ISSN 1310-8131

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ
ENDOCRINOLOGIA

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

Editorial Board/*Редакционна колегия и съвет*

Editor-in-Chief: Maria ORBETZOVA
Гл. редактор: Мария ОРБЕЦОВА

Honorary Editor-in-chief Bojan LOZANOV
Почетен главен редактор Боян ЛОЗАНОВ

Anna-Maria Borissova/
Анна-Мария Борисова
Vladimir Christov/Владимир Христов
Georgi Kirilov/Георги Кирилов
Dragomir Koev/Драгомир Коев
Julieta Gerenova/Жулиета Геренова
Zdravko Kamenov/Здравко Каменов
Ivan Tzinlikov/Иван Цинликов
Iliana Atanassova/Илиана Атанасова
Kalinka Koprivarova/Калинка Коприварова
Kiril Hristozov/Кирил Христозов
Lidia Koeva/Лидия Коева
Malina Petkova/Малина Петкова
Mihail Boyanov/Михаил Боянов
Roussanka Kovatcheva/Русанка Ковачева
Sabina Zacharieva/Сабина Захариева
Philip Kumanov/Филип Куманов
Tsvetalina Tankova/Цветалина Танкова

International Scientific Board/ *Международен научен съвет*

A. Bulatov (Moscow) / А. Булатов *(Москва)*
M. Coculescu (Bucharest) / М. Кокулеско (*Букурещ*)
G. Erdogan (Ankara) / Г. Ердоган *(Анкара)*
J. Fovenyi (Budapest) / Й. Фьовени (*Будапеща*)
A. Isidori (Rome) / А. Изидори *(Рим)*
B. Karanfilski (Scopie) / Б. Каранфилски *(Скопие)*
P. Kendall-Taylor (Newcastle upon Tyne) / П. Кендъл-Тейлър (*Нюкасъл на Тайн*)
G. Krassas (Thessaloniki) / Г. Красас (*Солун*)
P. Lauberg (Denmark) / П. Лауберг (*Дания*)
J. H. Lazarus (Cardiff) / Дж. Лазарус (*Кардиф)*
E. Nieschlag (Munster) / Е. Нишлаг (*Мюнстер*)
S. Refetoff (Chicago) / С. Рефетоф (*Чикаго*)
M. Serrano Rios (Madrid)/М. Серрано Риос (*Мадрид*)

Том XX / Volume XX

Българско дружество по ендокринология

ISSN 1310-8131

Списание **ЕНДОКРИНОЛОГИЯ** *том XX, книжка 2, 2015*

Съдържание

Journal **ENDOCRINOLOGIA** *volume XX, number 2, 2015*

Contents

Българско дружество по ендокринология

Bulgarian Society of Endocrinology

Еволюция на автоимунния тиреоидит по време на бременността и в постпарталния период

Аргатска, Антоанета В.[1], Нончев, Боян Ив.[1], Пехливанов, Благовест К.[2], Орбецова, Мария М.[1]

[1] Клиника по Ендокринология и болести на обмяната;

[2] Клиника по Акушерство и гинекология, УМБАЛ „Св. Георги“, МУ, Пловдив

Evolution of Autoimmune Thyroiditis During Pregnancy and Postpartal Period

Argatska, Antoaneta V.[1], Nonchev, Boyan Iv.[1], Pechlivanov, Blagovest K.[2], Orbetzova, Maria M.[1]

[1] Clinic of Endocrinology and metabolic diseases;

[2] Clinic of Obstetrics and gynecology, „Sv. Georgy“ University Hospital, Medical University - Plovdiv

Резюме

Тиреоидните нарушения са често срещани при жените в репродуктивна възраст, като значението им нараства, особено по време на бременност. През този период параметрите на тиреоидната функция търпят значителни промени под влиянието на ендокринните и имунологичните адаптационни механизми.

Автоимунният тиреоидит (АИТ) е водеща причина за хипотиреоидизъм през бременността. Бременните с предшестващ хипотиреоидизъм, провеждащи заместително лечение, обичайно се нуждаят от повишаване на дозата левотироксин с оглед недопускане на хормонален дефицит, свързан с повишен риск от акушерски усложнения. Освен това, АИТ е един от водещите предразполагащи фактори за възникване на постпартален тиреоидит (ППТ). Видът и динамиката на хормоналните отклонения не се различават от класическото протичане на ППТ и нарушенията може да се проявят както с фаза на тиреотоксикоза, така и с хипотиреоидизъм. При част от засегнатите пациентки, обаче, нарушенията протичат с нехарактерна клинична картина и може да останат неразпознати на фона на провежданото субституиращо лечение. Интензифицирането на деструктивните процеси в периода след раждане води до влошаване на тиреоидния функционален статус като при значителен процент от засегнатите жени нуждите от левотироксин към края на първата година са повишени. Динамичните колебания на хормоналните показатели в постпарталния период налагат честа корекция на терапията съобразно клиничното състояние и функционалните отклонения.

Abstract

Thyroid disorders are common in women of reproductive age and their significance increases especially during pregnancy. During this period, the parameters of thyroid function undergo significant changes under the influence of endocrine and immunological adaptation mechanisms.

Autoimmune thyroiditis (AIT) is the major cause of hypothyroidism during pregnancy. Pregnant women with preceeding hypothyroidism on replacement therapy usually need an increment in their levothyroxine dose in order to avoid hormonal deficiency which has been associated with a higher risk of obstetric complications. Furthermore, AIT is a leading risk factor for the occurrence of postpartum thyroiditis (PPT). The type and the evolution of hormonal abnormalities do not differ from the classical course of PPT and functional disorders may present either as thyrotoxicosis or hypothyroidism. In some of the affected patients, however, thyroid dysfunction occurs with atypical clinical picture and can go unrecognized in women already taking replacement medication. Exacerbation of destructive processes in the period after birth leads to deterioration of thyroid function and in most of the affected women levothyroxine requirements at the end of the first year are increased. Dynamic fluctuations in hormonal parameters during the postpartum period require frequent adjustment of therapy according to the clinical state and functional tests.

Our own studies established development of

Собствени проучвания установяват развитие на постпартална тиреоидна дисфункция (ППТД) при около 60% от жените с АИТ (тиреотоксикоза – 36,7 % и хипотиреоидизъм – 23,3), и необходимост от корекция на лечението в 72,2% от случаите. Анализът показва, че при пациентките ППТД дозата на LT_4 преди и по време на бременността са значително по-ниски от тези при еутиреоидните след раждане жени. В клиничния подход при жени с АИТ от съществено значение е внимателната оценка и комплексният подход за поддържане на еутиреоидно състояние и определяне индивидуалния риск от възникване на постпартална тиреоидна дисфункция.

Ключови думи:

автоимунен тиреоидит; постпартален тиреоидит; постпартална тиреоидна дисфункция

postpartum thyroid dysfunction (PPTD) in about 60% of women with AIT (thyrotoxicosis – 36,7% and hypothyroidism – 23,3%), and need of LT_4 dose adjustment in 72,2% of the cases. The analysis showed that in the patients with PPTD the dose of LT_4 before and during pregnancy were significantly lower than in the euthyroid postpartum women. Women with AIT require careful assessment and an integrated clinical approach in order to maintain euthyroid state and determine individual risk of postpartum thyroid dysfunction.

Key words:

autoimmune thyroiditis; postpartum thyroiditis; postpartum thyroid dysfunction

Въведение

Хроничният автоимунен тиреоидит (АИТ), наричан още тиреоидит на Хашимото, е широко разпространено органо-специфично клетъчно-медиирано автоимунно заболяване и представлява основният етиологичен фактор за първичен хипотиреоидизъм и гуша в районите без йоден дефицит. Данни за АИТ се откриват в 6-10 % от възрастното население въз основа на различни диагностични критерии (1). Годишната заболеваемост в световен мащаб се оценява на 3,5 случая на 1000 души. Женският пол се засяга 10-15 пъти по-често, като най-високата заболеваемост се регистрира в периода между 30 и 50 години (2). АИТ е най-честата причина за хипотиреоидизъм по време на бременност, като тиреоидна недостатъчност се открива в до 2,5 % от бременните жени (3). Лечението на АИТ поставя особени предизвикателства през периода на бременността като основна цел е недопускане на хипотиреоидизъм на фона на прогресивно увеличаващи се нужди от левотироксин и променен метаболизъм на тиреоидните хормони. Освен това, АИТ е важен елемент от спектъра предразполагащи фактори за развитие на постпартален тиреоидит (ППТ). Това е синдром на преходна или трайна тиреоидна дисфункция, възникваща през първата година след раждане или аборт (4). Заболяването е с автоимунна патогенеза и обикновено протича като тиреотоксикоза, последвана от преходен или траен хипотиреоидизъм. Честотата му е около 8,1% като се наблюдават вариации в различните географски региони (5).

АИТ по време на бременност

По време на бременността щитовидната жлеза претърпява редица метаболитни, хемодинамични и имунологични промени и стойностите на тиреоидните функционални показатели трябва да се интерпретират с повишено внимание (6). Нуждите от синтез на тироксин (T_4) се увеличават с 20-50% вследствие на повишените естрогени, които от своя страна стимулират чернодробната продукция на тироксин-свързващ глобулин (ТСГ) и намаляват свободната (биоактивна) фракция на хормона в циркулацията. Тези промени водят до стимулиране на секрецията на тиреостимулиращия хормон (ТСХ) и до установяване на ново равновесие между общата и свободната фракция на T_4. Повишената нужда от T_4 персистира дори след стабилизирането на нивата на ТСГ около средата на бременността, отразявайки интензивния метаболизъм на тироксина, свързан с трансплацентарния му трансфер и инактивацията на тиреоидните хормони от плацентарните дейодинази.

Серумните нива на ТСХ се понижават през първия триместър на бременността като резултат от плацентарната продукция на човешки хорионгонадотропин (ЧХГ). Структурните особености на този димерен гликопептид обуславят слабата ТСХ-подобна активност на хормона. Високите нива на ЧХГ през първия триместър предизвикват лека транзиторна биохимична тиреотоксикоза. Нивата на ТСХ се повишават през втория триместър и се нормализират към края на бременността, поради което е умес-

тно използване на триместър-специфични стойности при интерпретацията на стойностите му (7).

Йодът, като есенциален микроелемент за синтеза на тиреоидни хормони, намалява през бременността вследствие на повишената бъбречна екскреция и преразпределнието към развиващия се фетус. Тези промени са подчертано изразени при йоден дефицит преди бременността и могат да доведат до развитие на гуша и хипотиреоидизъм (6). Повишеният обем на щитовидната жлеза по време на бременността се обуславя както от йодния недоимък, така и от стимулиращите въздействия на ЧХГ върху паренхима и повишеното кръвоснабдяване на жлезата.

През периода на бременност имунните реакции на майчиния организъм подлежат на строг контрол с оглед предотвратяване отхвърлянето на феталния алографт. Имунният толеранс се поддържа от непрекъснато взаимодействие между плацентарни, хормонални, клетъчно-медиирани и хуморални фактори. Промените се състоят в доминиране на Th2 лимфоцити и синтезираните от тях цитокини (IL-4, IL-5, IL-10), които потискат деструктивните механизми, медиирани от Th1 клетките. Ключова роля в поддържането на баланса между отделните лимфоцитни субпопулации изпълняват CD4+ CD25+ Т-лимфоцити, наречени T-reg, които бързо се увеличават в хода на бременността и достигат максимум през третия триместър. Тиреоидните антитела, въпреки че не играят сигнификантна роля в патогенезата на АИТ, се срещат в циркулацията при 80%от случаите и се използват за маркер за наличие на заболяването (8). По време на бременността се наблюдава постепенно понижаване на титрите на антителата, които достигат най-ниски стойности през третия триместър (4).

Широкото разпространение на АИТ при жени в репродуктивна възраст поставя редица проблеми, свързани с проследяването и лечението на засегнатите жени с оглед осигуряване на оптимален хормонален баланс по време на бременността и недопускане на усложнения за майката и плода. Субклиничният хипотиреоидизъм по време на бременността може да доведе до нарушаване когнитивната функция на новороденото, да повиши риска от смърт на плода. Клинично изявеният хипотиреоидизъм е свързан с повишена честота на акушерски усложнения на бременността – пре-еклампсия и еклампсия, анемия, кръвоизливи, спонтанен аборт и преждевременно раждане, ниско тегло на плода, повишена перинатална смъртност, както и нарушено психоневрологично развитие и намалени когнитивни функции на детето (9). Поради това поддържането на еутиреоидно състояние през този период на повишени нужди от тиреоидни хормони при жени, провеждащи заместително лечение с левотироксин (LT_4), е обект на интензивно проучване от изследователите. При жени с интактна щитовидна жлеза физиологичните компенсаторни механизми осигуряват поддържането на адекватни нива на T_4 за осигуряване нормалното протичане на бременността. При жени с хипотиреоидизъм, обаче, стимулаторните ефекти на ЧХГ и ТСХ не могат да подсигурят адекватна продукция на T_4 поради намаления функционален капацитет на щитовидната жлеза. Повишените нужди от тиреоидни хормони налагат съответна корекция на екзогенния внос на LT_4 за профилактика на хипотиреоидното състояние. Клинични изследвания са потвърдили, че нуждите от T_4 се повишават съществено около 4-6-та г.с. и постепенно нарастват до към 16-20-та г.с., след което се стабилизират до раждането (7).

Според общоприетите препоръки проследяването и оптимизирането на субституираща дневна доза LT_4 трябва да започне още преди настъпване на бременността, поради повишен риск от ранни спонтанни аборти при жени с недобре компенсиран хипотиреоидизъм (10). При вече регистрирана бременност се препоръчва дозата LT_4 да се коригира непосредствено след установяване на бременността, както и внимателно да се опеределят интервалите за проследяване на ТСХ при лекуваните пациентки (11). Необходимост от увеличаване на дозата по време на бременност се наблюдава при мнозинството от хипотиреоидните жени (50%-85%) на лечение с LT_4. Процентът на увеличение зависи отчасти от етиологията на хипотиреоидизма. Най-голямо повишение се очаква при жени без резидуален функцинален тиреоиден резерв (тиреоидектомия или радиойодаблация) в сравнение с пациентки с АИТ (11,12).

В съвременните препоръки (7,13,14) за проследяване и лечение по време на бременността на жени с хипотиреоидизъм, провеждащи лечение с левотироксин, се акцентира върху следното:

- Левотироксин е медикаментът на избор за лечение на хипотиреоидизъм
- При жени, планиращи бременност, дозата трябва да се регулира за постигане на стойности на ТСХ < 2,5 mIU/l преди настъпването на бременност.
- При установяване на бременност жените, провеждащи лечение с левотироксин, трябва да повишат дозата с 25-30%.
- Целта на лечението с левотироксин е

поддържане на ТСХ в границите на триместър-специфични референтни стойности както следва: първи триместър 0,1-2,5 mIU/l; втори триместър 0,2-3,0 mIU/l; трети триместър 0,3-3,0 mIU/l.

• Съществува голяма индивидуална вариабилност по отношение процента на увеличение на LT_4, необходим за поддържане на ТСХ в съответните оптимални граници по време на бременността – от 10-20% до 80%, като етиологията на хипотиреоидизма и стойностите на ТСХ преди бременността повлияват степента на повишение.

• Стойностите на ТСХ трябва да се мониторират на всеки 4 седмици по време на първата половина на бременността и поне още веднъж между 26 и 32 г. с., тъй като често се налага допълнително повишаване на приеманата субституираща доза.

АИТ в постпартналния период

Известно е, че бременността е свързана с развитие на състояние на повишен имунен толеранс и временно затихване на съпътстващи автоимунни процеси. След раждането се наблюдава ясно изразен спад в нивото на T-reg., нарушава се баланса в имунния отговор, който се транформира от Th2 към Th1 тип реакции. Това води до провокиране de novo или изостряне на предшестващо автоимунно тиреоидно заболяване - болест на Грейвс-Базедов, АИТ или ПТТ (4). При жени с ПТТ и ТПОАт/+/ промените в Т-лимфоцитните субпопулации в ранния постпартален период (първите 3 месеца след раждане) се характеризират с повишение на активираните CD8+ Т-лимфоцити и намален процент Т-регулаторни клетки, както и намалено съотношение CD4/CD8 (15). След раждането стойностите на тиреопероксидазните антитела (ТПОАт) и тиреоглобулиновите антитела (ТгАт) се увеличават около 6-та седмица и достигат нивата от преди бременността към 12-та седмица постпартум (16-18). При пациентки с доказан преди бременността АИТ рискът от възникване на ПТТ е повишен (7). Видът и динамиката на хормоналните отклонения не се различават от класическото протичане на ПТТ и нарушенията може да се проявят както с фаза на тиреотоксикоза, така и с хипотиреоидизъм, дължащи се на интензифициране на подлежащите автоимунни деструктивни процеси.

Еволюцията на тиреоидната дисфункция при жени с предшестващ бременността хипотиреоидизъм не е добре проучена и е обект на нарастващ интерес поради голямото си клинично значение. Препоръчва се след раждане да се редуцира дозата на заместителната доза LT4 до тази преди бременността и контрол на ТСХ 6 седмици след раждането (7). При значителна част от пациентките, обаче, се налага динамична промяна (редуциране или увеличаване) на приеманата доза LT_4 в постпартналния период поради колебания в тиреоидния функционален статус (19). Освен това, при над 50 % от жените с АИТ и хипотиреоидизъм нуждите от LT_4 в края на първата година след раждане са значително по-високи спрямо тези преди бременността поради влошаване на тиреоидната функция в постпартналния период (20). Тези данни показват, че постпартална тиреоидна дисфункция може да възникне при жени с АИТ поради обостряне на подлежащия автоимунен процес, но клиничната изява да бъде маскирана при пациентки, които вече приемат LT_4.

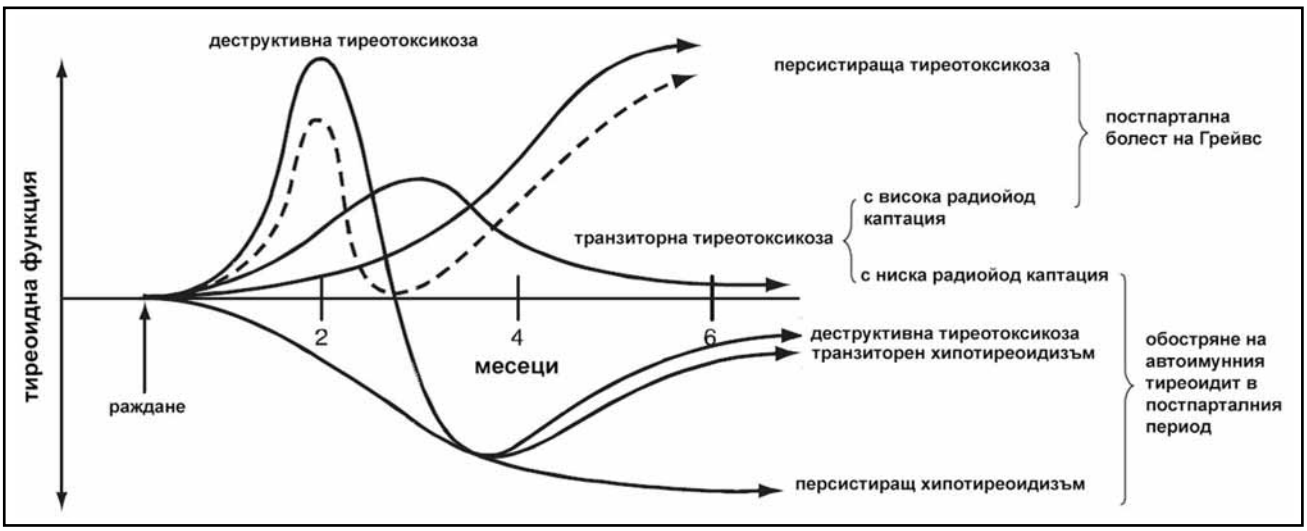
Наличието на АИТ е един от водещите рискови фактори за възникване на постпартален тиреоидит, заедно с наличието на предишен епизод на ПТТ, захарен диабет тип 1, рецидивиращи спонтанни аборти, наличие на гуша и фамилна обремененост за автоимунни тиреоидни заболявания (21). Имунологичният re-bound феномен в постпартналния период е предразполагащ фактор за обостряне на автоимунните процеси и влошаване на подлежащо автоимунно тиреоидно заболяване. Клинично нарушенията могат да протекат както с фаза на тиреотоксикоза, последвана от хипотиреоидна фаза (класическо бифазно протичане), така и само с епизод на тиреотоксикоза или на хипотиреоидизъм (22). Най-често нарушенията се изявяват около третия месец след раждане като скоростта и степента на прогресиране на тиреоидната дисфункция зависят от интензитета на подлежащите автоимунни деструктивни механизми (Фиг. 1).

В ретроспективно проучване на Sergi и сътр. върху 97 жени с доказан преди бременността хипотиреоидизъм при 68% от тях се установяват колебания в тиреоидната функция по типа на ПТТ като единственият предиктивен фактор за развитие на хормоналните отклонения е наличието на тиреоидни антитела (23). При тези пациентки се е наложило адаптиране на дозите LT_4 според вида на постпартналната тиреоидна дисфункция (ППТД) и по-често мониториране на стойностите на ТСХ. В друго изследване на Caixas и сътр. 56,1 % от жените с автоимунно-обусловен хипотиреоидизъм развиват ППТД, последвано от съответна корекция на заместителната доза (19).

В края на първата година след раждане е уместна преоценка на тиреоидните функционал

Фигура 1. Динамика на тиреоидната дисфункция в постпарталния период *(адаптирано по Amino N, Tada H, Hidaka Y. Thyroid disease after pregnancy: Post-partum thyroiditis. In: Wass JAH, Stewart PM, Amid SA Davies MC, eds. Oxford textbook of endocrinology and diabetes, 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 2011:527-532.)*

Figure 1. Dynamics of thyroid dysfunction in the postpartum period *(adapted by Amino N, Tada H, Hidaka Y. Thyroid disease after pregnancy: Post-partum thyroiditis. In: Wass JAH, Stewart PM, Amid SA Davies MC, eds. Oxford textbook of endocrinology and diabetes, 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 2011:527-532.)*



ни показатели и определяне на дефинитивната заместителна доза LT_4. Някои автори посочват, че процентът на увеличение на LT_4 зависи от приеманата доза преди бременността, т.е. колкото е по-ниска първоначалната доза, която насочва към съхранени тиреоидни резерви, толкова е по-голяма вероятността постпарталното обостряне на автоимунните деструктивни процеси да доведе до по-нататъшно трайно влошаване на тиреоидната функция, изразено в по-високи нужди от LT_4 – заместване (20).

Собствени проучвания

От началото на 2012 г. в Клиника по Ендокринология и болести на обмяната при УМБАЛ „Свети Георги", МУ, Пловдив се провежда научно изследване върху характеристиките на тиреоидната дисфункция в постпарталния период. До момента в проучването са включени 30 пациентки с доказан преди бременността АИТ на средна възраст 31,17 г. (24-38г.). Болшинството от тях (80%) са с предшестващ хипотиреоидизъм, провеждащи заместително лечение с LT_4 преди бременността, а останалите 20% – в еутиреоидно състояние преди забременяване. По време на бременността 27 от пациентките (90 %) приемат LT_4 за поддържане на еутиреоидно състояние, като след раждане дозата е възстановена до тази преди бременността според препоръките.

В ранния постпартален период (на 3-ти месец след раждане) ППТД се регистрира при 60% от пациентките: тиреотоксикоза се наблюдава при 11 (36,7%), а хипотиреоидизъм – при 7 (23,3 %). При останалите 12 пациентки (40%) не се регистрираха хормонални отклонения на фона на провежданото лечение преди бременността. Клинични симптоми и субективни оплаквания, свързани с хормоналните нарушения се отчетоха при 75% от пациентките с ППТД, при останалите тиреоидната дисфункция се прояви само с хормонални нарушения. Корекция на провежданото лечение се наложи при 72,2 % от пациентките с ППТД след комплексна оценка на клиничните, хормоналните, имунологичните и ехографските характеристики на щитовидната жлеза. В хода на проследяването се отчете значителна динамика на хормоналните и имунологични параметри като на 9-ти месец след раждане възстановяване на еутиреоидното състояние (на фона на провежданото преди забременяване лечение) се отчете при 46,7% от пациентките. При останалите 53,3% дозите бяха трайно повишени поради влошаване на тиреоидния функционален резерв. Резултатите от изследването не показаха сигнификантни различия при еутиреоидните и дистиреоидните пациентки по отношение на възраст, ИТМ, фамилна обремененост за тиреоидни заболявания, тютюнопушене, анамнеза за инфертилитет в миналото, както и стойностите на ТСХ и тиреоидните автоантитела по време на бременността и след раждането. Анализът на данните установи, че при пациентките с постпартална тиреоидна дисфункция дозата на LT_4 преди и максималната по време на бре-

менността са значително по-ниски от тези при еутиреоидните след раждане жени. Необходимостта от по-висока заместителна доза отразява липса на тиреоиден функционален резерв и при тези жени рискът от значителна динамика на хормоналните показатели в постпарталния период е понижен.

В заключение, автоимунният тиреоидит се характеризира с латентен или манифестен тиреоиден функционален дефицит и налага задълбочено проследяване по време на бременността и в постпарталния период. Имунологичните промени по време на бременността и след раждане и доказният вариабилитет на нуждите от тиреоидни хормони обуславят значителна динамика в хормоналните показатели. Тиреоидната дисфункция по време на бременност и след раждане е свързана със значителни рискове за плода и майката. От съществено значение е прогнозата на индивидуалния риск, което налага комплексна и динамична оценка на клиничните, имунологичните, хормоналните и ехографските характеристики на щитовидната жлеза.

References

1. **Христозов К.** Автоимунни тиреоидити. от: Ехография на щитовидна жлеза и околощитовидни структури. *Хеликс прес,* Варна, 2013, 136.
2. **Vanderpump MPJ.** The epidemiology of thyroid disease. *British Medical Bulletin* 2011; 99: 39-51.
3. **Galofre JC, Davies TF.** Autoimmune Thyroid Disease in Pregnancy: A Review. *J Womens Health (Larchmt)* 2009; 18(11): 1847-1856.
4. **Muller AF, Drexhage HA, Berghout A.** Postpartum thyroiditis and autoimmune thyroiditis in women of childbearing age: recent insights and consequences for antenatal and postnatal care. *Endocr Rev* 2001; 22: 605-630.
5. **Nicholson WK, Robinson KA, Smallridge RC et al.** Prevalence of postpartum thyroiditis: a quantitative review. *Thyroid* 2006; 16: 573-582.
6. **Glinoer D.** The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev* 1997; 18: 404-433.
7. **Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, et al.** Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. *Thyroid* 2011; 21(10): 1081-1125.
8. **Zaletel K.** Determinants of thyroid autoantibody production in Hashimoto's thyroiditis. *Expert Rev Clin Immunol* 2007 3(2); 217-223.
9. **Борисова. А-М.** Препоръки на европейското дружество по ендокринология „Грижи за тироидната дисфункция по време на бременността и постпартално" - скрининг за тиреоидна дисфункция по време на бременност. *Ендокринология,* 14, 2009, № 1,56-61.
10. **Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O.** Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* 2002; 12:63-68.
11. **Kaplan MM.** Monitoring thyroxine treatment during pregnancy. *Thyroid* 1992; 2:147-152.
12. **Loh JA, Wartofsky L, Jonklaas J, Burman KD.** The magnitude of increased levothyroxine requirements in hypothyroid pregnant women depends upon the etiology of the hypothyroidism. *Thyroid* 2009; 19:269-275.
13. **De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, et al.** Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(8): 2543-2565.
14. **Българско дружество по ендокринология.** Препоръки за добра практика по тиреоидни заболявания. С., 2005, 22-26
15. **Xiaoguang S, Chenyang L, Yushu L, Haixia G, Chenling F, Ying T, et al.** Circulating lymphocyte subsets and regulatory T cells in patients with postpartum thyroiditis during the first postpartum year. *J Clin Exp Med* 2009; 9: 263-267.
16. **Kuijpens JL, Pop VJ, Vader HL, Drexhage HA, Wiersinga WM.** Prediction of post partum thyroid dysfunction: can it be improved? *Eur J Endocrinol* 1998; 139(1): 36-43.
17. **Smyth PP, Wijeyaratne CN, Kaluarachi WN, Smith DF, Premawardhana LD, Parkes AB, et al.** Sequential studies on thyroid antibodies during pregnancy. *Thyroid* 2005; 15(5); 474-477.
18. **Feki M, Omar S, Menif O, Tanfous NB, Slimane H, Zouari F, et al.** Thyroid disorders in pregnancy: frequency and association with selected diseases and obstetrical complications in Tunisian women. *Clin Biochem* 2008; 41(12): 927-931.
19. **Caixàs A, Albareda M, Garc?a-Patterson A, Rodr?guez-Espinosa J, de Leiva A, Corcoy R.** Postpartum thyroiditis in women with hypothyroidism antedating pregnancy? *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(11): 4000-4005.
20. **Galofre JC, Haber RS, Mitchell AA, Pessah R, Davies TF.** Increased postpartum thyroxine replacement in Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid 2010*; 20: 901-908.
21. **Lazarus JH.** Postpartum thyroid disease. From: The thyroid and reproduction Merck European Thyroid Symposium. *Georg Thieme Verlag;* 2009: 105-113.
22. **Lazarus JH, Premawardhana LDKE.** Postpartum Thyroiditis. From: Weetman AP. Contemporary Endocrinology: Autoimmune Diseases in Endocrinology. Totowa, *New Jersey: Humana Press;* 2008:177-192.
23. **Sergi M, Tomlinson G, Feig DS.** Changes suggestive of post-partum thyroiditis in women with established hypothyroidism: incidence and predictors. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014; Sep 4. doi: 10.1111/cen.12604. [Epub ahead of print]

Address for correspondence:

Д-р Антоанета Аргатска

Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Св. Георги",
ул. „Васил Априлов" №15А, Пловдив - 4000,
e-mail: lakalma@abv.bg

Dr Antoaneta Argatska

Clinic of Endocrinology and metabolic diseases,
„Sv. Georgy" University Hospital,
15A „Vassil Aprilov" Str., 4000 Plovdiv
e-mail: lakalma@abv.bg

Метаболитен синдром, затлъстяване и риск от ендометриален карцином

Учикова, Екатерина Х.[1], Орбецова, Мария М.[2]
[1] Клиника по Акушерство и гинекология ,
[2] Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Св. Георги“, МУ - Пловдив

Metabolic Syndrome, Obesity and Risk of Endometrial Carcinoma

Uchikova, Ekaterina H.[1], Orbetzova, Maria M.[2]
[1] Clinic of Obstetrics and gynecology,
[2] Clinic of Endocrinology and metabolic diseases, „Sv. Georgy“ University Hospital, Medical University - Plovdiv

Резюме

Метаболитният синдром представлява съвкупност от нарушения, включващи затлъстяване, инсулинова резистентност, захарен диабет, дислипидемия и хипертония. Около 51% от жените у нас са с наднормено тегло и затлъстяване. Тази тревожна статистика поставя България на 5-то място в Европа по честота на свръхтегло. По данни на Националния Раков Регистър ракът на маточното тяло заема 8,6% от всички онкологични заболявания при жената и се нарежда на второ място по честота след карцинома на гърдата. За 2012 г. в България новозаболелите от карцином на матката са 1230 или фактическата заболеваемост е 32,8/100000 (8,3%). Тази възходяща тенденция на разпространение се наблюдава в световен мащаб.

През последните години вниманието на учените е насочено към установяване на връзката между затлъстяването, метаболитния синдром, хиперинсулинемията и риска от ендометриален карцином сред различните популации. Установена е зависимост между високия индекс на телесна маса (ИТМ), абдоминалното затлъстяване и риска от ендометриален карцином. Ексцесивното образуване на бяла мастна тъкан води до секретиране на различни адипоцитокини (лептин, адипонектин, висфатин и др.), които са обект на интензивни съвременни проучвания.

Abstract

Metabolic syndrome is a combination of disorders including obesity, insulin resistance, diabetes, dyslipidaemia, and hypertension. About 51% of women in our country are overweight or obese. This alarming statistic ranks Bulgaria in fifth place in Europe for overweight women. According to the National Cancer Registry, cancer of the uterine body accounts for 8,6 percent of all cancers in women and ranks as the second highest frequency after breast cancer. In Bulgaria in 2012 there were 1230 newly diagnosed patients with carcinoma of the uterus giving an actual incidence rate of 32,8/100 000 (8,3%). A similar upward trend in prevalence is observed worldwide.

In recent years scientific research is aimed at establishing the link between obesity, metabolic syndrome, hyperinsulinaemia and the risk of endometrial cancer among different populations. A relationship has been found between high body mass index (BMI), abdominal obesity and the risk of endometrial cancer. Excessive formation of white adipose tissue leads to secretion of various adipocytokines (leptin, adiponectin, visfatin, etc.) that are the subject of intensive contemporary research. It was found that adipocytokines may play a key role in the carcinogenesis and can be used as new markers for potential risk of endometrial cancer development.

Установено е, че адипоцитокините играят ключова роля в канцерогенезата и могат да бъдат използвани като нови маркери за потенциален риск от развитие на ендометриалния карцином. Оценяйвайки социалната значимост на метаболитния синдром и тенденцията за повишаване на честотата на ендометриалния карцином, установяването на предиктори за оценка на риска от развитие на тази неоплазия е изключително важно.

Ключови думи:

затлъстяване, метаболитен синдром, адипоцитокини, ендометриален карцином

Appreciating the social relevance of the metabolic syndrome and the upward trend in the incidence of endometrial carcinoma, the establishment of predictors for assessing the risk of this malignancy is extremely important.

Key words:

obesity, metabolic syndrome, adipocytokines, endometrial carcinoma

Въведение

Метаболитният синдром (МС) представлява съвкупност от нарушения, включващи централно затлъстяване, въглехидратни нарушения, дислипидемия и хипертония. Поради галопиращо нарастващата си честота, дължаща се главно на пандемията от затлъстяване и захарен диабет тип 2, МС се превръща в основен рисков фактор за заболеваемост и смъртност в съвременното общество. На това се дължи и огромното му социално-икономическо значение. Отделните компоненти на МС сами по себе си са неблагоприятни, а тяхното съчетание води до синергизъм, определящ трикратно повишен риск от сърдечно-съдови и мозъчно-съдови усложнения и петкратно повишен риск от развитие на захарен диабет тип 2. Наличието на *централно (андроидно) затлъстяване* е основен фактор за възникване на МС и не случайно заема определящо място в дефиницията. Вече съществуват неоспоримо доказателства, че андроидното затлъстяване е метаболитно активно и е свързано с редица атерогенни рискови фактори, както и със злокачествени заболявания (1-5).

По данни на различни автори честотата на затлъстяването и МС варират в доста широки граници – от 10% до 40-50%, както за отделни страни, така и за отделни региони на дадена страна Това се обуславя от редица фактори като хранително поведение, стил на живот, двигателна активност, урбанизация, географски особености на даден регион, възраст на децата, развили наднормено тегло, както и редица други фактори. Около 51% от жените у нас са с наднормено тегло и затлъстяване. Тази тревожна статистика поставя България на 5-то място в Европа по честота на свръхтегло (5-7).

През последните години научната мисъл е насочена в ново направление – установяване на потенциална връзка между:

- метаболитния синдром и онкогенния риск;
- затлъстяването и индуцираните от него онкологични заболявания, вкл. и тези на женските полови органи.

Натрупват се все повече данни за асоциация на отделните компоненти на МС със заболеваемостта, по-лошата прогноза и смъртността от различни онкологични заболявания, в т. ч. и от ендометриален карцином (5, 7).

Ендометриален карцином - метаболитни рискови фактори и разпространение

Ендометриалният карцином е един от най-разпространените гинекологични злокачествени процеси в Западния свят, като честотата му в индустриализираните страни е 10 пъти по-висока в сравнение със страните от Азия и Африка (8, 9). По данни на Националния Раков Регистър в България през 2011 г. ракът на маточното тяло заема 8,4% от всички онкологични заболявания при жената и се нарежда на второ място по честота след карцинома на гърдата, като се явява причина за 3,9% от смъртността от злокачествени заболявания при жените (10). За 2012 г. в България новозаболелите от карцином на матката са 1230 или фактическата заболеваемост е 32,8/100000 (8,3%). Тази възходяща тенденция на разпространение се наблюдава в световен мащаб (7).

Промените с времето в честотата на ендометриалния карцином след глобалната индустриализация и миграцията на населението от

ниско към високо рискови региони, ясно показват силната му връзка с не-генетичните фактори, обусловени от съвременния начин на живот – свръхтегло и намалена физическа активност (11, 12). В различни проучвания наднорменото тегло е асоциирано с нарастване на риска от ендометриален карцином от 2 до 5 пъти както при пре-менопаузални, така и при пост-менопаузални жени и е отговорно за около 40% от диагностицираните случаи във високо развитите общества (13, 14).

Проучването Iowa Women's Health Study (15) върху 41 873 жени на възраст 55-69 г., проследени за период от 2 г., показва сигнификантно повисоко тегло, респ. индекс на телесна маса (ИТМ) при жените с ендометриален карцином, като покачването на ИТМ с 5 kg/m^2 е свързано с относителен риск (RR) от поява на този карцином, възлизащ на 1,80 [95% доверителен интервал (CI): 1,46-2,22] при изключване на други сигнификантни рискови фактори като възраст, ниво на образование, продължителна употреба на естрогени и възраст на менопауза. В обхванатата кохорта жени авторите откриват връзка между ендометриалния карцином и количеството мастна тъкан, а не нейното преразпределение (15), за разлика от други проучвания.

Захарният диабет също се свързва с по-висок риск от ендометриален карцином. Така, по данни на Раковия Регистър на Норвегия в обширно популационно проучване, обхващащо 36 761 жени, проследени за период от 15,7 г., с увеличаване на ИТМ се наблюдава силно нарастване на риска от ендометриален карцином (P=0,001). В сравнение с референтния ИТМ (20-24 kg/m^2) относителният риск (RR) за ИТМ <20 kg/m^2 е 0,53 (95% CI: 0,19-1,47); за ИТМ 35-39 kg/m^2 RR е 4,28 (95% CI: 2,58-7,09), за ИТМ ≥ 40 kg/m^2 RR е 6,36 (95% CI: 3,08-13,16). Жените с диагностициран захарен диабет в базални условия са с 3-кратно по-висок риск – RR 3,13 (95% CI: 1,92-5,11) в сравнение с тези без захарен диабет (16).

Проучване случай-контрола по отношение честотата на затлъстяване при жени със злокачествени тумори в Мексико Сити показват, че при жените с ендометриален карцином затлъстяване се среща в 77% (съотношение на шансовете – Odds Ratio [OR] 8,1, 95% CI: 2,46-26,6); захарен диабет в 41 % (OR: 4,3, 95% CI: 1,31-14,7) и артериална хипертония – в 41% (OR: 2,3, 95% CI: 0,78-7,1) (17).

В Китай е проведено обширно проучване върху 942 жени с ендометриален карцином и 1721 контроли за оценка на връзката на това злокачествено заболяване с параметрите на МС. Анализът на данните потвърждава, че наднорменото тегло и затлъстяването, захарният диабет и нарушенията в глюкозния толеранс се асоциират с повишен риск от ендометриален карцином. Ефективното лечение на захарния диабет може сигнификантно да намали риска – при неконтролиран захарен диабет: RR=5,563, 95% CI=2,406-12,859, P<0,001; при добре контролиран диабет: RR=1,331, 95% CI=0,529-3,352, P>0,05 в сравнение със здравите контроли. Серумните липиди също са свързани с повишения онкологичен риск – намерена е положителна корелация на ендометриалния карцином с общия и LDL-холестерол и триглицеридите и отрицателна – с HDL-холестерола (18).

В обширно американско популационно проучване случай-контрола в база данни на SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results – Наблюдение, Епидемиология и Крайни резултати) – Medicare е изследвана връзката между наличието на МС и/или отделни негови компоненти и риска от ендометриален карцином. От 1993 до 2007 г. са диагностицирани 16 323 жени с ендометриален карцином. Контроли са 100 751 жени, които съставляват 5% от живеещите в същия SEER- Medicare регистрационен регион. Рискът от ендометриален карцином се асоциира с разгърнат МС [OR (95% CI): 1,39 (1,32-1,47)] и отделните му компоненти както следва: наднормено тегло/затлъстяване [OR: 1,95 (1,80-2,11)], нарушена гликемия на гладно [OR: 1,36 (1,30-1,43)], високо артериално налягане [OR: 1,31 (1,25-1,36)], повишени нива на триглицериди [OR: 1,13 (1,08-1,18)]. Повишеният риск, свързан с метаболитните нарушения, персистира и след изключване влиянието на теглото (19).

Регулацията на пролиферацията и дескамацията на ендометриума по време на менструалния цикъл се характерезира с физиологично регулирано циклично ендометриално възпаление. Този процес на възпаление се усилва на фона на затлъстяването и се смята, че също играе основна роля в канцерогенезата на ендометриума чрез повишаване на нивото на естрогените. Установените до момента зависимости по отношение на генезата на карцинома на ендометриума дават възможност през последните години да се говори за хормонален, метаболитен и инфламаторен профил на ендометриалния карцином (20).

Явната зависимост между наднорменото тегло и високия ИТМ, метаболитните нарушения и риска от ендометриален карцином обуславя необходимостта от изясняване на физиологията и патофизиологията на мастната тъкан и нейното участие в ендометриалната канцерогенеза (8, 14).

Адипогенеза, адипоцитокини и ендометриална канцерогенеза

Адипогенезата е процес на развитие на мастните клетки от пре-адипоцитите и е един от най-интензивно изследваните модели на клетъчна диференциация. Обект на съвременните проучвания са хормоналният и транскрипционният контрол на адипогенезата и малко известните кафяви адипоцити (21).

Бялата мастна тъкан секретира различни цитокини включващи – лептин, адипонектин, резистин, висфатин и др. (3, 22). Адипоцитокините играят ключова роля в регулиране на апетита, енергийния внос и разход, теглото, въглехидратния и липидния метаболизъм и активно се намесват в репродуктивната функция. Натрупват се все повече доказателства, че те имат и потенциална роля в регулацията на растежа и пролиферацията на карциномните клетки. Редица проучвания показват, че лептинът стимулира, а адипонектинът инхибира туморната клетъчна пролиферация и микросъдовата ангиогенеза, която е есенциална за растежа и прогресията на карциномните процеси (23). Адипоцитокините са обект на редица клинични проучвания, оценяващи връзката на мастната тъкан с карциномния риск. Така, метаболитно активната мастна тъкан се явява не само основен елемент в патогенезата на захарния диабет тип 2 и МС, но играе и ключова роля в патогенезата на някои онкологични заболявания – карцином на гърдата, колоректален карцином, карцином на панкреаса, простатен карцином и карцином на ендометриума (21, 23, 24).

Лептинът е основният протеин, секретиран от адипоцитите – откриването му потвърждава ролята на мастната тъкан като най-големия ендокринен орган в човешкото тяло. През 1994 г. излиза първото съобщение за гена на затлъстяването (ob ген), отговорен за типичен фенотип – затлъстяване, захарен диабет, инсулинова резистентност при хомозиготни ob/ob мишки. Малко по-късно е идентифициран човешки хомоложен ген, който в 84% е идентичен с този при мишките. Белтъчният продукт на упоменатия ген е наречен лептин (от гръцката дума „leptos" – слаб) и отразява ролята, която изпълнява този продукт на ob гена (25). Всички по нататъшни изследвания са насочени към установяване ролята на лептина в патофизиологията на затлъстяването при хора и участието му в различни патологични процеси. Плазмените нива на лептина тясно корелират с ИТМ и количеството мастна тъкан (26). Натрупват се данни, че лептинът е важен не само за регулацията на енергийния баланс и приема на храна, но и изпълнява роля на метаболитен и невроендокринен хормон. В циркулацията лептинът играе ролята на сигнален фактор в механизма на обратна връзка и информира главния мозък за количеството мазнини в тялото. Намерена е тясна корелация между количеството лептин в кръвния ток и инсулиновите нива, респ. инсулиновата резистентност. Лептиновите нива спадат успоредно с понижаването на инсулина, а лептиновата резистентност намалява, когато се подобрява чувствителността към инсулин. Лептинът участва също в репродуктивните процеси и нормалното сексуално развитие, взаимодейства с оста хипоталамус-хипофиза-надбъбрек, щитовидната жлеза и растежния хормон, намесва се в хемопоезата и имунната система (3, 27). Естрогените повишават, а андрогените понижават нивата му в циркулацията (28).

Лептин рецепторна mRNA и нейни протеини се експресират в ендометриума. Лептинът регулира растежа на ендометриалните стромални клетки. Той благоприятства растежа и инвазията на ендометриалния карцином, въздействайки върху JAK/STAT (janus kinase-signal transducer and activator of transcription) и Akt сигнални пътища, упражнява и автокринни ефекти (29). Повишените нива на лептин при жените се приемат като високорисков фактор за развитието на ендометриален карцином в редица съвременни клинични проучвания (29, 30).

В проучване в Китай Y. Ma и сътр. (31) откриват сигнификантно по-високи нива на лептин (както и тенденция към по-ниски нива на адипонектин) при 206 жени с ендометриален карцином в сравнение с 310 контроли като връзката на карцинома с тези два адипоцитокина се запазва след изключване на факторите възраст, ИТМ, базални нива на глюкоза, инсулин и липиди (31). Luhn и сътр. (32) намират връзка между нивата на лептин и ендометриалния карцином при жени без употреба на хормонално заместителна терапия след елиминиране влиянието на естрадиола и ИТМ (32). Други автори също съобщават за положителна корелация между нивата на лептин и развитието на ендометриален карцином (33), но в някои проучвания връзката не се запазва при изключване влиянието на теглото (34).

Друг от хормоните на мастната тъкан, имащ отношение към генезата на ендометриалния карцином е хидрофилният протеин ***адипонектин***, притежаващ висока хомоложност с фактора C1q на комплемента (3, 17). Адипонектинът е единственият познат за сега адипоцит-специфичен хормон, който е парадоксално понижен при затлъстяване и нараства с редук-

цията на тегло. Увеличеното количество на мастната тъкан е свързано с намалена секреция на адипонектин поради намалена експресия в нея на гените на този хормон. Адипонектинът повлиява благоприятно глюкозния и липидния метаболизъм и се явява независим протективен фактор за захарен диабет тип 2. Обратно, понижението му в серума води до спадане на HDL-холестерола и повишаване на триглицеридите (35) и се съчетава с повишено производство на про-инфламаторните протеини – интерлевкин-6, TNF, С-реактивен протеин. Проучванията показват, че тези протеини са повишени при жени както с МС, така и с ендометриален карцином (35, 36).

Адипонектинът може да прояви антиканцерогенно действие посредством намаляване на инсулин/IGF-1 и mTOR сигналните пътища чрез активиране на 5'AMP-активираната протеин киназа (AMPK) и антиинфламаторни ефекти чрез инхибиране на усилвателя на леките вериги на нуклеарния фактор Kappa на активираните В-клетки (NF-κB) (37).

Рецептори за адипонектин се експресират в човешкия ендометриум (38). Cong и сътр. демонстрират, че адипонектинът води до супресия на клетъчната пролиферация при човешки клетки от ендометриален карцином, което се обуславя основно от сигнификантното увеличаване на клетъчните популации в G (1)/G (0) – фаза и индукция на апоптоза (39). Предполага се, че адипонектинът упражнява директни антипролиферативни ефекти върху карциномните клетки посредством индукция на арест на клетъчните цикли и последваща апоптоза (39).

Доказано в редица клинични проучвания е, че високите нива на адипонектин са протективни за карцином на ендометриума и връзката се запазва независимо от наличието на други свързани с обезитета рискови фактори (40-42). В проучване случай-контрола в Гърция Petridou и сътр. намират, че при жени под 65-годишна възраст нарастване нивата на адипонектин с 1 SD се асоциира с над 50% редукция на риска от ендометриален карцином [OR: 0,44; 95% CI: 0,24-0,81], дори, когато се изключи влиянието на ИТМ и др. известни рискови фактори (40).

Висфатинът е новооткрит адипоцитокин, секретиран предимно от висцералните адипоцити. Първоначално се изолира като цитокин, стимулиращ матурацията на В-клетъчните прекурсори, поради което получава наименованието пре-В клетъчен колони-стимулиращ фактор (PBEF). Вътреклетъчно висфатин/PBEF функционира като ензим – никотинамид фосфорибосилтрансфераза, който катализира процеса на образуване на никотинамид динуклеотид (NAD). Действайки по този начин води до потискане процеса на клетъчна апоптоза. Функцията му е свързана и с участие в енергийния метаболизъм по време на стрес и имунна активация (43).

Счита се, че висфатинът участва в процеса на формиране на адипоцитите. Свръхекспресията на гена за производство на висфатин в преадипоцитите подпомага тяхната диференциация в зрели адипоцити и стимулира процеса на натрупване на мазнини в клетките. Висфатинът стимулира процеса на поемане на глюкоза от адипоцитите и миоцитите и потиска глюкозното освобождаване от чернодробните клетки. Молекулата му се свързва с инсулиновия рецептор, като афинитетът на свързване на двата хормона (инсулин и висфатин) към рецептора е идентичен, с тази разлика, че плазмените нива на висфатина са поне 10 пъти по-ниски в сравнение с тези на инсулина. Освен това, хранителните фактори повлияват по различен начин секрецията на висфатина в сравнение с тази на инсулина (44, 45).

Редица проучвания доказват наличието на положителна корелация между плазмени нива на висфатин и наличието на затлъстяване (изразена абдоминална мастна тъкан), ЗД тип 2 и доказан синдром на инсулинова резистентност. Серумните нива на висфатина са повишени при пациенти с МС, при които е налице андроиден тип затлъстяване, предиабет или доказан ЗД тип 2, артериална хипертония, атерогенна дислипидемия (45-47). Esteghamati и сътр. намират в допълнение, че повишението на висфатина при пациенти с новооткрит захарен диабет тип 2 няма връзка с обезитета и инсулиновата резистентност и се обуславя главно от базалните нива на глюкозата и триглицеридите (47).

Натрупват се все повече доказателства, че висфатинът играе основна роля в патогенезата на асоциираните с МС карциноми. Така, Nergiz Avcioglu и сътр. (48) в проучване върху 46 жени с ендометриален карцином и 44 здрави контроли намират сигнификантно по-високи нива на висфатина при заболелите ($P<0,001$), които корелират позитивно с възрастта ($P=0,002$, $r = 0,323$), ИТМ ($P = 0,001$, $r = 0,354$), базалния инсулин ($P=0,002$, $r = 0,326$), общия холестерол ($P = 0,006$, $r = 0,285$), триглицеридите ($P < 0,001$, $r = 0,364$) и HOMA-индекса ($P = 0,007$, $r = 0,281$). Серумните нива на висфатин са намерени сигнификантно по-високи при жени с ендометриален карцином в сравнение със здрави контроли и в проучване на Tian и сътр. ($P<0,05$) (22). В универиантни и мутивариантни модели на логистична регресия се доказва положителна връзка между ендометриалния карцином и серумните нива на висфатин,

ИТМ, съотношение талия:ханш, захарен диабет и хипертония (P<0,05). Експресията на висфатин е по-силна в карциномна в сравнение с нормална ендометриална тъкан (P=0,001) като високата експресия при карциномно болните е в сигнификантна положителна връзка със серумните нива на висфатина (P<0,05), авансиралия FIGO стадий (P=0,016) и миометриалната инвазия ≥ $^1/_2$ (P=0,023). Общата преживяемост на жените с ендометриален карцином е сигнификантно по-висока при тези с негативна спрямо тези с позитивна експресия на висфатин (P=0,035) (22).

Всички тези данни правят висфатина потенциален серумен биомаркер и прогностичен фактор, индикатор за висок риск от изява на ендометриален карцином и по-нататъшната му прогресия, което подлежи на целенасочени научно-изследователски разработки.

Заключение

Установена е зависимостта между метаболитния синдром, високия ИТМ, абдоминалното затлъстяване и риска от ендометриален карцином. Ексцесивното образуване на бяла мастна тъкан води до промяна в секрецията на различни адипоцитокини – лептин, адипонектин, висфатин и др., които са обект на интензивни проучвания през последните години. Натрупват се все повече данни, че при затлъстяване и метаболитен синдром адипоцитокините играят важна роля в появата и развитието на ендометриалния карцином при жените. В светлината на факта, че не е разработен неинвазивен диагностичен тест за установяване риска от ендометриален карцином, оценката и проследяването на нивата на адипонектин, лептин, висфатин, паралелно с тези на класическите антропометрични и метаболитни параметри, дава възможност да се обособят нови констелации, характеризиращи потенциален риск от този широко разпространен при женския пол малигнен процес.

References

1. **Alberti KG, Zimmet P, Shaw J.** Metabolic syndrome - a new worldwide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006; 23(5): 469-480.

2. **Орбецова М, Василева Е.** Метаболитен синдром. В „Атерогенни рискови фактори и социално значими съдови заболявания", *издател "Сърце и здраве"*, ред. М. Орбецова; София, 2005; стр.134-159.

3. **Милчева Б, Орбецова М.** Мастната тъкан - ендокринен орган. *Ендокринология* 2004: 2; 64-72

4. The Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic Disease. **Lu Y, Hajifathalian K, Ezzati M, Woodward M, Rimm EB, Danaei G.** Metabolic mediators of the effects of body-mass index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: a pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1.8 million participants. *Lancet 2014*; 383: 970-983.

5. **Vucenik I, Stains JP.** Obesity and cancer risk: evidence, mechanisms, and recommendations. *Ann NY Acad Sci* 2012; 1271; 37-43.

6. **Robinson TN.** Defining obesity in children and adolescents: Clinical approaches. *Crit Rev Food Sci* 1993; 33(4): 313 - 320.

7. **Kaidar-Person O, Bar-Sela G, Person B.** The two major epidemics of the twenty-first century: obesity and cancer. *Obes Surg* 2011; 21: 1792-1797.

8. **Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I.** Endometrial cancer. *Lancet 2005*; 366 (9484): 491-505.

9. Cancer incidence in five continents. In: **D. M. Parkin, S. L. Whelan, J. Ferlay, L. Raymond, and J. Young (eds.),** IARC Scientific. Publication. No. 143, Vol. VII, pp. 1-1240. Lyon, France: *International Agency for Research on Cancer,* 1997.

10. Cancer incidence in Bulgaria 2011, National Oncological Hospital, Bulgarian National Cancer Registry, **Ed. N. Dimitrova, M. Vukov, Z. Valerianova**. Vol. XXII, Pub. Avis BG Ltd., 2013.

11. **Grady D, Ernster V L.** Endometrial Cancer. In: D. Schottenfeld and F. J. Fraumeni (eds.), Cancer Epidemiology and Prevention, pp. 1058-1089. NewYork: *Oxford University Press,* 1996.

12. **Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS.** Obesity, Endogenous Hormones, and Endometrial Cancer Risk. *A Synthetic Review. Cancer Epidemiol Biomarkers* Prev 2012; 11: 1531-1543.

13. **Bergstrom A, Pisani P, Tenet V, Wolk A, Adami H O.** Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. *Int J Cancer* 2001; 91: 421-430.

14. **Sherman ME.** Theories of endometrial carcinogenesis: a multidisciplinary approach. *Mod Pathol 2000*; 13 (3): 295-308.

15. **Folsom AR, Kaye SA, Potter JD, Prineas RJ.** Association of Incident Carcinoma of the Endometrium with Body Weight and Fat Distribution in Older Women. Early Findings of the Iowa Women's Health Study. *Cancer Res* 1989; 49 (23): 6828-6831.

16. **Lindemann K, Vatten LJ, Ellstrøm-Engh M, Eskild A.** Body mass, diabetes and smoking, and endometrial cancer risk: a follow-up study. *British J Cancer* 2008; 98, 1582 - 1585

17. **Ortiz-Mendoza CM, Velasco-Navarro C.** Obesity, a main risk factor for endometrial cancer. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2013; 51 (3): 260-263.

18. **Zhang Y, Liu Z, Yu X, Zhang X, Lü S, Chen X, Lü B.** The association between metabolic abnormality and endometrial cancer: a large case-control study in China. *Gynecol Oncol* 2010; 117(1): 41-46.

19. **Trabert B, Wentzensen N, Felix AS, Yang HP, Sherman ME, Brinton LA.** Metabolic syndrome and risk of endometrial cancer in the United States: a study in the SEER-Medicare linked database. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015; 24(1): 261-267.

20. **Dossus L, Lukanova A, Rinaldi S et al.** Hormonal, metabolic and inflammatory profiles and endometrial cancer risk. Within the EPIC Cohort- A factor analysis. *Am J Epidemiol* 2013; 177 (8): 787-799.

21. **Rosen ED, Spiegelman BM.** Molecular regulation of adipogenesis. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2000; 16: 145-171.

22. **Tian W, Zhu Y, Wang Y, Teng F, Zhang H, Liu G, et al.** Vistafin, a potential biomarker and prognostic factor for endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2013; 129: 505-512.

23. **Paz-Filho G, Lim EL, Wong ML, Licinio J.** Associations between adipokines and obesity-related cancer. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2011; 16: 1634-1650.

24. **Mu N, Zhu Y, Wang Y, Zhang H, Xue F.** Insulin resistance: A significant risk factor of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2012; 125: 751-757.

25. **Zhang Y, R Proenca, M Maffei, et al.** Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-432.

26. **Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, et al.** Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal weight and obese humans. *NEJM* 1996; 334: 292-295.

27. **Flier JS, Maratos-Flier E.** Obesity and the hypothalamus: novel peptides for new pathways. *Cell* 1998; 92: 437-440.

28. **Saad MF, Riad-Gabriel MG, Khan A, Sharma A, Michael R, Jinagouda SD, et al.** Diurnal and ultradian rhythmicity of plasma leptin: effects of gender and adiposity. *J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 453-459*

29. **Sharma D, Saxena NK, Vertino PM, Anania FA.** Leptin promotes the proliferative response and invasiveness in human endometrial cancer cells by activation multiple signal- transduction pathways. *Endocr Relat Cancer 2006*; 13(13): 629-640.

30. **Ashizawa N, Yahata T, Quan J, Adachi S, Yoshihara K, Tanaka K.** Serum leptin-adiponectin ratio and endometrial cancer risk in postmenopausal female subjects. *Gynecol Oncol 2010*; 119: 65-69.

31. **Ma Y, Liu Z, Zhang Y, Lu BJ.** Serum leptin, adiponectin and endometrial cancer risk in Chinese women. *Gynecol Oncol* 2013; 24(4): 336-341.

32. **Luhn P, Dallal CM, Weiss JM, Black A, Huang WY, Lacey JV Jr, et al.** Circulating adipokine levels and endometrial cancer risk in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22: 1304-1312.

33. **Petridou E, Belechri M, Dessypris N, Koukoulomatis P, Diakomanolis E, Spanos E, et al.** Leptin and body mass index in relation to endometrial cancer risk. *Ann Nutr Metab 2002*; 46: 147-151.

34. **Yuan SS, Tsai KB, Chung YF, Chan TF, Yeh YT, Tsai LY, et al.** Aberrant expression and possible involvement of the leptin receptor in endometrial cancer. *Gynecol Oncol 2004*; 92: 769-775.

35. **Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, et al.** Hypoadiponectyinaemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinaemia. *J Clin Endocrinol Metab 2001*; 86: 1930-1935.

36. **Dossus L, Rinaldi S, Becker S, Lukanova A, Tjonneland A, Olsen A, et al.** Obesity, inflammatory markers, and endometrial cancer risk: a prospective case-control study. *Endocrine-Related Cancer* 2010; 17: 1007-1019.

37. **Dalamaga M, Diakopoulos KN, Mantzoros CS.** The role of adiponectin in cancer: a review of current evidence. *Endocr Rev* 2012; 33: 547-594.

38. **Takemura Y, Osuga Y, Yamauchi T, Kobayashi M, Harada M, Hirata T, et al..** Expression of adiponectin receptors and its possible implication in the human endometrium. *Endocrinology 2006,* 147: 3203-10.

39. **Cong L, Gasser J, Zhao J, Yang B, Li F, Zhao AZ.** Human adiponectin inhibits cell growth and induces apoptosis in human endometrial carcinoma cells, HEC-1-A and RL95 2. *Endocr Relat Cancer* 2007; 14: 713-720.

40. **Petridou E, Mantzoros C, Dessypris N, Koukoulomatis P, Addy C, Voulgaris Z, et al.** Plasma adiponectin concentrations in relation to endometrial cancer: a case-control study in Greece. *J Clin Endocrinol Metab 2003*; 88(3): 993-997.

41. **Cust AE, Kaaks R, Friedenreich C, Bonnet F, Laville M, Tjonneland A, et al.** Plasma adiponectin levels and endometrial cancer risk in pre- and postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 255-263.

42. **Dal Maso L, Augustin LS, Karalis A, Talamini R, Franceschi S, Trichopoulos D, et al.** Circulating adiponectin and endometrial cancer risk. *J Clin Endocrinol Metab 2004*; 89: 1160-1163.

43. **Rongvaux A, Shea RJ, Mulks MH, Gigot D, Urbain J, et al.** Pre-B-cell colony-enhancing factor, whose expression is up-regulated in activated lymphocytes, is a nicotinamide phosphoribosyltransferase, a cytosolic enzyme involved in NAD biosynthesis. *Eur J Immunol 2002*; 32: 3225.

44. **Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, Matsuki, et al.** Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science 2005*; 307:426-430.

45. **Koleva DI, Orbetzova MM, Atanassova PK.** Adipose Tissue Hormones and Appetite and Body weight Regulators in Insulin Resistance, *Folia Medica 2013*; 55(1): 25-32.

46. **Chang YH, Chang DM, Lin KC, Shin SJ, Lee YJ.** Visfatin in overweight/obesity, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, metabolic syndrome and cardiovascular diseases: a meta-analysis and systemic review. *Diabetes Metab Res Rev 2011*; 27(6): 515-527.

47. **Esteghamati A, Alamdari A, Zandieh A, Elahi S, Khalilzadeh O, Nakhjavani M, Meysamie A.** Serum visfatin is associated with type 2 diabetes mellitus independent of insulin resistance and obesity. *Diabetes Res Clin Pract 201*1; 91(2): 154-158.

48. **Avcioglu SN, Altinkaya SO, Küçük M, Yüksel H, Omürlü IK, Yanik S.** Visfatin concentrations in patients with endometrial cancer. *Gynecol Endocrinol;* 2014; 7:1-6.

Address for correspondence:

Доц. д-р Екатерина Христова Учикова

Клиника по Акушерство и гинекология
УМБАЛ „Св. Георги“, МУ - Пловдив
бул. „Пещерско шосе“ 66, Пловдив - 4000,
e-mail: euchikova@yahoo.com

Assos. prof. Ekaterina Hristova Uchikova

Clinic of Obstetrics and gynecology
„Sv. Georgy“ University Hospital, MU - Plovdiv
66 „Peshtersko shosse“ Blvd., Plovdiv - 4000
e-mail: euchikova@yahoo.com

Разпространение на артериалната хипертония в българската популация (*актуализирани данни*)

Борисова, Анна-Мария И., Шинков, Александър Д., Влахов, Йордан Д., Даковска, Лилия Н., Тодоров, Тодор Ц.
Трета Клиника по Ендокринология, Университетска болница по Ендокринология, Медицински университет – София

Адрес за кореспонденция

Проф. Анна-Мария Борисова,

Трета Клиника по Ендокринология, Университетска Болница по Ендокринология, Медицински Университет, София, България, Ул. „Здраве“ №2, 1431, София
E-mail: anmarbor@ayhoo.com

Prevalence of arterial hypertension in Bulgarian population *(actual data)*

Borissova, Anna-Maria I., Shinkov, Alexander D., Vlahov Jordan D., Dakovska, Lilia N., Todorov, Todor C.
Third Clinic of Endocrinology, University Hospital of Endocrinology – Medical University, Sofia

Address for correspondence:

Prof. Anna-Maria Borissova,

Third Clinic of Endocrinology, University Hospital of Endocrinology, Medical University - Sofia, Bulgaria
2 Zdrave Str, 1431 - Sofia, Bulgaria
E-mail: anmarbor@yahoo.com

Резюме

Артериалната хипертония (АХ) е един от основните рискови фактори за сърдечносъдови заболявания.

Целта е да се актуализират данните за честотата на АХ сред българската популация - общо, както и според пола, възрастта и местоживеенето.

Материал и методи: В проучването са включени 1050 жени (53,4%) и 917 мъже (46,6%), от ≥ 20 до 80 г., разпределени в три възрастови групи: млада възраст (≥ 20-44 г.) – 895 лица; средна възраст (45-59 г.) – 534 лица; трета възраст (≥ 60-80 г.) – 538 лица. Артериалното налягане е измервано на дясна ръка след 5 мин. покой в седнало положение с живачен манометър според изискванията на European Society of Hypertension Guidelines Committee.

Резултати: Честотата на АХ в българската популация е 38,9% (766/1967), значимо по-често при мъжете – 45,1% (414/917) в сравнение с жените – 33,5% (352/1050), P<0,001. Разпределението на АХ в трите възрастови групи показва значима разлика за младата група (20-44 г.) спрямо третата възрастова група (≥ 60 г.) – 23,8% (182/766) срещу 44,6% (342/766), P<0,001. Във всяка възрастова група ясно се очертава пряката връзка между възрастта и честотата на АХ - при младите лица (20-44 г.) само 20,3% (182/895) имат АХ, а при третата възраст (≥ 60 г.) – 63,6% (342/538), P<0,001. АХ е налице в почти половината от селското население – 49,5% (265/535), докато в големите градове само 1/3 от населението е с АХ 33,5% (323/965), P<0,001. Тук роля играе главно възрастовият състав – в селата превалира население от третата възрастова група, докато в големите градове доминират лицата от младата и средната възрастови групи.

Заключение: Здравните грижи трябва да бъдат насочени основно към мъжете и лицата от третата възрастова група (≥ 60 г.).

Ключови думи: артериална хипертония, пол, възраст, местоживеене

Abstract

Arterial hypertension (AH) is one of the major risk factors for cardiovascular morbidity. The aim of the current study was to gather up-to-date data on the prevalence of AH in the Bulgarian population by gender, age and place of residence.

Materials and methods: A thousand and fifty women (53%) and 917 men (47%), 20 to 80 years of age grouped in three age groups: young (20-44) – 895 subjects; middle-aged (45-59) – 534 subjects and elderly (60-80) - 538 subjects were included. The subjects were further stratified by place of residence – rural or urban. The latter were divided into living in cities or small towns. The arterial blood pressure was measured at the right arm with a mercury sphygmomanometer after a 5-minute rest as advised by the European Society of Hypertension Guidelines Committee.

Results: Arterial hypertension was found in 38,9% (766/1967) of the studied subjects and was significantly more prevalent in the men – 45,1% (414/917) than in the women – 33,5% (352/1050), P<0,001. Almost half of the hypertensive subjects were elderly and less than one fourth – young (44,6% (342/766) vs. 23,8% (182/766), P<0,001). The analysis of the hypertension by age demonstrated a clear dependence of age – 20,3% (182/895) of the young were hypertensive vs. 63,6% (342/538) of the elderly, P<0,001. AH was found in half of the rural population – 49,5% (265/535) and in 33,5% (323/965) of the population in the cities, P<0,001. The age might presumably be a factor for this observation as the rural population is generally older than the urban.

Conclusion: We found higher prevalence of hypertension in the men and the elderly who should be a major target for future prevention and early detection programs.

Keywords: Arterial hypertension, gender, age, place of residence.

Въведение

Разпространението на артериалната хипертония (АХ) глобално е средно 52,9% – от 32,3% в Индия до 77,9% в Южна Африка (1). АХ е един от основните рискови фактори за сърдечно-съдови заболявания (ССЗ). Тя действа както самостоятелно, така и често в съчетание с други рискови фактори - захарен диабет, затлъстяване, метаболитен синдром, тиреоидна дисфункция. От една страна АХ е предиктор за метаболитен синдром – в 58,3% от всички случаи с АХ (2). От друга страна, разпространението на АХ сред диабетиците е значимо по-високо в сравнение с недиабетиците в еутиреоидно състояние (79,6% срещу 39,5%, P<0,001), а честотата на АХ сред болните с хипотиреоидизъм е значимо по-висока в сравнение с недиабетиците в еутиреоидно състояние (53,9% срещу 39,5%, t=2,588, P<0,02 (3). Следователно, АХ съпътства и утежнява другите заболявания, които са сред основните рискови фактори за ССЗ. С напредване на възрастта нараства значимо честотата на всички сърдечно-съдови рискови фактори – АХ, захарен диабет, абдоминално затлъстяване, дислипидемия, които са тясно обвързани помежду си. В наше проучване върху връзката между ендокринните заболявания и сърдечно-съдовия риск установихме значимо по-голяма честота на АХ – 89,2% сред лицата със ССЗ и значимо по-ниска честота при лицата без ССЗ – 42,1%, P<0,001 (4). Цитираните изследвания са правени през 2006-2007 г., а очакванията ни са да има нарастване в честотата на АХ във връзка с прогресивното увеличение в дела на възрастното население и персистиращите социално-икономически фактори, водещи популацията до трайно стресово състояние.

Целта на настоящото проучване е да се актуализират данните за честотата на АХ сред българската популация – общо, както и според пола, възрастта и местоживеенето.

Материали и методи

По данни на Националния статистически институт (НСИ) от 31.12.2011 г. населението на България е 7 364 570 жители – 3 586 571 (48.7%) мъже и 3 777 999 (51,3%) жени (5). Българско Дружество по Ендокринология проведе през януари-февруари 2012 г. трансверзално (cross-sectional)

мултицентрово проучване. Изследваните лица бяха разпределени по пол и възрастови групи според последното преброяване на населението (01-28 февруари 2011 г.). След щателен статистически анализ бяха предварително подбрани регионите за проучване и оптималния репрезентативен брой на изследваните лица от всеки регион. Проучването включва 3450 лица – жени и мъже на възраст ≥ 20-80 г., които са поканени за участие със специално подготвено писмо-обръщение. Всички отзовали се 2032 лица (58,8% от поканените) най-напред се запознаха с характера на изследванията и подписаха Информирано съгласие, което предварително бе разгледано и утвърдено от местната Етична комисия. Участниците попълниха въпросник, който включваше: демографски данни, настоящия им здравен статус, минали заболявания, фамилност с основни хронични заболявания (хипертония, захарен диабет, тиреоидни заболявания, бъбречни заболявания), лечение в миналото и настоящето. Член от изследователския екип извърши измервания при всеки участник – ръст, тегло, обиколка на талия и артериално налягане в седнало положение след минимум 5 минути покой.

Изследваните 2032 лица са от 12 региони на страната – Видин, Дунавци, Монтана, Троян и села; Добрич, Русе, Бяла и прилежащите им села; Сливен, Стара Загора и прилежащите им села; Благоевград, Сандански и прилежащите им села; София. Изследваните лица бяха разпределени по пол, възрастови групи и местоживеене съгласно последното преброяване на населението от 2011 г. (5). От настоящото изследване са изключени лицата, пребиваващи постоянно в Старчески дом поради по-особения режим на живот в тези институции. Същите съображения имат и епидемиологичните проучвания на National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), които обхващат американско само цивилно неинституциализирано население (6).

Включените 1050 жени (53,4%) и 917 мъже (46,6%), на средна възраст 49,30±14,75 г. (≥ 20-80 г.) бяха разпределени в три възрастови групи: млада възраст (≥ 20-44 г.) – 895 лица (45,5%); средна възраст (45-59 г.) – 534 лица (27,1%); трета възраст (≥ 60-80 г.) – 538 лица (27,4%). Изследваното градско и селско население също следваше националното им разпределение съгласно данните на НСИ от 2011 г. (5). Според националните данни 27% е селското население в България и именно този процент бе спазен и в нашето срезово проучване (Табл. 1).

Таблица/Table 1. Разпределение на участниците по пол, възраст и местоживеене./ Distribution of the participants according sex, age and place of residence.

Група/ ***Group***	**Мъже/** ***Males***	**Жени/** ***Females***	**20-44 г./** ***20-44 ys***	**45-59 г./** ***45-59 ys***	**>60 г./** ***>60 ys***	**Голям град/** ***Town***	**Малък град/ Small town**	**Село/ Village**
Брой/ ***Number***	917/1967	1050/1967	895/1967	534/1967	538/1967	965/1967	467/1967	535/1967
Процент/ ***Percent***	46,6%	53,4%	45,5%	27,1%	27,4%	49,1%	23,7%	27,2%

Методология:

Артериалното налягане (АН) е измервано на дясна ръка след 5 мин. покой в седнало положение с живачен манометър според изискванията на European Society of Hypertension Guidelines Committee (7). В посоченото ръководство за високо нормално кръвно налягане са приемани стойности 130-139/80-89 mmHg. Всички лица с АН ≥ 140/90 mmHg са приемани за хипертоници съгласно критериите на JNC-8 Reco-mmendations 2014 (8), както е и според Препоръките на NICE/BHS от 2013 г. (9). Имаха се предвид и критериите на American Diabetes Associ-ation от 2014 г. за диабетици – <140/80 mmHg (10), както и критериите за диабетици без и с хронично бъбречно заболяване (ХБЗ) на KDIGO от 2012 г.: при болни с диабет и ХБЗ, които не са на диализно лечение, с албуминурия <3 mg/mmol прилежащите им се препоръчва АН да бъде под 140/90 mmHg. При болни с диабет и ХБЗ, които не са на диализно лечение, с албуминурия >3 mg/mmol се предлага АН да бъде под 130/80 mmHg (11). Консенсусът на IDF от 2012 г. посочва същата стойност на АН при тип 2 диабетиците, независимо от състоянието на бъбреците – 130/80 mmHg (12).

И в анализите на NHANES за цивилно неинституциализирано население АХ е дефинирана при средно систолно АН 140 mmHg и средно диастолно АН 90 mmHg (6). Трябва специално да се отбележи, че критериите за диагноза на АХ при много възрастни лица са идентични с тези при млади лица – >140/90 mmHg в поне три измервания в различни дни (13).

Според стойностите на измереното АН и данните от интервюто лицата от нашето проучване са разпределени в 2 групи:

1) Лица с нормално АН – нормотоници (НеАХ); 2) Лица с високо нормално АН или прехипертония (ПреАХ); 3) Лица с повишено АН (АХ) – с предварително диагностицирано (известно) повишено АН и на лечение или с новодиагностицирано повишено АН (в настоящото проучване) и без лечение.

Случайте с прехипертония са пренебрежимо малко и са само 11 (0,6%) от изследваните лица. Между двата пола няма значима разлика, както не се долови разлика и във възрастов аспект (вероятно поради малкия брой случаи). Случаите с прехипертония не се разглеждат в изложението.

Статистически анализ на данните: Статистическите обработки са направени със SPSS 13,0. Дескриптивен анализ е направен за определяне на базисните характеристики на изследваната популация. Извършен е описателен анализ с помощта на групировки по един или няколко признака, както и диагностичен анализ за оценка на наличието на статистически значими ефекти чрез проверка на статистически хипотези относно наличие на определена връзка, както и хипотези относно ефекти на променливи, мерени на слаби скали. За оценка на нивото на значимост на определени емпирични характеристики се използват базираните на предположения относно разпределението на тестваните признаци нива. Като гранична стойност за равнището на значимост се приема 0,05, освен ако не е изрично отбелязана друга стойност.

Резултати и обсъждане:

Повишено АН съгласно посочените критерии (≥ 140/90 mmHg) има при 38,9% от българската популация, а 60,5% са нормотониците (Табл. 2).

Разпространението на АХ в САЩ по данни на NHANES от 2010 г. е по-ниско в сравнение с нашите резултати – 29,6% (28,6-30,7) (6), а в Сърбия е малко по-високо от това в България – 42,7%, като разпределението между двата пола е в полза на жените – 53,3% срещу 46,7% при мъжете (14). Румънско популационно проучване от 2010 г., намира също малко по-висока честота на АХ от нашата – 44,9% срещу 38,9%. Разпределението между двата пола е в полза на мъжете (50,2%) в сравнение с жените (41,1%), P<0,001 (15). Може да се обобщи, че в балканските страни честотата на АХ е по-висока и е средно около 38-44% сред популацията. Нашето проучване показа същото разпределението на АХ между двата пола в българската популация, както при румънците – значимо по-висока честота при мъжете 45,1% (414/917) в сравнение с жените 33,5% (352/1050), P<0,001 (Табл. 3).

Таблица 2. Честота на артериалната хипертония в българската популация.

Table 2. Prevalence of arterial hypertension among Bulgarian population.

Показател/ ***Parameter***	**Брой лица/** ***Subject number***	**Процент/** ***Percent***
Хипертония / Hypertension	766	38,9
Прехипертония / Prehypertension	11	0,6
Нормотония / Normotension	1190	60,5
Общо / Total	1967	100%

Подобно разпределение на АХ между двата пола има и в данните на NHANES - жени – 28,6% (95%CI, 27,4-29,7) срещу мъже 30,5% (95% CI, 29,0-30,9) (6). Последните анализи на NHANES показват, че няма прогрес в разпространението на АХ сред американска популация през последната декада, което вероятно се дължи на по-добрия терапевтичен контрол в последните години (16, 17).

С напредване на възрастта нараства честотата на АХ и обратното намалява броят на лицата нормотоници (Табл. 4).

Разпределението на АХ в трите възрастови групи показа значима разлика за младата група (20-44 г.) срещу третата възрастова група (≥ 60 г.) – 23,8% срещу 44,6% (P<0,001). Честотата на АХ вътре във всяка възрастова група ясно очертава пряката връзка между възрастта и честотатата на АХ. Така докато при младите лица (20-44 г.) само 20,3% (182/895) имат АХ, то при третата възраст (≥ 60 г.) честотата на АХ достига 63,6% (342/538), P<0,001.

Прави впечатление, че честотата на АХ при младите българи е 2 пъти по-голяма от тази на младите американци (20,3% срещу 9,8%), докато за средната възраст честотата е твърде близка, а при третата възрастова група в американската популация има по-голяма честота на АХ от българската (71,6% срещу 63,6%)) (6). От този факт трябва да се направи изводът, че в българската популация програмите за превенция трябва да започват от млада възраст и своевременно трябва да се включва адекватно лечение.

Погледнато по-глобално, честотата на АХ отнесена към общия брой изследвани лица (n=1967) е 9,3% сред младите, 12,3% за средната възраст и достига 17,4% сред третата възрастова група и отново е налице значима разлика между младата и третата възрастова група, P<0,001. Всичко това има своята огледално съотношение при нормотониците.

Таблица/Table 3. Честота на АХ и нормотония общо в популацията и отделно при мъже и жени./ Prevalence of hypertension and normotension in total population and separately in males and females.

Артериално налягане/ Blood pressure	Общо/ Total	Жени/ Females	Мъже/ Males
Разпределение на хипертониците между двата пола/ Distribution of subjects with hypertension between two sexes	766/1967 38,9%	352/766 46%*	414/766 54%*
Разпределение на нормотониците между двата пола/ Distribution of subjects with normotension between two sexes	1190/1967 60,5%	694/1190 58,3%	496/1190 41,7%
Честота на АХ в групата жени респ. мъже/ Prevalence of hypertension in the group of females, resp. males	766/1967 38,9%	352/1050 33,5%*	414/917 45,1%*
Честота на нормотонията в групата жени респ. мъже/ Prevalence of normotension in the group of females, resp. males	1190/1967 60,5%	694/1050 66,1%	496/917 54,1%

* ***P<0,001 – жени срещу мъже*** */ * P<0,001 – females vs. males*

Таблица/Table 4. Връзка между АХ и възрастта./Association between arterial hypertension and age.

Артериално налягане/ Blood pression	Общо/ *Total*	20-44 г. 20-44 ys	45-59 г. 45-59 ys	≥ 60 г. ≥ 60 ys
Разпределение на хипертониците между трите възрастови групи/ Distribution of subjects with hypertension between the three age groups	766/1967 38,9%	182/766 23,8%*	242/766 31,6%	342/766 44,6%*
Разпределение на нормотониците между трите възрастови групи/ Distribution of subjects with normotension between the three age groups	1190/1967 60,5%	709/1190 59,6%*	290/1190 24,4%	191/1190 16,1%*
Честота на АХ във всяка възрастова група/ Prevalenve of arterial hypertension in each age group	766/1967 38,9%	182/895 20,3%*	242/534 45,3%	342/538 63,6%*
Честота на нормотония във всяка възрастова група/ Prevalence of normotension in each age group	1190/1967 60,5%	709/895 79,2%*	290/534 54,3%	191/538 35,5%*

P<0,001 – млада възраст (20-44 г.) срещу трета възраст (>60 г.)

**P<0,001 – young age group (20-44 ys) vs. third age group (>60 ys).*

Таблица/Table 5.

Роля на мястото на живеене върху честотата на АХ./Role of place of residence on prevalence of arterial hypertension.

Артериално налягане/ *Blood pressure*	Общо/ Total	Голям град/ Town	Малък град/ Small town	Село/ Village
Разпределение на хипертониците между трите населени места/ Distribution of subjects with hypertension between the three places of residence	766/1967 38,9%	323/766 42,2%*	178/766 23,2%	265/766 34,6%*
Разпределение на нормотониците между трите населени места/ Distribution of subjects with normotension between the three places of residence	1190/1967 60,5%	637/1190 53,5%	287/1190 24,1%	266/1190 22,4%
Честота на АХ във всяко населено място/ Prevalence of arterial hypertension in each place of residence	766/1967 38,9%	323/965 33,5%*	178/467 38,1%	265/535 49,5%*
Честота на нормотонията във всяко населено място/ Prevalence of normotension in each place of residence	1190/1967 60,5%	637/965 66,0%	287/467 61,5%	266/535 49,7%

***P<0,001 голям град срещу село** */ *P<0,001 town vs. village.*

Ролята на фактора местоживеене е разгледана в Таблица 5. Тук влияние оказват особеностите на самото населено място – възрастов състав на населението, стил на живот, стрес, хранене, физическо натоварване.

Налице е значима разлика в честотата на АХ според типа населено място – 42,2% (323/766) в Голям град срещу 34,6% (265/766) в селата, P<0,001. Най-ниска е честотата на АХ в Малък град – 23,2% (178/766), най-вероятно поради по-малкото ниво на стрес и по-спокойния живот в малките градчета. В Големия град стресът е повече, но и най-много хора живеят там и респективно по-голям е техният дял в изследването. Половината от изследваните лица живеят в Големия град и поради това честотата на АХ спрямо общото население остава най-висока там - 16,4% срещу 13,5% в селата и 9% в Малкия град.

Честотата на АХ във всеки тип изследвано селище показва значима разлика между Големия град и селото. Прави впечатление, че АХ е налице в почти половината от селското население - 49,5% (265/535), докато в Големия град само 1/3 от населението е с АХ 33,5% (323/965), P<0,001. Тук роля играе главно възрастовият състав - в селата превалира население от третата възрастова група, докато в Големия град доминират лицата от младата и средната възрастови групи. Допълнителен и много съществен фактор се явява размерът на семейния доход, който е в обратна зависимост с АХ. Сред резултатите на NHANES ясно се очертава тази връзка и разликите са значими – при 100$ среден семеен доход честотата на АХ е 32,8% (95%CI, 30,6-34,9), а при 500$ среден семеен доход – 27,6% (95%CI, 25,1-30,1) (6). Селското население в Румъния има идентична честота на АХ на тази в българските села 49,5%, а градското население - 41,6%, P<0,02 (15). В българската популация в Големите градове честотата на АХ е 33,5%, а в малките градове – 38,1% т.е. честотата е малко по-ниска.

От казаното до тук става ясно, че честотата на АХ зависи от комплекс от фактори, които взаимно си влияят. Решаваща роля играят полът и възрастта. Населеното място има по-второстепенна роля, защото тук има значение основно възрастовият състав на населението и доходите, а далече по-слаб ефект имат стресът и стилът на живот.

Заключение: Здравните грижи трябва да бъдат насочени основно към мъжете и лицата от третата възрастова група (≥ 60 г), където честотата на АХ достига 45,1% сред мъжете респ. 63,6% сред лицата ≥ 60 години.

Книгопис

References

1. **Lloyd-Sherlock P, Beard J, Minicuci N, Ebrahim S, Chatterji S.** Hypertension among older adults in low-amd middle-income countries:prevalence, awareness and control. *Int J of Epidemiology* 2014; 1-13.

2. **Borissova A-M, Kovatcheva R, Shinkov A, Atanassova I, Vukov M, Aslanova N, Vlahov J, Dakovska L.** Prevalence and Features of the Metabolic Syndrome in Unselected Bulgarian Population. *Endocrinologia 2007*; 2: 68-77. **(Борисова А-М, Ковачева Р, Шинков А, Влахов Й, Даковска Л, Вуков М.)** Разпространение и характеристика на метаболитния синдром в неподбрана българска популация. *Ендокринология 2007*; 2: 68-77) *(In Bulgarian).*

3. **Borissova A-M, Shinkov A, Kovatcheva R, Atanassova I, Aslanova N, Vukov M.** Arterial Hypertension Among the Patients with Hypothyroidism and Among the Patients with Diabetes Mellitus Type 2. *Endocrinologia 2009*; 4: 220-228. **(Борисова А-М, Шинков А, Ковачева Р, Атанасова И, Асланова Н, Вуков М.)**. Артериална хипертония при болни с хипотиреоидизъм и при болни със захарен диабет тип 2. *Ендокринология 2009*; 4: 220-228) *(In Bulgarian).*

4. **Borissova A-M, Kovatcheva R, Shinkov A, Atanassova I, Vlahov J, Aslanova N, Dakovska L, Vukov M.** Endocrine Disorders and Cardiovascular Risk. Endocrinologia 2007; 4: 188-202. (Борисова А-М, Ковачева Р, Шинков А, Атанасова И, Влахов Й, Асланова Н, Даковска Л, Вуков М. Ендокринни заболявания и сърдечно-съдов риск. Ендокринология 2007; 4: 188-202) (In Bulgarian).

5. **National Statistical Institute.** 17 National census of the population in Bulgaria, 1-28 February 2011. (http:// censusresults.nsi.bg/Census/Reports/2/2/R1.aspx). *(Национален статистически институт. 17mo Национално преброяване на населението в България, 1-28 февруари 2011 (In Bulgarian).*

6. **Gillespie CD, Hurvitz KA.** Prevalence of Hypertension and Controlled Hypertension - United States, 2007-2010. Center for Disease Control and Prevention. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report, Suppl,* Vol. 62,3. Nov 22, 2013.

7. **European Society of Hypertension Guidelines Committee.** Hypertension 2003; 21:1011.

8. **JNC-8 recommendations.** *JAMA 2014*; 311:507.

9. **McCormack T, Arden C, Bregg A.** Optimizing hypertension treatment. NICE/BHS guideline implementation and audit for best practice. *Br J Cardiol 2013* ;20 (Suppl 1): S1-S16.

10. **American Diabetes Association.** Diab Care 2014; 37 *(Suppl 1):* S14-S80.

11. **KDIGO.** Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease, December 2012.

12. **Clinical Guidelines Task Force.** Global Gudeline for Type 2 Diabetes. *International Diabetes Federation* 2012.

13. **Schoenenberger AW., Schoenenberger-Berzins R, Erne P.** Arterial hypertension in elderly patients. *Cardiovascular Medicine* 2014; 17(3): 76-81.

14. **Lovic D, Stojanov V, Jakovljevi? B, Krotin M, Jurisic V, Djordjevic D, et al.** Prevalence of arterial hypertension in Serbia: PAHIS study. *J Hypertens* 2013; 31(11): 2151-2157.

15. **Dorobantu M, Darabont RO, Badila E, Ghiorghe S.**. Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in Romania: Results of the SEPHAR Study. *Int J of Hypertension* 2010, Article ID970694, 6 pages, doi:10.4061/2010/970694.

16. **CDC.** National Center for Health Statistics. Health, United States 2012: with special feature on emergency care. Hyattsville, MD: *US department of Health and Human Services;*2013.

17. **Yoon S, Burt V, Louis T, Carroll MD.** Hypertension among adults in the United States,2009-2010. NCHS data brief,no 107, Hyattsville, MD: *National Center for Health Statistics;* 2012.

Изследване върху разпространение на затлъстяването в българската популация през 2012 година

Борисова, Анна-Мария И., Шинков, Александър Д., Влахов, Йордан Д., Даковска, Лилия Н., Тодоров, Тодор Ц.
Трета Клиника по Ендокринология, Университетска болница по Ендокринология, Медицински университет – София

Адрес за кореспонденция

Проф. Анна-Мария Борисова,

Трета Клиника по Ендокринология, Университетска Болница по Ендокринология, МУ – София, България, Ул. „Здраве“ №2, 1431, София
E-mail: anmarbor@ayhoo.com

Survey on the Prevalence of Obesity in Bulgarian population in 2012 year

Borissova, Anna-Maria I., Shinkov, Alexander D., Vlahov, Jordan D., Dakovska, Lilia N., Todorov, Todor C.
Third Clinic of Endocrinology, University Hospital of Endocrinology – Medical University, Sofia

Address for correspondence:

Prof. Anna-Maria Borissova,

Third Clinic of Endocrinology, University Hospital of Endocrinology, Medical University-Sofia, Bulgaria
2 Zdrave Str, 1431 - Sofia, Bulgaria
E-mail: anmarbor@yahoo.com

Резюме

Затлъстяването и наднорменото тегло са значим рисков фактор за редица хронични заболявания - диабет, сърдечносъдови заболявания, някои форми на рак (ендометриален, рак на млечната жлеза, дебелото черво), мускулоскелетни заболявания (остеоартрит).

Целта на проучването е да се актуализират данните за разпространение на затлъстяването и наднорменото тегло сред българска популация и да се изследва влиянието на някои фактори – пол, възраст, местоживеене.

Материал: Изследвани са от 12 региони на страната общо 1046 жени (53,4%) и 912 мъже (46,6%); ≥ 20-годишна възраст, разпределени в три възрастови групи: млада възраст (≥ 20-44 г.) – 890 лица (45,5%); средна възраст (45-59 г.) – 533 лица (27,2%); трета възраст (≥ 60-80 г.) – 535 лица (27,3%); и според местоживеенето – 27% селско и 73% градско население. Оценката на теглото на всеки индивид е направена чрез изчисление на Body mass index (BMI) по формулата: тегло (kg)/ръст (m^2). Според дефиницията на СЗО при BMI ≥ 25-29,99 kg/m^2 е налице наднормено тегло, а при BMI ≥ 30,00 kg/m^2- затлъстяване.

Резултати: Затлъстяването е значимо по-често при мъжете [мъже – 38,8% (354/912), срещу жени - 28,3% (296/1046), P<0,001], при лицата от третата възрастова група [>60г. – 39,6% (212/535) срещу 20-44 г. – 26% (231/890), P<0,001), сред селското население [село – 39,3% (210/534) срещу Голям град - 29,3% (281/958), P<0,001].

Заключение: Необходима е промяна в диетичния и двигателен режим на българското население чрез промяна във факторите на околната среда, чрез множество социални промени, подкрепени от подходящи секторни политики в областите здравеопазване, селско стопанство, транспорт, създаване и разпространение на здравословни храни, подобрения в образованието.

Ключови думи: затлъстяване, наднормено тегло, пол, възраст, местоживеене

Abstract

Obesity and overweight are a major risk factor for a number of chronic disorders such as diabetes, cardiovascular diseases, some forms of cancer (endometrial, breast, colonic) and osteoarthritis. The aim of the present study was to get a current picture of the obesity and overweight in the Bulgarian population and to explore the association with some factors – age, gender and place of residence.

Material: A thousand and fourty-six women (53,4%) and 912 men (46,6%), 20 to 80 years of age and grouped in three age groups: young (20-44) – 890 subjects (45,5%); middle-aged (45-59) – 533 subjects (27,2%) and elderly (60-80) – 535 subjects (27,3%) were included. The subjects were further stratified by place of residence - rural (27%) or urban (73%). Body weight and height were measured and body mass index (BMI) was calculated by a standard formula: body weight (kg)/height $(m)^2$. The results were categorized after WHO recommendations: overweight – ≥ 25-29,99 kg/m^2 and obesity - BMI ≥ 30,00 kg/m^2.

Results: Obesity was more prevalent in the males – 38,8% (354/912) vs. 28,3% (296/1046) in the females, P<0,001, in the elderly – 39,6% (212/535) vs. 26% (231/890) in the young age group, P<0,001 and in the rural population – 39,3% (210/534) vs. 29,3% (281/958) in the cities, P<0,001.

Conclusion: Obesity is common in the Bulgarian populations probably associated with insufficient physical activity and high-calorie diet. Appropriate intervention policies are warranted in the areas of public health care, agriculture, transportation in order to improve public awareness and education and to improve the access to healthier foods.

Key words: obesity, overweight, sex, age, place of residence

Въведение

Затлъстяването и наднорменото тегло са значим рисков фактор за редица хронични заболявания – захарен диабет, сърдечно-съдови заболявания, някои форми на рак (ендометриален, рак на млечна жлеза, дебело черво), мускулоскелетни заболявания (остеоартрит). Увеличението на захарния диабет, исхемичната болест на сърцето и рака до голяма степен се дължи на нарастване на затлъстяването и наднорменото тегло сред населението в света. Ежегодно умират около 2,8 млн. лица в целия свят по причина на наднормено тегло и затлъстяване (1). През 2008 г. Световната Здравна Организация (СЗО) отчита удвояване в честотата на затлъстяването спрямо 1980 г. В света се счита, че има около 500 млн. население със затлъстяване и над милиард и половина с наднормено телесно тегло (1). Но така ли е вече днес? Последното глобално проучване на затлъстяването и наднорменото тегло от 188 страни е публикувано през втората половина на 2014 г. (2). За 2010 г. авторите посочват, че затлъстяването и наднорменото тегло стоят в основата на 3,4 млн. смърт в света и водят до 3,9% годишна загуба на живот. Лицата с BMI ≥ 25 kg/m^2 са нарастнали между 1980-2013 г. от 28,8% (95% CI, 28,4-29,3) до 36,9% (95% CI, 36,3-37,4) при мъжете и от 29,8% (95% CI, 29,3-30,2) до 38,0% (95% CI, 37,5-38,5) при жените. В глобалното проучване на актуалните днес данни се посочва още, че има страни, в които затлъстяването засяга вече над 50% от населението (Тонга, Кувейт, Микронезия, Либия, Катар и други), но все пак от 2006 г. се отбелязва бавно намаление на затлъстяването сред възрастни в развитите страни (2).

Причината за затлъстяването е енергийният дисбаланс между повишената консумация на калории и намаления разход на калории. В основата стоят масовата употреба от широки слоеве от населението на евтини нездравословни храни и заседналият начин на живот – автоматизация и компютъризация на работното място, гъста транспортна мрежа, нарастваща урбанизация, някои социални фактори. Затлъстяването е проблем не само в развитите страни, но и в развиващите се страни и особенно в градските райони на страните. Разпространението на наднорменото тегло е удвоено в страните с висок вътрешен продукт и с високо-среден вътрешен продукт в сравнение със страните с нисък и ниско-среден вътрешен продукт. Честотата на затлъстяването е значимо по-висока при жените срещу мъжете, но в страните с висок вътрешен продукт съотношението е еквивалентно (2). За последните 33 г. (1980-2013 г.) броят на лицата със наднормено тегло и затлъстяване е

нарастнал от 857 млн. на 2,1 милиарда през 2013 г. (2) и ние трябва да приемем, че става дума за епидемия. В същото време затлъстяването е предотвратимо. Генералната Асамблея на Обединените нации през м.септември 2011 г. прие политическа Декларация за Превенция и контрол на неинфекциозните заболявания (3). Тази Декларация прокламира намаление на нездравословните диети и физическата неактивност за отделния човек и за популацията. От своя страна и СЗО направи „Глобален план за действие за превенция и контрол на неинфекциозните заболявания 2013-2020 г.“, който трябва да се реализира съвместно с локалните Правителства и Държавни ръководители (1).

През 2006 г. International Association for the Study of Obesity [http://www.iaso.org] са представили данни за България от 1994 г. от проучване върху 1996 лица (25-74 г.) относно разпространение на затлъстяването – 15,3% от мъжете и 20,9% от жените. Тези данни са публикувани заедно с данните на други европейски страни през 2008 г. в цялостен анализ на разпространението на затлъстяването в Европа (4).

Целта на настоящото проучване е да се актуализират данните за разпространението на затлъстяването и наднорменото тегло сред българска популация и да се изследва влиянието на някои фактори – пол, възраст, местоживеене.

Материал и методи

Българско Дружество по Ендокринология проведе през януари-февруари 2012 г. трансверзално (cross-sectional) мултицентрово проучване сред българска популация. Изследваните лица бяха разпределени по пол и възрастови групи според последното преброяване на населението от 1-28 февруари 2011 г. (5). След щателен статистически анализ бяха предварително подбрани регионите за проучване и оптималния репрезентативен брой на изследваните лица от всеки регион по пол и възрастова група. Проучването включва 3450 лица – жени и мъже на възраст ≥ 20-80 г., които са поканени за участие със специално подготвено писмо-обръщение. Всички отзовали се 2032 лица (58,8% от поканените) най-напред се запознаха с характера на изследванията и подписаха Информирано съгласие, което предварително бе разгледано и утвърдено от местната Етична комисия. Участниците попълниха въпросник, който включваше: демографски данни, настоящия им здравен статус, минали заболявания, фамилност с основни хронични заболявания (хипертония, захарен диабет, тиреоидни заболявания, бъбречни заболявания), лечение в миналото и настоящето.

Изследваните 2032 лица са от 12 региони на страната – Видин, Дунавци, Монтана, Троян и прилежащите им села; Добрич, Русе, Бяла и прилежащите им села; Сливен, Стара Загора и прилежащите им села; Благоевград, Сандански и прилежащите им села; София. От настоящото изследване са изключени лицата, пребиваващи постоянно в Старчески дом поради по-особенния режим на живот в тези институции. Включените 1046 жени (53,4%) и 912 мъже (46,6%), ≥ 20-годишна възраст бяха разпределени в три възрастови групи: млада възраст (≥ 20-44 г.) – 890 лица (45,5%); средна възраст (45-59 г.) – 533 лица (27,2%); трета възраст (≥ 60-80 г.) – 535 лица (27,3%). Изследваното градско и селско население също следваше националното им разпределение съгласно данните на НСИ от 2011 г. (3). Според националните данни 27% е селското население в България и именно този процент бе спазен и в нашето срезово проучване (Таблица 1).

Методология

Член от изследователския екип извърши следните измервания при всеки участник - ръст, тегло, респ. изчисляване на BMI, обиколка на талия (>94 cm за мъже и >80 cm за жени са приемани за патологични съгласно критериите на IDF (6), и артериално налягане с живачен манометър на дясна ръка в седнало положение след минимум 5 минути покой (7).

Съществува много прост, лесен и евтин способ за оценка на теглото на всеки индивид – изчисляване на BMI по формулата: тегло (kg)/ ръст (m^2) (8). Според дефиницията на СЗО при BMI ≥ 25-29,99 kg/m^2 е налице наднормено тегло, а при BMI ≥ 30,00 kg/m^2 – затлъстяване.

Статистически анализ на данните

Статистическата обработка е извършена със SPSS 13,0. Дескриптивен анализ е направен за определяне на базисните характеристики на изследваната популация. Извършен е описателен анализ с помощта на групировки по един или няколко признака, както и диагностичен анализ за оценка наличието на статистически значими ефекти чрез проверка на статистически хипотези относно наличие на определена връзка, както и хипотези относно ефекти на променливи, мерени на слаби скали. За оценка нивото на значимост на определени емпирични характеристики се използват базираните на предположения относно разпределението на тестваните признаци нива. Като гранична стойност за равнището на значимост се приема 0,05, освен ако не е изрично отбелязана друга стойност.

Таблица/Table 1. Разпределение на участниците по пол, възраст и местоживеене./ *Distribution of the participants according to sex, age and place of residence*

Група/ ***Group***	**Мъже/** ***Males***	**Жени/** ***Females***	**20-44 ys**	**45-59 ys**	**≥60 ys**	**Голям град** ***Town***	**Малък град/** ***Small town***	**Село/** ***Village***
Брой/ *Number*	912/1958	1046/1958	890/1958	533/1958	535/1958	958/1958	466/1958	534/1958
Процент/ *Procent*	46,6%	53,4%	45,5%	27,2%	27,3%	48,9%	23,8%	27,3%

Таблица/Table 2. Разпространение на BMI (4me степени) сред българска популация/ *Distribution of the studied population according to the BMI (4th grades)*

BMI (kg/m²)	**Брой/*Number***	**%**
<18,5	31	1,58
18,5-24,99	552	28,1
25,0-29.,99	725	37,0
≥ 30	650	33,2
Общо/*Total*	1958	100,0

Резултати и обсъждане:

Съгласно с общоприетата формула е изчислен BMI на всеки участник в проучването (8,9). В Таблица 2 е дадено разпределението на групите лица с нормално тегло, наднормено и поднормено тегло, както и със затлъстяване. В момента в България лицата със затлъстяване са 33,2% от населението, а лицата с наднормено тегло – 37%. Това са двете рискови групи за сърдечно-съдови заболявания, захарен диабет и по тази причина специално внимание в изследването се отделя именно на тях (Табл. 2).

Разпространението на 4me степени на BMI сред италианска възрастна популация към 2010 г. е по-различна от българската. Налице е по-висока честота на поднормено тегло (<18,5 kg/m²) – 3,1% срещу 1,58% в българска, наднорменото тегло (25,0-29,99 kg/m²) е 31,8% срещу 37% в българската, затлъстяването (>30 kg/m²) е 8,9% срещу 33,2% в българската и накрая нормалното тегло (18,5-24,99 kg/m²) е 56,2% срещу 28,1% в българската популация (10). От представените данни се оказва, че в българската популация има 3 пъти пъвече затлъстяване и 2 пъти по-малко лица с нормално тегло в сравнение с италианската популация.

Френски изследователи съобщават също за сравнително ниско разпространение в популацията им на затлъстяване и наднормено тегло, които взети заедно са около 40% (11). Немски изследователи дават по-високи популационни данни за наднормено тегло/затлъстяване – наднормено тегло при 67,1% от мъжете и 53% от жените, а честота на затлъстяване – 23,3% за мъжете и 23,9% за жените (12).

Друга е ситуацията в САЩ. По данни на National Center for Health Statistics, Center for Disease Control and Prevention (13) в периода 2011-2012 г. в САЩ затлъстелите ≥ 20 г. са 35,1% (95%CI, 32,3-38,1) от населението. Докладва се още увеличение на затлъстяването само сред жените ≥ 60 г. (от 31,5% до 38,1%, P<0,006). От тези данни става ясно, че честотата на затлъстяването у нас и в САЩ е твърде близка, но как стои въпросът с половото разпределение в нашата страна. В Таблица 3 е представено разпределението на четирите типа BMI според пола и става ясно, че жените значимо се различават от мъжете във всички тегловни категории (P<0,001). При жените затлъстяването и наднорменото тегло са значимо по-редки в сравнение с мъжете, както и обратното, жените са около два пъти по-често с нормално телесно тегло в сравнение с другия пол (P<0,001).

Съгласно данните от Таблица 3 при 70,2% (1375/1958) от изследваните българи има наднормено тегло или затлъстяване, а в американското изследване този процент е същият – 68,5% (95% CI, 65,2%-71,6%) (13). За разлика от нас, обаче, в американското проучване жените имат значимо почесто затлъстяване в сравнение с мъжете. Примерът, който се дава е с лицата със затлъстяване 3ma степен – 8,3% (95% CI, 6,9-9,8%) за жените срещу 4,4% (95% CI, 2,8-6,8%) за мъжете, P<0,004 (13).

Другият фактор, който играе значима роля върху BMI е възрастта и именно влиянието на този фактор е представен в Таблица 4. С напредване на възрастта нараства и честотата на затлъстяването и наднорменото тегло. Това се наблюдава още в средната възрастова група и леко прогресира в третата възрастова група.

Така, докато в групата на младите (20-44 г.) само при 26% има затлъстяване, то при средната и третата възрастови групи (45-59 г., ≥ 60 г.) затлъстяване е налице в 38,8% респ. 39,6% (P<0,001). Обратна е ситуацията при нормалното тегло. То е налице при 38,4% от младите и, съответно, едва при 20,3% от средната възрастова група и при 19,1% от третата възрастова група (P<0,001). С напредване на възрастта обемът на физическо натоварване намалява, настъпват и неизбежни хормонални промени. Всичко това допринася за

Таблица/Table 3. Роля на пола върху разпространението на затлъстяването и наднорменото тегло в България./ Role of the gender for the prevalence of obesity and overweight in the Bulgarian population

Затлъстяване/*Obesity* (≥30 kg/m²)	**Общо/*Total***	**Жени*/*Females***	**Мъже*/*Males***
Разпределение на затлъстяването между двата пола/ *Distribution of obesity between the genders*	650/1958 33,2%	296/650 45,5%	354/650 54,5%
Честота на затлъстяването при двата пола/ *Prevalence of obesity in the two genders*	650/1958 33,2%	296/1046 28,3%*	354/912 38,8%*
Наднормено тегло/*Overweight* **(25,0-29,99 kg/m²)**			
Разпределение на наднорменото тегло между двата пола/ *Distribution of overweight between the two genders*	725/1958 37,0%	340/725 46,9%	385/725 42,2%
Честота на наднорменото тегло при двата пола/ *Prevalence of overweight in the two genders*	725/1958 37,0%	340/1046 32,5%*	385/912 42,2%*
Нормално тегло/*Normal weight* **(18,5-24,99 kg/m²)**			
Разпределение на нормалното тегло между двата пола/ *Distribution of normal weight between the two genders*	552/1958 28,2%	380/552 68,8%	172/552 31,2%
Честота на нормалното тегло при двата пола/ *Prevalence of normal weight in the two genders*	552/1958 28,2%	380/1046 36,3%*	172/912 18,9%*
Поднормено тегло/*Underweight* **(<18,5kg/m²)**			
Разпределение на поднорменото тегло между двата пола/ Distribution of underweight between the twogenders	31/1958 1,6%	30/31 96,8%	1/31 3,2%
Честота на поднорменото тегло вдвата пола/ Prevalence of underweight in the two genders	31/1958 1,6%	30/1046 2,9%*	1/912 0,1%*

**P<0,001 жени срещу мъже за всички групи / *P<0,001 females vs. males for all age groups*

нарастване честотата на затлъстяването и наднорменото тегло с напредване на възрастта. Обучителни програми свързани със здравословен режим на хранене и достатъчна по обем двигателна активност трябва да бъдат насочени към всички възрастови групи. NHANES също показва тясна връзка между честотата на затлъстяването и напредването на възрастта. Най-висока е честотата в средната възрастова група (40-59 г). В американския анализ за ролята на възрастта върху затлъстяването се забелязва съществено различие с българските данни и то в третата възрастова група (≥ 60 г.). Докато в българската популация не само се задържа, но дори и леко прогресира с напредване на възрастта разпространението на затлъстяването, то при американците се наблюдава спад – 30,3% (95% CI, 26,6-34,4) за младите (20-39 г.), 39,5% (95% CI, 36,1-43,0) за средната възрастова група (40-59 г.) и 35,4% (95% CI, 31,3-39,6) за третата възрастова група (≥ 60г.) (13). Между три-те възрастови групи при американския анализ разликите не са значими за разлика от българските данни, където младата възрастова група показва значимо по-ниска честота на затлъстяване срещу средната и третата възрастови групи, P<0,001. Групата на младите българи (20-44 г.) показва по-ниска честота на затлъстяване срещу аналога си в САЩ 26% (20-44г.). срещу 30,3% (20-39 г.).

Местоживеенето е още един допълнителен фактор, който вероятно също играе роля върху теглото. Изследването на този фактор сред граждани и селяни ни дава следната информация, изложена в Таблица 5. По отношение на наднорменото тегло не се отчита разлика според местоживеенето, но по отношение на затлъстяването разликите между селото и Големия град са значими. Оказва се, че сред селското население затлъстяването е по-често в сравнение с населението от Големите градове (39,3% срещу 29,3%, P<0,001). Обратно, нормално тегло значимо по-често се среща в Големия град (30,7%) в сравнение със селото (23,4%), P<0,001. Този факт може да се обясни с по-възрастното население в селата (затлъстяването нараства с напредване на възрастта), както и с по-лошия подбор на хранителни продукти при по-ограничени-

Таблица/Table 4. Роля на възрастта върху разпространението на затлъстяването и наднорменото тегло в България/ Role of the age for the distribution of obesity and overweight in Bulgaria

Затлъстяване/*Obesity* (≥30 kg/m²)	**Общо/ *Total***	**20-44 г 20-44 y**	**45-59 г 45-59 y**	**≥ 60 г ≥ 60 y**
Разпределение на затлъстяването между трите възрастови групи/ *Distribution of obesity among the three age groups*	650/1958 33,2%	231/650 35,5%	207/650 31,8%	212/650 32,8%
Честота на затлъстяването в трите възрастови групи/ *Prevalence of obesity in each age group*	650/1958 33,2%	231/890 26%*	207/533 38,8%*	212/535 39,6%*
Наднормено тегло/*Overweight* **(25,0-29,99kg/m²)**				
Разпределение на наднорменото тегло между трите възрастови групи/ *Distribution of overweight among the three age groups*	725/1958 37,0%	291/725 40,1%	215/725 29,7%	219/725 30,2%
Честота на наднорменото тегло в трите възрастови групи/ *Prevalence of overweight in each age group*	725/1958 37,0%	291/890 32,7%	215/958 40,3%	212/938 40,9%
Нормално тегло/*Normal weight* **(18,5-24,99 kg/m²)**				
Разпределение на нормалното тегло между трите възрастови групи/ *Distribution of normal weight among the three age groups*	552/1958 28,2%	342/552 62,0%	108/552 19,6%	102/552 18,5%
Честота на нормалното тегло в трите възрастови групи/ *Prevalence of normal weight in each age group*	552/1958 28,2%	342/890 38,4%*	108/958 20,3%*	102/938 19,1%*
Поднормено тегло/*Underweight* **(<18,5kg/m²)**				
Разпределение на поднорменото тегло между трите възрастови групи/ *Distribution of underweight among the three age groups*	31/1958 1,6%	26/31 83,9%	3/31 9,7%	2/31 6,5%
Честота на поднорменото тегло в трите възрастови групи/ *Prevalence of underweight in each age group*	31/1958 1,6%	26/890 2,9%	3/533 0,6%	2/535 0,4%

**P<0,001 млади (20-44 г) срещу другите две възрастови групи (45-59 г, ≥ 60 г)*
**P<0,001 young age group (20-44ys) vs. the other 2 age groups (45-59 ys, ≥ 60 ys)*

те финансови възможности на селското население, което води до дългогодишен нездравословен начин на хранене на населението в селата.

Разбира се, има и други фактори освен проучените в това изследване, например степен на образованост. Френски изследователи съобщават за два пъти по-висока честота на затлъстяване сред по-ниско образовани жени в сравнение с високо образованите. Подобно е съотношението и при образовани и необразовани мъже, което показва универсалността на този фактор (11). В българските села висшистите са 5,8% срещу 4 пъти повече в градовете (24,8%). Със средно образование са съответно 34,5% в селата и 48,7% в градовете (5). Без съмнение и този фактор оказва влияние върху разпространението на затлъстяването преимуществено в селата. Прави впечатление междинното положение на Малките градове. Жителите им имат някои елементи на селата (близки проценти на затлъстяването), но и на големите градове (близки проценти на нормалното тегло). Причината е в голямата пъстрота в състава на населението в тези малки градчета с прихождащи сутрин на работа селяни и с „граждани" прекарващи по-голяма част от свободното си време в селата. Това слага отпечатък върху хранителните им навици, върху двигателната им активност т.е. върху основните фактори, които оказват влияние върху теглото на индивида.

Заключение: Необходима е промяна в диетичния и двигателен режим на българското население чрез промяна във факторите на околната среда, чрез множество социални промени, подкрепени от подходящи секторни политики като здравеопазване, селско стопанство, транспорт, създаване и разпространение на здравословни храни, подобрения в образованието. Това е единственият начин за прекъсване на възходящата спирала в нарастване на затлъстяването, водещо до нарастване не само на сърдечно-съдовите заболявания, но и на редица други хронични заболявания.

Таблица/Table 5. Роля на местоживеенето върху разпространението на затлъстяването и наднорменото тегло в България/ Role of the place of residence on the distribution of obesity and overweight in the Bulgarian population

Затлъстяване/*Obesity* (≥ 30 kg/m²)	**Общо/ *Total***	**Голям град - ГГ/*Town***	**Малък град - МГ/ *Small Town***	**Село/ *Village***
Разпределение на затлъстяването между жителите на трите типа селища/ *Distribution of obesity among the different places of residence*	650/1958 33,2%	281/650 43,2%	159/650 24,5%	210/650 32,3%
Честота на затлъстяването в трите типа селища/ *Prevalence of obesity in each place of residence*	650/1958 33,2%	281/958 29,3%*	159/466 34,1%	210/534 39,3%*
Наднормено тегло/ *Overweight* **(25,0-29,99kg/m²)**				
Разпределение на наднорменото тегло между жителите на трите типа селища/ *Distribution of overweight among the different places of residence*	725/1958 37,0%	367/725 50,6%	162/725 22,3%	196/725 27,0%
Честота на наднорменото тегло в трите типа селища/ *Prevalence of overweight in each place of residence*	725/1958 37,0%	367/958 38,3%	162/466 34,8%	196/534 36,7%
Нормално тегло/ *Normal weight* **(18,5-24,99 kg/m²)**				
Разпределение на нормалното тегло между жителите на трите типа селища/ *Distribution of normal weight among the different places of residence*	552/1958 28,2%	294/552 53,3%	133/552 24,1%	125/552 22,6%
Честота на нормалното тегло в трите типа селища/ *Prevalence of normal weight in each place of residence*	552/1958 28,2%	294/958 30,7%*	133/466 28,5%	125/534 23,4%*
Поднормено тегло/ *Underweight* **(<18,5kg/m²)**				
Разпределение на поднорменото тегло между жителите на трите типа селища/ *Distribution of underweight among the different places of residence*	31/1958 1,6%	16/31 51,6%	12/31 38,7%	3/31 9,7%
Честота на поднорменото тегло в трите типа селища/ *Prevalence of underweight in each place of residence*	31/1958 1,6%	16/958 1,7%	12/466 2,6%	3/534 0,6%

**P<0,001 – голям град срещу село / *P<0,001 – town vs. village*

References

1. **World Health Organization - Global database.** Global Action Plan for Prevention and Control of Noncommunicable Diseases, 2013-2020. (Световна здравна организация - Глобална информационна база. Глобален план за действие за превенция и контрол на неинфекциозните заболявания, 2013-2020 г.)

2. **Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al.** Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in childrenand adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014 30; 384(9945): 766-781.

3. **Organization of the United Nations.** General Assembly of the United Nations. Declaration on Prevention and Control of Noncommunicable Diseases, September 2011. (Организация на Обединените нации. Генералната Асамблея на Обединените нации. *Декларация за Превенция и контрол на неинфекциозните заболявания,септември* 2011 г.).

4. **Berghofer A, Pischon T, Reinhold T, Apovian CM, Sharma AM, Willich SN.** Obesity prevalence from a European perspective: a systematic review. *BMC Public Health* 2008, 8: 200.

5. **National Statistical Institute.** 17 National census of the population in Bulgaria, 1-28 February 2011. (http:// census results. nsi.bg/Census/Reports/2/2/R1.aspx). *(Национален статистически институт. 17mo Национално преброяване на населението в България,* 1-28 февруари 2011 *(In Bulgarian).*

6. **International Diabetes Federation:** The IDF Consensus world wide definition of the metabolic syndrome. June 2005.

7. European Society of Hypertension Guidelines Committee. *Hypertension* 2003; 21:1011.

8. **WHO.** Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series 854. *Geneva: World Health Organization,* 1995.

9. **Keys A, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimura N, Taylor HL.** Indices of relative weight and adiposity. *J Chronic Dis* 1972; 25: 329-343.

10. **Gallus S, Odone A, Lugo A, Bosetti C, Colombo P, Zuccaro P, La Vecchia C.** Overweight and obesity prevalence and determinants in Italy: an update to 2010. *Eur J Nutr 2013;* 52 (2): 677-685.

11. Obesity and the Economics of Prevention: Fit not Fat. Key facts - France, Update 2014. *French survey Enquetesanteet Protection Sociale.* http://www.oecd.org/health/obesity-update.htm.

12. **Mensink GB, Schienkiewitz A, Haftenberger M, Lampert T, Ziese T, Scheidt-Nave C.** Overweight and obesity in Germany: results of the German Health Interview andExamination Survey for Adults (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013; 56(5-6):786-794.

13. **Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM.** Prevalence of Childhood and Adult Obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA 2014*; 311(8): 806-814.

Лекарствено индуцирани тиреоидити при пациенти със злокачествени хемопатии

Нончев, Боян Ив.[1], Горанова-Маринова, Веселина Ст. [2], Павлов, Павел И.[3], Горанов, Стефчо Е.[2], Орбецова, Мария М. [1]

[1.] Клиника по Ендокринология и болести на обмяната,
[2] Клиника по Хематология,
[3] Централна Клинична лаборатория, УМБАЛ „Св. Георги“, МУ – Пловдив

Адрес за кореспонденция

Д-р Боян Нончев,
Клиника по Ендокринология и болести на обмяната,
УМБАЛ „Св. Георги“,
Ул. „Васил Априлов“ №15А, Пловдив – 4000,
e-mail:nonchev_md@abv.bg

Резюме

В онкохематологичната практика за лечение на редица злокачествени хемопатии широко се използват тирозин-киназни инхибитори (ТКИ) и алфа- интерферон (α-IFN). С разширяване приложението на тези препарати, наред с натрупване на доказателства за безспорно добрия им терапевтичен ефект, през последните години нараства и интересът към страничните им действия, включително върху функцията на щитовидната жлеза.

Цел на проучването: Да се проучат параметрите на тиреоидната функция, морфология и автоимунитет при пациенти със злокачествени хемопатии, лекувани с α-IFN и ТКИ от I-ва и II-ра генерация.

Пациенти и методи: В проучването са включени 66 пациента (30 мъже и 36 жени) на средна възраст 53,48±1,67 г. със злокачествени хемопатии. От тях 38 са на лечение с α -IFN и 28 – с ТКИ. Изследвани са тиреостимулиращ хормон (TSH), свободен трийодтиронин (FT_3), свободен тироксин (FT_4), анти тиреоглобулинови антитела (ТАТ), анти тиреопероксидазни антитела (ТПО-Ат), TSH рецепторни антитела (ТРАТ). Проведено е ултразвуково изследване на щитовидна жлеза.

Резултати: Абнормни тиреоидни показатели са установени при общо 22,73% (n=15) от изследваните пациенти – при 23,7% от лекуваните с α-IFN (автоимунни – 21,05%, неавтоимунни – 2,6%) и при 21,4% от лекуваните с ТКИ (автоимунни – 17,9%, неавтоимунни – 3,6%). Нарушения в тиреоидната функция са отчетени при 15,15% (n=10) от случаите: хипотиреоидизъм при 10,6% (n=7), тиреотоксикоза при 4,55% (n=3). Давността на заболяването и продължителността на прилаганото лечение не показват статистически значими различия при пациентите с и без тиреоидни нарушения.

Заключение: Възможните увреждания на щитовидната жлеза трябва да се вземат под внимание в комплексната оценка на пациенти с хематологични злокачествени заболявания и да бъдат проследявани в хода на провежданото лечение с α-IFN и ТКИ. Ранното откриване и адекватното лечение на възникнала тиреоидна дисфункция при тези пациенти е важно с оглед избягване на усложнения, компрометиращи лечението.

Ключови думи: тиреоидна дисфункция, тирозинкиназни инхибиори, алфа интерферон

Въведение

От началото на XXI век в онкохематологичната практика навлезе принципно нов терапевтичен подход, наречен „таргетна терапия“. По същество това е патогенетично лечение, което повлиява прицелно молекули, отговорни за специфичните за онкогенезата процеси на пролиферация, диференциация и клетъчна смърт. Тирозин-киназните инхибитори (ТКИ) представляват модел за таргетно лечение с изключителен успех. Индицирани са за редица заболявания като хронична миелоидна левкемия Ph+, гастроинтестинални стромални тумори, Ph+остра

лимфобластна левкемия, хронична еозинофилна левкемия, медуларен тиреоиден карцином, недребноклетъчен карцином на белия дроб, метастатичен бъбречен карцином. Освен това, в съвременната хематология широко се използва лечението с алфа- интерферон (α-IFN) при пациенти с полицитемия вера, есенциална тромбоцитемия, трихолевкоза, някои неходжкинови лимфоми. С разширяване на приложението на тези препарати, наред с отчитане на добрия им терапевтичен ефект, през последните години нараства и интересът към страничните им действия, включително върху функцията на щитовидната жлеза.

Целта на проучването е да се проучат параметрите на тиреоидната функция, морфология и автоимунитет при пациенти със злокачествени хемопатии, лекувани с α-IFN и ТКИ от I-ва и II-ра генерация.

Пациенти и методи: В проучването са включени 66 пациента (30 мъже и 36 жени) със злокачествени хемопатии (Табл 1.). От тях 38 са на лечение с α-IFN, а 28 – с ТКИ. Изследвани са тиреостимулиращ хормон (TSH), свободен трийодтиронин (FT_3), свободен тироксин (FT_4), анти тиреоглобулинови антитела (ТАТ), анти тиреопероксидазни антитела (ТПО-Ат) (хемилуминесцентен имунен анализ) и TSH рецепторни антитела (TPAT) (ELISA метод). Проведено е ултразвуково изследване на щитовидна жлеза.

Статистически методи: Т-тест на Student при независими извадки, вариационен анализ. За ниво на значимост е прието P<0,05.

Резултати

Абнормни тиреоидни показатели са установени общо при 22,73% (n=15) от изследваните пациенти (Табл. 2). Нарушения в тиреоидната функция са отчетени при 15,15% (n=10) от случаите (Табл. 3). Хипотиреоидизъм (субклиничен и клиничен) е регистриран общо при 10,6% (n=7) от пациентите, а хормонални и/или клинични данни за тиреотоксикоза са установени при 4,55% (n=3).

Давността на заболяването и продължителността на прилаганото лечение не показват статистически значими различия при пациентите си без тиреоидни нарушения (Фиг. 1, Фиг 2). Относително малкият брой единици на наблюдение, включени на този етап в проучването, не позволява коректна оценка на влиянието на прилаганите дозови режими.

Литературните данни за ефект на иматиниб върху тиреоидния хормонален статус при тиреоидектомирани пациенти мотивира допълнително задълбочена оценка на двама от пациентите, при които е проведена тиреоидна резекция. Хронологичното проследяване не наложи увеличение на дозата на заместителното лечение след започване на терапия с *иматиниб* (Табл. 4).

Table 1. Характеристика на изследваните пациенти

Параметри		n	%
Пол	мъже	30	45,5
	жени	36	54,6
	общо	66	100
Възраст (г.)	средна	53,48±1,67	
	обхват	(18-76)	
Тип лечение	α - интерферон	38	57,6%
	иматиниб	25	37,9%
	нилотиниб	1	1,5%
	дазатиниб	2	3,0%
Диагноза			
хронична миелоидна левкемия		32	48,5%
космatоклетъчна левкемия		8	12,1%
есенциална тромбоцитемия		16	24,2%
полицитемия вера		5	7,6%
множествен миелом		1	1,5%
микозис фунгоидес		4	6,1%
Давност на заболяването (мес.)		37,53±3,86	
Продължителност на лечението (мес.)		24,61±3,31	
Обем на щитовидна жлеза (мл)		10,68±0,72	

Обсъждане

Честотата на тиреоидните нарушения в изследваната група е 22,73%. Прегледът на литературата дава неоднозначни данни за честотата и характеристиката на тиреоидните увреждания при болни със злокачествени хемопатии. В проучване на Shinkarkina и сътр. позитивни титри на тиреоидните автоантитела се установяват при 29% от болните с миелопролиферативни заболявания, което авторите приемат като показател за повишена честота на автоимунния тиреоидит при болни с хемопатии (1).

Спектърът на възможните увреждания на щитовидната жлеза в хода и след приложение на интерферон и е широк. Те могат да бъдат класифицирани най-общо като автоимунни и неавтоимунни интерферон-индуцирани тиреоидити (2). В изследване на Iguchi и сътр. авторите установяват повишена честота на тиреоидните автоантитела и хипотиреоидизъм при болни с хематологични заболявания, лекувани с α-IFN и препоръчват тези пациенти да бъдат внимателно проследявани за развитие на автоимунни заболявания (3). Ozet и сътр. регистрират случай на хипертиреоидизъм след продължнително лечение с рекомбинантен α-IFN при пациент с хронична миелолевкоза (4).

В настоящото проучване автоимунни тиреоидни заболявания установяваме при 21,05% от болните, лекувани с α-IFN. Неавтоимунен хипотиреоидизъм е наблюдаван при един пациент (2,6%).

Посочените данни са в подкрепа на препоръката за редовен контрол на тиреоидния функционален и имунологичен статус при този контингент пациенти. Счита се, че повишената честота на тиреоидните увреждания при пациентите, лекувани с α-IFN, се дължи както на имуномодулиращи, така и на директни ефекти на препарата (5).

Взаимовръзката между ТКИ и тиреоидните нарушения е широко обсъждана в последните години. Доказателства за увреждания на щитовидната жлеза, както от експериментални модели, така и от клинични проучвания, съществуват за препаратите *сунитиниб*, *иматиниб*, *сорафениб*, *мотезатиниб*, *нилотиниб*, *дазатиниб* и др., като болшинството анализи за тях са върху малък брой единици на наблюдение (7-12).

Честотата на тиреоидните нарушения след лечение с ТКИ в изследваната от нас група е оценена на 21,4%, като увреждания са главно по типа на автоимунен тиреоидит. Данните от проучванията в това отношение не са еднозначни. В анализ на Dora и сътр. върху 68 пациенти с хронична миелолевкоза, лекувани с *иматиниб*, субклиничен хипотиреоидизъм е установен в 10% от случаите (12).

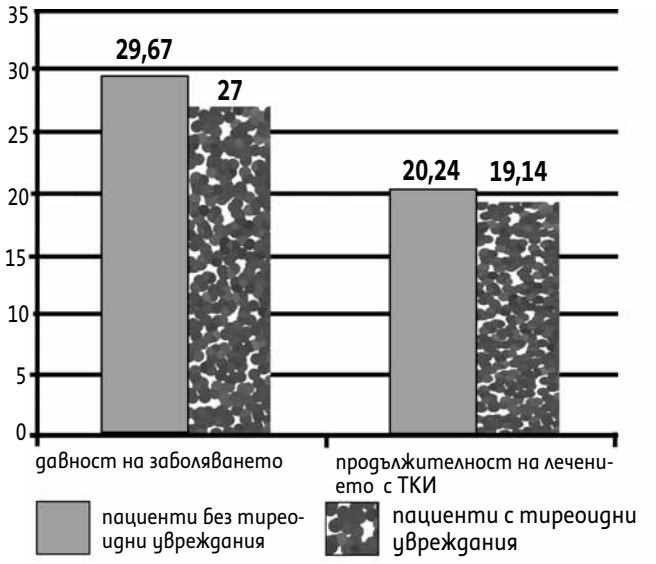
Авторите не установяват корелация между TSH и дозата и продължителността на терапията и приемат, че препаратът няма странични ефекти върху щитовидната жлеза. Първото описание на хипотиреоидизъм вследствие приложение на ТКИ е при болни с медуларен тиреоиден карцином на лечение с иматиниб (8, 9). При 9 от болните, всички понесли тиреоидектомия, е регистриран влошаващ се постоперативен хипотиреоидизъм и нарастване на TSH до 384%, което е наложило увеличение на заместителната доза с левотироксин до 210%. В други анализи тиреоидни нарушения се установяват при 25% от пациентите, лекувани с *иматиниб* (6).

Възможно обяснение за влиянието на ТКИ върху функцията на щитовидната жлеза предлагат Braun и сътр., които в клетъчни култури установяват, че ТКИ потискат частично и дозо-зависимо хипоталамо-хипофизната обратна връзка в регулацията на TSH чрез инхибиране на неговите транспортни протеини. В резултат на това се повишават нивата на TSH и/или нуждите от хормонална заместителна терапия (13). Други автори допускат, че ТКИ променят периферния метаболизъм на тиреоидните хормони; повишават интензивността на конюгирането им в черния дроб; интензивността на дейодирането на T_3 или се осъществява интерференция на *иматиниб* с резорбцията на левотироксин в гастроинтестиналния тракт (1,12).

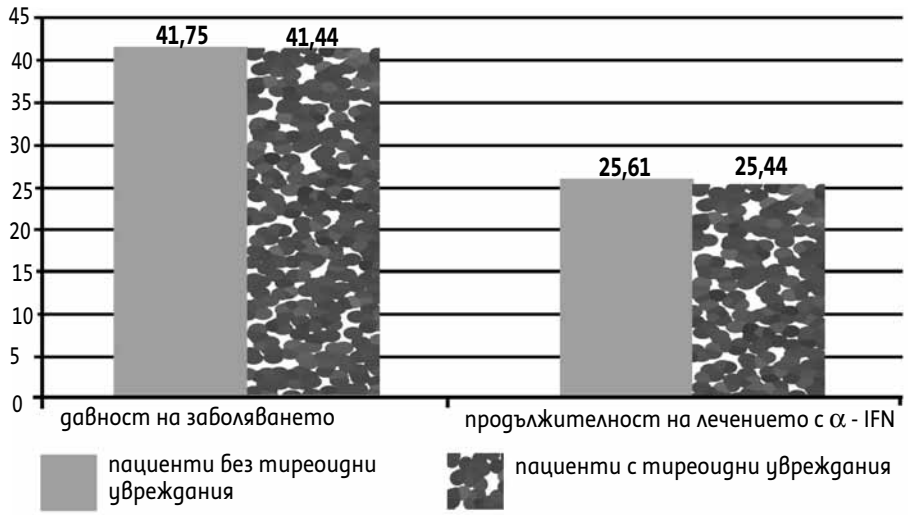
В изследваната от нас група двама пациента бяха с проведена парциална тиреоидна резекция по повод възлести форми на автоимунен тиреоидит. Детайлната оценка на техните показатели не установява необходимост от повишаване на заместителните дози след започване на лечение с иматиниб. Вероятна причина за това е наличието на тиреоидни остатъци с резидуален функционален капацитет.

Прегледът на литературата предоставя оскъдни данни относно тиреоидните нарушения след лечение с ТКИ от втора генерация – *нилотиниб* и *дазатиниб*. В по-горе цитираното проучване на Kim и сътр. 70% от пациентите,

Фигура 1. Продължителност на заболяването и лечението с ТКИ при пациенти с и без тиреоидни увреждания



Фигура 2. Продължителност на заболяването и лечението с α-IFN при пациенти с и без тиреоидни увреждания



лекувани с *дазатиниб*, и 55% от тези, лекувани с *нилотиниб* са развили тиреоидни увреждания. В нашето проучване е включена пациентка, лекувана с *дазатиниб*, при която се установяват ултразвукови данни за високостепенна многовъзлеста гуша и хормонални и клинични белези на тиреотоксикоза след инициране на лечението. Yoshizato и сътр. описват случай на клиничен хипотиреоидизъм при пациент на 76 г., лекуван с *нилотиниб* (13). В нашето проучване попада 1 пациент на лечение с *нилотиниб*, като анализът на данните не установява тиреоидни нарушения след инициране на лечението.

В заключение, възможните увреждания на щитовидната жлеза трябва винаги да се вземат под внимание в комплексната оценка на пациентите с хематологични злокачествени заболявания. През последните години прогнозата при тези пациенти е значително подобрена. С разширяване приложението на ТКИ и α-IFN при злокачествените хемопатии се натрупват много наблюдения и вече е общоприет факт, че засягането на щитовидната жлеза е чест страничен ефект на тази специфична терапия. Въпреки това, до момента няма ясно дефинирани указания за клинико-терапевтичен подход при настъпване на тиреоидни усложнения и поведението на лекуващите екипи се базира преди всичко на индивидуална преценка. На практика, появата на тиреоидна дисфункция нерядко е повод за намаляване дозата или преустановяване на лечението с тези медикаменти, с което се компрометира ефектът им върху основното заболяване. Резултатите от проучванията мотивират допълнителни изследвания на тиреоидната функция при описания контингент болни с цел уточняване на специфичното влияние на факторите – препарат и заболяване върху щитовидната жлеза. Това ще помогне да се индивидуализира рискът от тиреоидна дисфункция при изучаваните групи заболявания, както и да се изготви алгоритъм за проследяване и поведение при случаите на тиреоидни отклонения. Ранното установяване и адекватното лечение на тиреоидната дисфункция при тези пациенти е важно с оглед избягване на усложнения компрометиращи лечението.

Проучването е финансирано от фонд научни изследвания към МОН и МУ – Пловдив

Таблица 2. Стойности на тиреоидните показатели при пациенти със злокачествени хемопатии, лекувани с α-IFN и ТКИ.

Параметри	Пациенти лекувани с α-IFN	Пациенти лекувани с ТКИ
TSH (0,34 - 5,5 mUI/L)	3,16±1,36	2,39±0,40
FT_4 (7,85 - 14,40 pmol/L)	11,00±0,45	11,50±2,07
FT_3 (3,60 - 6,0 pmol/L)	4,84±0,07	4,83±0,65
ТАТ позитивни (n)	5	3
ТПО-Ат позитивни (n)	8	5
ТРАТ позитивни (n)	2	0
Обем на щитовидната жлеза (мл)	10,29±0,97	11,20±1,16
Тиреоидни нарушения (n/%)		
Автоимунни	8 (21,05%)	5 (17,9%)
Неавтоимунни	1 (2,6%)	1 (3,6%)
Общо	9 (23,7%)	6 (21,4%)

Таблица 3. Тиреоидна функция при изследваните пациенти

Тиреоидна функция	Пациенти лекувани с α-IFN	Пациенти лекувани с ТКИ	Общо
Хипотиреоидизъм (n)			
Суб-клиничен	2	2	4
Клиничен	2	1	3
Тиреотоксикоза (n)			
Суб-клинична	1	0	1
Клинична	1	1	2
Еутиреоидно състояние (n)	32	24	66

Таблица 4.

Хормонални, имунологични и ехографски показатели при двама пациенти лекувани с ТКИ, след понесена тиреоидна резекция.

Параметри	Пациент 1	Пациент 2
TSH (н. 0,34 – 5,5 mUI/L)	2,80	4,43
FT_4 (н. 7,85 – 14,40 pmol/L)	9,62	13,10
FT_3 (н. 3,60 – 6,0 pmol/L)	4,08	3,85
ТАТ (н. 0 – 4 IU/mL)	1,9	0,3
ТПО-Ат (н. 0 – 9 IU/mL)	52	28
ТРАТ (н. 0,0 – 1,5 U/L)	1,0	1,1
Клинична диагноза	Възлеста гуша, автоимунен тиреоидит	Възлеста гуша, автоимунен тиреоидит
Обем на остатъчната тъкан	3,54 ml	3,35 ml
Доза на левотироксин преди лечение с иматиниб	50 μg	75 μg
Доза на левотироксин след инициране на лечение с иматиниб	50 μg	75 μg

Therapy Induced Thyreoidites in Patients with Hematological Malignancies

Nonchev, Boyan Iv.[1], Goranova-Marinova, Vesselina St. [2] Pavlov, Pavel I.[3], Goranov, Stefcho E.[2], Orbetzova, Maria M.[1]

[1] - Clinic of Endocrinology and metabolic diseases;
[2] - Clinic of Haematology;
[3] - Central Clinical Laboratory;
„Sv. Georgy" University Hospital, Medical University, Plovdiv

Address for correspondence:
Dr Boyan Nonchev,
Clinic of Endocrinology and metabolic diseases,
„Sv. Georgy" University Hospital,
15A „Vassil Aprilov" Str., 4000 Plovdiv
e-mail: nonchev_md@abv.bg

Abstract

For patients with a large number of hematological malignancies, alfa-interferons (α-IFNs) and thyrosine kinase inhibitors (TKIs) are widely used therapeutic options in oncohaematological clinical practice. With the increase in the use of these drugs in recent years, in parallel with the growing evidence for irrefutable therapeutic efficacy, there is increased interest in their side effects, including impairment of the thyroid gland.

Aim of the study: To analyse the parameters of thyroid function, morphology and autoimmunity in patients with hematological malignancies treated with α-IFNs and TKIs I-st and II-nd generation.

Patients and methods: The study was composed of 66 patients with hematological malignancies (30 males and 36 females), mean age 53,48±1,67 years. Thirty-eight were treated with c α-IFN and 28 with TKIs. Levels of thyroid stimulating hormone (TSH), free triiodothyronine (FT_3), free thyroxin (FT_4), anti thyroglobulin antibodies (TgAB), and anti thyroid peroxidase antibodies (TPO-AB), TSH receptor antibodies (TRAB) (ELISA method) were measured. Ultrasound examination of the thyroid gland was performed.

Results: Abnormal thyroid tests were found in 22,73% (n=15) of the patients – 23,7% in the α-IFN group (autoimmune in 21,05%, non-autoimmune in 2,6%), and 21,4% in the TKI group (autoimmune in 17,9%, non-autoimmune in 3,6%). Thyroid function disorders were registered in 15,15% (n=10): hypothyroidism in 10,6% (n=7), thyrotoxicosis in 4,55% (n=3). The duration of the main hematological disease and the continuance of treatment did not show significant differences between patients with and without thyroid dysfunction.

Conclusion: The possible thyroid impairment must be taken into account in the complex assessment of patients with hematological malignancies and should be monitored in the course of ongoing treatment with α-IFNs and TKIs. Early diagnosis and adequate treatment of thyroid dysfunction are important in order not to compromise the treatment of the main disease.

Key words: thyroid dysfunction, thyrosine kinase inhibitors, alfa-interferon

Introduction

„Target Therapy" has been used in oncohematological malignancies since the beginning of the 21st century. This is a new approach which is a pathogenetic therapy aiming molecules responsible for specific oncogenic processes like malignant proliferation, differentiation and apoptosis. Thyrosine-kinase inhibitors (TKIs) are a paradigm for target therapy with outstanding therapeutic efficacy. They are indicated in a number of malignancies such as chronic myeloid leukemia Ph+, gastro-intestinal stromal tumors, acute lymphoblastic leukemia Ph+, chronic eosinophilic leukemia, medullar thyroid carcinoma, non-small cell carcinoma of lungs, metastatic renal carcinoma, etc. In a large number of hematological neoplasms, alfa-interferon (α-IFN) is a standard-of-care. In recent years these drugs have proven their therapeutic efficacy, but there is growing evidence for thyroid toxicity as a side effect.

The aim of the study was to analyse the parame-

ters of thyroid function, morphology and autoimmunity in patients with hematological malignancies treated with α-IFNs and TKIs I-st and II-nd generation.

Patients and methods:

Sixty-six patients with hematological malignancies were studied, 30 males and 36 females, mean age 53,48±1,67 years. Thirty-eight were treated with c α-IFNs and 28 with levels of thyroid stimulating hormone (TSH), free triiodothyronine (FT_3), free thyroxin (FT_4), anti thyroglobulin antibodies (TgAB), and anti thyroid peroxidase antibodies (TPO-AB) (haemiluminescent immune analysis), TSH receptor antibodies (TRAB) (ELISA method) were measured. Ultrasound examination of the thyroid gland was performed.

Statistical methods: Independent samples Student's T-test, variation analysis. Statistical significance was accepted at P<0,05.

Results

Abnormal parameters of thyroid function were found in 22,73% (n=15) of the patients with hematological malignancies (Table 2). Thyroid dysfunction was found in 15,15% (n=10) of the cases (Table 3). Hypothyroidism (subclinical and clinically manifested) was diagnosed in 10,6% (n=7). Hormonal and/or clinical data of thyrotoxicosis were found in 4,55% (n=3). The duration of the main hematological disease and the continuance of treatment did not show significant differences between patients with and without thyroid dysfunction (Fig. 1, Fig. 2). The small number of patients did not allow the correct assessment of the influence of the dose regimen.

Literature data of the effect of Imatinib on thyroid hormonal state in patients having undergone thyroidectomy motivated a detailed assessment of two patients

Figure 1. Duration of disease and duration of therapy in patients with and without thyroid dysfunction, treated with TKIs.

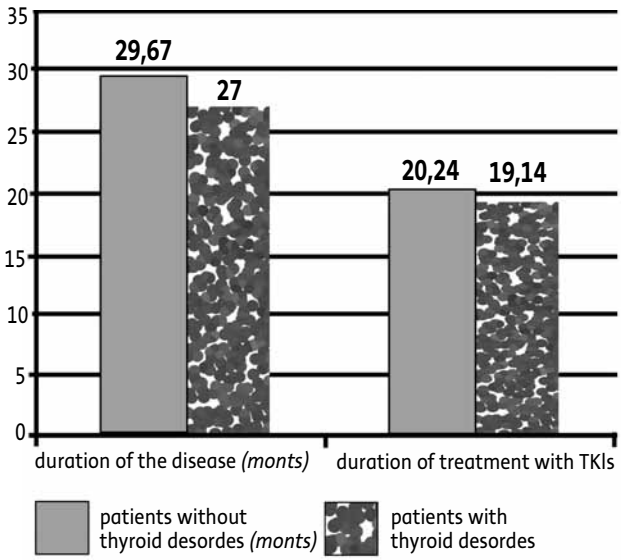


Table 1. Patient's characteristics

Variables		n	%
Sex	males	30	45,5
	females	36	54,6
	total	66	100
Age (ys)	mean	53,48±1,67	
	range	(18-76)	
Therapy	α - interferon	38	57,6%
	Imatinib	25	37,9%
	Nilotinib	1	1,5%
	Dasatinib	2	3,0%
Diagnosis			
Chronic myeloid leukemia		32	48,5%
Hairy cell leukemia		8	12,1%
Essential thrombocytemia		16	24,2%
Polycytemia vera		5	7,6%
Multiple myeloma		1	1,5%
Mycosis fungoides		4	6,1%
Disease duration (months)		37,53±3,86	
Duration of therapy (months)		24,61±3,31	
Thyroid gland volume (mL)		10,68±0,72	

with thyroid resection. During their follow-up, no need for an increase in the dose of the replacement therapy was found after the initiation of Imatinib (Table 4).

Discussion

The incidence of thyroid disorders in the studied group was 22,73%. Literature data are controversial concerning the incidence and characteristics of thyroid complications in patients with hematological malignancies. In a study by Shinkarkina et al, thyroid antibodies are found in 29% of patients with myeloproliferative neoplasms, discussed by the authors as an increased incidence of autoimmune thyroiditis in this population (1).

The spectrum of possible thyroid complications in the course of treatment and after therapy is quite large. They can be divided into „autoimmune" and „non-autoimmune" interferon-induced thyroiditis (2). An analysis by Iguchi et al. reports an increased incidence of thyroid antibodies and hypothyroidism in patients with hematological diseases treated with α-IFNs. The authors recommend careful monitoring for autoimmune disorders (3). Ozet et al. present a case of hyperthyroidism after continuous therapy with recombinant α-IFN in a patient with chronic myeloid leukemia (CML) (4).

Autoimmune thyroid disorders were found in 21,05% of our cohort of patients on α-IFNs. Non-autoimmune hypothyroidism was found in one (2,6%). These data support the recommendation of regular monitoring of the functional and immune state of the thyroid gland in such patients. It is proposed that theincreased incidence of thyroid complications in patients on α-IFNs is a result of both immune modulating mechanisms and direct effects of the drug (5).

Table 2. Thyroid parameters in patients with hematological malignancies treated with α-IFNs and TKIs.

Variables	Patients on α-IFNs	Patients on TKIs
TSH (0,34 - 5,5 mUI/L)	3,16±1,36	2,39±0,40
FT_4 (7,85 - 14,40 pmol/L)	11,00±0,45	11,50±2,07
FT_3 (3,60 - 6,0 pmol/L)	4,84±0,07	4,83±0,65
TgAB positive (n)	5	3
TPO-AB positive (n)	8	5
TRAB positive (n)	2	0
Thyroid gland volume (mL)	10,29±0,97	11,20±1,16
Thyroid dysfunction (n/%)		
Autoimmune	8 (21,05%)	5 (17,9%)
Non-autoimmune	1 (2,6%)	1 (3,6%)
Total	9 (23,7%)	6 (21,4%)

Table 3. Thyroid function in the studied groups.

Thyroid function	Patients on α-IFNs	Patients on TKIs	Total
Hypothyroidism (n)			
Subclinical	2	2	4
Clinical	2	1	3
Thyrotoxicosis (n)			
Subclinical	1	0	1
Clinical	1	1	2
Euthyroid state (n)	32	24	66

Table 4. Hormonal, immunological and ultrasonographic data in two patients on TKIs therapy, who have undergone thyroid resection.

Variables	Patient 1	Patient 2
TSH (н. 0,34 - 5,5 mUI/L)	2,80	4,43
FT_4 (н. 7,85 - 14,40 pmol/L)	9,62	13,10
FT_3 (н. 3,60 - 6,0 pmol/L)	4,08	3,85
TgAB (н. 0 - 4 IU/mL)	1,9	0,3
TPO-AB (н,0 - 9 IU/mL)	52	28
TRAB (н. 0,0 - 1,5 U/L)	1,0	1,1
Thyroid disorder	Nodular goiter, autoimmune thyroiditis	Nodular goiter, autoimmune thyroiditis
Residual thyroid tissue volume	3,54 ml	3,35 ml
Levothyroxine dose before TKIs	50 μg	75 μg
Levothyroxine dose after TKIs	50 μg	75 μg

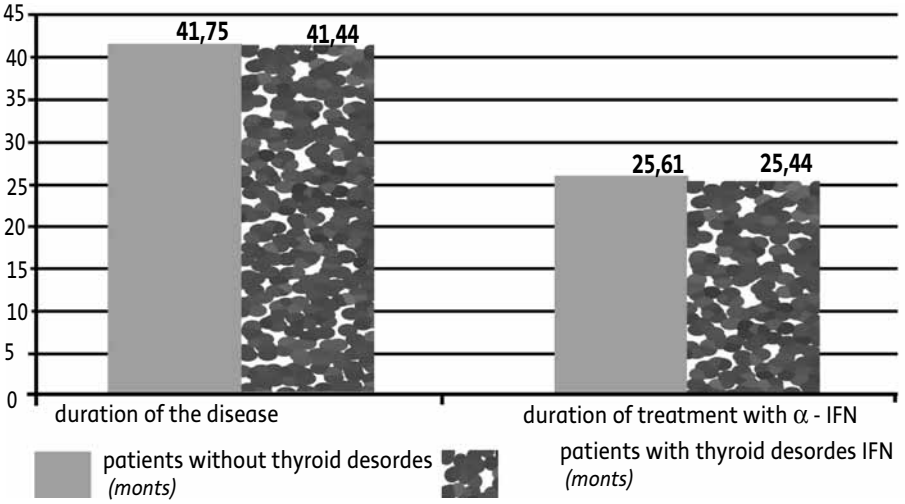
The relationship between TKIs and thyroid dysfunction has been extensively discussed in recent years. There are data for thyroid complications in both experimental and clinical settings for Sunitinib, Imatinib, Sorafenib, Motezatinib, Nilotinib, Dasatinib, etc. Unfortunately most of the studies have been performed on a small number of patients (7-12).

The incidence of thyroid dysfunction after the TKIs therapy in our CML patients was 21,4%, and the disorders are mainly of the type autoimmune thyroiditis. Literature data are not consonant. Dora et al. analysed 68 patients with CML, treated with Imatinib. Subclinical hypothyroidism was found in 10% (12). The authors did not find any correlation between TSH, dose regimen and the duration of the therapy. They conclude that Imatinib does not impair thyroid gland function. The first report of hypothyroidism after TKIs therapy is in patients with medullar thyroid carcinoma, treated with Imatinib (8, 9). In 9 patients, each post thyroidectomy, a worsening postoperative hypothyroidism was registered and an increase of TSH up to 384%, which resulted in higher requirement for replacement therapy with levothyroxine up to 210%. Other studies report thyroid complications in 25% patients on Imatinib therapy (6).

A possible explanation of the effect of TKIs on the function of thyroid gland is proposed by Braun D et al., who find in cell cultures that TKIs inhibit, partially by a dose-dependent mechanism hypothalamic-pituitary, reverse regulation of TSH by inhibition of its transport proteins. This results in high levels of TSH and/or requirements of hormonal replacement therapy (13). Other authors suggest that TKIs affect the peripheral metabolism of thyroid hormones, intensify their conjugation in liver and enhance the deiodinationintensity of T_3. It is suggested that Imatinib also interferes with the resorption of Levothyroxine in the gastro-intestinal tract (1,12).

In our cohort two patients had undergone partial thyroid resection because of nodular forms of autoimmune thyroiditis. The detailed assessment of their thyroid hormonal parameters showed no need for higher doses of replacement therapy on therapy with Imatinib. A possible explanation is the presence of thyroid tissue with a residual functional capacity.

Figure 2. Duration of disease and duration of therapy in patients with and without thyroid dysfunction, treated with α-IFN.



The review of the literature shows a few analyses of thyroid function after therapy with second generation TKIs - Nilotinib and Dasatinib. In the study of Kim et al., 70% of patients on Dastinib and 55% of patients on Nilotinib manifested thyroid disorders. We presented a patient on therapy with Dasatinib with ultrasound finding for a high-grade multinodular goiter, hormonal and clinical data of thyrotoxicosis after the initiation of TKIs. Yoshizato et al. report a case of clinically manifested hypothyroidism in a 76 year old patient, treated with Nilotinib (13).

In conclusion, possible thyroid toxicity must be considered in the complex assessment and choice of therapy in patients with hematological malignancies. In the last decade the prognosis of these patients is greatly improved. The widespread use of TKIs and interferon in hematological malignancies has generated a large amount of data and it is well recognized that thyroid gland dysfunction is a common side effect of these agents. Though there are no clear recommendations for monitoring and treatment in cases with thyroid complications, the management is based mainly on the personal experience of the physicians. Usually, the manifestation of thyroid dysfunction results in a decrease of the dose which compromises the therapeutic outcome. The results of the clinical trials motivate purposeful assessment of the thyroid function in these patient populations in order to define the specific effect of the agent and the basic disease of the thyroid gland. This will individualize the risk of thyroid complications and provide recommendations for their management. Early diagnosis and prompt treatment of thyroid dysfunction are important in order not to compromise the treatment of the main disease.

The study was funded by Ministry of Education and Medical University - Plovdiv.

References

1. **Shinkarkina AP, Vinogradova IuE, Vinogradov DL, Poverennyî AM.** Autoantibodies to the thyroid gland in hemoblastoses and cytopenias. *Ter Arkh* 2003; 75(2): 62-65.
2. **Mandac JC1, Chaudhry S, Sherman KE, Tomer Y.** The clinical and physiological spectrum of interferon-alpha induced thyroiditis: toward a new classification. *Hepatology* 2006; 43(4): 661-672.
3. **Iguchi T, Nishimaki J, Kawakubo K, Shimamoto T, Iwase O, Suzuki A, et al.** Autoimmune phenomena during interferon-alpha therapy for hematopoietic disorders. *Gan To Kagaku Ryoho* 2003; 30(12): 1911-1916.
4. **Ozet A, Ozet G, Caliskaner Z, Kömürcü S, Oztürk B.** Development of hyperthyroidism during long term interferon therapy in a patient with chronic myelogenous leukemia: case report. *Endocr J* 1997; 44(5): 715-717.
5. **Tomer Y, Menconi F.** Interferon induced thyroiditis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23(6): 703-712.
6. **Kim TD, Schwarz M, Nogai H, Grille P, Westermann J, Plöckinger U, et al.** Thyroid dysfunction caused by second-generation tyrosine kinase inhibitors in Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia. *Thyroid 2010*; 20(11): 1209-1214.
7. **Abdel-Rahman O1, Fouad M.** Risk of thyroid dysfunction in patients with solid tumors treated with VEGF receptor tyrosine kinase inhibitors: a critical literature review and meta analysis. *Expert Rev Anticancer Ther* 2014; 14(9): 1063-1073.
8. **de Groot JW, Zonnenberg BA, Plukker JT, van Der Graaf WT, Links TP.** Imatinib induces hypothyroidism in patients receiving levothyroxine. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 78(4): 433-438.
9. **de Groot JW, Zonnenberg BA, van Ufford-Mannesse PQ, de Vries MM, Links TP, Lips CJ, Voest EE.** A phase II trial of imatinib therapy for metastatic medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(9):3466-3469.
10. **Tamaskar I, Bukowski R, Elson P, Ioachimescu AG, Wood L, Dreicer R, et al.** Thyroid function test abnormalities in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sorafenib. *Ann Oncol 2008;* 19(2): 265-268.
11. **Sherman SI, Wirth LJ, Droz JP, Hofmann M, Bastholt L, Martins RG, et al.** Motesanib diphosphate in progressive differentiated thyroid cancer. *N Engl J Med* 2008 3; 359(1): 31-42.
12. **Dora JM, Leie MA, Netto B, Fogliatto LM, Silla L, Torres F.** Lack of imatinib-induced thyroid dysfunction in a cohort of non-thyroidectomized patients. *Eur J Endocrinol* 2008; 158(5):771-772.
13. **Braun D, Kim TD, le Coutre P, Köhrle J, Hershman JM, Schweizer U.** Thyrosine kinase inhibitors non-competitively inhibit MCT-8-mediated iodothyronine transport. *J Clin Endocrin Metab* 2012; 97(1): E100-105.
14. **Yoshizato T1, Nannya Y, Yoshiki Y, Nakamura F, Imai Y, Ichikawa M, Kurokawa M.** Nilotinib-induced hypothyroidism in a patient with chronic myeloid leukemia. *Int J Hematol* 2011; 93(3):400-402.

Резултати от лечението на доброкачествени солидни възли на щитовидната жлеза с високо-интензивен фокусиран ултразвук под ехографски контрол – *3-месечно проследяване*

Ковачева, Русанка Д.[1], Влахов, Йордан Д.[1], Стойнов, Юлиан И.[2], Шинков, Александър Д.[1], Иванова, Радина С.[3], Залетел, Катя [4].

[1] Клиника по Тиреоидни и Метаболитни костни заболявания, Клиничен Център по Ендокринология, Медицински Университет, София

[2] Клиника по Ендокринна Хирургия, Клиничен Център по Ендокринология, МУ, София

[3] Патоморфологична лаборатория, Клиничен Център по Ендокринология, МУ, София

[4] Клиника по Нуклеарна Медицина, Университетски Медицински Център, Любляна, Словения

Address for correspondence:

Доц. Русанка Ковачева,

Клиничен Център по Ендокринология, МУ, София,
Клиника по Тиреоидни и Метаболитни костни заболявания,
УСБАЛЕ „Акад. Ив. Пенчев", Ул. „Здраве" № 2, София 1431, България
E-mail: roussanka_kov@yahoo.com

Results of Ultrasound-guided High-intensity Focused Ultrasound Treatment of Benign Solid Thyroid Nodules – *3 months of follow-up*

Kovatcheva, Roussanka D.[1], Vlahov, Jordan D.[1], Stoinov, Julian I.[2], Shinkov, Alexander D.[1], Ivanova, Radina S.[3], Zaletel, Katja [4].

[1] Department of Thyroid and Metabolic Bone Disorders, Clinical Center of Endocrinology, MU, Sofia

[2] Department of Endocrine Surgery, Clinical Center of Endocrinology, Medical University, Sofia

[3] Department of Pathology, Clinical Center of Endocrinology, Medical University, Sofia

[4] Department of Nuclear Medicine, University Medical Centre, Ljubljana, Slovenia

Address for correspondence:

Roussanka Kovatcheva, MD, PhD

Department of Thyroid and Metabolic Bone Disorders,
University Hospital of Endocrinology, Medical University Sofia 2, Zdrave Street, 1431 Sofia, Bulgaria
E-mail: roussanka_kov@yahoo.com

Резюме

Цел: Основна цел на проучването е оценка на ранния ефект и безопасност при лечение с високо-интензивен фокусиран ултразвук (ВИФУ) под ехографски контрол (ЕК) на нефункциониращи доброкачествени възли на щитовидната жлеза.

Материал и методи: При 20 еутиреоидни пациенти (средна възраст 44,5 г.) с единичен или доминиращ, ехографски солиден възел на щитовидната жлеза и с доброкачествена цитология, беше проведено еднократно лечение с ВИФУ под ЕК в условията на дневна анестезия. Обемът на възлите, както и тяхната структура и васкуларизация бяха определяни с ехографско изследване и цветен Доплер преди лечението, 1 седмица, 1 месец и 3 месеца след това. Регистрирани бяха страничните реакции, свързани с лечението и в хода на проследяването. Проучването бе одобрено от местната

етична комисия и всички участници подписаха информирано съгласие.

Резултати: Средният обем на лекуваните възли намаля от 4,96±2,79 mL до 3,58±1,99 mL (*P*=0,080) на 1-ия месец от проследяването и до 3,05±1,96 mL (P=0,017) на 3-ия месец, когато средната редукция на обема беше с 38,5±21,6% (P<0,001). Възлите с изоехогенна ехографска структура преди лечението показаха значимо по-голямо намаление на обема през 1-ия месец, в сравнение с тези с хипоехогенна структура (31,6±18,1% vs 16,4±8,6%, *P*=0,053). На 3-ия месец възлите с повишен интранодулен кръвоток бяха намалили обема си в по-малка степен, отколкото тези с по-слаба или липсваща васкуларизация (10,9±14,5% vs 41,5±20,3%, P=0,054). Непосредствено след лечението бяха установени преходни странични ефекти като подкожен оток и леко зачервяване на кожата при 2 пациенти.

Заключение: Лечението на доброкачествени солидни възли на щитовидната жлеза с ВИФУ под ЕК е безопасен и неинвазивен метод с добра ранна ефективност. Ехографската структура и степента на васкуларизация на възлите вероятно предопределят успеха на лечението.

Ключови думи: високо-интензивен фокусиран ултразвук под ехографски контрол, доброкачествени възли на щитовидната жлеза, ехография на щитовидна жлеза

Abstract

Purpose: To evaluate the short-term efficacy and safety of ultrasound (US)-guided high-intensity focused ultrasound (HIFU) ablation for the treatment of non-functioning benign solid thyroid nodules.

Materials and methods: In 20 euthyroid patients (mean age, 44,5 years), with benign solitary or dominant thyroid nodule, HIFU ablation was performed in one session under US-guidance and conscious sedation. Thyroid volume, structure, and vascularisation were assessed at baseline, 1 week, 1 and 3 months after treatment. Adverse events associated with HIFU were evaluated. The study was approved by the institutional ethics committee and written informed consent was acquired.

Results: The mean basal volume was 4,96 mL ± 2,79 and decreased to 3,58 mL ± 1,99 at 1-month follow-up (*P* = 0,080), reaching 3,05 mL ± 1,96 by the 3rd month (*P* = 0,017). At 3-month follow up, the mean volume reduction was 38,5% ± 21,6 (*P* < 0,001). Isoechoic nodules showed greater reduction at 1 month as compared to the hypoechoic nodules (31,6 ± 18,1 vs 16,4 ± 8,6, *P* = 0,053). Nodules with increased blood flow showed smaller volume reduction at 3 months if compared with less vascularised nodules (10,9% ± 14,5 vs 41,5% ± 20,3, *P* = 0,054). In 2 patients minor transient complications such as subcutaneous edema and mild skin redness were observed.

Conclusion: US-guided HIFU ablation is an effective and safe procedure for the treatment of benign solid thyroid nodules. Initial US pattern and vascularisation are important for the ablation outcome.

Key words: ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound, benign thyroid nodules, thyroid ultrasonography

Въведение

Разпространението на възлите на щитовидната жлеза, установени с палпация е приблизително 5%, с ехографско изследване сред неподбрана популация е 20-30% и дори по-високо при възрастни групи или в райони с недостатъчен прием на йод (1). Деветдесет и пет процента от възлите на щитовидната жлеза са доброкачествени; една трета от тях нарастват постепено в хода на своето естествено развитие (2). Независимо от това, част от доброкачествените възли причиняват компресивни прояви или оплаквания от козметично естество, което налага да бъдат лекувани. Хирургичното лечение е все още най-разпространеният терапевтичен подход, при все че има от 2 до 10% риск от усложнения (3). По тази причина редица нехирургични и мини-инвазивни техники бяха разработени в последните години. Добре познатото склерозиране с абсолютен алкохол е доказало своята ефективност, особено при кистичните и смесените възли. При солидните възли обаче, приложението му е ограничено, поради развитието на фиброза около възела, която може да даде оплаквания или да затрудни евентуално хирургично лечение (1, 4, 5). Някои нови перкутанни термоаблативни процедури водят до значително

намаление на обема на третираните възли, като например лазерната термоаблация – с 36% до 82%, или радиочестотната аблация – с 51% до 85%. Независимо, че и двете процедури се смятат за безопасни, наблюдавани са някои преходни странични ефекти като болка, изгаряне на кожата, тиреоидна дисфункция, оток, втрисане, хематом и увреждане подвижността на гласните връзки (6).

Високо-интензивен фокусиран ултразвук (ВИФУ) е неинвазивен метод, използващ фокусиран ултразвук за термоаблация на тъканите във вътрешността на формацията, с минимален ефект върху заобикалящите я тъкани. Понастоящем, методът се прилага за лечение на различни туморни образувания като миома на матката, тумори на простатата, панкреаса, черния дроб и костите (7). В шийната област благоприятен ефект е отчетен при лечение с ВИФУ на пациенти с първичен и вторичен хиперпаратиреоидизъм (8, 9).

Наскоро аблацията с ВИФУ бе предложена и за лечение на тиреоидни възли (10, 11). При предклинично проучване, пациенти лекувани с ВИФУ са оперирани 2 седмици по-късно. Патоморфологичният анализ е показал тъканна деструкция от 2% до 80 %, без никакво увреждане на съседните структури (12). Данните за проследяване на промените в ехографски солидни тиреоидни възли след аблация с ВИФУ са малко. Esnault et al. докладват случай на пациент с токсичен аденом, при който е наблюдавано трайно намаляване на обема на възела 18 месеца след лечение с ВИФУ (13).

Цел на това проспективно проучване бе да се оцени ранната ефективност и безопасност на аблацията с ВИФУ под ехографски контрол (ЕК) за лечение на доброкачествени нефункциониращи солидни възли на щитовидната жлеза.

Материал и методи

Пациенти

Подборът на пациентите се извършваше по следните критерии: (а) възраст над 18 г; (б) наличие на един или повече възли в щитовидната жлеза, без цитологични данни за малигненост; (в) размери на възела ≥ 10 mm, измерени ехографски; (г) предимно солидни възли, с кистичен участък <30% обема на възела; (д) достъпност на възела за лечение с ВИФУ (разстояние между кожата и предната повърхност на възела <17 mm, достатъчно отстояние от ключицата, позволяващо свободно движение на трансдюсера); (е) нормални нива на TSH; (ж) нормална подвижност на гласните връзки при индиректна ларингоскопия.

Следните изключващи обстоятелства бяха взети предвид:

а) заболявания на главата или шията, възпрепятстващи хиперекстензия на шията;

(б) анамнеза за тиреоиден карцином или други злокачествени образувания в областта на шията;

в) интранодулни макрокалцификати, предизвикващи значително засенчване, за да възпрепятстват преминаването на ВИФУ;

г) дорзално разположени възли с предно-заден размер <15 mm;

д) бременност или лактация; (е) противопоказания за интравенозна анестезия. Проучването бе одобрено от местната етична комисия и всички пациенти подписаха информирано съгласие преди включването си.

При 20 пациента, нежелаещи хирургично лечение и отговарящи на горните критерии, беше извършена аблация с ВИФУ под ЕК.

Изследвания преди лечението с ВИФУ

Индекс на телесна маса (ИТМ) при включването бе изчислен по формулата: тегло/височина^2 (kg/m^2). TSH (референтни стойности, 0,3-4,0 mU/L) бе изследван по метода на RIA (Brahms, Henningsdorf).

Ехографското изследване и измерванията на възлите бе осъществено от един и същи специалист, с помощта на трансдюсер 8 MHz, с хармонично изобразяване в реално време и цветен Doppler (Prosound Alpha 7, Aloka). Измерени бяха трите най-големи перпендикулярни диаметъра на възела, като обемът бе изчислен чрез елипсоиден модел (*ширина x дължина x дебелина x* $\pi/6$). Дълбочината на възела се преценяваше като разстояние между кожата и предната му повърхност. Ехогенността на възела (хипоехогенен, изоехогенен, хиперехогенен), както и разпределението на отразените сигнали (хомогенно, хетерогенно), се определяше чрез сравнение с околния тиреоиден паренхим. Кръвоснабдяването на възела се описваше с помощта на полуколичествен метод, използващ 4 типа на разпределение на сигналите от цветния Доплер: тип 0 – липса на сигнали; тип I – наличие на разпокъсани и неравномерно разпределени сигнали; тип II – увеличени сигнали с неравномерно разпределение; тип III – подчертано увеличени сигнали с дифузно хомогенно разпределение (14). При всеки от пациентите беше извършена тънкоиглена биопсия под ЕК с цитологично изследване, с оглед доказване на доброкачествения характер на възела.

Алгоритъм за лечение с ВИФУ под ЕК

Лечението с ВИФУ беше осъществено под ЕК, със система за генериране на ВИФУ (EchoPulse, Theraclion, France) – преносим апарат, състоящ се от корпус с енергиен генератор, механична ръка с третираща глава, охлаждаща система и контролен екран за планиране и проследяване на лечението. В третиращата глава на апарата са монтирани линеарен трансдюсер с честота 12 MHz за визуализиране обекта на лечение и сферичен, 3 MHz трансдюсер за генериране на ВИФУ (8). Безопасността на прилежащите тъкани се осигуряваше от охлаждащата система и лазерен детектор за движение, който автоматично прекъсваше подаването на енергия при движение от страна на пациента.

Всеки пациент беше лекуван еднократно в амбулаторни условия от опитен специалист в областта на ВИФУ аблация под ЕК. Пациентът се поставяше легнал по гръб, с глава в хиперекстензия и се въвеждаше в будна интравенозна анестезия. През това време лекарят специалист позиционираше третиращата глава на апарата върху щитовидната жлеза и започваше планирането на лечението. Процесът включваше очертаване на възела върху екрана в две плоскости (напречна и надлъжна), както и на уязвимите съседни структури - трахея, каротидна артерия, кожна повърхност. Съобразно тази информация софтуерът изчисляваше броя на аблативните единици (или участъци на въздействие с ВИФУ) и безопасните граници спрямо съседните структури (Фиг.1а). След приключване на планирането, лечението започваше с последователни пулсове на ВИФУ и паузи за охлаждане. Третиращата глава се преместваше автоматично, за да покрие целия подлежащ на лечение обем. Целостта на кожата се осигуряваше от охлаждащата система. Лечението се контролираше през цялото време от лекаря специалист и при необходимост временно се преустановяваше. При всички пациенти лечението започваше с една и съща енергия, която по време на процедурата се адаптираше съобразно желаната тъканна реакция, характеризираща се с появата на малки хиперехогенни зони, свързвани с вероятна коагулативна некроза (Фиг.1б). При всеки възел се изчисляваше съотношението между броя на хиперехогенните зони и броя на третираните аблативни единици. Продължителността на цялата процедура се определяше от времето за инсталиране, планиране и лечение. Самото лечение включваше времето за въздействие на ВИФУ, охлаждане и репозициониране и продължителността му зависеше от размерите на възела.

По време на лечението се проследяваха някои физиологични параметри на пациента, като пулсова и дихателна честота, кръвно налягане и периферно насищане с кислород. Пациентите бяха предупредени да дадат знак с ръка в случай на болка или натиск от страна на третиращата глава. Отчетени бяха страничните ефекти по време на лечението и след това. Нивото на болката се определяше субективно с помощта на 0-100 мм визуална аналогова скала (ВАС). Преди и до 24 часа след лечението се изследваше подвижността на гласните връзки с индиректна ларингоскопия.

Проследяване след лечението с ВИФУ

Ехографско изследване с цветен Доплер беше осъществено 1 седмица, 1 месец и 3 месеца след еднократна ВИФУ процедура, с оглед регистриране на измененията в обема, ехогенността, хомогенността и васкуларизацията на лекуваните възли. Процентът на редукция на обема се изчисляваше по формулата:

[(начален обем – краен обем) · 100]/ начален обем.

Статистически анализ

За статистическия анализ беше използвана програма *Statistica* (версия 7,1; StatSoft, Tulsa, OK, USA). Всички цифрови данни се представяха като средни ± стандартно отклонение. Използвани бяха също Student t-тест при нормално разпределение на променливи и χ^2-тест при сравнение на променливи категории. За корелационния анализ беше използван корелационен тест на Pearson. Като ниво на статистическа значимост се приемаха стойности на $P<0,05$.

Резултати

Клинични данни и параметри на лечението с ВИФУ

Установи се значима позитивна корелация между прилаганата енергия на единица обем и дълбочината на възела ($r=0,447$, $P=0,048$). Липсва корелация между възрастта ($r=0,163$, $P=0,494$), ИТМ ($r=0,046$, $P=0,847$), пропорцията на хиперехогенни зони ($r=-0,351$, $P=0,140$) и продължителността на лечението ($r=-0,200$, $P=0,426$). Значима негативна корелация

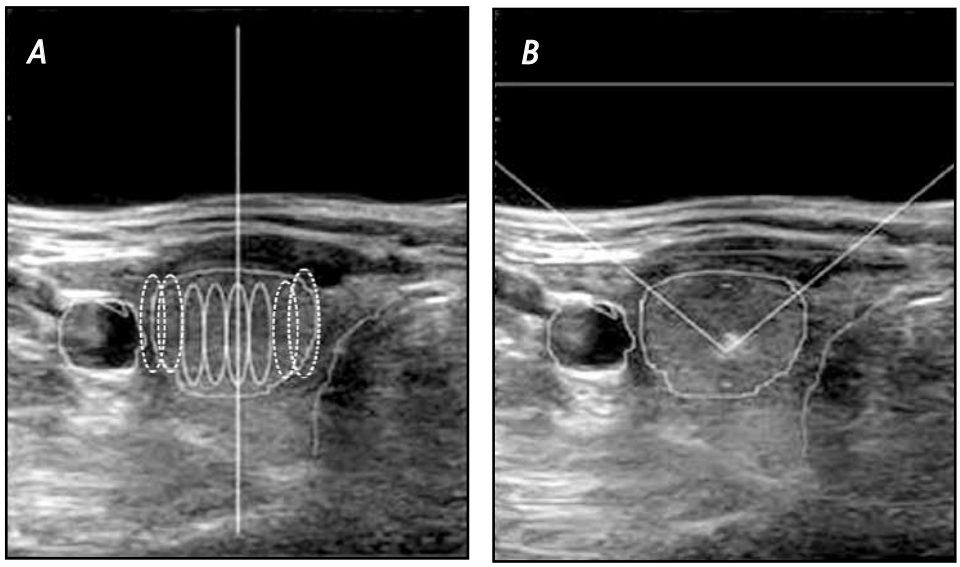
Фигура /Figure 1.

а) Напречен срез на изоехогенен солиден възел в десния лоб на щитовидната жлеза. Възелът и прилежащите трахея и каротидна артерия са очертани, като зоните на аблация извън границите на сигурност автоматично се елиминират от плана за лечение *(в пунктир)*.

б) Хиперехогенна зона във фокуса на високо-интензивната ултразвукова вълна след първия пулс.

a) Transverse US scan of isoechoic solid nodule in the right thyroid lobe; the nodule and the adjacent trachea and carotid artery were outlined; the ablation units outside the safety margins were automatically eliminated by the software (in red).

b) Hyperechoic mark at the point of the treatment cone after the first sonication.



беше установена между пропорцията на хиперехогенните зони и ИТМ (r=-0,548, P=0,015).

Редукция на обема на възлите след лечение с ВИФУ

Средният обем на възлите не се промени значимо 1 седмица след лечение с ВИФУ (Фиг. 2а). При 8 (40%) пациента обемът дори се увеличи със средно 17,2±9,2% (4,7%-35,1%), докато при 12 пациента (60%) обемът намаля средно с 8,7±6,9% (2,3%-28,6%) (Фиг. 2б). Един месец след лечението средният обем на възлите намаля до 3,58±1,99 mL (P=0,080), а на 3-ия месец – до 3,05± 1,96 mL (P=0,017) (Фиг. 2а). Намаляването на обема беше значимо както на 1-ия месец (26,3 ± 16,9%, P<0,001), така и на 3-ия месец от проследяването (38,5±21,6%, P<0,001), с максимална редукция от 65,3% и 86,5%, респективно (Фиг. 2б).

Не се установи корелационна зависимост между намаляването на обема на 3-ия месец и началния обем (r=0,006, P=0,980) или дълбочината на възела (r=0,240, P=0,308). Липсва корелация също така между редукцията на обема на 3-ия месец и приложената енергия на единица обем (r=-0,184, P=0,438) или пропорцията на хиперехогенните зони по време на лечението (r = 0,232, P=0,339).

Ехографска характеристика преди и след лечение с ВИФУ

Измененията в ехогенността и интрануклеарната васкуларизация са показани на Фигура 3. Десет от общо 13 (77%) изоехогенни възела станаха хипоехогенни още на 1-ма седмица след терапията, докато всички изходно хипо-

Фигура 2. **A**

а) Промени в средния обем на възлите, и б) процент на редукция на обема в хода на проследяването след аблация с ВИФУ. * = P<0,02 и ** = P<0,0001 сравнени с изходните стойности преди лечението; стойностите за P са получени със Student t-test.

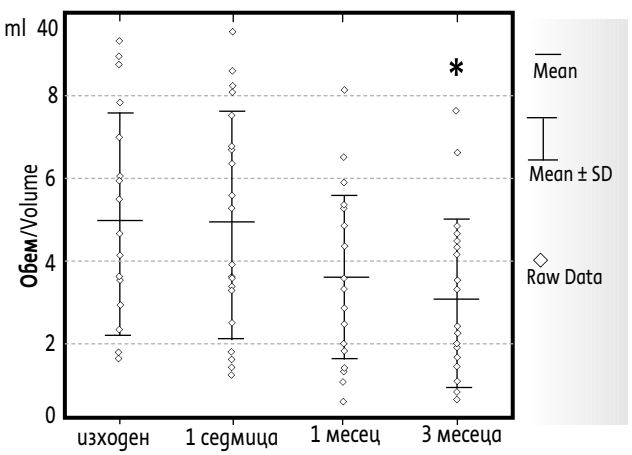
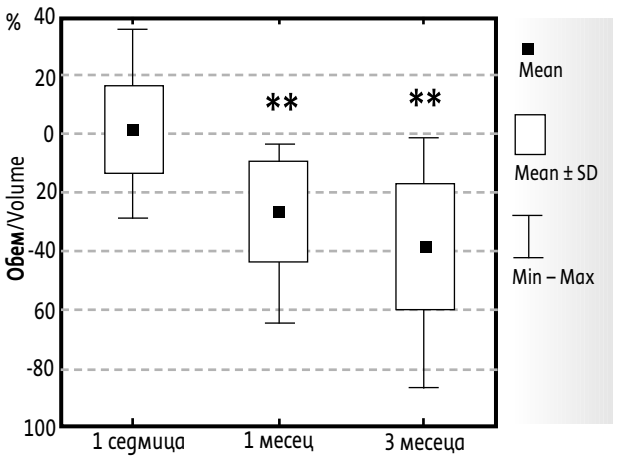


Figure 2. **B**

a) Mean thyroid nodule volume change and (b) the percentage of volume reduction during the follow-up after HIFU ablation. * = P<0,02 and ** = P<0,0001 compared with basic value before treatment, the P values were obtained from the Student t-test.



ехогенни възли не показаха промени. Тази трансформация в ехографската характеристика беше статистически значима една седмица от лечението (Табл.1). В сравнение с хипоехогенните, изоехогенните възли показаха значимо по-голямо намаление на обема през 1-ия месец (*P*=0,053), въпреки че прилаганата енергия на единица обем бе значимо по-ниска (*P*=0,033) (Табл.2). Други сигнификантни различия в лечебните параметри не бяха установени при пациентите с и без промени в ехогенността (Табл.2).

Интранодулната васкуларизация намаля значимо 1 седмица след ВИФУ (*P*=0,002) и остана значимо по-ниска до 3-ия месец от проследяването (*P*=0,050) (Табл.1, Фиг.3). При възли с изходна васкуларизация от тип I или тип II, средното намаление на обема на 1-ия и 3-ия месец от проследяването беше респективно 27,9±17,1% и 41,5±20,3%. Противоположно на това, възлите с начална васкуларизация от тип III, показаха средна редукция на обема от 11,7±0,3% (*P*=0,207) и 10,9±14% (*P*=0,054), респективно на 1-ия и 3-ия месец.

Странични реакции

ВИФУ се понесе добре от всички пациенти, без сериозни странични реакции. Резултатът от оценка на болката с ВАС беше 28,1±20,1 (0-75). ВАС-скорът показа значима корелация (r=0,659, P=0,002) с ИТМ, докато такава не бе установена по отношение на енергията на единица обем. Допълнително обезболяване след процедурата не се наложи при нито един пациент.

По време на лечението 1 пациент с ИТМ 34,4 kg/m^2 получи подкожен оток, който се забелязваше и на първата седмица от лечението и постепенно изчезна в следващия период. Непосредствено след края на процедурата с ВИФУ, при 1 пациент бе регистрирано зачервяване на кожата. На първата седмица все още се забелязваше малък зачервен участък с червени папули, които изчезнаха напълно на 1-ия месец.

Обсъждане

Нашето проучване показва, че ВИФУ аблацията под ЕК предизвиква изразена редукция на обема при доброкачествени възли на щитовидната жлеза, без да води до сериозни странични ефекти. Неотдавна беше демонстрирано приложението на този метод за лечение възли на щитовидната жлеза (12), като при пациентите, лекувани с ВИФУ и впоследствие оперирани, са били наблюдавани значителни хистологични промени ограничени само в площта на третирания възел.

До този момент, различни нехирургични методи на аблация под ЕК са прилагани за лечение на доброкачествени възли на щитовидната жлеза и те показват резултати, сравними с нашите. Един до 3 месеца след единократна процедура на лазерна термоаблация, обемът на възлите намалява с приблизително 40% (15-17). При радиочестотната термоаблация, редукцията на обема варира от 33-58% на 1-ия месец и от 51-85% на 6-ия месец от проследяването (6). Единично проучване ефекта на микровълновата аблация при тиреоидни възли съобщава за средно намаление на обема с 43,9% на 3-ия месец от проследяването (18). Всички изброени по-горе процедури са минимално-инвазивни и изискват нарушаване на целостта на кожата за въвеждане във възела на устройството за лечение. Сравнена с тях, ВИФУ аблацията предлага неинвазивен достъп.

Всички термоаблативни техники пораждат сходни ехографски промени, изразяващи се в преходни хиперехогенни зони, като белег на термалния ефект (6). При нашите пациенти пропорцията на хиперехогенните зони не показа връзка с количеството на приложената енергия на единица обем и бе значимо по-ниска при пациенти с висок ИТМ. Най-вероятно, отлагането на енергия в префокалната подкожна мастна тъкан оказва влияние върху интензитета на ВИФУ и лечебния му ефект (19).

Промени в ехографската структура на възлите, включващи понижена ехогенност и намаляване на васкуларизацията, са наблюдавани както в нашето проучване, така и при други нехирургични техники (6, 18, 20). Съобразно представените резултати, изходната ехогенност и васкуларизация могат да предопределят аблативния ефект на ВИФУ. За разлика от лазерната термоаблация (15, 19), в нашето проучване ВИФУ предизвиква по-голямо първоначално намаляване на обема при изоехогенните възли, отколкото при хипоехогенните, въпреки че е приложено по-малко количество енергия. Нашите данни, че силно васкуларизираните възли намаляват обема си в по-малка степен, са в съответствие с наблюдаваните от други автори резултати. Предполага се, че повишената перфузия има „охлаждащ“ ефект спрямо третираните тъкани и намалява аблативния ефект на едно и също количество приложена енергия (21, 22).

Освен това, когато възелът е разположен по-дълбоко, се налага прилагане на повече енергия, за да се получи адекватна редукция на обема.

В сравнение с хирургичното лечение или другите нехирургични методи, при ВИФУ се наблюдават по-малко странични ефекти.

Таблица/Table 1. Ехографска характеристика на тиреоидните възли преди и след ВИФУ аблация/
US characteristics of thyroid nodules before and after HIFU ablation

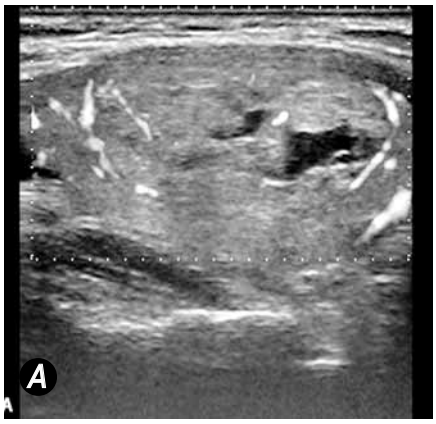
Параметри/ *Characteristic*	**Базално/** *Basal*	**1 седмица/** *1 week*	**P**	**1 месец/** *1 month*	**P**	**3 месеца** *3 months*	**P**
Ехогенност/ *Echogenicity*							
Изоехогенна/ *Isoechoic*	13 (65)	3 (15)	,004	5 (25)	,027	6 (30)	,060
Хипоехогенна/ *Hypoechoic*	7 (35)	17 (85)		15 (75)		14 (70)	
Цветен Доплер* *CFD pattern**							
Тип 0/*Type 0*	0 (0)	10 (50)	,002	6 (30)	,068	6 (30)	,050
Тип I/*Type I*	11 (55)	7 (35)		8 (40)		6 (30)	
Тип II/*Type II*	7 (35)	3 (15)		5 (25)		7 (35)	
Тип III/*Type III*	2 (10)	0 (0)		1 (5)		1 (5)	

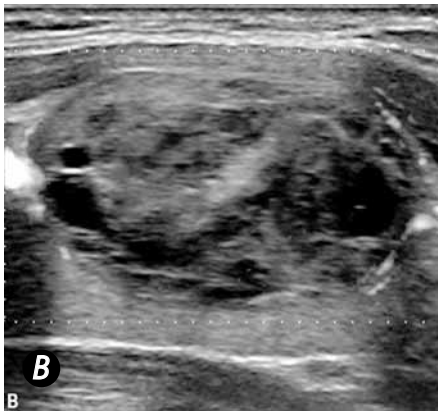
Бележка: Данните са брой възли. В скобите са дадени проценти. Стойностите за P са получени с χ^2 тест.
* Цветен Доплер: тип 0 – липса на сигнали от вътрешността на възела; тип I – наличие на разпокъсани и неравномерно разпределени сигнали; тип II – увеличени сигнали с неравномерно разпределение; тип III – подчертано увеличени сигнали с дифузно хомогенно разпределение (14).
Note: Data are number of nodules. Data in paranthesis are percentages. The P values were obtained from the χ^2 tests.
* Color flow Doppler: type 0, absence of color flow Doppler inside the nodule; type I, presence of nodule blood flow with patchy, uneven distribution; type II, clearly increased color flow Doppler signal with patchy distribution; type III, marked increase in blood flow with diffuse homogeneous distribution (14).

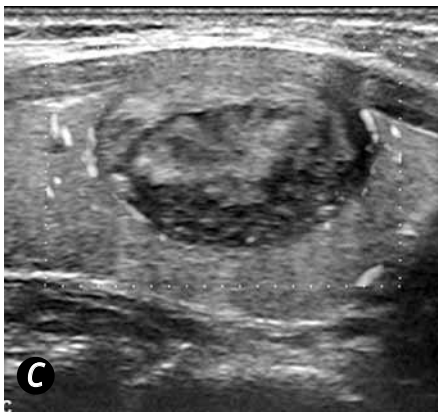
Таблица/Table 2.
Ехографски и лечебни параметри отнесени към ехогенността на възлите и промяната в нея след аблация с ВИФУ /
US and treatment characteristics with respect to thyroid nodule echogenicity and change in echogenicity after HIFU ablation.

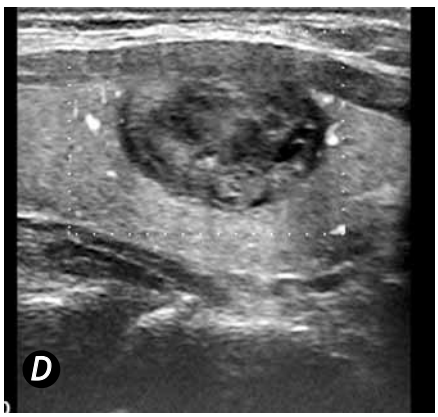
Параметри *Characteristic*	**Базална ехогенност** *Basal echogenicity*			**Промени в ехогенността 1 седмица след лечение**/Echogenicity change at 1 week		
	Изо-ехогенни/ *Isoechoic* **(*n* = 13)**	**Хипо-ехогенни/** *Hypoechoic* **(*n* = 7)**	**P**	**Изо-** *към* **хипо-ехогенни/** *Iso- to hypoechoic* **(*n* = 9)**	**Без промяна (*n* = 11)/** *No change*	**P**
Дълбочина/*Depth* (mm)	7,3 ± 2,7	8,8 ± 2,9	,265	8,2 ± 2,7	7,5 ± 3,0	,621
Базален обем (mL) *Basal volume (mL)*	5,58 ± 2,91	3,80 ± 2,29	,181	5,3 ± 2,7	4,6 ± 2,9	,594
Енергия за единица обем/ *Energy per volume (kJ/mL)*	3,3 ± 1,2	4,7 ± 1,6	,033	3,5 ± 1,4	4,0 ± 1,7	,492
Хиперехогенни зони (%) *Hyperechoic marks (%)*	47,2 ± 16,0	42,4 ± 23,6	,607	46,6 ± 18,3	44,4 ± 19,9	,809
Редукция на обемана 1-ия месец/*Volume reduction at 1 month (%)*	31,6 ± 18,1	16,4 ± 8,6	,053	33,7 ± 19,7	20,3 ± 12,1	,076
Редукция на обема на 3-ия месец/*Volume reduction at 3 months (%)*	42,6 ± 23,0	30,8 ± 17,9	,255	48,0 ± 23,2	30,6 ± 17,6	,073

Бележка: Данните са средни стойности ± стандартно отклонение. Стойностите за P са получени със Student t-test.
Note: Data are mean ± standard deviation. The P values were obtained from the Student t-test.









Фигура 3.

Надлъжен ехографски срез и цветен Доплер на солиден възел с малък кистичен участък в десния дял на щитовидната жлеза. (а) Преди аблация с ВИФУ структурата на възела е нехомогенна изоехогенна с периферна и интранодулна васкуларизация. (б) Една седмица след ВИФУ се наблюдава увеличаване на обема, хипоехогенни промени в структурата и намалена, предимно периферна васкуларизация. (в) Намаление на обема с 45,2% с персистиращо хипоехогенна структура и слаба периферна васкуларизация 1 месец след лечението. (г) Значително намаление на обема (67,4%) и доплерови сигнали само в прилежащия на възела паренхим на 3-ия месец след аблацията с ВИФУ. (д) Графично представяне на редукцията на обема през 3-месечния период на проследяване.

Figure 1.

Longitudinal US scans and color Doppler of a solid right thyroid nodule with a small cystic area. (a) The image before HIFU treatment show inhomogeneous isoechoic structure with peripheral and intranodular vascularity. (b) One week after HIFU ablation increase in volume, hypoechoic changes and decreased, only peripheral vascularity are seen. (c) Volume reduction of 45,2% with persisting hypoechoic structure and mild peripheral vascularity are visible 1 month later. (d) Marked volume reduction (67,4%) with color Doppler signals only from the adjacent thyroid parenchyma 3 months after HIFU ablation. (e) Graphic presentation of volume reduction for the 3 months of follow-up.

При едностранна или двустранна резекция на щитовидната жлеза, честотата на усложненията е 8% и 26% респективно. Освен това, при по-голямата част от пациентите се налага следоперативна субституция с левотироксин (23). При радиочестотна, лазерна или микровълнова аблация най-честите усложнения са парализа на рекурентния нерв или хематом, докато за оток, кожни изгаряния, треска и нараняване на трахеята се съобщава рядко (6, 24, 25). В сравнение с горните нехирургични процедури, продължителността на лечението с ВИФУ е по-голяма. Подкожният оток при един пациент с висок ИТМ и наличието на позитивна корелация между усещането за болка и ИТМ, биха могли да се обяснят с повишеното префокално отлагане на топлина в подкожната мастна тъкан.

Нашето проучване има и някои ограничения, като относително краткия период на проследяване. По-продължителното проследяване на пациенти, лекувани с други аблативни техники, показва вероятност от последващо нарастване на третирания възел (26, 27). Други проучвания обаче, показват продължаващо намаление на обема на образувания до 12-ия месец от лечението с ВИФУ (28). Ето защо е необходимо да бъдат анализирани резултатите от дълготрайното проследяване на възлите, лекувани с ВИФУ. Второ, броят на лекуваните възли е малък и нашите резултати може да не са валидни за по-голяма популация и за

други видове тиреоидни възли.

В заключение, ние показахме, че ВИФУ е ефективен и безопасен неинвазивен метод за аблация на доброкачествени възли на щитовидната жлеза. Единствените ограничения за неговото прилагане, установени до този момент, са технически и се отнасят до достъпността на възела за лечение с ВИФУ.

Необходимо е изследване на по-големи групи пациенти и по-продължително проследяване с оглед проучване на дългогодишната ефективност и безопасност на метода, както и да се определи спектърът от тиреоидни заболявания, подходящи за това лечение.

References

1. **Hegedüs L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN.** Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocr Rev* 2003; 24(1): 102-132.

2. **Erdogan MF, Gursoy A, Erdogan G.** Natural course of benign thyroid nodules in a moderately iodine-deficient area. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65(6): 767-771.

3. **Bergenfelz A, Jansson S, Kristoffersson A, Mårtensson H, Reihnér E, Wallin G et al.** Complications to thyroid surgery: results as reported in a database from a multicenter audit comprising 3,660 patients. *Langenbecks Arch Surg* 2008; 393(5): 667-673.

4. **Gharib H, Hegedüs L, Pacella CM, Baek JH, Papini E.** Clinical review: Nonsurgical, image-guided, minimally invasive therapy for thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(10): 3949-3957.

5. **Kovatcheva R, Borissova A-M, Kanev N, Kirilov G, Katardjieva E, Vazelov E et al.** Ultrasound-guided percutaneous sclerosing of parathyroid glands as an alternative in the complex treatment of secondary hyperparathyroidism. *Rentgenologia i radiologia* 1994; 4: 33-36 *(in Bulgarian) (Ковачева Р, А-М Борисова, Кънев Н, Кирилов Г, Катарджиева Е, Възелов Е, и др.* Перкутанно склерозиране под ехографски контрол на паращитовидните жлези - една алтернатива при комплексното лечение на вторичен хиперпаратиреоидизъм. *Рентгенология и радиология 1994*; 4: 33-36).

6. **Baek JH, Lee JH, Valcavi R, Pacella CM, Rhim H, Na DG.** Thermal ablation for benign thyroid nodules: radiofrequency and laser. *Korean J Radiol* 2011; 12(5): 525-540.

7. **Zhou YF.** High intensity focused ultrasound in clinical tumor ablation. *World J Clin Oncol 2011;* 2(1): 8-27.

8. **Kovatcheva RD, Vlahov JD, Shinkov AD, Borissova AM, Hwang JH, Arnaud F et al.** High-intensity focused ultrasound to treat primary hyperparathyroidism: a feasibility study in four patients. *Am J Roentgenol* 2010; 195(4): 830-835.

9. **Kovatcheva RD, Vlahov JD, Stoinov J, Kirilov G, Krivishiev S, Arnaud F et al.** High-intensity focussed ultrasound (HIFU) treatment in uraemic secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(1): 76-80.

10. **Esnault O, Franc B, Monteil JP, Chapelon JY.** High-intensity focused ultrasound for localized thyroid-tissue ablation: preliminary experimental animal study. *Thyroid 2004*; 14(12): 1072-1076.

11. **Esnault O, Franc B, Chapelon JY.** Localized ablation of thyroid tissue by high-intensity focused ultrasound: improvement of non-invasive tissue necrosis methods. *Thyroid 2009;* 19(10): 1085-1091.

12. **Esnault O, Franc B, Ménégaux F, Rouxel A, De Kerviler E, Bourrier P et al.** High-intensity focused ultrasound ablation of thyroid nodules: first human feasibility study. *Thyroid 2011*; 21(9): 965-973.

13. **Esnault O, Rouxel A, Le Nestour E, Gheron G, Leenhardt L.** Minimally invasive ablation of a toxic thyroid nodule by high-intensity focused ultrasound. *Am J Neuroradiol 2010*; 31(10): 1967-1968.

14. **Vitti P, Rago T, Mazzeo S, Brogioni S, Lampis M, De Liperi A et al.** Thyroid blood flow evaluation by color-flow Doppler sonography distinguishes Graves' disease from Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest 1995;* 18(11): 857-861.

15. **Amabile G, Rotondi M, De Chiara G, Silvestri A, Di Filippo B, Bellastella A et al.** Low-energy interstitial laser photocoagulation for treatment of nonfunctioning thyroid nodules: therapeutic outcome in relation to pretreatment and treatment parameters. *Thyroid 2006;* 16(8): 749-755.

16. **Døssing H, Bennedbaek FN, Karstrup, Hegedüs L.** Benign solitary solid cold thyroid nodules: US-guided interstitial laser photocoagulation - initial experience. *Radiology 2002*; 225(1): 53-57.

17. **Papini E, Guglielmi R, Bizzarri G, Pacella CM.** Ultrasound-guided laser thermal ablation for treatment of benign thyroid nodules. *Endocr Pract 2004;* 10(3): 276-283.

18. **Feng B, Liang P, Cheng Z, Yu X, Yu J, Han Z et al.** Ultrasound-guided percutaneous microwave ablation of benign thyroid nodules: experimental and clinical studies. *Eur J Endocrinol* 2012; 166(6): 1031-1037.

19. **Ritchie R, Collin J, Coussios C, Leslie T.** Attenuation and de-focusing during high-intensity focused ultrasound therapy through peri-nephric fat. *Ultrasound Med Biol 2013*; 39(10): 1785-1793.

20. **Pacella CM, Bizzarri G, Spiezia S, Bianchini A, Guglielmi R, Crescenzi A et al.** Thyroid tissue: US-guided percutaneous laser thermal ablation. *Radiology 2004*; 232(1): 272-280.

21. **Kim YS, Kim JH, Rhim H, Lim HK, Keserci B, Bae DS et al.** Volumetric MR-guided high-Intensity focused ultrasound ablation with one-layer strategy to treat large uterine fibroids: initial clinical outcomes. *Radiology 2012*; 263(2): 600-609.

22. **Rhim H, Goldberg SN, Dodd GD 3rd, Solbiati L, Lim HK, Tonolini M et al.** Essential techniques for successful radio-frequency thermal ablation of malignant hepatic tumors. *Radiographics 2001*; 21: S17-35.

23. **Bauer PS, Murray S, Clark N, Pontes DS, Sippel RS, Chen H.** Unilateral thyroidectomy for the treatment of benign multinodular goiter. *J Surg Res 2013*; 184(1): 514-518.

24. **Baek JH, Lee JH, Sung JY, Bae JI, Kim KT, Sim J et al.** Complications encountered in the treatment of benign thyroid nodules with US-guided radiofrequency ablation: a multicenter study. *Radiology 2012*; 262(1): 335-342.

25. **Di Rienzo G, Surrente C, Lopez C, Quercia R.** Tracheal laceration after laser ablation of nodular goitre. *Interact Cardiovasc Thorac Surg 2012*; 14(1): 115-116.

26. **Baek JH, Moon WJ, Kim YS, Lee JH, Lee D.** Radiofrequency ablation for the treatment of autonomously functioning thyroid nodules. *World J Surg 2009*; 33(9): 1971-1977.

27. **Valcavi R, Riganti F, Bertani A, Formisano D, Pacella CM**. Percutaneous laser ablation of cold benign thyroid nodules: a 3-year follow-up study in 122 patients. *Thyroid 2010;* 20(11): 1253-1261.

28. **Funaki K, Fukunishi H, Sawada K.** Clinical outcomes of magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for uterine myomas: 24-month follow-up. *Ultrasound Obstet Gynecol 2009*; 34(5): 584-589.

Два случая на Синдром на Фар с хипопаратиреоидизъм

Геренова, Жулиета Б.[1], Матеева, Веселина М.[1], Проданова, Доника И.[1], Вълканова, Грета П.[1], Митев, Митко Ат.[2], Обретенов, Евелин Д.[3]

[1] Клиника по Ендокринология и болести на обмяната;

[2] Отделение по Образна диагностика;

[3] Клиника по Гръдна хирургия, УМБАЛ „Проф. Ст. Киркович“, Медицински Факултет, Тракийски Университет, гр. Ст. Загора

Резюме

Синдромът на Фар (FS) се характеризира с двустранни калцификати в базалните ганглии и с множество неврологични и психични нарушения, проявява се вторично при други заболявания. Етиологията на синдрома е свързана с идиопатични причини, вродени инфекции, разстройства в обмяната на калция, като най-често се установява при първичен хипопаратиреоидизъм.

Представяме два случая на пациенти с FS, които са доведени в Спешното отделение на Университетска болница в гр. Стара Загора по повод гърчова симптоматика, двигателни нарушения и припадъци. При прегледа се установяват психични и емоционални нарушения. КАТ изследвания показват наличие двустранно на калцификати в базалните ганглии, таламуса, нуклеус каудатус, нуклеус лентиформис, нуклеус дентале и субкортикалното бяло мозъчно вещество. От лабораторните тестове данни за хипокалциемия, която е резултат на идиопатичен хипопаратиреоидизъм.

Рентгенографията на гръдния кош на единия пациент (Клиничен случай 2) показва разширена сърдечна сянка и двустранни плеврални изливи. Не се установиха други сърдечни или белодробни заболявания, включително туберкулоза, вирусен миокардит, коронарна или хипертонична болест на сърцето. Приехме наличие на кардиомиопатия при хипокалциемия. Механизмът на развитие на кардиомиопатията при хипопаратиреоидизъм, освен с хипокалциемията, се свързва и с хипомагнезиемия. След включване в терапевтичната схема на препарати, съдържащи калций, витамин Д и магнезий настъпи клинично подобрение. С този клиничен случай бихме искали да повишим вниманието на клиницистите към хипокалциемията, която може да бъде обратима причина за кардиомиопатия и застойна сърдечна недостатъчност.

При диагностицирането на FS, трябва да се има в предвид като етиологична причина основно първичният хипопаратиреоидизъм. Лечението с калций и витамин Д води до изразено клинично подобрение.

Ключови думи: Синдром на Фар, калцификати в базалните ганглии, първичен хипопаратиреоидизъм, кардиомиопатия.

Обсъждане

Представените двама пациенти бяха с класическите клинични признаци на Синдром на Фар (FS), включващи неволеви движения, мускулни спазми, гърчове, нарушения в походката, затруднение в говора, деменция, паркинсонизъм. Лабораторните тестове установиха хипокалциемия, причинена от идиопатичен хипопаратиреоидизъм. В литературата са описани случаи на пациенти със загуба на съзнание и гърчове в резултат на хипотиреоидна хипокалциемия (1,2), но нашите болни бяха в еутиреоидно състояние. Корекцията на серумните нива на калция и фосфора доведе до клинично подобрение и по-специално – до изчезване на „епилептичните“ припадъци и необичайните движения. След парентерално лечение с калций и добавяне на калцитриол в терапевтичната схема, наблюдавахме клинично и лабораторно подобряване на състоянието на пациентите ни.

Описахме пациент с FS (Клиничен случай 2), който е с големи плеврални изливи. Те са се появили преди поставянето на диагнозата FS и са рецидивирали неколкократно. На базата на лабораторните характеристики на плевралната течност и съотношението протеин в плеврална теч-

ност/серумен протеин = 0.48, приехме че се касае за трансудат. Не се установиха данни за други тежки сърдечни или белодробни заболявания, включително туберкулоза, колагеноза, вирусен или бактериален миокардит, коронарна или хипертонична болест на сърцето, които биха могли да са причина за плевралните изливи. При пациента бе диагностициран идиопатичен хипопаратиреоидизъм и сърдечната недостатъчност бе приета за резултат от тежките хипокалциемия и хипомагнезиемия. Лечението се повлия от приложението на калциев глюконат, алфа-калцитриол, дигоксин, фуроземид, спиронолактон. Хипокалциемията като причина за сърдечна декомпенсация често се пренебрегва при обичайни клинични условия. Сърдечните съкращения могат да бъдат сериозно нарушени от продължителна хипокалциемия. Клиницистите трябва да имат в предвид, че хипокалциемията може да бъде обратима причина за кардиомиопатия и застойна сърдечна недостатъчност.

Наличието на двустранни калцификати в базалните ганглии, известно още като Синдром на Фар е рядко заболяване, характеризиращо се със симетрични и двустранни калцификати в базалните ганглии, таламуса, денталните нуклеуси и бялото мозъчно вещество. За първи път е описано от немския невролог Karl Theodor Fahr през 1930 г. (3).

Диагностичните критерии за Синдрома на Фар включват:

- двустранни калцификати на базалните ганглии, визуализирани с образни изследвания, като могат да бъдат засегнати и други области на мозъка;
- прогресивна неврологична дисфункция с хипокинетичен синдром и/или разстройства на настроението и психиката, както и когнитивни нарушения;
- липса на биохимични аномалии и соматични показатели за метаболитно или друго системно заболяване;
- липса на инфекциозни, токсични, травматични и други причини;
- фамилна анамнеза, свързана с автозомно-доминантно унаследяване (4);
- възраст - обикновено в началото на четвъртото или петото десетилетие.

Физиологични интракраниални калцификати могат да се срещат при около 0,3-1,2% от рутинните рентгенови изследвания. Те са безсимптомни и се откриват случайно (5,6).

Нарушенията във функцията на паращитовидните жлези са най-често свързани с FS и представляват до 80% от всички случаи. Тези нарушения включват идиопатичен хипопаратиреоидизъм, вторичен хипопаратиреоидизъм, псевдохипопаратиреоидизъм, псевдопсевдохипопаратиреоидизъм и хиперпаратиреоидизъм. При анализ на 150 случая с FS е установено, че 35 (23,3%) са имали идиопатичен хипопаратиреоидизъм, а 23 (15,3%) са след оперативно лечение на щитовидната жлеза или в резултат на вторичен хипопаратиреоидизъм (7, 8).

Ниските серумни нива на паратхормона при хипопаратиреоидизъм или намаленият бъбречен отговор към него (псевдохипопаратиреоидизъм) причиняват хиперфосфатемия и хипокалциемия, което от своя страна спомага за процесите на калцификация. В други проучвания е установено, че FS е настъпил в 20 (21,5%) от 93 пациенти с идиопатичен хипопаратиреоидизъм и в 26 (42,6%) от 61 пациенти с псевдохипопаратиреоидизъм (9, 10).

Хипопаратиреоидизмът е първичен или вторичен и обикновено се изявява в първите шест десетилетия на живота. Клинично се проявява с катаракта, тетания, гърчове, дизартрия, калцификация на меките тъкани, застойна сърдечна недостатъчност, пернициозна анемия, суха коса, алопеция, дентална дисплазия и кариеси, предразположеност към монилиаза (4).

Витамин Д участва в калциевия метаболизъм, поради което нарушенията в хомеостазата му имат значителни последици за пациентите с FS (4).

С FS са свързани разнообразни неврологични признаци и симптоми – тетания, която е трудно да се разграничи от епилептичните гърчове. Установяват се нарушения в походката и речта, деменция, паркинсонизъм, хорея, тремор, дистония, миоклонус и кома, повишено вътречерепно налягане, пароксизмална хореоатетоза (11). Наблюдават се също мудност, лесна уморяемост, нестабилна походка, бавен и неясен говор, дизартрия, дисфагия, неволеви движения и мускулни спазми (12,13).

Неврологичният преглед показва, че паркинсонизъм присъства в 57%, хорея – в 19%, тремор и дистония – в 8%, атетоза – в 5% и орофарингеална дискинезия в 3% от пациентите (14). Невропсихичните симптоми варират от леки затруднения в концентрацията и паметта до промени в личността или поведението като психози и деменция.

Различни терапевтични методи са прилагани при пациентите с FS в опит за постигане на ремисия или поне стабилизиране на състоянието. Гърчовете и двигателните нарушения при FS, свързани с паращитовидна патология, се повлияват с коригирането на фосфорните и калциеви нива – напр. лечение с алфа-хидрокси витамин Д3 и калций (15). При пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, както при нашия случай, се наблюдава обратимост на сърдечно-съдовата декомпенсация при нормализиране на хипокалциемията (16). Фармакологичното лечение е насочено към подобряване на тревожността, депресията и обсесивно-компулсивното разстройство. Предимство имат Клоназепам и атипичните антипсихотици (4). Стратегиите за лечение, включващи използването на Карбамазепин, бензодиазепини и барбитурати могат да влошат основните нарушения в походката (4).

Заболяването е все още нелечимо, но основните аспекти в терапията се фокусират главно върху облекчаване на симптомите и ликвидиране на причинните фактори. Въпреки това са налице доказателства, че ранната диагностика и лечението могат да спрат процеса на калцификация, което води до възстановяване на умствените функции.

Сърдечната недостатъчност вследствие на калциев дефицит, дължащ се на хипопаратиреоидизъм е резултат на няколко механизма. Паратхормонът има положителен инотропен ефект върху сърдечния мускул, което се медиира чрез увеличаване на навлизането на калций в миокардните клетки (17). Ниското ниво на йонизиран калций причинява нарушения в миокардния контрактилитет (18). При спад на нивото на калция в бъбречните тубулни клетки, може да се увеличи бъбречната натриева реабсорбция, и чрез този механизъм настъпва задръжка на вода и сол и развитие на сърдечна недостатъчност (19). Ролята на калция в терапията на сърдечната недостатъчност трябва да се има предвид, тъй като бримковите диуретици като фуроземид или тораземид може да предизвикат хипокалциемия, дори при пациенти с нормални нива на паратхормон. Ако застойната сърдечна недостатъчност не реагира на конвенционална терапия, трябва да се направи изследване на серумното ниво на калция.

В заключение, представени са два случая със Синдром на Фар с двустранни интракраниални калцификати, дължащи се на първичен хипопаратиреоидизъм. Кардиомиопатията с конгестивна сърдечна недостатъчност и с вторични плеврални изливи, тежка хипокалциемия и хипомагнезиемия отговориха благоприятно на приложението на калций, витамин Д и магнезий. В периода на проследяване пациентите нормализираха серумните нива на калция и се подобриха неврологичните и двигателните нарушения.

При диагностицирането на FS, първичният хипопаратиреоидизъм трябва да се има в предвид като основна етиологична причина. Лечението с калций и витамин Д води до манифестно клинично подобрение.

Casus pro diagnosi

Two cases of Fahr's syndrome with hypoparathyroidism

Gerenova, Julieta B.[1], Mateeva, Veselina M.[1], Prodanova, Donika I.[1], Valkanova Greta P.[1], Mitev, Mitko A.[2], Obretenov, Evelin D.[3]

[1] Department of Endocrinology and Metabolic diseases, [2] Department of Diagnostic Imaging [3] Department of Thoracic Surgery, UMHAT „Prof. St. Kirkovich" Medical Faculty, Trakia University, Stara Zagora, Bulgaria

Abstract

Fahr's Syndrome (FS) refers to bilateral basal ganglia calcification that is associated with many neurological and psychiatric abnormalities and appears as secondary to other diseases. The most frequent aetiology of this syndrome is, together with idiopathic causes and genetic infections diseases, calcium disorders, mainly primary hypoparathyroidism.

We described two cases of FS patients who were admitted to the Emergency Department of the University Hospital of Stara Zagora with muscle cramping, seizure and involuntary movements. We also observed mood and emotional disorders. A CT scan showed bilateral calcifications in basal ganglia, thalamus, caudate nucleus, lenticular nucleus, dentate nuclei and subcortical white matter. Laboratory tests showed hypocalcemia caused by idiopathic hypoparathyroidism.

A chest X-ray (patient Clinical case 2) demonstrated cardiac enlargement and bilateral pleural effusions. No other cardiac or lung diseases including tuberculosis, viral myocarditis and coronary or hypertensive heart disease were identified. In addition to hypocalcemia, the mechanism of the development of cardiomyopathy in hypoparathyroidim might include hypomagnesemia. After including in therapeutical schema calcium, vitamin D and magnesium drugs the clinical course of the disease improved. Observations suggest that physicians should be aware that hypocalcemia can be a reversible cause of cardiomyopathy and congestive heart failure.

Primary hypoparathyroidism should be kept in mind when diagnosing Fahr's Syndrome. Treatment with calcium and vitamin D supplementation demonstrate great clinical improvement.

Key words: Fahr's Syndrome, basal ganglia calcification, primary hypoparathyroidism, cardiomyopathy.

CASE REPORT 1

A 67-year old man received a sudden tremor of the upper and lower limbs, muscle weakness, lost control of his body and fell during his stay in a sanatorium. He did not lose consciousness. He retained control of the pelvic reservoirs. After similar episode he was hospitalized in the Neurology Clinic with suspected "Epilepsy" and treatment with Convulex 3x300mg was established. A cranial CT showed multiple calcifications of the brain parenchyma. EEG - diffuse light changes, with no data of paroxysmal episodes. Consultation with a cardiologist excludes rhythm and conduction disorders. Laboratory tests: Ca – 1,55 mmol/l; P – 2,05 mmol/l; TSH – 1,62 mIU/l; FT_4 - 15,06 pmol/l; normal ultrasound of the thyroid gland. In the past he has had episodes of tremor of the limbs, but he didn't pay attention to them. He has had fractures of the seventh and eighth ribs. Medical history: Hypertension stage 2, therapy – Tarka 1 tab; Chronic obstructive pulmonary disease, treatment with Symbicort 2x1 inhalation. Past medical history: Hepatitis A.

On physical examination: The patient is a normosthenic, white middle-aged man. In poor general condition. Calm mood with bradypsychia and bradykinesia. Chvostek (+) pos., Trousseau (+/-). Vesicular breathing. Cor - rhythmic, HR 66/min, RR 130/80 mm Hg.

Laboratory evaluation: Ca – 1,90; 1,95; 1,88 mmol/l (NR – 2,20-2,60 mmol/l); Ca++ - 0,88; 0,98 mmol/l (NR – 1,1-1,3 mmol/l); P – 1,68; 1,50; 1,21 mmol/l (NR – 0,80-1,45 mmol/l); Mg – 0,46; 0,66; 0,51 mmol/l (NR - 0,73-1,06 mmol/l); Total protein 65 g/l (NR – 60-80 g/l); Albumin 42 g/l (NR – 38-51 g/l); PTH – 8,61 pg/ml (NR – 15-65pg/ml). Urine: Diuresis 2000 ml; Ca – 2,02 mmol/24h (NR – 2,5-4,5 mmol/l/24 h); P – 13,2mmol/24h (NR – 10,9-41,0 mmol/l /24 h).

Instrumental investigations:

Electrocardiography showed sinus rhythm, horizontal abnormal heart position, left ventricular hypertrophy.

Abdominal ultrasound: Liver – 0,5 mm increased in MCL with normoehogenic parenchyma and homogeneous structure.

Ultrasonography of the thyroid (Figure 1): Thyroid gland with normal structure and form, sharp edges and diffuse homogeneous structure normoehogenic. Right lobe size 11,1/18,5 mm. Left lobe of 16,6/18,3 mm, medial presence of a solid formation with izoehogenic, inhomogeneous structure, symptom of the „halo" and peripheral vascularization of 10,7/9,6 mm.

Conclusion: Ultrasonographic evidence of adenoma in the left lobe of the thyroid gland.

Cranial CT scan: (Figure 2, Figure 3) – subarachnoid areas a convexity slightly extended. Bilaterally symmetrical presence of irregular calcifications in the basal ganglia, thalamus, nucleus caudate, nucleus lentiformis, dentate nuclei and subcortical white substance arguing for Fahr's Syndrome.

Consultations:

Ophthalmologist: OD hypermature cataract.

Consultation with a dermatologist: Seboreic dermatitis.

Neurologist: This is a patient with symptomatic „epilepsy", presently without complaints.

Figure 1. Ultrasonography of the thyroid.

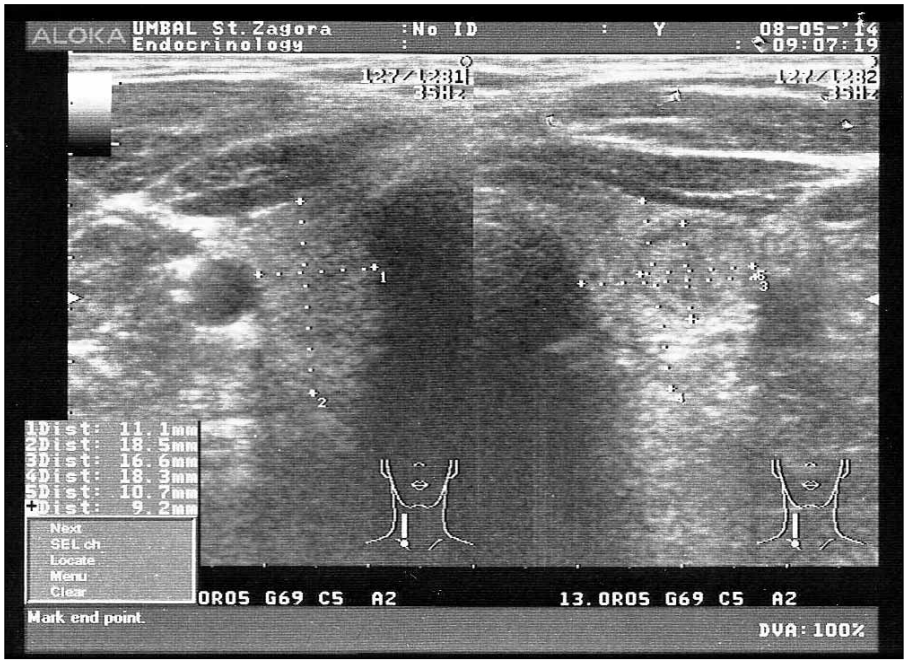


Figure 2. **Cranial CT scan.**

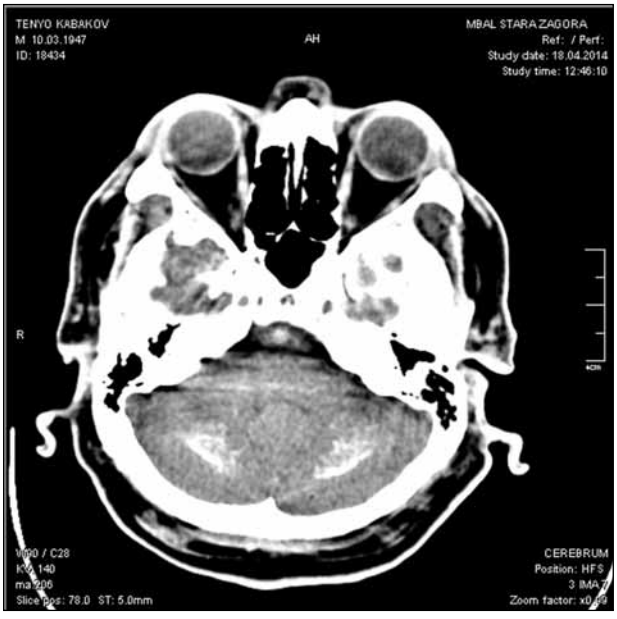


Figure 3. **Cranial CT scan.**

Clinical course of disease: All these findings were ascribed to Fahr's Syndrome due to a primary hypoparathyroidism. The patient started parenteral treatment with Calcium Gluconate which led to an overall improvement in the patient's symptoms and he continued with 1000 mg calcium carbonate orally. The treatment schema also includes magnesium 1000 mg and calcitriol 0,5 mcg/daily orally. During the hospital stay the patient did not express any symptoms of hypocalcaemia.

CASE REPORT 2

A 67-year old man received a sudden tremor of the upper and lower limbs, muscle weakness, lost control of his body and fell during his stay in a sanatorium. He did not lose consciousness. He retained control of the pelvic reservoirs. After similar episode he was hospitalized in the Neurology Clinic with suspected "Epilepsy" and treatment with Convulex 3x300mg was established. A cranial CT showed multiple calcifications of the brain parenchyma. EEG - diffuse light changes, with no data of paroxysmal episodes. Consultation with a cardiologist excludes rhythm and conduction disorders. Laboratory tests: Ca – 1,55 mmol/l; P – 2,05 mmol/l; TSH – 1,62 mIU/l; FT_4 - 15,06 pmol/l; normal ultrasound of the thyroid gland. In the past he has had episodes of tremor of the limbs, but he didn't pay attention to them. He has had fractures of the seventh and eighth ribs. Medical history: Hypertension stage 2, therapy – Tarka 1 tab; Chronic obstructive pulmonary disease, treatment with Symbicort 2x1inhalation. Past medical history: Hepatitis A.

On physical examination: The patient is a normosthenic, white middle-aged man. In poor general condition. Calm mood with bradypsychia and bradykinesia. Chvostek (+) pos., Trousseau (+/-). Vesicular breathing. Cor - rhythmic, HR 66/min, RR 130/80 mm Hg.

Laboratory evaluation: ESR – 58 mm/h; Total protein – 53; 54,3 g/l; Albumin – 28,4 g/l; Ca – 1,08; 1,12; 1,87 mmol/l (NR – 2,20-2,60 mmol/l); Ca++ - 0,54; 0,45; 0,56 mmol/l (NR – 1,1-1,30 mmol/l); P – 2,28; 2,07; 1,99 mmol/l (NR – 0,80-1,45 mmol/l); Mg – 0,44; 0,53 mmol/l (NR – 0,73-1,06 mmol/l; PTH – 5,18 pg/ml (NR - 15-65 pg/ml); TSH – 3,11 IU/ml (NR – 0.27 - 4,20 mIU/ml); IgA -2,93 g/l (NR – 0,4-4,5 g/l); IgM – 0,64 g/l (NR – 0,3-2,8 g/l); IgG – 8,50 g/l (NR – 6,0-16,0 g/l); C3 complement – 1,21 g/l (NR – 0,8-1,75 g/l); ANA (Antinuclear antibodies) (-) negative. Urine before treatment: Ca – 0,14 mmol/24h (NR – 2,5-4,5 mmol/l/24 h); P - 32,88 mmol/24 h (NR – 10,9- 41,0 mmol/l/24 h). Urine after treatment with calcium gluconicum: Ca – 2,54 mmol/24h; P – 33 mmol/24h

Pleural fluid analysis: Volume – 350 ml; specific gravity – 1,005; Rivalta test - negative; protein – 26,5g/l; on microscopic examination – 1 Erythrocyte per high-power field; Cells count 96% Lymphocytes, 4% Myeloid Leukocytes; Amylase – 101 U/l; glucose – 6,02 mmol/l; LDH – 560 U/l; Cytology: lymphocytes, mesothelial cells.

Instrumental investigations:

Electrocardiography showed sinus rhythm, horizontal heart position.

X-ray of lung and heart: (Figure 4) Bilateral pleural effusions. Marked interlobe right. Prolonged left ventricular arc. Mantoux Test – negative

X - ray of cranium: Osteosclerotic changes in lamina interna and lamina externa.

Cranial CT scan: (Fig. 5; Fig. 6) Bilaterally symmetrical presence of irregular calcifications in the basal ganglia, thalamus, nucleus caudate, nucleus lentiformis, nucleus dentate and subcortical white substance. Sella turcica and structures around it - no pathological changes.

Echocardiography: Mild left ventricular hypertrophy. Low-grade mitral regurgitation. Preserved left ventricular systolic function.

Thyroid Ultrasonography: Normal ultrasound findings

Abdominal ultrasound: Normal ultrasonography. Presence of bilateral pleural effusions.

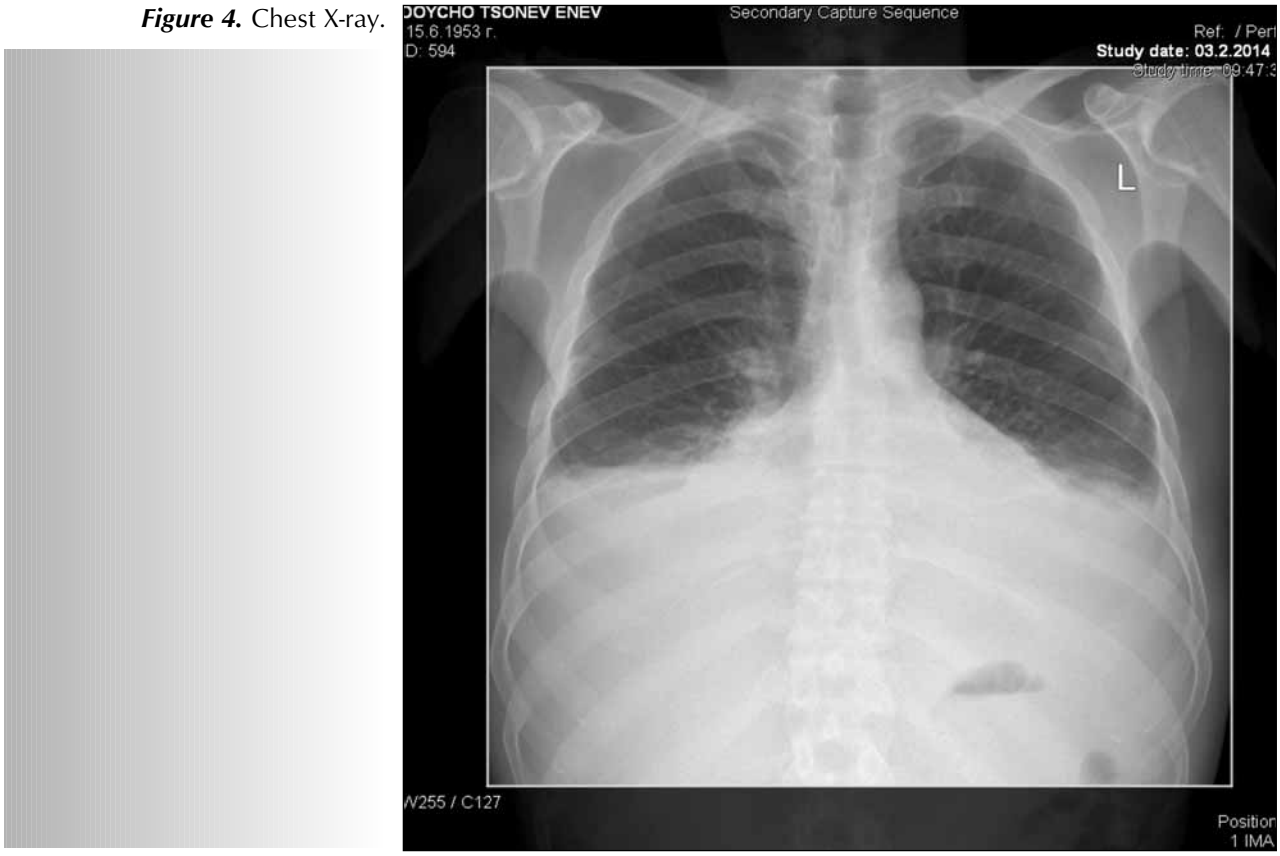
Consultations:

Vascular surgeon: Thrombosis of aa. cruralis. Therapy: Vasonit 600mg - 2x1 t.; Duzodril 100 mg - 2x1t.

Ophthalmologist: Vascular sclerosis.

Clinical course of disease: The patient was diagnosed as having Fahr's Syndrome with idiopathic hypoparathyroidism. No other severe cardiac or lung diseases including tuberculosis, colagenosis, viral or bacterial myocarditis and coronary or hypertensive heart disease were identified. Heart failure was due to hypocalcemia and treatment was initiated with calcium gluconate, alfa-calcitriol, digoxin, furosemide and spironolactone. Following the therapy all laboratory biochemistry test results confirmed a good therapeutic outcome. Clinical improvement was very quick - reduction of pleural effusions and disappearance of seizures. Telephone contact with the patient's wife made six months after discharge from hospital confirmed that seizures had not occurred, exercise tolerance had improved, and oedema of the lower extremities was not present.

Figure 4. Chest X-ray.



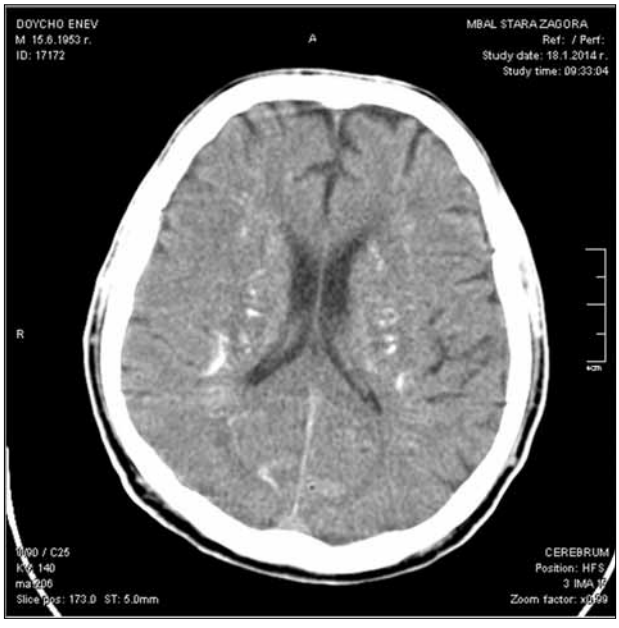


Figure 5. Cranial CT scan.

Figure 6. Cranial CT scan.

Discussion

Our two patients were with classical clinical features of Fahr's Syndrome (FS), including involuntary movements, muscle cramping and seizures. We also observed gait disorder, speech impairment, dementia and parkinsonism. Laboratory tests showed hypocalcemia caused by idiopathic hypoparathyroidism. In adults loss of consciousness and seizures have been reported with hypothyroid hypocalcaemia (1, 2), but our patients were in euthyroid state. Correction of calcium and phosphate levels may lead to clinical improvement, in particular, disappearance of epileptic seizures and abnormal movements. After treatment with parenteral calcium and calcitri-

ol supplementation, we observed clinical and laboratory improvements in the patients.

We described the patient with FS (Clinical case 2) who developed pleural effusions. They tended to relapse before diagnosis of Fahr's Syndrome. The analysis of laboratory values and ratio Protein pleural effusion/Protein serum = 0,48 suggest that pleural fluid was transudate. No other severe cardiac or lung diseases including tuberculosis, viral myocarditis and coronary or hypertensive heart disease were identified. The patient was diagnosed as having idiopathic hypoparathyroidism, with cardiomyopathy and heart failure as result of hypoparathyroidism and severe hypocalcemia and hypomagnesemia. Treatment was initiated with calcium gluconate, alfacalcitriol, digoxin, furosemide and spironolactone.

Hypocalcemia as a cause of cardiac decompensation is often overlooked in the ordinary clinical setting. As reported here, cardiac contractility could be seriously impaired by prolonged hypocalcemia. Physicians should be aware that hypocalcemia can be a reversible cause of cardiomyopathy and congestive heart failure.

Bilateral basal ganglionic calcification, also known as Fahr's Syndrome is a rare disorder characterised by symmetrical and bilateral calcifications over the basal ganglia, thalami, cerebellar dentate nucleus or white matter of the cerebral hemispheres. It was first described by German neurologist Karl Theodor Fahr in 1930 (3).

Diagnostic criteria of Fahr's Syndrome can be stated as follows:

o Bilateral calcification of the basal ganglia visualized on neuroimaging, other brain regions may also be observed;

o Progressive neurologic dysfunction with rigid hypokinetic syndrome and/or mood disorders and cognitive impairment;

o Absence of biochemical abnormalities and somatic features suggestive of a mitochondrial or metabolic disease or other systemic disorder;

o Absence of an infectious, toxic, or traumatic cause;

o Family history consistent with autosomal dominant inheritance (4);

o Age of onset is typically in the fourth or fifth decade.

Physiological intracranial calcifications are encountered accidentally in about 0,3-1,2% of routine radiological examinations. It is asymptomatic and detected incidentally (5, 6).

Endocrine disorders, particularly parathyroid disturbances are most commonly associated with Fahr's Syndrome, accounting for up to 80% of all cases. These abnormalities include idiopathic hypoparathyroidism, secondary hypoparathyroidism, pseudohypoparathyroidism, pseudo-pseudohypoparathyroidism and hyperparathyroidism. In a literature review of 150 cases, it was found that 35 (23,3%) had idiopathic hypoparathyrodism, whereas 23 (15,3%) had post thyroidectomy or secondary hypoparathyrodism (7, 8).

Reduced parathormone (in hypoparathyrodism) or reduced renal response to parathormone (pseudohypoparathyroidism) causes hyperphosphatemia and hypocalcaemia, which in turn promotes calcification. In another study it was found that Fahr's Syndrome occurred in 20 (21,5%) of 93 patients with idiopathic hypoparathyrodism and 26 (42,6%) of 61 patients with pseudohypoparathyrodism (9,10).

Hypoparathyrodism is either primary or secondary and usually presents in first six decades of life and can be clinically recognized by cataract, tetany, seizures, dysarthria. Other disorders include soft tissue calcification, congestive heart failure, pernicious anemia, dry hair, alopecia, dental dysplasia, carries and predisposition to moniliases (4).

Vitamin D is included in the process of calcium metabolism due to which a disturbance in its homeostasis has significant implications for patients with Fahr's Syndrome (4).

A variety of neurological signs and symptoms are associated with Fahr's Syndrome. Tetany is present, but it is difficult to distinguish from occasional myoclonus of epileptic disorder. Also, spasticity, gait disorder, speech impairment, dementia, parkinsonism, chorea, tremors, dystonia, myoclonus and coma are present. Paroxysmal choreoathetosis have also been reported (11). Movement disorders including clumsiness, fatigability, unsteady gait, slow or slurred speech, dysarthria dysphagia, involuntary movements and muscle cramping are observed in patients with Fahr Syndrome (12,13). Neurological evaluation reveals that parkinsonism is present in 57%, chorea 19%, tremors 8%, dystonia 8%, athetosis 5% and orofacial dyskinesia in 3% of patients (14).

Neuropsychiatric symptoms range from mild difficulty with concentration and memory to changes in personality or behaviours to psychosis and dementia. Various treatments have been administered to Fahr's patients in an attempt to achieve remission or at least stabilization. Several approaches based on diverse biological theories have been proposed.

Seizures and movement disorders in Fahr's Syndrome which are related to the parathyroid disorder can be resolved with the correction of phosphate and calcium levels for e.g. treatment with alpha hydroxy vitamin D3 and calcium reversed neurological deficits (15). In patients with congestive heart failure, as observed in our study, reversibility of heart disease was reported by simple normalizing hypocalcemia (16).

Pharmacological treatment should be used to improve anxiety, depression, and obsessive compulsive disorder. Clonazepam and atypical antipsychotic also offer a distinct advantage in treating patients with Fahr's Syndrome (4).Treatment strategies involving the use of Carbamazepine, Benzipenes and Barbiturates may exacerbate underlying gait disorders (4).

The disease is as yet incurable, but management and treatment strategies mainly focus on symptomatic relief and eradication of causative factors; however certain evidence is present to suggest that early diagnosis and treatment can reverse the calcification process leading to recovery of mental functions.

Heart failure secondary to calcium deficit due to hypoparathyroidism results from several mechanisms. Parathormone has a positive inotropic effect on the heart muscle that is mediated by increasing the entry of calcium into myocardial cells (17). The low ionized calcium level causes a defect in myocardial contraction (18). A decrease of calcium levels in renal tubular cells may increase renal sodium reabsorption and via this mechanism promote water and salt retention and the development of cardiac failure (19). The role of calcium in the therapy of cardiac failure should be kept in mind as loop diuretics such as furosemide or torsemide may induce hypocalcaemia even in patients with normal parathormone levels. If congestive heart failure does not respond to conventional therapy, assessment of serum calcium levels should be made.

In conclusion, we presented two cases of Fahr's Syndrome with bilateral intracranial calcifications resulting from primary hypoparathyroidism. Cardiomyopathy with congestive heart failure and pleural effusions secondary to severe hypocalcemia and hypomagnesemia respond favorably to calcium, vitamin D and magnesium administration. In the follow-up period our patients were normocalcemic with improvement of neurogical and movement disorders.

Primary hypoparathyroidism should be considered when diagnosing Fahr's Syndrome. Treatment with calcium and vitamin D supplementation demonstrate a great clinical improvement.

References

1. **Arias MJ, González MT, Escorial MC, Maranón CA.** Intracranial calcifications in the differential diagnosis of epileptic disease. *Rev Clin Esp 1991*; 189(9): 425-427.

2. **Arranz PM, Ergueta MP, González SE, Maranón CA.** Fahr's disease and hypocalcemic syndromes. Presentation of a clinical case. Anales de medicina interna. *Madrid, Spain;* 1992; 9(10): 495-497.

3. **Fahr T.** Idiopathische verkalkung der hirngefässe. *Zentrabl Allg Pathol* 1930; 50: 129-133.

4. **Saleem S, Aslam HM, Anwar M, Anwar S, Maria Saleem M, Saleem A. et al.** Fahr's syndrome: literature review of current evidence. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2013; 8: 156.

5. **Fenelon G, Gray F, Paillard F, Thibierge M, Mahieux F, Guillani A.** A prospective study of patients with CT detected pallidal calcifications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 622-625.

6. **Harati Y, Jackson JA, Benjamin E.** Adult onset idiopathic familial brain calcifications. *Arch Intern Med* 1984; 144: 2425-2427.

7. **Bruyn G, Bots G, Staal A.** Familial bilateral vascular calcification in the central nervous system. *Psychiatr Neurol Neurochir* 1964; 67: 342-376.

8. **Zisimopoulou V, Siatouni A, Tsoukalos G, Tavernarakis A, Gatzonis S.** Extensive bilateral intracranial calcifications: a case of iatrogenic hypoparathyroidism. *Case Reports in Medicine 2013*; 2013: 932184.

9. **Lowenthal A, Bruyn G.** Calcification of the striopallidodentate system. *Handb Clin Neurol 1968;* 6: 703-725.

10. **Danowski T, Lasser E, Wechsler R.** Calcification of basal ganglia in post-thyroidectomy hypoparathyroidism. *Metabolism: Clinical and Experimental* 1960; 9:1064-1065.

11. **Lauterbach EC, Spears TE, Prewett MJ, Price ST, Jackson JG, Kirsh AD.** Neuropsychiatric disorders, myoclonus, and dystonia in calcification of basal ganglia pathways. *Biol Psychiatry 1994*; 35(5): 345-351.

12. **Manyam BV.** What is and what is not „Fahr's disease". *Parkinsonism Relat Disord* 2005; 11(2): 73-80.

13. **Asokan AG, D'Souza S, Jeganathan J, Pai S.** Fahr's Syndrome - An Interesting Case Presentation. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR* 2013; 7(3): 532-533.

14. **Manyam BV, Walters AS, Narla KR.** Bilateral striopallidodentate calcinosis: clinical characteristics of patients seen in a registry. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society 2001;* 16(2): 258-264.

15. **Ramis JN, Ibanez AE, Artigas CF, Irigoin RR, Alcolea JO, Gomez LAG et al.** Fahr's syndrome in a patient with unknown hypoparathyroidism. *Endocrine Abstracts 2011*; 26, 520.

16. **Azzoug S, Diab N, Chentli F.** Reversible cardiomyopathy related to hypoparathyroidism in a subject with Fahr's syndrome. *Acta Endocrinologica (Buc)* 2011; VII (1): 101-110.

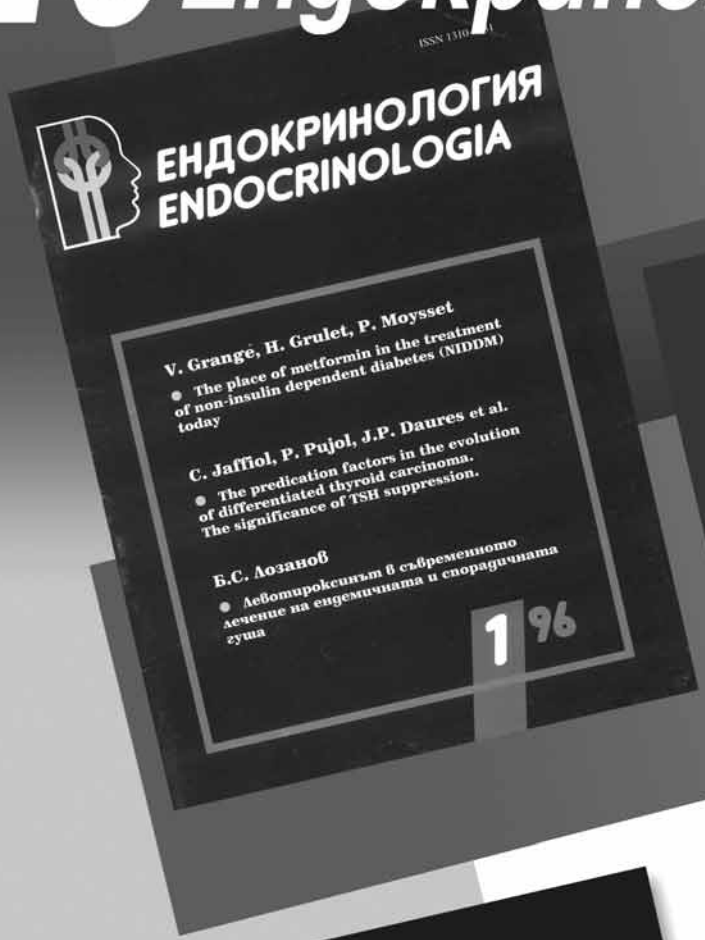
17. **Bogin E, Harary I.** The relationship of calcium and parathyroid hormone in their effect on heart cells. *Mol Cell Biochem 1987;* 77: 29-35.

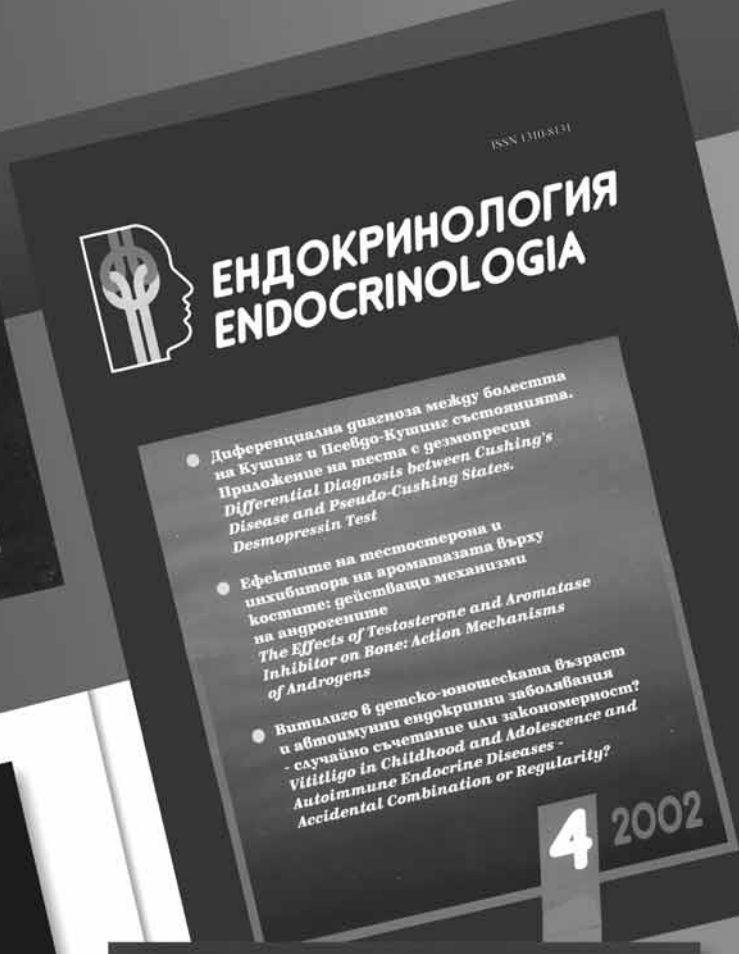
18. **Ginsburg R, Esserman, LJ, Bristow MR.** Myocardial performance and extracellular ionized calcium in a severely failing human heart. *Ann Intern Med 1983;* 98(5 Pt 1): 603-606.

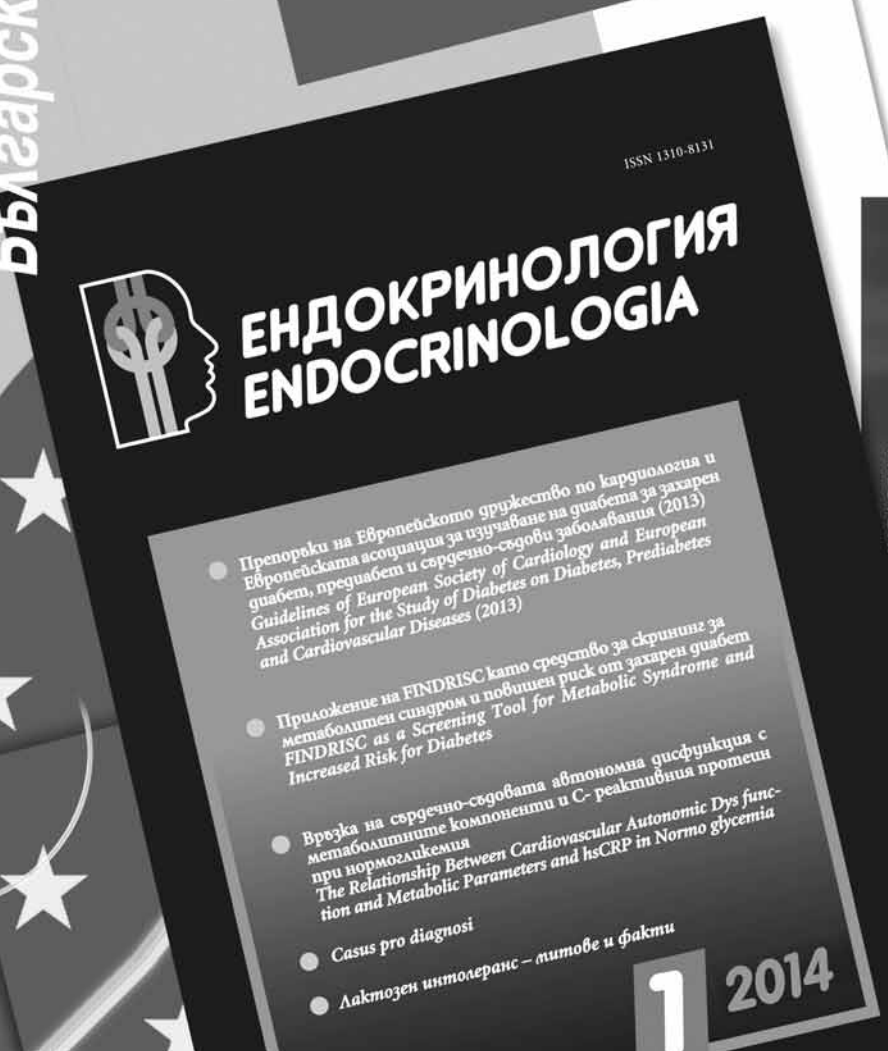
19. **Chavan CB, Sharada K, Rao HB, Narsimhan C.** Hypocalcemia as a cause of reversible cardiomyopathy with ventricular tachycardia. *Ann Intern Med 2007;* 146: 541-542.

20 години списание Ендокринология

Българско дружество по ендокринология







Българско дружество по ендокринология
Bulgarian Society of Endocrinology

Списание
ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ISSN 1310-8131

Journal
ENDOCRINOLOGIA ISSN 1310-8131

Адрес на редакционната колегия:

Клиничен център – УСБАЛЕ
„Акад. Иван Пенчев" ул. „Здраве" №2, 1431 София;
Проф. Мария Обецова, *Главен редактор*
тел. (02) 985 6001; факс (02) 987 4145;
Мобилен: 0887771322,
E-mail: morbetzova@abv.bg

Editorial Board address for correspondence:

Clinical Center of Endocrinology
„Acad. Iv. Penchev", University Hospital 2,
Zdrave Str., 1431 Sofia, Bulgaria;
Prof. Maria Orbetzova, *Editor in Chief*
Tel (++359) 2-895 6001; Fax C 2-987 4145;
Mobile (++359) 0887771322,
E-mail: morbetzova@abv.bg

Списание „Ендокринология", издание на Българското дружество по ендокринология, излиза в 4 книжки годишно. В него се отпечатват оригинални научни статии, описания на клинични случаи, обзори, рецензии, информация за проведени и предстоящи научни събития и други материали в сферата на клиничната ендокринология. Обзорните материали от български автори излизат на български език с резюме на български и английски език. Оригиналните статии и казуси се отпечатват едновременно на български и английски език. По усмотрение на авторските колективи и преценка на редакционната колегия въз основа характера на материала, някои оригинални статии могат да бъдат публикувани само на български език. Материалите, предоставени от чужди автори, се поместват на английски език с цялостен или подбран превод на български език по преценка на редакционната колегия.

Материалите се изпращат на български език в електронен вид с шрифт Times New Roman, размер 12 на e-mail на главния редактор

The journal of the Bulgarian Society of Endocrinology „Endocrinologia" is published in 4 issues per year. It accepts for publication original research papers, case reports, short communications, reviews, opinions on new medical books, commentaries and announcements for past of future scientific events (congresses, symposia, etc.) in all fields of clinical Endocrinology.
The reviews are published in Bulgarian language with an abstract both in Bulgarian and English. The original papers and case reports are published also in both languages. Some original research papers may be published in Bulgarian only, depending on the content and the decision of the authors and the editors. Papers of non-Bulgarian authors are published in English with full of partial translation into Bulgarian, provided by the Editorial board.

The manuscripts should be submitted initially in Bulgarian (for materials from abroad – in English) as MS Word.doc files, formatted in 12 pt. Times New Roman typeface. The manuscript is then checked for compliance with the edition's requirements and sent to the reviewers. If accepted for publication after the review, the authors are

(за чуждестранните материали – на английски език). След рецензиране и приемане за печат в срок до 3 седмици окончателният вариант се предоставя с превод на английски език (с изключение на обзорите) на e-mail на главния редактор с придружително писмо на адреса на редакцията, подписано от авторите, с което потвърждават съгласието си за участие и декларират, че материалът не е отпечатван в други научни списания, освен като резюме на съобщение, изнесено на научен форум.

Обемът на представените материали не трябва да превишава 10 стандартни (по 1800 знака) страници за оригиналните статии, 14 страници за обзорните статии, 4 страници за казусите, 2 страници за информация относно научни прояви и научни дискусии, 1 страница за рецензии на монографии, учебници и пр. В посочения обем не се включват титулната страница и резюмето.

Структурата на статиите трябва да отговаря на следните изисквания:

Титулна страница

а) заглавие, имена на авторите, месторабота, научна организация. При повече авторски звена с арабска цифра се маркират кореспондиращите им автори.

б) същите данни на английски език се изписват под българския текст. При статии от чужди автори българският текст следва английския.

в) адрес за кореспонденция – съдържа данните на автора за кореспонденция на български и английски език – име, месторабота, пощенски и електронен адрес.

Резюме

Резюмето се представя на отделна страница в обем до 250 думи. То трябва да бъде структурирано както следва: цел, материали и методи, резултати и заключения. Тази структура не важи за обзорните статии. Посочват се до 5 ключови думи.

Основен текст

Оригиналните статии трябва да са структурирани както следва: въведение, материал и методи, резултати, обсъждане, заключение и/или изводи. В текста се допускат само официално приети международни съкращения, останалите трябва да бъдат

required to submit within 3 weeks the corrected version together with the English language translation (not applicable for review articles). A cover letter, signed by all authors is mailed to the editors, stating any conflicts of interest and that the manuscript in full or any part of it has not been published elsewhere or simultaneously submitted for publication, except as an abstract of congress participation.

The size of each paper should not exceed 10 standard pages (1800 characters) for original research articles, 14 pages for reviews, 4 pages for case reports, 2 pages for short communications, discussions or scientific events announcements or comments and 1 page on medical book reviews. The manuscripts should be structured as follows:

Title page

a. Title, names of the authors (family name followed by given name), affiliation. If more than one affiliation, they should be designated by Arabic numbers in Bulgarian and English languages.

b. A short title up to 8 words should be provided

c. Address of the corresponding author in Bulgarian and English language – name, postal address (business of home as preferred), phone number, fax number, email address.

Abstract

The abstract should occupy the next page of the manuscript and not exceed 250 words. The abstracts of original research papers should be clearly structured with Aim; Materials and methods; Results; Conclusions. Abstracts of review papers may not follow that structure. Up to five key words should be written after the abstract.

Main text

Original papers should be structured as follows: Introduction; Aim; Materials and methods; Results; Discussion; Conclusions. Any abbreviation that is not commonly accepted should be written in full followed by the abbreviation in parentheses at first mention in the text. The International System of Units (SI) should be used for all measurement units. Citations in the text are designated by their bibliography sequential numbers in parentheses.

Tables and figures

Each table should be on a separate page after the bibliography with the table caption preceding

пояснени в текста при първата им поява. За мерните единици е задължителна международната система SI. Цитатите вътре в текста се отбелязват само с номерата им в книгописа, оградени с малки скоби.

Таблици и илюстрации

Всяка таблица се предоставя на отделна страница след книгописа. Заглавията на таблиците се изписват над тях. Илюстрациите се представят на отделни файлове. Графики и диаграми се предоставят във формати .xls (MS Excel), .ppt (MS PowerPoint), .eps (encapsulated postscript), които позволяват редактиране. Снимки (собствени), както и репродукциите на ползвани от чужди източници от Интернет да бъдат представяни с добро качество във формат JPEG и резолюция 300 dpi. Текстът към илюстрациите се представя в края на основния текст, след таблиците. Номерацията на таблиците и илюстрациите е с арабски цифри и се посочва в основния текст. При използване на чужд илюстративен материал, последният трябва да бъде придружен със съответно съгласие за възпроизвеждане от носителя на авторските права. Това се указва в текста към илюстрацията.

Книгопис

Книгописът се представя на отделна страница. Броят на цитираните източници е препоръчително да не надхвърля 25 (за обзорните статии 40) като следва да включва актуални източници от последните 5 години, както и публикации от български автори, работили по съответния проблем. Подреждането на източниците да става по реда на поява в текста. Книгописът се оформя съгласно Унифицираните изисквания за публикации в областта на биологията и медицината и е опростена версия на стил Ванкувър (http: //www. ncbi. nlm.nih. gov/pmc/ articles/ PMC 3142758/). Всички автори се отбелязват с фамилно име, последвано от инициалите. При повече от шест автори, след шестия се поставя et al. Следва цялото заглавие на цитираната статия (с главна буква е само началната дума), название на списанието изписано съкратено според Index Medicus, година, том, брой на книжката в малки скоби (незадължителен при издания с непрекъснато

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

References

The references should be presented on a separate page at the end of the manuscript. It is recommended that the number of references should not exceed 25 titles for original research articles and 40 titles for the reviews. It is advisable that sources on the topic from the recent five years be used. The references are listed in their order of first appearance in the text. They should follow the Vancouver format and the Uniform requirements (http:// www.ncbi. nlm. nih.gov/pmc/ articles/ PMC 3142758/). All authors should be listed for papers with up to six authors; for papers with more than six authors, the first six only should be listed, followed by et al. The authors are followed by the full title of the paper (Only the first word is capitalized). The journal title is abreviated in conformity with the latest edition of Index Medicus, followed by year, volume, issue in parentheses (not necessary for periodicals with a continuous pagination throughout the volume) and full first and last page. Chapters of books are cited in the same way, the full name off the chapter first, followed by „In:", full title of the book, editors, publisher, town, year, first and last pages of the cited chapter.

Examples

Reference to a journal article:

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

If the original cited paper is in Bulgarian:

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

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

Примери:

Статия от списание:

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

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

Глава (раздел) от книга:

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

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

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

References to a book chapter:

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

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

Address for sending the manuscripts and other editorial correspondence

Editorial Board Address for Correspondence:

Clinical Center of Endocrinology,
„Acad. Iv. Penchev", University Hospital, 2 Zdrave Str., 1431 Sofia, Bulgaria;
Prof. Maria Orbetzova, *Editor in Chief*
Tel (++359) 2-895 6001; Fax 02-987 4145;
Mobile (++359) 887771322
E-mail: morbetzova@abv.bg

Адрес на редакционната колегия:

Клиничен център – УСБАЛЕ,
„Акад. Иван Пенчев"
ул. „Здраве" №2, 1431 София;
Проф. Мария Орбецова, *Главен редактор*
тел. (02) 985 6001; факс (02) 987 4145;
Мобилен: 0887771322,
E-mail: morbetzova@abv.bg

ISSN 1310-8131

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ
ENDOCRINOLOGIA

Списание
на Българското дружество
по ендокринология
към СНМД в България

Journal
of the Bulgarian Society
of Endocrinology (BSE)

Главен редактор
Проф. д-р Мария ОРБЕЦОВА, дм

Редактор на английския текст
Джеф ТОМАС
Отговорен редактор
Румен НИНОВ
© Първа корица и графичен дизайн
Румен НИНОВ

Editor-in-chief
Prof. Maria ORBETZOVA, MD PhD

English language editor
Jeff THOMAS
Art director Rumen NINOV
© Cover&Design Rumen NINOV

Технически секретар
Маргарита СЛАВЧЕВА
E mail: mora4a2@abv.bg

Tehnical secretary
Margarita SLAVCHEVA
E mail: mora4a2@abv.bg

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 Scientiic and Technical Information,** *Ottava*
- **ВИНИТИ/РАН-МИННАУКЕ РОССИИ,** *Москва*
- **ДЕРЖАВНА НАУКОВА МЕДИЧНА БИБЛИОТЕКА,** *Киев*

Списание „Ендокринология“ се индексира в следните база-данни/ The journal „Endocrinologia“ is indexed by:
- **SCOPUS Elsevier Bibliographic Databases** ***(since 2001)***
- **EMBASE**
- **Bulgarian Citation Index** ***(since 1996)***

Адрес на редакционната колегия: Клиничен център – УСБАЛЕ, „Акад. Иван Пенчев“ ул. „Здраве“ №2, 1431 София; тел. (02) 985 6001; факс (02) 987 4145; Мобилен: 0887771322 (проф. Орбецова), email: morbetzova@abv.bg, Маргарита Славчева – технически секретар (mobile 0889 295884) email: mora4a2@abv.bg

Editorial Board: Clinical Center of Endocrinology „Acad. Iv. Penchev“ University Hospital 2, Zdrave Str., 1431 Sofia, Bulgaria; Tel (+0359) 2-895 6001; Fax C 2-987 4145; Mobile (+359) 0887771322 Prof. Maria Orbetzova; email: morbetzova@abv.bg, Tehnical Secretary – M. Slavcheva (mobile 0889 295884), email: mora4a2@abv.bg