,001</b> |

| Indicators | Without pumps |           |      | Patients with pumps |           |      | P                |
|------------|---------------|-----------|------|---------------------|-----------|------|------------------|
|            | n             | $\bar{X}$ | SD   | n                   | $\bar{X}$ | SD   |                  |
| $HbA_{1c}$ | 660           | 7,76      | 1,64 | 206                 | 7,18      | 1,22 | <b>&lt;0,001</b> |

**Table 2.**

Comparative analysis of  $HbA_{1c}$  according to pumps use

**Table 3.**

Comparative analysis of  $HbA_{1c}$  in patients with sensors depending on the use of pumps

| Indicators | Users without pumps |           |      | Users with pumps |           |      | P                |
|------------|---------------------|-----------|------|------------------|-----------|------|------------------|
|            | n                   | $\bar{X}$ | SD   | n                | $\bar{X}$ | SD   |                  |
| $HbA_{1c}$ | 515                 | 7,42      | 1,36 | 198              | 7,35      | 1,21 | <b>&lt;0,021</b> |

| Indicators | without pumps, no sensors |           |      | without pumps but with sensors |           |      | P                |
|------------|---------------------------|-----------|------|--------------------------------|-----------|------|------------------|
|            | n                         | $\bar{X}$ | SD   | n                              | $\bar{X}$ | SD   |                  |
| $HbA_{1c}$ | 145                       | 8,97      | 1,94 | 515                            | 7,42      | 1,36 | <b>&lt;0,001</b> |

**Table 4.**

Comparative analysis of  $HbA_{1c}$  in patients without pumps depending on the use of sensors.

**Table 5.**

Correlation coefficients between  $HbA_{1c}$ , GMI 7/14 and GMI 90

| Indicators | GMI 7/14 | GMI 90   |
|------------|----------|----------|
| $HbA_{1c}$ | 0,713*** | 0,772*** |
| GMI 7/14   |          | 0,856*** |

**Table 6.** Comparative analysis of clinical characteristics of DM depending on TIR

| TIR    | Age at investigation (years) | Duration of DM (years) | HbA <sub>1c</sub> (%) | TBR(%) | TDD/ kg b.w. (U/kg) | Basal insulin/ TDD (%) |
|--------|------------------------------|------------------------|-----------------------|--------|---------------------|------------------------|
| ≥70%   |                              |                        |                       |        |                     |                        |
| X      | 10,70a                       | 3,47a                  | 6,26a                 | 3,72a  | 0,78a               | 0,38a                  |
| SD     | 4,08                         | 3,01                   | 0,67                  | 3,81   | 0,34                | 0,13                   |
| N      | 137                          | 137                    | 137                   | 133    | 87                  | 87                     |
| ≥70%   |                              |                        |                       |        |                     |                        |
| X      | 10,70a                       | 3,47a                  | 6,26a                 | 3,72a  | 0,78a               | 0,38a                  |
| SD     | 4,08                         | 3,01                   | 0,67                  | 3,81   | 0,34                | 0,13                   |
| N      | 137                          | 137                    | 137                   | 133    | 87                  | 87                     |
| 50-69% |                              |                        |                       |        |                     |                        |
| X      | 11,05a                       | 4,21b                  | 6,94b                 | 4,72b  | 0,84b               | 0,38a                  |
| SD     | 4,31                         | 2,81                   | 0,79                  | 4,29   | 0,25                | 0,11                   |
| N      | 260                          | 260                    | 260                   | 256    | 199                 | 199                    |
| <50%   |                              |                        |                       |        |                     |                        |
| X      | 12,49b                       | 5,59c                  | 8,24c                 | 3,16a  | 0,93c               | 0,37a                  |
| SD     | 3,75                         | 3,43                   | 1,34                  | 3,81   | 0,24                | 0,10                   |
| N      | 209                          | 209                    | 209                   | 203    | 168                 | 168                    |

\* the equal letter indices on the verticals mean the absence of a significant difference, and the different ones – the presence of such a difference (p<0,05)



**Figure 1.**

Bar graph of the accepted standards of time (%) spent by glucose in different ranges of concentration (7).

**Figure 2.** Percentile 24-hour 7-day graph of blood glucose values from CGM



**Figure 3.** Mean values of total HbA<sub>1c</sub> and in the subgroups depending on the use of sensors and pumps

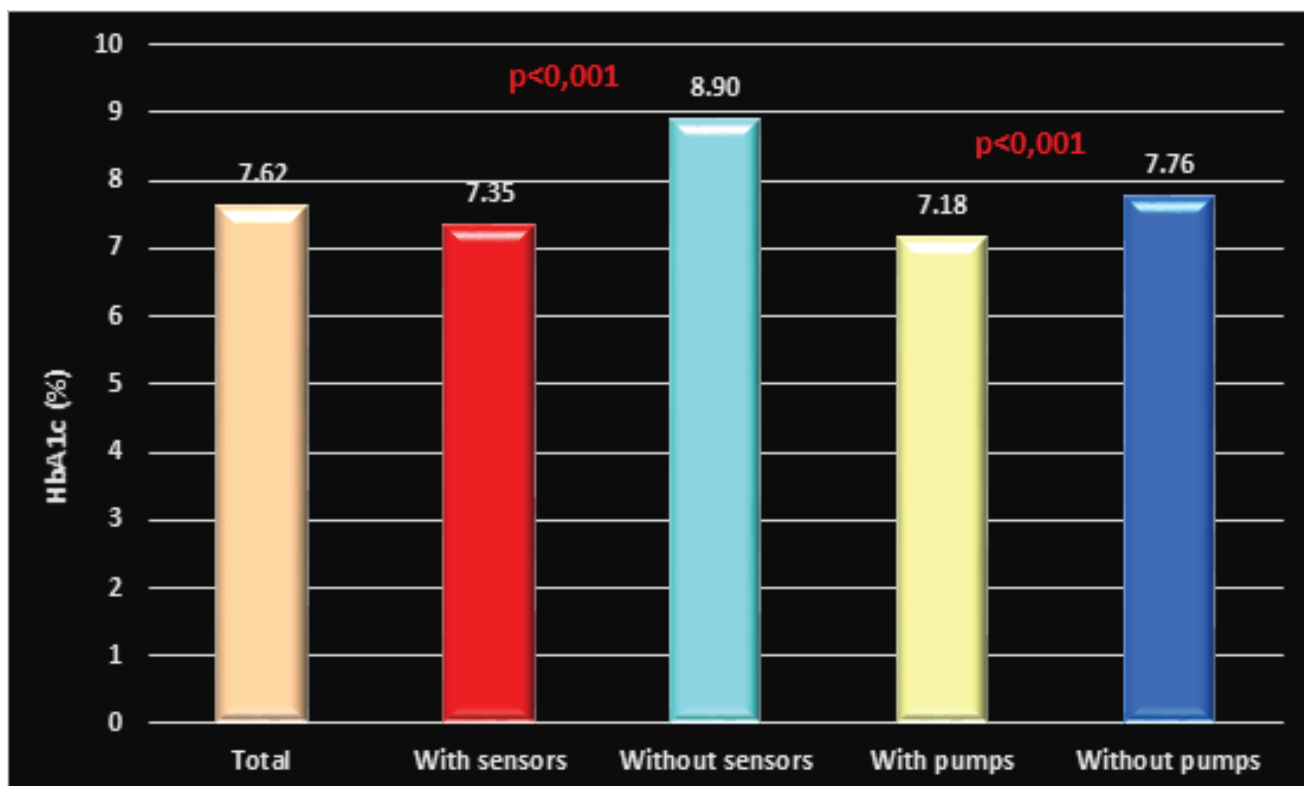


**Figure 4.** Comparative analysis of HbA<sub>1c</sub> (%), GMI 7/14 and GMI 90

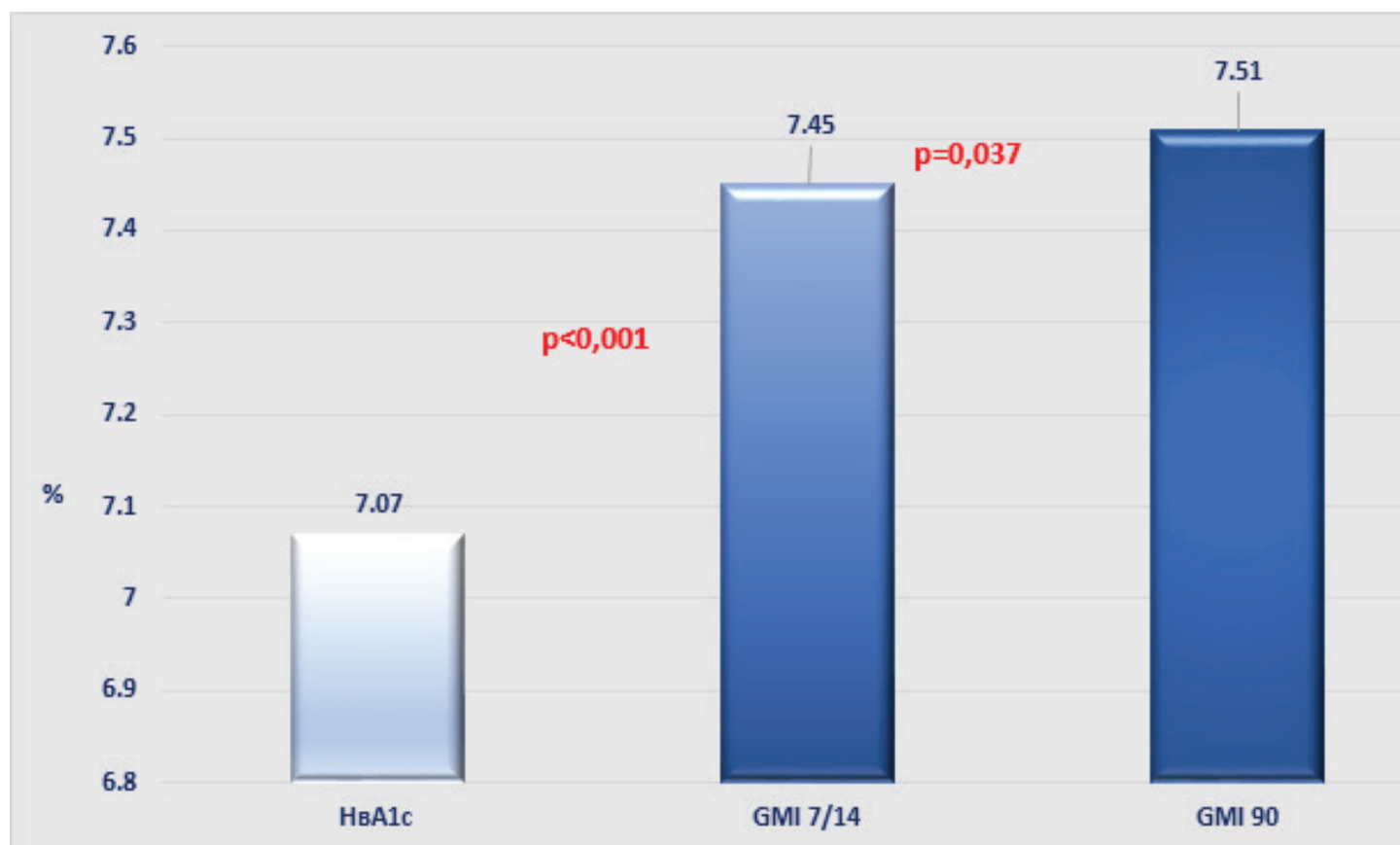


**Figure 5.**

Percent distribution of subgroups with TIR >70%, 50-69% and < 50%

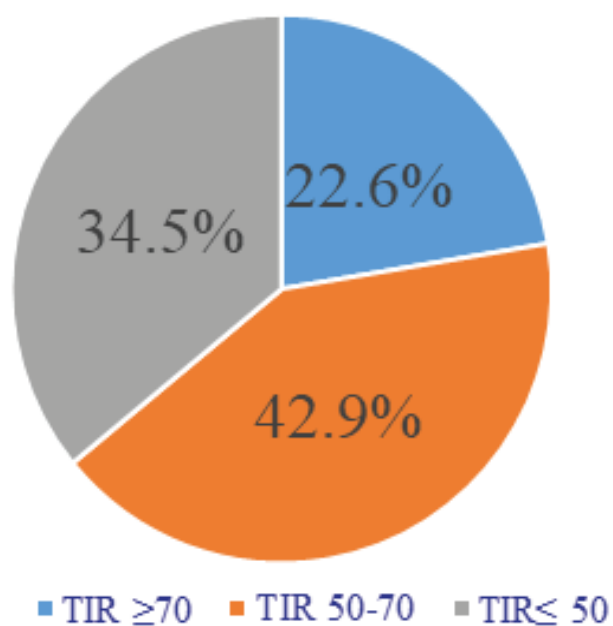
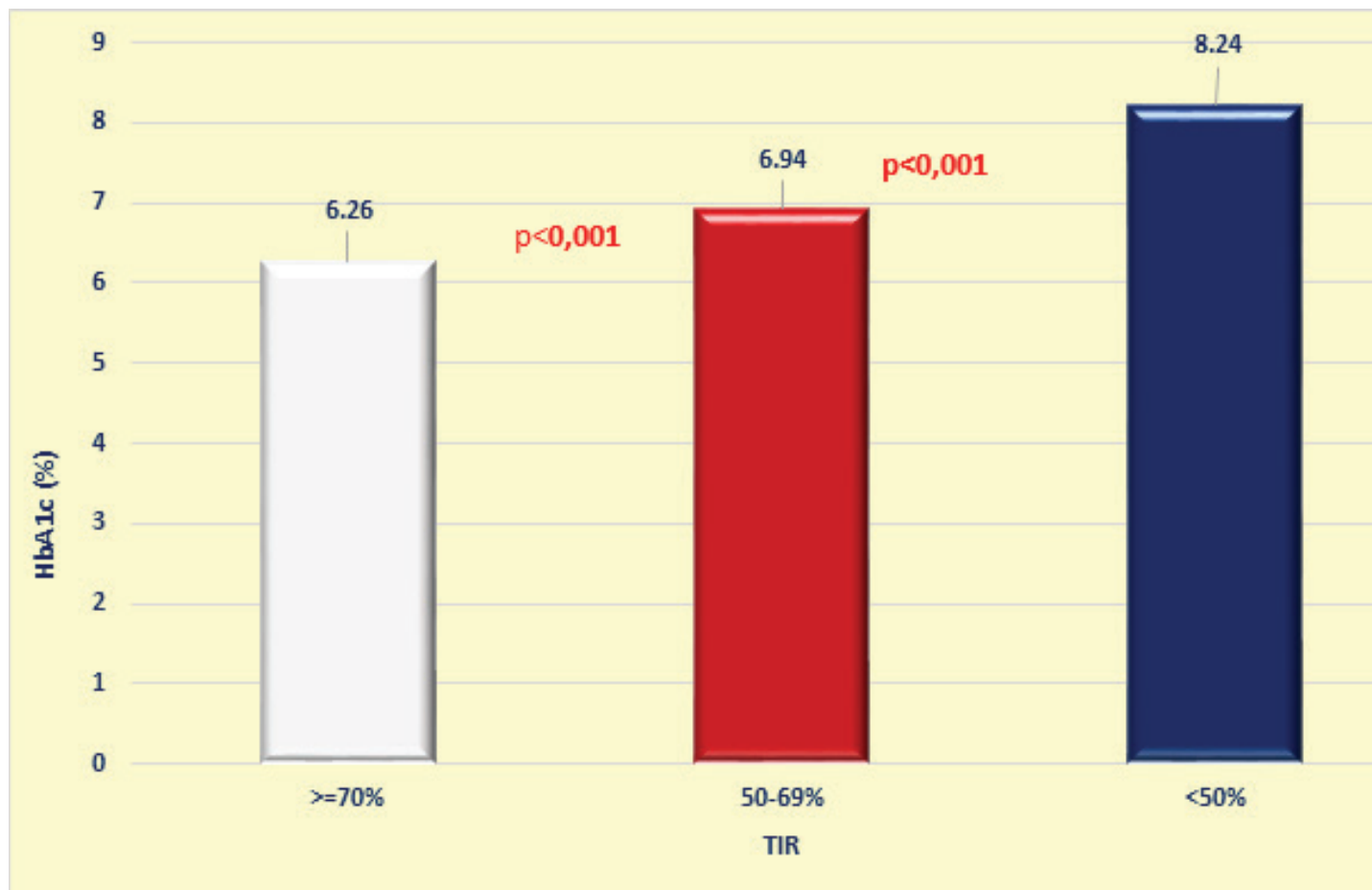


**Figure 6.** Mean values of HbA1c in subgroups according to TIR >70%, 50-69% and < 50%



## References

1. Nathan DM, Bayless M, Cleary P, Genuth S, Gubitosi-Klug R, Lachin JM, et al. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study at 30 Years. *Advances and Contributions. Diabetes* 2013; 62(12): 3976-3986.
2. Narayan KMV. Glycemic Control and Cardiovascular Disease in Patients With Type 1 Diabetes. *Clinical Diabetes* 2006; 24(2): 88-89.
3. UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-853.
4. Savova RH, Archinkova MA, Kundurdjiev TG, Slavcheva OT, Yaneva N, Modeva IV, Kontantinova MM. All cause mortality in patients with childhood-onset diabetes mellitus. *Endocrinologia* 2019 (2): 74-86.

5. Bergenstal RM, Beck RW, Close KL, Grunberger G, Sacks DB, Kowalski A, et al. Glucose Management Indicator (GMI): A New Term for Estimating A1C From Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care* 2018; 41: 2275-2280.
6. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: Recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care* 2019; 42(8): 1593-1603.7.
7. de Bock M, Codner E, Craig ME, Huynh T, Maahs DM, Mahmud FH, Marcovecchio L, DiMeglio LA. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Glycemic targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young people with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2022; 23(8): 1270-1276.
8. Maiorino MI, Signoriello S, Chiodini AMO, Bellastella G, Scappaticcio L, Longo M, et al. Effects of Continuous

Glucose Monitoring on Metrics of Glycemic Control in Diabetes: A Systematic Review With Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Diabetes Care* 2020; 43: 1146–1156.

9. **Teo E, Hassan N, Tam W, Koh S.** Effectiveness of continuous glucose monitoring in maintaining glycaemic control among people with type 1 diabetes mellitus: a systematic review of randomised controlled trials and meta-analysis. *Diabetologia* 2022; 65: 604–619.

10. **American Diabetes Association Professional Practice Committee.** Diabetes technology: Standards of care in diabetes - 2024. *Diabetes Care* 2024; 47(Suppl 1): S126–S144.

11. **Tauschmann M, Cardona-Hernandez R, DeSalvo DJ, Hood KK, Laptev DN, Olinder AL, et al.** International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes Clinical Practice Consensus Guidelines 2024 Diabetes Technologies: Glucose Monitoring. *Horm Res Paediatr* 2024; 97: 615–635.

12. **Hastings E.** The Silent Revolution: How Continuous Glucose Monitors Are Redefining Diabetes Management in 2025. *Web Pro News* 2025 December 21.

13. **Santova A, De Bock M, Lanzinger S, Goldbloom EB, Bratina N, Barcala C, et al.** for the SWEET Study Group. Global Inequities in Diabetes Technology and Insulin Access and Glycemic Outcomes. *JAMA Network Open* 2025; 8(8): e2528933.

14. **Rizos E, Markozannes G, Charitakis N, Filis P, Stomeni AE, Nørgaard K, et al.** Continuous Glucose Monitoring in Type 1 Diabetes, Type 2 Diabetes, and Diabetes During Pregnancy: A Systematic Review with Meta-Analysis

of Randomized Controlled Trials. *Diabetes Technol Ther* 2025;27(7):537-552.

15. **Bratke H, Margeisdottir HD, Assmus J, Pal R, Njølstad PR, Skriverhaug T.** Does Current Diabetes Technology Improve Metabolic Control? A Cross-Sectional Study on the Use of Insulin Pumps and Continuous Glucose Monitoring Devices in a Nationwide Pediatric Population. *Diabetes Ther* 2021; 12: 2571–2583.

16. **Gerhardsson P, Schwandt A, Witsch M, Kordonouri O, Svensson J, Forsander G, et al.** The SWEET Project 10-Year Benchmarking in 19 Countries Worldwide Is Associated with Improved HbA1c and Increased Use of Diabetes Technology in Youth with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2021; 23: 491-499.

17. **Zimmermann AT, Lanzinger S, Kummernes SJ, Lund-Blix NA, Holl RW, Fröhlich-Reiterer E, et al.** Treatment regimens and glycaemic outcomes in more than 100 000 children with type 1 diabetes (2013-22): a longitudinal analysis of data from paediatric diabetes registries. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2025; 13(1): 47-56.

18. **Bergental RM, Beck RW.** Comment On Selvin. The Glucose Management Indicator: Time to Change Course? *Diabetes Care* 2024; 47(6): e48-e49;

19. **Vigersky RA, McMahon C.** The Relationship of Hemoglobin A1C to Time-in-Range in Patients with Diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2019; 21(2): 81-85.

20. **Al Jadir SJS.** Time-in-Range Vs. HbA<sub>1c</sub>: Is it time to retire the gold standard? *Endocrinol Metab Int J* 2025; 13(2): 46-61.

# www.endotext.org

✓ Свободно достъпен сайт, предлагащ изчерпателна информация във всички области на клиничната ендокринология, предоставена от екип водещи световни специалисти ръководен от Prof. Leslie De Groot (САЩ).

✓ Поместваните материали, текущо актуализирани, са съобразени със съвременните международни стандарти за диагностика и лечение на ендокринните заболявания

# Българско дружество по ендокринология *Bulgarian Society of Endocrinology*

Списание  
**ЕНДОКРИНОЛОГИЯ** ISSN 1310-8131

Journal  
**ENDOCRINOLOGIA** ISSN 1310-8131

**Адрес на редакционната колегия:**

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

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 представя на отделна страница след книгописа. Заглавията на таблиците се изписват над тях. Илюстрациите се представят на отделни файлове. Графики и диаграми се предоставят във 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 книгата в малки скоби (незадължителен при издания с непрекъснато

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

## References

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

## Examples

### Reference to a journal article:

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

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

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

номериране на страниците в тома), пълни начална и крайна страница. Глави (раздели) от книги се изписват по аналогичен начин, като след автора и заглавието на главата (раздела) се отбелязват имената на редакторите, пълното заглавие на книгата, издателството, градът и годината на издаване, началната и крайната страница. Източниците на кирилица следва да бъдат представени и с оригиналния им превод на английски или транслитерация (ако източникът няма оригинален превод на заглавието и резюме на английски) и със забележка в скоби (in Bulgarian). Книгописът на оригиналните статии се отпечата 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 „Метаболически синдром“ за поведение при метаболически синдром. *Наука Ендокринология* 2010; 2: 53-70).

#### Глава (раздел) от книга:

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

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

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

### References to a book chapter:

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

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

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

#### Editorial Board Address for Correspondence:

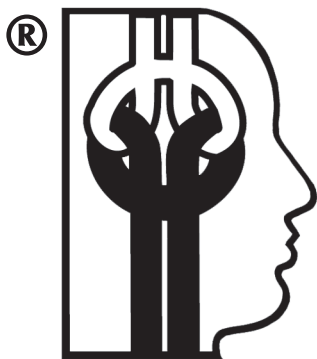
Clinical Center of Endocrinology,  
„Acad. Iv. Penchev“, University Hospital, 2  
Zdrave Str., 1431 Sofia, Bulgaria;  
Prof. Maria Orbetzova, *Editor-in-Chief*

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:**

УСБАЛЕ, „Акад. Иван Пенчев“ ул. № Здраве 2, 1431 София;  
Мобилен: 0887771322 (Проф. Мария Орбецова),

E-mail: endocrinologiajournalbg@gmail.com

**Editorial Board address for correspondence:**

„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)