



“ҚАЗАҚСТАННЫҢ КЛИНИКАЛЫҚ МЕДИЦИНАСЫ” ЖУРНАЛЫ

ЖУРНАЛ “КЛИНИЧЕСКАЯ
МЕДИЦИНА КАЗАХСТАНА”

JOURNAL OF CLINICAL MEDICINE
OF KAZAKHSTAN



Материал поступил в редакцию: 04-11-2013

Принят к печати: 09-12-2013

УДК 616.43;616-008.9;616.39

Characteristics of vascular endothelial growth factor expression and intensity of endothelial cells desquamation in patients with nonthyroidal illness syndrome on the background of arterial hypertension and abdominal obesity

Natalia Abramova, Natalia Pashkovskaya

*Department of clinical immunology, allergy and endocrinology
Bukovinian State Medical University, Ukraine*

The aim of the study. To study the dependence of expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and endothelial cell desquamation intensity in patients with the metabolic syndrome (MS) according to the body mass index and dependence of levels of thyroid hormones on the level of VEGF and content of desquamated endothelial cells in venous blood serum.

Methods. We have determined the level of VEGF and desquamated endothelial cells in the serum of venous blood in 68 patients with MS (48 obese and 20 non-obese patients), and indicators reflecting the metabolism of thyroid hormones namely thyroid stimulating hormone (TSH), free triiodothyronine (fT_3), free thyroxine (fT_4), thyroid-stimulating hormone/free triiodothyronine ratio (TSH/fT_3), thyroid stimulating hormone/free thyroxine ratio (TSH/fT_4), thyroid index (TI), the total thyroid index (TTI), free triiodothyronine/free thyroxine ratio (fT_3/fT_4).

Results. Expression of VEGF as well as the number of desquamated endothelial cells in venous blood serum increased significantly with enhancement of the degree of obesity. Desquamated endothelial cells correlated positively with TSH, TSH/fT_3 , TSH/fT_4 ($p < 0.05$) and negatively with thyroid index, fT_3/fT_4 ($p < 0.05$). Also we found a positive correlation between the expression of VEGF and TSH, fT_4 , TSH/fT_3 , TSH/fT_4 ($p < 0.05$) and negative with T_3 , fT_3/fT_4 and TTI ($p < 0.05$).

Conclusions. Expressoin of vascular endothelial growth factor and endothelial cell desquamation enhances with increasing of the degree of obesity, which are associated with the level of thyroid hormones metabolism and the functioning of the pituitary-thyroid axis.

Key words: vascular endothelial growth factor, endothelial cell desquamation rate, nonthyroidal illness syndrome, metabolic syndrome.

J Clin Med Kaz 2013;4(30):37-41

Автор для корреспонденции:

Абрамова Наталия Орестовна, ул. Некрасова 9/4, г.Черновцы, Украина, 58000

e-mail: nataloka84@rambler.ru

ҚАН ҚЫСЫМЫНЫҢ ЖОҒАРЫЛАУЫ МЕН СЕМІЗДІКТІҢ ҚҰРСАҚТЫҚ ТҮРІМЕН АУЫРАТЫН, ТИРЕОИДТЫ ЕМЕС ПАТОЛОГИЯСЫ БАР НАУҚАСТАР ДАҒЫ ЭНДОТЕЛИАЛДЫ ЖАСУШАЛАРДЫҢ ДЕСКВАМАЦИЯСЫНЫҢ ЕКПІНДІЛІГІ МЕН ӨСУДІҢ ҚАНТАМЫРЛЫҚ ЭНДОТЕЛИАЛДЫ ФАКТОРЫНЫҢ ЭКСПРЕССИЯСЫНЫҢ СИПАТТАМАСЫ**Абрамова Н.О., Пашковская Н.В.**Буковинский мемлекеттік медициналық университетінің
клиникалық иммунология, аллергология мен эндокринология
кафедрасы, Украина

Жұмыстың мақсаты. Зат алмасу бұзылысы бар (ЗАБ) науқастарда дене салмағы индексіне, ағзаның тиреодты қамтамасыз етуінің VEGF деңгейімен байланысына, көктамырдағы қан сарысуындағы десквамацияланған эндотелиоциттердің құрамына байланысты эндотелиалды жасушалардың десквамациясының екпінділігі мен өсудің қантамырлық эндотелиалды факторының (VEGF) экспрессиясының байланысын зерттеу.

Әдістері. ЗАБ бар 68 науқастардың (48 науқас семіздікпен, 20 семіздіксіз) көктамырындағы қан сарысуындағы десквамацияланған эндотелиоциттердің және VEGF деңгейі анықталды. Сонымен қатар, тиреодты гормондардың (ТТГ) алмасуын сипаттайтын көрсеткіштер, оның ішінде тиреотропты гормон, бос трийодтиронин (бТ_3), бос тироксин (бТ_4), тиреотропты гормон/бос трийодтиронин сәйкестігі (ТТГ/ бТ_3), тиреотропты гормон/свободный тироксин сәйкестігі (ТТГ/ бТ_4), тиреодты индекс (ТИ), жалпы тиреодты индекс (СТИ), бос трийодтиронин/бос тироксин сәйкестігі ($\text{бТ}_3/\text{бТ}_4$) анықталды.

Нәтижесі. Семіздіктің деңгейі артуымен көктамырдағы қан сарысуындағы десквамацияланған эндотелиоциттердің және VEGF деңгейінің статистикалық маңызды жоғарылауы байқалды. Біз десквамацияланған эндотелиоциттердің саны мен ТТГ, ТТГ/ бТ_3 , ТТГ/ бТ_4 арасында оң корреляциялық байланыс ($p < 0,05$) пен ТИ, $\text{бТ}_3/\text{бТ}_4$ арасында теріс корреляциялық байланыс ($p < 0,05$) анықтадық. Сонымен бірге, VEGF экспрессиясы мен ТТГ, бТ_4 , ТТГ/ бТ_3 , ТТГ/ бТ_4 арасында оң корреляциялық байланыс ($p < 0,05$) және бТ_3 , $\text{бТ}_3/\text{бТ}_4$ және СТИ арасында теріс корреляциялық байланыс ($p < 0,05$) анықталды.

Қорытынды. Семіздік дамыған сайын ағзаның тиреодты гормондармен қамтамасыз ету деңгейімен және гипотифиз-қалқанша без осінің қызметімен байланысты өсудің қантамырлық эндотелиалды факторының экспрессиясы мен эндотелиалды жасушалардың десквамациясы жоғарылады.

Маңызды сөздер: өсудің қантамырлық эндотелиалды факторы, эндотелиалды жасушалардың десквамациясының екпінділігі, тиреодты емес патология синдромы, метаболикалық синдром.

ХАРАКТЕРИСТИКА ЭКСПРЕССИИ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА И ИНТЕНСИВНОСТИ ДЕСКВАМАЦИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ НЕТИРЕОИДНОЙ ПАТОЛОГИИ НА ФОНЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И АБДОМИНАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ**Абрамова Н.О., Пашковская Н.В.**Кафедра клинической иммунологии, аллергологии и эндокринологии
Буковинский государственный медицинский университет, Украина

Цель исследования. Изучить зависимость экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и интенсивности десквамации эндотелиальных клеток у пациентов с метаболическим синдромом (МС) в зависимости от индекса массы тела и зависимость тиреодного обеспечения организма от уровня VEGF и содержания десквамированных эндотелиоцитов в сыворотке венозной крови.

Методы. Определен уровень VEGF и десквамированных эндотелиоцитов в сыворотке венозной крови у 68 пациентов с МС (48 больных с ожирением и 20 больных без ожирения), а также показатели отражающие метаболизм тиреодных гормонов, а именно тиреотропный гормон (ТТГ), свободный трийодтиронин (сТ_3), свободный тироксин (сТ_4), соотношение тиреотропный гормон/свободный трийодтиронин (ТТГ/ сТ_3), соотношение тиреотропный гормон/свободный тироксин (ТТГ/ сТ_4), тиреодный индекс (ТИ), суммарный тиреодный индекс (СТИ), соотношение свободный трийодтиронин/свободный тироксин ($\text{сТ}_3/\text{сТ}_4$).

Результаты. Отмечено статистически значимое увеличение экспрессии VEGF и количества десквамированных эндотелиоцитов в сыворотке венозной крови с ростом степени ожирения. Нами получены положительные корреляционные связи между количеством десквамированных эндотелиоцитов и ТТГ, ТТГ/ сТ_3 , ТТГ/ сТ_4 ($p < 0,05$) и отрицательные корреляционные связи с ТИ, $\text{сТ}_3/\text{сТ}_4$ ($p < 0,05$). Также выявлены положительные корреляционные связи между экспрессией VEGF и ТТГ, сТ_4 , ТТГ/ сТ_3 , ТТГ/ сТ_4 ($p < 0,05$) и отрицательные с сТ_3 , $\text{сТ}_3/\text{сТ}_4$ и СТИ ($p < 0,05$).

Выводы. С возрастанием степени ожирения возрастает экспрессия сосудистого эндотелиального фактора роста и десквамация эндотелиальных клеток, которые связаны с уровнем обеспеченности организма тиреодными гормонами и функционированием оси гипотифиз-щитовидная железа.

Ключевые слова: сосудистый эндотелиальный фактор роста, интенсивность десквамации эндотелиальных клеток, синдром нетиреодной патологии, метаболический синдром.

ВВЕДЕНИЕ

Около четверти взрослого населения планеты поражены метаболическим синдромом (МС), комплексом патологических состояний, которые являются факторами риска развития сердечно-сосудистой патологии: сахарного диабета и предиабета, абдоминального ожирения, гиперлипидемии и артериальной гипертензии. У пациентов с МС в три раза выше риск развития сосудистых катастроф в виде инфаркта миокарда или инсульта [9].

Общим для этих компонентов является поражение эндотелия, который выполняет барьерную функцию, участвует в регуляции сосудистого тонуса, системы гемостаза, иммунного ответа и ангиогенезе [6]. Вследствие различных патологических процессов происходит перестройка сосудистой стенки, нарушение

функции и десквамация эндотелия. Некоторыми исследователями выявлен рост интенсивности десквамации эндотелиоцитов у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа по сравнению с группой здоровых лиц, которая положительно коррелировала с длительностью заболевания [2].

Одним из факторов дисфункции эндотелия является VEGF. VEGF является цитокинов, экспрессия которого возрастает при гипоксии, гипергликемии, он активируется в ответ на гиперпродукции провоспалительных цитокинов [5,10]. Отмечено значительное увеличение продукции VEGF активированными макрофагами, эндотелиальными клетками и гладкими мышцами сосудистой стенки. Процесс прогрессирования атеросклеротического поражения сосудистой стенки связан

с повреждением эндотелия, угнетением пролиферации гладких миоцитов, миграцией моноцитов в субэндотелиальное пространство. Выделение VEGF облегчает процесс миграции моноцитов с последующей трансформацией в макрофаги, а затем пенистые клетки с образованием атеросклеротической бляшки. Кроме того, под влиянием VEGF происходит продукция *vasa vasorum*, ведь он стимулирует экспрессию матричной металлопротеиназы, что вызывает растворение экстрацеллюлярного матрикса и миграцию эндотелия в коллагеновый гель с образованием эндотелиальных трубок. Неоваскуляризация сосудов способствует питанию и росту бляшки с последующим ее разрывом и развитием сосудистых осложнений [7].

В последнее время возрос интерес ученых к проблеме нарушенного тиреоидного гомеостаза на фоне

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить зависимость экспрессии VEGF и интенсивности десквамации эндотелиальных клеток у пациентов с метаболическим синдромом от индекса

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 68 пациентов с МС (48 больных с ожирением и 20 больных без ожирения), которые находились на стационарном лечении в Черновицком областном эндокринологическом центре и Черновицком областном госпитале инвалидов Отечественной войны и 20 практически здоровых лиц, составивших контрольную группу.

Больные были разделены на группы следующим образом: I - я группа - 21 пациент с МС с индексом массы тела в пределах 25-29 кг/м², II - я группа - 16 больных МС с индексом массы тела в пределах 30-34 кг/м², III - я группа - 11 больных МС с индексом массы тела более 35 кг/м², IV - 20 больных МС с индексом массы тела ниже 25 кг/м², контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц.

Диагноз МС устанавливался согласно критериям Всемирной федерации сахарного диабета (IDF), на основании антропометрических и клинических лабораторных методов исследования [3]. Степень ожирения определялся с помощью индекса массы тела (ИМТ), для диагностики типа ожирения рассчитывалось соотношение окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установлено достоверное возрастание экспрессии VEGF в группе лиц с ИМТ > 35 кг/м² по сравнению с группами лиц с ИМТ в пределах 25-29 кг/м², ИМТ в пределах 30-34 кг/м², с лицами с ИМТ < 25 кг/м² и с группой здоровых лиц на 58,4 %, 38,8 %, и в 1,9 и в 3,4 раза соответственно ($p < 0,05$) (таблица 1). У лиц с ИМТ в

хронической сопутствующей патологии. Около 80 % тиреоидных гормонов образуются на периферии с помощью ферментов дейодиназ. Нарушение этого процесса получило название синдром нетиреоидной патологии (СНТП), или синдром низкого Т₃, что встречается у 70 % госпитализированных пациентов. Сывороточный уровень Т₃ может колебаться от низких до нормальных, в среднем на 40% ниже нормальные значения [13]. Также для этого синдрома характерно увеличение обратного трийодтиронина (rТ₃), нормальный или повышенный уровень Т₄ на фоне нормального уровня тиреотропного гормона (ТТГ) [11, 12].

Как эндотелиальная дисфункция, так и СНТП возникают на фоне повышенной продукции цитокинов, однако до сих пор неизученной остается роль эндотелиальной дисфункции в развитии СНТП.

массы тела и связь тиреоидного обеспечения организма от уровня VEGF и содержания десквамированных эндотелиоцитов в сыворотке венозной крови.

Для изучения особенностей тиреоидного гомеостаза нами определялись уровни тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (сТ₄) и свободного трийодтиронина (сТ₃). Для изучения функционального состояния системы гипофиз - щитовидная железа вычисляли коэффициенты сТ₃/сТ₄, ТТГ/сТ₄, ТТГ/сТ₃, тиреоидных индекс (ТИ) [Кандор В.И., 1996]. Периферическое активность тиреоидных гормонов оценивали с помощью суммарного тиреоидного индекса (СТИ) [Старкова Н.Т., 1991]. Наличие аутоиммунных заболеваний ЩЖ диагностировали по содержанию в сыворотке крови антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) и антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ).

Уровень сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) устанавливали иммуноферментным методом с помощью набора фирмы «Вектор-Бест». Количество циркулирующих в крови десквамированных эндотелиоцитов подсчитывали методом Hladovec J. в модификации Петрищева Н.Н. и соавторов [4].

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием t-критерия Стьюдента и коэффициента ранговой корреляции Пирсона с помощью программного комплекса Statistica 6.0 for Windows.

пределах 25-29 кг/м² выявлен рост VEGF по сравнению с лицами с ИМТ < 25 кг/м² и с группой здоровых лиц в 1,4 и 2,5 раза соответственно ($p < 0,05$). Уровень VEGF был выше в группах с ИМТ в пределах 25-29 кг/м² и ИМТ < 25 кг/м² по сравнению с группой здоровых лиц в 2,2 и 1,8 раза соответственно ($p < 0,05$).

Таблица 1 Характеристика содержания сосудистого эндотелиального фактора роста и количества десквамированных эндотелиоцитов у пациентов с метаболическим синдромом в зависимости от степени ожирения

Показатели	Группа I ИМТ 25-29 кг/м ² n=21	Группа II ИМТ 30-34 кг/м ² n=16	Группа III ИМТ > 35 кг/м ² n=11	Группа IV ИМТ < 25 кг/м ² n=20	Группа контроля n=20
VEGF, пг/мл	159,2±35,4 ***/*	181,8±25,6 **/**/*	252,3±32,6 **/*	135,2±18,5 *	76,6±12,7
Содержание эндотелиальных клеток (x10 ⁴ /л)	15,9±1,56 ***/*	18,3±2,17 *	23,1±1,95 **/*	11,0±0,76 *	3,0±0,42

Примечания:

* - P < 0,05 по отношению к группе здоровых лиц.

** - P < 0,05 по отношению к группе лиц с ИМТ < 25 кг/м².

*** - P < 0,05 по отношению к группе лиц с ИМТ > 35 кг/м².

Также выявлено достоверное увеличение количества циркулирующих в крови эндотелиоцитов в группе лиц с ИМТ > 35 кг/м² по сравнению с группами лиц с ИМТ в пределах 25-29 кг/м², ИМТ < 25 кг/м² и с группой здоровых лиц в 1,5, 2,1 и 7,7 раза соответственно (p < 0,05). В группах с ИМТ в пределах 25-29 кг/м² и ИМТ < 25 кг/м² количество циркулирующих эндотелиоцитов оказалась выше по сравнению с группой здоровых лиц в 5,3 и 3,7 раза соответственно (p < 0,05).

В предыдущих исследованиях нами установлено развитие СНТП у пациентов с МС, которое проявляется снижением уровня сТ₃, ростом уровня сТ₄, снижением

коэффициента сТ₃/сТ₄, снижением СТИ у пациентов с МС. При этом получен рост уровня ТТГ у таких пациентов по сравнению с группой здоровых лиц, однако с увеличением степени ожирения его уровень снижается. Такое снижение ТТГ свидетельствует о том, что данный показатель не может быть надежным индикатором состояния тиреоидного обеспечения организма на фоне избыточной массы тела [1].

Для установления зависимости обмена тиреоидных гормонов от маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с МС проведен корреляционный анализ (таблица 2).

Таблица 2 Коэффициенты корреляции между показателями обмена тиреоидных гормонов и уровнем VEGF и содержанием эндотелиальных клеток

Показники	VEGF, пг/мл	Содержание эндотелиальных клеток (10 ⁴ /л)
ТТГ	0,513*	0,445*
сТ ₄	0,465*	0,117
сТ ₃	-0,367*	-0,142
сТ ₃ /сТ ₄	-0,418*	-0,479*
ТТГ/сТ ₃	0,428*	0,423*
ТТГ/сТ ₄	0,542*	0,417*
ТИ	-0,245	-0,458*
СТИ	-0,349*	0,128
АТ-ТГ	0,124	0,012
АТ-ТПО	0,105	0,078

Примечания: * - p < 0,05 - достоверные связи.

Нами выявлены положительные корреляционные связи между количеством десквамированных эндотелиоцитов и ТТГ, ТТГ/сТ₃, ТТГ/сТ₄ (p < 0,05) и негативные корреляционные связи с ТИ, сТ₃/сТ₄

(p < 0,05). Также нами получены положительные корреляционные связи между экспрессией VEGF и ТТГ, сТ₄, ТТГ/сТ₃, ТТГ/сТ₄ (p < 0,05) и отрицательные с сТ₃, сТ₃/сТ₄, СТИ (p < 0,05).

ОБСУЖДЕНИЕ

Наши результаты совпадают с данными других авторов, которые обнаружили, что VEGF положительно

коррелирует с ИМТ. Это связано с тем, что у тучных пациентов продукция VEGF происходит в ответ на сти-

муляцию выделения цитокинов лептином. Интересно, что инсулин уменьшает продукцию VEGF путем подавления продукции NF - κ B, который является модулятором его экспрессии. Однако на фоне инсулинорезистентности (ИР) этот процесс нарушается и возрастает интенсивность синтеза VEGF [7]. Кроме того, гиперинсулинемия на фоне ИР активирует фактор стимулирующий гипоксию 1 (Hypoxia - inducible factor 1) - наиболее мощный стимулятор секреции VEGF [7,8].

Так, у пациентов с ростом ИМТ происходит усиление десквамации эндотелиальных клеток. Наши данные совпадают с данными литературы, ИМТ положительно коррелирует с количеством циркулирующих в крови эндотелиоцитов [12]. Такое повреждение

эндотелиоцитов очевидно вызвано ростом экспрессии цитокинов у данных пациентов, что связано с ИР и гиперпродукцией лептина. У лиц из группы контроля также происходила незначительная десквамация эндотелиоцитов, которая предположительно отображает процесс очистки интимы от омертвевших клеток [2].

Полученные в результате корреляционного анализа данные свидетельствуют об углублении нарушения периферической конверсии тиреоидных гормонов и нарушения в системе гипотиз-щитовидная железа на фоне эндотелиальной дисфункции, характерной для СНТП. Поэтому данные показатели можно использовать для прогнозирования развития СНТП у больных МС.

ВЫВОДЫ

1. У больных с метаболическим синдромом происходит достоверное увеличение экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста и количества десквамированных эндотелиоцитов в сыворотке венозной крови с ростом степени ожирения.

2. Полученные корреляционные связи между по-

казателями обмена тиреоидных гормонов и содержанием сосудистого эндотелиального фактора роста и количеством десквамированных эндотелиальных клеток, указывает на зависимость эндотелиальной дисфункции от показателей тиреоидного гомеостаза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамова Н.О. Особливості показників тиреоїдного гомеостазу у хворих на метаболічний синдром залежно від індексу маси тіла // Клінічна та експериментальна патологія.-2012.- №2(40).-С. 4–7.
2. Андреева Н.В. Особенности патогенеза микроангиопатий у больных сахарным диабетом 2 типа разного возраста // Русский медицинский журнал.-2006.-14 (6).-С.470–471.
3. Эриванцева Т.Н., Олимпиева С.П., Чазова И.Е. [и др.]. Метод установления наличия метаболического синдрома у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением //Терапевт. арх. 2006.- 4.-С.9–15.
4. Петрищев Н.Н., Беркович О.А., Т.Д. Власов Т.Д. [и др.]. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток крови.-2001; №1.-С.50 – 52.
5. Прасолов А.В., Князева Л.А. Сравнительная оценка эффективности влияния терапии ивабрадином и биспрололом на уровень содержания в с-реактивного белка и ростовых факторов в сыворотке крови у больных стабильной стенокардией //Успехи современного естествознания. -2011.-№9 (2).-С. 283–286.
6. Шышкин А.Н., Лындина М.Л. Эндотелиальная дисфункция, метаболический синдром и микроальбуминурия // Нефрология. -2009.-№ 13 (3).-С. 24 – 32.
7. Dandona P., Aljada A., Chaudhuri A. [et al.]. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation*. 2005; 111: 1448 –1454.
8. García de la Torre N., Rubio M.A., Bordiú E. [et al.]. Effects of weight loss after bariatric surgery for morbid obesity on vascular endothelial growth factor-A, adipocytokines, and insulin . *J. Clin Endocrinol. Metab.* 2008; 93 (11):4276 – 4281.
9. Garg R., Chaudhuri A., Munshcauer F. [et al.]. Hyperglycemia, insulin and acute ischemic stroke: A mechanistic justification for a trial of insulin infusion therapy. *Stroke*. 2006; 37: 267 – 273.
10. Loebig M., Klement J., Schmoller A. [et al.]. Evidence for a relationship between VEGF and BMI independent of insulin sensitivity by glucose clamp procedure in a homogenous group healthy young men. *PLoS One*. 2010; № 5(9): <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20830305>.
11. Myers Adler S., Wartofsky L. The Nonthyroidal Illness Syndrome. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2007; 36 (3): 657 – 672.
12. Pashkovska N.V., Olenovich O.A. Role of immune response cytokine regulation disorders in the development of endothelial dysfunction in diabetes mellitus type 2. *Pharmacologyonline*. 2011; 2: 1224 – 1229.
13. Sattar A., Asif N., Dawood M. M. [et al.]. Euthyroid Sick Syndrome (Review Article. *JPMA (Journal Of Pakistan Medical Association)*. 2003; 53 (6): 45 – 57.