

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ **ENDOCRINOLOGIA**

Списание
на Българското дружество
по ендокринология
(БДЕ)

Journal
of the Bulgarian Society
of Endocrinology
(BSE)

Гл. редактор: Боян Лозанов
Зам. Гл. редактор: Вл. Христов
Секретар: Р. Ковачева

Editor-in-Chief: Boyan Lozanov
Associate-Editor-in Chief: Vl. Christov
Scientific secretary: R. Kovatcheva

Редакционна колегия:

А.-М. Борисова, Ал. Куртев, Д. Коев, Ив. Цинликов, К. Христов, З. Каменов, К. Коприварова, Л. Коева, Л. Дянков, М. Орбецова, М. Протич, М. Петкова, С. Захариева, Ц. Танкова, В. Митев

Editorial Board:

А.-М. Borissova, Al. Kurtev, L. Koeva, I. Tzinlikov, D. Koev, K. Koprivarova, K. Hristozov, M. Protich, M. Petkova, L. Dyankov, M. Orbetzova, S. Zakharieva, Tz. Tankova, V. Mitev, Z. Kamenov

Редакционен съвет:

Г. Кирилов, Ж. Геренова, Ил. Атанасова, И. Даскалова, К. Цачев, М. Боянов, Т. Хаджиева, Т. Сечанов, Ф. Куманов, В. Цанева

Advisory Board:

G. Kirilov, J. Gerenova, I. Atanassova, I. Daskalova, K. Tzachev, M. Boianov, T. Hadzieva, T. Sechanov, F. Kumanov, V. Tzaneva

Международен научен съвет:

А. Булатов (Москва), Г. Ердоган (Анкара), А. Изидори (Рим), Б. Каранфилски (Скопие), П. Кендъл-Тейлър (Нюкасъл на Тайн), М. Кокулеско (Букурещ), Г. Красас (Солун), П. Лауберг (Дания), Дж. Лазарус (Кардиф), Е. Нишлаг (Мюнстер), С. Рефетоф (Чикаго), М. Серрано Риос (Мадрид), Й. Фьовени (Будапеща)

International Scientific Board:

A. Bulatov (Moscow), M. Coculescu (Bucharest), G. Erdogan (Ankara), J. Fovenyi (Budapest), A. Isidori (Rome), B. Karanfilski (Scopie), P. Kendall-Taylor (Newcastle upon Tyne), G. Krassas (Thessaloniki), P. Lauberg (Denmark), J. H. Lazarus (Cardiff), E. Nieschlag (Munster), S. Refetoff (Chicago), M. Serano Rios (Madrid)

Списанието се индексира от/The journal is indexed by:

- Elsevier Bibliographic Databases, (SCOPUS) Netherlands
- EMBASE
- Bulgarian Citation Index

Списание

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

том XVIII, книжка 2, 2013

Съдържание

Оригинални статии

Мира Сидерова, Кирил Христов, Иван Красналиев, Екатерина Софтова

Корелация между ехографски белези за малигненост и цитоморфологични категории при тънкоиглена аспирационна биопсия на тиреоидни възли 60

Жулиета Геренова, Анелия Аврамова, Ирена Манолова, Спаска Станилова

Асоциация на промоторния полиморфизъм -1082A/G в гена за интерлевкин-10 и генетичното предразположение към аутоимунен тиреоидит на Хашимото 71

М. Янева, К. Калинов, С. Захариева

Смъртност при синдром на Кушинг - резултати от пациенти, преминали през един клиничен център 81

Обзори

Драгомир Коев

Индивидуална прицелна стойност на гликирания хемоглобин при болни от захарен диабет тип 2 91

И. Узунова, Г. Кирилов и С. Захариева

Синдром на дефицит на растежния хормон у възрастни: етиология и клиничко-биохимични характеристики (част първа) 97

Указания за авторите 109

Адрес на редакционната колегия: Клиничен център – МБАЛ по ендокринология, „Акад. Иван Пенчев“ ул. „Здраве“ №2, 1431 София; тел. (02) 985 6001; факс (02) 987 4145; Мобилен: 0888/680 343 (проф. Лозанов), Доц. Р. Ковачева – научен секретар (GSM 0898/60 86 02)

Journal

ENDOCRINOLOGIA

volume XVIII, number 2, 2013

Contents

Originale articles

Mira Siderova, Kiril Hristozov, Ivan Krasnaliev, Ekaterina Softova

Correlation Between Sonographic Features Predictive of Malignancy and Fine Needle Aspiration Biopsy Cytology Results of Thyroid Nodules 60

Joulieta Gerenova, Anelia Avramova, Irena Manolova, Spaska Stanilova

Association of -1082 A/G Promoter Polymorphism of IL-10 Gene and Genetic Predisposition to Hashimoto's Thyroiditis 71

M. Yaneva, K. Kalinov, S. Zacharieva

Mortality in Cushing's Syndrome - Results from the Patient Cohort from a Single Clinical Center 81

Reviews

Dragomir Koev

Personal Target of Glycated Hemoglobin A_{1c} for Type 2 Diabetic Patients 91

I. Uzunova, G. Kirilov and S. Zacharieva

Adult Growth Hormone Deficiency Syndrome: Etiology, Clinical and Biochemical Characteristics (*part one*) ... 97

Instructions to Authors 109

**Editorial Board: Clinical Center of Endocrinology,
2, Zdrave Str., 1431 Sofia, Bulgaria; Tel (+0359) 2-895 6001; Fax C 2-987 4145;
Mobile (+0359) 888 680 343 Lozanov; email: bojan_lozanov@hotmail.com,
Assoc. Prof. R. Kovatcheva – Sci. Secretary (GSM 0898/60 86 02)**

Корелация между ехографски белези за малигненост и цитоморфологични категории при тънкоиглена аспирационна биопсия на тиреоидни възли

Мира Сидерова¹, Кирил Христозов¹, Иван Красналиев², Екатерина Софтова²

¹Клиника по Ендокринология,

²Катедра по Патология, Университетска болница „Св. Марина“, Варна

Correlation Between Sonographic Features Predictive of Malignancy and Fine Needle Aspiration Biopsy Cytology Results of Thyroid Nodules

Mira Siderova¹, Kiril Hristozov¹, Ivan Krasnaliev², Ekaterina Softova²

¹Clinic of Endocrinology, ²Department of Pathology, University hospital „St. Marina“, Varna

Резюме

Целта на изследването беше да се установи връзката между ехографските характеристики на тиреоидни възли и цитологичния резултат след проведената тънкоиглена биопсия (ТАБ) под ултразвуков (УЗ) контрол. 507 последователни пациента с възлеста гуша бяха оценени с В-mode УЗ 9 MHz, цветен Доплер и ТАБ. 55 случая (10,8%) бяха неадекватни проби поради недостатъчен материал и бяха изключени от анализа. Доброкачествените възли (308 случая, 60,9%) бяха проследени, а 58 от тях оперирани. Хирургично лечение бе препоръчано на всички пациенти със следните цитоморфологични категории след ТАБ:

Abstract

The aim of this study was to correlate the sonographic features of thyroid nodules with the results of ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy. 507 consecutive patients with nodular thyroid disease were evaluated by B-mode ultrasound 9 MHz, color-Doppler and fine needle aspiration biopsy (FNAB). 55 cases (10,8%) were inadequate samples and were excluded from the analysis. The benign nodules (308 cases, 60,9%) were followed up, of them 58 operated. Surgery was recommended to all patients with indeterminate (101 cases, 19,9%), suspicious (21 cases, 4,1%) and malignant cytology (22 nodules, 4,3%). Their histological examination confirmed carcinomas in 33 cases (over-

недетерминирани лезии (101 случая, 19,9%), суспектни (21 случая, 4,1%) и малигнени (22 възела, 4,3%). Постоперативното хистологично изследване потвърди наличието на карцином в 33 случая (честота на тиреоидния рак сред всички биопсирани възли 6,51%).

УЗ изследване установи при малигнените възли по-често отколкото при бенигнените солидна хипоехогенна структура (66,6% vs. 42,7%), неравни очертания (78,8% vs. 8,4%), микрокалцификати (66,6% vs. 11,7%), интранодулерен кръвоток (24,2% vs. 4,5%) и увеличени шийни лимфни възли (45,5% vs. 1,9%). Разпространението на карцинома сред солитарните възли (6,6%) бе сходно с това при многовъзлеста гуша (6,4%). Без нито един от изброените ехографски белези за малигненост бяха 6,1% от карциномите, толкова, колкото и тези само с един УЗ белег (6,1%). Наличие на две суспектни УЗ характеристики беше регистрирано при 15,2%, а три (най-често комбинация от хипоехогенна структура, неравни граници и микрокалцификати) при 72,7% от малигнените възли.

Резултатите ни показват, че присъствието на два УЗ критерия за злокачественост удвоява вероятността за получаване на малигнен цитологичен резултат след ТАБ, а комбинацията от три повишава риска за карцином до 72,7%. Това е особено полезно при селекцията за биопсия на малки възли с размери под 0,8-1,0 см, тъй като повечето ръководства не препоръчват ТАБ при нодули с такива размери.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: тиреоидни възли, ехография, тънкоиглена аспирационна биопсия, цитоморфология

Тиреоидните възли са все по-честа находка в ежедневната клинична практика във връзка с широкото използване на ултразвук (12). При използване на палпацията като скринингов метод те се откриват в

all frequency of thyroid cancer among all nodules 6,51%).

On ultrasonography malignant nodules presented more frequently than did benign lesions the following characteristics: a solid hypoechoic structure (66,6% vs. 42,7%), irregular margins (78,8% vs. 8,4%), microcalcifications (66,6% vs. 11,7%), intranodular vascular pattern (24,2% vs. 4,5%) and enlarged neck lymph nodes (45,5% vs. 1,9%). Cancer prevalence was similar in solitary thyroid nodules (6,6%) and in multinodular goiter (6,4%). Without any sonographic feature predictive of malignancy were 6,1% of carcinomas, were those with only one feature (6,1%). Two ultrasonography suspicious findings were registered in 15,2% and three (most common combination of hypoechoic structure, irregular margins and microcalcifications) in 72,7% of malignant nodules.

Our study results indicate that the concurrent presence of two sonographic criteria doubles the probability to obtain malignant cytology after FNAB, while a combination of three raises the risk for cancer to 72,7%. The latest is especially useful for selecting of small nodules with size below 0,8-1,0 cm for biopsy taking into consideration that most guidelines do not recommend FNAB for nodules with this size.

KEY WORDS: thyroid nodules, ultrasound, fine needle aspiration biopsy, cytomorphology

приблизително 5% от населението. При провеждане на ултразвуков скрининг този процент нараства десеткратно (13) и достига между 20 и 75% от общата популация (16). По-висока честота на възлестата

струма се наблюдава в ендемичните за гушавост райони. Тиреоидните възли са рядко срещани при деца и погроставащи, а честотата им нараства линейно с възрастта. Жените са засегнати 2-4 пъти повече от мъжете. В национално проучване сред българската популация ехографски тиреоидни възли са установени при 23,5% от населението (1).

Тиреоидният карцином се открива в около 5% от възлите (14). Тъй като по-голяма част от нодулите са доброкачествени и не се нуждаят от оперативно лечение, основна задача на клинициста при откриването на възлеста струма е изключването на малигненост (18, 27).

Ултразвуковото изследване е най-чувствителният метод за откриване на тиреоидни възли и за точно определяне на техните размери, брой и структура (32). Акцентът на сонографското изследване при възлеста гуша е определянето на „степенна на подозрителност“ на всеки един възел чрез търсене на рискови за малигнитет характеристики (3, 20, 35) и съответно селектиране на подозрителния възел за последваща тънкоиглена биопсия. Някои сонографски белези са общоприети за рискови, като напр. хипоехогенна солидна структура на възела, неравни контури, липса на хало или прекъснато и неравномерно задебелено хало, по-голям предно-заден от трансверзален размер, микрокалцификати, интраваскуларни хаотични Доплерови сигнали (III тип Доплеров кръвоток), шийна лимфаденомегалия (23). Други характеристики са все още дискутабилни и първа ще докажат значението си, напр. бързо увеличение в размерите на възела, резистивен индекс на интранодулерните съдове (29), еластографски измерваните степен на деформация и еластичност на възлите (34). Съществуват и някои ехографски белези, подсказващи доброкачествен характер на възела – ясни граници, наличие на нежно непрекъснато хало, дорзално акустично усилване, хиперехогенна или изцяло кистична (анехогенна) структура на

възела, спонгиозни нодули с множество малки кистични участъци, наличие на макрокалцификати тип „яйчена черупка“ от непрекъснат тип (4, 9).

При 20% до 48% от пациентите с един палпиращ се нодул, ехографски се откриват и други непалпируеми възли, т.е. полинодозна струма. В тези случаи е необходима прецизна селекция на един или два нодула според техните УЗ характеристики, които ще бъдат биопсирани.

Тънкоиглената биопсия, с или без аспирация, е най-точният предоперативен диагностичен метод за разграничаването на доброкачествените от злокачествените тиреоидни възли (21, 24). Рутинното провеждане на ТАБ промени лечението на възлестата гуша, като позволи да се избегнат ненужните операции на доброкачествени лезии и по този начин намали разходите за лечение (8). От друга страна предоперативната ТАБ и доказването на щитовиден карцином предполага едноетапна операция – тотална тиреоидектомия, за разлика от многократните операции при пациенти без предоперативно цитологично уточняване (11, 30).

Целта на проучването беше да се изследва връзката между ехографските характеристики на тиреоидните възли и цитологичния резултат след проведена тънкоиглена биопсия под ехографски контрол. При насочените за оперативно лечение пациенти да се потърси и корелация между предоперативната цитоморфологична категория и трайния хистологичен резултат, приеман за златен стандарт.

Материали и методи:

507 последователни пациента с възлеста гуша бяха включени в проучването, от тях 459 (90,5%) жени и 48 (9,5%) мъже, на възраст от 18 до 93 години. УЗ изследване на щитовидната жлеза бе проведено с апарат Fukuda UF-75OXT (9 MHz, Color Doppler). Всички тиреоидни възли бяха оценени с B-mode УЗ, цвятен Доплер и тънко-

изследвана биопсия под УЗ контрол с последващо цитологично изследване. При всички пациенти бе изследван TSH (0,4-4,0 mIU/l), а по преценка FT4 (в 285 случая), FT3 (в 120 случая) и ТРО-Ab (в 106 случая).

При УЗ изследване бяха отчитани размер и брой на възлите, тяхната структура (солидна, смесена, кистична), ехогенност (хиперехогенна, изоехогенна, хипоехогенна или анехогенна), граници на възела (ясни или неравни), наличие на хало и характеристиките му (нежно, грубо, прекъснато или липсващо), наличие на калцификати (микрокалцификати, макрокалцификати, тип „яйчена черупка“), типа на Доплеровия кръвоток (I тип – липсващ; II тип – предимно перинодулерен, III тип – подчертано интранодулерен).

Тънкоиглените биопсии бяха проведени под УЗ контрол с 20 и 22 G игли и 20 ml спринцовки. Изготвените натривки върху предметни стъкла бяха фиксирани и оцветени по метода на Giemsa.

Според цитологичния резултат възлите бяха разпределени в следните 5 категории:

1. Недиагностичен материал, най-често поради недостатъчност на клетъчния материал. За достатъчност се приема наличието на минимум 6 групи от 10 добре съхранени тиреоидни епителни клетки (5).

2. Доброкачествен (бенигнен) материал – нодозна струма, тиреоидни кисти, тиреоидит на Хашимото, грануломатозен тиреоидит.

3. Негетерминирани лезии – тези възли попадат в „сивата зона“ по цитологични критерии за малигненост. Това са лезии с фоликуларна подредба, включващи фоликуларни неоплазми и Хъртъл-клетъчни неоплазми, които са с неясен онкологичен потенциал (6, 7).

4. Суспектен цитологичен материал – цитология, предполагаща малигненост, без да са изпълнени всички критерии за дефинитивна диагноза.

5. Малигнен цитологичен материал – малигнени цитологични характеристики за

първичен тиреоиден или метастичен карцином.

Пациентите с възли от категории 3, 4 и 5 бяха насочвани за оперативно лечение. Честотата на злокачествените нодули във всяка категория е изчислена въз основа на хистологичната им верификация, като успяхме да проследим 164 от 207 насочени към хирургия пациенти. При 27 от всички 507 пациента с възлеста гуша УЗ регистрира шийна лимфаденомегалия, като ТАБ на лимфен възел бе проведен при 8 от тях. Статистическата обработка и анализ на данните са извършени със статистически пакет на Windows – SPSS 16,0.

Резултати:

Таблица 1 представя разпределението на пациентите в петте цитологични категории. 55 случая (10,8%) бяха неадекватни проби поради недостатъчен материал и бяха изключени от анализа. Доброкачествените възли (308 случая, 60,9%) бяха проследени, а 58 от тях насочени за оперативно лечение поради следните причини: размери над 3 cm и/или симптоми на компресия и/или желание на пациента. Възможно проследени следоперативно бяха 55 случая, като хистологичното изследване потвърди бенигнения характер на оперираните възли. В третата цитологична категория на негетерминирани възли попаднаха 101 случая (19,9%), които бяха насочени за оперативно лечение, от тях 68 проследени. След хистологичното им изследване малигнени се оказаха 11,9% от тях. 21 от всички биопсирани възли (4,1%) бяха суспектни за малигненост (четвърта цитологична категория). При 25% от следоперативно проследените се потвърди злокачественост. Хирургично лечение бе препоръчано и на 22 пациенти (4,3%) с пета цитологична категория след ТАБ, т.е. позитивна за малигненост, като хистологично 21 от 21 проследени (100%) се оказаха злокачествени.

Постоперативното хистологичното изследване потвърди наличието на карци-

Таблица 1. Разпределението на пациентите в петте цитологични категории.

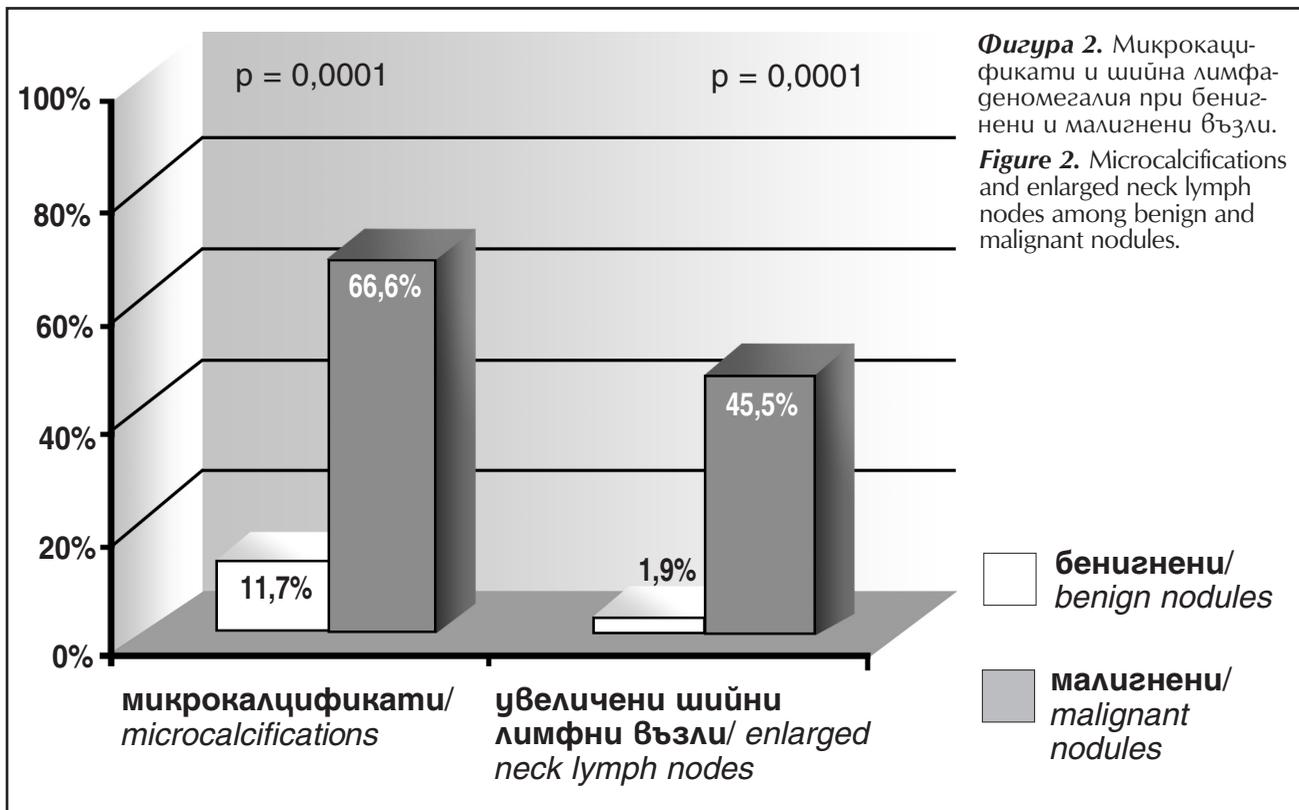
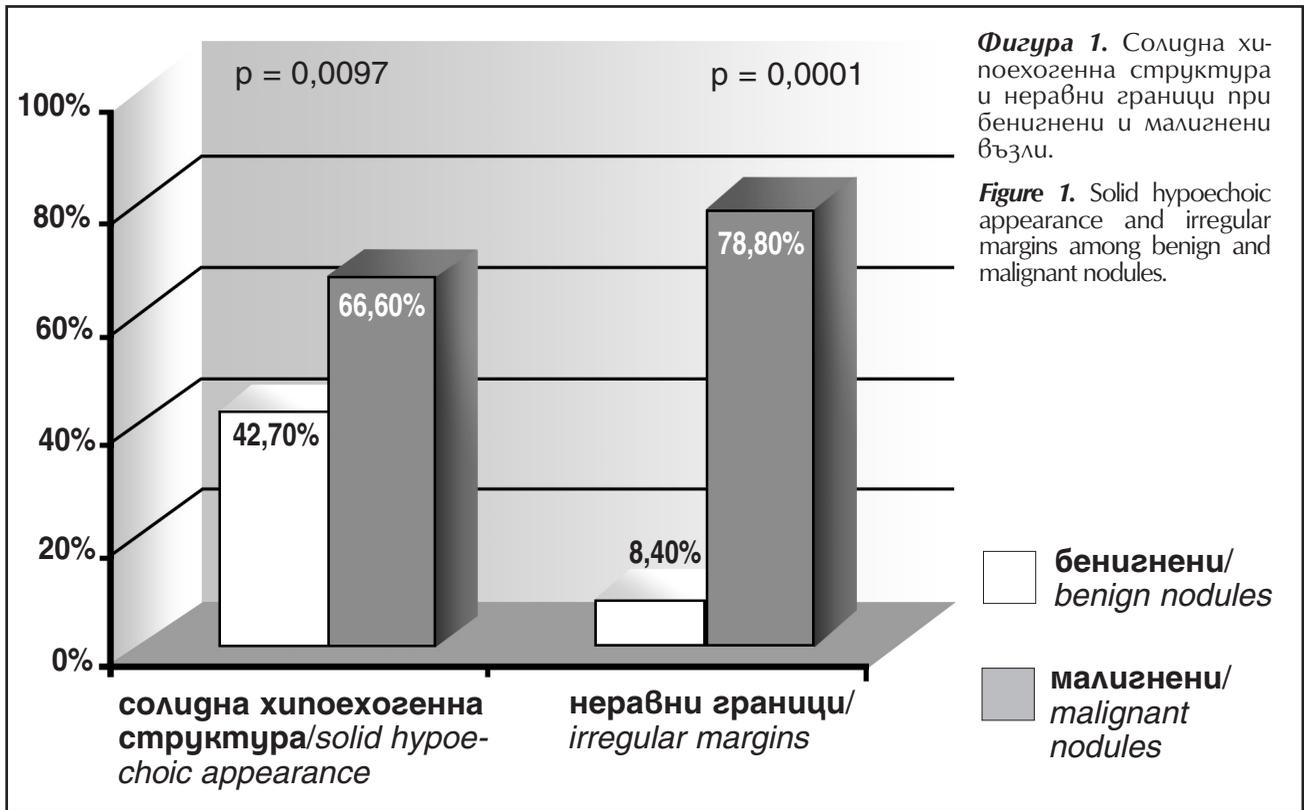
Table 1. Distribution of the patients among the five cytological categories.

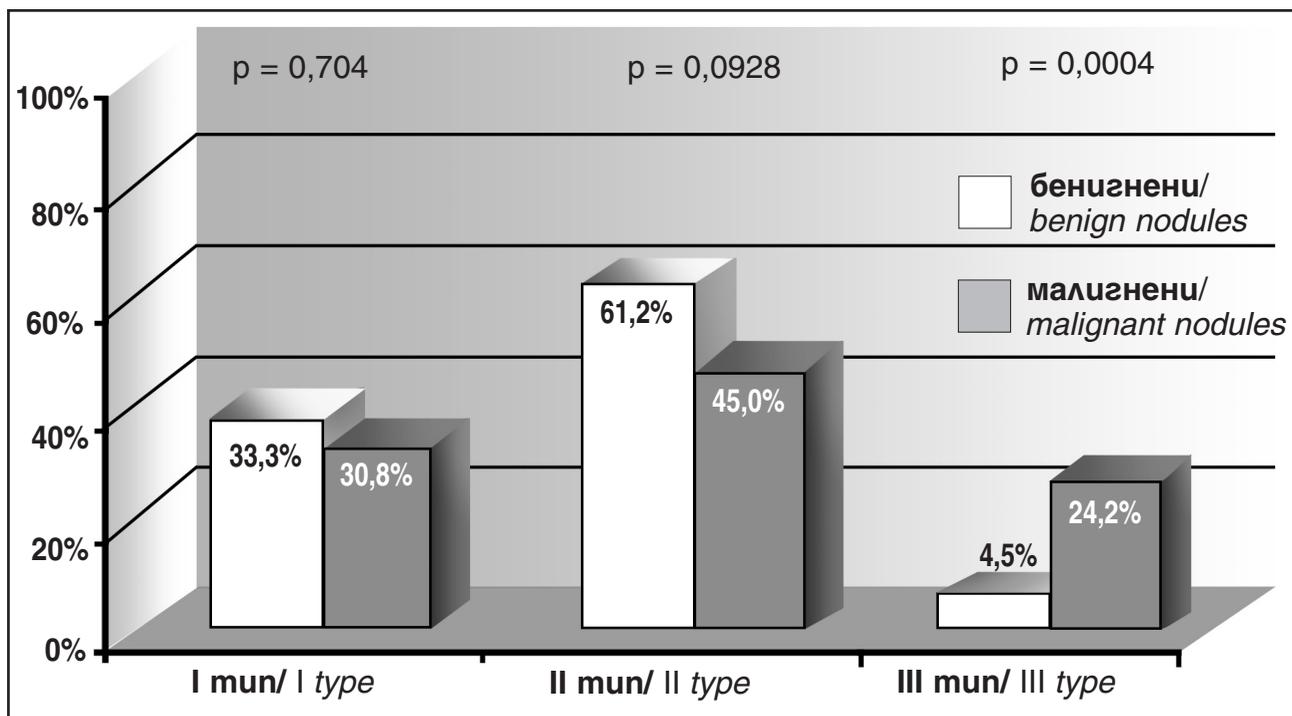
Цитологична категория/ <i>Cytological category</i>	Брой	% от биопсираните възли/ % of biopsy nodules	Насочени за операция <i>Referred for surgery</i>	Проследени след хирургия <i>Folloved after surgery</i>	Честота на тиреоидния карцином/ <i>Thyroid cancer prevalence</i>
Недиагностичен материал/ <i>Undiagnostic material</i>	55	10,8	5	4	0%
Бенигни възли / <i>Benign nodules</i>	309	60,9	58	55	0%
Недетерминирани лезии/ <i>Undeterminate lesions</i>	101	19,1	101	68	11,9%
Суспектни лезии/ <i>Suspicious lesions</i>	21	4,1	21	16	25%
Малигни възли/ <i>Malignant nodules</i>	22	4,7	22	21	100%
Всички 5 категории/ <i>All categories</i>	507	100	207	164	6,51%

ном общо в 33 случая (честота на тиреоидния рак сред всички биопсирани възли 6,51%). Най-чест беше папиларният рак (15 случая), следван от фоликуларен вариант на папиларен карцином (4 случая), фоликуларен карцином (4 случая), медуларен карцином (4 случая), Хъртъл-клетъчен карцином (2 случая), анапластичен (1 случай). Отчетен беше 1 случай на преход от папиларен в анапластичен рак, 1 случай на съчетание на медуларен и фоликуларен карцином и 1 случай на метастаза в щитовидната жлеза от бъбречен карцином.

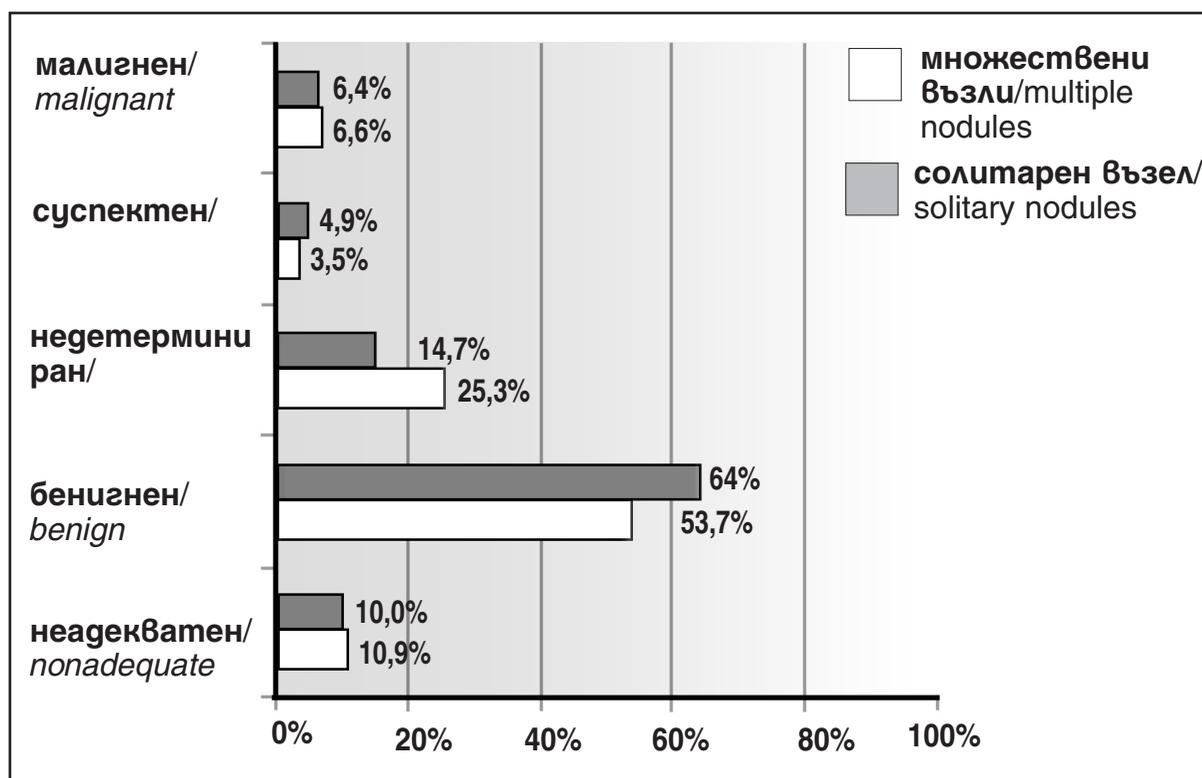
Разпространението на карцинома сред солитарните възли (6,6%) бе сходно с това при многовъзлеста гуша (6,4%). Не се установи статистически значима разлика ($p=1,000$) в честотата на карцинома сред единичните и множествените възли. От всички биопсирани 507 нодула, 77 бяха с размери ≤ 1 см, 5 от които злокачествени, т.е. микрокарциноми. Честотата на карцинома сред възлите до 1 см (6,4%) не се различава от тази сред всички възли (6,51%), $p=1,000$.

УЗ изследване установи при малигнените възли по-често отколкото при бенигнените солидна хипоехогенна структура (66,6% vs. 42,7%) със статистическа значимост (Fisher's exact test - $p=0,0097$). Статистически значима разлика се установи и по отношение белега неравни очертания на нодула, регистриран при 78,8% от малигнените срещу 8,4% от бенигнените възли (Fisher's exact test - $p=0,0001$) (фигура 1). При злокачествените възли по-често се наблюдаваха микрокалцификати (66,6% vs. 11,7%, $p=0,0001$) и увеличени шийни лимфни възли (45,5% vs. 1,9%, $p=0,0001$) (фигура 2). Шийна лимфаденомегалия бе регистрирана общо в 27 случая, като в 8 от тях поради наличието на ехографска суспекция бе извършена ТАБ на лимфен възел с цитологично изследване, потвърждаващо метастатичния му характер, а в три случая беше изследван тиреоглобулин в смив от иглата (2). Фигура 3 представя разпределението на трите типа кръвоток, изследван с цветен Доплер при бенигни и малигни възли и

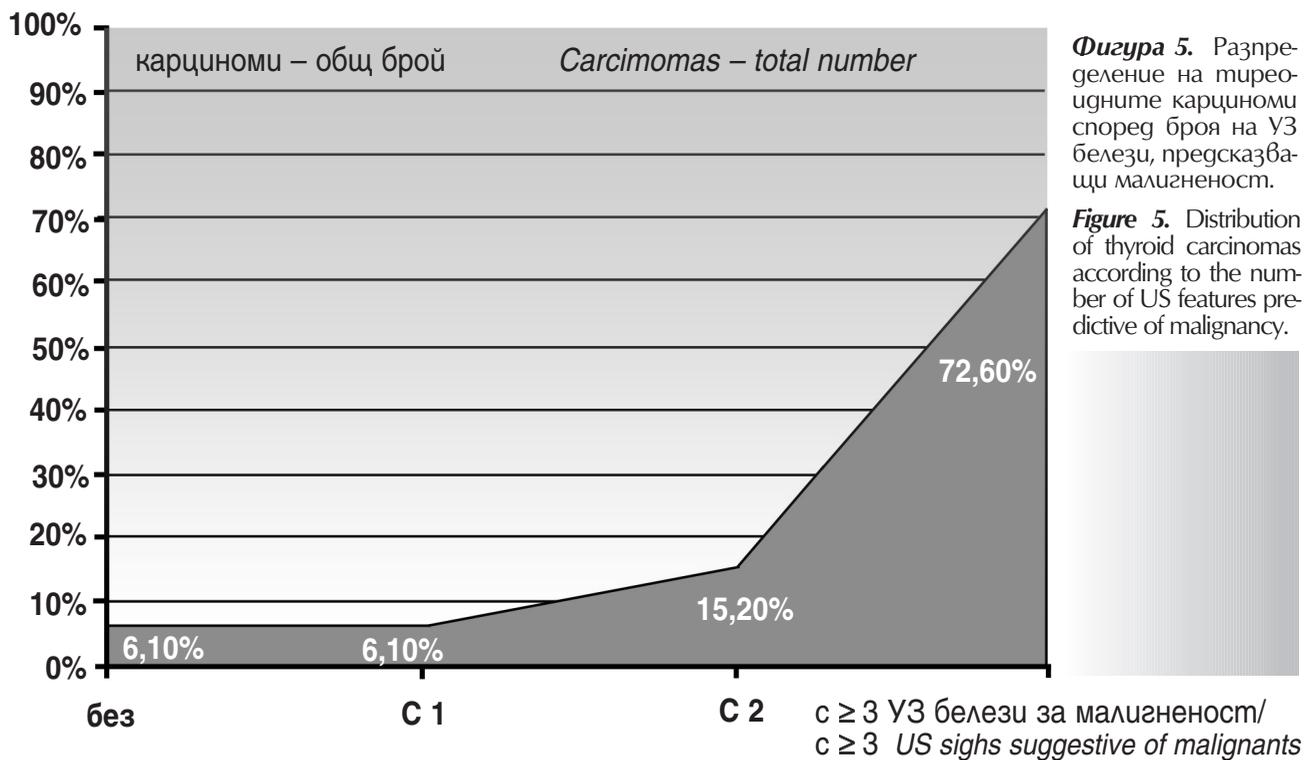




Фигура 3. Типове кръвоток, оценен с цветен Доплер при бенигнени и малигнени възли.
Figure 3. Patterns of vascularity assessed by colour Doppler among benign and malignant nodules.



Фигура 4. Честота на различните цитологични категории при солитарни възли и многовъзлеста гуша.
Figure 4. Prevalence of the different cytological categories among solitary nodules and multinodular goiter.



Фигура 5. Разпределение на тиреоидните карциноми според броя на УЗ белези, предсказващи малигненост.

Figure 5. Distribution of thyroid carcinomas according to the number of US features predictive of malignancy.

асоциацията на предимно интранодулерния тип кръвоснабдяване (тип III) със злокачествения характер на възлите (24,2% vs. 4,5%, $p=0,0004$).

Без нито един от изброените ехографски белези за малигненост бяха 6,1% от карциномите, толкова, колкото и тези само с един УЗ белег (6,1%). Наличие на две суспектни УЗ характеристики беше регистрирано при 15,2%, а три (най-често комбинация от хипоехогенна структура, неравни граници и микрокалцификати) при 72,7% от малигнените възли (фигура 5).

Обсъждане:

Сравняването на цитологичните и хистологичните резултати на проследените възли показва, че основни ограничения на ТАБ си остават неадекватните проби и недетерминирани лезии. Поради малкия брой оперирани и проследени пациенти с недостатъчен цитологичен материал е трудно да се направи заключение за честотата на тиреоидния карцином сред възлите от цитологична категория 1. Недетерминирани лезии (фоликуларни и Хъртъл-

клетъчни неоплазми) носят 11,9% риск за злокачественост, двойно по-висок от риска сред общия брой възли. Това дава основание пациентите с 3-та цитологична категория да бъдат хирургично лекувани. От друга страна, над 85% от тях реално се оказват с доброкачествени нодули, съответно ненужно оперирани. Това дава повод за разработването на нови методи като еластографията, изследването на молекулни маркери и др. при недетерминирани лезии с надеждата за по-точна селекция на възлите, налагащи оперативно лечение. Според нашите резултати рискът за злокачественост сред възлите от 4-та цитологична категория на суспектните лезии, се изчислява на 25%. Според други автори той надвишава 40% (25). По отношение на цитологични категории 2 (доброкачествени) и 5 (злокачествени), ние не регистрирахме фалшиво негативни (т.е. цитологично бенигни, а хистологично малигни), както и фалшиво положителни случаи (цитологично малигни, а хистологично доброкачествени нодули). Необходимо е проучване на по-голям брой последова-

телно биопсирани възли за по-продължителен период от време за установяване на точната положителна и отрицателна предсказваща стойност на ТАБ и цитоморфологията.

Нашите резултати показаха, че броят на възлите, регистрирани с УЗ, няма предиктивна стойност по отношение на техния малигнен риск, тъй като липсва статистически значима разлика ($p=1,000$) в разпространението на карцинома сред единичните (6,6%) и множествените възли (6,4%) (фигура 4). Нещо повече, карциномът може да се крие както в доминантния възел (този с най-големи размери), така и в недоминантните. В нашето проучване солитарни възли се регистрираха по-често в категорията на недетерминирани лезии (25,3% от солитарните възли и 14,7% от полинодозните са трета цитологична категория при статистически значима разлика, $p=0,0026$). Обяснението може би се крие в това, че фоликуларните аденони, които са най-честата находка в тази категория, са по-често единични моноклонални тумори, с еднородна структура (22).

Размерът на възлите също не корелира с малигнения им потенциал (26). Нашите резултати потвърдиха, че честотата на карцинома сред субсантиметровите нодули (6,4%) не се различава от тази сред всички възли (6,51%).

Хипоехогенността на тиреоидните нодули се свързва с тяхната малигненост (31). Хипоехогенни са обаче и голяма част от доброкачествените възли, в нашето проучване 42,7% от тях. Затова самостоятелно използван този УЗ критерий има ниска и вариабилна диагностична стойност – чувствителност от 26% до 81% и специфичност от 43 до 94%. (10, 15, 28). Изразената хипоехогенност (спрямо шийните мускули) е по-специфичен и надежден критерий отколкото хипоехогенността (спрямо нормалния околен тиреоиден паренхим) (17).

Тиреоидният възел се счита за неясно отграничен, ако повече от 50% от контура му е неясно отделен от околния паренхим (19). Някои автори считат, че този

белег е твърде вариабилен с чувствителност между 53% и 89% (19) и специфичност 15-59%, като посочват две основни причини за това. От една страна много от малките бенигнени възли са без хало и често изглеждат неясно отграничени. От друга страна, някои папиларни карциноми са добре демаркирани при УЗ изследване и хистологично се доказват като капсулирани. Някои фоликуларни карциноми, особено минимално инвазивните, имат ясен контур и непрекъснато хало по подобие на аденомите. Други автори приемат лошо отграничените възли с неравни очертания за независим рисков фактор за малигненост (31) с чувствителност 77,5% и специфичност 85%. В нашето изследване неравни контури имаха 78,8% от злокачествените и само 8,4% от доброкачествените възли (разлика със статистическа значимост, $p=0,0001$), което подкрепя високата предиктивна стойност на тази УЗ характеристика.

Микрокалцификатите са по-често срещани сред злокачествените възли, особено папиларния рак, и отговарят хистологично на псамомните телца (17). Чувствителността им като самостоятелен УЗ белег за малигненост е 44-72% при сравнително висока специфичност 86-95%, което ги прави независим рисков фактор (15, 31). Ние установихме статистически значима разлика ($p=0,0001$) в разпространението на микрокалцификати в цитологично малигнените (66,6%) и бенигнените нодули (11,7%). Когато възелът има макро- и микрокалцификати, той би трябвало да се третира като такъв с микрокалцификати, т.е. рисков. Грубите макрокалцификати се срещат в различни по природа нодули, които са претърпели некроза и/или хеморагия, но те са и най-често срещаният тип калцификати при медуларния карцином. 75% от хистологично потвърдените в проучването ни медуларни карциноми показаха такива калцификати. Поради това ние считаме, че при наличието на груби макрокалцификати е уместно изследване на серумен калцитонин.

Нашите резултати, касаещи типа на кръвоснабдяване, показаха че тип I Допле-

ров кръвоток (липсващ пери- и интранодулерно) е почти еднакво представен при бенигни (34,3%) и малигни възли (30,8%), т.е той не може да изключи или потвърди злокачественост (*Фигура 3*). II тип Доплеров кръвоток (предимно перинодулерен) доминираше сред бенигните възли 61,2%, но тъй като 45% от карциномите също имаха перинодулерно кръвоснабдяване, II тип не би могъл да изключи малигненост. Най-висока предиктивна стойност има III тип кръвоток, 5 пъти по-често срещан сред злокачествените (24,2%) в сравнение с доброкачествените нодули (4,5%) в нашето проучване. Според Rapini и съавт. интранодулерните Доплерови сигнали са независим рисков фактор за малигненост, с чувствителност 74,2% и специфичност 80,8% (31).

В настоящото проучване са отчитани всички случаи на шийна лимфаденомегалия, независимо дали има или няма ехографски критерии за малигненост – окръглена форма (отношение надлъжен към напречен размер < 1,5), абнормна солидна структура, ангажиране на кортекса, заличен хилус, кистични участъци, микрокалцификати, кръвоснабдяване, притискане на околни структури. Затова отчетената от нас честота на лимфаденомегалията у пациентите с малигни тиреоидни лезии (45,5%) надвишава цитираното от повечето автори 19,4% метастазиране на тиреоидния рак в регионалните лимфни възли (19, 31). Използването на УЗ критерий като наличие на увеличени шийни лимфни възли (> 8-10 мм) е по-малко специфичен от отчитането на тяхната суспекция за малигненост, но е достатъчно да заостри вниманието на клинициста за последващо ехографско, еластографско и цитологично уточняване.

В заключение, нито един от изследваните ехографски белези за малигненост, използван самостоятелно, не е достатъчен за разграничаването на злокачествените от доброкачествените тиреоидни възли. Комбинацията от тези ехографски белези значително повишава диагностичната стойност на УЗ изследване. Резултатите ни показват, че присъствието на дъва

УЗ критерия за злокачественост удвоява вероятността за получаване на малигнен цитологичен резултат след ТАБ, а комбинацията от три повишава риска за карцином до 72,7%. Това е особено полезно при селекцията за биопсия на малки възли с размери под 0,8-1 см, тъй като повечето ръководства не препоръчват ТАБ при нодули с такива размери (25, 33), а честотата на карцинома сред тях не се различава от тази сред всички възли.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. **Борисова А-М., Р. Ковачева, А. Шинков, И. Атанасова, М. Вуков, Н. Асланова, Й. Влахов, Л. Дакотска.** Функционални, имунологични и ехографски промени в щитовидната жлеза в българската популация. *Ендокринология*, 2006, 11, Suppl: 59-61
2. **Бочева Я., К. Христозов, М. Бончева, М. Сиберова, И. Красналев, В. Слабова.** Изследване на нива на серумен тиреоглобулин и тиреоглобулин в смив след тънкоиглена аспирационна биопсия на суспектен за метастаза лимфен възел при пациент с диференциран тиреоиден карцином – клиничен случай. *MedInfo*, 2010, 4, 78
3. **Ковачева Р.** Ехографска диагноза на карцинома на щитовидната жлеза. *Диагностичен и терапевтичен ултразвук*, 2002, 1, 23-34
4. **Райков Н., К. Христозов, С. Вичева.** Дорзално акустично усилване при щитовидни жлези със солидна структура. *Диагностичен и терапевтичен ултразвук*, 2008, 1, 45-58
5. **Христозов К., Й. Красналев.** Щитовидна жлеза в норма и патология. *Ръководство за студенти и специализиращи лекари. МУ-Варна*, 2006, 24-25
6. **Alexander E.K.** Approach to the patient with a cytologically indeterminate thyroid nodule. *J Clin Endocrinol Metab.*, 93, 2008, 4175-4182
7. **Baloch Z.W., V.AL. Volsi.** Follicular-patterned lesions of the thyroid: the bane of the pathologist. *Am J Clin Pathol.*, 117, 2002, 143-150.
8. **Belfiore A.** The use of fine needle aspiration biopsy in thyroid disease. *Thyroid international* 2, 2002
9. **Bonavita J.A., J. Mayo, J. Babb et al.** Pattern recognition of benign nodules at ultrasound of the thyroid: which nodules can be left alone? *Am J Roentgenol.*, 193, 2009, 207-213

10. **Cappelli C., M. Castellano, I. Pirola et al.** The predictive value of ultrasound findings in the management of thyroid nodules. *Q J Med* 100, 2007, 29-35
11. **Cooper D.S., G.M. Doherty, B.R. Haugen and The American Thyroid Association Guidelines Taskforce.** Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 16, 2006, 1-34
12. **Datta R.V., Petrelli N.J., Ramzy J.** Evaluation and management of incidentally discovered thyroid nodules. *Surgical oncology* 15, 2006, 33-42
13. **David C., Speirs A.** The thyroid incidentaloma - ignore or investigate? *J Ultrasound Med* 26, 2007, 1367-1371
14. **Davis L., Welch H.G.** Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, *JAMA* 295, 2006, 18, 2164-2167
15. **Frates M.C., C.B. Benson, J.W. Charboneau et al.** Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement. *Radiology* 237, 2005, 794-800
16. **Gharib H, Papini E, Paschke R et al.** AACE/AME/ETA Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract.* 2010;16 (Suppl 1): 1-42
17. **Gürsoy A., M.F. Erdogan.** Ultrasonographic approach to thyroid nodules: state of art. *Thyroid international* 3, 2012, 1-15
18. **Hegedüs L., S.J. Bonnema, F.N. Bencedbaek.** Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocrine Reviews* 24, 2003, 1, 102 -132
19. **Hoang J.K., W.K. Lee, M. Lee et al.** US features of thyroid malignancy: pearls and pitfalls. *Radiographics* 27, 2007, 847-860
20. **Kim E.K., Park C.S., Chung W.Y., et al.** New sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid. *AJR Am J Roentgenol.* 178, 2002, 687-691
21. **Kim M.J., E.K. Kim, S.I. Park et al.** US-guided fine-needle aspiration of thyroid nodules: indications, techniques, results. *RadioGraphics* 28, 2008, 1869-1886
22. **Kondo T., S. Ezzat, S.L. Asa.** Pathogenetic mechanisms in thyroid follicular-cell neoplasia. *Nature* 6, 2006, 292-306
23. **Kwak J.Y., K.H. Han, J.H. Yoon et al.** Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk. *Radiology* 260, 2011, 892-899
24. **Lee M.J., S.W. Hong, W.Y. Chung et al.** Cytological results of ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology for thyroid nodules: emphasis on correlation with sonographic findings. *Yonsei Med J,* 52, 2011, 5, 838-844
25. **Leenhardt L., Hejblum G., Franc B. et al.** Indications and limits of ultrasound-guided cytology in the management of nonpalpable thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 84, 1999, 24-28
26. **Lew J.I., C.C. Solorzano.** Use of Ultrasound in the Management of Thyroid Cancer. *The oncologist* 15, 2010, 253-258
27. **Maia F.R., Wittmann D.E.** Thyroid nodule management: clinical, ultrasound and cytopathological parameters for predicting malignancy. *Clinics* 67, 2012, 8, 945-954
28. **Moon W.J., S.L. Jung, J.H. Lee et al.** Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation— multicenter retrospective study. *Radiology,* 247, 2008, 3, 762 - 770 .
29. **Nicola H.D., J. Szejnfeld, A.F. Logullo et al.** Flow pattern and vascular resistive index as predictors of malignancy risk in thyroid follicular neoplasms. *J Ultrasound Med* 24, 2005, 897-904
30. **Pacini F., M. Schlumberger, H. Dralle, R. Elisei, J. Smit, W. Wiersunga and European Thyroid Cancer Task force.** European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 154, 2006, 787-803
31. **Papini E., R. Guglielmi, A. Bianchini et al.** Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab.* 87, 2002, 1941-1946
32. **Paschke R., L. Hegedüs, E. Alexander, R. Valcavi, E. Papini, H. Gharib.** Thyroid nodule guidelines: agreement, disagreement and need for future research. *Nature Reviews Endocrinology* 7, 2011, 354-361
33. **Popowicz B., M. Klencki, A. Lewiniski, D.S. Klencka.** The usefulness of sonographic features in selection of thyroid nodules for biopsy in relation to the nodule's size. *Eur J Endocrinol* 161, 2009, 103-111
34. **Rago T., F. Santini, M. Scutari, A. Pinchera and P. Vitti.** Elastography: New Developments in Ultrasound for Predicting Malignancy in Thyroid Nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 92, 2007, 2917-2922
35. **Sipos J.A.** Advances in Ultrasound for the diagnosis and management of thyroid cancer. *Thyroid* 19, 2009, 12, 1363-1372

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Мира Сидерова
Клиника по Ендокринология
МБАЛ „Св. Марина“ Варна, ет.12
Бул. „Хр. Смирненски“ 1, Варна 9010
e-mail: mirasiderova@abv.bg

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Mira Siderova, MD
Clinic of Endocrinology
University Hospital „St. Marina“, fl.12
Bulgaria, 9010 Varna, bul. Hr. Smirnenki 1
e-mail: mirasiderova@abv.bg

Асоциация на промоторния полиморфизъм -1082A/G в гена за интерлевкин-10 и генетичното предразположение към аутоимунен тиреоидит на Хашимото

Жулиета Геренова¹, Анелия Аврамова², Ирена Манолова³, Спаска Станилова²

¹ Катедра „Пропедевтика на вътрешни болести“/Ендокринология,

² Катедра „Молекулярна биология, Имунология и Медицинска генетика“,

³ Катедра „Здравни грижи“, Медицински Факултет, Тракийски Университет, Стара Загора

Association of -1082 A/G Promoter Polymorphism of IL-10 Gene and Genetic Predisposition to Hashimoto's Thyroiditis

Joulieta Gerenova¹, Anelia Avramova², Irena Manolova³, Spaska Stanilova²

¹ Department of Propedeutics of Internal Diseases/Endocrinology,

² Department of Molecular Biology, Immunology and Medical Genetics,

³ Department of „Health Care“, Medical Faculty, Trakia University; Stara Zagora, Bulgaria

Резюме

Интерлевкин (IL) -10 е основен имуно-регулаторен цитокин, който едновременно потиска Th1-медиацията на имунен отговор и синтеза на про-инфламаторните цитокини. Дисбаланса между про- и анти-инфламаторните цитокини регулирани от IL-10 играе важна роля в етиологията на аутоимунния тиреоидит на Хашимото (ТХ). Известна е зависимостта на IL-10 продукцията от промоторния полиморфизъм -1082 A/G в IL-10 гена (rs1800896). Остава обаче, все още неясна ролята на -1082 A/G промоторния полиморфизъм за генетичната възприемчивост и развитието на ТХ.

Abstract

IL-10 is an important Treg cytokine suppressing both Th1-mediated immune response and inflammatory cytokine synthesis. The imbalance between pro- and anti-inflammatory cytokines with downregulation of IL-10 plays a significant role in the etiology of Hashimoto's thyroiditis (HT). The dependence of IL-10 production according to -1082 A/G promoter polymorphism in *IL-10* gene (rs1800896) has been reported. However, the role of -1082 A/G promoter polymorphism in susceptibility and development to HT remains unclear.

This study was designed to compare -1082 A/G IL10 genotype distribution in 130 HT

Цел на настоящото проучване е да се потърси асоциация между -1082A/G полиморфизъм в IL-10 гена (*IL10*) и генетичната предразположеност към развитие на аутоимунен тиреоидит на Хашимото при пациенти от България. В изследването бяха включени общо 130 пациента с аутоимунен тиреоидит на Хашимото, в различни стадии на функционална активност на заболяването. Пациентите бяха сравнени с 166 здрави контроли. Генотипирането по -1082A/G полиморфизъм в *IL10* беше осъществено чрез алел-специфична полимеразно – верижна реакция (ARMS – PCR). Установените генотипни честоти на -1082A/G полиморфизъм в *IL10* сред пациентите с ТХ са както следва: 32% AA, 42% AG и 26% GG. В контролната група установеното разпределение по генотип е: 36% бяха хомозиготи по А-алел, 50% хетерозиготи и 14% бяха хомозиготи по алел-Г. Хомозиготният генотип-GG беше срещан статистически значимо по-често при пациентите в сравнение със здравите контроли (26% срещу 14%; $p=0,038$); честотата на G алела също е по-висока в групата на пациентите, съответно 47% срещу 39% но с гранична статистическа значимост ($p=0,068$). В допълнение, когато пациентите с аутоимунен тиреоидит бяха разделени на групи според функцията на щитовидната жлеза и поотделно сравнени със здравите контроли ние установихме по-висок риск за развитие на хипотиреоидизъм при пациентите с GG генотип като $OR = 2,094$, $95\% CI = 0,946 \div 4,649$; $p = 0,046$ за разлика от тези в еутиреоиден стадий, съответно $OR=1,803$, $95\% CI = 0,659 \div 4,927$; $p=0,202$.

В заключение, нашето проучване показва асоциация на промоторния полиморфизъм -1082A/G в гена за *IL-10* за генетичната предразположеност към аутоимунен тиреоидит при българските пациенти. Носителите на алел-Г в хомозиготно състояние (GG генотипи) имат 2 пъти по-висок значим риск за развитие на аутоимунен тиреоидит, в сравнение с тези, които не са носители на този генотип.

patients to a group of 166 healthy controls in attempt to determine an association with susceptibility to Hashimoto's thyroiditis. We also evaluated the relationship between genotypes and the presence of different stages of disease according to the thyroid function.

Genotyping for the -1082 A/G polymorphism of IL10 was performed using ARMS-PCR assay. HT patients were divided according to the thyroid function in two groups: group of euthyroid stage and group of hypothyroid stage.

The distribution and the frequencies of the -1082A/G genotypes among the HT patients were the following: 32% AA, 42% AG and 26% GG. In the control group, 36% were homozygous for the wild A-allele, 50% were heterozygous, and the remaining 14% were homozygous for the variant G-allele. In the study population we observed significantly higher frequency of homozygous genotype GG (26% vs 14%; $OR=1,99$, $95\% CI=0,982 \div 4,046$; $p=0,038$) in the cases versus controls. Moreover, the frequency of G-allele was overrepresented in patients compared to controls: 47% vs 39% with $OR=1,356$, $95\% CI=0,964-1,909$ with borderline significance ($p=0,068$).

When HT patient's group was divided into stages of disease according to thyroid function and were separately compared to controls we observed higher risk of hypothyroidism for individuals with GG genotype:

$OR=2,094$, $95\% CI=0,946 \div 4,649$; $p=0,046$ unlike euthyroid stage: $OR=1,803$, $95\% CI = 0,659 \div 4,927$; $p= 0,202$.

In conclusion, this study demonstrated an association of promoter polymorphism -1082A/G in IL-10 gene with susceptibility to Hashimoto's thyroiditis. Carriers of variant allele (GG genotype) had two-fold times higher risk for HT in comparison with non-carriers.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: интерлевкин-10, -1082A/G полиморфизъм, аутоимунен тиреоидит на Хашимото

KEY WORDS: interleukin-10, -1082A/G polymorphism, autoimmune Hashimoto's thyroiditis

Аутоимунният тиреоидит на Хашимото (ТХ) е най-честото орган – специфично аутоимунно тиреоидно заболяване, при което лимфоцитната инфилтрация на щитовидната жлеза често е последвана от деструкция и фиброза на тиреоидния паренхим. ТХ е най-честата причина за хипотиреоидизъм засягаща от 4 до 9,5% от възрастната популация. ТХ е разпространен по целия свят без разлика в расовата и етническа принадлежност. Счита се, че за появата и развитието му значение има взаимодействието между генетичните и факторите на околната среда.

Тежестта на ТХ варира сред пациентите, като участието на генетичните фактори в развитието на заболяването е от съществено значение. Много от пациентите могат да останат в еутиреоидно състояние през целия си живот, без да е необходимо медикаментозно лечение, други стават хипотиреоидни. Имунологичните механизми, които водят до различията в тежестта на протичането включват активацията на имунните клетки и продукцията на регулаторни цитокини. Тези цитокини определят както синтеза на тиреоидните аутоантитела така и клетъчните механизми отговорни за хода и тежестта на развитие на ТХ (9).

Цитокините са основни регулаторни молекули на имунната система и техният баланс е определящ за прогресията и активността на редица аутоимунни заболявания, включително и на ТХ. Дисбалансът между про- и анти-инфламаторните цитокини се предполага като водещ за патогенезата на ТХ. Интерлевкин (IL)-10 е основен имунорегулаторен цитокин, който потиска Т-лимфоцитната активация и експресия

на про-инфламаторните цитокини TNF α , IL-1, IL-12 и други; повишава пролиферацията, преживяемостта, активирането и синтеза на антитела от В-лимфоцитите. Около 75 % от продукцията на IL-10 е генетично детерминирана (17) В действителност, в редица научни проучвания е доказано, че нивата на IL-10 в серума и в култури от периферни кръвни клетки (PBMC), при пациенти с аутоимунни тиреоидни заболявания са променени в сравнение със здрави контроли (13). Въпреки това, не са изяснени напълно молекулните механизми, които стоят в основата на нарушената продукция на IL-10.

Известно е, че количеството на синтезираният IL-10 зависи от функционалните генни полиморфизми, локализирани в регулаторните области на гена. Интер-индивидуалните различия се определят до голяма степен от конкретния генотип включващ алелни варианти в промотора на гена за IL-10 (2). При човека, генът за IL-10 е локализиран в 1 хромозома (1q32-31). В промоторната област на този ген са описани няколко полиморфизма, асоциирани с ефект върху конституционалната или индуцируема цитокинова продукция. Сред тях, най-обширно проучвани са микросателитните (CA)_n повтори като IL10,R (-4 Kb) и IL10,G (-1,1Kb) и три едно-нуклеотидни полиморфизма (SNPs), локализирани в -1082 (G/A), -819 (C/T) и -592 (C/A) позиция от транскрипционното стартово място на гена (6). Функционалната значимост на субституцията на А с G (rs1800896) е известна отдавна, като носителството на алел -1082G се свързва с повишена продукция на IL-10 (16). В предходни проучвания този функционален ефект на -1082 A/G полиморфизма

беше потвърден и сред българската популация, както при здрави доброволци, така и при пациенти със сепсис (15). Днес е ясно, че в този регион на промотора на *IL10* е локализиран ДНК-свързващ мотив на транскрипционните фактори PU.1, Sp1-B и Sp1. Наличието на G-алел в тази област води до повишена транскрипционна активност и респективно повишен синтез на IL-10 иРНК и белтък (11, 14).

Въпреки това, значението на -1082A/G полиморфизма в *IL10* гена за възприемчивостта, активността и клиничното проявление на автоимунните тиреоидни заболявания не е напълно изяснено и данните в литературата са противоречиви. Някои автори представят по-висока честота на високо продуциращият G-алел при пациенти с Базедова болест от азиатски произход (10) в сравнение със здрави контроли. Други проучвания сред народи от европеидната раса не показват значими асоциации на -1082G алела с генетичното предразположение към автоимунните тиреоидни заболявания (8). Липсват данни, в достъпната литература касаещи асоциации на -1082A/G полиморфизма в *IL10*, самостоятелно или като хаплотип, с фазите на функционална активност на ТХ.

Целта на настоящото проучване беше да установим дали съществува позитивна асоциация между носителството на даден генотип или алел от -1082A/G полиморфизма в *IL10* и генетичното предразположение към ТХ, или към различните фази на развитие на заболяването.

Пациенти и методи:

Пациенти: В проучването бяха включени 130 (121 жени, 9 мъже) пациента с ТХ (ср. възраст – 47 год.). Пациентите (амбулаторни и лежащо болни) са диагностицирани и лекувани в Университетска болница, гр. Стара Загора. При всички пациенти диагнозата бе поставена на базата на комплексни критерии включващи клинични, ехографски, лабораторни и цитологични

показатели. Пациентите включени в проучването, бяха насочени за консултация по повод:

1) клинични данни за увеличение на щитовидната жлеза;

2) известна хипофункция на щитовидната жлеза, на базата на автоимунен тиреоидит на Хашимото или

3) с оплаквания, поради които диагностицирахме новооткрит хипотиреоидизъм. На всички бе направено ехографско изследване на щитовидната жлеза, с ехограф Aloka prosound SSD-3500SX със 7,5 MHz линейен трансдюсер. Бяха измерени серумните нива на тиреоид стимулиращия хормон (TSH) и свободния thyroxin (fT4). Венозните кръвни проби бяха взети на гладно между 8,00 и 10,00 h. Серумните нива на TSH и fT4 бяха изследвани на ACS180 (Chiron Diagnostics USA). За референтни стойности са приемани 11,5-22,7 pmol/l за FT₄ и 0,35-5,5 µIU/ml за TSH.

При наличие на ехографски критерии за дифузен процес на щитовидната жлеза, наподобяващ автоимунен тиреоидит – дифузно увеличена щитовидна жлеза с промяна във формата (увеличение на истмуса, нерезки контури), нехомогенност на структурата с различна по степен хипоехогенност (петниста или дифузна), на пациентите бяха изследвани серумните автоантитела към тиреоидната пероксидаза (TPO Am). TPO Am бяха изследвани посредством ELISA (The Binding Site LTD, England) и стойности над 150 U/l бяха приети за положителни.

След получено информирано съгласие, на TPO Am негативните пациенти и тези със съмнение за ногозни промени бе извършена тънкоиглена аспирационна биопсия (ТАБ) на щитовидната жлеза под ехографски контрол. Материал за изследване бе взет от двата лоба от 6 – 8 различни локуса. Цитологичното диагностициране на тиреоидита на Хашимото се позоваваше на комплексни критерии задължително включващи наличието на възпалителен инфилтрат от лимфоцити, плазматични

клетки, „смачкани“ лимфоцити, цитоплазмени остатъци сред фоликуларни тиреоидни клетки с или без образуване на герминативен център; както и наличие на оксифилни клетки на Askanazy - Hurthle. В някои случаи бе установена атрофия на фоликулите с оскъдно количество колоид и фиброза.

Пациентите бяха разделени на 2 подгрупи според тиреоидната функция. Група I (n=42) включваше пациенти с нормална тиреоидна функция (TSH и fT4 с нормални стойности). Група II (n=88) включваше пациенти с новодиагностициран хипотиреоидизъм (II a – n=17) и пациенти, лекувани с Levothyroxine (LT4) (II b – n=71).

Клинико-лабораторните характеристики на пациентите участващи в проучването са представени на таблица 1. На случаен принцип бяха избрани и 166 здрави контроли съответстващи по възраст и пол на пациентската група от същия регион на страната, които сформираха контролната група на проучването. Информирано съгласие бе получено от всички участници в изследването според етичните препоръки на Helsinki Declaration.

Изолитране на геномна ДНК: Геномна ДНК беше изолитрана от 2 ml венозна кръв с антикоагулант EDTA чрез ДНК екстрахиращи китове на колонния принцип на екстрахиция (NucleoSpin Blood L, Macherey-Nagel, Duren, Germany). Концентрацията и чистотата на изолитрана ДНК беше определена спектрофотометрично, изолитвайки Nano Vuetm спектрофотометър (GE Healthcare, Buckinghamshire, UK).

Генотипизиране по -1082 A/G полиморфизъм в IL10: Генотипизирането по -1082A/G полиморфизма в IL10 беше осъществено чрез алел-специфична амплификация (allele-specific PCR-ASPCR), позната още като PCR изолитващ мутационна система рефлектираща върху амплификацията (amplification refractory mutation system- ARMS-PCR). При стандартен ARMS-PCR се изолитват две комбинации от праймери за всяка матрична ДНК, като се провеждат две амплификационни реакции в две различни епруветки с

общо три праймера. Единият от праймерите е комплементарен на матричната ДНК в двете реакционни смеси и се означава като генеричен праймер. Другите два праймера се различават помежду си по 3'края, като единият съдържа секвенцията комплементарна на дивият алел, а другия съдържа секвенцията комплементарна на вариабилния (мутантен) алел от изследвания полиморфизъм. Секвенцията на изолитваните от нас праймери е следната: генеричен праймер: 5'-AGC AAC CAC TCC TCG TCG CAA C-3'; праймер специфичен за G-алел: 5'-CCT ATC CCT ACT TCCC ~~CC~~-3' и праймер специфичен за A-алел: 5'-CCT ATC CCT ACT TCCC ~~CT~~-3'. Амплификационните продукти (ампликони) са с дължина 141 н.г. Получените PCR-продуктите бяха разделени чрез 2% агарозна електрофореза, и визуализирани с етидиев бромид (0,5 mg/ml).

Статистически анализи: Получените данни бяха анализирани чрез SPSS V.16.0. За сравнение на получените честоти между изследваните групи, като беше изолитвана четирискратна (2x2) таблица или многократна таблица, в зависимост от това дали наблюдаваните случаи бяха разпределени по два или повече признака, чрез Хи-квадрат (chi-square или χ^2) тест. За да установим дали носителството на даден генотип/алел има значение за генетичното предразположение към развитие или тежест на аутоимунния тиреоидит беше изолитвано отношението на шансовете – OR (Odds Ratio). Стойностите на OR са представени със съответния 95% доверителен интервал (95% CI) и бяха изчислени изолитвайки следния достъпен on-line статистически калкулатор http://statpages.org/ctab_2x2.html. При всички изолитвани анализи за статистически достоверни бяха приети различия при ниво на значимост $p < 0,05$.

Резултати:

Генотипизирането на болните с ТХ и здравите контроли по -1082A/G полиморфизма в IL10 беше реализирано чрез алел-специфичен PCR, като амплификационните про-

дукти бяха визуализирани електрофоретично, както е представено на фиг. 1. При визуализиране чрез агарозна гел електрофореза на продуктите от двете PCR реакции за всеки алел поотделно, се наблюдават амплификационни продукти с дължина 141 нд. При индивиди хомозиготни по отношение на дивия тип алел (-1082A) т.е. AA генотип – ампликон се наблюдава само в реакцията, протекла в присъствието на праймера специфичен за А алела; съответно при индивиди, хомозиготни за G алел се наблюдава само един ампликон в реакцията съдържаща праймера за G алела; а при хетерозиготите се отчитат и двата ампликона (Фигура 1). За контрол на генотипизирането 10% от всички проби бяха повторени на случаен и слеп принцип като не бяха установени различия в определените генотипи.

Установените генотипни и алелни честоти сред изследваните от нас пациенти и здрави контроли са представени на таблица 2. За да установим значението на -1082A/G полиморфизма в *IL10* гена за генетичното предразположение към ТХ потърсихме значими различия между генотипното разпределение при пациенти и контроли. Генотипните честоти в групата на изследваните болни с ТХ беше както следва: 42 (0,32) бяха носители на дивият алел-А в хомозиготно състояние, генотип-АА, 54 (0,42) бяха хетерозиготи, генотип- АG, а останалите 34 (0,26) бяха хомозиготи по вариантния алел, генотип-GG. В контролната група, 59 (0,36) бяха хомозиготи по А алел, 83 (0,50) хетерозиготи и 24 (0,14) бяха хомозиготи по алел-С. Хомозиготният генотип - GG беше срещан статистически значимо по-често ($p=0,038$) при пациентите в сравнение със здравите контроли (26% срещу 14%); като честотата на G алела също е по-висока в групата на пациентите 47% срещу 39% но с гранична статистическа значимост ($p=0,068$).

Пациентите с аутоимунен тиреоидит бяха разделени на 2 подгрупи според функционалния стадий на заболяването

– пациенти в еутиреоидна фаза на заболяването и пациенти в хипотиреоидна фаза (новодиагностицирани и пациенти на субституиращо лечение с levothyroxine). Осъществихме асоциативни проучвания за ефекта на -1082A/G полиморфизма в *IL10* гена върху клиничното развитие на болестта. Получените резултати са представени на таблица 3. Установихме статистически значим по-висок риск за развитие на хипотиреоидизъм при пациентите с GG генотип $OR=2,094$, $95\% CI = 0,946 \div 4,649$; $p=0,046$ за разлика от тези в еутиреоидна фаза $OR=1,803$, $95\% CI = 0,659 \div 4,927$; $p=0,202$. (Таблица 3).

Обсъждане:

Генетичните фактори, в частност полиморфизмите в гените на про- и антивъзпалителните цитокини, отговарящи за различията в индуцираната продукция на съответните медиатори, се предполага, че биха имали съществена роля при индивидуалната имунна реакция на организма в условия на развитие на аутоимунен тиреоидит на Хашимото и така за риска от развитието на ТХ и неговата прогресия. Централно място в регулацията на аутоимунните процеси заема продуцираният от Т регулаторните лимфоцити IL-10 (3, 7). В предвид на тези литературни данни си поставихме за цел да изследваме ефекта на функционален генен полиморфизъм в промоторната област на цитокиновия ген *IL10* в позиция -1082 A/G върху генетичното предразположение към развитие на ТХ. Анализирахме и ролята на този полиморфизъм за изявата на различните функционални стадии на болестта. Проучването ни обхваща общо 130 пациента с ТХ, лекувани и наблюдавани в Университетска болница гр. Стара Загора. Това е първото асоциативно проучване на -1082A/G полиморфизма в *IL-10* гена върху развитието на ТХ сред българската популация.

Установената от нас честота на IL-10 – 1082A алела (0,61) в контролната група е близка до тази, съобщавана за Турция

Таблица 1. Клинико-лабораторни характеристики на пациентите с аутоимунен тиреоидит на Хашимото: еутиреоидна фаза (Група I), хипотиреоидна фаза (Група II a) и пациенти, лекувани с Levothyroxine (Group II b) (ср. стойност \pm SEM).

Table 1. Baseline clinical characteristics in Hashimoto's thyroiditis patients: euthyroid group (Group I), hypothyroid group (Group II a) and group of patients treated with Levothyroxine (Group II b) (mean \pm SEM).

Характеристики <i>Characteristics</i>	Група I <i>Group I</i>	Група II a <i>Group II a</i>	Група II b <i>Group II b</i>	Реф. Стойности <i>Range</i>
Брой / N	42	17	71	
Възраст (год. \pm SD) <i>Age (yr \pm SD)</i>	49,3 \pm 11,5	48,0 \pm 14,3	46,3 \pm 14,7	
Брой Мъже/Жени <i>No Males/Females</i>	0/42	1/16	8/63	
TSH (mIU/l)	2,3 \pm 0,9 ¹	19,1 \pm 4,6 ^{1,2}	3,2 \pm 1,5 ²	0,35-5,5
fT4 (pmol/l)	15,3 \pm 2,8 ³	9,2 \pm 2,1 ^{3,4}	17,5 \pm 3,8 ⁴	12-22
TPO Am (U/ml) TPO Abs (U/ml)	397 \pm 57 ^{5,6}	690,6 \pm 95 ⁵	573 \pm 58 ⁶	<150
TPO Am. Пол. (%) <i>TPO Abs Pos. (%)</i>	62% ⁷	94% ⁷	75%	

Statistical significance: 1,2,3,4,5,6,7: p<0,05

Таблица 2. Генотипни и алелни честоти на генен полиморфизъм на позиция -1082 в IL10 гена при пациенти с тиреоидит на Хашимото (TX) и здрави контроли

Table 2. Allele and genotype distribution of the SNP-1082 A/G in IL10 gene in patients with Hashimoto's thyroiditis (HT) and control subjects.

		Болни TX (n=130) <i>Cases HT</i>		Контроли (n=166) <i>Controls</i>		p
		N	Честота <i>Frequency</i>	N	Честота <i>Frequency</i>	
Генотип <i>Genotypes</i>	AA	42	0,32	59	0,36	1,0
	AG	54	0,42	83	0,50	0,736
	GG	34	0,26	24	0,14	0,038
Алел <i>Alleles</i>	A	138	0,53	201	0,61	1,0
	G	122	0,47	131	0,39	0,068

Таблица 3. Генотипни и алелни честоти на генен полиморфизъм на позиция -1082 в IL10 гена при пациенти с аутоимунен тиреоидит хипотиреоидна фаза (n=88), еутиреоидна фаза (n=42) и здрави контроли.

Table 3. Allele and genotype distribution of the SNP-1082 A/G in IL10 gene in patients with Hashimoto's thyroiditis (HT): hypothyroid stage(n=88), euthyroid stage (n=42) and control subjects.

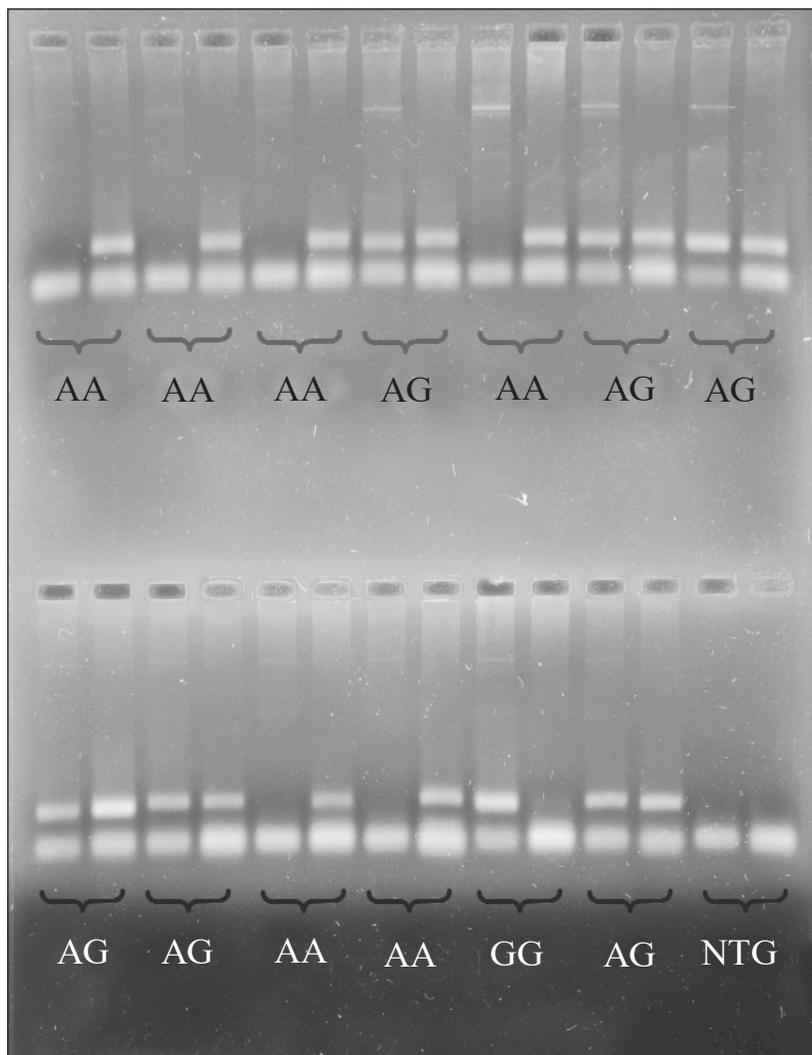
		Болни ТН хипотиреоидна фаза Cases TH hypothyroid (n=88)		Контроли Controls (n=166)		p
		N	Честота /Frequency	N	Честота /Frequency	
Генотип Genotypes	AA	27	0,31	59	0,36	1,0
	AG	38	0,43	83	0,50	0,99
	GG	23	0,26	24	0,14	0,046
Алел Alleles	A	92	0,52	201	0,61	1,0
	G	84	0,48	131	0,39	0,073
		Болни ТН еутиреоидна фаза Cases TH euthyroid (n=42)		Контроли Controls (n=166)		p
		N	Честота/Frequency	N	Честота/Frequency	
Генотип Genotypes	AA	15	0,36	59	0,36	1,0
	AG	16	0,38	83	0,50	0,486
	GG	11	0,26	24	0,14	0,202
Алел Alleles	A	46	0,55	201	0,61	1,0
	G	38	0,45	131	0,39	

(0,62), за Италия (0,66), за Испания (0,62), но по-висока от тази за германската популация (0,55) в изследването на Derboylu и сътр. (1,4).

Резултатите от направените анализи показват, че полиморфизмът -1082A/G в IL10 оказва ефект върху генетичната предразположеност към ТХ сред изследваната от нас група. Хомозиготният генотип - GG беше срещан статистически значимо по-често при пациентите в сравнение със здравите контроли (26% срещу 14%); честотата на G алела също е по-често представена в пациентите 47% срещу 39% с гранична статистическа значимост. Носителството на генотип GG или по-честото представяне на алела G от този полиморфизъм е асоциирано както с повишен риск от развитие на ТХ, така също се

среща и по-често при пациентите с хипотиреоидизъм. IL-10 е анти-инфламаторен и супресорен цитокин който участва в обратната регулация на синтеза на про-инфламаторните цитокини. Потискайки клетъчно-медиацията имунитет и стимулирайки хуморалния имунен отговор, IL-10 показва протективна роля при развитието на експериментално предизвикани аутоимунни заболявания върху лабораторни животни (7).

Съобщено бе за благоприятното въздействие на приложението на IL-10 върху превенцията и ограничаване тежестта на развитието на аутоимунен тиреоидит при гризачи (12). В скорошни проучвания бе показана намалена синтеза на IL-10 в периферни кръвни клетки от пациенти с аутоимунни тиреоидни заболявания (5).



Фигура 1. 2% агарозна електрофореза на PCR-продукти от алел-специфичен PCR, използван за типизиране по -1082A/G полиморфизма в IL10. NTC-празна контрола.

Figure 2. Genotyping of -1082A/G IL10 by 2% agarose gel electrophoresis after ARMS-PCR. NTC- non template controle.

Резултатите от нашите проучвания свързват ролята на IL-10 в патогенезата на аутоимунните тиреоидни заболявания с функционалния ефект на полиморфизма -1082A/G в IL10 гена. 1082A/G полиморфизмът в IL10 гена може да повлияе риска за развитие на ТХ посредством повишената продукция на IL-10, което би могло да доведе до дисбаланс между про-инфламаторните и анти-инфламаторните цитокини, разрушаване на тиреоидните фоликули и хормонална дисфункция. Допълнителни изследвания за локалната продукция на този цитокин при пациенти биха допринесли за изясняване на конкретната роля на генотипите по -1082A/G в

IL10 за клиничната изява на заболяването.

Hunt и съавт. не намират връзка между асоциацията между -1082A/G полиморфизъм в IL10 гена и генетичната предразположеност към развитие на аутоимунен тиреоидит на Хашимото при пациенти от англо-саксонската раса (8). Ваки и съавт. успяват да установят наличие на генетична предразположеност към развитие на ТХ при едновременното наличие на комбинация на полиморфизми на вариантите алели на IL-10 -1082A, TNF- α - 308A и IL-6 - 174C (1). Различията в резултатите на изследователските екипи биха могли да се обяснят с хетерогенността на изследваните пациентни групи както и със специфичното комбинирането на генетичните маркери в различните етнически популации. Възможно е също така, на тази база сред пациентите от разнородните етнически групи да се включват алтернативни пътища при развитие на заболяването, обусловени от молекулни механизми на интрацелуларни сигнални пътища активирани от конкретни лиганди. Вероятно влияние оказват и конкретните фактори на обкръжението и начин на живот, характерен за конкретните изследвани пациентни групи.

В заключение, можем да отбележим, че получените от нас данни подкрепят хипотезата за потенциалната роля на -1082A/G полиморфизмът в IL10 гена като фактор повлияващ генетичната

възприемчивост към ТХ и евентуалната тежест на заболяването. Едновременно с това, те очертават насока на наши бъдещи проучвания, относно ролята на този полиморфизъм в комбинация с други генни полиморфизми и тяхното влияние за предрасположението и клиничното протичане на болестта.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. **Baki M, F.E. Akman, P. Vural, S. Dogru-Abbasoğlu, A. Ozderya, B. Karadag, M. Uysal.** The combination of interleukin-10 -1082 and tumor necrosis factor α -308 or interleukin-6 -174 genes polymorphisms suggests an association with susceptibility to Hashimoto's thyroiditis. *Int Immunopharmacol.* 4, 2012, 543-546.
2. **D'Alfonso S., M. Rampi, D. Bocchio, G. Colombo, R. Scorza-Smeraldi and P. Momigliano-Richardi.** Systemic lupus erythematosus candidate genes in the Italian population: evidence for a significant association with interleukin-10. *Arthritis Rheum.* 43, 2000, 120-128.
3. **Dejaco C., C. Duftner, B. Grubeck-Loebenstern and M. Schirmer.** Imbalance of regulatory T cells in human autoimmune diseases. *Immunology.* 117, 2006, 289-300.
4. **Depboylu C., Y. Du, U. Müller, A. Kurz, R. Zimmer, M. Riemenschneider, T. Gasser, W.H. Oertel, T. Klockgether, R.C. Dodel.** Lack of association of interleukin-10 promoter region polymorphisms with Alzheimer's disease. *Neurosci Lett.* 342, 2003, (1-2), 132-134.
5. **Doníz-Padilla L., A.E. Paniagua, P. Sandoval-Correa, A. Monsiváis-Urenda, S. Leskela, M. Marazuela, R. González-Amaro.** Analysis of expression and function of the inhibitory receptor ILT2 in lymphocytes from patients with autoimmune thyroid disease. *Eur J Endocrinol.* 165, 2011, 129-136.
6. **Eskdale J., D. Kube, H. Tesch, G. Gallagher.** Mapping of the human IL-10 gene and further characterization of the 5' flanking sequence. *Immunogenetics.* 46, 1997, 120-128.
7. **Fang Y., G. Sharp, H. Braley-Mullen.** Interleukin-10 Promotes Resolution of Granulomatous Experimental Autoimmune Thyroiditis. *Am J Pathol.* 172, 2008, 1591-1602
8. **Hunt P.J., S.E. Marshall, A.P. Weetman, J. I. Bell, J.A.H. Wass and K.I. Welsh.** Cytokine Gene Polymorphisms in Autoimmune Thyroid Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 85, 2000, 5, 1984-1988.
9. **Ito C., M. Watanabe, N. Okuda, C. Watanabe C. and Y. Iwatani.** Association between the severity of Hashimoto's disease and the functional +874 A/T polymorphism in the interferon- γ gene. *Endocrine journal,* 53, 2006, 4, 473-478.
10. **Khalilzadeh O, M. Anvari, F. Momen-Heravi, A. Esteghamati, A. Rashidi, M. Mahmoudi, B. Nikbin, A. Amirzargar.** Gene polymorphisms of interleukin-4, interleukin-10 and transforming growth factor-beta in Graves' disease. *Clin Exp Med.* 10, 2010, 2, 123-128
11. **Larsson L., L. Rymo, T. Berglundh.** Sp1 binds to the G allele of the-1087 polymorphism in the IL-10 promoter and promotes IL-10 mRNA transcription and protein production. - *Genes Immun,* 11, 2010, 181-187
12. **Mignon-Godefroy K., O. Rott, M.P. Brazillet, J. Charreire** Curative and protective effects of IL-10 in experimental autoimmune thyroiditis (EAT). Evidence for IL-10-enhanced cell death in EAT. *J Immunol.* 154, 1995, 12, 6634-6643.
13. **Mirakian R., L.J. Hammond., G. F. Bottazzo.** TH1 and TH2 cytokine control of thyrocyte survival in thyroid autoimmunity. *Nat. Immunol.* 2001; 2, 371.
14. **Reuss E., R. Fimmers, A. Kruger, C. Becker, C. Rittner, T. Hohler.** Differential regulation of interleukin-10 production by genetic and environmental factors-a twin study.- *Genes Immun,* 3, 2002, 407-413
15. **Stanilova S.A., L. D. Miteva, Z. T. Karakolev, C. S. Stefanov** Interleukin-10-1082 promoter polymorphism in association with cytokine production and sepsis susceptibility. - *Intensive Care Med,* 32, 2006, 2, 260-266.
16. **Turner D. M., D.M. Williams, D. Sankaran, M. Lazarus, P.J. Sinnott, I.V Hutchinson.** An investigation of polymorphism in the interleukin-10 gene promoter.- *Eur J Immunogenet,* 24, 1997, 1-8.
17. **Westendorp R. G., J. A. Langermans, T. W. Huizinga, A. H. Elouali, C. L.Verweij, D. I. Boomsma, J. P. Vandenbroucke.** Genetic influence on cytokine production and fatal meningococcal disease. *Lancet* 340, 1997, 170-173.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Доц. Жулиета Геренова

Катедра „Пропedeutика на Вътрешни Болести“/Ендокринология, Медицински Факултет, Тракийски Университет
Ул. „Армейска“ 11; 6003, Стара Загора
e-mail: jgerenova@mf.uni-sz.bg

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Assoc. Prof. Jouljeta Gerenova

Department „Propeudetics of Internal diseases“
/Endocrinology
Medical Faculty, Trakia University
11, Armeiska str.; 6003 Stara Zagora, Bulgaria
e-mail: jgerenova@mf.uni-sz.bg

Смъртност при синдром на Кушинг - резултати от пациенти, преминали през един клиничен център

М. Янева, ¹К. Калинов, С. Захариева

Клиничен Център по Ендокринология, Медицински Университет, София,

¹Нов български университет, София

Mortality in Cushing's Syndrome - Results from the Cohort Patient from a Single Clinical Center

M. Yaneva, ¹K. Kalinov, S. Zacharieva

Clinical Center of Endocrinology, Medical University, Sofia

¹New Bulgarian University, Sofia

Резюме

Увод: Данните, касаещи смъртността и причините за смърт при пациентите със синдром на Кушинг (СК), са оскъдни, дължащи се на редкостта на заболяването.

Цел на проучването: Да се анализира смъртността при СК, като се изследва голяма група пациенти със СК с различни подформи. Да се извърши подробен анализ и на причините за смърт при СК.

Пациенти и методи: Това бе ретроспективно проучване, включващо 386 пациенти с доказан СК, лекувани в Клиничния център по Ендокринология, Медицински Университет, София в периода 1965-2010 г. Смъртността при СК бе оценена чрез изчисляване на стандартизираното отношение за смъртност (SMR): съотношение между наблюдавания и очаквания брой смъртни случаи/година.

Abstract

Introduction: Data on the mortality and the causes of death in patients with Cushing's syndrome (CS) are scarce, due to the rarity of the disease.

Aim of the study: To analyze the mortality in CS in a large cohort of patients of all etiologies and to determine the cause of death.

Patients and methods: This was a retrospective study, including 386 patients with proven CS, treated in the Clinical Center of Endocrinology, Medical University, Sofia in the period 1965-2010. Mortality in CS was assessed by computing the standardized mortality ratio (SMR): as the ratio between the observed and the expected number of deaths/year.

Results: Patients with CS had increased mortality - the SMR of the whole group was 4,05 (95% confidence interval (CI) 2,50-5,80) ($p < 0,0001$). The following subgroups of patients

Резултати: Установи се, че пациентите със СК са с повишена смъртност – SMR на групата като цяло бе 4,05 (95% доверителен интервал (CI) 2,50-5,80) ($p < 0,0001$). За разлика от общата група, при следните подгрупите не се установи повишена смъртност: пациенти с болест на Кушинг: SMR – 1,88 (95% CI 0,69-4,08), надбъбречни аденоми, секретират кортизол: SMR 1,67 (95% CI 0,20-6,02) и АКТХ-независима двустранна надбъбречно-корова хиперплазия: SMR 1,14 (95% CI 0,21-6,34). Пациентите с надбъбречни карциноми, ектопичен СК и тези с недоказана етиология бяха с повишена смъртност SMR – 48,00 (95% CI 30,75-71,42), 13,33 (95% CI 0,00-24,59) и 4,00 (95% CI 0,48-14,45) ($p < 0,0001$). Идентифицираха се следните значими предиктори за смъртност: активност на заболяването към датата на смъртта, мъжкият пол, етиологията на заболяването, общата продължителност на активност на заболяването. Основните причини за смърт бяха съдови инциденти (40%): сърдечно-съдови 29% и мозъчно-съдови 11%, последвани от инфекциозни усложнения (12%).

Изводи: Пациентите със СК имат повишена смъртност, дължаща се на съдови инциденти и инфекции.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: Синдром на Кушинг, смъртност

Макар и рядко срещан (заболеваемост между 1,4-2,7/млн/година (1-5)), синдромът на Кушинг (СК), дава сериозно негативно отражение върху физическото и психическо състояние на пациентите, като повлиява трайно неблагоприятно както качеството, така и продължителността на живот на пациентите. Според редица проучвания смъртността, измерена чрез стандартизираното отношение за смъртност (standardized mortality ration – SMR), при СК е повишена. SMR, изчислен на базата на го-

had no significantly increased SMR: patients with Cushing’s disease: SMR 1,88 (95% CI 0,69-4,08), cortisol secreting adrenal adenomas: SMR 1,67 (95% CI 0,20-6,02) and ACTH-independent bilateral adrenal hyperplasia SMR 1,14 (95% CI 0,21-6,34). Patients with adrenal carcinomas, ectopic CS and those with CS of undetermined etiology had significantly high SMR – 48,00 (95% CI 30,75-71,42), 13,33 (95% CI 0,00-24,59) and 4,00 (95% CI 0,48-14,45) ($p < 0,0001$). The significant predictors for mortality were active disease at death, male sex, etiology of the disease, the overall duration of the activity of the disease. The major causes of death were vascular events (40%) – cardiovascular 29% and cerebrovascular 11%, followed by infection complications (12%).

Conclusions: Patients with CS have increased mortality due to vascular events and infections.

KEY WORDS: Cushing’s syndrome, mortality

леми мета-анализи е 1,84 за пациентите с болест на Кушинг (БК) и 1,90 за пациенти с надбъбречни аденоми, секретират кортизол (6). Докато смъртността при БК е широко обсъждан и проучван въпрос, то за групите подформи на СК научните публикации са оскъдни. Само в една статия е представен анализ върху смъртността при пациенти с ектопичен АКТХ-синдром и АКТХ-независими надбъбречни хиперплазии (4), докато данни за смъртността при пациенти с надбъбречни карциноми липсват.

Основен недостатък на почти всички проучвания, анализиращи смъртността при СК, е малкият брой на изследвани пациенти (49-289), произтичащ от рядкостта на това заболяване. Целта на настоящето проучване е да се анализира смъртността при СК, изследвайки голяма група пациенти със СК с различни подформи. В допълнение бе направен подробен анализ и на причините за смърт при пациентите с различните подформи на СК.

Пациенти и методи

Пациенти

Проучването обхваща общо 386 пациенти с доказан СК, лекувани в Клиничния център по Ендокринология и Геронтология, Медицински Университет, София в периода 1965-2010 г. Тъй като това е ретроспективно проучване, не беше необходимо одобрение от местната етична комисия. Диагнозата СК е била поставяна на базата на актуалните препоръки за диагностика на заболяването, които са се променяли в хода на годините. Диференциалната диагноза се е основавала на базисни и динамични тестове, отново вариращи в хода на годините. Използвани са следните визуализиращи методи: профилни рентгенографи на села турцика (при пациентите, лекувани в началния период на проучването), СТ или MRI на хипофиза и надбъбреци, рентгенография на бял дроб, СТ на бял дроб, сцинтиграфии с ^{131}I -октреоскен. Ремисията е приемана при наличие на клинично подобрение след лечение (обратно развитие на клиничната симптоматика), изява на хипокортицизъм с необходимост от заместващо лечение с кортикостероиди или нормализиране на свободния уринен кортизол (или уринните стероиди в по-ранните години). Пациентите са считани за излекувани (ремисия) при липса на клинични и хормонални данни за хиперкортизолизъм при последната хоспитализация в клиниката.

Методи

Проучването е ретроспективно. Ние обработихме данните от историите на

заболяване на всички 386 пациента, лекувани в клиниката между 1965 и 2010 г. Средният брой на истории на заболяване на пациент беше 5 (като варираше от 2 до 39), общо бяха обработени около 2000 истории на заболяване. Данните за смъртността (налични при 360 пациента) бяха събирани от историите на заболяване на пациента, протоколите от аутопсии (ако смъртта е настъпила в хода на хоспитализацията в клиниката), данни от първородствени близки на пациентите и данни от ЕСГРАО, от където получихме информация за датата и причината на смъртта (кодирани по Международната Класификация на Болестите-МКБ, ревизия 9 или 10, в зависимост от годината на смърт).

Статистически анализ

Стандартизираното отношение за смъртност (SMR) бе изчислено като съотношение между наблюдавания и очаквания брой смъртни случаи/година. Очакваният брой смъртни случаи, ажустиран по възраст и пол, бе изчислен като се вземе предвид смъртността в съответните групи по възраст и пол в общата българска популация (официални данни могат да се открият на следния сайт <http://www.nsi.bg/otrasal.php?otr=19>) и се умножи по човеко-години в риск в съответната група по пол и възраст. Данните за 95% доверителни интервали и P-стойностите за SMR бяха екзактни (Poisson разпределение). За да се изчисли вероятността за преживяване на определен период бяха използвани моделите на Kaplan-Meier. В допълнение бяха използвани: Cox-регресионен анализ, t-теста на Student и chi-square теста. Навсякъде нивата на значимост бяха фиксирани на 5%. Статистическият анализ бе извършен с помощта на версия 9 на SAS.

Резултати

Клиничните данни на изследваните пациенти са представени на (таблица 1). В края на проучването 63% от пациентите са били живи, 37% починали. Резултатите свързани със смъртността, оценена чрез

Таблица 1. Клинични характеристики на пациентите със синдром на Кушинг.
Table 1. Clinical characteristics of patients with Cushing's syndrome.

	СК/CS (n=386)	БК/CD (n=240)	Ектопичен СК/ Ectopic CS (n=12)	Надбъбречен аденом/ Adrenal adenoma (n=84)	Надбъбречен карцином/ Adrenal carcinoma (n=29)	АКТХ- независима надбъбречна хиперплазия/ ACTH- ind. bilat. adr. Hyperplasia (n=11)	Недоказана етиология/ Unproven etiology (n=10)
Възраст при диагностициране / Age at diagnosis (години \pm SD)/ (years \pm SD) (мин-макс) / (min-max)	38 \pm 13 (4-71)	36 \pm 12 (12-68)	42 \pm 19 (10-68)	38 \pm 12 (14-62)	40 \pm 16 (5-71)	43 \pm 17 (4- 64)	37 \pm 12 (13-60)
Пол/Sex (жени/мъже %) /(female/male %)	84/16	82/18	50/50	90/10	86/14	73/27	90/10
Проследяване (месеци)/ Follow up (months) (мин-макс) / (min-max)	85 (0-494)	106 (0-494)	55 (1-256)	50 (0-372)	24/15 (0-72)	66 (0-180)	108 (0-269)
Продължителност на симптомите преди диагностици- рането (год.)/ Duration of symptoms before diagnosis (years) (мин-макс) / (min-max)	2,4 (0-11)	2,8 (0-11)	0,8 (0-4)	1,6 (0-5)	1,0 (0-5)	1,5 (0-4)	2,3 (0-7)
Жизнен статус в края на проучването /Vital status at the end of the study живи/мъртви (%)/ alive/dead (%)	63/37	65/35	42/58	81/19	0/100	82/18	50/50

SMR в цялата група и по подформи са показани на (таблица 2). Установи се, че SMR на цялата група пациенти със СК бе сигнификантно повишен ($p < 0,0001$). Ако се изключат групите пациенти с надбъбречен карцином, ектопичен АКТХ синдром и тези с неясна етиология, то SMR е 2,22 (95%CI 1,06-4,08, $p = 0,00973$). Пациентите с БК, надбъбречни аденоми и АКТХ-независима нодуларна хиперплазия имат сравнително „доброкачествен“ ход на заболяването – техният SMR, сравнен с общата популация, не бе значимо повишен (Табл. 2). Криви-

те на Карпан-Меier, показващи вероятността за преживяване на отделните подгрупи са представени на фигура 1. Вероятността за преживяване на определен период от време на пациентите със СК като обща група е представена на (таблица 3).

Пациентите с БК (n=240) са били лекувани по различен начин: при 154 (66%) от тях е била приложена транссфеноидална аденомектомия (ТСА) като първостепенен метод на лечение. От групата на пациентите с първоначална ремисия (55%), 86% са били живи в края на проучването спрямо

Таблица 2. Стандартизирано отношение за смъртност при пациенти със СК с различна етиология.
Table 2. Standardized mortality ratio (SMR) in patients with CS of different etiologies.

	N total	Общ брой смърт/ Deaths Total	Наблюдаван брой смърт/ Observed deaths	Очакван брой смърт/ Expected deaths	SMR	95% CI	p-стойност/ p-value
БК/CD	240	66	6	3,20	1,88	(0,69-4,08)	0,1175
Ектопичен СК/ Ectopic CS	12	7	2	0,15	13,33	(0,00-24,59)	<0,0001
Надбъбречен аденом/Adrenal adenoma	84	12	2	1,20	1,67	(0,20-6,02)	0,4429
Надбъбречен карцином/ Adrenal carcinoma	29	26	24	0,5	48,00	(30,75-71,42)	<0,0001
АКТН-независима надбъбр. хиперплазия/ ACTH-independent adr. hyperplasia	11	2	2	1,75	1,14	(0,21-6,34)	0,8501
Недоказана етиология/ Unproven etiology	10	4	2	0,5	4,00	(0,48-14,45)	0,0339
СК(всички пациенти)/CS (all patients)	386	117	21	5,19	4,05	(2,50-5,80)	<0,0001

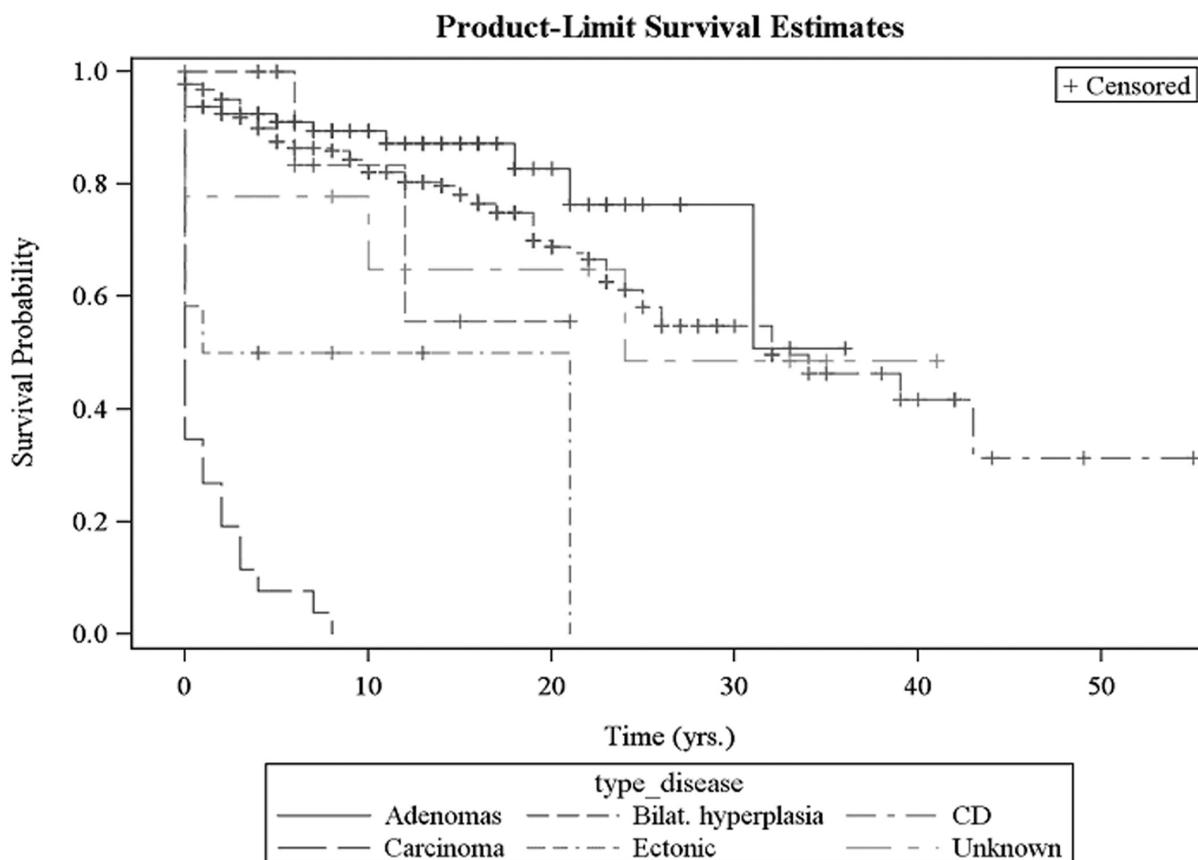
Стойностите със статистическа значимост са подчертани.

Values with statistical significance are bolded.

59% от групата на пациентите, при които не е потвърдена първоначална ремисия. В групата на пациентите, лекувани само с ТСА или в комбинация с други методи на лечение при 79% е била постигната ремисия към датата на последната хоспитализация в клиниката. При 6% от пациентите е било приложено само лъчелечение, от тях само 29% са били живи в края на проучването. Само медикаментозно лечение е било проведено при 5% от пациентите, от тях 58% са били живи в края на проучването. При 11% от пациентите с БК е била приложена двустранна адrenaлектомия, при други 11% – едностранна адrenaлектомия самостоятелно или в комбинация с други ле-

чебни методи. В края на проучването 46% от пациентите с двустранна и 50% от пациентите с едностранна адrenaлектомия са били живи. От групата на пациенти с БК, които не са били проследени само, 17% са били живи в края на проучването.

Сред починалите пациенти: средната продължителност на живота при тези с активност на заболяването е била 48,5 г., а на пациентите в ремисия – 55,1 г. Средната продължителност на живота за българското население към 2010 г. е 73,6 години. Пациентите с ектопичен АКТХ-синдром имат най-лоша преживяемост – средно 4,5 месеца от поставянето на диагнозата до смъртта, а пациентите с надбъбречен



Фигура 1. Графиката на Карпан-Меер за преживяемост: данни за пациенти с различни форми на СК в хода на годините.

Figure 1. Kaplan-Meier survival plot: patients with CS of different etiologies over the years.

карцином – 18 месеца.

Установи се сигнификантна корелация между пола и смъртността. Съотношението на шансовете (odds ratio, OR) мъже/жени е 1,93 (95% CI 1,25-2,99). Възрастта при диагностициране корелира значимо със смъртността ($p < 0,0001$) (OR 1,060, 95% CI 1,04-1,77). Не се установи сигнификантна корелация между продължителността на симптомите преди поставяне на диагноза и смъртността, но се намери сигнификантна връзка между продължителността на активност на симптоматиката и смъртност ($p = 0,001$; OR = 0,992; 95% CI (0,988; 0,997). Етиологията на заболяването, актуалният статус към датата на смъртта (активност или ремисия) корелират сигнификантно със смъртността. Установи се, че излекуваните пациенти имат 6,9 пъти

по-голяма вероятност да преживеят спрямо пациентите с активно заболяване (OR 6,9, 95% CI 4,72-10,12). SMR на пациентите в ремисия беше 1,67 (95% CI 0,61-3,62), което не е сигнификантно по-високо спрямо общата популация. В сравнение с тях, болните с активност на заболяването имат SMR 2,4 (95% CI 0,87-8,19) ($p = 0,0139$). Пациентите с БК без първоначална ремисия след ТСА имат сигнификантно по-висока смъртност ($p = 0,005$) (OR 2,793, 95% CI 1,367-5,705).

В настоящето проучване се извърши детайлен анализ на причините за смърт. Резултатите са представени на таблица 4. При пациенти с АКТХ-независими надбъбречни хиперплазии и тези с неизяснена етиология, анализ на причината за смърт не бе направена поради много малкия брой на пациентите в съответните групи.

Таблица 3. Вероятност за преживяване на определен период от време.

Table 3. Probability for survival of a definite period of time.

Период от време/Time of survival	Вероятност за преживяване/Probability
5 years	0,83
10 years	0,79
15 years	0,77
20 years	0,74

Таблица 4. Причина за смърт при пациенти със синдром на Кушинг

Table 4. Cause of death in patients with Cushing's syndrome

	Общо/ Total (%)	Болест на Кушинг/ Cushing's disease (%)	Ектопичен СК/ Екторіс CS (%)	Надбъбречен аденом /adrenal adenoma (%)	Надбъбречен карцином/ adrenal carcinoma (%)
Съречно-съдови заболявания/ Cardiovascular diseases¹	29	32	43	0	24
Инфекции и сепсис/ Infections and sepsis²	12	9	29	12,5	21
СК/CS³	12	5,1	0	0	45
Мозъчно-съдови заболявания/Cerebro- vascular diseases⁴	11	15	0	12,5	3,4
Други неоплазми/ Other neoplasms⁵	6	7,7	0	12,5	0
ЗД и усложнения/ DM and complications⁶	4,4	6,4	0	6	0
Тромбоемболизъм/ Tromboembolism⁷	3,6	1,3	0	19	0
Травми/Traumas⁸	1,5	2,6	0	0	0
Остра бъбр. недостатъч- ност/ Acute renal failure⁹	1,5	1,3	0	6	0
Чернодробна недоста- тъчност/ Hepatic failure¹⁰	0,7	1,3	0	0	0
Остеопороза/ Osteoporosis¹¹	0,7	0	14	0	0
Други/Others¹²	0,7	1,3	0	0	0
Неясна причина/ Undetermined cause	16	16,7	14	31	7

Най-честите причини за смърт за всяка подформа са подчертани. The three most frequent causes of death for each etiology are bolded. МКБ-10/ICD-10: ¹(I11, I20, I21, I25, I46, I50); ²(J18, K65, L08, A41); ³(E24, C74); ⁴(I61, I63, I64), ⁵(C19-21, C22, C25, C34, C53, C56, C64, C71, C73), ⁶(E10, E11), ⁷(I26, I74, I80), ⁸(S01, S02), ⁹(N17, N19), ¹⁰(K72, K76), ¹¹(M80-82), ¹²(N99, E07)

Дискусия

Основният принос на настоящето проучване е големият брой на обхванати пациенти ($n=386$), проследени за един значим период от време (средно 7 години). Това на практика е най-обширното проучване в световен мащаб в тази област.

Нашите данни сочат, че пациентите със СК са със значимо повишена смъртност спрямо общата популация. Единственото проучване с подобен дизайн е това на Volland и сътр., в което пациентите със СК се разглеждат като цялостна група (с изключение на надбъбречния карцином) и там резултатите са подобни – SMR 4,1 (4). Макар и с повишена смъртност, пациентите със СК са със значимо подобрената прогноза в днешно време (Табл. 3). В проучване на Plotz и сътр. вероятността за преживяване при СК е била оценена на 50% (7), докато самият Harvey Cushing докладва, че средната продължителност на живот на болни от СК от клиничната изява до смъртта е 4,7 години (8).

Установихме, че най-мощният предиктор за смърт е активността на заболяването. Пациентите в ремисия имат 6,9 пъти по-голяма вероятност да преживеят спрямо тази с активно заболяване. Пациентите в ремисия нямат повишена смъртност, сравнени с общата популация. За разлика от тях, пациентите с активно заболяване имат значимо по-висока смъртност. Тези резултати се потвърждават от големи проучвания на други авторски колективи (1, 9, 10), но някои други резултати са разнопосочни. Така например в проучването на Clayton и сътр. се установява, че макар и в ремисия пациентите с БК са със значимо повишена смъртност (5). Данните от най-актуалното проучване в тази област на Hassan-Smith и сътр. (11) сочат, че при пациенти в ремисия има намаляване на смъртността спрямо пациентите с активност на заболяването, макар тези разлики да не са статистически значими. Тези две проучвания са с най-дълъг среден период на проследяване, което отчасти може

да обясни резултатите, но пък обхващат сравнително малък брой пациенти (респ. 60 и 80).

Освен активността на заболяването други негативни предиктори за смъртност, установени в нашето проучване са мъжкия пол и общата продължителност на активността на заболяването. В литературата данните относно потенциалните предиктори на смъртност при СК са оскъдни: напредналата възраст при поставяне на диагнозата (2), персистиращ хиперкортизолизъм след първичното хирургично лечение (1, 9).

Основен принос на това проучване е анализът на смъртността при пациенти с различни подформи на СК. В литературата липсват данни за смъртността при надбъбречни карциноми, докато данните относно смъртността при АКТХ-независимите хиперплазии са твърде оскъдни.

Без да е изненадващо, с най-лоша прогноза са пациентите с надбъбречни карциноми (SMR 48,00, $p<0,0001$). След тях се нареждат болните с ектопична АКТХ секреция (SMR 13,33, $p<0,0001$, 95% CI 0,00-24,59). За разлика от първите две групи, пациентите с надбъбречни аденоми, секретират кортизол, нямат сигнификантно повишена смъртност. Мета-анализ на смъртността при тази форма на СК (на базата на общо 109 пациента от 3 проучвания) установява подобен SMR 1,90 (95% CI 0,93-3,91), на този в нашето проучване – 1,67 (6). В проучването на Volland и сътр., обхващащо по-малък брой пациенти – 37, се установява сигнификантно повишен SMR 7,5 (95% CI 1,9-20), като авторите коментират, че това се дължи на периоперативната смъртност, като следоперативно не е настъпила смърт в хода на последващото проследяване (4).

Пациентите с АКТХ-независима надбъбречна хиперплазия ($n=11$) нямат повишена смъртност. Анализ на смъртността при тази специфична група е бил направен само в едно проучване (4), в което се установява сигнификантно повишен SMR

(95% CI 3,7-40). Необходими са по-големи мултицентрови проучвания, за да се направи окончателен извод за смъртността при пациентите с тази рядка патология.

Настоящите резултати показват, че пациентите с БК, взети като цяло, нямат значимо повишена смъртност (SMR 1,88, 95% CI 0,69-4,08). Тези данни се подкрепят от голям метаанализ (6), включващ 6 проучвания, обединяващи 688 пациенти; средният SMR е 1,84 (1,0 до 3,8 според отделните проучвания). Други проучвания, основаващи се на по-малък брой пациенти, но проследени за по-дълъг период от време, установяват сигнификантно повишена смъртност при БК (5, 4, 11). Нашите резултати показват, обаче, че пациентите с БК с активност на заболяването са с повишена смъртност, спрямо тези в ремисия, както и че тези без първоначална ремисия след ТСА имат сигнификантно по-висока смъртност.

Основен принос на това проучване е извършването на детайлен анализ на причините за смърт при пациенти със СК (Табл. 4). Преди години основната причина за смърт са били бактериалните инфекции (поради липса на адекватна антибактериална защита)(46%) и сърдечната недостатъчност(30%) (7). Нашите резултати показват, че основните причини за смърт са сърдечно-съдовите заболявания (ССЗ) (в 29% от случаите), последвани от инфекции и свързаните с тях усложнения (12%) и мозъчносъдови болести (МСБ) (11%). Като цяло, съдовите заболявания (сърдечно-съдови и мозъчно-съдови) са основната причина за смърт при пациенти със СК (40%). В общата българска популация най-честата причина за смърт отново са съдовите заболявания, макар и в по-голям процент от случаите (67,5% през 2010, 66,3 % през 2000) (12). Тези резултати се подкрепят и от анализи и на други проучвания, макар и базирани на много по-малък брой пациенти, съответно по-малък брой смъртни случаи (5, 11, 13, 14, 15). В едно сравнително голямо проучване Volland и сътр. установяват,

че структурата на смъртността при СК е сходна с тази на общата популация: 22% от пациентите със СК умират от карцином, 19% от ИБС, 17% от мозъчен инсулт, 17% от сепсис и 11% от БТЕ. Нашите резултати показват че пациентите със СК нямат увеличена смъртност от неопластични заболявания, в сравнение с общата българска популация (6% спрямо 15,1 %). Тази намалена заболяемост от неопластични заболявания отдаваме на намалената продължителност на живот на болните от СК (средно с 20 г по-малка в сравнение с общата българска популация).

Един от недостатъците на това проучване е сравнително високият процент на пациенти (16%), за които не може да се установи причината за смърт поради факта, че това са пациенти, които са били лекувани преди въвеждане на системата с ЕГН. В допълнение, тъй като част от данните за смъртността са получени от ЕСГ-РАО при някои пациенти причината за смърт е отбелязана като „Синдром на Кушиг“ – E24 по МКБ-10, и така не може да се получи по-детайлна информация за непосредствената причина за смърт.

В заключение, нашите резултати, направени на базата на най-голямата кохорта от пациенти с различни подформи на СК, докладвана в научната литература, проследени за значим период от време, показват че СК се свързва с повишена смъртност. За разлика от цялата група, болните със СК в ремисия не показват повишена смъртност. Въвеждането на нови методи за диагностика и лечение е довело понастоящем до значимо подобряване на прогнозата на тези пациенти.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Lindholm J, Juul S, Jørgensen JO, Astrup J, Bjerre P, Feldt-Rasmussen U, Hagen C, Jørgensen J, Kosteljanetz M, Kristensen L, Laurberg P, Schmidt K, Weeke J 2001 Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 86:117-123
2. Etxabe J, Vazquez JA 1994 Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach. *Clin Endocrinol (Oxf)* 40:479-484
3. Ambrosi B, Faglia G, Multicenter Pituitary Tumor Study Group, Lombardia Region 1991 Epidemiology of pituitary tumors. In: Faglia G, Beck-Peccoz P, Ambrosi B, Travaglini, P, Spada A, eds. Pituitary adenomas: new trends in basic and clinical research, Amsterdam: *Excerpta Medica*; 159-168
4. Bolland MJ, Holdaway IM, Berkeley JE, Lim S, Dransfield WJ, Conaglen JV, Croxson MS, Gamble GD, Hunt PJ, Toomath RJ 2011 Mortality and morbidity in Cushing's syndrome in New Zealand. *Clin Endocrinol (Oxf)* 75:436-442
5. Clayton RN, Raskauskienė D, Reulen RC, Jones PW 2011 Mortality and morbidity in Cushing's disease over 50 years in Stoke-on-Trent, UK: audit and meta-analysis of literature. *J Clin Endocrinol Metab* 96:632-642
6. Gravensén D, Vestergaard P, Stochholm K, Gravholt CH, Jørgensen JO 2012 Mortality in Cushing's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med* 23:278-282
7. Plotz CM, Knowlton AI, Ragan C 1952 The natural history of Cushing's disease. *Am J Med* 13:597-614
8. Cushing H 1932 The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations. *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital* 50:137-195
9. Hammer GD, Tyrrell JB, Lamborn KR, Applebury CB, Hannegan ET, Bell S, Rahl R, Lu A, Wilson CB 2004 Transsphenoidal microsurgery for Cushing's disease: initial outcomes and long-term results. *J Clin Endocrinol Metab* 89:6348-6357
10. Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, Roelfsema F, van Aken MO, Voormolen JH, Romijn JA 2007 Mortality in patients treated for Cushing's disease is increased, compared with patients treated for non-functioning pituitary macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 92:976-981
11. Hassan-Smith ZK, Sherlock M, Reulen RC, Arlt W, Ayuk J, Toogood AA, Cooper MS, Johnson AP, Stewart PM 2012 Outcome of Cushing's disease following transsphenoidal surgery in a single center over 20 years. *J Clin Endocrinol Metab* 97:1194-1201
12. Griva Ch, Dikova K 2011 Main causes of death in Republic of Bulgaria. *National Center for public health and analysis. Bulletin* 11
13. Pikkarainen L, Sane T, Reunanen A 1999 The survival and well-being of patients treated for Cushing's syndrome. *J Intern Med* 245:463-468
14. Swearingen B, Biller BM, Barker FG 2nd, Katznelson L, Grinspoon S, Klibanski A, Zervas NT 1999 Long-term mortality after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *Ann Int Med* 130:821-824
15. Ross EJ, Linch DC 1985 The clinical response to treatment in adult Cushing's syndrome following remission of hypercortisolaemia. *Postgrad Med J* 61:205-211

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

М. Янева
УСБАЛЕ „Акаг. И. Пенчев“
ул. Здраве № 2, София, 1431

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

M. Yaneva
Clinical Center of Endocrinology, Medical University, Sofia,
2, Zdrave str, 1431, Sofia, Bulgaria

Индивидуална прицелна стойност на гликирания хемоглобин при болни от захарен диабет тип 2

Проф. Драгомир Коев

Военномедицинска Академия, МБАЛ, Варна

Personal Target of Glycated Hemoglobin A1c for Type 2 Diabetic Patients

Prof. Dragomir Koev

Military Medical Academy, General Hospital, Varna

Резюме

В последните 10 години гликираният хемоглобин (HbA_{1c}) се утвърди като универсален и общоприет маркер за оценка на гликемичния контрол при лечението на захарния диабет. Редица диабетологични общности в света предложиха прицелна стойност на HbA_{1c} , която гарантира по-добрия изход на заболяването: по-малко диабетни усложнения, по-малка инвалидизация и удължаване на очакваната продължителност на живота. Макар и с известни различия в тази прицелна стойност (6%, 7%, 7,5%), тя остава универсалната цел за цялата диабетна популация. Развитието на диабетологичните изследвания, обаче, показва, че различията в болестната характеристикана конкретния диабетно болен – възраст, придружаващи заболявания, склонност към хипогликемии, развили се диабетни усложнения, когнитивни нарушения, инвалидизация,

Abstract

In the last 10 years glycated hemoglobin (HbA_{1c}) was accepted as an universal and widely used marker for evaluation of glycemic control in the treatment of diabetes mellitus. A number of diabetological societies in the world proposed HbA_{1c} targets associated with the best outcome of the disease: less diabetic complications, less disability and increased of life expectancy. In spite of some differences in the HbA_{1c} target (6%, 7%, 7,5%), HbA_{1c} remains an universal target for the whole diabetic population. Nevertheless, the progress of diabetic research showed that the differences in the diabetes characteristics of an individual patient – age, co-morbidities, susceptibility to hypoglycemia, presence of diabetic complications, cognitive disorders, disability, life conditions etc. may convert the ambition to achieve one universal target for very strict glycemic control into a risk factor for the health and shorter life expectancy in

условия на живот и др. могат да превърнат стремежа за постигане на прицелната цел на унифицирания стандарт за гликемичен контрол в рисков фактор за здравето и продължителността на живота на определени групи диабетно болни. Всичко това наложи корекции в последните препоръки на международните диабетни организации, като съветът е да се прилага подход съобразен със състоянието на конкретния пациент (patient-centered approach). При това, обаче, се предлагат три степени за постигане на оптимално ниво на HbA_{1c} за различни групи болни: от 6,0% до 6,5% за част от болните с малка давност на диабета и без сърдечносъдови заболявания, около 7% за болшинството болни и от 7,5% до 8,0% за болните с много усложнения, съпътстващи заболявания и малка очаквана продължителност на живота.

Желаната прицелна стойност на HbA_{1c} трябва да се съобразява с възрастта на болния, като след 75 години следва да е по-висока от 7,5% и да нараства с годините на болния. При наличието на други съпътстващи животнозастрашаващи заболявания, като сърдечна декомпенсация, бъбречна недостатъчност, тежки хипогликемии и кратка очаквана продължителност на живота HbA_{1c} следва да е с 0,5% до 0,75% по-висок от съответната стойност за възрастта на болния. Наличието на една конкретна цифра за желания HbA_{1c} ще мотивира както лекуващия лекар, така и самия болел за постигането и поддържането ѝ във времето, както и за по-добра прогноза за удължаване на очакваната продължителност на живота при възрастните лица.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: гликемичен контрол, гликиран хемоглобин, индивидуален подход, хипогликемия, интензифицирано диабетно лечение, старческа възраст;

Захарният диабет тип 2 е най-разпространеното ендокринно-обменно заболяване, което е обект на лечение и грижи, както от ендокринолозите, така и от общопрактикуващите лекари. Макар и да ня-

some particular groups of diabetic patients. This considerations forced diabetic societies to correct the previous recommendation for HbA_{1c} targets. The last advices are to adjust ones approach to be suitable for the peculiarities of the particular patient (patient-centered approach). In this issue there are three degrees of optimal HbA_{1c} for different diabetic groups: HbA_{1c} from 6,0% to 6,5% for those patients with short duration of diabetes and without cardiovascular disorders, about 7,0% for the majority of patients without serious complications and long life expectancy and from 7,5% to 8,0% for patients with a number of complications, co-morbidities and short life expectancy. But it is not pointed out how this wish may be transformed into a personal target for every patient and the age of the patients is not taken into consideration.

The desired target of HbA_{1c} should take into consideration the age of the patients. Patients over 75 should have HbA_{1c} over 7,5% and this figure should increase with the ageing. One practical formula is to divide the age to 10, e.g. 85 years – 85:10= HbA_{1c} 8,5%. Another correction is necessary in the presence of other health risk factors and complications, especially cardiac insufficiency, kidney faicore, frequent hypoglycemias, and short life expectancy. In this case HbA_{1c} should be 0,5% to 0,75% higher that the target according to the patients age. The presence of a precise figure of target HbA_{1c} will motivate both the patient and his physician to reach and to maintain it with the time for better prognosis and increase of life expectancy.

KEY WORDS: glycemic control, HbA_{1c}, patient-centered-approach

ма национален регистър на захарния диабет в България, популационни проучвания показват, че в страната от това заболяване страдат над 450,000 болни, а по данни на проф. Анна-Мария Борисова и съпр.

76,1% от тях са на възраст над 60 години, т.е. в старческата възраст по класификацията на СЗО. Този факт е важен, тъй като в тази възрастова група диабетът често се съчетава с редица други заболявания, като артериална хипертония, дислипидемия, исхемична болест на сърцето, мозъчносъдова болест, деменция и т.н. Тази полиморбидност усложнява подбора на антидиабетните медикаменти и целите на гликемичния контрол.

Понастоящем медицинската практика разполага с широка палитра от лекарства за лечение на диабета: инсулини с различна продължителност на действие и орални препарати с различен механизъм на действие: намаляващи инсулиновата резистентност (метформин и глитазони), стимулиращи инсулиновата секреция от бета-клетките (сулфонилурейни препарати и глиниди), както и инкретин-базирани медикаменти (GLP-1 рецепторни агонисти и DPP4 – инхибитори). Всички те разширяват възможностите за поддържане на желания гликемичен контрол на болните от захарен диабет.

В последните десетина години господстваща доктрина беше да се поддържа стриктен гликемичен контрол, като кръвната захар е близо до стойностите на здравите лица, както на гладно, така и постпрандиално. Тази доктрина беше аргументирана с рандомизирани клинични проучвания, които послужиха като стандарт за терапевтично поведение и доказателство за намаляване на диабетните усложнения и смъртността на диабетно болните посредством много стриктен гликемичен контрол. Въпреки това, обаче, редица наблюдения показаха, че в реалния живот резултатите не са еднозначни.

Следва да се изтъкне, че най-често рандомизираните клинични проучвания не включват лица над 70 години и най-големият брой диабетно болни в старческа възраст не са представени. Освен това, чрез критериите за изключване в проучванията не се включват болните с тежки придружаващи заболявания, като исхемична бо-

лест на сърцето, ангина пекторис, прекарали миокарден инфаркт, мозъчносъдова болест, хронично обструктивна белодробна болест, деменция, инвалидизация и др., които са много често поотделно или в различни съчетания като придружаващи заболявания при диабетно болните над 60-годишна възраст. Въпреки това, тези международни стандарти бяха препоръчвани за всички диабетно болни, независимо от възрастта и придружаващите заболявания, макар и с известни уговорки при честоти и тежки хипогликемии. Гликемичният контрол се оценява главно по нивото на гликирания хемоглобин (HbA_{1c}), който е маркер представящ средното ниво на кръвната захар за един период от около 3 месеца преди датата на изследването. Той е общоприет маркер от всички медицински организации и диабетолози като най-точен и обективен показател.

През 2006 г. Международната диабетна федерация (IDF) препоръча за стриктен гликемичен контрол да се счита постигане на HbA_{1c} под 6,5%, като цел на лечението. От друга страна, Американската диабетна асоциация (ADA) и Европейската асоциация за изучаване на диабета (EASD) през 2009 г. препоръчаха прицелна стойност на HbA_{1c} под 7,0%. При стойност над 7,0% тези организации препоръчваха да се интензифицира антидиабетното лечение, за да се поддържа HbA_{1c} под това ниво. (1, 2). Тази препоръка, обаче, не е в съзвучие с редица по-нови проучвания, които показват, че диабетно болните с редица придружаващи заболявания имат най-ниска смъртност при по-либерален гликемичен контрол, особено в старческата възраст, при наличие на сърдечна недостатъчност, мозъчносъдова болест, и особено при явни или неподозирани нощни хипогликемии (4,5,6). Освен това, гликираният хемоглобин се повишава плавно с напредване на възрастта дори и при здравите лица (7), а при болни от диабет над 80 години може да е с 0,5% по-висок от лицата на 50-55 години при един и същ здравен статус. Ето

защо, с напредване на възрастта над 70 години прицелната стойност на HbA_{1c} следва да се повишава плавно нагоре и в напреднала старост да достигне и над 8%. (13) Това се отнася най-много за често боледувачите диабетно болни. Стремещът към по-стриктен гликемичен контрол крие риск от ятрогенни хипогликемии, особено при лица с нарушено хранене, лош апетит, гладуване, стомашночревни проблеми, а също така и при недостатъчно добре подбрана доза на антидиабетните медикаменти, главно инсулин и сулфонилурейни препарати. (3)

Авторитетните диабетни организации ADA и EASD приеха съвместно становище за контрола на хипергликемията при захарен диабет тип 2 публикувано през 2012 година в списанието Diabetes Care (8).

Основната идея на това становище е лечението да се съобразява с особеностите и профила на конкретния диабетно болен (patient-centered approach). Строгий контрол на гликемията с HbA_{1c} под 6,0 – 6,5 % се отнася за новооткритите диабетно болни, при кратка давност на диабета, голяма очаквана продължителност на живота, при отсъствие на сърдечносъдови заболявания, мозъчносъдова болест, бъбречна недостатъчност, отсъствие на риск от хипогликемии и при добра колаборативност на болния. По-висок HbA_{1c} – около 7% (6,5-7,5 %) се препоръчва при болни над 75 години, без напреднали диабетни усложнения, без сърдечносъдови заболявания и мозъчносъдова болест и без хипогликемии.

По-високи стойности на HbA_{1c} – от 7,5 до 8,0% са подходящи за лица над 75 години, с напреднали диабетни усложнения, с анамнеза за тежки хипогликемии, много съпътстващи заболявания, малка очаквана продължителност на живота, резистентни към лечението с инсулин и орални препарати и неколаборативни.

Тъй като гликираният хемоглобин е консервативен показател, който се променя бавно във времето и не може да служи за бърза терапевтична реакция, то наред с HbA_{1c} следва да се следят често кръвозахарните профили и да се изчислява средната гликемия, която отговаря на препоръваното ниво на HbA_{1c} (таб.1). Кръвозахарните профили са необходими и за да се прецени дали има стабилен гликемичен контрол с неголеми отклонения на най-високите и на най-ниските кръвни захари или се касае за нестабилен контрол с редуване на хипогликемични и хипергликемични периоди, въпреки приемливата стойност на гликирания хемоглобин и средната геноощна гликемия. В този случай трябва да се вземат бързи мерки за промяна на медикаментозния режим, така че да се стабилизира гликемичния контрол, главно чрез овладяване на опасните хипогликемии (таблица 2). Хипогликемиите и особено тежките хипогликемии, които изискват помощта на околните и на медицинския персонал за овладяването им, са интензивен стимул на симпатиковата нервна система, в резултат нва което се повишават катехолами-

Таблица 1. Стойност на гликирания хемоглобин отговаряща на съответната средна гликемия
Table 1. Level of Glycated Haemoglobin (HbA1c) corresponding to the average blood glucose

HbA _{1c}	5	6	6,5	7	7,5	8	9	10	11	12
Средна гликемия ммол/л. Average blood glucose	5,4	7,0	7,8	8,6	8,9	10,2	11,8	13,2	14,9	16,5

ните в циркулацията. Това се отразява крайно неблагоприятно на сърдечносъдовата система със съдов спазъм, тахикардия, камерни аритмии, увеличаване на миокардния контрактилитет и сърдечния дебит. Освен това се понижава плазмения калий, което нарушава сърдечната реполяризация, удължава QT-интервала в електрокардиограмата и променя морфологията на Т-вълната. Тези неблагоприятни промени са свързани с исхемия на миокарда и повишен риск от сърдечна смърт. Затова трябва да се избягват всички рискови фактори, които биха предизвикали хипогликемия, а ако това е трудно или невъзможно, да се допусне по-либерален гликемичен контрол с по-високи стойности на гликирания хемоглобин, дори и над 8%, респективно на средната денонощна кръвна захар.

Много разпространен в последните години е интензивният контрол на гликемията и то главно с базално-болусен инсулинов режим, при който към бавно действащия базален инсулин се прибавя бързо действащ инсулин, който да не допуска постпрандиална хипергликемия. Тази стратегия е обоснована и е неизбежна при захарен диабет тип 1, където собствената инсулинова секреция липсва или е крайно

недостатъчна. При захарен диабет тип 2, където основният дефект е инсулиновата резистентност на периферните тъкани, а не инсулинов дефицит, базално-болусният режим изисква много внимателна преценка на ползите и рисковете от него. Големите международни клинични проучвания сравняващи смъртността при интензивно лечение и конвенционалното лечение на диабет тип 2 не установяват никаква разлика в смъртността сред болните от двете изследвани групи болни – на интензивно и на конвенционално лечение (9). За сметка на това, обаче, болните на интензивен контрол във всички тези проучвания (UKPDS, ADVANCE и особено ACCORD) имат значимо повече хипогликемии, в сравнение с болните на стандартен контрол.

Не случайно проучването ACCORD беше прекратено преждевременно, поради по-високата смъртност в групата на интензивно лечение.

Днес се знае, че тежките хипогликемии увеличават риска от смърт от 2 до 3,3 пъти в сравнение с лицата без хипогликемии за срок от 5 години (11,14). Ето защо не е уместно да се провежда интензивно инсулиново или интензивно сулфонилурейно лечение при стари хора и полиморбидни бол-

Таблица 2. Рискови фактори за хипогликемия при лечението на захарния диабет.

Table 2. Risk factors for hypoglycemia during the treatment of diabetes mellitus.

МНОГО СТРОГ ГЛИКЕМИЧЕН КОНТРОЛ	VERY STRICT DIABETIC CONTROL
ЛЕЧЕНИЕ С ИНСУЛИН	INSULIN TREATMENT
ЛЕЧЕНИЕ СЪС СУП	SULPHONYLUREA TREATMENT
НАМАЛЕН ПРИЕМ НА ХРАНА	SUBNORMAL NUTRITION
АВТОНОМНА НЕВРОПАТИЯ	AUTONOMIC NEUROPATHY
БЪБРЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ	RENAL FAILURE
ЛЕЧЕНИЕ С БЕТА-БЛОКЕРИ	BETA-BLOCKER TREATMENT
КОГНИТИВНИ НАРУШЕНИЯ	COGNITIVE DISTURBANCES

ни, склонни към хипогликемии, особено при лица с бъбречна недостатъчност и сърдечна недостатъчност. Затова при тези лица се препоръчва поддържане на по-високи стойности на гликирания хемоглобин в сравнение с болните без тези придружаващи заболявания (5).

Съвременният подход при лечението на захарен диабет тип 2 изисква поддържане на едно деликатно равновесие между ползата и рисковете при определяне на степента на гликемичния контрол, измерена посредством стойността на HbA_{1c}, както и чрез периодично измерване на кръвозахарния профил. Стриктният гликемичен контрол е необходим за стопиране на диабетната микроангиопатия и предотвратяване на развитието на диабетната ретинопатия, диабетната нефропатия и диабетната полиневропатия. Основата на лечението, обаче, са мерките за поддържане на здравословен начин на живот с ограничение на калорийния прием, с намаление на въглехидратите при диабетно болните, дозирана физическа активност и отстраняване на сърдечносъдовите рискови фактори, като тютюнопушенето. Лечението с инсулин и сулфонилурейни препарати трябва да е добре премерено, за да не се допуска хипогликемия, която носи риск от сърдечносъдови и мозъчносъдови проблеми. При всички случаи лечението на диабета трябва да се съпътства и от други мерки за редуциране на сърдечносъдовия риск, като контрол на хипертонията, контрол на хиперхолестеролемията чрез прием на статини и чрез прием на ниски дози аспирин, там където няма риск от нежелани странични действия (12).

КНИГОПИС/REFERENCES

1. **D.M.Nathan et al.**, Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm, *Diabetologia*, 2006, 49; 1711-1721.
2. **D.M.Nathan et al.**, *Diabetologia*, 2009, 52; 17 - 30.
3. **S.Del Prato et al.**, Tailoring treatment to the individual in type2 diabetes, *Intern.J.Clin.Pract.*, 2010, 64, 3, 295-304.
4. **Eshagian S. et al.**, An unexpected inverse relationship between HbA_{1c} levels and mortality in patients with diabetes and advanced systolic heart failure. *Amer. Heart J.*,2006,v.151,1, 91.
5. **Tomova G.et al.**, Relation between Hemoglobin A_{1c} and outcomes in heart failure patients with and without diabetes mellitus, *Amer.J.Cardiol.*,2012,v.109,12,1767-1773
6. **NICE-SUGAR** Study investigators, Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients, *N. Engl. J. Med.*, 2012, September 20, 367,1108-1118.
7. **Pani L.N.etal.**, Effect of aging on HbA1c levels in individuals without diabetes, *Diabetes Care*, 2008, v.31, 10, 1991-1996.
8. **Inzucchi S.E.et al.**, Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A patient-centered approach, *Diabetes care*, 2012,v.35, 1, 1-16.
9. **Clin. Exper.Diab.Metabol.**,2009, 10, 1007; - s001 - 009-1470-0.
10. **Turnbull F.M.,et al.**, *Diabetologia*,2009, 52, 2288 - 2298.
11. **McCoy R.G.et al.**, Increased mortality of patients with diabetes reporting severe hypoglycaemia, *Diabetes Care*, 2012, 35, 1897-1901.
12. **Clinical Diabetes**, winter 2013, v.31, 1, 25-27.
13. **Yau C.K.etal.**, **J.Amer.Geriatr.Soc.**, Glycosylated hemoglobin and functional decline in community-eligible elderly adults with diabetes mellitus, *J. Amer.Geriatr.Soc.*, 2012, v.60, 7, 1215-1221.
14. **Cryer Ph.E.**, Severe hypoglycemia predicts mortality in diabetes, *Diabetes Care*, 2012, v.35, 9, 1814- 1816.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

проф. Драгомир Коев
Военномедицинска Академия, МБАЛ,
Варна

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Prof. Dragomir Koev

Military Medical Academy, General Hospital,
Varna

Синдром на дефицит на растежния хормон у възрастни: етиология и клиничко-биохимични характеристики (част първа)

И. Узункова, Г. Кирилов и С. Захариева

Клиничен център по ендокринология и геронтология, Медицински Университет, София

Adult Growth Hormone Deficiency Syndrome: Etiology, Clinical and Biochemical Characteristics (*part one*)

I. Uzunova, G. Kirilov and S. Zacharieva

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology, Medical University, Sofia

Резюме

Дефицитът на растежен хормон (ДРХ) у възрастни възниква в резултат на намален синтез и секреция на соматотропин от предния дял на хипофизата, с честота 2-3 случая на 10 000 души. Подразделя се на две групи – хипосоматотропизъм персистиращ от детска възраст и ДРХ вследствие на органични лезии на хипоталамо-хипофизната област, възникнали след приключване на растежа.

Синдромът на ДРХ при възрастни води до влошаване качеството на живот и изява на клиничко-биохимичен и фенотипен

Abstract

Growth hormone deficiency (GHD) in adults results from a decreased synthesis and secretion of somatotropin from the anterior pituitary with a prevalence of 2-3 cases per 10 000 population. It is categorized as (a) hyposomatotropism persisting after childhood and (b) GHD as a consequence of structural pituitary diseases arising after completion of linear growth.

GHD in adults leads to impaired quality of life and the manifestation of clinical and biochemical characteristics and a phenotype, overlapping with that of the metabolic syndrome.

профил, припокриващ се с този на метаболитния синдром. Възникват значителни промени в телесната структура – (1) увеличаване на мастната тъкан, главно висцералната, (2) намаляване на безмастната маса и (3) общото водно съдържание на организма, които обуславят редуциране на мускулната сила и физическата издръжливост. Наблюдава се засягане на липидния и въглехидратен метаболизъм – повишаване на общия и LDL-холестерола, умерено понижаване на HDL-холестерола, относителна инсулинова резистентност и повишена честота на нарушен глюкозен толеранс. Установяват се повишена честота на артериална хипертония, нарушения в сърдечно-съдовата структура и функция, както и повишаване на биохимичните серумни маркери за ендотелна дисфункция, предсказващи повишена склонност към атерогенеза. Хипосоматотропизмът се характеризира и с влошаване на костната минерална плътност – показателите за костно изграждане и костна резорбция съответстват на състояние на намалено костно remodelиране на кортикалния и трабекуларния тип кости.

Натрупаните през последните години данни повдигат въпроса за хипотетична причинно-следствената връзка между метаболитния синдром и ДРХ при възрастни, което определя социалната значимост на последния като заболяване с повишен сърдечно-съдов и атерогенен риск.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: дефицит на растежен хормон при възрастни, етиология, метаболитен синдром, сърдечно-съдов риск, костна хомеостаза

Дефицитът на растежен хормон у възрастни, който е сравнително нов синдром в ендокринологията, възниква в резултат на намален синтез и секреция на соматотропин (растежен хормон, РХ) от предния дял на хипофизата. За съществуване-

Studies have provided evidence for the occurrence of substantial changes in body composition – (1) increment in total body fat mass, particularly visceral fat, (2) decrement in lean body mass and (3) total body water, which determine a reduction in muscle strength and exercise capacity. GHD is also associated with some advert alterations in the lipid and carbohydrate metabolism – increase in total and LDL-cholesterol, modest decrease in HDL-cholesterol, relative insulin resistance and impaired glucose tolerance. A higher prevalence of hypertension and deterioration of the cardiovascular function have been reported, as well as increased levels of certain biochemical markers of endothelial dysfunction which would predict accelerated atherogenesis. Another recognized phenomenon in hypsomatotropism in adults is the decreased bone mineral density – the markers of bone formation and resorption are consistent with a low bone turnover state of both the cortical and trabecular bones.

The recent data raise the question about the probable causal relationship between the metabolic syndrome and the adult GHD, which determines the social significance of the latter as a disease associated with increased cardiovascular and atherogenic risk.

KEY WORDS: growth hormone deficiency in adults, etiology, metabolic syndrome, cardiovascular risk, bone homeostasis

мо на „хормон на растежа“ за първи път се споменава в монографията на Н. Cushing „Хипофизната жлеза“ (1912 год.), където той посочва и предполагаемото му действие – да ускорява скелетния растеж. РХ е изолиран от човешки хипофизи през 1956

год от Li, Parkoff и Raben, биохимичната му структура е изяснена през 1972 год, а от 1958 год датира първото съобщение на Raben за ефектите на човешкия соматотропин върху растежа. От 60^{те} години на миналия век РХ се прилага като терапевтично средство при деца с нисък ръст, а от 1996 год и при възрастни с дефицит на РХ.

Първите наблюдения, описващи подробно основните характеристики на синдрома на дефицит на растежен хормон (СДРХ), са публикувани преди 40 години. Тогава обаче вниманието е било концентрирано върху педиатричните аспекти на проблема, като се е считало, че дефицитът на растежен хормон (ДРХ) има незначително патолофизиологично значение след приключване на растежа. Едва след 1980 год беше публикувана надеждна информация, описваща дефицита му в зряла възраст и наличието на клинични симптоми, свързани с ацидамия и влошено общо състояние. Тогава са публикувани и резултатите от първите опити за заместващо лечение с РХ при възрастни пациенти с хипопитуитаризъм. Последвалите многобройни проучвания предоставиха неопровержими доказателства за съществуването на СДРХ при възрастни (9, 10, 4), който се характеризира с намален физически капацитет, депресивност, влошено общо състояние, намалено костно ремоделиране, промяна в разпределението на мастната тъкан, изразяващо се с централен тип затлъстяване, хиперлипидемия и склонност към атерогенеза.

Етиология и честота на синдрома на дефицит на растежен хормон при възрастни

ДРХ при възрастни, който е сред най-честите хипофизни заболявания, се подразделя на две големи групи – (а) хипосоматотропизъм персистиращ от детска възраст и (б) придобит ДРХ вследствие на органични лезии на хипоталамо-хипофизната област или травми. Като отделна категория се обособява идиопатичният ДРХ. На таблица 1 е представена етиологията на синдромите на ДРХ.

Причините за възникването на хипосоматотропизъм в детството са основно три: генетични дефекти, структурни аномалии в хипоталамо-хипофизната област и идиопатичният ДРХ, който е с неизяснена генеза. Генетичните мутации могат да засегнат различни етапи в синтеза, секрецията и действието на хормоните на соматотропната ос – транскрипционните фактори (PIT-1, PROP-1, HESX-1 и др.), дефекти на РХРХ-рецепторния ген (рилизинг хормон на растежния хормон), мутации в рецепторните гени за други секретори на РХ, дефекти в гена на РХ, както и мутации в рецептора на РХ и пострецепторни дефекти. Те могат да обусловят, както изолиран ДРХ, така и множествен тропен дефицит. Друга причина за множествен тропен дефицит в детска възраст са анатомичните аномалии в хипофизата и/или хипоталамуса – хипоплазия на хипофизата, агенезия на инфундибулума, ектопична неврохипофиза и др.

Наличие на придобит ДРХ, изявил се след приключване на растежа, е много вероятно при пациенти със структурни лезии в хипоталамо-хипофизната област, при хирургични интервенции или лъчетерапия на хипофизата, черепно-мозъчна травма или други състояния с наличие на няколко тропни дефицити.

В преобладаващата си част хипосоматотропизъмът у възрастни е вследствие на тумори в хипофизно-хипоталамичната област (най-чести са аденомите или краниофарингеомите, значително по-редки – кисти от джоба на Rathke, арахноидни кисти, менингиоми, дисгерминоми, метастатични тумори, астроцитомы, глиоми) или причината е хирургично или лъчелечение. Тежестта на хипопитуитаризма зависи от размера и степента на туморната инфилтрация в околните структури. Широко разпространена е тезата, че микроаденомите много рядко могат да доведат до хипопитуитаризъм. Съществуват обаче и проучвания, в които се цитира честота на хипосоматотропизъм 42% за пациенти с хормоннесекретиращи хипофизни микро-

Таблица 1. Етиология на синдромите на дефицит на растежен хормон (по Американско ендокринологично гружество)

Table 1. Etiology of the Growth Hormone Deficiency Syndrome (The Endocrine Society)

A. ВРОДЕНИ/CONGENITAL

1. Генетични/Genetic

- Дефекти в транскрипционните фактори (PIT-1, PROP-1, LHX3/4, HESX-1, PITX-2)/ *Transcription factors defects (PIT-1, PROP-1, LHX3/4, HESX-1, PITX-1)*
- Дефекти в рецепторите за PX-PX (GHRH)/- *GHRH receptor defects*
- Дефекти в рецепторните гени за групи секретори на PX/ *GH secretagogue receptor gene defects*
- Дефекти в гена на PX/ *GH gene defects*
- Дефекти в рецептора на PX и пострецепторни дефекти/ *GH receptor/post receptor defects*

2. Свързани със структурни дефекти на мозъка/Associated with brain structural defects

- Агенезия на corpus callosum/ *Agenesis of corpus callosum*
- Септо-оптична дисплазия / *Septo-optic dysplasia*
- Синдром на празната sella turcica/ *Empty sella syndrome*
- Холпрозенцефалия/ *Holoprosencephaly*
- Енцефалоцеле / *Encephalocele*
- Хидроцефалус/ *Hydrocephalus*
- Арахноидна киста / *Arachnoid cyst*

3. Свързани с дефекти на срединната лицева линия/Associated with midline facial defects

B. ПРИДОБИТИ/ACQUIRED

1. Травматични/Trauma

- Перинатални /*Perinatal*
- Постнатални / *Postnatal*

2. Инфекции на ЦНС/Central nervous system infection

3. Тумори в хипоталамо-хипофизната област/Tumors of hypothalamus or pituitary

- Аденом на хипофизата /*Pituitary adenoma*
- Краниофарингеом/*Craniopharyngioma*
- Кисти от джоба на Rathke/Rathke's cleft cyst
- Глиом/Астроцитом/*Glioma/astrocytoma*
- Гермином/*Germinoma*
- Метастатични /*Metastatic*

4. Инфилтративни и грануломатозни заболявания/ Infiltrative/granulomatous disease

- Хистиоцитоза /*Histiocytosis*
- Саркоидоза/*Sarcoidosis*
- Туберкулоза/*Tuberculosis*
- Хипофизит /*Hypophysitis*

5. Радиотерапия в черепната област/Cranial irradiation

6. Неврохирургични интервенции в хипоталамо-хипофизния регион/Surgery of the pituitary or hypothalamus

7. Инфаркти/Infarction

- Спонтанни /*Spontaneous*
- Синдром на Sheehan/Sheehan's syndrome

8. Идиопатичен/Idiopathic

агеноми, дори при нормални нива на инсулиноподобния растежен фактор-1 (ИРФ-1) (32). Сред пациентите с макроагеноми, при 30-60% се доказват един или повече тропни дефицити, като по правило секрецията на РХ и гонадотропините се засяга най-рано и по-често, отколкото тази на кортикотропина и тиреотропина. След последваща транссфеноидална оперативна интервенция вероятността за възстановяване на поне един от хипофизните дефицити е около 50%. Тя е по-голяма по отношение на ЛХ, ФСХ, АКТХ и ТСХ, отколкото за РХ. Обичайно е възстановяването на хипофизната функция, което настъпва скоро след хирургичното лечение. Радиотерапията предизвиква по-голям риск за развитие на хипосоматотропизъм, особено при младите пациенти и той се повишава с увеличаване на приложената доза и интервала след осъществяване на лъчелечението, като достига до 50% при дози над 40 Gy (20).

Сред по-рядко срещаните причини за ДРХ са инфекциите на централната нервна система, инфилтративните/грануломатозни заболявания и синдромът на Sheehan. Напоследък особено внимание се обръща на мозъчните травми и субарахноидалните кръвоизливи, които при 25% от пациентите могат да бъдат причина, както за преходен дефицит, обуславящ забавяне във възстановяването, така и за траен ДРХ.

Почти всички случаи на идиопатичен ДРХ се отнасят за възникнал в детството хипосоматотропизъм. Най-често при преоценка на соматотропния статус след завършване на растежа се установява нормален отговор на РХ в хода на стимуляционните тестове, което поставя въпроса за естеството на нарушенията в секрецията на РХ при тази група пациенти. Понастоящем съществуването на *de novo* възникнал изолиран идиопатичен ДРХ при възрастни се счита за малко вероятно. Това трябва да се има предвид при наличие на неспецифични симптоми у пациенти с наднормено тегло, при които не се откриват доказателства за хипофизно заболяване, но е налице субоптимален отговор на РХ след

стимулация. Такава реакция би могла да се наблюдава и при здрави лица с абдоминално затлъстяване (с или без наднормено тегло), при които обаче нивата на ИРФ-1 са нормални. При 30% от тях секрецията на РХ се възстановява след редукция на телесното тегло. Следователно, в подкрепа на съмнението за наличие на идиопатичен ДРХ при пациенти със затлъстяване са ниските за съответната възраст нива на ИРФ-1.

Действителната честота на синдрома на ДРХ при възрастни е трудно да се определи, но се натрупват все повече доказателства, че тя е значително по-висока от доскоро предполагаемата. Най-често цитираните данни са ~ 1:10 000 души, на базата на честотата на макроагеномите на хипофизата. Като се имат предвид и случаите на персистиращ ДРХ, започнал в детска възраст, се смята, че общата честота достига между 2-3 случая на 10 000.

Клинико-биохимични характеристики на синдрома на ДРХ при възрастни

Качество на живот

Началната симптоматика при пациентите с ДРХ в зряла възраст е свързана с намалена жизненост и енергичност в сравнение със здравите индивиди на същата възраст. Качеството на живот обикновено се оценява посредством въпросници като Nottingham Health Profile, The Psychological General Well Being Schedule или The Quality of Life-Assessment for Growth Hormone Deficiency in Adults (QoL-AGHDA), третиращи различни аспекти от ежедневието (18). Нелекуваните пациенти посочват като най-сериозни проблеми отслабването на паметта и умората, следвани от напрегнатост, влошено самочувствие и проблеми с общуването и социализирането. След започване на субституиращо лечение с РХ се наблюдава обратно развитие на тези нарушения (22), дори пълно нормализиране (17). Възстановяване на показателите се наблюдава още през първите 12 месеца на терапията с последващо непрекъснато подобряване, независимо от изходната степен на влошено качеството на живот (16).

Телесен състав и структура

ДРХ се характеризира и със значителни промени в телесната структура - увеличаване на мастната тъкан, главно висцералната, и намаляване на безмастната маса, оценени посредством двойно-енергийна рентгенова абсорбциометрия (DEXA) (30), биоелектричен импеданс (9, 10, 4) или измерване съотношението на обиколките талия/ханш. Налице е почти пълно съответствие между данните от различни проучвания. Те показват, че увеличаване на висцералната мастна тъкан се наблюдава и сред пациентите с ДРХ без общо затлъстяване (30, 27). Наред с това се установява и намаляване на безмастната тъкан, което може да обясни редуцирането на мускулната сила и физическата издръжливост, които също са характерни за СДРХ. Общото водно съдържание на организма, главно за сметка на екстрацелуларните течности, е допълнително нарушено вследствие понижението на телесния натрий, което също допринася за намаляване на физическия капацитет.

Липиден профил

ДРХ се асоциира с повишаване на общия холестерол, LDL-холестерола и аполипопротеин В (9, 10, 4, 27). Някои автори описват обратна зависимост между нивата на ИРФ-1 и LDL-холестерола (11). Патогенетичният механизъм на тези нарушения включва намалената активност на холестерол 7 α -хидроксилазата при ДРХ и интра-хепатално натрупване на холестерол, което от своя страна води до намаляване броя на LDL-рецепторите и повишаване активността на 3-хидрокси-3-метилглутарил-коензим А редуктазата, с краен резултат стимулиране синтеза на холестерола (1). В някои проучвания е описано умерено понижаване на HDL-холестерола, по-изразено сред жените. Повечето данни показват благоприятни промени в нивата на общия (2) и LDL-холестерола след започване на субституция с РХ (16), дори и сред пациенти, които вече приемат липидопонижаваща терапия със статин (21), въпреки по-ниските изходни стойности при тях. Този

положителен ефект може да бъде обяснен с адитивното действие на двата медикамента за повишаване броя на LDL-рецепторите в хепатоцитите. В някои проучвания е намерено и леко повишаване на нивата на HDL-холестерола при по-продължително лечение с РХ (16), докато понижаване на триглицеридите се отчита само в някои етиологични групи, което е по-изразено при по-висока хипертриглицеридемия преди започване на заместващата терапия с РХ (7). Най-голямо подобрение в липидния статус се отчита през първата година от започване на субституиращото лечение (2).

Въглехидратен метаболизъм

При ДРХ у възрастни се описва относителна инсулинова резистентност (30, 19) и повишена честота на нарушен глюкозен толеранс и захарен диабет (15). Неблагоприятните промени в инсулиновата чувствителност са очаквано най-изявени при пациентите със затлъстяване, но са налице и сред тези с хипопитуитаризъм и нормално телесно тегло. При последните ясно се очертава обратнопропорционалната зависимост между инсулиновата чувствителност и натрупването на висцерална мастна тъкан, която е характерна и за метаболитния синдром (30). Следователно инсулиновата резистентност при ДРХ вероятно е резултат от натрупване на висцерална мастна тъкан. От друга страна, добре известно е, че при състояния на соматотропен „излишък“, каквито са акромегалията или прилагането на супрафизиологични дози РХ, соматотропинът проявява диабетогенни свойства. Въпреки противоречивостта на тези данни, преобладава становището, че при нелекуван ДРХ у възрастни доминира инсулиновата резистентност, докато влиянието на заместващото лечение с РХ върху инсулиновата чувствителност зависи от продължителността и дозата, в която се прилага. Ниските субституиращи дози РХ подобряват усвояването на глюкозата, докато увеличаването на дозата може да доведе до дисгликемия на гладно. Едва при около 6% от пациентите обаче, се развива захарен диабет. Ефекти-

те на РХ върху глюкозния метаболизъм са комплексни и се изразяват в лекостепенно повишаване на инсулиновата резистентност и намаляване на висцералното затлъстяване. Най-често директните метаболитни ефекти на РХ се балансират от благоприятното повлияване на телесната структура при по-продължително субституиращо лечение и резултатът при повечето пациенти е запазване на глюкозната хомеостаза.

Още през 90-те години на миналия век се появявиха съобщения, че на фенотипно ниво съществуват множество припокриващи се белези между СДРХ при възрастни и метаболитния синдром (28, 14, 3): абдоминално затлъстяване, дислипидемия и инсулинова резистентност, които са значими рискови фактори за възникване на сърдечно-съдови заболявания и развитие на тип 2 захарен диабет. От една страна затлъстяването и метаболитните нарушения биха могли да са последствие на ДРХ. От друга страна обаче, затлъстяването само по себе си също предизвиква ендокринни нарушения. Причинно-следствената връзка между двете състояния (метаболитен синдром и ДРХ) все още не е напълно изяснена и е обект на значителен изследователски интерес.

Сърдечно-съдова функция

Въпреки свързаното с ДРХ понижаване на натрия и водата, е доказана повишена честота на артериалната хипертония при възрастни пациенти с хипопитуитаризъм, като 30% от хипертониците са с рискова нощна хипертония (non-dipping профил) (8). Вероятна причина може да е намалената активност на NO-синтазата и последващото увеличаване на периферното съдово съпротивление като резултат от ДРХ. Описаните промени в телесната структура, липопротеиновия профил, инсулиновата чувствителност и периферната съдова резистентност предсказват повишена склонност към атерогенеза при ДРХ (23). Във все повече проучвания се съобщава за ранна атерогенеза – увеличаване на ултрасонографски определената дебелина на интима-медия на каротидните

артерии (5) и формиране на плаки в големите артерии на пациенти със СДРХ (19).

ДРХ нарушава сърдечно-съдовата функция, въпреки че данните все още показват известна разнопосочност. Въпреки това преобладаващото към момента становище е, че СДРХ при възрастни би могъл да доведе до намаляване масата и дебелината на лявата камера, на теледиастолния размер и ударния обем, както и до намалена еластичност на кръвоносните съдове, водеща до лекостепенно повишаване на диастолното артериално налягане. Биохимичните серумни маркери за ендотелна дисфункция също се повишават – хомоцистеин, С-реактивен протеин, интерлевкин-6, фибриноген и инхибиторът на плазминогеновия активатор тип 1 (PAI-1). Регистрирано е повишение на натриуретичния пептид тип бета (BNP), който е маркер за сърдечна недостатъчност. В проучване на Wallaschofski и сътр. върху 30 пациенти от немската кохорта KIMS (Pfizer International Metabolic Database) повече от половината изследвани лица са със стойности на BNP, съответстващи на сърдечна недостатъчност I-III функционален клас по NYHA (New York Heart Association) (29). За оценка на цялостния ефект от заместването с РХ върху сърдечно-съдовата функция са необходими мащабни изследвания на сърдечно-съдовите рискови фактори върху по-значителен контингент от пациенти, проследени за по-дълъг период от време, каквито до момента липсват.

Костна хомеостаза

Измерванията на показателите за костно изграждане и костна резорбция при ДРХ съответстват на състояние на намалено костно ремоделиране, което се коригира след започване на субституция с РХ. Това важи както за кортикалния, така и за трабекуларния тип кости, и представлява косвено доказателство за директната или опосредствана от ИРФ-1, роля на соматотропина в костната обмяна. Хипосоматотропизмът при възрастни е свързан с по-висок фрактурен риск, в сравнение с дефицита, възникнал в детска възраст. По

литературни данни честотата на фрактури при пациентите с изолиран ДРХ е сравнима с тази при лицата с множествен тропен дефицит (31), което потвърждава патогенетичната роля на ДРХ, още повече, че тези промени се повлияват благоприятно от терапията с РХ (16). Повишаване на костната плътност и при двата пола обикновено настъпва към втората година от лечението, но се изтъква, че по отношение остеодензитометричните показатели на лумбалните прешлени, по-значимо е подобрението при мъжете (24). При пациентите, имащи по-ниска костна плътност преди субституцията, се регистрира по-добър ефект – според някои проучвания в 40-50% остеопенията се нормализира след втората година от началото на лечението. Хипотезата за централната роля на РХ за развитието на остеопения при хипопитуитаризъм се подкрепя от установената корелационна зависимост между отговора на РХ в хода на стимулационния тест с РХРХ+Аргинин и степената на костна загуба (6).

Някои проучвания разкриват зависимост между възрастта на пациентите с хипосоматотропизъм и ефекта на соматотропния дефицит върху костно-минералната плътност, като се отбелязва, че редукция в костната маса е по-характерна за младите индивиди. Това може да бъде обяснено с обстоятелството, че по-възрастните пациенти в по-голям процент са достигнали пиковата си костна маса преди възникването на ДРХ, както и с факта, че с напредване на възрастта РХ играе по-малка роля в поддържането ѝ. Прагът на възрастта, след която това влияние намалява до степен на практически незначително, за лумбалните прешлени е 56 години, а за бедрената шийка – 55 години. (23).

Смъртност

През последното десетилетие се натрупаха данни, които установиха повишена заболеваемост и смъртност от сърдечно-съдови (от 1,5 до 4 пъти) и мозъчно-съдови (от 2,5 до 3 пъти) заболявания сред пациентите с хипопитуитаризъм, в сравне-

ние с общата популация (26, 13). В повечето публикации се изтъква високата честота на нелекувания ДРХ, за разлика от останалите тропни дефицити, които обикновено са адекватно субституирани (21). Това предполага, че в основата на неблагоприятния сърдечно-съдов риск профил стои соматотропния недостиг, при условие, че останалите хормонални дефицити са физиологично заместени. Резултатите дават основание да се предполага, че заместващото лечение с РХ при възрастни подобрява не само общото им състояние и качество на живот, но също така намалява и преждевременната смъртност (25). Въпреки това наличната информация относно връзката между ДРХ и смъртността все още е противоречива, което налага провеждането на дългосрочни проучвания върху смъртността сред пациентите с ДРХ и сред общата популация, съобразени с националните особености.

Заключение и бъдещи перспективи

Синдромът на дефицит на растежния хормон при възрастни е сред актуалните проблеми на ендокринологията в световен мащаб. Темата предизвиква основателен медико-социален интерес, датиращ още от първите публикации, разкриващи, че РХ и ИРФ-1 играят важна роля за цялостния метаболизъм и жизнените функции не само при децата, но също така и у възрастните индивиди, след завършване на растежа. През последните години този интерес все повече се засилва поради:

– установената по-голяма честота на ДРХ у възрастни в сравнение с доскоро предполагаемата; актуалните проучвания показват че тя е около 45% при наличие на структурно хипофизно заболяване без друг тропен недостиг, приблизително 80% при един и е почти 100%, когато има повече от един дефицит.

– доказаните неблагоприятни последици на ДРХ върху качеството на живот, телесната структура, липидния профил, сърдечно-съдовата функция, костно-минералната плътност и дори смъртността; необходимо е провеждане на допълнителни

епидемиологични проучвания, особено проспективни и лонгитудинални.

– сходствата в клинико-биохимичната характеристика и фенотипния профил между синдрома на ДРХ при възрастни и метаболитния синдром, което повдига въпроса за хипотетичната причинно-следствената връзка между тях.

– социалната значимост на синдрома на ДРХ при възрастни и причисляването му към заболяванията с повишен сърдечно-съдов и атерогенен риск.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. **Abrams P, Abs R.** The Lipid profile in adult hypopituitary patients with growth hormone deficiency. In Growth Hormone Deficiency. 10 Years of KIMS, Eds AbsR & Feldt-Rasmussen U Oxford, UK: Oxford PharmaGenesis™ Ltd, 2004 (ISBN 1-903539-02-1)
2. **Abs R, Feldt-Rasmussen U, Bengtsson B.-Å, Goth M.I, Monson J.P, Koltowska-Hägström M, Mattsson A.F., Wilton P.** Determinants of cardiovascular risk in 2589 hypopituitary GH-deficient adults – a KIMS database analysis. *European Journal of Endocrinology*, 2006, 155, 79–90
3. **Attanasio AF, Mo D, Erfurth EM, Tan M, Ho KY, Kleinberg D, Zimmermann AG, Chanson P;** International Hypopituitary Control Complications Study Advisory Board. Prevalence of metabolic syndrome in adult hypopituitary growth hormone (GH)-deficient patients before and after GH replacement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Jan; 95(1):74-81.
4. **Carroll PV, Christ ER et al.** Growth hormone deficiency in adulthood and the effects of growth hormone replacement: A Review. *J Clin Endocrinol Metab* 1998, 83, 382-395.
5. **Colao A, Di Somma C, Filippella M, Rota F, Pivonello R, Orio F, Vitale G, Lombardi G.** Insulin-like growth factor-1 deficiency determines increased intima-media thickness at common carotid arteries in adult patients with growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004 Sep;61(3):360-6.
6. **Colao A, Di Somma C, Pivonello R, Loche S, Aimaretti G, Cerbone G, Faggiano A, Corneli G, Ghigo E, Lombardi G.** Bone loss is correlated to the severity of growth hormone deficiency in adult patients with hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Jun;84(6):1919-24.
7. **Colson A, Brooke A.M, Walker D, Besser G.M, Chew S.L, Grossman A.B, Jenkins P.J, Drake W.M., Monson J.P.** Growth hormone deficiency and replacement in patients with treated Cushing's disease, prolactinomas and non-functioning pituitary adenomas: effects on body composition, glucose metabolism, lipid status and bone mineral density. *Hormone Research*, 2006, 66, 257–267
8. **Conceicao FL, de Rooij Mansur VA, Brasil RR, Vaisman M.** Ambulatory monitoring of blood pressure in growth hormone deficient adults. *Blood Pressure Monitoring* 2002 7 89–94.
9. **Cuneo RC, Salomon F, Sönksen PH.** The growth hormone deficiency syndrome in adults. *Clin Endocrinol* 1992, 37, 387-397.
10. **De Boer H, Blok G-J, Van der Veen EA.** Clinical aspects of growth hormone deficiency in adults. *Endocrine Reviews* 1995, 16, 63-86.
11. **De Boer H, Blok GJ, Voerman HJ, Philips M & Schouten JA.** Serum lipid levels in growth hormone deficient men. *Metabolism* 1994 43 199– 203.
12. **Deepak D, Daousi C, Javadpour M, Clark D, Perry Y, Pinkney J, Macfarlane IA.** The influence of growth hormone replacement on peripheral inflammatory and cardiovascular risk markers in adults with severe growth hormone deficiency. *Growth Horm IGF Res.* 2010 Jun; 20(3): 220-5.
13. **Erfurth EM, Hagmar L.** Cerebrovascular disease in patients with pituitary tumors. *Trends Endocrinol Metab.* 2005 Sep;16(7):334-42.
14. **Fideleff HL, Boquete HR, Stalldecker G, Giaccio AV, Sobrado PG.** Comparative results of a 4-year study on cardiovascular parameters, lipid metabolism, body composition and bone mass between untreated and treated adult growth hormone deficient patients. *Growth Horm IGF Res.* 2008 Aug;18(4):318-24.
15. **Fowelin J, Attrall S, Lager I, Bengtsson B.-Å.** Effects of treatment with recombinant human growth hormone on insulin sensitivity and glucose metabolism in adults with growth hormone deficiency. *Metabolism* 1993, 42, 1443-7.
16. **Jørgensen AP, Fougner KJ, Ueland T, Gudmundsen O, Burman P, Schreiner T, Bollerslev J.** Favorable long-term effects of growth hormone replacement therapy on quality of life, bone metabolism, body composition and lipid levels in patients with adult-onset growth hormone deficiency. *Growth Horm IGF Res.* 2011 Apr;21(2):69-75.

17. **Koltowska – Häggström M, Mattsson AF, Monson JP, Kind P, Badia X, Cassanueva FF, Busschbach J, Koppeschaar HPF, Johannsson G.** Does long-term GH replacement therapy in hypopituitary adults with GH deficiency normalize quality of life? *EJ Endo* 2006, 155, 105-119
18. **Koltowska-Häggström M, Mattsson AF, Shalet SM.** Assessment of quality of life in adult patients with GH deficiency: KIMS contribution to clinical practice and pharmacoeconomic evaluations. *Eur J Endocrinol* November 1, 2009 161 S51-S64
19. **Markussis V, Beshyah SA, Fischer C, Sharp P, Nicolaides AN, Johnson DG.** Detection of premature atherosclerosis by high resolution ultrasonography in symptom free hypopituitary adults. *Lancet* 1992, 340, 1188-92.
20. **Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Vance ML;** Endocrine Society. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jun;96(6):1587-609
21. **Monson JP, Jönsson P, Koltowska-Häggström M, Kourides I.** Growth hormone (GH) replacement decreases serum total and LDL-cholesterol in hypopituitary patients on maintenance HMG CoA reductase inhibitor (statin) therapy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007 Oct;67(4):623-8
22. **Moock J, Albrecht C, Friedrich N, Völzke H, Nauck M, Koltowska-Häggström M, Kohlmann T, Wallaschofski H.** Health-related quality of life and IGF-1 in GH-deficient adult patients on GH replacement therapy: analysis of the German KIMS data and the Study of Health in Pomerania. *Eur J Endocrinol* January 1, 2009 160 17-24
23. **Murray RD, Columb B, Adams JE, Shalet SM.** Low bone mass is an infrequent feature of the adult growth hormone deficiency syndrome in middle-age adults and the elderly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Mar;89(3):1124-30.
24. **Rota F, Savanelli MC, Tauchmanova L, Savastano S, Lombardi G, Colao A, Di Somma C.** Bone density and turnover in young adult patients with growth hormone deficiency after 2-year growth hormone replacement according with gender. *J Endocrinol Invest.* 2008 Feb;31(2):94-102.
25. **Schneider HJ, Klotsche J, Wittchen HU, Stalla GK, Schopohl J, Kann PH, Kreitschmann-Andermahr I, Wallaschofski H;** German KIMS board and of the DETECT study. Effects of growth hormone replacement within the KIMS survey on estimated cardiovascular risk and predictors of risk reduction in patients with growth hormone deficiency. Published online before print October 30, 2008, doi: 10.1530/EJE-08-0738 *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011 Dec;75(6):825-30.
26. **Tomlinson JW, Holden N, Hills RK, Clayton RN, Sheppard MC, Stewart PM.** Association between premature mortality and hypopituitarism. *Lancet* 2001, 357, 425-31.
27. **Verhelst J, Abs R.** Cardiovascular risk factors in hypopituitary GH-deficient adults. *Eur J Endocrinol.* 2009 Nov;161 Suppl 1:S41-9.
28. **Verhelst J, Mattsson AF, Luger A, Thunander M, Góth MI, Koltowska-Häggström M, Abs R.** Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in 2479 hypopituitary patients with adult-onset GH deficiency before GH replacement: a KIMS analysis. *Eur J Endocrinol.* 2011 Dec; 165(6):881-9.
29. **Wallaschofski H, Saller B, Spilcke-Liss E, Lerch MM, Lohmann T, Eigenthaler M.** Effects of growth hormone treatment on B-type natriuretic peptide as a marker of heart failure in adults with growth hormone deficiency. *Horm Metab Res.* 2006 Oct;38(10):656-61.
30. **Weaver JU, Monson JP, Noonan K, John WG, Edwards A, Evans KA, Cunningham JC.** The effect of low dose recombinant human growth hormone replacement on regional fat distribution, insulin sensitivity and cardiovascular risk factors in hypopituitary adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1995, 80, 153-9.
31. **Wüster C, Abs R, Bengtsson BA, Benmarker H, Feldt-Rasmussen U, Hernberg-Ståhl E, Monson JP, Westberg B, Wilton P;** KIMS Study Group and the KIMS International Board. Pharmacia & Upjohn International Metabolic Database. The influence of growth hormone deficiency, growth hormone replacement therapy, and other aspects of hypopituitarism on fracture rate and bone mineral density. *J Bone Miner Res.* 2001 Feb;16(2):398-405
32. **Yuen KC, Cook DM, Sahasranam P, Patel P, Ghods DE, Shahinian HK, Friedman TC.** Prevalence of GH and other anterior pituitary hormone deficiencies in adults with nonsecreting pituitary microadenomas and normal serum IGF-1 levels. *Clin Endocrinol.* 2008 (Oxf) 69: 292 –298

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Ивайла Узунова

Клиничен Център по Ендокринология и Геронтология

УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“, МУ, София,
Ул. Здраве №2, 1431, София, България
e-mail: dr_uzunova@yahoo.com

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

I. Uzunova
Clinical Center of Endocrinology and Gerontology,
2, Zdrave str, 1431, Sofia, Bulgaria
e-mail: dr_uzunova@yahoo.com

Училище по ендокринология

- Тиреоидни и паратиреоидни заболявания
- Диабет
- Остеопороза

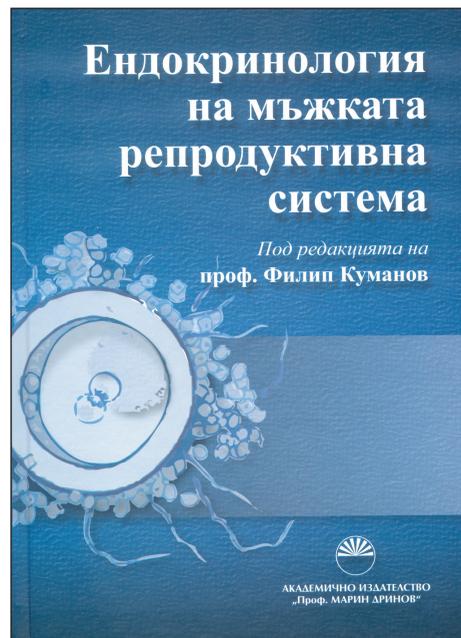
Хотел Болярски, Велико Търново
18-20 октомври, 2013



Българско дружество
по ендокринология

„Ендокринология на мъжката репродуктивна система“

от авторски колектив под редакцията на проф. д-р Филип Куманов, дмн



Настоящата монография е посветена на мъжката репродуктивна система и отговаря на належаща нужда от ново съвременно българско четиво в тази област на ендокринологичното познание. Последните по-подробни ръководства по тази тематика са издавани преди повече от десетилетие. Монографията на проф. д-р Филип Куманов и сътр. представлява монументален труд, който съчетава последните достижения на съвременната андрологична наука и десетилетния клиничен опит на повечето от авторите. Така е постигнат рядко добър баланс между научно-изследователските интереси на авторите и възможността за непосредствена приложимост в клиничната практика. Авторският колектив ни превежда последователно през данните за физиологията на мъжката репродуктивна система и пубертетното развитие, диагностиката, клиничната картина и лечението на хипогонадизма в неговите разновидности, както и през по-редките хромозомни болести и синдроми. Изключително актуални са разделите, посветени на сперматогенезата, на съвременната концепция за лечение с производни на тестостерона, на влиянието на факторите на околната среда и повишеното телесно тегло върху мъжката репродуктивна система. За първи път у нас се коментират проблемите при приложението на анаболни стероиди, растежен хормон, както и свързания с това допингов контрол. По този начин монографията последователно и в подробности обхваща пълния спектър на мъжките ендокринни проблеми.

Авторският колектив включва най-изтъкнатите у нас изследователи, които се занимават и практически насочено с „мъжките пробле-

ми“. Приносът на чуждите автори също е значителен – не само с качеството на изложението, но и с подкрепата, която те като водещи международни авторитети в областта на андрологията оказват за появата на настоящето издание. С участието си те потвърждават стойността на българския изследователски и клиничен опит в областта на мъжката репродуктивна ендокринология.

Монографията излага балансирано най-съвременните становища по разглежданите проблеми, но съдържа и голям обем собствени проучвания и резултати. Представени са данните от най-голямото в последните десетилетия проучване при 6200 момчета на възраст до 19 години. Коментирани са отделни клинични случаи. Така монографията съдържа силен елемент на оригиналност. Като оригинален, артистичен елемент присъстват исторически и литературни препратки. По този начин авторският колектив е оставил своя неповторим отпечатък върху настоящия труд.

Изложението е написано на прекрасен и разбираем български език; то е интересно, увлекателно и съдържателно.

Обобщавайки чудесните си впечатления от представената монография на проф. Ф. Куманов и сътр., бих искал горещо да я препоръчам на потенциалните читатели. Това е балансиран труд на най-високо съвременно ниво, който дава ясни указания за поведение в клиничната практика на ендокринолога. Монографията може да бъде от голяма полза и за педиатри, уролози, гинеколози, както и за общо практикуващи лекари.

Професор д-р Михаил Боянов, дмн

Списание
ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ISSN 1310-8131
Българското дружество по
ендокринология (БДЕ)

Адрес на редакционната колегия:

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

Проф. Б. Лозанов

тел. (02) 985 6001; факс (02) 987 4145;

Мобилен: 0888/680 343 (проф. Лозанов),

E-mail: bojann_lozanov@hotmail.com

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

Editorial Board Address for Correspondence:

Clinical Center of Endocrinology,
2, Zdrave Str., 1431 Sofia, Bulgaria;

Prof. B. Lozanov, Editor in Chief

Tel (+0359) 2-895 6001; Fax C 2-987 4145;

Mobile (+0359) 888 680 343 Lozanov,

E-mail: bojann_lozanov@hotmail.com

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. Списаниемто 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 пишещата 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 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).

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).

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

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 заведение имената на същите и на съответните автори се маркират с цифри или звездички;

б) същите данни на английски език се изписват по 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.

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 с описание. На гърба на всяка фигура се напечатват 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

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 (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; 2/3 of them should be published in the last 5 years. The number of references of Bulgarian authors should not be less than 15-20% of all references. 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

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 илюстрациите; 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 2/3 от тях да бъдат от последните 5 години. Броят на цитираните български автори не трябва да е по-малък от 15-20% от общия брой цитирания. Подреждането става по азбучен ред (първо на кирилица, после на латиница), като след поредния номер се отбелязва фамилията на първия автор, след това инициалите му; всички останали автори се посочват с инициалите, последва ни от фамилията на цитираната статия, след него – названието на списанието (или общоприетото му съкращение), том, година, брой на книгата, 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.

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

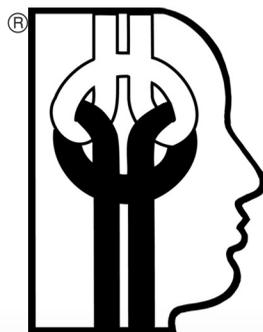
Submission of manuscripts

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

Clinical Center of Endocrinology,
2, Zdrave Str., 1431 Sofia, Bulgaria;
Prof. B. Lozanov, Editor in Chief
Tel (+0359) 2-895 6001; Fax C 2-987 4145;
Mobile (+0359) 888 680 343 Lozanov,
E-mail: bojann_lozanov@hotmail.com

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. Р. КОВАЧЕВА

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

Editor-in-chief
Prof. Bojan LOZANOV

Scientific secretary
Assoc. Prof. R. KOVATCEVA

English editor
Alexander SHINKOV, MD
Art director Rumen NINOV
© *Cover&Design* Rumen NINOV

Списание „Ендокринология“ се индексира в следните база-данни/
The journal „Endocrinologia“ is indexed by:

- SCOPUS Elsevier Bibliographic Databases (from 2001)
- EMBASE
- Bulgarian Citation Index (from 1996)

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

- SCOPUS Elsevier Bibliographic Databases, Netherlands
- National Library of Medicine, Bethesda
- The Librarian Royal Society of Medicine, London
- WHO Health Organization Library, Geneva
- Academic National de medicine Bibliotheque, Paris
- Canadian Institute for Scientific and Technical Information, Ottawa
- ВИНТИ/РАН-МИННАУКЕ РОССИИ, Москва
- ДЕРЖАВНА НАУКОВА МЕДИЧНА БИБЛИОТЕКА, Киев