



ISSN 1310-8131

Том IX / Volume IX

Книжка 1 / Number 1, 2004

# ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGIA

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

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

**Гл. редактор:** Боян Лозанов  
**Научен секретар:** Филип Куманов

**Editor-in-Chief:** Bojan Lozanov (Sofia)  
**Scientific Secretary:** Philip Kumanov (Sofia)

**Редакционна колегия:**

А.-М. Борисова, Г. Дашев, С. Захариева,  
Г. Кирилов, Л. Коева, Д. Коев,  
К. Коприварова, Ив. Мендизов,  
М. Протич, Вл. Христов, Ив. Цилинков

**Editorial Board:**

А.-М. Borissova (Sofia), V. Christov (Sofia),  
G. Dachev (Sofia), G. Kirilov (Sofia), L. Koeva (Varna),  
D. Koev (Sofia), K. Koprivarova (Sofia),  
I. Mendizov (Sofia), M. Protich (Sofia),  
I. Tzinlikov (Pleven), S. Zakharieva (Sofia)

**Редакционен съвет:**

П. Ангелова-Гатева, Б. Василева,  
Л. Дянков, Г. Кирилов, Ал. Александров,  
М. Андреева, Н. Овчарова, Т. Сечанов,  
С. Симеонов

**Advisory Board:**

P. Angelova-Gateva (Sofia), G. Kirilov (Sofia),  
Al. Alexandrov (Sofia), M. Andreeva (Sofia),  
L. Diankov (Sofia), N. Ovcharova (Sofia),  
T. Sechanov (Sofia), S. Simeonov (Plovdiv),  
B. Vasileva (Sofia)

**Международен научен съвет:**

М. Бергер (Дюселдорф), М. Богоев (Скопие),  
А. Булатов (Москва), Ф. Деланж (Брюксел),  
Г. Ердоган (Анкара), К. Жафиол (Монпелие),  
Е. Збранка (Яш), А. Изидори (Рим),  
С. Имамоглу (Бурса), Б. Каранфилски (Скопие),  
П. Кендъл-Тейлър (Нюкасъл на Тайн),  
Х. Кийн (Лондон), М. Кокулеско (Букурещ),  
Г. Красас (Солун), Д. А. Кутрас (Атина),  
Дж. Лазарус (Кардиф), Е. Нишлаг (Мюнстер),  
А. Пинчера (Пиза), С. Рефетоф (Чикаго),  
М. Серрано Риос (Мадрид),  
Й. Фьовени (Будапеща)

**International Scientific Board:**

M. Berger (Düsseldorf), M. Bogoev (Skopie),  
A. Bulatov (Moscow), M. Coculescu (Bucharest),  
F. Delange (Brussels), G. Erdogan (Ankara),  
J. Fovenyi (Budapest), S. Imamoglu (Bursa),  
A. Isidori (Rome), C. Jaffiol (Monpellier),  
B. Karanfilski (Scopie), H. Keen (London),  
P. Kendall-Taylor (Newcastle upon Tyne),  
D. A. Koutras (Athens), G. Krassas (Thessaloniki),  
J. H. Lazarus (Cardiff), E. Nieschlag (Münster),  
A. Pinchera (Pisa), S. Refetoff (Chicago),  
M. Serrano Rios (Madrid), E. Zbranca (Jasi)

Списанието се индексира от:

- ExtraMed (London)
- Elsevier Science (Amsterdam)
- Raymon Mulford Library (Ohio)
- Bulgarian Citation Index

ISSN 1310-8131

Списание

# ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

том IX, книжка 1, 2004

## Съдържание

### Обзори

*Здравко Каменов, Мария Тодорова, Владимир Христов, Юлия Петрова*

Субклиничен хипотиреозидизъм ..... 4

*Анна-Мария Борисова*

Мониторирание на остеопорозата чрез костните маркери ..... 16

*Драгомир Коев*

Адипонектин и новият метаболитен регулатор в семейството на Адипоцита ..... 22

### Оригинални статии

*А-М. Борисова, Р. Ковачева, Б.Р. Иванова, А. Сарафова*

*А. Шинков, Р. Иванова, Б. Лозанов*

Хиперпаратиреозидизъм – 7-годишен ретроспективен анализ на специализирана клиника по тиреоидни и метаболитни костни заболявания ..... 33

*Р. Ковачева, Р.С. Иванова, Р.Б. Иванова, Н. Кънев, А. Сарафова, А-М. Борисова*

Диагностична стойност на ехографията, тънкоиглената биопсия под ехографски контрол и цитологичното изследване за ранна диагноза на папиларния карцином на щитовидната жлеза ..... 42

*Р. Иванова, Н. Кънев, П. Каранова, Р. Ковачева, Р. Б. Иванова, М. Генова*

Клинико- морфологични белези на три случая с първичен лимфом на щитовидната жлеза ..... 49

Указания за авторите ..... 56

Адрес на редакционната колегия: Специализирана болница за активно лечение по ендокринология, нефрология и геронтология „Акад. Иван Пенчев“  
ул. “Д. Груев” №6, 1303 София; тел. (0359) (02) 987 7201; факс (0359) (02) 874 145  
Проф. Б. Лозанов – главен редактор, доц. Ф. Куманов – научен секретар  
<http://www.medicalnet-bg.org>

Journal  
**ENDOCRINOLOGIA**

volume IX, number 1, 2004

**Contents**

**Reviews**

**Zdravko Kamenov, Maria Todorova, Vladimir Christov, Julia Petrova**  
Subclinical Hypothyroidism ..... 4

**Anna-Maria Borissova**  
Osteoporosis Monitoring Through Bone Markers ..... 16

**Dragomir Koev**  
Adiponectin – a new Metabolic Regulator in the Adipocyte Family ..... 22

**Original article**

**A-M. Borissova, R. Kovatcheva, R.B. Ivanova, A. Sarafova,  
A. Shinkov, R. Ivanova, B. Lozanov**  
Hyperparathyroidism – a 7-year Retrospective Analysis at the Specialized Clinic of Thyroid and Disorders of the Mineral Bone Metabolism ..... 33

**R. Kovatcheva, R.S. Ivanova, R.B. Ivanova, N. Kanev, A. Sarafova, A-M. Borissova**  
Diagnostic value of echography, ultrasound-guided fine-needle biopsy and cytology in the early diagnosis of papillary thyroid cancer ..... 42

**R. Ivanova, N. Kanev, P. Karanova, R. Kovacheva, R. B. Ivanova, M. Genova**  
Clinical and morphological features of three cases with primary thyroid lymphoma ..... 49

**Instructions to Authors** ..... 56

**Editorial Board: Clinical Center of Endocrinology and Gerontology**  
6, D. Gruev Str., 1303 Sofia, Bulgaria; Tel (0359) (02) 987 7201; Fax (0359) (02) 874 145  
Prof. B. Lozanov, Editor-in-chief; Assoc. Prof. Ph. Kumanov, Scientific Secretary  
<http://www.medicalnet-bg.org>

## Субклиничен хипотиреозизъм

Здравко Каменов, Мария Тодорова\*, Владимир Христов, Юлия Петрова\*\*

Клиника по Ендокринология, Александровска болница, МУ – София

\*Катедра по Патолофизиология, МУ – София

\*\*Катедра по Неврология, МУ – София

## Subclinical Hypothyroidism

Zdravko Kamenov, Maria Todorova\*, Vladimir Christov, Julia Petrova\*\*

Clinic of Endocrinology, Alexandrovska Hosp., Medical University, Sofia

\*Department of Pathophysiology, Medical University, Sofia

\*\*Department of Neurology, Medical University, Sofia

### Резюме

Субклиничният хипотиреозизъм (СХ) е състояние, което се характеризира с повишено серумно ниво на ТСХ при нормални свободни фракции на тиреоидните хормони и липса на изявена клинична симптоматика. Касае се за лабораторна диагноза, която се поставя след поне две изследвания в различни дни. По-чест е при жените (3-13%) и се увеличава с възрастта. Причините за СХ включват тиреоидита на Хашимото, проведено радикално лечение или неадекватна субституираща терапия. Еволюира в клиничен хипотиреозизъм (КХ) с темп 4-8% годишно. Неблагоприятен прогностичен признак е титърът на анти тиреоидните антитела. Не всяко увеличение на ТСХ следва да се интерпретира като СХ. Разгледани са ефектите на СХ в сърдечно-съдовата и нервната система. СХ се свързва с левокамерна диастолна дисфункция при покой, систолна дисфункция при физическо натоварване, акцелерирана атерогенеза, повишен риск от миокарден инфаркт. Ефектът на СХ върху ССС се мултиплицира от други фундаментални рискови фактори като инсулинова резистентност, предразположеност към дислипид-

### Abstract

Subclinical hypothyroidism (SH) is a state of elevated serum levels of TSH and normal free fractions of thyroid hormones and absence of overt clinical symptoms. SH is a laboratory diagnosis that is made after at least two different laboratory determinations. It is found more often in women (3-13%) and increases with age. The etiology of SH includes Hashimoto's thyroiditis, after radical treatment state or inappropriate substitution therapy. It evolves into clinical hypothyroidism (CH) at a rate of 4-8% annually. The high titer of antithyroid antibodies is an unfavorable prognostic sign. Not every increase of TSH should be interpreted as SH. The effects of SH on the cardiovascular and nervous system are considered. SH is associated with left ventricular diastolic dysfunction at rest, systolic dysfunction at physical stress, accelerated atherogenesis, increased risk of myocardial infarction. The effect of SH on the cardiovascular system is multiplied by other basic risk factors as insulin resistance, predisposition to dyslipidemia, etc. The evolution to the pathogenic constellation of clinical hypothyroidism is gradual. In cases with

---

демия и т.н. Преходът към патогенетичната констелация на КХ е плавен.

При случаите с по-високи изходни нива на ТСХ (> 10 mU/L), които са индикация за лечение, резултатите от приложението на ЛТ4 са положителни. При по-ниските нива решението за терапевтична намеса следва се вземе въз основа на оценка на общия сърдечносъдов риск при конкретния пациент, тъй като все още липсват достатъчно убедителни данни от големи мултицентрови рандомизирани проучвания за ползата от такова лечение и съпоставката ѝ с необходимостта клинично здрави хора да следят системно хормоналните си нива и да приемат цял живот таблетки. СХ води до промени в НС. Те са клинично трудно доловими, но следва да се търсят целенасочено и могат да бъдат установени чрез подходящи въпросници или още по-точно с електрофизиологични методи. Тези промени са по-чести при постменопаузалните и възрастните жени и могат да бъдат допълнителни аргументи в полза на започване на лечение, в хода на което са обратими.

---

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** субклиничен хипотиреоидизъм, тиреоидни антитела, лечение с L-тироксин, атеросклероза, депресия.

---

### ВЪВЕДЕНИЕ

По дефиниция субклиничният хипотиреоидизъм (СХ) е състояние, което се характеризира с повишено серумно ниво на ТСХ при нормални свободни фракции на тиреоидните хормони и липса на изявена клинична симптоматика [1]. Касае се за лабораторна диагноза, за поставянето на която е необходимо ТСХ да бъде регистриран над горната граница на съответната методика за измерването му (обикновено > 4,0-5,0 mU/L), а нивата на свободните тироксин (Т4) и трийодтиронин (Т3) да са в референтните си области при поне 2 различни по време изследвания.

Интересът към това състояние е продиктуван от голямата му честота и от натрупващите се през последните години факти, че клиничната му и лабораторна "безсимптомност" вероят-

higher baseline levels of TSH (> 10 mU/L), that are indicated for treatment, the results of LT4 application are beneficial. At lower levels, the decision for treatment should be considered taking into account the total cardiovascular risk of the patient, as data from large multicenter randomized trials concerning the benefit of treatment of clinically healthy people are still inadequate. SH affects the CNS as well. The effects are discreet, but should be looked for and can be found by adequate questionnaires, and by electrophysiological methods. These alterations are more frequently found in postmenopausal and elderly women and are additional arguments for starting treatment in the course of which they are reversible.

---

**KEY WORDS:** subclinical hypothyroidism, thyroid antibodies, L-thyroxin treatment, atherosclerosis, depression.

---

но следва да бъдат преоценени. Целенасочено то търсене на фини нюанси на клинична изява и разширяването на познанията ни за сърдечносъдовите рискови фактори поставят въпроса: Трябва ли да се лекува СХ? Ситуацията е аналогична на преосмислянето в глобален здравен аспект на състояния като наднормено тегло, нарушена гликемия на гладно и нарушен въгледриатен толеранс, прехипертония, нормално и оптимално артериално налягане, микроалбуминурия, високо-нормални стойности на фибриногена и С-реактивния протеин и др.

### ЕТИЛОГИЯ

Тя е същата както при клиничния хипотиреоидизъм (КХ). Най-често се касае за хроничен тиреоидит на Хашимото с повишени титри на микрозомалните /тиреопероксидазните ан-

титела (МАТ/ТРО) и тиреоглобулиновите антитела (ТАТ). Те са характерни за автоимунните болести на щитовидната жлеза (ЩЖ), но се срещат до 20% при неимуногенните тиреоидни заболявания и рядко при здрави хора [41]. Повишени титри на антителата са установени при 54% от пациентите със СХ в едно американско [24] и при 67% от жените и 40% от мъжете в друго английско [51] проучване. Правилният подбор на популацията за определяне на референтните стойности за антителата е от съществено значение. Препоръчва се това да са мъже под 30-годишна възраст, с ТСХ между 0,5 и 2,0 mIU/ml, без гуша, без данни за тиреоидно заболяване в личната или фамилната анамнеза, както и без нетиреоидна автоимунна болест [4].

Втората по честота причина са радикалните методи за лечение при хипертиреозидизъм. Половината от пациентите с Базедова болест, третирани с радиоiod и до 2/3 от хирургично лекуваните (субтотална резекция) са със СХ [52, 49, 16].

## ЕПИДЕМИОЛОГИЯ

Наблюдават се значителни различия в регионален аспект, като нерядко за тях допринасят и методологичните особености в различните студии (таблица 1). Най-общо СХ е по-чест при жените и се увеличава с възрастта. В различните проучвания при тях честотата варира между 3 и 13%, приблизително 1/4 до 1/2 от нея при мъжете и общо 4-10% за популацията. Тези данни са съпоставими с честотата на диабета (открит + предполагаем).

Друг рисков фактор е приемът на iod като той корелира с честотата на СХ. I.Szabolcs и сътр. намират СХ в 4,2% в iodдефицитните райони и 23,9% в районите с достатъчен прием на iod, въпреки липсата на значителни различия в броя на пациентите с повишени титри на антителата. От друга страна, обаче е известна ролята на iodния дефицит за развитие на хипотиреоидизъм.

Таблица 1. Честота на СХ в различните проучвания

Table 1. SH prevalence in

Автор	Държава	Година	Брой (n)	Възраст	% жени със СХ	% мъже със СХ	Средно % със СХ
Tunbridge*	Англия	1977	2779	> 18	7,5	2,8	5,3
Sawin*	САЩ	1985	2139	> 60	13,6	5,7	10,3
Okamura*	Япония	1989	2421	> 40	6,2	3,6	5,0
Parle*	САЩ	1991	1193	> 60	11,6	3,0	7,9
Konno*	Япония	1996	4111	> 25	3,0	0,7	1,3
Bjoro*	Норвегия	2000	942	> 20	-	-	4,3
Canaris	САЩ	2000	25 862	ср. 56,0	-	-	9,0
Hak	Холандия	2000	1149	69,0 ± 7,5	10,8	-	-
Steinmetz	Франция	2000	4403	55,2 ± 6,9	3,4	-	-

\* цитирани по [18]

При 37% от пациентите с клиничен хипотиреоидизъм в хода на субституиращото лечение не се достига до нормализация на ТСХ [43]. Имайки предвид увеличаващата се честота на хипотиреоидизма с възрастта и паралелната мултиморбидност е естествено в много от тези случаи да се касае за умишлен ТСХ-толеранс с оглед на съображенията за сърдечносъдова сигурност.

## ЕВОЛЮЦИЯ НА СХ

Една от причините за проявявания интерес към СХ е доколко той предопределя развитието на КХ в перспектива. M.Vanderpump и сътр. проследяват за период от 20 години жени със СХ и повишени титри на антителата и установяват, че към КХ преминават 4,3% годишно като вероятността от преход към КХ корелира с на-

чалните стойности на ТСХ и антителата.

В друго 4-годишно проучване при пациенти над 60 години се установява преход към КХ с темп 8% годишно. И в тази студия от значение са били изходните данни на контингента. Всички пациенти с ТСХ > 20mU/L и 80% от тези с ТРО над 1:1600 са развили КХ, но никой с изходен титър под 1:1600 [40]. Предиктивната стойност на антителата може да бъде разширена с определяне на техните субкласове. Релативно увеличение на IgG4 и намаление на съотношението IgG1/IgG4 определя една по-благоприятна на прогноза на СХ [46].

Подлежащото заболяване рефлектира в прогнозата на СХ. Пациенти с аутоимунно заболяване или след радиоiod терапия, или лъчелечение имат по-голяма вероятност за развитие на КХ. За разлика от тях пациентите, оперирани не по повод на хипертиреоидизъм е по-вероятно да останат с персистиращ СХ [29]. Авторите обясняват установените леко повишени нива на ТСХ без данни за аутоимунен процес с променена биоактивност на ТСХ, повишени нива на алфа-субединицата на хормона, пренасройка на хипоталамо-хипофизната ос - намалена чувствителност на тиреотропиновите рецептори, промяна в сигналната трансдукция и др.

Приложението на тироксин при всички асимптомни млади жени с леко увеличен ТСХ (6-9 mU/L) и повишен титър на ТРО за срок от 20 години би предотвратило разгръщането на КХ при 47% от тях [25]. При преценка на инди-

кациите за употреба на тиреоидни хормони от дидактична гледна точка трябва да се уточни дали се касае за профилактика на КХ, или за лечение на СХ. Второто предполага, че СХ е болест, което трябва да бъде доказано, тъй като не следва пряко от определението му. По-нататък ще бъдат разгледани някои патофизиологични, параклинични, клинични и терапевтични съображения.

## ЕЛЕМЕНТИ ОТ ПАТОФИЗИОЛОГИЯТА НА СХ

Според общото ендокринно правило повишаването на ТСХ е признак на намалена функция на ЩЖ. „Доловила“ тенденцията към намаляване на нивата на Т4 и Т3 (които в случая са все още в норма) хипофизната жлеза (ХФ) реагира с повишена продукция на ТСХ. Логично е такъв релативен тиреоиден дефицит да изпитват и останалите тъкани, което прави уместна субституиращата терапия. В действителност циркулиращите нива на тиреоидните хормони и дори на техните свободни и биологично-активни фракции: свободен Т4 (свТ4) и свободен Т3 (свТ3), не са единственият маркер за техния биологичен ефект. Т4 се синтезира в много по-голямо количество, има по-високо серумно ниво, по-дълъг полуживот, по-голямо екстратиреоидно количество, но по-малка свободна фракция и метаболитна активност от Т3 (таблица 2).

**Таблица 2.** Основни характеристики на тиреоидните хормони (модифицирана по [15] и допълнена)

**Table 2.** Main features of thyroid hormones. (expandet after [15] )

Параметър / features	T4	T3
дневна продукция / daili production	100-130 nmol; 80-100 mcg	45-60 nmol; 30-40 mcg
произход / source	100% от ЩЖ	20% от ЩЖ 80% от периф. конверсия
серумно ниво / serum level	64-154 nmol/L; 5-12 mcg/dL	1,1-2,9 nmol/L; 70-190 ng/dL
екстратиреоидно к-во/extrathyroidal pool	1000-1300 nmol; 800-1000 mcg	68-82 nmol; 45-55 mcg
полуживот (дни) / half-life (days)	7	1
свободна фракция (%) / free fraction(%)	0,02-0,03	0,2-0,3
относителна метаболитна активност / relative metabolic activity	1	3

Явявайки се прохормон Т4 реализира ефектите си предимно чрез Т3, в който се превръща. Периферната конверсия на Т4 в Т3 се осъществява чрез дейодиране на 5' място във външния пръстен и се катализира от 2 типа дейодинази - тип I (Д1) и тип II (Д2). Те са микрозомални ензими и се различават по локализация, биохимични свойства и отговор на физиологични стимули. Черният дроб и бъбреците имат водеща дейодиназна активност и са основен източник на Т3, но почти всички останали тъкани също имат възможност за конверсия.

Д1 е пропицил – чувствителна и е преобладаващият ензим в черния дроб, бъбреците и ЩЖ.

Д2 е пропицил – нечувствителна и е характерна за мозъка, хипофизата, кожата, скелетната мускулатура, миокарда и др. [11]. Д2 е много чувствителна към нивото на субстрата си - Т4. При хипертиреозидизъм се потиска, а при хипотиреозидизъм се индуцира. Така мозъкът има защитен механизъм срещу промените в нивата на циркулиращите тиреоидни хормони. Освен това при хипотиреозидизъм се забавя и мозъчният катаболизъм на Т3 [45]. С тези хомеостатични механизми се съхранява максимално Т3 и неговият невротрофичен ефект в условията на хипотиреозидизъм. Изключение от това правило е Д2 в тиреотрофите, което ги прави много уязвими към намалените тиреоидни нива. При много фини промени на тиреоидната концентрация те реагират по-рано от другите тъкани с повишаване на секрецията на ТСХ [30]. Така лекият Т3 дефицит на тиреотрофите, маркиран с нискостепенно повишение на ТСХ не означава задължително и Т3 дефицит на останалите тъкани.

### ДИАГНОЗА НА СХ

Макар че по дефиницията диагнозата на СХ се поставя лесно, тя крие някои рискове от хипердиагностика. Установяването на повишени стойности на ТСХ може да е свързано с:

- методични проблеми при измерването;
- медикаменти (домперидон, метоклопрамид, пропранолол и др.);
- нелекувана Адисонова болест (сериозен риск

при започване на лечение само с левотироксин (ЛТ4), без предварителна субституция с глюкокортикоиди);

- реконвалесценция при тежки нетиреоидни болести (депресия на цялата ос в острия стадий);
- ТСХ – произвеждащ хипофизарен тумор (тогава и тиреоидните хормони са повишени);
- резистентност към тиреоидните хормони (също повишени тиреоидни хормони);
- намалена биологична активност на ТСХ и/или дефекти на ТСХ-рецептора.

Повишението на ТСХ най-вероятно е вследствие СХ при анамнестични данни за радиойодлечение на ЩЖ, операции на ЩЖ, лечение на неоплазии, тиреоидит на Хашимото (включително само установени повишени антитиреоидни антитела), претоварване с йод (включително контрастни средства, амиодарон и др.), наличие на гуша.

За методологични детайли по регистрацията, информативната стойност и възможните грешки при интерпретацията на тиреоидните хормони и тиреоидните автоантитела препоръчваме обзора на Г.Кирилов и Б.Лозанов.

### КЛИНИЧНИ АСПЕКТИ НА СХ

Класическото определение на СХ се базира на неговата асимптомност. Редица автори я оспорват и приемат други термини като лекостепенна тиреоидна недостатъчност, компенсирани хипотиреозидизъм, намален тиреоиден резерв и др. Оценката на неблагоприятните ефекти на СХ се прави, от една страна, по клиничните и лабораторни промени, а от друга, по ефекта от приложението на тиреоидни хормони – по правило левотироксин (ЛТ4). По аналогия с КХ сърдечно-съдовата (ССС) и нервната система (НС) се разглеждат като основни таргетни системи. В по-ранните разработки данните от изследвания на ССС варират от изразени промени като при разгърнат хипотиреозидизъм до липса на различие от нормалната находка. Фракцията на изтласкване на лявата камера при покой и при умерено физическо натоварване не се променя, но намалява при значително натоварване, както и миокардният контрактилитет [19].

Tseng и сътр. не намират разлика в изоволуметричното контрактилно време, периодът преди изтласкването и неговото отношение към времето за изтласкване от лявата камера при СХ в сравнение с индивиди с нормален ТСХ. Бързото развитие на кардиологичната диагностика през последните години даде възможност за много по-прецизно изследване, включително и морфологично. В. Biondi и сътр. изследват 26 млади пациенти (средна възраст  $36 \pm 12$  г.) със СХ. Не се установява разлика в артериалното налягане и сърдечната честота на контролната група, съпоставима по възраст, пол и телесна повърхност. С Доплер-ехокардиографско изследване не се намира разлика в ултразвуковата характеристика на лявата камера, а систолната функция при СХ е намалена несигнификантно. Значими промени се установяват по отношение на диастолната функция: удължаване на изоволуметричното релаксационно време, увеличаване на А-вълната и намаляване на съотношението на скоростите на ранния диастолен/късния диастолен митрален кръвоток. В подгрупа от 10 пациенти, подложени на заместително лечение (средна дневна доза 68 mcg) за срок от 6 месеца всички описани промени, както и установеното първоначално повишено периферно съдово съпротивление, регресират и не се различават от тези на контролната група. Ранни нарушения в диастолната функция при СХ установяват G. Brenta и сътр. с радионуклидна вентрикулография и те регистрират удължаване на времето за достигане на пиковата скорост на пълнене както при физическо натоварване, така и при покой в сравнение с контролната група здрави лица. Тези промени изчезват 6 месеца след субституция с ЛТ4. F. Monzani и сътр. (2001) установяват систолна и диастолна дисфункция и структурни промени в миокарда при СХ. СХ е асоцииран с повишен риск от коронарна болест. В популационното проучване на A. Nak и сътр. се установява, че при постменопаузални жени със СХ рискът от атеросклероза на аортата е увеличен 1,7 пъти, а от миокарден инфаркт – 2,3 пъти. Добре позната е връзката между КХ и дислипидемията. При СХ промените в липидния профил са дискретни.

Сравнявайки група от 57 жени на средна възраст със СХ и контролна група R. Luboshitzky и сътр. не намират разлика в общия холестерол (ОХ), липопротеините с висока плътност (ЛПВП), триглицеридите (ТГ), съотношенията ОХ/ЛПВП и липопротеини с ниска плътност (ЛПНП)/ЛПВП. Когато обаче групите се подлагат на индивидуален анализ се установява, че честотата на жените с артериална хипертония (20%), хипертриглицеридемия (26,9%), повишено ОХ/ЛПВП (11,5%) и ЛПНП/ЛПВП (4%) е по-голяма в групата със СХ.

Анализирайки 13 студии с около 250 пациенти със СХ, M. Danese и сътр. установяват, че приложението на ЛТ4 води до намаление на ОХ с 0,2 mmol/L, което представлява 5% от изходното ниво. Редукцията на ОХ е пропорционална на степента на увеличение, установено преди лечението. Това подсказва, че други фактори могат да променят чувствителността на ОХ и ЛПНП към ЛТ4 въздействието. Такъв фактор може да бъде инсулиновата резистентност. Колкото по-изразена е тя, толкова по-добра корелация се намира между ТСХ и ОХ [3].

Липопротеин (а) (Лп(а)) е по-слабо проучен при СХ. T. Tzotzas и сътр. изследват липидните параметри: Лп(а), ОХ, ТГ, ЛПВП, ЛПНП, аполипопротеини А1 и В при 23 жени със СХ на средна възраст 50,1 г. Авторите не намират сигнификантна разлика по нито един от тези параметри както преди, така и след 4-месечно лечение с нормализиране на ТСХ в сравнение с контролната група с нормален ТСХ. За разлика от тях при друга изследвана група от 24 пациенти (17 жени и 7 мъже) с КХ на средна възраст 54 г. същият екип установяват значимо по-високи Лп(а), ОХ, ЛПНП и аполипопротеин В, които намаляват в хода на лечението. Редукцията на Лп(а) в тази група е средно с 14,56% (25,29% при мъжете и 10,34% при жените). H. Milionis и сътр. намират повишени нива, но не установяват корелационна зависимост между Лп(а) и ТСХ, каквато като правило се намира при другите СС рискови фактори. Лечението с ЛТ4 е довело до намаление на Лп(а).

Повечето студии, поставили си за цел да определят честотата на липидните нарушения

при СХ и ефекта от приложението на ЛТ4 са малки, неконтролирани и със значителни вариации в критериите за включване. Актуален метаанализ на шест рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания показва, че СХ може потенциално да допринесе за реализирането на проатерогенен липиден профил, като този ефект корелира с нивото на ТСХ. Заместването с ЛТ4 намалява ОХ и ЛПНП, но не и ТГ. Ефектът върху ЛПВП, Лп(а) и аполипопротеини А1 и В предстои да бъде прецизиран в по-големи проучвания [26]. Полза от започване на лечението биха имали следните по-рискови групи: с висок ТСХ ( $> 10$  mU/L); с налични хипотиреоидни симптоми; с изразена дислипидемия; с фамилна анамнеза за КХ [20].

С-реактивният протеин (CRP) е неспецифичен възпалителен маркер, чието леко увеличение (дори и във високо-нормалната област) се установява при атеросклерозата, в чиято патогенеза възпалението има ключово място. CRP е доказан както рисков параметър, така и патогенетичен агент в СС патология. Нивото му е увеличено при СХ, но приложението на ЛТ4 няма доказан благоприятен ефект върху него [9].

Хомоцистеинът (ХЦ) е независим рисков фактор за ускоряване на атеросклеротичния процес. Нивата на ХЦ са увеличени при КХ и се нормализират при заместително лечение. При СХ обаче не беше показано увеличение на ХЦ при пациенти над 65-годишна възраст [31]. Същите автори стратифицират пациентите със СХ в две групи според нивото на ТСХ и установяват по-висока от обичайната честота на коронарната болест само при групата с ТСХ  $> 10$  mE/L. Неувеличени нива на ХЦ намират и други автори [13,9].

Ендотелната дисфункция и промените в локалния пресорно/депресорен баланс се смятат за ранен и основен патогенетичен механизъм в развитието на ССЗ. С помощта на плетизмография на предмишницата S.Taddei и сътр. изследват отговора на ендотела към различни вазоактивни вещества. Според липидограмата те разделят групата си със СХ на две и установяват наличие на ендотелна дисфункция с намаление на реакцията към дилататори и продукцията на NO независимо от липидния профил.

Приложението на ЛТ4 с нормализиране на ТСХ за срок от 6 месеца коригира променената ендотелна функция.

Постменопаузалният период се характеризира със съществена пренастройка на женската ендокринна система включително и на щитовидната ос. В едно проучване при постменопаузални жени клинично проявено тиреоидно заболяване са имали 2,4%, а субклинично състояние - 23,2% като от тях 73,8% са били със СХ, а 26,2% със субклиничен хипертиреоидизъм. СХ би допринесъл за допълнително увеличение на атерогенния риск, и без това значително повишен на базата на естрогенния дефицит. От тези съображения авторите предлагат рутинен скрининг за СХ и активното му лечение при постменопаузални жени [44].

Влиянието на хормоналния дефицит в ЦНС при КХ е добре проучено. С изключение на вродените и запуснатите случаи КХ се разглежда като честа причина за обратима деменция. В тази насока постепенно се натрупват данни и за СХ. Редица проучвания установяват повишена честота на СХ при пациенти с депресия или биполярни афективни разстройства. Те обаче следва да бъдат приемани предпазливо поради присъщите им редица методологични проблеми: съпровождаща литиева терапия, неадекватни контролни групи, включване на пациенти с нормален ТСХ на базата на получен повишен отговор на ХФ при стимулация с тиротропин, освобождаващ хормон и/или позитивен титър на МАТ. Така в едно проучване върху 583 перименопаузални жени на възраст 47-54 г. се определя тиреоидния баланс (Св.Т4 и ТСХ), титърът на ТРО (норма  $< 100$  U/ml) и депресивността (Edinburgh Depression Scale). СХ се открива при 4%, а повишени титри  $> 100$  U/ml - при 10% от жените. Авторите достигат до заключението, че нито постменопаузалното състояние, нито функционалния статус на ЩЖ (включително и КХ) имат отношение към депресивността. Жените с увеличени титри обаче са имали 3 пъти по-голяма вероятност за развитие на депресия. Авторите не предлагат обяснение за тази зависимост [42]. Неотдавна J.Chong и съвт., въз основа на сериозен анализ на докладвани в литературата случаи, идентифицират

85 пациенти (69 жени и 16 мъже) с тиреоидит на Хашимото и енцефалопатия, необяснима с друга неврологична генеза. Клиничните изяви включват гърчове, симптоми като при инсулт, психози, повишение на белтъка в цереброспиналната течност и абнормно ЕЕГ в различни комбинации. Най-голям е бил броят на пациентите със СХ (35%), а останалите са били с хипер- или хипотиреоидизъм. Екипът на проучването смята, че комбинацията от енцефалопатия, повишени титри на антителата и добър терапевтичен ефект от кортикостероиди (96% са се подобрили по отношение на неврологичната симптоматика) не е случайна. Авторите наричат състоянието Хашимото-енцефалопатия, а антителата приемат не за патогенетичен фактор, а по-скоро за по-комплексен имунологичен маркер.

Независимо от всички методологични проблеми може да се обобщава, че СХ има отношение към изявата или протичането на някои психични заболявания. Особено уязвима в това отношение е напредналата възраст, когато оста хипоталамус-ХФ-ЩЖ загубва своята пластичност и зачестяват както депресивните състояния, така и СХ. Той е предразполагащ фактор за депресия, когнитивни нарушения и деменция [22,14]. Пациентите с депресия и СХ имат по-често асоциирано паническо разстройство и по-слаб отговор на антидепресанти, отколкото еутиреоидните депресивни пациенти [28]. Между пациентките с гуша, тези със СХ имат по-висока честота на безпокойство, соматични оплаквания, признаци на депресия, хистерия и абнормни психометрични тестове в сравнение с еутиреоидните. Тези оплаквания значително са намалели в хода на субституиращото лечение [37].

Най-ранните промени в психичните функции при СХ могат да бъдат регистрирани с чувствителни електрофизиологични методики. J.Jensovski и сътр. изследват 31 жени на средна възраст 52 г, които след това включват в 2 групи за плацебо-контролирано лечение с ЛТ4. Отчита се латентния интервал при когнитивно индуцирани евокирани потенциали, а невропсихологическото тестване се прави по Wechsler Memory Scale и MMPI/100 (Minnesota Multiphasic Personality Inventory). При СХ се констатира

значимо удължаване на латентния период и намаление на вербалната, визуалната и общата памет. Тези неблагоприятни промени регресират в групата на активно лечение след нормализиране на ТСХ и остават без промяна в плацебо-групата.

При СХ се обективизират и други неврологични и нервно-мускулни увреждания: удължаване на Ахиловия рефлекс, което се нормализира при лечение с трийодтиронин [39]; електромиографски данни за периферна невропатия [34]; по-висока честота на нервно-мускулни симптоми (слабост, уморяемост, парестезии, крампи) в 64% при СХ и в 14% при нормален ТСХ [36]; мускулна дисфункция, характеризираща се с увеличено отделяне на лактат при натоварване [35].

### ИНДИКАЦИИ ЗА СКРИНИНГ ЗА СХ

Проблемът кой да бъде изследван за възможен СХ не е решен в световен мащаб. Въз основа на натрупаните данни за възможните неблагоприятни ефекти на СХ в разгледаните системи – сърдечно-съдова и нервна (а вероятно и в други органи и системи) се очертават твърде големи популационни групи, подлежащи на скрининг. Тук могат да се включат всички индивиди в напреднала възраст, тези с дислипидемия, неясна диастолна дисфункция или ограничен физически функционален капацитет, с депресия или интелектуални нарушения, с наднормено тегло, постменопаузалните жени, както и жените след като са родили, неадекватно субституираните жители на йоддефицитните райони, но и тези от райони с йоден излишък; лекуваните с „рискови медикаменти“, включително преживелите контрастни изследвания и др. Практически трудно биха се идентифицирали хора без наличен рисков фактор – например в групата на мъжете в млада и средна възраст. Освен това рисковите контингенти предполагат проследяване във времето, чиято честота също не е ясно дефинирана. Дори и при изследване само на ТСХ системният повсеместен скрининг, подобен на този при новородените, би имал финансово изражение, неприемливо и за страни със значителен финансов бюджет, поради което не се поддържа.

**Таблица 3.** Препоръки на професионални организации по отношение на скрининга за СХ при асимптомни възрастни (цитирано по **D.C. Cooper**)

**Table 3.** Recommendations for screening for skin asymptomatic adults according to different physician organizations (after **D.C. Cooper**)

Организация	Скрининг	Контингент
American Thyroid Association	да yes	Жени и мъже над 35 г. / mane and feminale > 35 y Скрининг на всеки 5 години / screen every 5 y
American Association of Clinical Endocrinologists	да yes	Възрастни пациенти, особено жени Eiderhy people, particularly female
American College of Obstetrics and Gynecology	да yes	Жени от високо-рисквите групи след 19 г. High-risk females over 19 y
American Academy of Family Physicians	да yes	Само жени след 50 г. Only female over 50 y
American College of Physicians - American Society of Internal Medicine	да (?) yes	Само жени след 50 г., клинично суспектни Only female over 50 y, with clinical suspicion
US Preventive Services Task Force	не no	Недостатъчно доказателства "за" или "против" скрининг при деца и възрастни No insuficient proof "for" or "against" no the screeing in children and adults
Royal College of Physicians	не no	Скринингът на здрави възрастни е неоправдан The screeing of healthy adults is not justified

След установяването на повишен ТСХ се преминава към класифицирането на хипотиреоидизма като клиничен или субклиничен въз основа на свободните фракции на тиреоидните хормони. Като трета стъпка се прави етиологично и прогностично прецизиране въз основа на МАТ/ТРО, ехография и др. Уместно е при доказване на автоимунна генеза да се осъществи базален офталмологичен преглед с насока ендокринна офталмопатия, който би облекчил обективизирането на потенциални промени в перспектива. На този етап трябва да се направи анамнестична и при необходимост лабораторна ориентация за други автоимунни ендокринопатии както при пациента, така и при неговите родственици.

### ЛЕЧЕНИЕ НА СХ

След обективизиране и уточняване на СХ се взема решение за лечение. Повечето автори смятат, че ТСХ > 10 (дори 8) е индикация за субституция. При леко повишени нива на ТСХ решението се взема въз основа на общото състояние. При наличие на някои от горните клинични или лабораторни признаци от сърдечно-съдовата или нервната система, за които може

да се предполага причинно-следствена връзка със СХ се започва заместителна терапия и се проследява ефекта ѝ. Наличието на автоантитела, особено във високи титри, също увеличава индикациите за лечение. Данните за ефективността на лечението при ТСХ под 10 също не са еднозначни. Причина за това може да бъде и липсата на достатъчно чувствителни индикатори за оценка на възможния комплексен ефект от приложението на ЛТ4.

Субституцията се провежда като правило само с ЛТ4 (рядко с комбинирани препарати Т4-Т3) по стандартната схема за лечение на КХ до нормализиране на ТСХ. Стабилизирането на ТСХ (основен критерий за мониториране на терапевтичната адекватност) става след около 2 месеца от промяната в дозата на ЛТ4. Тогава се прави и преоценката на поведението, особено когато пациентът е вече в зоната на "фината настройка" на дозата. Много фактори участват в пренагласата и определянето на крайния ефект от лечението - от реактивността на централните звена, през рецепторната down-регулация и до тъканните елементи на повлияване на тиреоидната ос. Персистирането на повишени нива на ТСХ може да се дължи на редица причини [21],

свързани с:

- медикамента - неадекватна доза, намалена активност на препарата (експозиция на светлина, влага, въздух, генерични различия);
- намалена абсорбция – малрезорбция, паралелно лечение с железни соли, алуминиев хидроксид, холестирамин, катионни обменни смоли;
- ускорен метаболизъм – антиконвулсанти, sertraline, rifampin;
- други – резистентност към тиреоидните хормони, последващо влошаване на тиреоидната функция, бременност или употреба на естроген-съдържащи препарати.

След като са достигнати прицелните нива на ТСХ контролните изследвания могат да се правят на 6-12 месеца.

С оглед на липсата на спешност на състоянието, аритмогенния и коронарен риск и намалената хормонална потребност началната доза следва да бъде много ниска при пациенти в напреднала възраст – 12,5 mcg ЛТ4 дневно сутрин преди закуска. Стъпката на повишаване е 12,5 mcg и се прави на 1 месец до стабилизиране на ТСХ в горната област на нормата. Особено внимателна преценка на индикациите за лечение се налага при пациенти с аритмогенен риск. В тези случаи ако се започне субституция, то ТСХ следва да се поддържа в горно-гранични до леко повишени нива (< 6). В едно проучване на клиниката Mayo се констатира, че субституиращото лечение се предписва 2 пъти по-често при пациенти във възрастта 31-50 г, отколкото между 61-80 г [17].

### **ВТОРИЧЕН/ТРЕТИЧЕН ХИПОТИРЕОИДИЗЪМ**

Хипофизарно/хипоталамично обусловеният КХ е несравнимо по-рядък (0,0002-0,005%) от първичния (1%). Към него могат да насочат анамнестичните данни за ендогенен процес или ятрогенна намеса, клиничната характеристика най-често за по-общ хипофизарен дефицит, както и да се улови в хода на скрининга за СХ, но с ниски или неадекватно повишени за регистрираните понижени тиреоидни хормони нива на ТСХ. Диагностицирането на субклиничен вторичен/третичен хипотиреоидизъм е практически трудно, тъй като хормоналната

констелация – нормални тиреоидни хормони при намален ТСХ, която се очаква при него, в условията на нецеленасочен скрининг, би се тълкувала по-скоро като субклиничен хипертиреоидизъм.

При неубедителни хормонални данни се провежда стимулационен тест с ТРХ. Лечението се води с мониториране на свТ4, а при неповлияване и на свТ3. Кръвните проби трябва да се вземат поне 5 часа след приема на ЛТ4. Нивата на свТ4 както при деца, така и при възрастни трябва да се поддържат в горната половина на референтната област [7].

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

А. По отношение на ефектите на СХ в ССС и приложението на ЛТ4 може да се каже, че:

1. СХ се свързва с левокамерна диастолна дисфункция при покой, систолна дисфункция при физическо натоварване, акцелерирана атерогенеза, повишен риск от миокарден инфаркт.

2. Ефектът на СХ върху ССС се мултиплицира от други фундаментални рискови фактори като инсулинова резистентност, предразположеност към дислипидемия и т.н. Преходът към патогенетичната констелация на КХ е плавен.

3. При случаите с по-високи изходни нива на ТСХ (> 10 mU/L), които са индикация за лечение, резултатите от приложението на ЛТ4 са положителни. При по-ниските нива решението за терапевтична намеса следва се вземе на базата на оценка на общия сърдечносъдов риск при конкретния пациент, тъй като все още липсват достатъчно убедителни данни от големи мултицентрови рандомизирани проучвания за ползата от такова лечение и съпоставката ѝ с необходимостта клинично здрави хора да следят системно хормоналните си нива и да приемат цял живот таблетки.

Б. СХ води до промени в НС. Те са клинично трудно доловими, но следва да се търсят целенасочено и могат да бъдат установени чрез подходящи въпросници или още по-точно с електрофизиологични методи. Тези промени са по-чести при постменопаузалните и възрастните жени и могат да бъдат допълнителни аргументи в полза на започване на лечение, в хода на което са обратими.

## КНИГОПИС/REFERENCES

1. Лозанов Б. Хипотиреозидизъм. В: *Ендокринология*. Редактор Б.Лозанов, и-во ТИЛИА, София, 2000, стр.360.
2. Кирилов Г., Лозанов Б. Клинико-лабораторна стратегия за преценка на тиреоидния статус. *Ендокринология*, 2002; VII, 3, 4-14.
3. Bakker SJ, ter Maaten JC, Popp-Snijders C, et al.: The relation between thyrotropin and low density lipoprotein cholesterol is modified by insulin sensitivity in healthy euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86: 1206-1211.
4. Baloch Z. Carayon P. Conte-Devolx B. et al. - Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 2003; 13(1): 45-56.
5. Biondi B, Fazio S, Palmieri EA, et al.: Left ventricular diastolic dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, 84: 2064-2067.
6. Brenta G, Mutti LA, Schnitman M, et al. Assessment of left ventricular diastolic function by radionuclide ventriculography at rest and exercise in subclinical hypothyroidism, and its response to L-thyroxine therapy. *Am J Cardiol*. 2003 Jun 1;91(11): 1327-30.
7. Carozza V, Csako G, Yanovski J. Levothyroxine Replacement Therapy in Central Hypothyroidism: A Practice Report, *Pharmacotherapy* 1999, 19(3): 349-355.
8. Chong JY, Rowland LP, Utiger RD. Hashimoto encephalopathy: syndrome or myth? *Arch Neurol*. 2003 Feb;60(2): 164-71.
9. Christ-Crain M, Meier C, Guglielmetti M et al. Elevated C-reactive protein and homocysteine values: cardiovascular risk factors in hypothyroidism? A cross-sectional and a double-blind, placebo-controlled trial. *Atherosclerosis*. 2003 Feb;166(2):379-86.
10. Cooper DS: Clinical practice. subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* 2001; 345:260-265
11. Croteau W, Davey JC, Galton VA, et al.: Cloning of the mammalian type II iodothyronine deiodinase: a selenoprotein differentially expressed and regulated in human and rat brain and other tissues. *J Clin Invest* 1996, 98: 405-417.
12. Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, et al.: Clinical review 115: effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85: 2993-3001.
13. Deicher R, Vierhapper H. Homocysteine: a risk factor for cardiovascular disease in subclinical hypothyroidism? *Thyroid*. 2002 Aug;12(8): 733-6.
14. Duncan Davis J, Stern RA, Flashman LA. Cognitive and neuropsychiatric aspects of subclinical hypothyroidism: significance in the elderly. *Curr Psychiatry Rep*. 2003 Oct;5(5):384-90.
15. Engler, D, Burger, AG. The deiodination of the iodothyronines and of their derivatives in man. *Endocr Rev* 1984; 5:151.
16. Evered, D, Young, ET, Tunbridge, WMG, et al. Thyroid function after subtotal thyroidectomy for hyperthyroidism. *BMJ* 1975; 1: 25.
17. Fatourechhi V, Lankarani M, Schryver PG Factors influencing clinical decisions to initiate thyroxine therapy for patients with mildly increased serum thyrotropin (5.1-10.0 mIU/L). *Mayo Clin Proc*. 2003 May;78(5): 554-60.
18. Feldkamp J. Epidemiologie von Autoimmunthyreopathien. In: *Schilddruse und Autoimmunitat*. Eds. K.Mann, B.Weinheimer, O.E.Jansen. Walter de Gruyter, 2002, 67-68.
19. Forfar, JC, Wathen, CG, Todd, WTA, et al. Left ventricular performance in subclinical hypothyroidism. *Q J Med* 1985; 57: 857.
20. Glueck CJ, Streicher P. Cardiovascular and medical ramifications of treatment of subclinical hypothyroidism. *Curr Atheroscler Rep*. 2003 Jan;5(1):73-7.
21. Guha B, Krishnaswamy G, Peiris A. The Diagnosis and Management of Hypothyroidism. *South Med J* 2002; 95(5): 475-480.
22. Haggerty, JJ, Stern, RA, Mason, GA, et al. Subclinical hypothyroidism: a modifiable risk factor for depression? *Am J Psychiatry* 1993; 150: 508.
23. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, et al.: Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam study. *Ann Intern Med* 2000, 132: 270-278.
24. Hamburger, JI, Meier, DA, Szpunar, WE. Factitious elevation of thyrotropin in euthyroid patients. *N Engl J Med* 1985; 313: 267.
25. Helfand M, Redfern CC: Clinical guideline, part 2: screening for thyroid disease: an update. American College of Physicians. *Ann Intern Med* 1998, 129: 144-158.
26. Ineck BA, Ng TM. Effects of subclinical hypothyroidism and its treatment on serum lipids. *Ann Pharmacother*. 2003 May;37(5): 725-30.
27. Jensovsky J, Ruzicka E, Spackova N, Hejdukova B. Changes of event related potential and cognitive processes in patients with subclinical hypothyroidism after thyroxine treatment. *Endocr Regul*. 2002 Sep;36(3):115-22.
28. Joffe RT, Levitt AJ. Major depression and subclinical (grade 2) hypothyroidism. *Psychoneuroendocrinology* 1992; 17: 215.
29. Kabadi, UM. Subclinical hypothyroidism. Natural course of the syndrome during a prolonged follow-up study. *Arch Intern Med* 1993; 153: 957.
30. Koenig RJ, Leonard JL, Senator D, et al.: Regulation of thyroxine 5'-deiodinase activity by 3,5,3'-triiodothyronine in cultured rat anterior pituitary cells. *Endocrinology* 1984, 115: 324-329.
31. Lindeman RD, Romero LJ, Schade DS et al. Impact of subclinical hypothyroidism on serum total homocysteine concentrations, the prevalence of coronary heart disease (CHD), and CHD risk factors in the New Mexico Elder Health Survey. *Thyroid*. 2003 Jun;13(6): 595-600.
32. Luboshitzky R, Aviv A, Herer P, Lavie L. Risk factors for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid*. 2002 May;12(5): 421-5.

33. Milionis HJ, Efstathiadou Z, Tselepis AD et al. Lipoprotein (a) Levels and Apolipoprotein (a) Isoform Size in Patients with Subclinical Hypothyroidism: Effect of Treatment with Levothyroxine. *Thyroid*. 2003 Apr;13(4): 365-9.
34. Misiunas A, Niepomniszcze H, Ravera B et al. Peripheral neuropathy in subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 1995; 5: 283.
35. Monzani F, Caraccio N, Siciliano G et al. Clinical and biochemical features of muscle dysfunction in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3315.
36. Monzani F, Caraccio N, Del Guerra P et al. Neuromuscular symptoms and dysfunction in subclinical hypothyroid patients: beneficial effect of L-T4 replacement therapy. *Clin Endocrinol* 1999; 51: 237.
37. Monzani F, Del Guerra P, Caraccio N et al. Subclinical hypothyroidism: neurobehavioral features and beneficial effect of L-thyroxine treatment. *Clin Invest* 1993; 71: 367.
38. Monzani F, Di Bello V, Caraccio N. et al. Effect of Levothyroxine on Cardiac Function and Structure in Subclinical Hypothyroidism: A Double Blind, Placebo-Controlled Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2001; Vol. 86, No. 3 1110-1115
39. Ooi TC, Whitlock RM, Frengley PA, Ibbertson HK. Systolic time intervals and ankle reflex time in patients with minimal serum TSH elevation: response to triiodothyronine therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1980; 13: 621.
40. Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, et al. Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin Endocrinol* 1991; 34: 77.
41. Pfannenstiel P, Hotze L-A, Saller B. Schilddruesenkrankheiten - Diagnose und Therapie. *Berliner Medizinische Verlagsanstalt GmbH*, 1999; 65-67
42. Pop VJ, Maartens LH, Leusink G, et al. Are autoimmune thyroid dysfunction and depression related? *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3194.
43. Sawin CT, Geller A, Hershman JM, et al. The aging thyroid. The use of thyroid hormone in older persons. *JAMA* 1989; 261: 2653.
44. Schindler AE. Thyroid function and postmenopause. *Gynecol Endocrinol*. 2003 Feb;17(1): 79-85.
45. Silva JE, Matthews PS: Production rates and turnover of triiodothyronine in rat-developing cerebral cortex and cerebellum: responses to hypothyroidism. *J Clin Invest* 1984, 74: 1035-1049.
46. Silva LM, Chavez J, Canalli MH, Zanetti CR. Determination of IgG subclasses and avidity of antithyroid peroxidase antibodies in patients with subclinical hypothyroidism - a comparison with patients with overt hypothyroidism. *Horm Res*. 2003;59(3): 118-24.
47. Szabolcs I, Podoba J, Feldkamp J, et al. Comparative screening for thyroid disorders in old age in areas of iodine deficiency, long term iodine prophylaxis and abundant iodine intake. *Clin Endocrinol* 1997; 47: 87.
48. Taddei S, Caraccio N, Virdis A. et al. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Aug;88(8): 3731-7.
49. Toft AD, Irvine WJ, Hunter WM, Seth J. Plasma TSH and serum T-4 levels in long-term follow-up of patients treated with 131-I for thyrotoxicosis. *BMJ* 1974; 3: 152.
50. Tseng KH, Walfish PG, Persand JA, Gilbert BW. Concurrent aortic and mitral valve echocardiography permits measurement of systolic time intervals as an index of peripheral tissue thyroid function status. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989; 69: 633- 638.
51. Tunbridge, WM, Evered, DC, Hall, R, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977; 7: 481.
52. Tunbridge, WM, Harsoulis, P, Goolden, AW. Thyroid function in patients treated with radioactive iodine for thyrotoxicosis. *Br Med J* 1974; 3: 89.
53. Tzotzas T, Krassas GE, Konstantinidis T, et al.: Changes in lipoprotein(a) levels in overt and subclinical hypothyroidism before and during treatment. *Thyroid* 2000; 10: 803-808.
54. Vanderpump, MP, Turnbridge, WM, French, JM, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham survey. *Clin Endocrinol* 1995; 43: 55.

#### АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Здравко Каменов  
Клиника по Ендокринология,  
Александровска болница,  
МУ – София, ул. Г.Софийски 1,  
София – 1431

#### ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Zdravko Kamenov MD  
Clinic of Endocrinology,  
Alexandrovska Hosp., Medical University,  
1, Sv. G. Sofiiski Str., 1431 Sofia, Bulgaria

## Мониториране на остеопорозата чрез костните маркери

Анна-Мария Борисова

Клиничен център по Ендокринология  
Медицински университет - София

## Osteoporosis Monitoring Through Bone Markers

Anna-Maria Borissova

Clinical Center of Endocrinology  
Medical University - Sofia

### Резюме

Костта е метаболитно активна през целия живот. Ремоделирането на кортикалната и трабекуларна кост се нуждае от последователни и координирани действия на остеокластите, отстраняващи кост и остеобластите, които я възстановяват. Най-честото клинично нарушение в костния метаболизъм е остеопорозата. Мониторингът на костния метаболизъм чрез биохимичните параметри зависи от измереното освобождаване на ензими и протеини по време на костното формиране (алкална фосфатаза, остеокалцин и колагенни пропептиди), и от деградационните продукти, освободени по време на костната резорбция. Костният turnover започва да нараства преди менопаузата, през пременопаузния период. Костният turnover е висок при постменопаузните жени и се задържа такъв и при възрастните жени.

Нива на костните резорбтивни маркери над пременопаузали граници са свързани с пови-

### Abstract

Bone is metabolically active throughout life. The remodelling of both cortical and trabecular bone requires the sequential and coordinated actions of osteoclasts to remove bone, and osteoblasts to replace it. The commonest clinical disorder of bone metabolism is osteoporosis. Monitoring of bone metabolism by biochemical means depends upon measurement of enzymes and proteins released during bone formation (such as alkaline phosphatase, osteocalcin and collagen propeptides), and of degradation products produced during bone resorption. Bone turnover begins to increase before the menopause, during the perimenopausal period. Bone turnover is increased in postmenopausal women, and high levels are maintained in elderly women. Levels of bone resorption markers above the premenopausal range are associated with increased rate of bone loss and fracture risk independently of BMD.

---

шен размер на костната загуба и с фрактурен риск, независимо от костната минерална плътност (КМП). Високото ниво на костните маркери може да бъде свързано и с повишен риск от вертебрални фрактури. КМП е по-силният рисков фактор, отколкото маркерите на костната обмяна. Костните маркери представляват релативен риск за фрактури и трябва да се вземат под внимание, заедно с други фактори, като възраст, индекс на телесна маса, КМП, минали заболявания.

---

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** ремоделиране, костни маркери, фрактурен риск.

---

След като се диагностицира остеопорозата трябва да се направи лабораторна оценка относно вторичните причини за нея. Костната здравина зависи освен от костната маса, костната микроархитектура и макрогеометрия, така също и от размера на костното ремоделиране. Костното ремоделиране може да бъде оценено чрез измерване на маркерите на костния turnover в кръвта и урината. Тези маркери включват индекси на костното формиране (кост-специфична алкална фосфатаза, остеокалцин, type I procollagen C-terminal propeptide-PICP, type I procollagen N-terminal propeptide-PINP), така също и индекси на костната резорбция (уринно ниво на pyridinolines и deoxyuridinolones, серумно и уринно ниво на type I collagen telopeptides-CTX, NTX). Нивото на тези параметри може да установи промени в размера на костното ремоделиране за относително кратък срок (дни или месеци) преди промените в костната минерална плътност да могат да се определят. Според сегашните схващания за костните маркери нивото им не е предиктор за костна маса или фрактурен риск и те са слабо свързани с промените в костната маса [11].

Костните маркери са най-високи при раждането и остават такива през детството, отразявайки най-бързия костен растеж когато интензивно се извършват процесите на моделиране и ремоделиране на костта. При момичета и момчета съотношението между кост-формиращите

High bone turnover markers levels may be associated with increased risk of vertebral fracture. Bone mineral density is a stronger risk factor than bone turnover markers. They do provide relative risks, but these must be accounted for in combination with other factors such as age, BMI, BMD, medical history.

---

**KEY WORDS:** remodeling, bone markers, fracture risk.

---

и кост-резорбиращите маркери е идентично. Следва постепенно спадане на маркерите и едва по време на пубертетния спринт (12-15-годишна възраст) настъпва нов подем в тях. Костните маркери са по-високи при момчетата, отколкото при момичетата. Причината е в по-големия скелет на момчетата. Пикът им е по време на пубертета и отново следва спад в костните маркери, прогресиращ в годините, достигайки най-големият си спад между 30- и 50-годишна възраст. С менопаузата отново настъпва подем в костните маркери, поради прекия ефект на самата менопауза.

Маркерите на костната резорбция нарастват с 50-100%, а кост-формиращите – по-умерено. Няколко години след настъпване на менопаузата показателите се задържат високи.

С навлизане в старческата възраст костните маркери отново спадат.

Има полово различие в динамиката на костните маркери. При мъжете нивото им прогресиращо спада с възрастта, като може да се отбележи умерен подем след петата декада. По това време жените имат много по-високи стойности на костните маркери [8].

Маркерите на костната резорбция имат денонощен ритъм – максимални са сутрин от 05 до 08 часа и са минимални след обяд (14 часа). Размерът на вариациите е голям и достига до около 100% (разликата между минимума и максимума). Този денонощен ритъм не зависи от възраст-

та, менопаузалното състояние, костната плътност, физическата активност, серумното кортизолово ниво. Състоянието на глад намалява с около 40% денонощните вариации в маркерите на костна резорбция. Ето защо е коректно тези параметри да се изследват на гладно, когато се повишава чувствителността на теста [12].

### **Необходимо ли е мониториране на терапевтичния отговор при лечение на остеопорозата?**

Лечението на остеопорозата започва с даване на общи препоръки към всички пациенти по отношение на приема на физиологични количества калций, витамин D, въвеждане на подходяща програма с физически упражнения и програма за профилактика на паданията.

Приемът на калций и витамин D ще намали костната резорбция и ще усилва минерализацията на остеоида. Калцият и витамин D не предотвратяват вертебралната костна загуба при перименопаузални жени, но профилактират костната загуба от апендикулярните кости и при перименопаузални и при по-възрастни жени и особено ако се съчетаят с физически упражнения [10].

Целта на мониторирането е да се доближи лечебният режим към определен терапевтичен отговор. Много пациенти не продължават предписаната терапия или не се доближават до препоръчания лечебен протокол, дори когато са включени в клинично проучване.

Мониторирането чрез денситометрия или чрез измерване на костните маркери не води до подобрене на комплайанса [11]. Необходимо е обаче да се мониторира костните маркери за преценка на необходимостта от включване на лечение, както и за преценка на лечебния резултат [5].

При остеокластна резорбция на костта освободените колагенови деградационни продукти – C-terminal и N-terminal telopeptides (CTX, NTX) метаболизират и се освобождават free cross-links - pyridinoline (fPD), deoxypyridinoline (fDPD). Уринната екскреция на тези маркери е много вариабилна и зависи от уринната креатининова секреция. Пикът в урината е между 03 и 08 часа, а спадът – между 14 и 23 часа.

Най-голяма е вариабилността в серумното ниво на тези метаболити между 07 и 11 часа. Следобед най-много се дискриминира ролята на денонощният ритъм върху тези метаболити. Серумният СТХ играе предиктивна роля за риск от фрактури, само ако пробата е взета следобед или на гладно в късната сутрин и не може да предскаже риска от фрактура, ако кръвта е взета рано сутрин.

Трябва да се има предвид, че при болни с тиреотоксикоза и остеопороза денонощният ритъм в резорбиращите костни маркери се губи. С овладяването на хипертиреоидизма ритъмът се възстановява [6].

Маркерите на костна резорбция имат както денонощна вариабилност, така и вариабилност за отделния индивид в хода на деня му или месеца. Различни фактори повлияват костните маркери, като хранителният прием на калций, фосфор и натрий, тютюнопушенето, физическата активност, покоя на легло, ХЗЛ, бифосфонати. Например бифосфонатите намаляват с 50% размера на денонощната вариабилност на костните маркери [3].

След фрактура на шийката на бедрото още на 18-я час се повишават маркерите на костната резорбция – DPD нараства с 92%, а остеокалциът не нараства значително. При хипогонадизъм или хиповитаминоза D параметрите нарастват много повече.

След фрактура на ръка костните маркери нарастват в следващите две седмици – формиращите с 20-50%, резорбиращите – по-значително. Така повишени костните маркери се задържат около 1 година след фрактурата.

При имобилизация нивото на кост-резорбиращите маркери нараства драматично, удвоявайки се още в първите седмици. Маркерите остават високи до края на имобилизационния период. Що се отнася до кост-формиращите маркери, те се увеличават незначително. С възстановяване на мобилизацията настъпва бързо, но не пълно снижение в костните маркери [9].

Цел на всеки клиницист е чрез биологичните параметри да мониторира ефективността на провежданото лечение при даденото хронично заболяване. Измерването на костната минерална плътност чрез DXA може да даде оценка за те-

рапевтичната ефикасност и широко се прилага. Антирезорбтивните препарати повишават костната минерална плътност и това може да се долови при DXA-тестуването. При мониторирането на отделния пациент обаче има някои подробности, които е добре да се знаят и да се отчитат. Всяка машина има своя фабрично дефинирана грешка в прецизността, която се изразява в коефициента на вариациите. Той варира от 0,9% в лумбалната част на гръбнака и шийката на бедрото в ранната менопауза, до 2,5% при по-възрастните жени. Значение има и грешката на конкретното устройство, коректността в работата на техника, различното позициониране на пациента и други технически артефакти. Различни cut-off за индивидуалните сигнификантни промени в костната минерална плътност се базират на различни статистически модели. За лумбалната част на гръбначния стълб, мястото в което най-много се повишава костната минерална плътност след прилагане на антирезорбтивни препарати, този cut-off варира от 2 до 5% при жени с постменопаузална остеопороза. Alendronate индуцира най-голямо увеличение в костната минерална плътност на гръбнака - с 6-7% за 2 години и с 8-9% за 3 години. След 2 години лечение може по костната минерална плътност да се прецени ефективността на лечението с Alendronate. Промяната в костната минерална плътност след Raloxifene е по-малка - 2-3%, а след назален Calcitonin - още по-малка. Ясно е, че с DXA не може да се мониторира лечебната ефективност на дадения медикамент по две причини - много дълъг срок за даване на отговор и техническата вариабилност.

Ето защо отговор се търси при костните маркери, които много по-бързо се повлияват след включване на антирезорбтивното лечение. Необходимо е да се знаят особеностите на тяхната динамика при прилагането на всеки един от известните антирезорбтивни препарати, неговата доза и път на приложение.

Така известно е, че уринният-DPD спада с 20-30% след ХЗЛ. Кост-формиращите маркери по-късно спадат, което е свързано с куплирането на двата процеса и с размера на предшестващата костна резорбция. Веднъж намалени

костните маркери остават ниски, поддържайки плато. Сnižението в костните маркери настъпва по-рано след орално приложение на ХЗЛ и по-късно след парентералното им приложение. Това се обяснява с first-pass effect на оралните естрогени върху чернодробния метаболизъм и специално върху продукцията на IGF-1. Така остеокалциът намалява с 10% след трансдермално и с 25% след орално приложение на естрогените.

Alendronate намалява кост-резорбиращите маркери след първия месец на приложение и достига плато след три месеца. Размерът на намалението е 60-70% за urine cross-link-related peptides (CTX, NTX). Намалението на кост-формиращите маркери се забавя и те достигат плато след 6-12 месеца лечение (в зависимост от маркера и приложената доза). Така остеокалциът спада с 50%, а procollagen type I C-propeptide (PICP) с 30-40%. След спиране на лечението костните маркери бързо възвръщат предишното си високо ниво. Най-напред нарастват резорбиращите маркери и веднага ги следват кост-формиращите маркери.

Raloxifene намалява с 30-40% уринния CTX и с 20-30% кост-формиращите маркери.

Назалният калцитонин има много по-слаб ефект върху костните маркери дори назално приложен в доза 200 IU.

Пациентите с високо-търномерна остеопороза имат по-голямо ремоделиращо пространство, отколкото тези с ниско-търномерна остеопороза. Инхибирането на костната резорбция при високо-търномерни болни ще доведе до по-голямо повишение в костната маса, отколкото при ниско-търномерни болни. Следователно високо-търномерните пациенти ще отговорят по-добре на антирезорбтивното лечение, отколкото ниско-търномерните пациенти. Костната минерална плътност се повишава след лечение с Alendronate и при високо и при ниско-търномерните пациенти и следователно не става ясно практическото приложение на базалното определяне на костния търномер при вземането на решение за терапевтична намеса. Липсват проспективни проучвания, показващи че високо-търномерните пациенти имат нужда от по-високи дози антирезорбтивни медикаменти,

отколкото ниско-търномерните пациенти. В бъдеще трябва да се реши каква е ролята на костният търномер за последващия терапевтичен отговор – с антирезорбтивно и кост-формиращо средство.

Намалението в костните маркери се изразява в проценти спрямо изходното им ниво и е тясно свързано с повишението на костната минерална плътност, специално в лумбалния отдел на гръбначния стълб (най-чувствителното на лечение място в скелета). Повишението в костната минерална плътност след 2-годишно лечение с Alendronate корелира с намалението в резорбтивните маркери 3 месеца след започване на лечението. Така че скоро след включване на лечението по костните маркери може да се съди за очакваните резултати по време, когато измерването на костната минерална плътност няма да даде информация.

Ако на 3-6-ия месец след включване на лечението кост-резорбиращите маркери са намалени с по-малко от 40%, пациентите са не-отговарящи (non-responders), а ако намалението е над 60% - отговарящи (most responders). Съответният cut-off за формиращите костни маркери след 6-месечно лечение е 20% за алкалната фосфатаза и 40-50% за остеокалцина [4].

Коефициентът на вариации за костните маркери може да е 30% и повече и това намалява доверието в тях като предиктивни фактори. Най-малко две измервания на базалната стойност на костните маркери са необходими, за да може да се разчита на връзката между базално измерените костни маркери и размера на костната загуба, съответно на костното натрупване [13].

Базално измерените костни маркери могат да предскажат с относително голяма степен на доверие размера на костната загуба само у естроген-дефицитни жени, които не получават антирезорбтивни антиостеопорозни средства. За да може да се минимизира вариабилността на костните маркери, те трябва да се измерват повторно, да се наблюдават само високо-рисковите болни с очаквана голяма загуба на кост и да се разчита само на високо прецизна апаратура за измерване на костната плътност. Ясно е, че такива условия не могат да имат личните лекари,

а и дори специалистите. Тези условия са налице само в активно водените проучвания.

Базално измерените костни маркери могат слабо да предскажат отговора на приложената антирезорбтивна антиостеопорозна терапия.

Костните маркери се повишават значимо при постменопаузални жени и при мъже, получаващи интермитентно подкожно РТН (анаболен антиостеопорозен препарат). Промените в кост-формиращите маркери предшестват промените в кост-резорбиращите маркери. Твърде малко са публикациите по отношение възможностите на костните маркери да предскажат промените в костната плътност в отговор на анаболното антиостеопорозно лечение.

Докато кост-резорбиращите маркери предскажат риска от фрактури на шийката на бедрото при по-възрастни жени, кост-формиращите маркери нямат предиктивни качества с изключение на undercarboxylated osteocalcin (ucOC). След няколко месеца антирезорбтивно лечение костните маркери спадат и по това може да се мониторира ефекта на лечението [2].

Костната загуба се смята за ексцесивна при годишна костна загуба над 1,1%. При високо ниво на серумните костни маркери има тенденция за повишено ниво и на костната загуба при по-възрастни жени. Трябва обаче да се има предвид часа на вземане на кръвни проби за изследване на костните маркери. Оказва се, че серумното ниво на СТХ в проби взети между 10 - 12 часа и 12 - 14 часа са с около 25% по-ниски от тези взети между 08 - 10 часа [1].

### Заклучение

Може да се обобщи, че костните маркери при млади и по-стари постменопаузални жени могат да предскажат в някаква степен размера на костната загуба, която може да се очаква, ако не се предприеме терапевтична намеса.

Базалните костни маркери не могат да предскажат отговора на лечението сред по-възрастните по-тежко засегнати жени.

Базалните костни маркери при младите постменопаузални жени са вариабилни и могат да предскажат отговора към дадена терапия в зависимост от типа на антирезорбтивния препарат.

Костните маркери все още са с неясна предиктивна стойност при анаболното антио-стеопорозно лечение [13].

Костните маркери започват да се повишават през перименопаузалния период. Костният turnover е висок в постменопаузалния период и високи стойности се поддържат и при старите жени.

Нивата на кост-резорбиращите маркери над пременопаузалното им ниво е свързано с повишен размер на костната загуба и висок фрактурен риск, независимо от костната минерална плътност.

Високото ниво на костните маркери може да бъде свързано с повишен риск за вертебрални фрактури, но измерването на костната минерална плътност е по-силен рисков фактор от костните маркери. Костните маркери са само релативен риск за фрактури, но трябва да бъдат взети в комбинация с другите фактори – възраст, ВМІ, костна минерална плътност, минали заболявания, фамилна анамнеза [7].

## КНИГОПИС/REFERENCES

1. Bauer, D.C. Biochemical markers of bone turnover: the Study of Osteoporotic Fracture 2001. In: Bone markers, Ed. by Eastell R, Baumann M, Hoyle N.R, Wiczorek L. 2001, *Martin Dunitz, London*, 219 - 224.

2. Chapurlat R.D, Garnero P, Meunier P.J, Breart G, Delmas P.D. Prediction of hip fracture with markers of bone turnover in the EDIPOS study. In: Bone markers. Ed. by Eastell R, Baumann M, Hoyle N.R, Wiczorek L. 2001, *Martin Dunitz, London*, 211 - 217.

3. Chesnut, C.H. Sources of biological bone marker variability. In: Bone markers, Ed. by Eastell R, Baumann M, Hoyle N.R, Wiczorek L. 2001, *Martin Dunitz, London*, 119 - 121.

4. Delmas, P.D. The use of biochemical markers of bone turnover for monitoring treatment of osteoporosis. In: Bone markers, Ed. by Eastell R, Baumann M, Hoyle N.R, Wiczorek L. 2001, *Martin Dunitz, London*, 149 - 157.

5. Ebeling P. Potential candidates for bone turnover markers - N-telopeptide cross-links of type I collagen (NTX). In: Bone Markers. Ed. by Eastell R, Baumann M, Hoyle N.R, Wiczorek L. 2001, *Martin Dunitz, London*, 27 - 38.

6. Fraser, W.D, Anderson M, Chesters C, Durham B, Ahmad A.M. et al. Circadian rhythm studies of serum bone

resorption markers: implications for optimal sample timing and clinical utility. In: Bone markers. Ed. by Eastell R, Baumann M, Hoyle N.R, Wiczorek L. 2001, *Martin Dunitz, London*, 107 - 118.

7. Greenfield, D.M, Hannon R.A, Eastell R. The association between bone turnover and fracture risk (Sheffield Osteoporosis Study). In: Bone Markers. Ed. by Eastell R, Baumann M, Hoyle N.R, Wiczorek L. 2001, *Martin Dunitz, London*, 225 - 236.

8. Henry, Y. M, Eastell R. Biochemical markers of bone turnover: age, gender and race as sources of biological variability. In: Bone markers. Ed. by Eastell R, Baumann M, Hoyle N.R, Wiczorek L. 2001, *Martin Dunitz, London*, 95 - 106.

9. Kleerekoper, M. The effects of fracture or disease on biochemical markers of bone remodelling. In: Bone markers. Ed. by Eastell R, Baumann M, Hoyle N.R, Wiczorek L. 2001, *Martin Dunitz, London*, 123 - 130.

10. Lane, J.M. Osteoporosis. In: Women's Musculoskeletal Health: Update for the New Millennium. Ed. by Griffin L.Y, Garrick J.G. *Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, USA*, 2000, 139 - 150.

11. National Institutes of Health, USA. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *NIH Consensus Statement 2000 Mar 27-29; 17 (1): 1 - 45.*

12. Qvist P, Christgau S, Pedersen B.J, Schlemmer A, Christiansen C. Circadian Variation in the Serum Concentration of C-terminal Telopeptide of Type I Collagen (Serum CTx): *Effects of Gender, Age, Menopausal Status, Posture, Daylight, Serum Cortisol, and Fasting. Bone*, 2002, 31, 1, 57 - 61.

13. Rosen, C.J. Biochemical markers of bone turnover as predictors of bone loss and response to therapy. Ed. by Eastell R, Baumann M, Hoyle N.R, Wiczorek L. 2001, *Martin Dunitz, London*, 179 - 185.

### АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Доц. Анна-Мария Борисова, дм  
Клиника по Тиреоидни и метаболитни  
костни заболявания  
Университетска болница по Ендокринология  
Медицински университет - София  
ул. Дамян Груев 6, София 1303  
Тел/Факс: 988 49 33,  
E-mail: anmarbor@yahoo.com

### ADDRESS FOR CORRESPONDANCE

Assoc. Prof. Anna-Maria Borissova MD  
Department of Thyroid and metabolic  
bone diseases  
University Hospital of Endocrinology - Sofia  
6 Damian Gruev Str., Sofia 1303  
Tel/Fax: 988 49 33., E-mail: anmarbor@yahoo.com

## Адипонектин – новият метаболитен регулатор в семейството на Адипоцита

Драгомир Коев

Клиника по диabetология, СБАЛЕНГ – София

## Adiponectin – a new Metabolic Regulator in the Adipocyte Family

Dragomir Koev

Clinic of diabetology, University Hospital of Endocrinology, Sofia

### Резюме

През последните 10 години стана ясно, че мастната тъкан е не само инертно депо на триглицериди, а е източник на редица хормоноподобни пептиди, които са обединени от термина адипоцитокини. Установи се, че някои от тях, като лептина, тумор–некротичен фактор–алфа (TNF $\alpha$ ), резистина и напоследък адипонектина играят важна роля в регулацията на метаболизма и обясняват връзката между затлъстяването и инсулиновата резистентност. Докато лептина, TNF $\alpha$  и резистина са повишени при затлъстяване и се свързват с инсулинова резистентност и захарен диабет тип 2, то адипонектинът за разлика от тях е понижен при затлъстяване и се увеличава при редуция на теглото. Висцералната мастна тъкан е главното депо на свободни мастни киселини. Увеличеното количество на тази тъкан увеличава нивото на свободните мастни киселини в серума, но намалява серумното ниво на адипонектина поради намалената експресия на адипонектинови гени в нея, а това води до потискане на

### Abstract

In the last 10 years it was elucidated that adipose tissue is not only a storehouse of triglycerides but a source of a number hormone-like peptides known as adipocytokines. It was established that some of them like leptin, tumor necrosis factor-alpha (TNF $\alpha$ ), resistin and lately adiponectin play an important role in the regulation of metabolism and explain the relationship between obesity and insulin resistance. While leptin, TNF $\alpha$  and resistin are increased in obesity and are associated with insulin resistance and type 2 diabetes mellitus, adiponectin on the contrary is decreased in obesity and it is increasing in weight reduction. The visceral adipose tissue is the main storehouse of non-esterified fatty acids. The increased amount of adipose tissue increases the non-esterified fatty acids in plasma but decreases plasma adiponectin due to decreased expression of adiponectin genes in it. This is followed by suppressed insulin action in the liver, muscles and other peripheral tissues, or insulin resistance. Adiponectin is higher in women. Aging

---

инсулиновото действие в черния дроб, мускулите и другите периферни тъкани т.е. до инсулинова резистентност. Адипонектинът в серума е висок при жените. С напредване на възрастта се забелязва нарастване на адипонектина в серума. Преразпределянето на мастната тъкан при жените от андрогенен (висцерален) тип в гиноиден (глутеофеморален) тип подобрява инсулиновата чувствителност, а нарастването на адипонектина с напредването на възрастта се обяснява с понижаването на естрогените и тестостерона. Серумното ниво на адипонектина е вероятен регулатор на инсулиновата чувствителност. Развитието на захарен диабет при затлъстели лица е свързано с понижаване на адипонектиновата концентрация в серума, а прилагането на тиазолидиндиони (Troglitazone, Rosiglitazone) повишава нивото на адипонектина и така намалява инсулиновата резистентност и подобрява диабетния контрол. При генетично предразположени към диабет опитни животни и етнически общности (индианците Pima) серумният адипонектин е по-нисък. Прилагането на адипонектин при такива опитни животни води до подобряване на инсулиновата чувствителност и по-рядко до развитие на диабет. Адипонектин повлиява липидната обмяна. Понижението му в серума понижава HDL-холестерола, повишава триглицеридите и атерогенните малки, плътни LDL-частици. От друга страна, пониженият адипонектин се съчетава с повишено производство на проинфламаторните протеини интерлевкин 6, TNF $\alpha$ , C-реактивен протеин. По този механизъм адипонектинът потиска възпалителните процеси, а може би и атерогенезата чрез потискане на миграцията на моноцитите и тяхното превръщане в пенести клетки. Възможно е адипонектинът да играе роля за предпазване от атеросклероза. При болни с исхемична болест на сърцето адипонектинът е понижен в сравнение със здравите лица на същата възраст.

---

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** адипонектин, метаболитен синдром, затлъстяване, захарен диабет тип 2

---

is associated with increased plasma adiponectin. Redistribution of adipose tissue in women as gynoid (gluteofemoral) type improves insulin sensitivity. The increase of adiponectin with the aging is associated with the decline of estrogen and testosterone secretion. These examples are in accordance with the opinion that the plasma adiponectin may regulate the insulin sensitivity. The onset and development of diabetes mellitus type 2 in obese persons is associated with low plasma adiponectin and the treatment with thiazolidinediones (Troglitazone, Rosiglitazone) increases plasma adiponectin and thus contributes for the decrease of insulin resistance and improved glycaemic control. Genetically prone to type 2 diabetes mellitus experimental animals and ethnic communities like Pima Indians have lower plasma adiponectin. The treatment of prone to diabetes experimental animals with adiponectin is associated with an improvement of insulin sensitivity and the development of diabetes is more rare. Adiponectin influences the lipid metabolism as well. Low plasma adiponectin decreases HDL-cholesterol, increases triglycerides and atherogenic small, dense LDL-particles. On the other hand, low adiponectin is associated with increased production of pro-inflammatory proteins interleukin-6, TNF $\alpha$ , C-reactive protein. In this way adiponectin suppresses inflammation, and possibly atherogenesis through suppression of monocytes migration and their transformation to foam cells. Possibly, adiponectin is protective for the atherogenesis. In patients with ischemic heart disease adiponectin is lower in comparison with healthy controls of the same age.

---

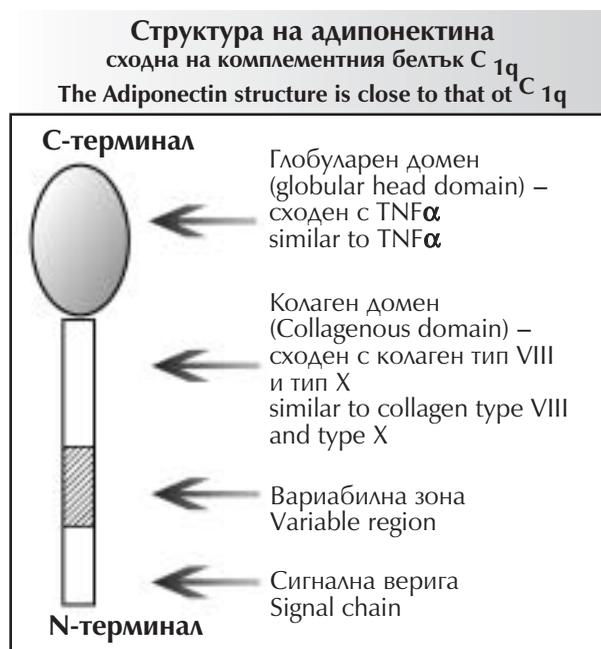
**KEY WORDS:** adiponectin, diabetes mellitus type 2, metabolic syndrome, obesity.

---

Дълго време се смяташе, че подкожната (бяла) мастна тъкан е относително пасивен склад на резервни калории за организма. Този енергиен склад се състои от триглицериди, натрупващи се при ексцесивна консумация на храна, които се мобилизират при неадекватен прием на калории. В последните десетина години се изясни, че мастната тъкан е ендокринен орган, който произвежда редица белтъци с разнообразно биологично действие. Произведените от мастната тъкан белтъци се означават с обобщаващия термин "адипоцитокени". Засега са открити следните адипоцитокени: лептин, резистин, agouti protein, адипсин, ангиотензиноген, ангиотензин II, стероиди, IGF $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ ), PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1), ASP (acylation stimulating protein), TNF $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ ), IL-6 (Interleucine-6), металотионеин, простагландин E2, а напоследък и адипонектин [10]. Тази забележителна секреторна активност на мастната тъкан я дефинира като най-големият ендокринен орган, който участва в регулацията на енергийната хомеостаза, въглеhidратната обмяна, липидната обмяна, функцията на ендотела, съдовата хомеостаза, имунната реактивност и дори репродукцията. Очевидно при резки промени в количеството на мастната тъкан, всички секретирани от нея белтъци нарушават своя баланс, като по правило се увеличават при затлъстяване и намаляват при липоатрофия. Изключение от това правило прави само адипонектинът, както ще се види по-нататък в изложението.

През 1995 г. P.E.Sherer и сътр. [25] описват за пръв път белтъка adipocyte complement-related protein of 30 kDa (Acrp30), който се секретира изключително от адипоцитите. Наименованието му се базира на сходството му с комплементния фактор C1q. Неговото производство нараства с диференцирането на преадипоцитите в адипоцити и той се открива както в самите клетки, така и в плазмата. По-късно този белтък се описва и от други автори под различни наименования: Adipo Q, apM1 (adipose most abundant gene transcript 1), GBP28 (gelatin-binding protein 28), но най-голяма популярност придоби наименованието adiponectin. Адипонектин със

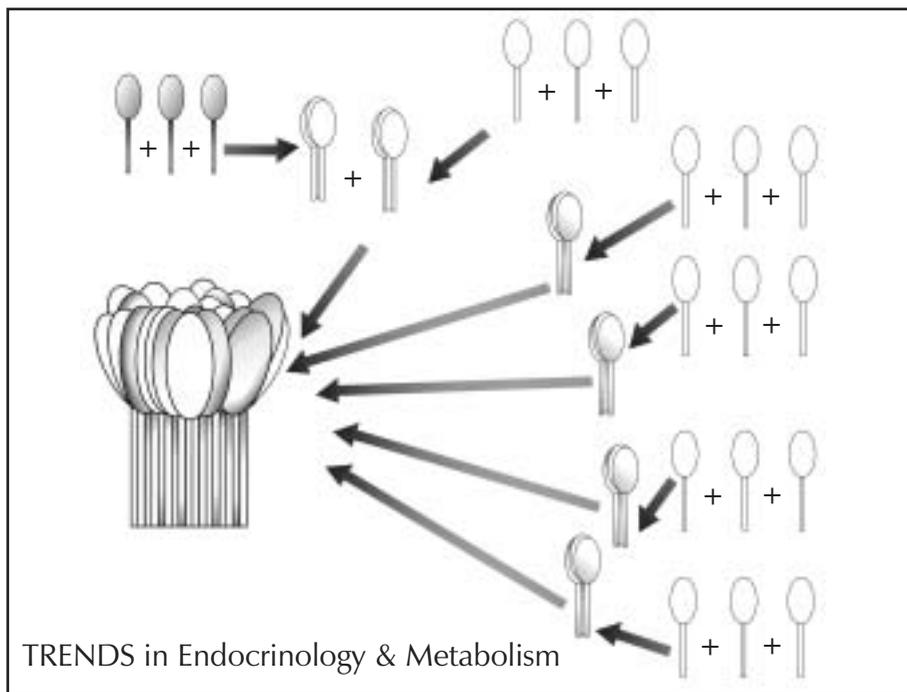
сходна химическа структура е открит при мишка, човек, маймуната rhesus, крава и плъх. Човешкият адипонектин е изграден от 244 аминокиселини, като неговата аминокиселинна верига се състои от четири части. С-терминалният участък се нарича глобуларен домен и е сходен на тумор-некротичен фактор  $\alpha$  /TNF $\alpha$ /. Колагеноподобният домен е хомоложен на колагените тип VIII и тип X, на компонента C1q на комплемента, на prescerebellin и на регулиращите хибернацията протеини hiv 20,25 и 27. Вариабилната зона е участъкът, който има различен състав при различните животински видове, а сигналната верига в N-терминалния участък няма сходство с известните протеини (фиг.1) [3].



**Фигура 1.** Химическа структура на адипонектина  
**Fig. 1.** Chemical structure of Adiponectin

При физиологични условия секретираните молекули адипонектин незабавно се асоциират в тримери. Досега не са открити циркулиращи мономерни форми *in vivo*. Формирането на тримерите се дължи на глобуларния домен. Те от своя страна също могат да се асоциират в групи от 4 до 6 тримера, в резултат на нековалентно свързване на колагеноподобния домен (фиг. 2). Адипонектинът е в значително количество в плазмата, като съставлява 0,01 % от всички плазмени белтъци на човека [4].

Модел на групиране на адипоцит комплекс-свързващия протеин в комплекс от 30 кДа (Acsp 30) от 18 мономера. Три мономера образуват тример. Четири до шест нековалентно свързани чрез своите колагенни домейни тримери образуват комплекс с високо молекулярно тегло.



**Фигура 2.** Формиране на адипонектинови тримери и комплекси с високо молекулярно тегло  
**Fig. 2.** Formation of Adiponectin trimers and high molecular weight complexes

Адипонектиновият ген се експресира само в мастната тъкан. Инсулинът стимулира експресията на адипонектиновия ген и секрецията на адипонектин. Както инсулинът, така и инсулино-подобният растежен фактор 1 (IGF-1) увеличават синтеза на адипонектин в адипоцита. Секрецията на адипонектин зависи много от ядрените PPAR-gamma рецептори. Агонистите на PPAR-gamma рецепторите (тиацалидиндиони) увеличават секрецията на адипонектин. От друга страна, рядко срещани доминантни мутации на гена за PPAR-gamma рецепторите водят до нулево или много ниско ниво на адипонектин в плазмата [6].

Плазменият адипонектин е по-висок при жените, отколкото при мъжете 12,5 с 0,3мг/мл. срещу 8,7 с 0,3мг/мл при изследвани 636 лица [28]. Тази полова разлика не зависи от възрастта, степента на затлъстяване, индекса на телесната маса, интраабдоминалната тлъстина и инсулиновата чувствителност. Вероятни детерминанти за това са броят на мастните клетки и размера на адипоцитите, които са различни при

двата пола, както и различията в разпределението на мастната тъкан при мъжа и жената. Освен това, напоследък се установи, че андрогените понижават плазмения адипонектин [5].

С напредване на възрастта адипонектинът се повишава. Това може да се обясни с намаляване на естрогените и тестостерона, които потискат секрецията на адипонектин. Възможен е и намален адипонектинов клирънс при старите хора, но този механизъм засега не е доказан [5].

Бързите промени в нивото на липидите и глюкозата в циркулацията, особено подчертани при постпрандиално повишение на триглицеридите, свободните мастни киселини и глюкозата в плазмата не променят нивото на плазмения адипонектин [22]. При тежко физическо натоварване също не се установяват значими промени в нивото на адипонектина [15]. Това показва, че краткосрочните физиологични външни влияния не променят съществено секрецията на адипонектин.

Генетичният набор на индивида определя

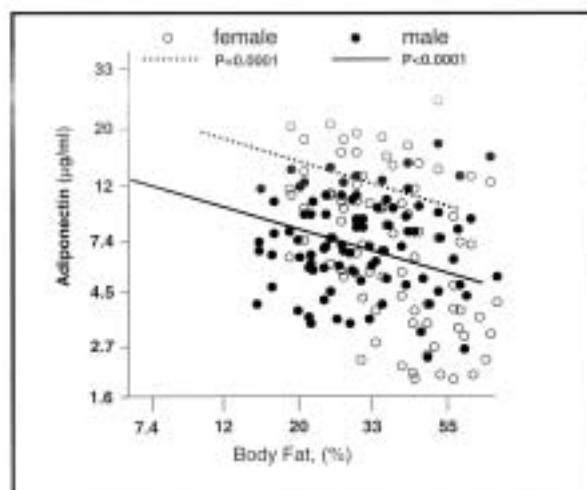
степената на адипонектиновата секреция. Адипоцитите на лицата със затлъстяване секретират по-малки количества адипонектин в сравнение с адипоцитите на лица с по-ниско тегло. Очевидно те са генетично програмирани за по-ниска степен на секреция на адипонектин. Установено е, че генът за адипонектин е разположен в хромозома 3q27 в твърде голяма близост с гена за захарен диабет. Генетичният полиморфизъм в тази хромозома прави твърде вероятни едновременни и взаимосвързани генетични влияния между секрецията на адипонектин и захарен диабет тип 2. Открити са генетични вариации в гена, кодиращ адипонектина в хромозома 3q27 както в позицията 45, така и в позицията 276 на този ген. Комбинациите на променения ген в различни съчетания с интактните гени увеличават индекса на инсулинова резистентност и покачват риска от поява на захарен диабет тип 2 /до 2,16 пъти/, като при това плазменият адипонектин е най-нисък при лицата с най-висок риск от диабет [12].

Тъй като адипонектинът е продукт на мастната тъкан, логично е да се предположи, че увеличението на мастната тъкан ще се съпътства с увеличение на плазмения адипонектин. Изследванията обаче показват тъкмо обратното. Y.Arita и сътр. [1] наричат „парадоксално“ по-ниското ниво на адипонектина в плазмата при затлъстяване. Всички автори установяват обратна корелация между теглото, съответно индекса на телесната маса (BMI), и адипонектина [1,5,30] в различни етнически общности - индианци Пима, японци, германци и други представители на бялата раса. При това висцералното затлъстяване, изразено чрез съотношението талия/ханш и чрез компютъртомографско определяне на интраабдоминалната мастна тъкан, води до понижаване на плазмените нива на адипонектина [5]. Установената корелация между висцералното затлъстяване и адипонектина у възрастни се наблюдава и в детската възраст. K.Asayama и сътр. [2] проучват 53 деца на възраст от 6 до 14 години със затлъстяване и регистрират понижен адипонектин, който показва негативна корелация с количеството на висцералната мастна тъкан, определена чрез компю-

терна томография (таблица 1).

**Таблица 1.** Корелация между процента на мастната тъкан и нивото на плазмения адипонектин при здрави жени и мъже. Адипонектинът при жените е по-висок

**Table 1.** Correlation between % body fat and manes and females. Adiponectin is higher in females



Изследванията показват, че адипонектинът потиска диференциацията на някои клетъчни линии преадипоцити в адипоцити и блокира образуването на мастни клетки в клетъчни култури. Наред с това, адипонектинът стимулира ензима циклооксигеназа 2 (COX-2) и така увеличава производството на простагландин E2 около два пъти, който потиска адипогенезата [24].

Отслабването на тегло с редукция на мастната тъкан повишава плазмения адипонектин. При 50 болни с морбидно затлъстяване (BMI над 40) чрез оперативен стомашно-чревен bypass е постигната редукция на телесното тегло с около 36% след 15 месеца. При тези болни плазменият адипонектин се е понижил средно с 50% [36]. Съобщава се, че и редукцията на теглото с Orlistat (Xenical) също води до повишение на плазмения адипонектин [14]. При жени с anorexia nervosa, при която има екстремно отслабване на тегло, адипонектинът е повишен с 30% спрямо контролите на сходна възраст. Това повишение се съпровожда с увеличение на инсулиновата чувствителност с 40% [8]. От друга страна, инсулиновата чувствителност на тъканите, измерена чрез хиперинсулинемична -

еугликемична клампа, показва положителна корелация с плазмения адипонектин [5,28]. Този факт се потвърждава и от експериментални проучвания, при които хетерозиготни или хомозиготни непроизвеждащи адипонектин мишки показват намалена инсулинова чувствителност съответна на по-ниската концентрация на адипонектина [5,17]. Тези данни обясняват защо при инсулинова резистентност и развитие на захарен диабет тип 2 нивото на адипонектина е понижено [18,28,30]. S.A.Phillips и сътр. [24] установяват, че при болните от захарен диабет тип 2 без и със затлъстяване плазменият адипонектин е понижен спрямо контролните лица без и със затлъстяване, като той е най-нисък при захарен диабет със затлъстяване.

Предиабетното състояние, каквото е намаленият глюкозен толеранс също се съчетава с по-нисък адипонектин [28]. По-нисък е адипонектинът при намален глюкозен толеранс не само у възрастните лица, но и при затлъстели деца и подрастващи също с намален глюкозен толеранс [29]. Тази находка се съчетава с намалено неоксидативно разграждане на глюкозата, леко увеличена висцерална мастна тъкан и увеличени липидни отлагания в цитоплазмата на миоцитите. Ето защо затлъстелите лица с понижен адипонектин имат висок риск от поява на захарен диабет тип 2. Нещо повече, F.Pellme и сътр. [23] установяват, че здрави първостепенни родственици на болни от захарен диабет тип 2 имат по-нисък адипонектин ( $6,6 \pm 1,8$  мг/мл) в сравнение със здрави контроли без фамилна анамнеза за диабет ( $8,8 \pm 3,0$  мг/мл). При това и двете групи изследвани лица са били с нормално тегло. Проучването на J.Spranger и сътр. [26] при здрави лица, които по-късно са развили захарен диабет тип 2, също е показало по-ниски нива на адипонектина в сравнение с контролните лица, които не са развили диабет. Високите концентрации на адипонектина са били свързани със значително намален релативен риск за развитие на диабет, след отстраняване на другите фактори, променящи нивото на адипонектина, като пол, възраст, BMI, съотношение талия/ханш и др. Следователно адипонектинът е независим

фактор, определящ намален риск от поява на захарен диабет тип 2 при здрави лица. Това твърдение се потвърждава и от проучването Fapagata study сред 1792 здрави японци, проследени 5 години. Лицата, които в този период са развили захарен диабет са били с по-нисък изходен адипонектин от лицата, които са останали с нормален глюкозен толеранс [7].

Установена е определена връзка между концентрацията на плазмения адипонектин и серумните липиди. M.Спор и сътр. [5] доказаха отрицателна корелация между нивото на адипонектина и серумните триглицериди и положителна корелация между нивото на адипонектина и HDL-холестерола. Не е установена корелация на адипонектина с нивото на LDL-холестерола и Apo B. M. Matsubara и сътр. [19] проучват 352 жени без захарен диабет, като сравняват серумните им липиди с нивото на плазмения адипонектин. Адипонектинът е най-висок при жените с ниски стойности на триглицеридите и най-нисък при жените с най-високи стойности на триглицеридите. Обратното съотношение се наблюдава при HDL-холестерола. Ниският адипонектин се съчетава с нисък HDL-холестерол, а високият адипонектин с висок HDL-холестерол (таблица 2).

Обобщавайки горните данни се вижда, че метаболитните показатели, съставляващи основните компоненти на метаболитния синдром – висцерален тип на затлъстяване, инсулинова резистентност, захарен диабет тип 2 и дислипидемия - са определени от ниското ниво на адипонектина. Тази връзка очевидно не е случайна, а има патогенетичен характер и е свързана с генетичната регулация на секрецията на адипонектин (таблица 3).

Сравнявайки нивата на адипонектина и лептина с типа на отлагане на мастната тъкан H.Staiger и сътр. [27] установяват, че адипонектинното ниво има негативна корелация, а лептина положителна корелация с висцералното затлъстяване. Адипонектинът не показва корелация с количеството на подкожната мастна тъкан.

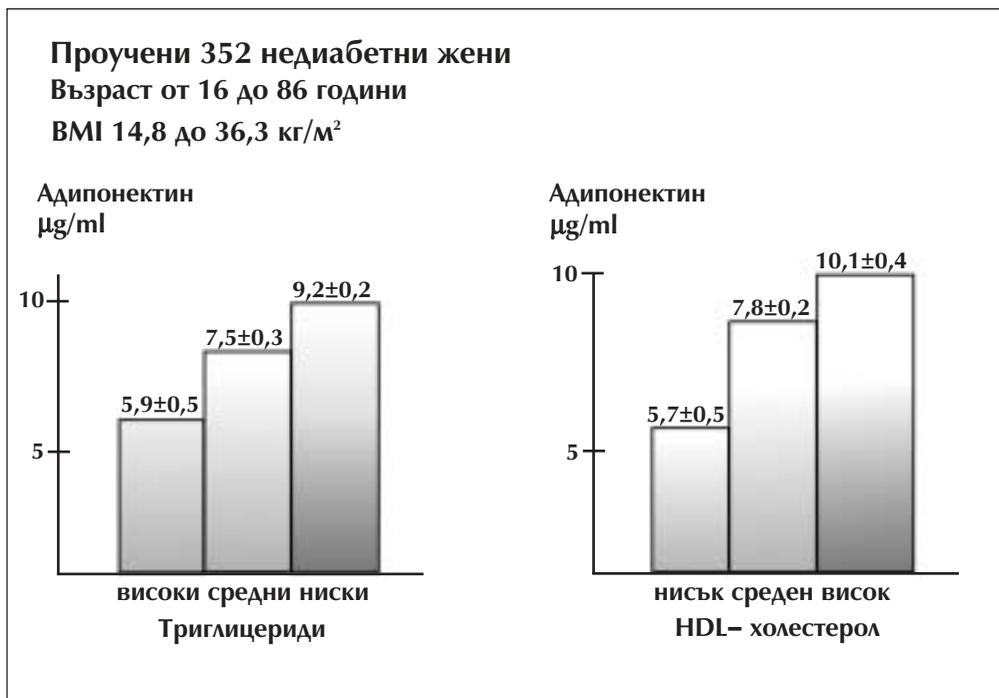
## АДИПОНЕКТИН И СЕРУМНИ ЛИПИДИ

(M. Matsubara et al., J. Clin. Endocr. Met., 2002)

**Таблица 2.** Корелация между плазменото ниво на адипонектина и триглицеридите, съответно HDL - холестерола при недиабетни жени

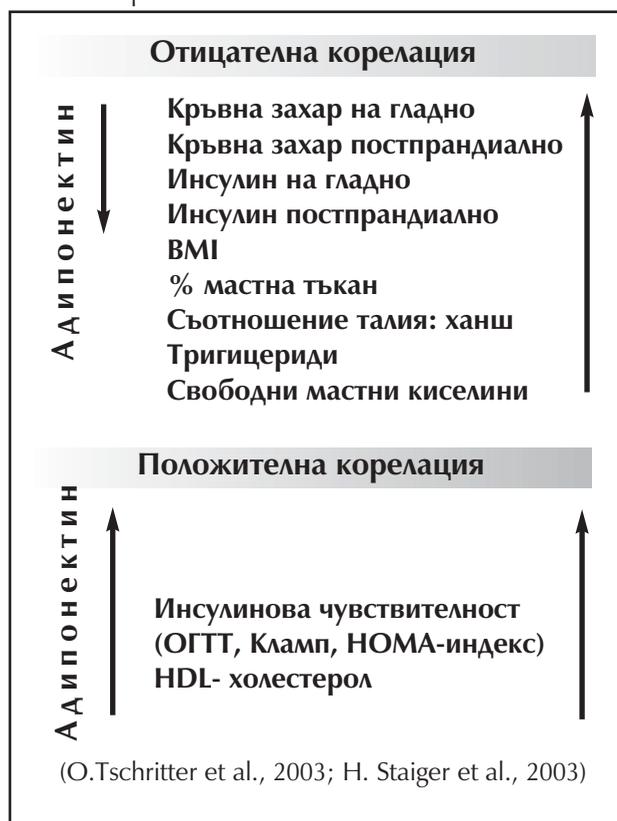
**Table 2.** Correlation b/n plasma levels of Adiponectin and Triglycerides and HDL - cholesterol in non diabetic women

Адипонектинът показва негативна корелация с атерогенния индекс (обш хол. - HDL - хол.) и аро В HDL - хол.



**Таблица 3.** Корелация на адипонектина с метаболитните показатели

**Table 3.** Correlation of Adiponectin with metabolic parameters



### Заклучение

Секрецията на адипонектин се определя главно от висцералната мастна тъкан. Колкото е по-голяма частта на висцералната мастна тъкан, толкова по-нисък е адипонектинът в плазмата. Ниският адипонектин предизвиква инсулинова резистентност, която е фундаменталната причина за възникване на метаболитен синдром.

Тясната връзка между инсулиновата резистентност и адипонектина се доказва и от данните при болни с генерализирана липодистрофия, която се характеризира с много тежка инсулинова резистентност. W.A.Naque и сътр. [11] изследват болни с вродена и придобита генерализирана липодистрофия и тежка инсулинова резистентност в сравнение с болни с частична липодистрофия, захарен диабет тип 2 и контролни лица. Болните с вродена генерализирана липодистрофия са с екстремно нисък адипонектин, докато болните с придобита генерализирана липодистрофия също са с понижен адипонектин, но около два пъти по-висок от първата група и сравним с адипонектина при захарен диабет. Степенните различия в инсулиновата резистентност корелират силно с нивото на адипонектина.

Адипонектинът повлиява редица патогенетични механизми, които повишават инсулиновата чувствителност. Изследвания с помощта на индиректна калориметрия показват, че той измества окислението от мастите към въглехидратите, а това увеличава разграждането на глюкозата по оксидативната гликолитична верига на Ebden-Meyerhof [28]. Установява се увеличение на усвояването на глюкоза от мускулите. Наред с това адипонектинът увеличава и окислението на мастните киселини, а намалява съдържанието на триглицериди в мускулите, което предизвиква още по-голямо усвояване на глюкоза. Адипонектинът потиска глюконеогенезата в черния дроб, като усилва супресивния ефект на инсулина и се намалява чернодробната продукция на глюкоза [24,25].

Всички тези данни дават възможност да се изгради хипотезата, че в сърцевината на метаболитния синдром стои хипоадипонектинемията. Увеличената висцерална мастна тъкан се съчетава с намалена продукция на адипонектин, която предизвиква инсулинова резистентност в черния дроб и мускулите с последващо пови-

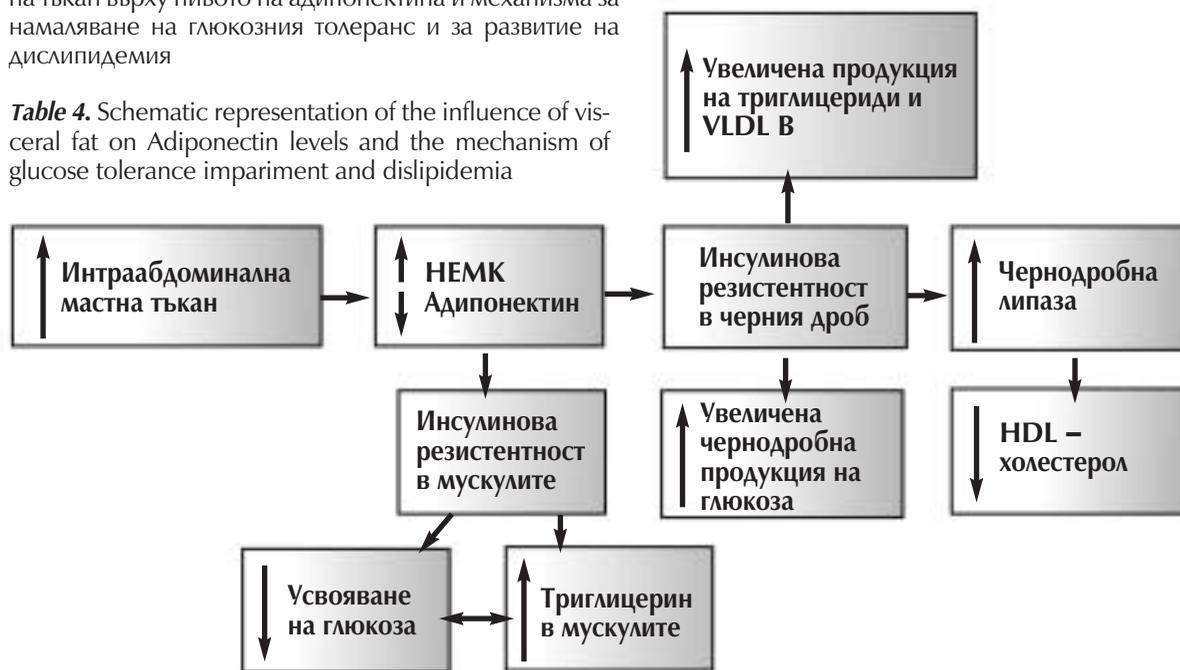
шение на плазмената глюкоза и дислипидемия (таблица 4).

Друго важно биологично действие на адипонектина е влиянието му върху секрецията на проинфламаторните адипоцитокени. Пониженият адипонектин при затлъстяване се съчетава с по-голяма експресия на гени в мастната тъкан, увеличаващи секрецията на интерлевкин – 6 (IL-6), тумор-некротичен фактор - алфа (TNF $\alpha$ ) и C-реактивния белтък (С-RP) [9,16]. Хипоадипонектинемията увеличава експресията на адхезионните молекули, като съдовоклетъчната адхезионна молекула - 1 (VCAM-1), E-selectin и интерцелуларната адхезионна молекула - 1 (ICAM-1) [21].

Адипонектинът има изразено супресивно действие върху моноцитите. Той потиска растежа и диференциацията на миеломоноцитните клетки в костния мозък и пролиферацията на моноцитите в периферната кръв. Свързва се с рецептора С1qR $\rho$  на нормалните моноцити и блокира тяхната фагоцитоза. По този начин се блокира натрупването на масти в моноцитите

**Таблица 4.** Схема за влиянието на висцералната мастна тъкан върху нивото на адипонектина и механизма за намаляване на глюкозния толеранс и за развитие на дислипидемия

**Table 4.** Schematic representation of the influence of visceral fat on Adiponectin levels and the mechanism of glucose tolerance impairment and dislipidemia



и превръщането им в пенести клетки. Чрез въздействието си върху аортните ендотелни клетки и намалената продукция на адхезионни молекули, адипонектинът намалява адхезията на моноцитите към съдовата стена. И накрая, той блокира продукцията на TNF $\alpha$  от моноцитите [33].

Обобщавайки многообразните действия на адипонектина може да се заключи, че крайният резултат е потискане на атерогенезата. Адипонектинът има антиатерогенно действие поради следните негови ефекти:

1. Подобрява липидния профил чрез повишаване на HDL – холестерола и намаляване на триглицеридите.
2. Потиска възпалителните процеси в съдовата стена, намалявайки цитокините, участващи в тях (IL-6, TNF $\alpha$ , C-RP).
3. Намалява експресията на адхезионни молекули, участващи във формирането на атеросклеротична плака (VCAM-1, E-selectin, ICAM).
4. Блокира превръщането на моноцитите в пенести клетки и участието им в атерогенезата.

Ето защо пониженият адипонектин е ключът, който свързва висцералното затлъстяване, захарният диабет тип 2, дислипидемията и атеросклерозата.

Доказателство за ролята на адипонектина в развитието на атеросклероза е проучването на K.Hotta и сътр. [37], което показва, че болните от захарен диабет имат по-нисък адипонектин от недиабетните контроли, но още по-ниско е неговото ниво при диабетно болните с коронарна болест на сърцето. Първото проспективно проучване за поява на сърдечносъдови инциденти при болни на хемодиализа установи, че те са свързани с ниски нива на плазмения адипонектин [35]. Като се има предвид ключовата роля на понижения адипонектин за развитието на метаболитен синдром и атеросклероза, актуален е въпросът как да се повиши нивото му в плазмата. Както вече се подчерта, редукцията на теглото и намалението на висцералната мастна тъкан предизвиква увеличение на адипонектина. Това може да се постигне както чрез строга хипокалорична диета и пови-

шена физическа активност, така и с помощта на хирургически интервенции или медикаменти, които намаляват резорбцията на мазнини /Xenical/. Най-новата група медикаменти за лечение на захарен диабет тип 2 и за повлияване на инсулиновата резистентност - тиазолидиндионите - вече доказаха, че повишават плазмения адипонектин. J.C.Yu и сътр. [34] установиха, че 600 мг Troglitazon дневно повишава значително адипонектина както при диабетно болни, така и при здрави контроли. W.S.Yang и сътр. [32] в плацебо-контролирано двойно-сляпо проучване установиха, че 6-месечното лечение на болни от захарен диабет тип 2 с Rosiglitazone е повишило адипонектина в плазмата над 2 пъти, докато третирането им с плацебо не променя адипонектина. Проучването на H.Hirose и сътр. [13] доказа, че и Pioglitazone в доза 30 мг дневно повишава над 2 пъти плазмения адипонектин при болни от захарен диабет тип 2 за срок от 3 месеца. От друга страна, сравняването на двата медикамента, които намаляват инсулиновата резистентност - Troglitazone и Metformin показва, че докато Troglitazone повишава плазмения адипонектин, Metformin не го променя [24]. Тези данни показват, че повишението на адипонектинът е системен ефект на медикаментите от групата на тиазолидиндионите, който може да се обясни с преразпределението на мастната тъкан при лечение с тиазолидиндиони: намаляване на висцералната, а увеличаване на подкожната мастна тъкан. Именно подкожната мастна тъкан е главния източник на адипонектин. Освен това, тиазолидиндионите повлияват пряко подкожните адипоцити, като стимулират синтезата и секрецията на адипонектин [20], усилват инсулиновото действие и увеличават усвояването на глюкоза. Напоследък се появи публикацията на T.Tsunekawa и сътр. [38] в която се съобщава, че 12-седмичното лечение на захарен диабет тип 2 с Glimperiride повишава адипонектина и понижава НОМА - индекса за инсулинова резистентност. Това наблюдение засега не е потвърдено от други автори.

Благоприятното влияние на адипонектина върху метаболитния синдром поставя въпроса

и за възможното му прилагане като медикамент. Вече е произведен рекомбинантен цялостен адипонектин, както и метаболитно-активния С-фрагмент [33]. Адипонектинът би могъл да намери терапевтично приложение за превенция и лечение на затлъстяването и захарен диабет тип 2, за превенция на метаболитния синдром и атеросклерозата, а А. Хи и сътр. [31] го предлагат и за лечение на неалкохолна стеатоза на черния дроб. Възможно е и използването му при хипертриглицеридемия и при нисък HDL - холестерол, който трудно се повишава с досегашните медикаменти. Тези перспективи поставят адипонектина не само като фактор за регулиране на метаболизма, но и като средство за корекция на метаболитните нарушения.

## КНИГОПИС/REFERENCES

1. Arita, Y., S.Kihara, N.Ouchi et al., Paradoxical decrease of an adipose - specific protein, adiponectin in obesity, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 257, 1999, 79 - 83
2. Asayama, K., H.Hayashibe, K.Dobashi et al., Decrease in serum adiponectin level due to obesity and visceral fat accumulation in children, *Obesity Res.*, 11, 2003, 1072 - 1079
3. Beltowski, J., Adiponectin and resistin - new hormones of white adipose tissue, *Med.Sci. Monit*, 9, 2003, RA 55-61
4. Berg, A.H., T.P.Combs, Ph.E.Scherer, *Acrp* 30 adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism, *Trends in Endocrinol. Met.*, 13, 2002, 84 - 89
5. Cnop, M., P.J. Havel, K.M.Utzschneider et al., Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex, *Diabetologia*, 46, 2003, 459-469
6. Combs, T.P., J.A.Wagner, J.Berger et al., Induction of adipocyte complement - related protein of 30 kilodaltons by PPAR (gamma) agonists: a potential mechanism of insulin sensitization, *Endocrinology*, 143, 2002, 998-1007
7. Daimon, M., T.Oizumi, T.Saitoh et al., Decreased serum levels of adiponectin are a risk factor for the progression to type 2 diabetes in the Japanese population. The Fana-gata study, *Diabetes Care*, 26, 2003, 2015-2020
8. Delporte, M.L., S.M.Brichard, M.P.Hermans et al., Hyperadiponectinemia in anorexia nervosa, *Clin. Endocrinol.*, 58, 2003, 22-29
9. Engeli, S., M.Feldpausch, K.Gorzelnjak et al., Association between adiponectin and mediators of inflammation in obese women, *Diabetes*, 52, 2003, 942-947
10. Guerre-Millo M., Adipose tissue hormones, *J.Endocrinol. Invest.*, 25, 2002, 855-861
11. Haque, W.A., I.Shimomura, Y.Matsuzawa et al., Serum adiponectin and leptin levels in patients with lipodystrophies, *J.Clin. Endocrinol. Metab.*, 87, 2002, 23-95
12. Hara, K., P.Boutin, Y.Mori et al., Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associated with an increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population, *Diabetes*, 51, 2002, 536-540
13. Hirose, H., T.Kawai, Y.Yamamoto et al., Effects of pioglitazone on metabolic parameters, body fat distribution and adiponectin levels in Japanese male patients with type 2 diabetes, *Metabolism*, 51, 2002, 314-317
14. Huang, Q., D.J.Zou, Z.Y.Guo et al., Orlistat increases serum adiponectin levels and decreases body weight in type 2 obese diabetic subjects, 18th International Diabetes Federation Congress, Paris, 24-29 August 2003, poster №850
15. Kraemer, R.R., K.S.Aboudehen, A.K.Carruth et al., Adiponectin responses to continuous and progressively intense intermittent exercise, *Med.Sci.Sports Exerc.*, 35, 2003, 1320-1325
16. Krakoff, J., T.Funahashi, C.D.Stehouwer et al., Inflammatory markers, adiponectin and risk of type 2 diabetes in Pima Indian, *Diabetes Care*, 26, 2003, 1745-1751
17. Kubota, N., Y.Terauchi, T.Yamauchi, et al., Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation, *J.Biol.Chem.*, 277, 2002, 25863-25866
18. Lindsey, R.S., T.Funahashi, R.L.Hanson et al., Adiponectin and development of type 2 diabetes in Pima Indian population, *Lancet*, 360, 2002, 57-58
19. Matsubara, M., S.Maruoka, S.Katayose, Decreased plasma adiponectin concentrations in women with dyslipidemia, *J.Clin. Endocrinol. Metabol.* 87, 2002, 2764-2769
20. Motoshima, H., X.Wu, M.K.Sinha et al., Differential regulation of adiponectin secretion from cultured human omental and subcutaneous adipocytes: effect of insulin and rosiglitazone, *J.Clin. Endocrinol. Met.*, 87, 2002, 5662-5667
21. Ouchi, N., S.Kihara, Y.Arita et al., Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte - derived plasma protein adiponectin, *Circulation*, 100, 1999, 2473-2476
22. Peake, P.W., A.D.Krivetos, G.S.Denyer et al., The postprandial response of adiponectin to a high-fat meal in normal and insulin - resistant subjects.*Int.J.Obes.Relat.Metab.Disord.*, 27, 2003, 657-662
23. Pellme, F., U.Smith, T.Funahashi et al., Circulating adiponectin levels are reduced in nonobese but insulin-resistant first-degree relatives of type 2 diabetic patients, *Diabetes*, 52, 2003, 1182-1186
24. Phillips, S.A., Th.P.Ciaraldi, A.P.S. Kong et al., Modulation of circulating and adipose tissue adiponectin levels by antidiabetic therapy (metabolism and signal transduction), *Diabetes*, 52, 2003, 667-674

25. Scherer, P.E. S.Williams, M.Fogliano et al., A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes, *J.Biol.Chem.*, 270, 1995, 26746-2749
26. Spranger, J., A.Kioke, M.Mohlig et al., Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus, *Lancet*, 361, 2003, 226-228
27. Staiger, H., O.Tschritter, J.Machann et al., Relationship of serum adiponectin and leptin concentrations with body fat distribution in humans, *Obes.Res.*, 11, 2003, 368-372
28. Tschritter, O., A.Fritsche, C.Thamer et al., Plasma adiponectin concentration predict insulin sensitivity of both glucose and lipid metabolism (metabolism and signal transduction), *Diabetes*, 52, 2003, 239-243
29. Weiss, R., S.Dufour, S.E.Taksali et al., Prediabetes in obese youth: a syndrome of impaired glucose tolerance, severe insulin resistance, and altered myocellular and abdominal fat partitioning, *Lancet*, 362, 2003, 951-957
30. Weyer, C., T.Funahashi, S.Tanaka et al., Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia, *J.Clin. Endocrinol. Metab.*, 86, 2001, 1930-1935
31. Xu, A., Y.Wang, H.Keshaw et al., The fat-derived adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice, *J.Clin. Invest.*, 112, 2003, 91-100
32. Yang, W.S., C.Y.Jeng, T.J.Wu et al., Synthetic peroxisome proliferator activated receptor-gamma agonist rosiglitazone, increases plasma levels of adiponectin in type 2 diabetic patients, *Diabetes Care*, 25, 2002, 376-380
33. Yokota, T., C.S.Reddy Meka, K.L.Medina - Paracrine regulation of fat cell formation in bone marrow cultures via adiponectin and prostaglandins, *J.Clin Invest.*, 109, 2002, 1303-1310
34. Yu, J.G., S.Javorschi, A.L.Hevener et al., The effect of thiazolidinediones on plasma adiponectin levels in normal, obese and type 2 diabetic subjects, *Diabetes*, 51, 2002, 2968-2974
35. Zoccali, C., F.Mallamaci, G.Tripepi et al., Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease, *J.Amer. Soc. Nephrol.*, 13, 2002, 134-141
36. Faraj, M., P.J.Havel, S.Phelis et al., Plasma acylation-stimulation protein, adiponectin, leptin and ghrelin before and after weight loss induced by gastric bypass surgery in morbidly obese subjects, *J.Clin. Endocrinol. Met.*, 88, 2003, 1594-1602
37. Hotta, K., T.Funahashi, Y.Arita et al., Plasma concentration of a novel, adipose-specific protein, adiponectin in type 2 diabetic patients, *Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.*, 20, 2000, 1595-1595
38. Tsunekawa, T., T.Hayashi, Y.Suzuki et al., Plasma adiponectin plays an important role in improving insulin resistance with glimepiride in elderly type 2 diabetic subjects, *Diabetes Care*, 26, 2003, 285-289

#### АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Проф. Драгомир Коев  
Клиника по диabetология, СБАЛЕНГ  
София 1303, ул. Дамян Груев №6  
тел.(+ 359-2) 987 14 97  
E-mail: koev@medicalnet-bg.org

#### ADDRESS FOR CORRESPONDANCE

Prof. Dragomir Koev  
Clinic of diabetology, University Hospital of  
Endocrinology  
6, Damian Gruev Str., 1303 Sofia, Bulgaria  
тел.(+ 359-2) 987 14 97  
E-mail: koev@medicalnet-bg.org

## **Хиперпаратиреозидизъм – 7-годишен ретроспективен анализ на специализирана клиника по тиреоидни и метаболитни костни заболявания**

А-М. Борисова, Р. Ковачева, Р.Б. Иванова, А. Сарафова

А. Шинков, Р. Иванова, Б. Лозанов

Клиничен център по Ендокринология и геронтология,

Медицински университет - София

---

## **Hyperparathyroidism – a 7-year Retrospective Analysis at the Specialized Clinic of Thyroid and Disorders of the Mineral Bone Metabolism**

A-M. Borissova, R. Kovatcheva, R.B. Ivanova, A. Sarafova,

A. Shinkov, R. Ivanova, B. Lozanov

Department of Thyroid and metabolic bone diseases

University Hospital of Endocrinology - Sofia

### **Резюме**

Проведено е ретроспективно проучване върху 77 болни, суспектни за хиперпаратиреозидизъм (ХПТ) за период от 7 години (1996-2002). Първичен ХПТ (ПХПТ) е доказан при 31 болни (40,26%), вторичен ХПТ (ВХПТ) при болни с ХБН – при 16 болни (20,78%), функционален ВХПТ при постменопаузална или старческа остеопороза и при витамин D резистентност или дефицит – при 16 болни (20,78%), паранеоплазия при 1 болен (1,3%) и при 13 болни (16,88%) - диагнозата ХПТ е отхвърлена (7 /53,84% болни са били

### **Abstract**

A retrospective study was carried out on 77 subjects investigated in the Clinic for hyperparathyroidism (HPT) for a 7-year interval (1996-2002). Primary HPT (PHPT) was proved in 31 subjects (40,26%), secondary HPT (SHPT) - in 16 subjects (20,78%), functional SHPT in cases with postmenopausal osteoporosis, senile osteoporosis and vitamin D-resistant or deficient states was found in 16 subjects (20,78%), paraneoplastic syndrome in 1 (1,3%), and in 13 subjects (16,88%) the diagnosis was overthrown. Seven subjects (53,84%) in

---

на неадекватна субституция с Ca/D и 6 (46,16%) болни са имали неверно измерени лабораторни параметри). Болните с ПХПТ са оперирани и насочени за операция – 28 болни (90,32%), склерозиран единичен аденом – 1 болна (3,22%) и диагностицирана паратиреоидна киста – 2 болни (6,45%). Една от оперираните болни с ПХПТ бе с паратиреоиден карцином (3,22%). Болната имаше най-високо ниво на серумния калций, РТН и едновременно клинични прояви от страна на костите и бъбреците. ПХПТ засяга главно жени – 24 (77,42%), като 16 от тях (66,66%) бяха в менопауза и само 8 (33,34%) бяха нормално менструиращи. Мъжете с ПХПТ бяха 7 (22,58%). Болните с ВХПТ бяха оперирани или насочени за операция – 9 болни (56,25%), оставени за проследяване, поради невизуализирана ПЩЖ – 4 болни (25%) или неоперабилни, поради тежко общо състояние – 3 болни (18,75%). Болните с функционален ВХПТ, които са с остеопороза – постменопаузална и старческа или с витамин D-резистентност или недоимък са лекувани консервативно с калцитриол, който стои в основата на патогенетичното им нарушение, довело до развитие на функционален ВХПТ. В заключение нарушенията в калциево-фосфорната обмяна изискват прецизна диагностика и заедно с определянето на калция в кръвта и урината е необходимо изследване на iPTH, а нерядко и на активните метаболити на витамин D. Допълнителни специализирани изследвания – ултразвуково изследване на шийната област за визуализиране на формации, ТАБ под ехографски контрол с последващо цитологично потвърждение, <sup>99</sup>Tc-MIBI за изобразяване на формации в шийната област или извън нея и определяне на бъбречната функция (не само креатинин, но и изчислена гломерулна филтрация) са част от диагностичния алгоритъм на ХПТ.

---

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** ХПТ, ПХПТ, ВХПТ, функционален ВХПТ, лечение.

---

the latter group were inadequately substituted with Ca and vitamin D and in the case of 6 subjects (46,16%) there was a lab error. Within the group with PHPT 28 subjects (90,32%) underwent surgery, one (3,22%) was treated by percutaneous alcohol sclerosing of a solitary parathyroid adenoma and in two cases (6,45%) parathyroid cyst was diagnosed. In one of the operated patients parathyroid carcinoma was found and she had the highest serum calcium and PTH levels and signs and symptoms of both bone and renal involvement. PHPT is more common in the females: 24 (77,42%) in our group. Sixteen (66,66%) of them were postmenopausal and preserved menstrual cycle was observed in 8 (33,34%) of them. Seven (22,58%) of the PHPT subjects were male. Among the subjects with SHPT 9 (56,25%) underwent surgery or were forwarded for surgery, 4 (25%) were left for a follow up because no parathyroid tissue could be visualized, and 3 (18,75%) were not operated because of poor general condition. The subjects with functional SHPT and senile or postmenopausal osteoporosis or vitamin D resistant or deficient states received pathogenetic treatment with calcitriol. In conclusion the abnormalities of calcium-phosphorus metabolism require precise diagnosis that includes measurement of serum and urine calcium, iPTH determination and in some cases active vitamin D metabolite measurement. Important elements of the diagnostic algorithm for HPT are neck ultrasound, ultrasound guided FNB and cytological examination, <sup>99</sup>Tc-MIBI scan and renal function tests (not merely serum creatinine but also glomerular filtration rate).

---

**KEY WORDS:** HPT, PHPT, SHPT, functional HPT, therapy.

---

Клиничната изява на първичния хиперпаратиреоидизъм (ПХПТ) значително се промени през последните години и вече рядко се наблюдават класическите му прояви от страна на бъбреците и костите. Днес, ПХПТ обичайно засяга възрастни жени и се проявява с умерена хиперкалциемия. С въвеждането преди години в редица страни на серумния калций в пакета биохимични изследвания за рутинен биохимичен скрининг, се даде възможност да се идентифицират голям брой асимптомни болни. От друга страна, скринингът за остеопороза обичайно е свързан с определяне на серумното ниво на калция и фосфора и това позволява да се постави диагнозата при жени около шестата им декада от живота, когато честотата на ПХПТ се увеличава. В последни проучвания върху разпространението на ПХПТ се установява, че в общата популация той има честота 3/1000, а сред жените на възраст над 55 години честотата му е 21/1000 [2].

За съжаление сегашната финансова рестрикция на здравните власти относно рутинния биохимичен скрининг, както и на скрининга за остеопороза ще доведе до намаление в броя на идентифицираните случаи с хиперпаратиреоидизъм (ХПТ). Към това се добавя и влиянието на обичайния за България дефицит на витамин D през есенно-зимния сезон, който може да бъде причината за по-нисък серумен калций и с това се затруднява поставянето на диагнозата ПХПТ. В същото време трябва да се има предвид, че в някои случаи дефицитът на витамин D може да бъде причина и за по-тежко протичане на ПХПТ.

Целта на настоящото проучване е да се направят ретроспективен анализ на случаите с хиперпаратиреоидизъм сред болните, хоспитализирани в Клиника по Тиреоидни и метаболитни костни заболявания на Специализирана болница за активно лечение по ендокринология и геронтология (СБАЛЕНГ) към Медицински университет – София.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Проведено е ретроспективно проучване върху 3434 хоспитализирани болни за период от 7

години (1996-2002), като разпределението им по години е дадено в таблица 1.

За този период от 7 години от общо хоспитализираните 3434 болни са изследвани 77 болни (22,4/1000) със съмнение за хиперпаратиреоидизъм (ХПТ), разпределени по години и са показани в таблица 2.

Прави впечатление, че през последните 3 години (2000-2002) с тази вероятна диагноза са насочени 2/3 (62,36%) от всички изследвани болни. Този факт ние смятаме, че е свързан с по-масовия скрининг за остеопороза именно през тези години и изследваната във връзка с това калциево-фосфорна обмяна. Това е дало възможност да се диагностицират латентните форми на заболяването.

При статистическата обработка на материала е приложен алтернативен и корелационен анализ на данните.

## РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

Разпределението на болните по утвърдени клинични, биохимични, хормонални и ехографски диагнози е дадено в таблица 3.

Честотата общо на всички болни с доказан хиперпаратиреоидизъм (ХПТ) ( $n = 64$ ) спрямо всички болни, постъпили в Клиниката ( $n = 3434$ ) за срок от 7 години, е 18,6/1000, като разпределението по пол е както следва: 4/1000 – за мъже и 14,6/1000 – за жени.

При 13 /16,88% / болни се отхвърли нарушение в калциево-фосфорната обмяна, като се установиха следните причини, показани в таблица 4.

При 16 болни се доказа ВХПТ на базата на хронична бъбречна недостатъчност-терминален стадий на хронично диализно лечение, които се разпределят във вида даден в таблица 5.

При 16 болни се доказа функционален ВХПТ на базата на витамин D дефицит или резистентност, постменопаузална остеопороза или старческа остеопороза, които се разпределят по начина, показан в таблица 6.

Болните с доказан биохимично, хормонално и ехографски ПХПТ ( $n = 31$ ) са дадени в таблица 7 (на стр.36).

**Таблица 1.** Хоспитализирани болни в Клиниката за период от 7 години  
**Table 1.** Inpatients admitted to the clinic period of 7 years

1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	Общо
403	408	490	388	396	603	746	3434
11,73 %	11,88 %	14,26 %	11,29 %	11,53 %	17,57 %	21,74 %	100 %
341ж f	335ж f	402ж f	303ж f	333ж f	512ж f	653ж f	2941ж f
62м m	72м m	88м m	85м m	63м m	91м m	93м m	493м m

**Таблица 2.** Хоспитализирани болни в Клиниката със съмнение за ХПТ (1996-2002 година)

**Table 2.** Inpatients admitted to the clinic with a suspicion for HPT (1996-2002)

1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002
8	7	5	9	15	13	20
10,38 %	9,09 %	6,49 %	11,68 %	19,49 %	16,89 %	25,98 %

**Таблица 3.** Потвърдени клинични диагнози **Table 3.** Confirmed clinical diagnoses

ПХПТ* PNPT	ВХПТ** SNPT	ПАРАНЕОПЛАЗИЯ Paraneoplastic	ОТХВЪРЛЕНА ДИАГНОЗА Diagnosis rejected
31	32	1	13
40,27 %	41,55 %	1,3 %	16,88 %

\* ПХПТ – първичен хиперпаратиреоидизъм  
 \* PNPT – Primary hyperparathyroidism  
 \*\* ВХПТ – вторичен хиперпаратиреоидизъм  
 \*\* SNPT – Secondary hyperparathyroidism

**Таблица 4.** Случаи с отхвърлено нарушение в калциево-фосфорната обмяна

**Table 4.** Cases in which a disorder of calcium-phosphorus metabolism was rejected

НЕКОНТРОЛИРАНА СУБСТИТУЦИЯ С КАЛЦИЙ / ВИТАМИН D	СЛУЧАЙНИ ИЛИ НЕВЕРНИ ЛАБОРАТОРНИ РЕЗУЛТАТИ
7	6
53,84 %	46,16 %

**Таблица 5.** ВХПТ при хронична бъбречна недостатъчност-терминален стадий

**Table 5.** SNPT in end-stage chronic renal failure

ОПЕРИРАНИ - ВЕРИФИЦИРАН ВХПТ*	НЕ ВИЗУАЛИЗИРАНИ ПЩЖ - ЗА ПРОСЛЕДЯВАНЕ	НЕОПЕРАБИЛНИ, ПОРАДИ ТЕЖКО ОБЩО СЪСТОЯНИЕ
9	4	3
56,25 %	25 %	18,75 %

\* хистологичен резултат-нодуларна хиперплазия  
 \* Histology-nodular hiperplasia

**Таблица 6.** Функционален ВХПТ при остеопороза - постменопаузална или старческа и при случаи с витамин D-резистентност или дефицит

**Table 6.** Functional SNPT in osteoporosis-postmenopausal or senile an in cases with vitamin D- resistance or deficiency.

ВИТАМИН D ДЕФИЦИТ ИЛИ РЕЗИСТЕНТНОСТ	ПОСТМЕНОПАУЗАЛНА ОСТЕОПОРОЗА	СТАРЧЕСКА ОСТЕОПОРОЗА
6 /1 мъж и 5 жени/	5 /жени/	5 /жени/
37,5 %	31,25 %	31,25 %

**Таблица 7.** ПХПТ-терапевтично поведение **Table 7.** PNPT - Therapeutic approach

ОПЕРИРАНИ-ВЕРИФИЦИРАН ПХПТ*	НАСОЧЕНИ ЗА ОПЕРАТИВНО ЛЕЧЕНИЕ	СКЛЕРОЗИРАН ПХПТ /единичен аденом/**	КИСТА НА ПЩЖ /верифицирана с хормонално изследване на съдържимото/**
25-аденом/adenoma или хиперплазия 1- карцином /cancer	2	1	2
83,88 %	6,45 %	3,22 %	6,45 %

\* хистологична диагноза: 1-карцином, 23-аденома, 2-нодуларни хиперплазии; няма корелация между теглото на отстранената парашитовидна жлеза и серумното ниво на PTH или калция предоперативно (NS);

\*\* Тънкоиглена аспирационна биопсия (ТАБ) е направена в пет случая (16,13%) от нашия материал, поради наличие на диагностични затруднения. В един случай ТАБ е направена с терапевтична цел.

При диагностични затруднения и за визуализиране на хормонално-активна формация при осем от болните (25,81%) с ПХПТ е направено изследване и с <sup>99</sup>Tc MIBI.

\* Histology: Cancer, 23-adenoma, 2-Nodular hiperplasia; no correlation was round between removed PTH weight and preoperative PTH or Ca serum levels.

Честотата на паратиреоидния карцином сред случаите с ПХПТ в нашия материал е 3,22%. Автори от Италия (7) и Япония [17,18] съобщават за честота от 5%, американски проучвания установяват честота от 1% [11,24], а Marx S.J. [2000] намира честота под 1%.

При една болна с ПХПТ е проведено перкутанно склерозиране с абсолютен алкохол под ехографски контрол на единичен паратиреоиден аденом [9].

Този лечебен метод е предпочетен поради съпътстващите заболявания на болната – ИБС, пейсмейкър, захарен диабет.

Честотата на ПХПТ сред всички болни, постъпили в Клиниката (n = 3434) е 8,1/1000, като разпределението за мъже е 2/1000 и за жени е 6/1000.

Първата суспекция за наличието на ПХПТ е възникнала по повод на нефролитиаза в 12 случая (38,71%) или при установена остеопения, съответно остеопороза в 17 случая (54,84%). Данните от измерването на костната минерална плътност при тези болни е показала данни за остеопороза при 13 жени, като в 84,6% (n = 11) от случаите е налице фрактурен риск. При мъжете е установена остеопения в два случая и остеопороза в другите два случая. Серумното

**Таблица 8.** Разпределение по пол на болните с ПХПТ  
**Table 8.** Gender distribution of PNPT patients

ГРУПИ Groups	БРОЙ БОЛНИ № of patients	%	СРЕДНА ВЪЗРАСТ (години) Mean age (years)
ПХПТ – ОБЩО PNPT – TOTAL	31		48,14 +/-14,1
ПХПТ - МЪЖЕ PNPT – MAN	7	22,58%	41,28 +/-7,2
ПХПТ – ЖЕНИ PNPT – FEMALE	24	77,42%	50,42 +/-13,7

Двама от болните са били с паратиреоидна киста, което е доказано с хормонално изследване на аспирираното съдържимо при ТАБ и установено кратно увеличение в нивото на РТН [1]. Що се отнася до серумното ниво на РТН, то е доказано нормално и болните са останали под наблюдение.

Болните с ПХПТ се разпределят по пол и възраст, както е показано в таблица 8.

Оказва се, че  $\frac{3}{4}$  от болните са жени, като подобна констатация прави и S.J. Marx [2000] и едва  $\frac{1}{4}$  са мъже ( $p < 0,01$ ). От жените с доказан ПХПТ 16 (66,66%) са в менопауза и са на възраст от 48 до 74-годишна възраст (средно 59,66 години). При 6 от тях менопаузата е настъпила рано, т.е. преди 45-годишната им възраст.

Осем /33,34%/ от жените с доказан ПХПТ са нормално менструиращи и са на възраст от 28 до 47 години (средно 38,1 години).

ниво на РТН при ПХПТ проявен клинично с остеопороза е средно 4-кратно увеличено, а при ПХПТ проявен клинично с нефролитиаза - РТН е средно трикратно увеличен. Няма значима разлика в серумното ниво на калция при тези две клинични форми на ПХПТ (NS). При двама болни (6,45%) първата суспекция е възникнала по повод на случайно установена хиперкалциемия (таблица 9).

Докато S.J. Marx [2000] отбелязва в материала си, че хиперкалциемията е първа суспекция за ПХПТ, то при нас само при двама от болните е бил диагностициран ПХПТ по този начин. Причината е в рестрикцията от здравната администрация по отношение стандартния биохимичен скрининг, което пречи рано да се постави диагнозата. По тази причина нашият материал показва различни данни от тези на други автори. Така например S.J. Silverberg и сътр. [1999]

Таблица 9. Първа клинична проява при болните с ПХПТ

Table 9. Initial clinical manifestation of PHPT

ПЪРВА КЛИНИЧНА ПРОЯВА First clinical manifestation	НЕФРОЛИТИАЗА Nephrolithiasis	ОСТЕОПЕНИЯ ИЛИ ОСТЕОПОРОЗА Osteopenia osteoporosis	СЛУЧАЙНО УСТАНОВЕНА ХИПЕРКАЛЦИЕМИЯ Accidentally found hypercalcemia
БРОЙ СЛУЧАИ	12	17	2
%	38,71 %	54,84 %	6,45 %

намираат само при 20% от болните с ПХПТ нефролитиоза като клинична проява на заболяването, докато при нас нефролитиоза се наблюдава в 38,71% от случаите. Специално трябва да се отбележи, че при трима болни в продължение на години се извършва многократно литотрипсия и въпреки това е трябвало да мине много време, докато все пак се изследва серумното ниво на калция и се стигне до идеята да се изследва паратиреоидната функция на пациента. Трябва да се отбележат и други два случая с ПХПТ, при които бъбречните промени са толкова напреднали, че болните са достигнали дори до хронична бъбречна недостатъчност. Тези няколко примера илюстрират факта, че медицинската общност у нас смята ПХПТ за много рядко заболяване и обичайно не го взема под внимание при диагностицирането на отделния болен.

Паратхормонът (PTH) е умерено увеличен при болните с ПХПТ, като обичайно е двукратно до четирикратно увеличен над горната си граница и само при един болен увеличението е по-изразено и PTH е 7 пъти над горната си граница. Прави впечатление много по-голямотократно увеличение на PTH при болните с ВХПТ и ХБН – от 10 до 70кратно. Това е много съществена разлика между двата типа ХПТ – ПХПТ и ВХПТ.

При единствения случай с паратиреоиден карцином сред болните с ПХПТ (МСК-56 години) нивото на PTH е извън обхвата на кита и с това рязко се отличава от останалите болни в тази група. Подобни са констатациите и на E. Shane [2000], която отбелязва същата разлика между бенигнените паратиреоидни аденоми и паратиреоидния карцином. Същият автор отбелязва и едновременна клинична проява от страна на бъбреците и костите при болните с паратирео-

иден карцином, което не е обичайно при паратиреоидния аденом. Действително нашата болна единствена сред групата болни с ПХПТ има както ренални, така и костни прояви на заболяването. То се развива бавно и се проявява с нефролитиоза (5-кратни литотрипсии в пет последователни години) и с развитие на остеопороза (spine: T-score < -2,6 SD; Z-score < -2,0 SD). Едва след 5 години по време на случайна консултация на нейна близка, болната (медицинска сестра по професия) настоятелно изисква да си изследва серумното ниво на калция. То се оказва 3,7 mmol/l ( норма: 2,12-2,62 mmol/l). Това е болната с най-високо ниво на серумния калций от цялата група с ПХПТ, което също се подчертава като отличителна черта на паратиреоидния карцином [20]. PTH е > 900 pmol/l (15-76 pmol/l); формацията е визуализирана в шийната област с ултразвуково изследване и е проведено оперативно лечение (хистологична диагноза №1826/1999-главни и оксифилни клетки с участъци от ядрен и клетъчен полиморфизъм, екстратуморна инвазия в щитовидната жлеза).

Нивото на PTH е незначително или леко увеличено над горната си граница при болните с функционален ВХПТ (n = 16), какъвто установихме при отделни болни с остеопороза - постменопаузална (n = 5) или старческа (n = 5) и при 6 болни с витамин D резистентност или тежък дефицит (малнутриция). Трябва да се има предвид, че при по-възрастните лица има ниска калциева абсорбция, намален синтез на Calcitriol (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>), резистентност на стомашно-чревния тракт към действието на Calcitriol, а вероятно и комбинация от всички тези нарушения [8]. Увредена калциева абсорбция и увредена адаптация към бедна на калций диета се срещат по-често при възрастни жени. Дефектът

на калциевата абсорбция е свързан с някои абнормности на витамин D-ендокринната система, включително вторичен хиперпаратиреоидизъм, интестинална резистентност към действието на  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , намалена продукция на  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  вследствие на намалена активност на  $25(\text{OH})\text{D} 1\alpha\text{hydroxylase}$ , а при някои възрастни лица има и хранителен дефицит на витамин D. Между витамин  $\text{D}_3$  и РТН се доказва реципрочна връзка. Повишеният РТН се явява индикатор за витамин D-дефицит [5]. Това е класическият патогенетичен механизъм за развитието на старческата остеопороза, при която се развива функционален вторичен хиперпаратиреоидизъм. Трябва да се има предвид и сезонът, в който се изследва серумното ниво на РТН. В зависимост от географския район на местоживеене и стила на живот е налице флукуация в нивото на витамин D през лятото и зимата – лятно и зимно ниво на витамин D [10]. Обикновено в нашия географски пояс през зимата в рисковите групи от населението, каквито са и възрастните лица се развива по-тежък витамин D дефицит и в резултат на това нивото на РТН се повишава. През лятото и есента след запълване на депата с витамин D нивото на РТН спада. Тази динамика в РТН е по-изразена в страните от южна Европа, където обичайно не се предприемат от здравните власти превантивни мерки по отношение на зимния дефицит на витамин D като се разчита на по-южното разположение на страната [12]. Такова е поведението на здравната администрация и у нас. В наше по-ранно проучване върху дефицита на витамин D през зимния сезон в малка група постменопаузални жени специално изследвани през месец март се установи в 2/3 от случаите инсуфициенция или дефицит на витамин D [4].

В част от голямо Национално проучване на здравето и храненето в САЩ – NHANES III [6] – при 18 875 лица от различна възраст е направено изследване и на  $25(\text{OH})\text{D}_3$  в зимния и летен сезон (норма - 22,5-94 pmol/l). Установен е през зимата дефицит на  $25(\text{OH})\text{D}_3$  в 1% (<17,5 pmol/l) и  $25(\text{OH})\text{D}_3$  инсуфициенция от 5% (< 25pmol/l) до 25-57% (< 62,5pmol/l) от изследваните. През лятото данните са по-благоприятни [14].

Според анализ на резултатите от същото Национално проучване на здравето и храненето в САЩ [6] между 39 и 58% от американското население без захарен диабет има размер на гломерулната филтрация под 80 ml/min  $1,73\text{m}^2$ , 13-14% под 60 ml/min  $1,73\text{m}^2$  и 0,26-0,81% под 30 ml/min  $1,73\text{m}^2$  [6]. Според тези данни, при около половината от населението продукцията на калцитриол е намалена и при 10-15% е започнало развитието на вторичен хиперпаратиреоидизъм.

Увредена калциева абсорбция и увредена адаптация към бедна на калций диета се срещат и при жени след настъпване на менопауза. Тези нарушения са свързани с дефицит на витамин D-ендокринната система, включително и вторичен хиперпаратиреоидизъм, интестинална резистентност към действието на  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , намалена продукция на  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  вследствие на намалена активност на  $25(\text{OH})\text{D} 1\alpha\text{hydroxylase}$  [19]. При голямата част от постменопаузалните жени повечето от тези аномалии се нормализират от заместване с физиологични дози естрогени, поради което те се приемат за вторични прояви на естрогенен дефицит. Все пак, намалената  $25(\text{OH})\text{D} 1\alpha\text{hydroxylase}$  активност при напреднала възраст е независима от естрогенния дефицит [19]. Всъщност, при възрастни хора тези нарушения се наблюдават независимо от пола и са в пряка връзка с ограничаването на бъбречната функция [13].

Така може да се обобщи, че с напредване на възрастта всъщност се развива ренална остеоодистрофия, която се явява патогенетичният модел на старческата остеопороза. Разбира се, общият патогенетичен модел поражда и общите терапевтични проблеми на тези състояния. Общото между тях не е само наложителното приложение на активни метаболити на витамин D, но трябва да се утвърди в бъдеще и приложението на калцимитетици [3]. Калцимитетиците трябва да се отбележи, че ще имат своето място и в консервативното лечение на ПХПТ в случаите когато радикалното оперативно лечение е неприложимо [22]. Обичайно ПХПТ се развива бавно и автори като S.J. Silverberg [1996] проследяват при асимптомните случаи бавна

прогресия и установяват едва след 10 години при около 25% от тях, че ПХПТ се проявява като костно заболяване с различностепенна остеопения. S.J. Marx [2000] цитира Консенсусната конференция на Националните здравни институти на САЩ по въпросите на ПХПТ [16]. Решението е да не се препоръчва хирургично лечение при:

1. асимптомните случаи;
2. над 50-годишна възраст;
3. калциемия до 0,25-0,4 mmol/l над горната граница;
4. калциурия под 100 mmol/l за 24 часа;
5. креатининов клирънс най-малко 70% от нормалния;
6. Z-score < -2,0 SD.

Разбира се, оперативно лечение се прави и над 70-годишна възраст, когато това се прецени за необходимо. В нашия материал 83,88% от болните с ПХПТ са оперирани и заболяването е верифицирано. Радикалният метод на лечение е основния при ПХПТ.

### Заклучение

Нарушенията в калциево-фосфорната обмяна не са рядко болестно състояние. Тези нарушения изискват прецизна диагностика и заедно с определянето на калция в кръвта и урината е необходимо изследване на iPTH, а нерядко и на активните метаболити на витамин D. Допълнителни специализирани изследвания – ултразвуково изследване на шийната област за визуализиране на формации, ТАБ под ехографски контрол с последващо цитологично потвърждение, <sup>99</sup>Tc-MIBI за изобразяване на формации в шийната област или извън нея и определяне на бъбречната функция (не само креатинин, но и изчислена гломерулна филтрация) са част от диагностичния алгоритъм на ХПТ.

### КНИГОПИС/REFERENCES

1. Abati A, Skarulis MC, Shawker T, Solomon D. Ultrasound-guided fine-needle aspiration of parathyroid lesions: a morphological and immunocytochemical approach. *Hum Pathol* 1995;26(3):338-343.
2. Adami S, Marcocci C, Gatti D. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Europe. *J Bone Miner Res* 2002, Nov 17, Suppl 2:18-23.
3. Antonsen JE, Sherrard DJ, Address DL. A calcimimetic agent acutely suppresses parathyroid hormone levels in patients with chronic renal failure: rapid communication. *Kidney Int* 1998;53:223-227.
4. Borissova A-M, Tankova T, Kirilov G, Dakovska L, Kovatcheva R. The Effect of vitamin D<sub>3</sub> on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *Int J Clinical Practice*, 2003, Vol 57,4, 258-261.
5. Chapuy MA, Arlot ME, Duboeuf F. et al. Vitamin D<sub>3</sub> and Calcium to prevent hip fractures in elderly women. *New Engl J Med*, 1992, 327: 1637 - 1642..
6. Clase CM, Garg AX, Kiberd BA. Prevalence of Low Glomerular Filtration Rate in Nondiabetic Americans: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Am Soc Nephrol*, 2002, 13: 1338-1349.
7. Favia G, Lumachi F, Polistina F, D'Amico DF. Parathyroid carcinoma: sixteen new cases and suggestions for correct management. *World J Surg* 1998, 22:1225-1230.
8. Francis RM. Is there a differential response to alfacalcidol and vitamin D in the treatment of osteoporosis? *Osteoporosis Int*, 1996, 6: (Suppl.1): 313.
9. Frasoldati A, Pesenti M, Toschi E, Azzarito C, Zini M, Valcavi R. Detection and diagnosis of parathyroid incidentalomas during thyroid sonography. *J Clin Ultrasound* 1999 Nov-Dec;27(9):492-498.
10. Grimes DS, Hindle E, Dyer T. Sunlight, cholesterol and coronary heart disease. *Q J Med*, 1996, 89: 579 - 589.
11. Hakaim AG, Esselstyn CB. Parathyroid carcinoma: 50-year experience at the Cleveland Clinic Foundation. *Cleve Clin J Med*, 1993, 60:331-335.
12. Holick M.F. Vitamin D: Photobiology, Metabolism and Clinical Applications. In: *Endocrinology*, Third Edition, by L.J. DeGroot, Grune & Stratton, New York, 1995, Vol. 2, 990-1014.
13. Kanis JA. Vitamin D analogs: from renal bone disease to osteoporosis. *Kidney Int* 1999; Suppl 73: S77 - S81.
14. Looker A.C, Dawson-Hughes B, Calvo M.S, Gunter E.W, Sahyoun N.R. Serum 25-Hydroxyvitamin D Status of Adolescents and Adults in Two Seasonal Subpopulations from NHANES III. *Bone*, 2002, 30, 5, 771 - 777.
15. Marx S.J. Hyperparathyroid and hypoparathyroid Disorders. *New England J. of Medicine*, 2000, 343, 25, 1863-1875.
16. NIH conference: diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Consensus Development Conference statement. *Ann Intern Med* 1991;114:593-597.

---

17. Obara, T, Okamoto T, Ito Y. et al. Surgical and medical management of patients with pulmonary metastasis from parathyroid carcinoma. *Surgery* 1993,114:1040-1048.

18. Obara, T, Okamoto T, Kanbe M, Iihara M. Functioning parathyroid carcinoma: clinical pathologic features and rational treatment. *Semin Surg Oncol* 1997,13:134-141.

19. Riggs, BL. Role of the vitamin D-endocrine system in the pathophysiology of postmenopausal osteoporosis. *J Cell Biochem*, 2003; 88; 2: 209 - 215.

20. Shane, E. Parathyroid Carcinoma. Department of Medicine, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York.

21. Silverberg, SJ, Locker FG, Bilezikian JP. Vertebral osteopenia: a new indication for surgery in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:4007-4012.

22. Silverberg, SJ, Bone HGIII, Marriott TB et al. Short-term inhibition of parathyroid hormone secretion by a calcium-receptor agonists in patients with primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med* 1997;337:1506-1510.

23. Silverberg, SJ, Shane E, Jacobs TP. Et al. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *N Engl J Med* 1999;341:1249-1255.

24. Wynne A, Heerden J, Carney J, Fitzpatrick L. Parathyroid carcinoma: clinical and pathological features in 43 patients. *Medicine*, 1992,71:197-205.

#### АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Доц. Анна-Мария Борисова, дм  
Клиника по Тиреоидни и метаболитни  
костни заболявания  
Университетска болница по Ендокринология  
Медицински университет - София  
ул. Дамян Груев 6, София 1303  
Тел/Факс: 988 49 33,  
E-mail: anmarbor@yahoo.com

#### ADDRESS FOR CORRESPONDANCE

Assoc. Prof. Anna-Maria Borissova MD  
Department of Thyroid and metabolic  
bone diseases  
University Hospital of Endocrinology - Sofia  
6 Damian Gruev Str., Sofia 1303  
Tel/Fax: 988 49 33., E-mail: anmarbor@yahoo.com

## Диагностична стойност на ехографията, тънкоиглената биопсия под ехографски контрол и цитологичното изследване за ранна диагноза на папиларния карцином на щитовидната жлеза

Р. Ковачева, Р.С. Иванова, Р. Б. Иванова, Н. Кънев, А. Сарафова, А-М. Борисова  
Клиничен център по Ендокринология и геронтология,  
Медицински университет, София

## Diagnostic value of echography, ultrasound-guided fine-needle biopsy and cytology in the early diagnosis of papillary thyroid cancer

R. Kovatcheva, R.S. Ivanova, R.B. Ivanova, N. Kanev, A. Sarafova, A-M. Borissova  
Clinical Center of Endocrinology and Gerontology,  
Medical University, Sofia

### Резюме

**Целта** на проучването е да се установи диагностичната стойност на ехографията, тънкоиглената биопсия под ехографски контрол (ТБЕК) и цитологичното изследване при папиларния тиреоиден карцином (ПТК). 110 болни - 17 мъже и 93 жени, средна възраст 39,7 г., с ехографска суспекция за карцином и малигнена цитология са оперирани и хистологично верифицирани. Подборът за ТБЕК е извършен въз основа на характерните ехографски белези за малигненост: неравни и нерезки граници, хипоехоген-

### Abstract

**The aim** of this study is evaluation of diagnostic accuracy of echography, ultrasound-guided (USG) fine-needle biopsy (FNB) and cytology for papillary thyroid cancer (PTC). 110 patients - 17 males and 93 females, mean age 39,7 y, with suspicious echography and malignant cytology, were operated and histologically correlated. The selection for USG-FNB was based on echographic signs of malignancy - irregular margins, hypoechogenic structure, microcalcifications with acoustic shadow, poor vascularisation. Ultrasound was per-

на структура, микрокалцификати с акустично засенчване, бедна васкуларизация. Ехографското изследване е осъществено с трансдюсер 10 MHz и цветен доплер. ТБЕК е извършена с free-hand техника, без аспирация. Цитонамазките са оцветени по MGG и са оценявани цитологични показатели, като целуларитет, папиларни ламели, вътреядрени включвания, ядрени инвагинации. 64 болни са с позитивна и 46 - със съмнителна цитологична диагноза за ПТК. От болните с позитивна цитология при 61 души (95,3%) диагнозата ПТК е потвърдена хистологично, а при останалите 3 е доброкачествена. В групата болни със съмнителна цитология при 34 души (73,9%) се установява ПТК хистологично, а при 12 - нодозна фоликуларна струма. Средният диаметър на възлите с доказан ПТК ( $n = 95$ ) е  $1,64 \pm 1,69$  cm, като при 39 болни (41%) е до 1 cm. Ехографската съмнителност за злокачествено образуване се потвърди хистологично в 86,4%.

**В заключение**, ехографските критерии за малигненост и подбор на възлите за ТБЕК, както и цитологичното изследване, са чувствителни и ефективни методи за ранна диагноза на ПТК, особено при непалпиращи се възли.

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** ехография, тънкоиглена биопсия под ехографски контрол, цитология, папиларен тиреоиден карцином.

Тиреоидни възли се установяват клинично при 4 - 7% от общата популация в САЩ и повече в страните със среден или тежък йоден дефицит [4, 15]. Честотата на субклиничните възли е много по-голяма и нараства с възрастта. При скринингово ехографско изследване се установяват тиреоидни възли при над 50% от жените на възраст над 60 г. Подобни резултати са получени и при аутопсия на клинично нормални щитовидни жлези [6, 7]. Честотата на тиреоидния карцином сред тиреоидните възли е около 5%, като над 75% са диференцираните му форми.

През последните десетилетия се забелязва тенденция към нарастване на честотата му за

formed with 10 MHz transducer and Color Doppler. USG-FNB was performed without aspiration, free-hand technique. The cytologic smears, stained with MGG, were evaluated for different parameters as cellularity, papillary clusters, intranuclear inclusions and nuclear grooves.

64 patients were with positive and 46 - with suspicious cytology for PTC.

In 61 patients (95,3%) with positive cytology the diagnosis was confirmed histologically. The remaining 3 cases were with benign histology. In 34 cases (73,9%) with suspicious cytology, the histology was PTC and in the remaining 12 cases - nodular goiter. The analysis of all nodules with malignant histology ( $n = 95$ ) showed mean tumor diameter  $1,64 \pm 1,69$  cm; in 39 patients (41%) the tumor diameter was  $< 1$  cm. The ultrasound suspicion for malignancy was confirmed histologically in 86,4%.

**In conclusion**, the ecographic criteria for malignancy and selection for USG-FNB and cytology are sensitive and effective methods for early diagnosis of PTC, especially in small lesions.

**KEY WORDS:** echography, ultrasound-guided FNB, cytology, papillary thyroid cancer.

сметка на папиларния карцином (60 - 80%), който е с бавна еволюция и благоприятна прогноза [17]. Тези факти поставят акцент върху ранната диагноза на заболяването с оглед на по-ефективното му лечение.

Тънкоиглената биопсия (ТБ) се смята за най-надеждния метод за разграничаване на доброкачествени и злокачествени тиреоидни възли [9, 10]. Диагностичната му точност достига до 95% в зависимост от опита на специалистите, извършващи манипулацията и цитологичното изследване [1, 3, 5]. Получаването на адекватен за интерпретация цитологичен материал зависи и от воденето на ТБ под ехографски контрол, особено при субклиничните възли

[8,11,12].

Цел на настоящото проучване е да установи диагностичната стойност на ехографията, ТБЕК и цитологичното изследване за ранната диагноза на папиларния тиреоиден карцином.

### Материали и методи

За период от 5 г. (1996-2000 г.) при 1563 пациенти с нодозна струма е извършена ТБЕК за изключване на злокачествен процес. Поради сигурни или суспектни цитологични данни за ПТК, 110 пациенти са оперирани и хистологично верифицирани. От тях 93 (84,5%) са жени на средна възраст 37,5 г. (9 - 75 г.) и 17 (15,5%) са мъже, на средна възраст 50,9 г. (13 - 74 г.).

Ехографското изследване предшества ТБ и е осъществено от опитни ехографисти с апарат Ultramark 9, ATL, 10 MHz линейарен трансдюсер с цветен доплер. Ехографското описание включва: размери на възела с определяне на средния диаметър, граници, контур, структура, ехогенност, наличие на калцификати, васкуларизация, наличие на лимфни възли с променена форма и структура.

ТБЕК е извършена от същите специалисти, с техника free hand, използвайки игли с диаметър 25 G, без аспирация. Натривките са оцветявани по MGG и анализът е извършен от един и същ патоморфолог. При наличие на достатъчен материал и в зависимост от вида на клетките, препаратите са класифицирани като доброкачествени, злокачествени и суспектни. Критериите за злокачественост включват: целуларитет, наличие на папиларни повлекла и тъканни фрагменти, вътреядрени цитоплазмени включвания, вътреядрени мембранни гъвания, структура на хроматина, псамомни телца.

Показанията за хирургично лечение са злокачествен или суспектен цитологичен резултат, със или без лимфаденопатия.

Хистологичното изследване е проведено на депарафинови срези, след оцветяване с хематоксилин-еозин.

Статистическата обработка на материала е извършена с програма SPSS.

## РЕЗУЛТАТИ

### Ехография и ТБЕК

Подборът на възлите за ТБЕК се основаваше на следните ехографски критерии за злокачествено образуване в щитовидната жлеза: нерезки граници, неравен контур, солидна хипоехогенна структура, микрокалцификати или друга хиперехогенна структура с акустично засенчване, слаби, предимно периферни, или липсващи сигнали при изследване с цветен доплер (фиг. 1).

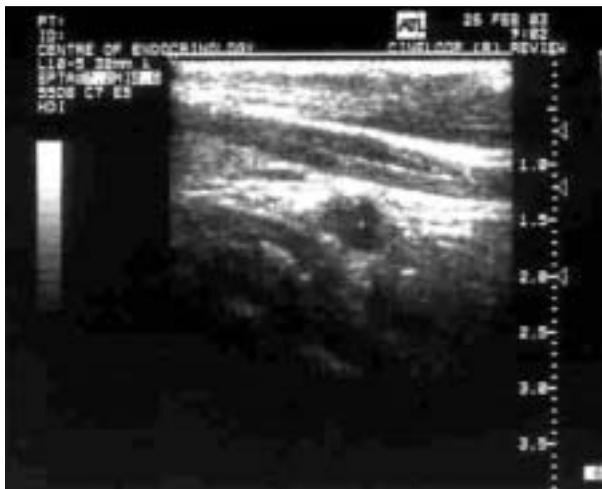


**Фигура 1.** Ехографски образ на ПТК с размери 6/5 mm (микрокарцином), нерезки граници, хипоехогенна структура и групирани микрокалцификати с акустично засенчване

**Figure 1.** Echographic image of PTC, 6/5 mm in size (microcarcinoma), irregular margins, solid hypoechoic structure and clusters of microcalcifications with acoustic shadow

ТБЕК се извършваше също и при наличие на лимфни възли с променена (окръглена) форма, хипоехогенна структура с микрокалцификати и интензивни доплерови сигнали (фиг. 2). Размерите на възлите в щитовидната жлеза и на лимфните възли не се включваха в показанията за ТБ. Като ограничение за ТБЕК се приемаха размери под 5 mm.

Ехографската суспекция за злокачествена формация се потвърди хистологично при 95 болни (86,4%) (таблица 1).



**Фигура 2.** Ехографски образ на метастатичен лимфен възел с размери 7/5 mm и единични микрокалцификати

**Figure 2.** Echographic image of metastatic lymph node, 7/5 mm in size, with isolated microcalcifications

**Таблица 1.** Хистологична верификация на цитологичната диагноза ПТК

**Table 1.** Histological confirmation of cytological diagnosis PTC

Цитологична диагноза папиларен карцином	Хистологична диагноза	
	Папиларен карцином n (%)	Нодозна струма n (%)
Позитивна (n = 64)	61 (95,3)	3 (4,7)
Суспектна (n = 46)	34 (73,9)	12 (26,1)

## ЦИТОЛОГИЯ

Цитологичната диагноза при всички болни (n = 110) е папиларен карцином, определена в две категории:

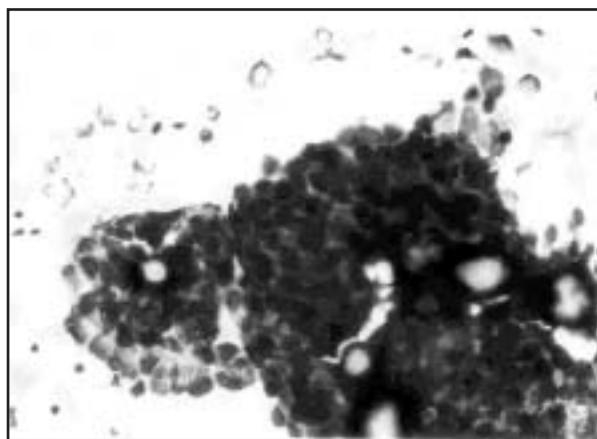
- 1) позитивна цитология за ПТК при 64 болни;
- 2) суспектна цитология за ПТК при 46 болни.

При болните с позитивна цитология (n = 64) диагнозата папиларен карцином се потвърждава хистологично в 61 случая (95,3%) (таблица 1).

В 3 случая (5 %) хистологичната диагноза е доброкачествена: 1 болен с фоликуларен аденом и 2 с нодозна фоликуларна струма (грешно-позитивен резултат).

В групата със суспектна цитология (n = 46) се установява хистологично ПТК при 34 болни (73,9%), а при останалите 12 болни - нодозна фоликуларна струма.

Цитонамазките на проучените случаи показва голямо разнообразие в целуларитета, архитектурния строеж на тъканните фрагменти и клетъчната морфология. При всички случаи с позитивна цитология за папиларен карцином се наблюдаваха множество папиларни повлекла и по-рядко еднослойни епителни ламели (фиг. 3).

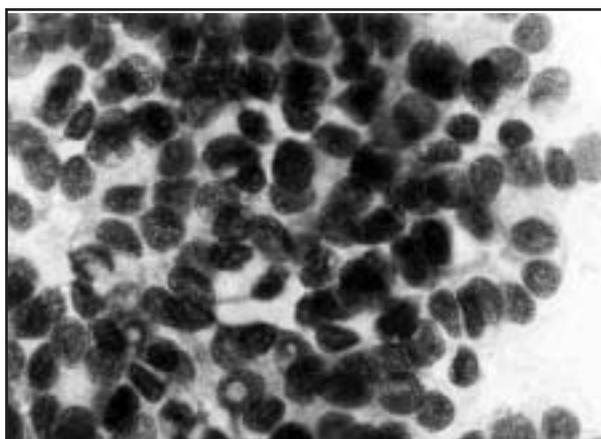


**Фигура 3.** Цитология на ПТК - типична папиларна ламела с псамомни телца (x 40, MGG)

**Figure 3.** Cytology of PTC - papillary fragment with psammoma bodies (x 40, MGG)

Туморните клетки са с различна големина и форма, по-често с овална форма, и оскъдна цитоплазма. Ядрата са хиперхромни или с дребнозърнест хроматин. При насочено търсене се откриваха винаги вътреядрени вакуоли и мембранни вгъвания в умерен до малък брой ядра (фиг. 4). Псамомни телца бяха налице в много малък брой от цитонамазките с папиларен карцином (фиг. 3).

Повечето от тези специфични цитологични параметри за папиларен карцином се наблюдаваха при случаите с хистологично доказан ПТК.



**Фигура 4.** Цитология на ПТК - клетки с ядрено-мембранни вгъвания и вътреядрени цитоплазмени вакуоли (x 100, MGG)

**Figure 4.** Cytology of PTC - nuclei with intranuclear inclusions and nuclear grooves (x 100, MGG)

## ХИСТОЛОГИЯ

Болните с хистологично доказан ПТК (n = 95) се разпределят по пол, както следва: 83 жени и 12 мъже, или в съотношение 7:1. Средният диаметър на тумора за цялата група е  $1,64 \pm 1,69$  cm. При 39 болни (41%) той е  $\leq 1,0$  cm (микрокарцином), а при останалите 56 болни (59%) -  $2,19 \pm 1,22$  cm ( $1,2 \pm 6,0$  cm). Разпределението на хистологичните видове на ПТК е представено на таблица 2. Преобладават класическият вариант (47,4%) и микрокарциномът (41%). При 36 болни (38%) се установиха хистологично доказани метастази в регионерните лимфни възли, като само 4 от тях са в съчетание с микрокарцином.

**Таблица 2.** Хистологични подвидове папиларен карцином

**Table 2.** Histological variants of papillary thyroid cancer

Хистологични варианти на ПТК (n = 95)	Класически вариант	Микрокарцином ( $\leq 1,0$ cm)	Фоликуларен вариант	Дифузен склерозиращ вариант	Tall cell вариант
n	45	39	8	2	1
%	47,4%	41%	8,4 %	2,1%	1,5 %

## ОБСЪЖДАНЕ

Литературните данни от ехографски и аутопсионни изследвания недвусмислено показват, че честотата на тиреоидните възли нараства с възрастта и надхвърля 50% след 60 г. [6, 15, 18]. Една трета от болните със "солитарен" възел при палпация се оказва, че имат и други, непалпиращи се възли при ехографско изследване. Тези т.нар. субклинични възли се срещат в 25 - 50% от населението при ехографски скрининг на щитовидната жлеза. Високата честота на тиреоидните възли поставя проблема за подбора им за по-нататъшно диагностично уточняване и лечение [13].

Съвременната ехография с разрешителна способност до 0,1 mm при изследване с 10 MHz е с много висока чувствителност по отношение морфологичните промени в структурата на щитовидната жлеза [11]. Изследването с цветен доплер позволява оценка и на кръвоснабдяването, което при тиреоидния карцином е оскъдно, докато при метастатичните лимфни възли - повишено [2]. Достъпни за визуализиране стават структури като микрокалцификатите или т.нар. псамомни телца, които много често се срещат при ПТК [14, 16]. Рядкото им установяване в цитонамазките се обяснява със затрудненото им попадане в цитологичния материал поради липсата на аспирация при ТБ [17]. В комбинация с другите ехографски белези, типични за злокачествените образувания, микрокалцификатите и васкуларизацията повишават специфичността на ехографското изследване.

В нашата група болни съпадението на ехографската суспекция с хистологичния резултат достига 86,4%. Това позволява да се направи по-добра селекция на възлите, подлежащи на ТБ.

В проучвания материал ехографската находка е основната индикация за ТБ.

При непалпиращите се възли, наричани от някои автори "инциденталомии", извършването на биопсията е възможно само под ехографски контрол [7].

ТБ с цитологично изследване осигурява специфична диагноза при 70 - 85 % от тиреоидните възли. Методът е с най-висока специфичност при диагнозата на злокачествените тумори на щитовидната жлеза [19, 20]. ПТК е една от лесните диагнози за опитния цитолог [9, 10]. Той се установява в 3 - 4 % от пунктираните възли [3]. В изследвания от нас материал ПТК представява 7 % от всички възли.

ТБЕК допринася за получаването на адекватен материал и намаляването на грешно-негативните резултати [8, 12, 13]. Вероятността за наличие на карцином при малигна цитология достига 97 - 99 % [3, 10]. В нашата серия се установява съвпадение на цитологичната и хистологична диагноза в 95 % от случаите.

ПТК е най-честият диференциран карцином с относително ниска смъртност - до 10 % [18]. Ранната диагноза и лечение са от първостепенно значение за увеличаване на преживяемостта. В нашето проучване се установява сравнително висок процент на микрокарцинома (41 %), което показва, че размерите на възела не са от решаващо значение за получаването на достатъчно материал и за интерпретацията му. Някои автори предлагат ограничение в размерите на пунктираните суспектни възли над 8 mm [13]. Малкият брой болни (n = 4) с микрокарцином и лимфни метастази в нашия материал показва възможността за по-ефективно лечение на ПТК при ранното му диагностициране.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прилагането на специфичните ехографски критерии за злокачествено образуване осигурява ефективен подбор на тиреоидните възли за ТБ. Извършването ѝ под ехографски контрол гарантира оптимални условия за качествено цитологично изследване. Комбинацията от трите метода – ехография → ТБЕК → цитология – може да осигури ранна диагноза на ПТК, особено при непалпиращи се възли, и да подобри неговата прогноза.

1. Иванова, Р., Р. Ковачева, Н. Кънев, Р. Б. Иванова, А. Сарафова, Г. Дашев. Папиларен карцином на щитовидната жлеза - предоперативна стойност и анализ на тънкоиглената аспирационна цитология. VII Национален симпозиум "Акад. Иван Пенчев", Ендокринология, 6, 2001, 3, 34-35.
2. Ковачева, Р. Ултразвукова диагностика. В: *Ендокринология /под ред. на Б. Лозанов/,* София, ТИИМЯ, 2000, 101-110.
3. Belfiore, A., G. L. La Rosa. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 30, 2001, 361-400.
4. Bonnema, S. J., F. N. Bennedbaek, P. W. Ladenson, L. Hegedus. Management of the nontoxic multinodular goiter: a north american survey. *J Clin Endocrinol Metab*, 87, 2002, 112-117.
5. Braga, M., T. C. Cavalcanti, L. M. Collaco, H. Graf. Efficacy of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of complex thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab*, 86, 2001, 4089-4091.
6. Brander, A., P. Viikinkoski, J. Nickels, L. Kivisaari. Thyroid gland: US screening in a random adult population. *Radiology*, 181, 1991, 683-688.
7. Burguera, B., H. Gharib. Thyroid incidentalomas. Prevalence, diagnosis, significance, and management. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 29, 2000, 187-203.
8. Danese, D., S. Sciacchitano, A. Farsetti, M. Andreoli, A. Pontecorvi. Diagnostic accuracy of conventional versus sonography-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Thyroid*, 8, 1998, 15-21.
9. Gharib, H., J. R. Goellner. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. *Ann Intern Med*, 118, 1999, 282-289.
10. Giard, R. W., J. Hermans. Use and accuracy of fine-needle aspiration cytology in histologically proven thyroid carcinoma: an audit using a national pathology database. *Cancer*, 90, 2000, 330-334.
11. Kovatcheva, R., N. Kanev, R. S. Ivanova, R. B. Ivanova, G. Dashev. Contribution of high-resolution ultrasonography in the early diagnosis of thyroid malignancy. 24th Annual Meeting of European Thyroid Association, *J Endocrinol Invest*, 20, 1997, Suppl to No 5, 56.
12. Khurana, K.K., V. I. Richards, P. S. Chopra, R. Izquierdo, D. Rubens, C. Mesonero. The role of ultrasonography-guided fine-needle aspiration biopsy in the management of nonpalpable and palpable thyroid nodules. *Thyroid*, 8, 1998, 511-515.

13. Leenhardt, L., G. Hejblum, B. Franc, L. D. Fedinaevsky, T. Delbot, D. Le Guillouzic, F. Menegaux, C. Guillausseau, C. Hoang, G. Turpin, A. Aurengo. Indications and limits of ultrasound-guided cytology in the management of nonpalpable thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab*, 84, 1999, 24-28.

14. Marqusee, E., C. B. Benson, M. C. Frates, P. M. Doubilet, P. R. Larsen, E. S. Cibas, S. Mandel. Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease. *Ann Intern Med*, 133, 2000, 696-700.

15. Mazzaferri, E. L. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med*, 328, 1993, 553-559.

16. Papini, E., R. Guglielmi, A. Bianchini, A. Crescenzi, S. Taccogna, F. Nardi, C. Panunzi, R. Rinaldi, V. Toscano, C. M. Pacella. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab*, 87, 2002, 1941-1946.

17. Santos, J.E., G. Leiman. Nonaspiration fine needle cytology: application of a new technique to nodular thyroid disease. *Acta Cytol*, 32, 1988, 353-356.

18. Schlumberger, M., F. Pacini. Thyroid tumors. *In: Epidemiology. Nucleon, Paris*, 2003, 51-55.

19. Werga, P., G. Wallin, L. Skoog, B. Hamberger. Expanding role of fine-needle aspiration cytology in thyroid diagnosis and management. *World J Surg*, 24, 2000, 907-912.

20. Zhang, Y., J. L. Fraser, H.H. Wang. Morphologic predictors of papillary carcinoma on fine-needle aspiration of thyroid with ThinPrep preparations. *Diagn Cytopathol*, 24, 2001, 378-383.

#### АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Русанка Ковачева  
Клиничен център по ендокринология и геронтология  
СБАЛЕНГ „Акад. Иван Пенчев“  
ул. Дамян Груев 6, София 1303  
E-mail: roussanka\_kov@yahoo.com

#### ADDRESS FOR CORRESPONDANCE

Roussanka Kovatcheva, MD, PhD  
Clinical Center of Endocrinology and Gerontology  
6, Damian Gruev Str., 1303 Sofia, Bulgaria  
E-mail: roussanka\_kov@yahoo.com

## Клинико-морфологични белези на три случая с първичен лимфом на щитовидната жлеза

Р. Иванова, Н. Кънев, П. Каранова, Р. Ковачева, Р. Б. Иванова, М. Генова\*

Клиничен център по Ендокринология и геронтология,

Медицински университет, \*

Национален център по хематология и трансфузиология, София

## Clinical and morphological features of three cases with primary thyroid lymphoma

R. Ivanova, N. Kanev, P. Karanova, R. Kovacheva, R. B. Ivanova, M. Genova\*

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology,

Medical University, \*

National Center of Hematology and Transfusiology, Sofia

### Резюме

Целта на настоящето проучване бе анализ на клинико-морфологичните особености и диагностичния подход при 3 болни с лимфом на щитовидната жлеза. Пациентите са жени на възраст от 52 до 78 години, с предшестващ тиреоидит на Хашимото. Клиничната изява бе бързо нарастваща струма, а при 2 от тях и компресивен синдром. При всички болни беше проведено ехографско изследване и ТАБ на щитовидната жлеза. При 2 случая беше поставена цитологична диагноза неходжкинов лимфом, а при 1 - тиреоидит на Хашимото (фалшиво негативен). Хирургично лечение (частична резекция на щитовидната жлеза) бе проведено при 2 от болните, включително болната с цитологична диагноза тиреоидит на Хашимото. Въз основа на цитоло-

### Abstract

The aim of this study was to review the clinical and morphological features and diagnostic approach in 3 cases with primary thyroid lymphoma. The patients were females at the age between 52 and 78 years, with previous diagnosis of Hashimoto's thyroiditis. The clinical manifestation was progressively enlarging goiter and in 2 - compression symptoms. In all patients ultrasound investigation of the thyroid gland and FNA biopsy was done. The cytological diagnosis was thyroid lymphoma in 2 patients and Hashimoto's thyroiditis - in 1(false negative). Surgery (partial thyroid resection) was performed in 2 patients, including the case with cytological diagnosis of Hashimoto's thyroiditis. On the basis of the cytological (in 1patient),histological and immunocytochemical

---

гичното (1 болна), хистологично и имуноцитохимично изследване при трите болни беше поставена окончателната диагноза първичен лимфом на щитовидната жлеза в съчетание с тиреоидит на Хашимото: неходжкинов В-клетъчен, дифузен едроклетъчен тип с висока степен на малигненост лимфом (в 2 от случаите) и неходжкинов В-клетъчен лимфом, фоликуларен тип с междинна степен на малигненост (при 1 болна; по REAL класификацията). Анализът на данните показва, че първичният лимфом на щитовидната жлеза се развива най-често при жени, на възраст след 50 години и в съчетание с тиреоидита на Хашимото. Ехографското изследване и ТАБ на щитовидната жлеза с цитология при болни с тиреоидит на Хашимото и данни за бързо растяща струма са полезен и ценен метод за диагнозата на тиреоидния лимфом.

При несигурна цитологична диагноза е необходима хистологична верификация. Коректната хистологична и имунохистохимична диагноза имат съществено значение за стадирането на лимфома, лечението и прогнозата на болните.

---

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** първичен тиреоиден лимфом, диагноза

---

Първичният лимфом на щитовидната жлеза е рядък тумор, развиващ се най-често на фона на тиреоидит на Хашимото. Клиничната му изява е бързо растяща туморна формация със или без прояви на компресивен синдром.

По литературни данни честотата на първичния тиреоиден лимфом (ПТЛ) е 0,5-5% от всички злокачествени заболявания на щитовидната жлеза и 2,5-7% от тази на екстранодалните лимфоми [3,15]. Болните са по-често жени, в средна или напреднала възраст. Релативният риск за развитие на тиреоиден лимфом при наличие на тиреоидит на Хашимото е 40-80 пъти по-висок в сравнение с общата популация, обикновено 20-30 години след началото на заболяването [4]. Предполага се, че хроничното антигенно стимулиране при автоимунния тиреоидит води до хронична пролиферация на лим-

фоидните клетки в щитовидната жлеза и в случай на евентуална мутация настъпва моноклонална пролиферация и развитие на лимфом. Повечето от лимфомите на щитовидната жлеза са от неходжкинов В-клетъчен тип [3]. С развитието на имунологията и молекулярната биология те бяха признати и отделени от групата на недиференцираните дребноклетъчни карциноми на щитовидната жлеза. Именно поради това методите за тяхната диагностика и лечение се промениха значително през последните 20 години – от тотална тиреоидектомия, извършвана в началото до неинвазивно лечение, включващо химио- и лъчетерапия [1]. От друга страна, разграничаването на малигнените лимфоидни клетки от реактивните лимфоцити при цитологично изследване на аспириати от щитовидната жлеза в някои случаи е трудно. Това налага не-

The accurate histological and immunocytochemical diagnosis has significant importance for the staging of lymphoma and the patients' treatment and prognosis.

---

**KEY WORDS:** primary thyroid lymphoma, diagnosis

---

фоидните клетки в щитовидната жлеза и в случай на евентуална мутация настъпва моноклонална пролиферация и развитие на лимфом. Повечето от лимфомите на щитовидната жлеза са от неходжкинов В-клетъчен тип [3]. С развитието на имунологията и молекулярната биология те бяха признати и отделени от групата на недиференцираните дребноклетъчни карциноми на щитовидната жлеза. Именно поради това методите за тяхната диагностика и лечение се промениха значително през последните 20 години – от тотална тиреоидектомия, извършвана в началото до неинвазивно лечение, включващо химио- и лъчетерапия [1]. От друга страна, разграничаването на малигнените лимфоидни клетки от реактивните лимфоцити при цитологично изследване на аспириати от щитовидната жлеза в някои случаи е трудно. Това налага не-

обходимостта от отворена биопсия за поставяне на диагнозата и определяне вида и стадия на лимфома [10]. В литературата са налице противоречиви данни относно методите за диагноза и лечение на тиреоидните лимфоми, най-често поради малкия брой докладвани случаи и липсата на специфични критерии [1, 6].

Цел на проучването бе анализ на клинично-морфологичните особености и диагностичния подход при болни с първичен лимфом на щитовидната жлеза.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

В Клиничния център по ендокринология и геронтология за период от 1 година (2002-2003 г.) бяха диагностицирани трима болни с първичен тиреоиден лимфом. За проучването бяха използвани следните методи:

- Оценка на данните от анамнезата, физикалното изследване и функцията на щитовидната жлеза.
- Рентгенография на бял дроб и медиастиnum.
- Ехографско изследване на щитовидната жлеза (апарат Ultramark 9, ATL, 10 MHz и Color Doppler).
- Тънкоиглена биопсия под ехографски контрол (free hand техника).
- Цитологично изследване - цитонамазки, оцветени по May-Grunwald-Gimsa метод.
- Хистологично изследване на депарафинови срези, оцветени по Hematoxylin-Eosin и Van Gison методи.
- Имунохистохимично изследване с B-клетъчния маркер CD 20 (DAKO, Denmark) чрез avidin-biotin метод.

Вариантите на лимфома бяха определени според ревизираната Европейско-Американска класификация на лимфомите (REAL-Revised European-American Lymphoma) от 1994 г, модифицирана и приета като СЗО класификация [5, 7].

## РЕЗУЛТАТИ

Проучените болни с първичен лимфом на щитовидната жлеза са 3 жени на средна възраст  $63,67 \pm 13,20$  год. (52 г., 61 г. и 78 г.). При всички бяха налице данни за предшестващо

диагностициран тиреоидит на Хашимото с хипотиреоидизъм и провеждане на заместителна терапия с тироксин. Повод за диагностично уточняване и при трите болни бе анамнезата и данните за бързо растяща струма за кратък период от време (до 1 година). Две от болните съобщаваха за диспнея и дисфагия. От физикалното изследване не се установиха данни за лимфаденопатия, хепато- и спленомегалия, както и други значими отклонения във физикалния статус. Липсваха също и рентгенови данни за патологични промени в белия дроб и медиастиnum.

При трите болни се установиха ехографски данни за тиреоидит на Хашимото - променена форма на щитовидната жлеза с неравен контур и дифузна, нехомогенна хипоехогенна структура, повишена васкуларизация (фиг.1).



**Фигура 1.** Ехографски образ на неходжкинов лимфом на щитовидната жлеза при 52-годишна жена - солидна хипоехогенна формация, с неправилна форма и неравен контур

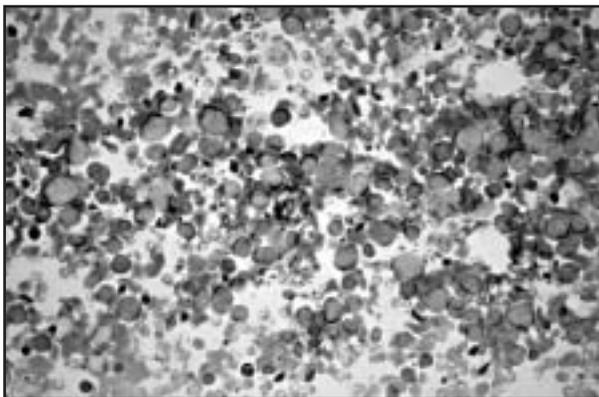
**Figure 1.** Ultrasound image of primary thyroid lymphoma in a 52-year-old female - solid hypoechoic nodule with irregular, poorly defined margins

На този фон се наблюдава формация, с неправилна форма, неравен контур, солидна, нехомогенна до значително хипоехогенна структура и неравномерна васкуларизация (фиг.2).



**Фигура 2.** Десен дял на щитовидната жлеза с типични ехографски белези на тиреоидита на Хашимото  
**Figure 2.** Sonogram of the right thyroid lobe – typical echographic features of Hashimoto's thyroiditis in the same patient

При 2 от пациентките бе поставена цитологична диагноза неходжкинов лимфом, едроклетъчен тип, а при 1 - тиреоидит на Хашимото (фалшиво негативен резултат). Цитонамазките и при трите болни показаха изразен целуларитет и изобилие от лимфоидни клетки. При 2 от случаите бе налице мономорфна популация от малки и по-често големи лимфоцити, някои от тях с атипични белези (фиг.3).



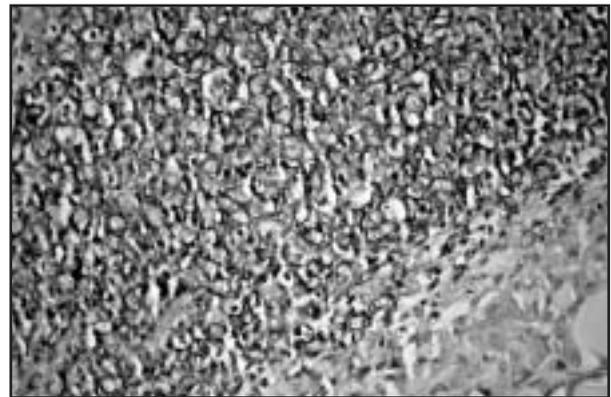
**Фигура 3.** Лимфом на щитовидната жлеза, цитология – мономорфна популация от малки до големи лимфоцити, някои от тях с атипични цитологични белези (MGG, x100)

**Figure 3.** Thyroid lymphoma, cytology – monotonous population of small to large lymphocytes, some of them with atypical cytological features (MGG, x100)

При случая с цитологично диагностициран тиреоидит на Хашимото се наблюдаваха хетерогенни лимфоидни клетки, оскъдно колоид и единични фоликуларни клетки.

Частична резекция на щитовидната жлеза бе проведено при 2 от болните. Първата болна беше с данни за компресивен синдром и цитологична диагноза тиреоидит на Хашимото. Втората болна бе оперирана поради необходимостта от хистологична верификация и стадиране, въпреки цитологичните данни за неходжкинов лимфом.

Хистологичното изследване на биопсиите от щитовидната жлеза показва масивна инфилтрация от лимфоидни клетки със средни и големи размери. В единия от случаите се наблюдава тенденция към нодулираност, подчертана от фиброзни повлекла в отделни участъци. И при двете болни в част от материала бе налице хистологичен субстрат на тиреоидита на Хашимото. При 1 от болните се установи екстратиреоидна инфилтрация на лимфома в съседните меки тъкани. Имунохистохимичното изследване с В-клетъчния маркер CD 20 показва реактивност в едроклетъчните елементи (центробласти) на лимфома (фиг. 4).



**Фигура 4.** Неходжкинов В-клетъчен лимфом, дифузен едроклетъчен тип и тиреоидит на Хашимото в съседство на тумора (имунохистохимия, експресия на В-клетъчния маркер CD 20, x 60)

**Figure 4.** Non-Hodgkin's B-cell lymphoma, diffuse large cell type and Hashimoto's thyroiditis next to the tumour (immunohistochemistry, expression of CD 20, x 60)

Хистологично изследваните шийни лимфни възли не бяха засегнати от лимфома, което даде основание да се приеме локализиран стадий.

Въз основа на цитологичното (при 1 от болните), хистологичното и имуноцитохимичното изследване при трите болни бе поставена окончателната диагноза първичен лимфом на щитовидната жлеза в съчетание с тиреоидит на Хашимото: неходжкинов В-клетъчен лимфом, дифузен едроклетъчен тип с висока степен на малигненост (в 2 от случаите) и неходжкинов В-клетъчен лимфом, фоликуларен тип с висок дял на центробластите и междинна степен на малигненост (при 1 болна).

След поставяне на диагнозата болните бяха насочени към Националния център по хематология и трансфузиология, София за провеждане на комбинирано химио- и лъчелечение.

## ОБСЪЖДАНЕ

Резултатите от нашето проучване са в съгласие с литературните данни, че първичният лимфом на щитовидната жлеза се развива най-често при жени над 50 години с тиреоидит на Хашимото [9, 10,15]. Клиничният и морфологичен спектър на лимфопролиферативните заболявания на щитовидната жлеза е разнообразен и трябва да се диференцира от тиреоидита и карцинома [6, 7]. В повечето случаи диагнозата тиреоиден лимфом може да се подозира при болни с анамнестични данни за бързо растяща струма, особено при съпътстващ тиреоидит на Хашимото, каквато е клиничната изява и на нашите случаи. Най-важна е диференциалната диагноза с анапластичния тиреоиден карцином, който е със сходна клинична изява. В миналото повечето от тиреоидните лимфоми са били класифицирани като дребноклетъчни карциноми. Днес е прието, че те произлизат от екстранодалната лимфоидна тъкан, подобна на мукозо-асоциираната лимфоидна тъкан (MALT - mucosa-associated lymphoma tissue), но развиваща се в не мукозни органи (слюнчени жлези, бял дроб, кожа, орбита и др.). Повечето от първичните тиреоидни лимфоми са неходжкинов

В-клетъчен тип [3, 11,13]. Най-чест е дифузният едроклетъчен тип с висока степен на малигненост. Класическият вариант на екстранодалните лимфоми, който се наблюдава и най-често сред лимфомите на стомаха и слюнчените жлези, е маргиналнозоновият В-клетъчен, MALT-тип лимфом с ниска степен на малигненост. Въпреки това екстранодалният лимфоиден произход на тиреоидните лимфоми е подобен на хроничния гастрит и хроничния сиалоаденит, на чиито фон се развиват MALT- лимфомите. Друг факт е, че при болни с първичен тиреоиден лимфом нерядко се наблюдава хистологично съчетание на дифузен едроклетъчен вариант и MALT-тип лимфом. В подкрепа на същата теза са и данните, че тиреоидните лимфоми се дисеминират в други екстранодални локализации, от които гастро-интестиналният тракт е най-чест и при това с хистологичната характеристика на MALT-тип лимфом. По литературни данни честотата на едроклетъчният В-тип тиреоиден лимфом е над 50%, а тази на MALT-тип лимфома - около 20% [15]. При проучване на 108 случая с тиреоиден лимфом Gedinger и сътр. [3] установяват, че 30 от тях са с MALT-тип лимфом, 77 случая са с дифузен едроклетъчен В-тип лимфом (при 30 от тях в съчетание с MALT-тип лимфом) и 1 случай - с фоликуларен лимфом. Цитологичните, хистологични и имунохистохимични изследвания на нашите пациенти потвърждават, че дифузният едроклетъчен вариант е най-чест - при 2 от случаите, а при третия случай е налице фоликуларен лимфом. В литературата са описани единични случаи с Т-клетъчен тиреоиден лимфом и болест на Ходжкин [13].

През последните години диагностицирането на първичния тиреоиден лимфом има голямо значение за провеждане на навременно и адекватно лечение. Съвременното му лечение е химио- и лъчетерапия. Хирургичното лечение (тотална тиреоидектомия) се изостави поради подобрите резултати с химио- и лъчелечение. Парциална резекция на щитовидната жлеза се препоръчва при необходимост от хистологично доказване на диагнозата и в някои случаи с прояви на компресивен синдром [6, 10, 12]. Ехографското изследване с ТАБ на щитовидна-

та жлеза заема основно място при диагнозата на злокачествените тиреоидни заболявания. Тиреоидната ехография при трите болни с тиреоиден лимфом показва наличието на формация с неправилна форма и със солидна, значително хипоехогенна структура на фона на ехографски данни за тиреоидит на Хашимото.

Цитологичната диагноза на лимфомите се базира на наличието на мономорфна популация от лимфоидни клетки. Специфичността на цитологичната диагноза на нодалните лимфоми е до 80-90% , а тази на тяхната типизация достига 67,5 - 86% [14]. Това се дължи, от една страна, на натрупването на цитологичен опит, както и от въвеждането на нови методи, от друга, като поточна цитометрия и имунофенотипизация на клетъчни аспирати. Ретроспективни проучвания показват, че ревизираната REAL-класификация (базираща се предимно на клетъчната морфология на лимфоидните клетки и имунофенотипизирането и по-малко на тъканната архитектура) позволява успешно да се постави цитологична диагноза на отделните варианти и на лимфомите [16].

Напредъкът при цитологичната диагноза на тиреоидните лимфоми е свързан с натрупания цитологичен опит в диагностиката на системните лимфоми. Някои автори дори повдигат въпроса дали тънкоиглената биопсия на щитовидната жлеза с цитологичното изследване може да се използват като самостоятелни методи за точна диагноза на тиреоидния лимфом и да се избегне необходимостта от хирургическа биопсия и хистологична верификация [2]. Цитологичната диагноза при 2 от нашите случаи е едроклетъчен лимфом и при 1 случай - тиреоидит на Хашимото (фалшиво негативен резултат).

При него хистологично и имунохистохимично е доказан едроклетъчен лимфом с екстратиреоидна инфилтрация. Наблюдаваните цитологично в този случай хетерогенни лимфоидни клетки, както и колоид и фоликуларни клетки наподобяват картината на тиреоидита на

Хашимото. След проучване на 119 болни с тиреоиден лимфом, Matsuda и сътр. [8] докладват, че при 78% от случаите цитологичната диагноза е суспектна и трябва да се потвърди с отворена биопсия. Други автори установяват, че при 56% от 27 болни цитологичната диагноза е суспектна за лимфом, но не е сигурна [12]. В по-нови проучвания се съобщава, че повечето от болните с тиреоиден лимфом могат да се диагностицират само с тънкоиглена биопсия и цитология, но при комбинирано използване на поточна цитометрия и имунохистохимичен анализ [2, 13]. При всички случаи обаче, при които диагнозата е съмнителна, се препоръчва хистологично уточняване на лимфома.

Прогнозата на болните с тиреоиден лимфом зависи от неговия клетъчен вид и стадий на разпространение [7]. Като фактори с лошо прогностично значение се посочват големия размер на тумора, екстратиреоиден растеж, дисеминирането му и вида на лимфома. Маргиналнозоновите лимфоми (MALT-тип) са с ниска степен на малигненост, бавен растеж и добра прогноза [9,11,15]. В някои случаи се препоръчва само радиотерапия. При случаите с дифузен едроклетъчен лимфом с висока степен на малигненост и локализиран стадий комбинираното химио- и лъчелечение най-често води до успешна ремисия.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Първичният лимфом на щитовидната жлеза се развива по-често при жени, на възраст след 50 години и в съчетание с тиреоидит на Хашимото. Ехографското изследване и ТАБ на щитовидната жлеза с цитология при болни с тиреоидит на Хашимото и данни за бързо растяща струма са първото средство на избор за поставяне на диагнозата. При несигурна цитологична диагноза е необходима хистологична верификация. Коректната хистологична и имунохистохимична диагноза е от съществено значение за стадирането на лимфома, избора на лечение и прогнозата на болните.

## КНИГОПИС/REFERENCES

1. Ansell, S. M., C. S. Grant, T. M. Habermann. Primary thyroid lymphoma. *Semin Oncol*, 26, 1999, 3, 316-323.
2. Cha, Ch., H. Chen, W. H. Westra, R. Udelsman. Primary Thyroid Lymphoma: Can the Diagnosis Be Made Solely by Fine-Needle Aspiration? *Ann Surg Oncol.*, 9, 2002, 3, 298-302.
3. Derringer, G. A., L.D. R. Thompson, R. A. Frommelt, K. Bijwaard, C. Heffess, S. Abbondanzo. Malignant lymphoma of the thyroid gland: a clinicopathologic study of 108 cases. *Am J Surg Pathol*, 24, 2000, 623-639
4. Fehr-Merhof, A., R. Flury, S. Ruttimann. From Hashimoto's thyroiditis to B-cell lymphoma of thyroid. *Schweiz Med Wochenschr*, 129, 1999, 883-889.
5. Harris, N., E. Jaffe, H. Stein, P. Banks, J. Chan et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood*, 84, 1994, 1361-1392.
6. Klyachkin, M. L., R. W. Schwartz, M. Cibull et al. Thyroid lymphoma: is there a role for surgery? *Am Surg*, 64, 1998, 234-238
7. Kossev, P., V. Livolsi. Lymphoid lesions of the thyroid: review in light of the revised European-American lymphoma classification and upcoming World Health Organization classification. *Thyroid* 9, 1999, 1273-1280
8. Matsuda, M., H. Sone, H. Koyama, S. Ishiguro. Fine-needle aspiration cytology of malignant lymphoma of the thyroid. *Diagn Cytopathol*, 3, 1987, 244-249.
9. Matsuzuka F., A.Miyauchi, S. Katayama, I. Narabayashi, H. Ikeda, K. Kuma et al. Clinical aspects of primary thyroid lymphoma: diagnosis and treatment based on our experience of 119 cases. *Thyroid*, 3, 1993, 93-99.
10. Pasiaka, J.L. Hashimoto's disease and thyroid lymphoma: role of the surgeon. *World J Surg*, 24, 2000, 966-970.
11. Singer, J. A. Primary lymphoma of the thyroid. *Am Surg.*, 64, 1998, 4, 334-337.
12. Skarsgard, E. D., J. M. Connors, R. E. Robins. A current analysis of primary lymphoma of the thyroid. *Arch Surg*, 126, 1991, 1199-1203.
13. Thieblemont, C., A. Mayer, C. Dumontet, Y. Barber, E. Callet-Bauchu et al. Primary thyroid lymphoma is a heterogeneous disease. *Clin Endocrinol Metab.*, 87, 2002 1, 105-111.
14. Wakely, P. Jr. Aspiration cytopathology of malignant lymphoma: coming of age. *Cancer*, 87, 1999, 322-324.
15. Wirtzfeld, D. A., J. S. Winston, W. L. Hicks, T. R. Loree. Clinical Presentation and Treatment of Non-Hodgkin's Lymphoma of the Thyroid Gland. *Ann Surg Oncol.*, 8, 2001, 3, 338-341
16. Young, N. A., T. Al-Saleem. Diagnosis of lymphoma by fine-needle aspiration cytology using the revised European-American classification of lymphoid neoplasms. *Cancer*, 87, 1999, 325-345

### АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Радина Иванова  
Клиничен Център по ендокринология и  
геронтология  
ул. Дамян Груев 6, София 1303

### ADRESS FOR CORRESPONDANCE

Radina Ivanova, MD  
Clinical Center of Endocrinology and  
Gerontology  
6, Damian Gruev Str., 1303 Sofia, Bulgaria

## УКАЗАНИЯ ЗА АВТОРИТЕ/ INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Списание  
**ЕНДОКРИНОЛОГИЯ** ISSN 1310-8131  
Българското дружество по ендокринология

Journal  
**ENDOCRINOLOGIA** ISSN 1310-8131  
Bulgarian Society of Endocrinology (BSE)

### Адрес на редакционната колегия:

Специализирана болница за активно лечение по ендокринология, нефрология и геронтология „Акад. Иван Пенчев“  
Проф. Б. Лозанов или доц. Ф. Куманов  
ул. „Д. Груев“ 6, 1303 София  
тел. (02) 987 7201; факс (02) 874 145

### Editorial Board Address for Correspondence:

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology  
Prof. B. Lozanov or Assoc. Prof. Ph. Kumanov  
6, D. Gruev Str. , 1303 Sofia - Bulgaria  
Tel (0359) (02) 987 7201; Fax (0359) (02) 874 145

Списание „Ендокринология“, издание на Българското научно дружество по ендокринология, излиза в четири книжки годишно. В него се отпечатват оригинални научни статии, казуистични съобщения, обзори, рецензии и съобщения за проведени или предстоящи научни конгреси, симпозиуми и други материали в сферата на клиничната ендокринология. Списанието излиза на български език с подробни резюмета на български и английски. Заглавията, авторските колективи, а също надписите и означенията на илюстрациите и в таблиците се отпечатват и на двата езика. Материалите, предоставени от чужди автори се поместват на английски с цялостен или подбран превод на български.

Материалите трябва да се предоставят в два еднакви екземпляра, напечатани на пишеща машина или на компютър, на хартия формат А4 (21 x 30 см), 60 знака на 30 реда при двоен интервал между редовете (една стандартна машинописна страница).

Обемът на представените работи не трябва да превишава 10 стандартни страници за оригиналните статии, 12 страници - за обзорните статии, 3-4 страници за казуистичните съобщения, 4 страници за информации относно научни прояви в България и

The journal of the Bulgarian Society of Endocrinology „Endocrinologia“ is published in 4 issues per year. It accepts for publication original research articles, case reports, short communications, reviews, opinions on new medical books, correspondence and announcements for scientific events (congresses, symposia, etc) in all fields of clinical Endocrinology. The journal is published in Bulgarian. The detailed abstracts and the titles of the articles, the names of the authors and institutions as well as the legends of the illustrations (figures and tables) are printed in Bulgarian and English. The papers from abroad are published in „in extenso“ in English, with complete or selected translation in Bulgarian, provided by the Editorial board.

The manuscripts should be submitted in two printed copies, on standard A4 sheets (21/30 cm), double spaced, 60 characters per line, 30 lines per standard page.

The size of each paper should not exceed 10 pages for original research articles, 12 pages for reviews, 3 pages for case reports, 2 pages for short communications, 4 pages for discussions or correspondence on scientific events on medical books or chronicles. The references or illustrations are included in this size (two 9x13 cm figures, photographs, tables or diagrams are considered as one standard page).

---

в чужбина, както и за научни дискусии, 2 страници за рецензии на книги (монографии и учебници). В посочения обем се включват книгописът и всички илюстрации и таблици. В същия не се включват резюметата на български и английски, чийто обем трябва да бъде около 200 думи за всяко (25-30 машинописни реда).

Резюметата се представят на отделни страници. Те трябва да отразяват конкретно работната хипотеза и целта на разработката, използваните методи, най-важните резултати и заключения. Ключовите думи (до 5), съобразени с „Medline“, трябва да се посочат в края на всяко резюме.

Структурата на статиите трябва да отговаря на следните изисквания:

#### **Титулна страница**

а) заглавие, имена на авторите (собствено име и фамилия), название на научната организация или лечебното заведение, в което те работят. При повече от едно за ведение имената на същите и на съответните автори се маркират с цифри или звездички;

б) същите данни на английски език се изписват под българския текст.

Забележка: при статии от чужди автори българският текст следва английския. Точният превод от английски на български се осигурява от редакцията. Това се отнася и за останалите текстове, включително резюметата на български.

#### **Основен текст на статията**

Оригиналните статии задължително трябва да имат следната структура: увод, материал и методи, собствени резултати, обсъждане, заключение или извод.

Методиките следва да бъдат подробно описани (включително видът и фирмата производител на използваните реактиви и апаратура). Същото се отнася и за статистическите методи.

The abstracts are not included in the size of the paper and should be submitted on a separate page with 3 to 5 key words at the end of the abstract. They should reflect the most essential topics of the article, including the objectives and hypothesis of the research work, the procedures, the main findings and the principal conclusions. The abstracts should not exceed one standard typewritten page of 200 words.

The basic structure of the manuscripts should meet the following requirements:

#### **Title page**

The title of the article, forename, middle initials (if any) and family name of each author; institutional affiliation; name of department(s) and institutions to which the work should be attributed, address and fax number of the corresponding author.

#### **Text of the article**

The original research reports should have the following structure: introduction (states the aim, summarizes the rationale for the study), subjects and materials, methods (procedure and apparatus in sufficient detail, statistical methods), results, discussion, conclusions (should be linked with the aims of the study, but unqualified statements not completely supported by research data should be avoided). These requirements are not valid for the other types of manuscripts. Only officially recognized abbreviations should be used, all others should be explained in the text. Units should be used according to the International System of Units (S. I. units). Numbers to bibliographical references should be used according to their enumeration in the reference list.

#### **Illustrations**

The figures, diagrams, schemes, photos should be submitted separately from the text

---

Тези изисквания не важат за обзорите и другите видове публикации. В текста се допускат само официално приетите международни съкращения; при използване на други съкращения те трябва да бъдат изрично посочени в текста. За мерните единици е задължителна международната система SI. Цитатите вътре в текста е препоръчително да бъдат отбелязвани само с номерата им в книгописа.

### **Илюстрации и таблици**

Илюстрациите към текста (фигури, графики, диаграми, схеми и др. – черно-бели копия с необходимия добър контраст и качество) се представят на отделни листове (без обяснителен текст), в оригинал и две копия за всяка от тях. Текстът към фигурите със съответната им номерация (на български и на английски език) се прилага на отделен лист – опис. На гърба на всяка фигура се надписват с молив съответният номер (с арабски цифри), заглавието на статията и името на водещия автор, като се посочва и мястото (горе, долу). Таблиците се представят с готово написани обяснителни текстове на български и на английски, които са разположени над тях; номерацията им е отделна (също с арабски цифри). Посочените в таблицата данни не трябва да се дублират с тези във фигурите. В текста не се оставя място за илюстрации-те; същото се посочва със стрелка и съответния номер в лявото бяло поле на листа.

### **Книгопис**

Книгописът се представя на отделен лист. Броят на цитираните източници е препоръчително да не надхвърля 15 (за обзорите до 30), като  $\frac{2}{3}$  от тях да бъдат от последните 5 години. Подреждането става по азбучен ред (първо на кирилица, после на латиница), като след поредния номер се отбелязва фамилията на първия автор,

(one original and two copies) in size 9 x 13 cm, all of them described on the back side with: consecutive number (in Arabic figures); titles of the article and name of the first author. These should be listed together with the corresponding and informative text in the legend (title, keys to symbols, etc.) on a separate sheet in consecutive order. The tables should be presented on separate sheets with Arabic numbers and informative text above each table. Please do not leave any empty space in the text for illustrations. Show with an arrow in the left margin of the respective page the recommended space for them.

### **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 15-20 titles for the original articles and 30-35 titles for the reviews;  $\frac{2}{3}$  of them should be published in the last 5 years. References in Cyrillic should be listed first, followed by the Latin ones in the respective alphabetic order. The number of the reference should be followed by the family name of the first author and then his/her initials, names of the second and other authors should start with the initials followed by the family names. The full title of the cited article should be written, followed by the name of the journal where it has been published (or its generally accepted abbreviation), volume, year, issue, first and last page. Chapters of books should be 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 final page number of the cited chapter.

### **Examples**

#### ***Reference to a journal article:***

1. McLachan, S. , M. F. Prumel, B. Rapoport. Cell Mediated or Humoral Immunity in

---

след това инициалите му; всички останали автори се посочват с инициалите, последвани от фамилията (в обратен ред). Следва цялото заглавие на цитираната статия, след него – названието на списание-то (или общоприетото му съкращение), том, година, брой на книжката, началната и крайната страница. Глави (раздели) от книги се изписват по аналогичен начин, като след автора и заглавието на главата (раздела) се отбелязват пълното заглавие на книгата, имената на редакторите (в скоби), издателството, градът и годината на издаване, началната и крайната страница.

#### **Примери:**

##### **Статия от списание:**

1. McLachlan, S., M. F. Prumel, B. Rapoport. Cell Mediated or Humoral Immunity in Graves' Ophthalmopathy? *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 78, 1994, 5, 1070-1074.

##### **Глава (раздел) от книга:**

2. Delange, F. Endemic Cretenism. In: *The Thyroid* (Eds. L. Braveman and R. Utiger). Lippincott Co, Philadelphia, 1991, 942-955.

##### **Адрес за кореспонденция с авторите**

Той се дава в края на всяка статия и съдържа всички необходими данни (вкл. пощенски код) на български език за един от авторите, който отговаря за кореспонденцията.

Всички ръкописи трябва да се изпращат с придружително писмо, подписани от авторите, с което потвърждават съгласието си за отпечатване в сп. „Ендокринология“. В писмото трябва да бъде отбелязано, че материалът не е бил отпечатван в други научни списания у нас и в чужбина. Ръкописи не се връщат.

Всички материали за списанието се изпращат на посочения адрес на редакцията.

Graves' Ophthalmopathy? *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 78, 1994, 5, 1070-1074.

##### **Reference to a book chapter:**

2. Delange, F. Endemic Cretenism. In: *The Thyroid* (Eds. L. Braveman and R. Utiger). Lippincott Co, Philadelphia, 1991, 942-955.

##### **Submission of manuscripts**

The original and one copy of the complete manuscript are submitted together with a covering letter granting the consent of all authors for the publication of the article as well as a statement that it has not been published previously elsewhere and signed by the first author. The editors will not be responsible for damages or loss of the papers submitted. Papers returned to the authors for revisions and not received back in 60 days it shall be treated as newly submitted manuscripts. Manuscripts of articles accepted for publication will not be returned to the authors.

##### **Address for sending of manuscripts and other editorial correspondence**

Editorial board:

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology

6, D. Gruev Str.

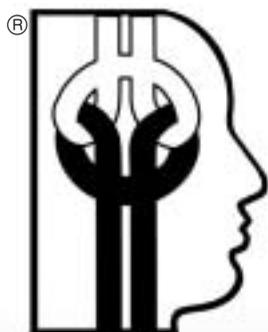
1303 Sofia, BULGARIA

Prof. B. Lozanov (Editor-in chief)

or Assoc. Prof. Ph. Kumanov

(Scientific Secretary)

# ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGIA



Списание  
на Българското дружество  
по ендокринология  
към СНМД в България

Journal  
of the Bulgarian Society  
of Endocrinology  
(BSE)

*Главен редактор*  
Проф. Боян ЛОЗАНОВ  
*Научен секретар*  
Доц. Филип КУМАНОВ

*Стилов редактор*  
Христо ХАРИТОНОВ  
*Редактор на английски*  
Д-р Александър ШИНКОВ  
*Отговорен редактор*  
Румен НИНОВ  
© *Първа корица и графичен дизайн*  
Румен НИНОВ

*Editor-in-chief*  
Prof. B. Lozanov  
*Scientific secretary*  
Assoc. prof. Ph. Kumanov

*Style editor* Hristo Haritonov  
*English editor* Alexander Shinkov, MD  
*Art director* Rumen Ninov

Каталожен  
номер 938

## Абонамент

за списание „Ендокринология“ – 2004 г.  
(том. 9, 4 книжки)

Списанието се индексира от водещите агенции за научна медицинска  
литература в Европа и САЩ

Цена за едногодишен абонамент – 28 лв.

Абонаментът се извършва във всички станции на Български пощи,  
и в СБАЛЕНГ, ул. Дамян Груев 6, София 1303,  
тел.: 02/987 15 53, 987 72 01 ( Габриела Георгиева)