



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

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 (Нюкасл 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)

Българско дружество по ендокринология

Том XXI / Volume XXI

Bulgarian Society of Endocrinology 4/2016

Съдържание**Обзори**

- *Бонева, Живка А., Ганева, Илиана Г., Асьов, Явор С.*
Фармакотерапия на затлъстяването – минало и настояще 183
- *Митева, Мария Ж., Нончев, Боян Ив., Орбецова, Мария М.*
Адипоцитокини при карцином на щитовидната жлеза 192

Оригинални статии

- *Николова, Драгомира Н., Видинов, Калин Н.*
Честота на фамилен папиларен тиреоиден карцином (ФПТК) в българска извадка за петгодишен период – нашият опит 199
- *Колева, Даниела И., Орбецова, Мария М., Няголова, Пресияна В., Консулова Петя С., Атанасова, Илиана Б.*
Резистин и инсулинова резистентност при жени със синдром на поликистозни яйчници 211

Научно съобщение

- Обучителни курсове на Европейско дружество по Ендокринология 2017 223

Указания за авторите

224

Journal ENDOCRINOLOGIA volume XXI, number 4, 2016**Contents****Reviews**

- *Boneva, Zhivka A., Ganeva, Iliana G., Assyov, Yavor S.*
Pharmacotherapy for Obesity – Past and Current Approaches 183
- *Miteva, Maria J., Nonchev, Boyan Iv., Orbetzova, Maria M.*
Adipocytokines in thyroid cancer 192

Original articles

- *Nikolova, Dragomira N., Vidinov, Kalin N.*
Frequency of Family Papillary Thyroid Carcinoma (FPTC) in a Sample of Bulgarian Population for a Five-year Period – Single Institution Experience 205
- *Koleva, Daniela Iv., Orbetzova, Maria M., Nyagolova, Presiyana V., Konsoulova, Petia S., Atanassova, Iliana B.*
Resistin and Insulin Resistance in Women with Polycystic Ovary Syndrome 217

Report

- European Society of Endocrinology (ESE) training events 2017 223

Instructions to authors

224



Фармакотерапия на затлъстяването – минало и настояще

Бонева, Живка А.¹, Ганева, Илиана Г.¹, Асьов, Явор С.²

¹Клиника по Ендокринология – МИ МВР, София

²Клиника по Ендокринология – УМБАЛ „Александровска“, София

Pharmacotherapy for Obesity – Past and Current Approaches

Boneva, Zhivka A.¹, Ganeva, Iliana G.¹, Assyov, Yavor S.²

¹Department of Endocrinology – Medical Institute of the Ministry of Interior

²Clinic of Endocrinology – University Multiprofile Hospital for Active Treatment „Alexandrovska“

Резюме

Съвременният подход в лечението на наднорменото тегло и затлъстяването на първо място изисква индивидуализиране на методите и средствата за постигането му. Приложението на антиобезни медикаменти трябва да се разглежда като един от възможните подходи в терапията на затлъстяването, който не отменя, а допълва промяната в начина на живот и формирането на здравословни хранителни и двигателни стереотипи. Настоящият обзор разглежда възможностите за фармакологично лечение – одобрените понастоящем медикаменти, индикациите и ползите от приложението им за лечение на затлъстяването. Съобразно препоръките на всички международни организации, при избора на медикаментозно лечение основно значение се придава не само на ефикасността и безопасността на лекарството, но също на наличието на плеiotропни ефекти по отношение на съпътстващите заболявания.

Ключови думи:

затлъстяване, фармакотерапия, антиобезни лекарства

Abstract

The contemporary approach for the treatment of overweight and obesity requires an individualized assessment based on the methods and the means of achieving it. The usage of anti-obesity medications should be viewed as one of the possible approaches to the therapy of obesity which does not rule out, but rather adds-on to the lifestyle modification and the formation of healthy dietary and physical activity stereotypes. The current work reviews the possibilities for pharmacotherapy – the currently approved medications, their indications of use and their benefits for the treatment of obesity. Based on the current guidelines of all international federations in choosing a certain drug class a major impact is given not only on the drug's efficacy and safety, but also the presence of various pleiotropic effects with regards to concomitant conditions.

Key words:

obesity, pharmacotherapy, anti-obesity medications

Преди...

Препоръки за лечение на затлъстяването датират още от гребногръцки и гребно-римски времена. Учениците на Хипократ препоръчват „корпулентните да избягват прехранването и да увеличат движението под формата на нощна работа и ранни сутрешни разходки“. „Напрегната работа, последвана от топла вана“ е препоръчвал и Гален. До края на 19 век различни еметични и лаксативни билки са използвани за лечение на затлъстяването. Епохата на антиобезната фармакотерапия може да се каже, че започва в началото на 20 век, когато хормони на щитовидната жлеза, извлечени за лечение на хипотиреоидизъм,

са били предписвани и срещу затлъстяване.

Историята на фармакотерапията на затлъстяването може да бъде наречена „история на отпадането“. В годините множество одобрени лекарства, не след дълго биват изтеглени от пазара поради сериозни нежелани реакции (3, 8, 11, 17). Някои от тях, включващи фенфлурамин, фенилпропаноламин, амфетамини и най-скоро, римонабант и сибутрамин са представени в Таблица 1.

Фенфлурамините (фенфлурамин и дексфенфлурамин) са неселективни серотонинови агонисти, които при свързването си с 5-хидрокси триптамин (5HT)-2с рецепторите показват висока успеваемост в редукцията на тегло. Доказано е, че допълнително акти-

Таблица 1. Медикаменти, използвани за редукция на тегло при затлъстяване, изтеглени от пазара (3,8,9,11,17).

Медикамент	Въведен през	Механизъм на действие	Статус
Динитрофенол	1930 г.	Ускорява метаболизма	Изтеглен – риск от невропатия и катаракта
Амфетамини: Дексамфетамин, Метамфетамин	1936 г.	Потискане на апетита	Забранени или ограничени – зависимост и потенциална злоупотреба; сърдечно-съдови странични ефекти
Амфетаминоподобни аналози: Фентермин, Диетилпропион, Фенилпропаноламин	1959 г. САЩ	Потискане на апетита	Диетилпропион – достъпен за краткосрочна краткосрочна употреба – до 12 седмици в някои страни; Фентермин – достъпен за краткосрочна употреба – до 12 седмици в някои страни; Фенилпропаноламин – изтеглен 2000 г. – повишен риск от хеморагичен инсулт
Аминорекс	1965 г.	Потискане на апетита	Изтеглен 1968 г. – пулмонална хипертензия
Мазиндол	1970 г.	Потискане на апетита	Спрян 1993 г. в Австралия
Фенфлурамин	1963 г. Европа 1973 г. САЩ	Потискане на апетита	Изтеглен 1997 г. – валвулопатия, пулмонална хипертензия
Сибутрамин	1997 г. САЩ 2001г. Европа	Потискане на апетита	Временно изтеглен 2002г. в Италия – опасения от повишен риск от инфаркт и инсулт; Разширяване на противопоказанията в САЩ и Австралия (2010); Изтеглен от пазара – 2010 г.
Римонабант	2006 г. Европа	Потискане на апетита	Изтеглен 2009 г. – потенциални психиатрични нарушения

вираните от тях 5HT-2a-рецептори се асоциират с халюциногенен ефект, а 5HT-2b рецепторите – с развитие на валвулопатии с промени в митралната и аортната клапи и регургитация, както и с първична пулмонална хипертензия. Поради това понастоящем са изтеглени от пазара (9, 16).

Сибутраминът е инхибитор на обратното захващане на 5-хидрокси триптамин/норадреналин (5-HT/NA), първоначално разработен като антидепресант, а впоследствие се доказва и ефект върху редукцията на апетита. Към момента е изтеглен от пазара, поради регистрирана повишена честота на кардиоваскуларните събития при пациенти със сърдечно-съдови заболявания и захарен диабет. Римонабант е друг медикамент, чиято употреба е преустановена поради данни за повишена честота на депресии и склонност към суицидност (9).

През 1998 г. The National Institutes of Health (NIH) в САЩ предлага алгоритъм за лечение на затлъстяването, чийто основен принцип е стъпаловидния подход, който по-късно се възприема в целия свят. Той включва започване на лечението с диета, двигателен режим и поведенческа терапия. Ако това лечение не даде резултат, след 6 месечен период при затлъстелите индивиди с индекс на телесна маса (ИТМ) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ без придружаващи заболявания или с ИТМ $\geq 27 \text{ kg/m}^2$, но с коморбидитетите може да се препоръча фармакологично лечение (1,20,24).

Днес...

Тенденцията да се лекува затлъстяването на принципа „one size fits all“ е подложен на сериозно преосмисляне и индивидуалният подход е основа в терапевтичната пирамида. Ръководство на Американската Асоциация на Клиничните Ендокринолози (AACE, 2014), касаещо затлъстяването, използва центриран към усложненията подход и препоръчва оценката на теглото и избора на лечение да се базират на антропометричен компонент (ИТМ) и клиничен компонент, като вторият включва наличие на едно или повече свързани със затлъстяването усложнения (6). Идентифицирането на рисковите подгрупи и насочването към тях на терапевтичните усилия е правилният подход за снижаване на здравния риск,

кореспондиращ с увеличената мастна тъкан (6,9). Поредица от съвременни международни ръководства за лечение на затлъстяването посочват, че ранното, съобразено с усложненията лечение, включително фармакологично на затлъстяването, е много важно, а стъпаловидният подход остава в миналото (1,2, 23).

Приложението на антиобезни медикаменти трябва да се разглежда като един от възможните подходи в терапията на затлъстяването, който не отменя, а допълва промяната в начина на живот и формирането на здравословни хранителни и двигателни стереотипи.

Фармакотерапията е част от общата стратегия за контрол на заболяването, която:

- да помогне за по-успешно постигане на поставената цел;
- да съдейства за по-лесно придържане на пациента към лечението;
- да модифицира здравния риск, свързан със затлъстяването и
- да подобри качеството на живота.

Има редица доказателства, че част от антиобезните медикаменти демонстрират ползи за превенция от развитие на асоциирани със затлъстяването болести и усложнения (напр. захарен диабет тип 2). Показани за медикаментозна терапия са пациентите с ИТМ $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ или с ИТМ $\geq 27 \text{ kg/m}^2$, но с асоциирани със затлъстяването коморбидитетите (като артериална хипертония, тип 2 захарен диабет, дислипидемия и др.). Фармакотерапията на затлъстяването трябва да се предложи на пациенти, при които потенциалните ползи надхвърлят потенциалните рискове от хроничното лечение. Важно е да се отбележи, че тези лекарства следва да се използват в строго съответствие с техните лицензирани индикации и контраиндикации, отразени в продуктовите характеристики за приложение (1,20). Не се препоръчва за лечение на затлъстяването да се използват медикаменти, одобрени за други болести (off-label medications), независимо от данните, че биха могли да водят до отслабване. Продължителността на лечението с един антиобезен медикамент трябва да се съобрази с начина му на одобрение от регулациите – за краткосрочна употреба или за хронично лечение на затлъстяването (ADA, 2016; EASO, 2015).

Ефективността на лечението трябва да бъде оценена след първите три месеца. Като

„отговарящи на лечението“ (респондери), се определят пациентите без захарен диабет, които са редуцирали теглото си >5% или пациентите със захарен диабет, които са отслабнали >3% за посочения период. При тях лечението може да продължи. При пациентите, неотговарящи на лечението, или при регистриране на нежелани лекарствени реакции се препоръчва приложението на медикамента да се преустанови и да се включат алтернативни лекарствени средства или терапевтични подходи (1,2,25). Подобреното в обиколката на талията и/или на телесния състав също може да се използва като алтернативен, по-реалистичен индикатор за успех от лечението (23).

Медикаменти на избор за лечение на затлъстяване

Медикаментите, одобрени понастоящем за дългосрочно лечение на наднормено тегло и затлъстяване от Американска агенция по храните и лекарствата (FDA), са *орлистат*, *лираглутид*, *налтрексон/бупропион*, *фентермин/топирамат* и *лоркасерин*, като само първите три са одобрени от Европейската агенция по лекарствата (EMA) за употреба в Европа. EMA и FDA имат различни критерии относно ефикасността на антиобезните лекарства. FDA приема ефективност, ако след 1-годишно лечение разликата между активно лекуваната и плацебо групата е най-малко 5% и, ако над 35% от пациентите, лекувани с активния медикамент, губят над 5% от изходното си тегло (или 2 пъти повече от плацебо групата). EMA изисква редукцията на тегло в края на първата година да е най-малко 10% от изходното. Поради това не е изненадващо, че лекарства, одобрени за лечение на затлъстяване в САЩ, не винаги са налични на европейския пазар (11).

Орлистат (Xenical®120 mg, Alli® 60 mg)

Орлистат е липазен инхибитор, който понижава мастната резорбция с приблизително 30% при употребата му в терапевтични дози - 120 mg три пъти дневно. Ефективността и безопасността на орлистат са оценени в няколко рандомизирани клинични проучвания: XXL (the Xenical ExtraLarge study), X-PERT (the Xenical Prospective Evaluation in Real practice

Treatment) и XENDOS (XENical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects). Резултатите от тях показват сигнификантно понижение на телесното тегло с орлистат в сравнение с плацебо. XENDOS е също сляпо проспективно клинично проучване, което обхваща 3305 пациенти с ИТМ $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ и нормален (79%) или нарушен глюкозен толеранс (21%). Резултатите от него показват сигнификантно понижение на телесното тегло с орлистат в сравнение с плацебо-групата след 4-годишен прием - 5,8 kg срещу 3,0 kg и сходни резултати при пациентите с нарушен глюкозен толеранс (5,7 kg) спрямо тези с нормален (5,8 kg). При пациенти с НГТ (нарушен глюкозен толеранс) терапията с орлистат е свързана с 37,3% редукция на риска за прогресия до захарен диабет тип 2, но при пациенти с изходно нормален глюкозен толеранс, не показва значимо понижение на риска за прогресия до НГТ и захарен диабет тип 2. Повлияването на артериалното налягане, обиколката на талията, общия и LDL-холестерол също е по-изразено при получаващите орлистат спрямо плацебо. Ретроспективен анализ на Neumsfield и сътр., включващ три проучвания в САЩ и Европа при затлъстели пациенти без захарен диабет, но с НГТ, установява, че по-голям процент от приемащите орлистат пациенти са възстановили нормални стойности на кръвната захар, спрямо плацебо-групата за период от 2 г. (72% срещу 49%, $p = 0,04$) (12, 22, 24). За периода 1999-2008 г. FDA получава 32 съобщения за чернодробно засягане при пациенти, приемали орлистат, включващи 6 случая на чернодробна недостатъчност, поради което от м. май 2010 г. орлистат е следен с повишено внимание за причиняване на чернодробни усложнения (6, 9, 13). Употребата на медикамента е свързана основно с гастроинтестинални странични ефекти, включващи: флатуленция, абдоминални болки, стеаторея, фекална инконтиненция, нарушена резорбция на мастно разтворимите витамини, което понякога налага суплементацията им. Приложението на орлистат е противопоказано при бременни, кърмещи, при синдром на хроничната малабсорбция и холестаза (5).

Лираглутид (Saxenda®, 3 mg)

GLP-1 (глюкагоноподобен пептид-1) е ендогенен хормон, отделящ се от L-клетките на тънките черва в отговор на храна, който

стимулира постпрандиалния инсулинов отговор. Нативният GLP-1 е с кратък полуживот, но синтетичните GLP-1 рецепторни агонисти преодоляват този недостатък и са широко използвани медикаменти за лечение на захарен диабет тип 2, одобрени от EMA и FDA (exenatide, liraglutide, dulaglutide, lixisenatide). Големи техни предимства са, че действат по глюкозо-зависим начин, респективно не носят риск от хипогликемия при монотерапия и че имат централно апетитопотискащо действие, водещо до редукция на тегло.

Лираглутид (с търговско име Victoza) е GLP-1 аналог с 97% хомоложност с човешкия хормон, който успешно се прилага за лечение на захарен диабет тип 2 в дози 0,6, 1,2 и 1,8 mg дневно. С търговско име Saxenda и дозов режим 3 mg еднократно дневно, лираглутид е първият инжекционен дългодействащ GLP-1 рецепторен агонист, одобрен от FDA през м. ноември 2014 г. и от EMA през м. март 2015 г. за дългосрочно лечение на затлъстяването. Установено е, че GLP-1 е физиологичен регулатор на апетита и енергийния внос посредством свързване с GLP-рецептори, локализирани в хипоталамуса и мозъчния ствол (5). Освен че стимулира бета-клетъчната чувствителност към глюкоза, той потиска глюкагоновата продукция от алфа-клетките на панкреаса. В допълнение, GLP-1 оказва и екстра-панкреасни ефекти, чрез редуциране на чернодробната глюкозна продукция и забавяне на стомашното изпразване (9, 16,17,19).

Ефектите и безопасността на медикамента са оценени в цялостна научно-изследователската програма SCALE (Satiety and Clinical Adiposity-Liraglutide Evidence in Non-diabetic and Diabetic people), включваща над 5000 души и 4 плацебо-контролирани, рандомизирани, многонационални клинични проучвания: „SCALE – затлъстяване и предиабет“, „SCALE – захарен диабет“, „SCALE – сънна апнея“ и „SCALE – погържане“. В програмата са включени хора с наднормено тегло (ИТМ ≥ 27 kg/m²) със съпътстващи заболявания (хипертония, захарен диабет тип 2, дислипидемия, обструктивна сънна апнея) или със същинско затлъстяване (ИТМ ≥ 30 kg/m²). В 56-седмичното проучване SCALE – затлъстяване и предиабет се установява, че пациентите, лекувани с лираглутид, са постигнали сигнификантно по-голяма редукция на телесното тегло – средно 8,0 \pm 6,7% (8,4 \pm 7,3 kg) спрямо плацебо 2,6 \pm 5,7% (2,8 \pm 6,5

kg) (p<0,0001). Установена е също по-ниска честота на прогресия към предиабет, в сравнение с плацебо (6,9% спрямо 19,9%, p<0,0001). Наблюдавано е и подобрене в метаболитните и сърдечно-съдови рискови маркери – обща колека на талия, гликиран хемоглобин, систолно артериално налягане, триглицериди, С-реактивен протеин (5,16,17). Най-честите нежелани лекарствени реакции са гастроинтестиналните (гагене, диария, констипация, повръщане), които обичайно са преходни и изискват постепенно титриране на дозата. Леко повишена честота на панкреатитите е отбелязана при приложение на GLP-1 агонистите, като за лираглутид 3 mg тя е 0,4 случая на 100 пациенто-години, спрямо 0,1 при плацебо (15,19).

Налтрексон/бупропион (Contrave®, Mysimba®)

Бупропион инхибира обратното захващане на норادرеналин и допамин. Одобрен е през 1985 г. за лечение на депресия, през 1997 г. – за приложение при пациенти, отказващи тютюнопушенето, а през 2006 г. – за лечение на афективно разстройство. Налтрексон е опиоиден антагонист, използван за лечение на опиоидна зависимост от 1985 г. и алкохолна зависимост от 1995 г. Медикаментът самостоятелно не води до редукция на тегло, но комбинацията с бупропион показва адитивно действие като ефектът върху теглото е значително по-изразен в сравнение със самостоятелната употреба на бупропион (3). Комбинираният медикамент е одобрен от FDA през м. септември 2014 г. под името Contrave® и от EMA през м. март 2015 г. под името Mysimba® (23). Бупропион оказва стимулиращ ефект върху хипоталамичните про-опиомеланокортин (POMC)-неврони, освобождаващи алфа-меланоцит стимулиращ хормон (alfa-MSH), който свързвайки се с меланокортин-4 рецепторите (MC-4), активира каскада от реакции, водещи до редукция на тегло чрез понижаване на енергийния внос и увеличаване на енерго-разхода. При освобождаването на alfa-MSH, POMC-невроните едновременно отделят и бета-ендорфин, който е ендогенен агонист на мю-опиоидните рецептори и активира отрицателна обратна връзка, водеща до понижено освобождаване на alfa-MSH. Блокирането на тази връзка посредством налтрексон има за резултат дългосрочното активиране на POMC-неврони (3, 22,24).

Ефективността и безопасността на медикамента са оценени в многоцентрови, двойно слепи, плацебо контролирани клинични проучвания COR-I, COR-II (Contrave Obesity Research), COR-BMOD (Contrave Obesity Research-Behavior Modification) и COR-Diabetes (Contrave Obesity Research-Diabetes). Резултатите от COR-I показват средна редукция на теглото след 56 седмици с 5,0% при доза 16 mg/360 mg и с 6,1% при доза 32mg/360 mg спрямо 1,3% за плацебо. 5% понижение на теглото спрямо изходното е регистрирано при 39%, приемащи 16 mg/ 360 mg и с 48% при приемащите 32 mg/360mg спрямо 16% на плацебо. Лечението е показало също повлияване на обиколката на талията, кръвната захар на гладно, нивата на инсулин на гладно и HOMA-индекса, HDL-холестерола и С-реактивния протеин спрямо пациентите, лекувани с плацебо (5). Най-честите странични ефекти, регистрирани в проучването, са: гагене, повръщане, констипация, главоболие, световъртеж, сухота в устата (3). Медикаментът не е показал асоциация с повишен риск от депресия и суицидност (5).

Сходни резултати са получени и в проучването при пациенти със захарен диабет тип 2 (COR-Diabetes): редукция на тегло с 3,7% при Налтрексон/бупропион спрямо 1,7% при плацебо, както и сигнификантно по-голям процент участници, постигнали 5% понижение на теглото – 36% спрямо 18% за плацебо. По-добър гликемичен контрол е постигнат в терапевтичната група – намаление на гликирания хемоглобин с 0,6% спрямо 0,1% за плацебо (9,5). Препаратът демонстрира значително подобрене в депресивната симптоматика в допълнение към понижението на теглото, както и подобрене в контрола на хранене при жени с тежка депресия (9). Употребата на налтрексон/бупропион е противопоказана при бременност и при данни за злоупотреба с лекарствени вещества и алкохол. Данни за сърдечно-съдовите последици от приложението на комбинацията Naltrexone SR/Bupropion SR при пациенти със затлъстяване и сърдечно-съдови рискови фактори (The Light Study) се очаква да се получат в близкото бъдеще.

Амфетамини и амфетаминоподобни аналози (Фентермин; Adipex-P)

Амфетамините и амфетаминоподобните аналози (фентермин, диетилпропион, фе-

нилпропаноламин) са индиректни симпатикомиметици, които действат чрез освобождаване на норадреналин от пресинаптичните везикули в латералния хипоталамус. Тези медикаменти намират ограничено приложение в рутинната практика за лечение на затлъстяването и понастоящем не са одобрени за дългосрочна употреба поради високия риск от пристрастяване.

Фентермин (Adipex-P) е разрешен за краткосрочна употреба (до 12 седмици) в САЩ и Австралия. Оценяван е в монотерапия и като част от комбинирана терапия с топирамат и прамлинтид. В 36 – седмично клинично проучване с фентермин 30 mg дневно, обхващащо 108 жени с наднормено тегло, той демонстрира средна редукция на тегло от 12,2 kg (13%) в сравнение с плацебо – 4,8 kg (5,2%) (9). Фентермин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с артериална хипертония поради риск от повишаване на артериалното налягане. Медикаментът е контраиндициран при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдови заболявания, както и при бременни (5).

Фентермин/топирамат с угължено освобождаване (PHEN/TPM-ER; Qsymia®) е първият одобрен от FDA комбиниран препарат за лечение на затлъстяване, съчетаващ два медикамента със синергично действие и понижена концентрация, осигуряващ ефикасност при по-ниска токсичност. Фентермин е атипичен амфетаминов аналог, който потиска апетита чрез повлияване на норадреналиновата трансмисия в ЦНС. Топираматът е атипичен антиконвулсант, оценен като потенциален антиобезен медикамент след регистриране на понижено тегло при пациенти, лекувани за епилепсия. Механизмът на действие, чрез който топирамат повлиява теглото все още е неизвестен, но се предполага редуциране на апетита чрез повлияване на гама – аминомаслената (GABA) трансмисия (23).

Ефикасността и безопасността на препарата са оценени в няколко рандомизирани клинични проучвания: EQUIP, CONQUER, SEQUEL и EQUATE (3,6,24). Страничните ефекти, които са описани при употребата на фентермин/топирамат с угължено освобождаване, са: ксеростомия, констипация, инсомния, сърцебиене, световъртеж, парестезия, нарушение в концентрацията на вниманието,

Таблица 2. Фармакотерапия на затлъстяването (адаптирано по EASO, 2015; AACSE, 2016; ES, 2015) (23.6.2) (*5-HT-5 хидрокситриптамин).

Медикамент Генерично (търговско) име	Статус на одобрение	Механизъм	Дозировка	Предупреждения	Контраиндикации	Странични ефекти
Orlistat (Alli 60 mg, caps; Xenical 120 mg, caps)	Одобрен от FDA и EMA	Инхибитор на стомашната и панкреасна липаза	120 mg три пъти дневно; 60 mg три пъти дневно (PO)	Хепатит, чернодробна недостатъчност – рядко; може да изисква суплементация с витамини	Бременност, кърмене, хроничен малабсорбцио- нен синдром, холестаза	Понижена абсорбция на мастноразтворими витамини, стеаторея
Lorcaserin (Belviq 10 mg, tabl)	Одобрен от FDA	Селективен серотонин (5HT*)- 2с рецепторен агонист	10 mg gba пъти дневно (PO)	Серотонин-синдром, когнитивно увреждане, депресия, валвулопатия, хипогликемия, приапизъм	Бременност; кърмене; внимание при употреба с MAO-инхибитори, SSRI's, SNRI's	Главоболне, гагене, ксеростомия, световъртеж, слабост, констипация
Phentermine/ topiramate ER (Qsymia) 3,75 mg/23 mg, caps, 7,5 mg/46 mg, caps, 11,25 mg/69 mg, caps, 15 mg/92 mg, caps,	Одобрен от FDA	Освобождаване на норадреналин и GABA-рецепторна модулация	Начална доза: 3,75/23 mg веднъж дневно; Препоръчителна доза: 7,5/46 mg веднъж дневно; Максимална доза: 15/92 mg веднъж дневно (PO)	Фетална токсичност, остра миопия, когнитивна дисфункция, метаболитна ацидоза, хипогликемия	Бременност; кърмене; глаукома; хипертиреозидизъм; внимание при употреба с MAO-инхибитори	Инсомния, ксеростомия, констипация, парестезия, световъртеж, промяна на вкуса
Naltrexone/ bupropion (Contrave) 8 mg/90 mg, tabl	Одобрен от FDA и EMA	Опиоид- рецепторен антагонист, инхибитор на обратното захващане на допамин/ норадреналин	8/90 mg gba пъти дневно (PO)	Фетална токсичност, риск от припадъци, глаукома, хепатотоксичност	Бременност, кърмене, неконтролирана хипертензия, припадъци, анорексия невроза, булимия, отказване от алкохол и наркотици, внимание при употреба с MAO -инхибитори	Гагене, констипация, главоболне, повръщане, световъртеж
Liraglutide (Saxenda; 6 mg/ml prefilled pen)	Одобрен от FDA и EMA	GLP-1 рецепторен агонист	3 mg дневно (SC)	Остър панкреатит, остър холецистит	Бременност, кърмене медуларен тиреоиден карцином, анамнеза за MEN тип 2	Гагене, повръщане, панкреатит

главоболие, нарушения във вкуса, алопеция. Поради доказаната тератогенен ефект на топипирамат (The FORTRESS – Fetal Outcome Retrospective Topiramate Exposure Study), приложението му по време на бременност е контраиндицирано (23).

Проучването EQUIP, включващо пациенти с ИТМ ≥ 35 kg/m² показва, че доза 15 mg/92 mg води до редукция на тегло около 10,9% спрямо 1,6% при плацебо след едногодишен прием. Участниците от CONQUER с ИТМ от 27 до 45 kg/m² и с над две усложнения, асоциирани със затлъстяването, след едногодишен период показват 7,8% редукция на тегло при прием на препоръчителната доза – 7,5 mg/46 mg и 9,8% при максималната доза от 15 mg/92 mg, сравнено с 1,2% при плацебо. И двете проучвания показват значително подобрение в обиколката на талията, артериалното налягане, липидния профил и кръвната захар на гладно (5). Наскоро се доказва, че тази комбинация превантира развитието на захарен диабет при пациенти с предиабет (19). Дългосрочната безопасност на медикамента, в частност възможността за настъпване на сърдечно – съдови и психиатрични проблеми, все още не е напълно изяснена. Тези опасения са причината през 2012 и 2013 г. ЕМА да гласува против одобрението на комбинацията фентермин/топипирамат с угължено освобождаване за приложение в Европа (19).

Лоркасери (Lorcaserin; Belviq®)

Лоркасери е 5HT-рецепторен агонист, който повлиява серотониновата трансмисия в централна нервна система (ЦНС) и се отличава от фенфлурамините със своята селективност към 5HT-2c рецепторния клас, поради което показва по-благоприятен профил на действие по отношение на страничните ефекти.

Лоркасери е одобрен от FDA през 2012 г. на базата на две големи рандомизирани плацебо контролирани проучвания при пациенти без диабет – BLOOM (Behavior Modification and Lorcaserin for Overweight and Obesity Management) и BLOOSSOM (Behavioral Modification and Lorcaserin Second Study of Obesity Management) и при възрастни с диабет тип 2 – BLOOM-DM (Behavior Modification and Lorcaserin for Overweight and Obesity Management in Diabetes Mellitus). След 1-годишен период на лечение с Лоркасери, диетата и програма за фи-

зическа активност, проучванията (BLOOM и BLOOSSOM) показват редукция на тегло 5,8% в сравнение с 2,5% при плацебо. Според очакванията по-малка загуба на тегло се наблюдава при пациенти със затлъстяване и захарен диабет тип 2 – 4,5% спрямо 1,5% при плацебо (BLOOM-DM). Съотношението на пациентите на Лоркасери, постигащи >5% загуба на тегло след 1 година е значително по-високо от това при плацебо (48 спрямо 20%) (5). При участниците, приемали лоркасери, е регистрирано понижено и на АН, общия холестерол, LDL-холестерол и триглицериди, а сред групата на диабетите – и подобрение в гликиран хемоглобин (22). Сред основните страничните ефекти са главоболие, замаяност, гадене, слабост, констипация и ксеростомия, а при пациенти с диабет – и хипогликемия (5). Според последния консенсус на Ендокринологичното дружество (Endocrine Society, 2015) лоркасери е медикамент на избор при пациенти с анамнеза за сърдечна аритмия и хипертония, тъй като приложението му не се асоциира с увеличение на АН и сърдечната честота (3,5,9,14).

Заклучение

Съвременният подход в лечението на наднорменото тегло и затлъстяването на първо място изисква индивидуализиране на методите и средствата за постигането му. Съобразно препоръките на всички международни организации при избора на медикаментозно лечение, основно значение се отдава не само на ефикасността и безопасността на лекарството, но също на наличието на плейотропни ефекти по отношение на съпътстващите заболявания.

1. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology clinical practice guidelines for comprehensive medical care of patients with obesity. 2016 Available at https://www.aace.com/files/guidelines/Obesity_Executive_Summar.pdf
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2016. *Diabetes Care* 2016; 39 (Suppl. 1): S47-S51.
3. Apovian MC, Aronne JL, Bessesen HD, McDonnell EM, Murad HM, Pagotto U, et al. Pharmacological management of obesity: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(2): 342-362.
4. Bray AG. Medical treatment of Obesity. In Handbook of obesity. 3-th Ed, Bray AG, Bouchard C, editors. CRC Press: 233-281; ISBN-13: 978-1482210675.
5. Dietrich OM, Horvath LT. Limitations in anti-obesity drug development: the critical role of hunger-promoting neurons. *Nature Reviews Drug Discovery* 2012; 11: 675-691.
6. Fujioka K. Current and emerging medications for overweight or obesity in people with comorbidities. *Diab, Obes Metab* 2015; 17: 1021-1032.
7. Garvey TW, Mechanick IJ, Einhorn D. AACE/ACE 2014 Advanced framework for a new diagnosis of obesity as a chronic disease. Available at <https://www.aace.com/files/2014-advanced-framework-for-a-new-diagnosis-of-obesity-as-a-chronic-disease.pdf>
8. Haslam D. Weight management in obesity - past and present. *Int J Clin Pract* 2016; 70 (3): 206-217.
9. Heymsfield SB, Segal KR, Hauptman J, Lucas CP, Boldrin MN, Rissanen A et al. Effects of weight loss with orlistat on glucose tolerance and progression to type 2 diabetes in obese adults. *Arch Intern Med* 2000; 160(9): 1321-1326.
10. Ioannides-Demos LL, Piccenna L, McNeil J. Pharmacotherapies for obesity: past, current and future therapies. *J Obes* 2011; 1-18 Article ID 179674.
11. Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Metabolically healthy overweight and obesity. *Ann Intern Med* 2013; 159(11): 758-769.
12. Majanovic KS, Orlic CZ, Stimac D. Current trends in the pharmacotherapy for obesity. *Endocr Oncol Metab* 2016; 2 (1), 50-59.
13. Mancini CM, Halpern A. Orlistat in the prevention of diabetes in the obese patient. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4(2): 325-336.
14. Manning S, Pucci A, Finer N. Pharmacotherapy for obesity: novel agents and paradigms. *Ther Adv Chronic Dis* 2014; 5: 135-148.
15. Marso PS, Daniels HG, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann J, Nauck MA et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *NEJM* 2016; 375: 311-322.
16. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of Liraglutide in weight management. *NEJM* 2015; 373(1): 11-22.
17. Powell AG, Apovian CM, Aronne LJ. New drug targets for the treatment of obesity. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 90(1): 40-51.
18. Saxenda – крамка характеристика на прогукма. Available at http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150323131125/anx_131125_bg.pdf
19. Tonstad S, Rossner S, Rissanen A, Rissanen A, Astrup A. Medical management of obesity in Scandinavia 2016. *Obesity Medicine* 2016; 1: 38-44.
20. Toplak H, Woodward E, Yumuk V, Oppert J, Halford J, Frhbeck G. EASO position statement on the use of anti-obesity drugs. *Obes Facts* 2015; 8: 166-174.
21. Tsigos C, Hainer V, Basdevant A, Finer N, Fried M, Vliegen E et al. Management of obesity in adults: European Clinical Practice Guidelines. *Obesity Facts* 2008; 1: 106-116.
22. Vliegen ML, Touli J, Fried M, Khan GA, Garisch J, Hunt R et al. World Gastroenterology Organisation Global Guideline on obesity. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46(7): 555-561.
23. Yanovski ZS, Yanovski AJ. Long-term drug treatment for obesity: A systematic and clinical review. *JAMA* 2014; 311(1): 74-86.
24. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindleret K, Busetto L, Micic D et al. European guidelines for obesity management in adults - EASO. *Obes Facts* 2015; 8: 402-424.

Address for correspondence:

Доц. Живка Бонева, г.м.

МИ - МВР, Клиника по ендокринология
София -1006; Бул. „Скобелев“ 79
e-mail: zhbonevaa@abv.bg

Assoc. prof. Zhivka Boneva, MD, PhD

Medical Institute of the Ministry of Interior,
Department of Endocrinology
Sofia - 1006; blvd „Skobelev“ 79
e-mail: zhbonevaa@abv.bg

Адипоцитокини при карцином на щитовидната жлеза

Митева, Мария Ж., Нончев, Боян Ив., Орбецова, Мария М.

Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Св. Георги“, Медицински Университет, Пловдив

Adipocytokines in thyroid cancer

Miteva, Maria J, Nonchev, Boyan Iv., Orbetzova, Maria M.

Clinic of Endocrinology and metabolic diseases; „Sv. Georgy“ University Hospital, Medical University, Plovdiv

Резюме

Маснатата тъкан е активен ендокринен орган. Открити са редица цитокини, за които се доказва, че изпълняват важна роля в регулацията на метаболизма. Адипоцитокините осъществяват автокринни, паракринни и ендокринни ефекти в различни органи. Те участват в регулацията на термогенезата, имунитета, храненето и невроендокринните функции. Адипоцитокините играят централна роля в процесите на субклинично възпаление на маснатата тъкан и се явяват важни медиатори на междуорганното взаимодействие в регулацията на метаболизма. Напоследък се натрупват съобщения за връзка между нивата на определени адипоцитокини и карцинома на щитовидната жлеза. В настоящия обзор представяме наличните до момента литературни данни, характеризиращи тази взаимовръзка.

Ключови думи:

адипоцитокини, карцином на щитовидната жлеза, масна тъкан

Abstract

Adipose tissue is an active endocrine organ. Recently many adipocytokines have been proved to play an important role in regulation of metabolism and body composition. Adipocytokines exert autocrine, paracrine, and endocrine functions on several organs. They seem to regulate thermogenesis, immunity, feeding, and neuroendocrine functions. Adipocytokines have a central role in subclinical inflammation of adipose tissue and are important mediators of interorgan cross-talk in metabolic regulation. Recently, there are several reports suggesting the interrelation between adipocytokines and thyroid cancer. In this review, we summarize this relation according to the data in the current literature.

Key words:

adipocytokines, thyroid cancer, adipose tissue

Въведение

Маснатата тъкан участва в регулацията на редица жизненоважни процеси, включително инсулиновата чувствителност, липидния метаболизъм, ангиогенезата, регулирането на енергийния баланс, кръвното налягане, ак-

тивизирането на системата на комплемента и отговорите на възпалението (1). Въпреки че тези процеси имат свои собствени молекулярни пътища, те включват същите молекули, чрез които затлъстяването и маснатата тъкан упражняват ролята си в процеса на карциногенеза, не само чрез MAPK, PI3K и други

инсулиновите сигнални пътища, но и посредством усилване на локални възпалителни отговори, които могат да доведат до развитие на заболяване и неговата прогресия. Маснатият тъкан може да се разглежда като компонент на имунната система. Тя експресира рецептори и произвежда редица имунни молекули (2,3), които се освобождават в циркулацията и осигуряват благоприятни условия за поддържане на про-туморна имунна микросреда. Обезитет-зависимото възпаление би могло да бъде връзката между затлъстяването и злокачествените заболявания.

Имунен отговор при карцином на щитовидната жлеза

Имунният отговор при карцинома на щитовидната жлеза е проучван отдавна и многократно е докладвана връзката между него и възпалителната микросреда (възпалението). Имунната система играе важна роля в развитието на тиреоидния карцином. В противотуморния имунен отговор си взаимодействат и двата дяла на имунната система.

Основни ефекторни клетки, които директно атакуват клетките на тиреоидния карцином, включват *дендритни клетки, макрофаги, полиморфонуклеарни левкоцити, мастни клетки и лимфоцити*. Посочените клетки на имунната система продуцират или стимулират производството на много молекули в отговор на агресивни и чужди стимули. Тези молекули се наричат *цитокини* и се произвеждат от няколко типа клетки чрез сигнали на вродения или придобит имунен отговор. Цитокините влияят върху активирането, растежа и диференциацията на различни прицелни клетки. Идентифицирани са повече от 100 вида цитокини (4). Неспособността да се възпрепятства или ограничи тъканното увреждане, може да доведе до свръхпроизводство на цитокини, което води до унищожаване на вредния агент и в резултат на това – до хронично възпаление.

Цитокините се секретират предимно от клетките на имунната система, а също и от фоликуларните клетки на щитовидната жлеза, както и от инфламаторните клетки.

Туморните клетки секретират няколко вида цитокини и хемокини и по този начин поддържат растежа на раковите клетки и привличането на левкоцити към мястото на

тумора. Левкоцитите физиологично секретират реактивни кислородни радикали и реактивни азотни радикали за елиминиране на патогените. Въпреки това, тези високо реактивни метаболити индуцират производството на пероксинитрити и други мутагенни агенти. Следователно, те могат да предизвикат „увреждане на ДНК“, т.е. мутации в пролифериращи клетки (5). По този начин, в случай на персистираща тъканна увреда, високо-реактивните O₂- и N- метаболити, отделяни от клетките на възпалението, индуцират точкови мутации, пренареждания и скъсявания на ДНК (6). Това води до по-висока вероятност от активация на онкогените или загуба на функция на тумор-супресорните гени.

Адипокините или *адипоцитокините* са подгрупа на цитокините, произведени от маснатия тъкан (7). Те имат различни функции като регулиране на апетита и енергийния баланс, имунитета, инсулиновата чувствителност, ангиогенезата, възпалението и острофазовия отговор, артериалното налягане и липидния метаболизъм (8). Затлъстяването, само по себе си, вече се разглежда като възпалително състояние, но развитието на инсулинова резистентност може да засили това възпаление чрез понижаване производството на антиинфламаторни цитокини, като например адипонектин, и усилено производство на проинфламаторни адипокини като лептин и резистин, което води до стимулиране или блокиране на други имунологични молекули. По този начин се осигурява оптимална среда за растежа и развитието на тумора (9).

Молекулярните механизми, участващи във взаимодействието между затлъстяването и развитието на диференцирания тиреоиден карцином, все още не са добре проучени, въпреки че в съвременните литературни източници като вероятни свързващи фактори се разглеждат инсулиновата резистентност и адипоцитокините.

Лептин при карцином на щитовидната жлеза

Лептинът е секретиран от адипоцитите 167-аминокиселинен, анорексигенен хормон. Той е продукт на гена на затлъстяването (OB), разположен върху 7-ма хромозома. Лептинът се произвежда основно от бялата мастна тъкан, но може да бъде продукт и на

други тъкани като плацентата, яйчници, млечни епителни клетки, хипофиза, стомах, черен дроб (10). Лептиновият рецептор (Ob-RL) е член на клас 1 фамилията на цитокиновите рецептори, кодира се от *db* гена и се експресира освен в хипоталамуса също и в черния дроб и други периферни органи (11,12).

Добре известно е, че лептин се секретира в отговор на гладуване. Генетичният дефицит на лептин или неговият рецептор водят до затлъстяване и захарен диабет тип 2 (13). Въздействието на лептина върху апетита и разхода на енергия се дължи не само на централно нервни механизми. Налице е „down“-регулация на орексигенните и „up“-регулация на анорексигенните пептиди от лептина (14). В допълнение, лептин повишава нивата на тиреоидните хормони (15). Известни са както бързи, така и дългосрочни ефекти върху метаболизма (16).

Лептинът може да повлияе тиреоидната ос чрез индиректни и директни механизми. Интравенозното въвеждане на лептин води до промяна в индуцираната от глад супресия на хипоталамо-хипофизо-тиреоидната ос на централно ниво чрез „up“-регулация на TRH експресията в хипоталамуса (17). Ortiga-Carvalho и сътр. доказаха, че лептин има стимулиращ ефект върху освобождаването на TSH *in vivo* (18). Предполага се също наличие на пряк стимулиращ ефект на лептина върху тироксина (T₄), освободен от щитовидната жлеза (19). Лептинът регулира централната и периферна йодтиронин дейодиназна активност и конверсията на T₄ в T₃ (20), увеличава активността на дейодиназа 2 (D2) на централно ниво и води до увеличаване на T₃ (21). Тези данни показват, че лептинът може да играе роля в патогенезата на „*euthyroid sick syndrome*“. TSH стимулира секрецията на лептин, както чрез пряко въздействие върху адипоцитите, така и чрез TSH-рецепторите на тяхната повърхност. Положителната връзка между лептин и TSH би могла да бъде в следствие от този директен ефект на TSH върху лептиновата секреция от адипоцитите (22).

Структурата на лептина е подобна на тази на IL-2, IL-6 и гранулоцитен колони-стимулиращ фактор, и подобно на други цитокини, може да активира моноцити и макрофаги, да стимулира VEGF и ангиогенезата и да потиска производството на антиинфламаторни цитокини.

Установена е експресия на лептина и лептиновия рецептор в редица карциноми. Освен това интензивността на тяхната експресия е асоциирана с прогресията и/или прогнозата при някои видове карцином, включително глиобластом, карцином на гърдата, карцином на простатата, овариален и колоректален карцином, което е видно от имунохистохимичните анализи.

Лептинът регулира множество сигнални пътища при различни видове карциноми. В индуцирания от лептин възпалителен отговор участват неговия рецептор OB, JAK2 и STAT3 сигнални пътища и тези молекули имат ефект върху основните сигнални пътища на диференцираните тиреоидни карциноми и представляват една от връзките между последните и затлъстяването. Рецепторът JAK2/STAT3 (класически цитокин Janus kinase 2/сигнален трансдюсер и активатор на транскрипция 3) е тирозин киназен рецептор, който може да активира тирозин киназа JAK2 (23). Лептинът стимулира фосфатидил инозитид 3-киназния (PI3K) път и активирането на Akt води до експресията на протеини, клетъчна пролиферация и инхибиране на апоптозата. За първи път Cheng и сътр. през 2010 г. доказват експресията на лептин и неговия рецептор OB в диференцираните тиреоидни карциноми, като установяват тяхната връзка с по-високия риск от метастази в лимфните възли и по-лоша прогноза при засегнатите пациенти, което предполага, че участието на лептина може да бъде от значение за развитието и метастазирането на диференцираните тиреоидни карциноми (24,25).

Akinci и сътр. (26) съобщават, че пациентите с *папиларен тироиден карцином* имат значително по-високи нива на лептин в сравнение със здрави контроли. В тяхното проучване тоталната тиреоидектомия води до понижение на серумните нива на лептин във всички подгрупи, разделени според BMI. Следователно, лептинът може да има роля като възможен етиологичен фактор в тиреоидната карциногенеза, в патогенезата и прогнозата на заболяването.

В скорошно проучване на Uddin и сътр през 2010 г. върху голяма група пациенти с *папиларен тироиден карцином* имунохистохимично изследване с лептин-рецепторно анти тяло демонстрира експресия на OB-R протеин в 80% от пробите. Експресията на лептино-

вия рецептор се асоциира с по-напреднала възраст, по-голям размер на тумора, екстра-тиреоидна експанзия, метастази в лимфните възли, и напреднал стадий на тумора, или обобщено – с агресивно поведение на карцинома и по-ниска преживяемост (27).

Обаче, в друго проучване на Cheng и сътр. сред китайски пациенти с папиларен тироиден карцином в Тайван са получени различни резултати. Експресия на ОВ рецептори и лептин са открити в съответно 51,0% (25 от 49) и 36,7% (18 от 49) от случаите, без да е намерена връзка с възраст, пол, екстра-тиреоидна експанзия, мултифокалност, тироидит или ВМІ. Изключение прави размерът на тумора, за който е установено, че е свързан с експресията на ОВ рецептори и лептин. Проучването също така показва, че папиларните тироидни карциноми, които експресират едновременно лептин и ОВ рецептор, е вероятно да развият лимфни метастази в сравнение с тумори, при които не е доказана такава експресия. Въпреки това, причините за разликите между резултатите от двете проучвания са неизвестни.

Друго изследване на Zhang и сътр. от 2012 г. сред група китайски пациенти с папиларен тироиден карцином установява, че лептин и ОВ-рецептор се експресират в 72%, респективно в 73% от папиларни тироидни карциноми и експресията е свързана с размера на тумора (28).

Въпреки различните резултати, и трите проучвания показват, че част от папиларните тироидни карциноми експресират лептин и неговия рецептор. Необходими са допълнителни проучвания, които да определят причините за различията между данните и потенциалното приложение на системата лептин/ОВ-рецептор за прогноза и оценка на терапията при диференцираните тироидни карциноми.

Грелин при карцином на щитовидната жлеза

Грелинът е ацилиран 28-аминокиселинен пептиден хормон и лиганд на рецептора за секретотога на растежния хормон (РХ) (29). Секретира се основно от невроендокринните клетки на стомашната мукоза, също и от хипоталамуса, хипофизата, панкреаса, бъбреците, тънките черва, плацентата и други тъкани (30). Известно е, че грелинът регулира енергийния баланс, хранителното поведение, тер-

могенезата и стимулира освобождаването на РХ от нуклеус аркуатус в хипоталамуса, където са експресирани и невропептиг Y (NPY), и Agouti-свързания протин (AgRP) (31-33). Предполага се, че регулаторните ефекти на грелина върху апетита се дължат на активацията на NPY (34). В условия на гладуване и други кatabолни състояния нивата на грелин се повишават. Инравенозното въвеждане на грелин стимулира апетита (35-36). Грелинът е физиологичен антагонист на лептина; води до затлъстяване, като при обезни пациенти нивата на грелин намаляват.

Установено е наличие на GHS-R mRNA и грелин в щитовидната жлеза (37). Някои проучвания показват, че нивата на грелин се понижават при хипертироидизъм в сравнение с еутиреоидно състояние и се връщат към нормалните стойности след компенсация на хипертироидизма (38). Субклиничният хипертироидизъм не е свързан с промени в нивата на грелин (39). При хипотироидизъм се съобщава за повишени нива на грелин. В едно скорошно проучване е доказан стимулиращ ефект на грелин върху секрецията на FT₄ *in vivo* (40). От друга страна, някои изследователи докладват за нормални серумни нива на грелин при хипотироидизъм (41).

Изглежда С-клетките са отговорни за производството на грелин в щитовидната жлеза при хора. Raghay и сътр. (42) съобщават за наличие на имунореактивност към грелин при всички видове диференцирани тумори на щитовидната жлеза, но при друго проучване, което не подкрепя тази констатация, нивата на грелин в щитовидната тъкан са по-ниски при папиларен карцином в сравнение с тези при нормална щитовидната жлеза (43).

Адипонектин при карцином на щитовидната жлеза

Адипонектинът е 244-аминокиселинен пептид, който се секретира от мастната тъкан. Той е адипокин със силни противовъзпалителни свойства. Продуцира се предимно от адипоцитите. Проинфламаторни фактори като TNF- α , IL-6, ROS упражняват регулаторна роля за неговата експресия (44). Този адипокин подобрява инсулиновата чувствителност, повлиява клетъчната пролиферация и регулира баланса между анти- и про-инфламаторните молекули, като TNF- α , IL-10, макрофаги, Т-клетки, NK-клетки (45;46;47). Той дейст-

ва чрез два различни рецептора – адипонектинов рецептор 1 (AdipoR1), който се експресира предимно в мускулите и адипонектинов рецептор 2 (AdipoR2) – в черния дроб (48). При затлъстяване и състояния на инсулинова резистентност, серумните нива на адипонектин намаляват (49), а при загуба на тегло или лечение на инсулиновата чувствителност, се увеличават. (50). Преполога се, че адипонектинът има антиангиогенен ефект и противотуморна активност.

По-ниски от нормалните нива на адипонектин са наблюдавани при няколко вида карцином (51-53) – гърда, ендометриум, простатата, дебело черво, черен дроб, панкреас, стомах, при някои видове левкемия, лимфом и миелом (54). Mitsiades и сътр. показват, че концентрациите на адипонектин са сигнификантно по-ниски при пациенти с карцином на щитовидната жлеза, отколкото при контролната група (55) и доказват протективния му ефект срещу развитието на този вид карцином. Те демонстрират експресия на AdipoR1 и AdipoR2 в клетъчни линии на тиреоиден карцином. Лечение с рекомбинантен адипонектин не оказва влияние върху клетъчната пролиферация и преживяемост *in vitro*. Получените резултати в това проучване се обясняват с влиянието на инсулиновата резистентност върху развитието на тиреоидния карцином.

Резистин при карцином на щитовидната жлеза

Резистинът е 114-аминокиселинен полипептид, който се синтезира главно в мастната тъкан, мускулите, панкреаса и макрофагите. Доказана е неговата роля в развитието на инсулиновата резистентност и затлъстяването. Като антиинфламаторен цитокин, резистинът е свързан с възпалителните заболявания, независимо от състоянията на инсулинова резистентност. Подобно на лептин, той също се свързва с TLR4, активира JNK и MAPK и индуцира инсулинова резистентност (56). Възпалителните цитокини като IL-1 β , IL-6, TNF- α предизвикват експресия на резистин, и обратно, установено е, че резистинът стимулира производството на IL-6 и TNF- α чрез NF- κ B сигналния път (57).

Във връзка със способността му да регулира производството на молекули на имунната система и индиректното му повлияване на

MAPK път, резистинът е проучван при злокачествени заболявания при хора. Неговата експресия е свързана с повишената пролиферация на карцинома на простатата чрез стимулация на AKT/mTOR пътя (58), също и с карциномите на гърдата, ендометриума, панкреаса, белия дроб, с колоректалния и хепатоцелуларния карцином (59-61).

Диагностично значение на адипоцитокините при тиреоиден карцином

Данни на Marcello и сътр. сочат, че количественото определяне на серумния лептин, адипонектин, резистин и грелин може да се окаже отличен инструмент при диагностиката на малигнени възли на щитовидната жлеза. Те наблюдават, че пациенти с диференциран тиреоиден карцином имат по-ниски серумни нива на адипонектин ($2,46 \pm 0,84$ μ g/ml) в сравнение с пациенти с доброкачествени възли ($3,03 \pm 1,73$ μ g/ml, $p < 0,0001$). Лептинът, от друга страна, е с по-високи концентрации при диференцирания тиреоиден карцином ($9,82 \pm 0,70$ ng/ml), отколкото в случаите с доброкачествени възли ($1,95 \pm 0,67$ ng/ml, $p < 0,0001$). По подобен начин, нивата на резистин са по-високи при диференцирания тиреоиден карцином ($14,80 \pm 1,53$ ng/ml), отколкото в групата с аденони ($1,99 \pm 0,66$ ng/ml, $p < 0,0001$). Нивата на грелин се различават между диференцирания тиреоиден карцином ($84,56 \pm 24,02$ ng/ml) и аденоните ($133,57 \pm 18,00$ ng/ml, $p < 0,0001$).

ROC кривите за всички цитокини показват, че концентрациите на серумните адипонектин, лептин, резистин и грелин отличават доброкачествените от злокачествени възли със съответно 76%, 100%, 100% и 96% точност (62). Те също така показват, че горепосочените цитокини биха могли да спомогнат за диференциране на фоликуларните лезии.

Фоликуларният вариант на папиларния карцином на щитовидната жлеза (FVPTC) се различава от фоликуларните аденони (FA) по нивата на адипонектин ($p < 0,05$), лептин ($p < 0,001$) и грелин ($p < 0,001$) и от обикновената струма по серумен лептин ($p < 0,001$), резистин ($p < 0,001$) и грелин ($p < 0,001$). FA се различава от фоликуларния карцином и от класическия папиларен тиреоиден карцином (CPTC) по концентрациите на лептин ($p < 0,001$) и грелин ($p < 0,001$). CPTC се различава от FA по лептин ($p < 0,01$) и грелин ($p < 0,01$) и от обикновената

струма по нивата на лептин ($p < 0,001$), резистин ($p < 0,001$) и грелин ($p < 0,01$).

В заключение, всички тези резултати показват, че изследването на серумните адипоцитокени лептин, адипонектин, резистин и

грелин чрез използване на прости и надеждни ELISA методи, може да представлява нов алтернативен подход при диагнозата на злокачествените образувания на щитовидната жлеза.

References

1. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr* 2004; 92: 347-355.
2. Fruhbeck G. Intracellular signalling pathways activated by leptin. *Biochem J* 2006;393(Pt 1):7-20.
3. Schaffler A, Scholmerich J. Innate immunity and adipose tissue biology. *Trends Immunol* 2010;31(6):228-235.
4. Yadav NK, Shukla P, Singh P, Bansode FW, Singh RK. Role of cytokine signaling in head and neck cancers *Int J Basic Applied Med Sci* 2012; 2(2):102-107.
5. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002; 420 (6917): 860-867.
6. Colotta F, Allavena P, Sica A, Garlanda C, Mantovani A. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. *Carcinogenesis* 2009; 30 (7): 1073-1081.
7. Cunha LL, Marcello MA, Ward LS. The role of the inflammatory microenvironment in thyroid carcinogenesis. *Endocr Relat Cancer* 2014; 21(3):R85-R103.
8. Kwon H, Pessin JE. Adipokines mediate inflammation and insulin resistance. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2013; 4:71.
9. Catalan V, Gomez-Ambrosi J, Rodriguez A, Fruhbeck G. Adipose tissue immunity and cancer. *Front Physiol* 2013; 4: 275.
10. Soukas A, Cohen P, Socci ND, Friedman JM. Leptin specific patterns of gene expression in white adipose tissue. *Genes Develop* 2000;14 (8): 963-980.
11. Fei H, Okano HJ, Li C, Lee G-H, Zhao C, Darnell R, Friedman JM. Anatomic localization of alternatively spliced leptin receptors (Ob-R) in mouse brain and other tissues. *Proceed Nat Acad Sci USA* 1997; 94 (13): 7001-7005.
12. Chelikani PK, Glimm DR, Kennelly JJ. Short communication: tissue distribution of leptin and leptin receptor mRNA in the bovine. *J Dairy Sci* 2003; 86 (7): 2369-2372.
13. Montague CT, Farooqi IS, Whiteheadetal JP. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997; 387 (6636): 903-908.
14. Satoh N, Ogawa Y, Katsuraetal G. Satiety effect and sympathetic activation of leptin are mediated by hypothalamic melanocortin system. *Neuroscience Letters* 1998; 249 (2-3): 107-110.
15. Chilliard Y, Delavaud C, Bonnet M. Leptin expression in ruminants: nutritional and physiological regulations I relation with energy metabolism. *Domestic Animal Endocrinol* 2005; 29 (1): 3-22.
16. Dardeno TA, Chou SH, Moon H-S, Chamberland JP, Fiorenza CG, Mantozoros CS. Leptin in human physiology and therapeutics. *Frontiers Neuroendocrinol* 2010; 31 (3): 377-393.
17. Legradi G, Emerson CH, Ahima RS, Flier JS, Lechan RM. Leptin prevents fasting-induced suppression of prothyrotropin-releasing hormone messenger ribonucleic acid in neurons of the hypothalamic paraventricular nucleus. *Endocrinology* 1997;138 (6): 2569-2576.
18. Ortega-Carvalho TM, Oliveira KJ, Soares BA, Pazos-Moura CC. The role of leptin in the regulation of TSH secretion in the fedstate: in vivo and in vitro studies. *J Endocrinol* 2002; 174 (1): 121-125.
19. Rosenbaum M, Goldsmith R, Bloomfield D, Magnano A, Weimer L, Heymsfield S, et al. Low-dose leptin reverses skeletal muscle, autonomic, and neuroendocrine adaptations to maintenance of reduced weight. *J Clin Invest* 2005; 115 (12): 3579-3586.
20. Araujo RL, Carvalho DP. Bioenergetic impact of tissue specific regulation of iodothyronine deiodinases during nutritional imbalance. *J Bioenerg Biomembranes* 2011; 43 (1): 59-65.
21. Cettour-Rose P, Burger AG, Meier CA, Visser TJ, Rohner-Jeanrenaud F. Central stimulatory effect of leptin on T3 production is mediated by brown adipose tissue type II deiodinase. *Amer J Physiol* 2002; 283 (5): E980-E987.
22. Menendez C, Baldelli R, Camina JP, Escudero B, Peino R, Dieguez C, et al. TSH stimulates leptin secretion by a direct effect on adipocytes. *J Endocrinol* 2003; 176 (1): 7-12.
23. Jiang L, Li Z, Rui L. Leptin stimulates both JAK2 dependent and JAK2-independent signaling pathways. *J Biol Chem* 2008; 283 (42): 28066-28073.
24. Cheng SP, Chi CW, Tzen CY, Yang TL, Lee JJ, Liu TP, Liu CL. Clinicopathologic significance of leptin and leptin receptor expressions in papillary thyroid carcinoma. *Surgery* 2010a; 147: 847-853.
25. Cheng SP, Liu CL, Hsu YC, Chang YC, Huang SY, Lee JJ. Regulation of leptin receptor expression in human papillary thyroid cancer cells. *Biomed Pharmacother* 2012; 66820: 469-473.
26. Akinci M, Kosova F, Cetin B, Aslan S, Ari Z, Cetin A. Leptin levels in thyroid cancer. *Asian J Surgery* 2009; 32 (4): 216-223.
27. Uddin S, Bavi P, Siraj AK, Ahmed M, Al-Rasheed M, Hussain AR, et al. Leptin-Rand its association with PI3K/AKT signaling pathway in papillary thyroid carcinoma. *Endocrine-Related Cancer* 2010; 17 (1): 191-202.
28. Zhang G, Hou S, Han S, Zhou J, Wang X. Clinico pathological implications of leptin and leptin receptor expression in papillary thyroid cancer. *Oncology letters* 2012; 5(3): 797-800.
29. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth- hormone- releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402 (6762): 656-660.
30. Date Y, Kojima M, Hosoda H, Sawaguchi A, Mondal MS, Suganuma T, et al. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology* 2000;141 (11): 4255-4261.
31. Sun Y, Asnicar M, Smith RG. Central and peripheral roles of ghrelin on glucose homeostasis. *Neuroendocrinology* 2007; 86 (3): 215-228.
32. Tesauro M, Schinzari F, Caramanti M, Lauro R, Cardillo C. Metabolic and cardiovascular effects of ghrelin. *Int J Peptides* 2010; 2010: 7, ID864342.
33. Lin L, Sun Y. Thermogenic characterization of ghrelin receptor null mice. *Meth Enzymol* 2012; 514: 355- 370.
34. Hewson AK, Dickson SL. Systemic administration of ghrelin induces Fos and Egr-1 proteins in the hypothalamic arcuate nucleus of fasted and fed rats. *J Neuroendocrinol* 2000; 12 (11): 1047-1049.
35. Tschop M, Wawarta R, Riepl RL, Friedrich S, Bidlingmaier M, Landgraf R, et al. Post-prandial decrease of circulating human ghrelin levels. *J Endocrinol Invest* 2001; 24 (6): RC19-RC21.

36. Wren AM, Small CJ, Ward HL, Murphy KG, Dakin CL, Taheri S, et al. The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion. *Endocrinology* 2000; 141 (11): 4325-4328.
37. Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, Morris DG, McGee P, Fairclough P, et al. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 (6): 2988-2991.
38. Riis AL, Hansen TK, Muller N, Weeke J, Jørgensen JO. Hyperthyroidism is associated with suppressed circulating ghrelin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88 (2): 853-857.
39. Tanda ML, Lombardi V, Genovesi M, Ultimieri F, Lai A, Gandolfo M, et al. Plasmatic acylated Ghrelin concentrations in patients with clinical and subclinical thyroid dysfunction. *J Endocrinol Invest* 2009; 32 (1): 74-78.
40. Kluge M, Riedl S, Uhr M, Schmidt D, Zhang X, Yassouridis A, et al. Ghrelin affects the hypothalamus-pituitary-thyroid axis in humans by increasing free thyroxine and decreasing TSH in plasma. *Europ J Endocrinol* 2010; 162 (6):1059-1065.
41. Gimenez-Palop O, Gimenez-Perez G, Mauricio D, Berlanga E, Potau N, Vilardell C, et al. Circulating ghrelin in thyroid dysfunction is related to insulin resistance and not to hunger, food intake or anthropometric changes. *Europ J Endocrinol* 2005; 153 (1): 73-79.
42. Raghay K, Garc?a-Caballero T, Nogueiras R, Morel G, Beiras A, Di?guez C, Gallego R. Ghrelin localization in rat and human thyroid and parathyroid glands and tumours. *Histochem Cell Biol* 2006; 125 (3): 239-246.
43. Karaoglu A, Aydin S, Dagli AF, Cummings DE, Ozkan Y. Expression of obestatin and ghrelin in papillary thyroid carcinoma. *Mol Cel Biochem* 2009; 323 (1-2):113-118.
44. Li S, Shin HJ, Ding EL, van Dam RM. Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2009; 302(2): 179-188.
45. Kumada M, Kihara S, Ouchi N, Kobayashi H, Okamoto Y, Ohashi K, et al. Adiponectin specifically increased tissue 1020 inhibitor of metalloproteinase-1 through interleukin-10 expression in human 1021 macrophages. *Circulation* 2004; 109: 2046.
46. Takemura Y, Ouchi N, Shibata R, Aprahamian T, Kirber MT, Summer RS. Adiponectin modulates inflammatory reactions via calreticulin receptor. *J Clin Invest* 2007; 117(2): 375-386.
47. Yokota T, Oritani K, Takahashi I, Ishikawa J, Matsuyama A, Ouchi N. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood* 2000; 96(5):1723-1732.
48. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003; 423 (6941): 762-769.
49. Arita Y, Kihara S, Ouchi N. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257 (1): 79-83.
50. Statnick MA, Beavers LS, Conner LJ, Corominola H, Johnson D, Hammond CD, et al. Decreased expression of apM1 in omental and subcutaneous adipose tissue of humans with type 2 diabetes. *Exper Diabesity Res* 2000; 1 (2): 81-88.
51. Aleksandrova K, Boeing H, Jenab M, Jansen E, Bueno-de-Mesquita HB, et al. Total and high molecular weight adiponectin and risk of colorectal cancer: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study. *Carcinogenesis* 2012; 33 (6):1211-1218.
52. Yamauchi N, Takazawa Y, Maeda D, Hibiya T, Tanaka M, Iwabu M, et al. Expression levels of adiponectin receptors are decreased in human endometrial adenocarcinoma tissues. *Intern J Gynecol Pathol* 2012; 31 (4): 352-357.
53. Mantzoros C, Petridou E, Dessyprisetal N. Adiponectin and breast cancer risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 (3): 1102-1107.
54. Obeid S, Hebbard L. Role of adiponectin and its receptors in cancer. *Cancer Biol Med* 2012; 9: 213-220.
55. Mitsiades N, Pazaitou-Panayiotou K, Aronis KN, Moon HS, Chamberland JP, Liu X, Diakopoulos KN, Mylvaganam G. Circulating adiponectin is inversely associated with risk of thyroid cancer: in vivo and in vitro studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (12): E2023-E2028.
56. Benomar Y, Gertler A, De Lacy P, Crepin D, Hamouda HO, Riffault L, Taouis M. Central Resistin Overexposure Induces Insulin Resistance Through Toll-Like Receptor 4. *Diabetes* 2013; 62: 102-114.
57. Bokarewa M, Nagaev I, Dahlberg L, Smith U, Tarkowski A. Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. *J Immunol* 2005; 174: 5789-5795.
58. Kim HJ, Lee YS, Won EH, Chang IH, Kim TH, Park ES. Expression of resistin in the prostate and its stimulatory effect on prostate cancer cell proliferation. *BJU International* 2011; 108: E77-E83.
59. Dalamaga M, Sotiropoulos G, Karmaniolas K, Pelekanos N, Papadavid E, Lekka A. Serum resistin: A biomarker of breast cancer in postmenopausal women. Association with clinicopathological characteristics, tumor markers, inflammatory and metabolic parameters. *Clin Biochem* 2013; 46: 584-590.
60. Duan XF, Tang P, Li Q, Yu ZT. Obesity, adipokines and hepatocellular carcinoma. *Intern J Cancer* 2013; 133: 1776-1783.
61. Hlavna M, Kohut L, Lipkova J, Bienertova-Vasku J, Dostalova Z, Chovanec J, Vasku A. Relationship of resistin levels with endometrial cancer risk. *Neoplasma* 2011; 58: 124-128.
62. Marcello MA, Araujo P, Calixto A, Vasques AJ, Tincani AJ, Geloneze B, Ward LS. Serum adiponectin and ghrelin levels may help to identify malignancy in thyroid nodules. 2012. *82nd American Thyroid Association Annual Meeting, Ed ATA*. Quebec City, Canada: Mary Ann Liebert, Inc

Address for correspondence:

Δ-р Мария Митева

Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Св. Георги“, ул. „Васил Априлов“ №15А, Пловдив 4000, e-mail: m_miteva@yahoo.com

Dr Maria Miteva

Clinic of Endocrinology and metabolic diseases, „Sv. Georgy“ University Hospital, 15A „Vassil Aprilov“ Str., 4000 Plovdiv e-mail: m_miteva@yahoo.com

Честота на фамилия папиларен тиреоиден карцином (ФПТК) в българска извадка за петгодишен период – нашият опит

Николова, Драгомира Н.¹, Вудинов, Калин Н.²

¹ Катедра по Медицинска генетика, МФ, МУ - София

² Клиника по Ендокринна хирургия, КЦЕГ, МУ - София

Адрес за кореспонденция:

Д-р Калин Вудинов, гм

Клиника по Ендокринна хирургия, КЦЕГ, МУ, София, УСБАЛЕ „Акад. Ив. Пенчев“, София

Ул. Здраве 2, София 1463; Тел: 8956063

E-mail: kalin_vi@hotmail.com

Резюме

През последните години се появиха редица съобщения, показващи наличието на фамилен папиларен тиреоиден карцином. За съжаление, наследствената същност на заболяването не е добре проучена, поради факта, че досега нито един генетичен дефект не е пряко свързан с проявата му. По тези причини ние си поставихме за цел да направим ретроспективен анализ на случаите на папиларен карцином в Клиника по Ендокринна хирургия, да съпоставим характеристиките на фамилияте и спорадичните форми на заболяването, както и да открием фамилии с наследствен папиларен тиреоиден карцином.

Материал и методи: В изследването бяха включени 416 пациента, оперирани за тиреоиден карцином в Клиниката по Ендокринна хирургия, УСБАЛЕ „Акад. Ив. Пенчев“, за периода 01. 2011 г. - 12. 2015 г. За изчисляване на статистическата значимост използвахме метода χ^2 , като получените резултати бяха обработени с SPSS 20,0.

Резултати: При 312 пациента се установява спорадичен папиларен карцином, а при 57 има роднина с тиреоидна патология от първа степен на родство. При 5 пациента има кръвен роднина с тиреоиден карцином. Двете групи имаха сходно разпределение по демографски признаци като пол и възраст. При сравняване на резултатите се установи статистически значима разлика по отношение на размера на тумора, но не и по отношение на неговата агресивност (мултифокалност и лимфно метастазирание).

Изводи: При анализа на получените резултати ние установихме 57 пациента (15,5%) с наличие на фамилия обремененост с тиреоидно заболяване, като при 5 (8,8%) се касае за фамилия папиларен тиреоиден карцином. Нашето проучване не демонстрира разлика в агресивността на фамилията и спорадичната форма на папиларен щитовиден карцином.

Ключови думи: папиларен тиреоиден карцином (ПТК), фамилия папиларен тиреоиден карцином (ФПТК), честота, статистическа значимост, предиспозиция

Въведение:

Щитовидният карцином може да бъде спорадичен или фамилия. Фамилияте случаи се класифицират като фамилия медуларен тиреоиден карцином (ФМТК), който възниква от

калцитонин-произвеждащите С-клетки, и фамилия немедуларен тиреоиден карцином (ФНТК), произлизащ от фоликуларните клетки на жлезата (1). Понастоящем се смята, че около 5-15% от ФНТК имат наследствен характер. Тъй като болшинството от папилар-

ните и фоликуларните тиреоидни карциноми са спорадични, фамилните форми са редки и се разделят на две групи (2). Първата включва фамилни синдроми с доминиране на не-тиреоидни тумори, като фамилната аденоматозна полипоза (FAP) и РТЕН-хамартома. Втората група включва фамилни синдроми, при които доминира папиларният тиреоиден карцином (ПТК), като „чистите“ фамилни папиларни тиреоидни карциноми (ФПТК); тези, асоциирани с бъбречно-клетъчен карцином; и ФПК с мултинодуларни възли (3). Според статията, публикувана през 2000 г., първичните критерии за предразположеност към ФПТК са:

1) ПТК при двама или повече членове на семейство с първа степен на родство и

2) мултинодуларни възли при поне трима роднини от първа или втора степен на родство (4).

Досега има едва няколко описани случая на ФПТК в литературата (5). Наследствената същност на заболяването е следствие на хетерогенно унаследяване и се дължи на комбинация от унаследени предразполагащи гени и фактори на околната среда (6, 7). Редица автори смятат, че ФПТК протича по-агресивно от спорадичния. Данните по този въпрос са също противоречиви – от една страна Grosman (8) описва ФПТК като агресивно протичащо заболяване, а от друга Loh (9) не установява разлика между спорадичната и фамилната форма по отношение на агресивността. Спекулира се и по отношение на възрастта на поставяне на първичната диагноза на тумора – според Sung (10) ФПТК се появява в по-ранна възраст и може да се изяви като "чист" ПТК или да бъде асоцииран с други типове рак (напр. на бъбрека, като част от синдрома MEN1 (множествена ендокринна неоплазия), Коуден или фамилната ендокринна неоплазия), но други автори са на противоположното мнение (11).

По тези причини ние си поставихме за цел да направим ретроспективен анализ на случаите на ПТК в Клиниката по Ендокринна хирургия при УСБАЛЕ „Акад. Ив. Пенчев“ за петгодишен период (м. януари 2011 г. – м. декември 2015 г.), да съпоставим характеристиките на фамилните и спорадичните форми на заболяването и да открием фамилии с вероятен наследствен характер на ПТК, които в бъдеще да бъдат генетично изследвани.

Материал и методи

В изследването бяха включени 416 пациента, оперирани за тиреоиден карцином в Клиниката по Ендокринна хирургия, УСБАЛЕ „Акад. Ив. Пенчев“, за периода м. януари 2011 г. – м. декември 2015 г. При всички пациенти заболяването бе диагностицирано след патологоанатомично изследване на интраоперативния материал и стадияно съгласно TNM класификацията (12).

Пациентите с ПТК бяха анализирани въз основа на следните признаци:

- 1) пол;
- 2) тип наследствена тиреоидна патология (малигнена и бенигнена);
- 3) хистология на карцинома;
- 4) подтип на ПТК;
- 5) време на поставяне на диагнозата (възраст на пациента);
- 6) разпространение на тумора в жлезата (мултифокалност);
- 7) размер на тумора;
- 8) разпространение на тумора в лимфните възли (лимфни метастази);
- 9) наличие на органни метастази;
- 10) стадии на заболяването.

Допълнително анализирахме случаите на ФПТК, като всеки случай бе проверен относно броя роднини от първа степен на родство с тиреоидна патология (тиреоиден карцином или друго, немалигнено тиреоидно заболяване).

За изчисляване на статистическата значимост между групата с фамилен и тази със спорадичен фамилен ПТК ние използвахме метода χ^2 , като получените резултати бяха обработени със SPSS 20,0 software package (SPSS Inc., Chicago, IL). За статистически значима бе приета стойност на $P < 0,05$.

Резултати:

Разпределението по пол е в полза на женския (жени:мъже=3,8:1) (Табл.1). Хистологичното разпределение показва 386 случая с немедуларен диференциран тиреоиден карцином. От тях 369 са с ПТК (Табл.1).

Большинството пациенти (312 или 84,6%) не са дали информация за наличие на друг болен роднина в семейството (с рак на щитовидната жлеза или друга тиреоидна патология), поради което можем да смятаме, че тиреоидният карцином при тях е спорадичен.

Останалите случаи (57 или 15,5%) са с вероятна фамилна обремененост. Те бяха разделени според броя роднини в семейството с тиреоидна патология (с 1 роднина – общо 41 лица или 71,9%; с 2-ма засегнати лица в семейството – 14 (24,5%); с 3-ма засегнати лица в семейството – 2 (3,5%)) (Табл. 2). Ако се приеме, че за фамилност може да се говори при 2-ма или повече от 2-ма засегнати лица в семейството от първа степен на родство, делът на фамилните случаи с тиреоидна патология в нашата извадка е приблизително 15,5% (или 57 от общо 369 пациента с ПТК). По-голямата част от всички 57 пациента с фамилна обремененост (55 случая) са с класически „чист“ ПТК, и по два случая с фоликуларен и, съответно, онкоцитарен вариант на ПТК.

Анализирахме и информацията относно диагнозата на засегнатите кръвни роднини. Оказа се, че в болшинството от случаите засегнатите други членове на семейството на пациента страдат от нозодна струма (при 45 пациента от 57 случая или 78,9%), като в едно семейство има случай на Базедова болест, при 6 – тиреоидит на Хашимото и само в 5 случая се касае за наличие на струпуване на ПТК в семейството (Табл. 2).

В тези 5 фамилии туморите не са метастатични, в три семейства има по двама засегнати роднини от първа степен на родство с ПТК (брат-сестра или майка-дъщеря); при

две семейства има наличие на трима пациенти.

Средната възраст на диагностицираните пациенти е 48,6 г. (най-младият е на 34 г., а най-възрастният – на 59 г.). На Фигура 1. Г. е представено семейството на болна жена, чиито племенница и сестра са с ПТК. Фигура 1. Д. показва семейството на болен мъж, бащата на когото е с ПТК, а майка му има доброкачествено образуване на щитовидната жлеза (нозодна струма).

При сравняване на характеристиките на двете групи (Табл. 3) ние установихме статистически значима разлика ($P < 0,05$) единствено по отношение на размера на тумора, но не и по отношение на неговата агресивност (мултифокалност и лимфно метастазиране).

Таблица 1.

Разпределение по пол и хистологичен вариант на случаите с тиреоиден карцином в Клиниката по Ендокринна хирургия, КЦЕГ, МУ София за периода м. януари 2011 г. - м. декември 2015 г.

Пол	Честота	Процент
Мъже	86	20,7
Жени	330	79,3
Общо	416	100
Хистологичен вариант на карцинома	Брой пациенти	Процент
Папиларен	369	88,6
Класически вариант	344	83,5
Фоликуларен вариант	16	3,9
Tall cell вариант	7	1,7
Онкоцитарен вариант	1	0,2
Warthin-like вариант	1	0,2
Фоликуларен	12	2,9
Хърталов фоликуларен	5	1,2
Медуларен	15	3,6
Нискодиференциран	7	1,7
Анапластичен	2	0,5
Метастатичен	6	1,5
Общ брой	416	100

Таблица 2.

Честота на папиларен ТК с фамилна обремененост и вида на щитовидното заболяване във фамилията.

Брой кръвни роднини	Честота	%
0	312	84,6
1	41	11,1
2	14	3,8
3	2	0,5
Общо	369	100
Наличие на друго тироидно заболяване в семейството	Честота	%
Карцином	5	8,8
Базедова болест	1	1,8
Тиреоидит на Хашимото	6	10,5
Нодозна струма	45	78,9
Общо	57	100

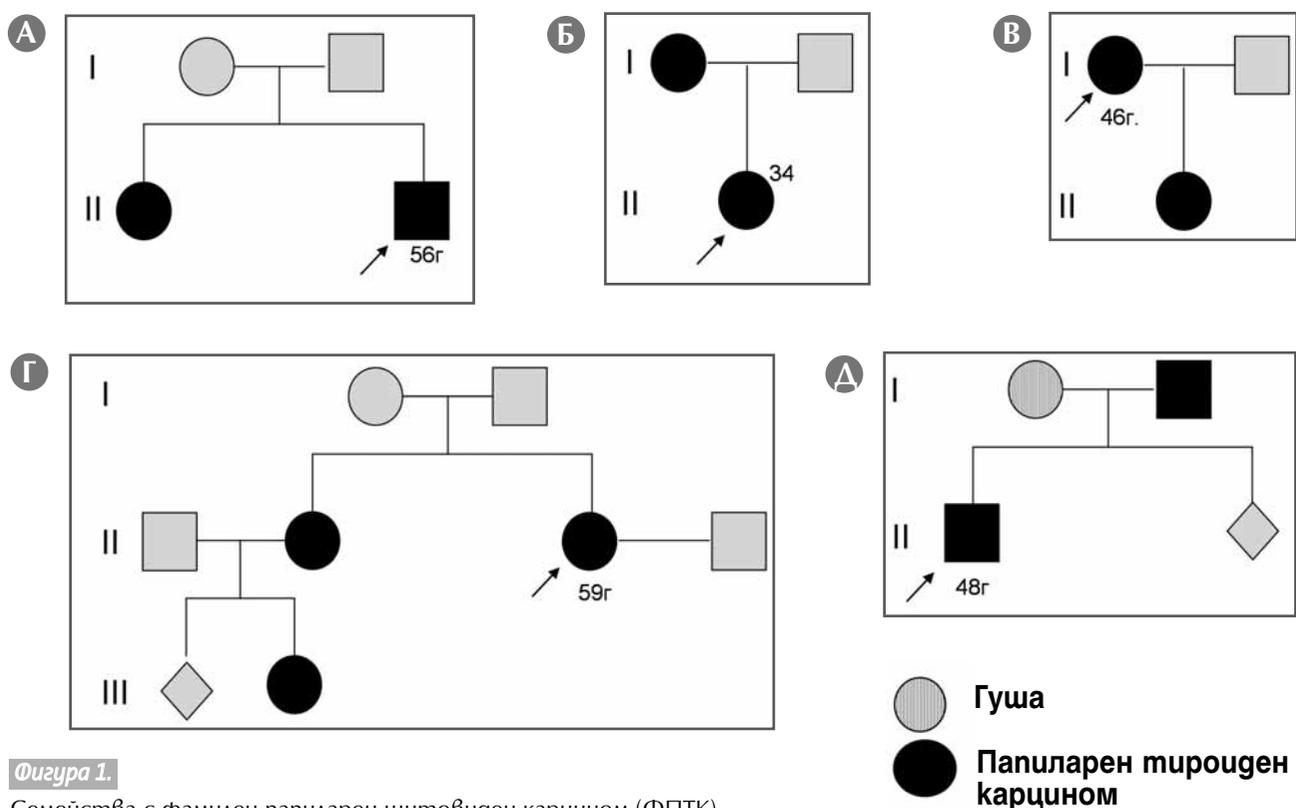
Обсъждане:

Тиреоидният карцином съставлява само 1% от общата човешка злокачествена патология, но повече от 90% от ендокринните тумори (13). Диференцираният тиреоиден карцином е най-честата форма на рак, свързан с няколко типа единични нуклеотидни замени, които модифицират риска. ФНТК съставлява 5-15% от всички случаи на немедуларен тиреоиден рак и е хетерогенна група заболявания, включваща синдромни и несиндромни форми. Несиндромният ФНТК се изявява най-често с ПТК. Смята се, че за изявата и предаването на ФПТК в някои семейства значение имат отделни унаследени локуси, всеки от които има определен дял в общата патология и определя част от риска. Първата стъпка при изследването на тези гени е подбирането на фамилни случаи на ФПТК. С тази цел ние анализирахме случаите на ПТК към Клиниката по Ендокринна хирургия, КЦЕГ София и установихме общо 57 случая с нали-

Таблица 3.

Групиране на спорадичните и фамилните случаи на папиларен тиреоиден карцином според възрастта, големината на тумора, разпространението на тумора в жлезата (мултифокалност) и наличието на лимфни метастази.

Папиларен ТК	Възраст на поставяне на диагнозата				Общо	P value	
	до 20 г.	20-40 г.	40-70 г.	над 70 г.			
Спорадичен	6	109	180	17	312	0,339	
Фамилен	1	20	36	0	57		
Общо	7	129	216	17	369		
Папиларен ТК	Размер на тумора					Общо	P value
	пог 0,5см	0,5-1,0 см	1-2 см	2-4 см	над 4 см		
Спорадичен	53	106	85	49	19	312	0,042
Фамилен	16	21	7	12	1	57	
Общо	69	127	92	61	20	369	
Папиларен ТК	Мултифокалност				Общо	P value	
	Да		Не				
Спорадичен	48		264		312	0,095	
Фамилен	4		53		57		
Общо	52		317		369		
Папиларен ТК	Лимфни метастази		Общо	P value			
	Без лимфни метастази	С лимфни метастази					
Спорадичен	224		88	312	0,77		
Фамилен	42		15	57			
Общо	266		103	369			



Фигура 1.

Семейства с фамилен папиларен щитовиден карцином (ФПТК) в настоящото проучване.

чие на двама или повече засегнати лица в семейството, от които един (пацентът) е с ПТК, а неговите роднини от първа степен на родство са или с тироиден карцином, или с друга тироидна патология. В повече от 78,9% (45 случая) ПТК при пациента се съпровожда от нодозна струма при неговите роднини. Случаите на роднини с тироидит на Хашимото или Базедова болест са значително по-редки. Това показва, че може би носителството на предразполагащия генетичен фактор в едно семейство може да се модифицира при отделните му членове от неизвестни до момента епигенетични фактори или такива на околната среда (начин на живот, вредни ежедневни навици и др.). От друга страна е възможно и част от случаите на ПТК в семейства с един диагностициран болен да остават скрити, да се изявяват по-късно и да остават недиагностицирани. Едва при 5 пациента (8,8% от случаите на ФПТК) ние установихме наличие на друг ПТК в семейството. Възможно е в петте фамилии да е налице един и същ предразполагащ фактор или във всяка фами-

лия да се унаследява различна, специфична мутация. За да установим генетичната причина, засегнатите членове на тези пет фамилии ще бъдат обект на бъдещи проучвания.

Въпреки наличието на много статии по този въпрос, все още е спорно дали фамилната форма на ФТК е по-агресивна от спорадичната форма на заболяването. Причина за това е способността на ПТК да рецидивира дълго време след терапията, редките случаи на тумора при различни семейства. Едно проучване (14) показва честота от 9,4% за ФПТК, в нашата извадка честотата на фамилно носителство на тироидна патология е 15,5% (57/369), а само на тироиден карцином – 8,8% (5 случая от 57 ФПТК) (приблизително еднаква с тази, посочена от други автори).

По отношение на разпределението на ТК (спорадичен и фамилен) ние показваме типично съотношение жени:мъже в полза на женския пол (жените боледуват 3,8 пъти по-често от мъжете (Табл. 1). В групата на фамилните случаи (57 случая) отчитаме 8 мъже и 49 жени

(жени:мъже=6,1:1). Според някои автори (15, 16) при фамилните случаи на ПТК няма съществена разлика между половете, а други (17, 18) установяват по-висока честота на фамилна проява сред мъжете. Ние не отчитаме изравняване на половете или преобладаване на мъжкия пол сред лицата с ФПТК.

Подобно на други проучвания (18, 19), в нашата извадка няма статистическа разлика във възрастта на поставяне на диагнозата между спорадичния и ПТК с фамилна обремененост (Табл. 3). Ние не установяваме статистическа разлика и в нито един от изследваните хирургични патологични параметри на туморите (лимфни метастази и мултифокалност). Изследване от 2000 г. също не открива подобна статистическа значимост между фамилните и спорадичните карциноми, макар в извадката им да преобладават случаи с мултифокална природа (14). Статистически значима разлика между спорадичния карцином и този с фамилна обремененост се установява единствено по отношение на размера на тумора ($P=0,042$). СПорадичният карцином показва тенденция към по-голям размер в сравнение с фамилния (19 тумора с размер над 4 см при

спорадичния и само един с фамилна обремененост).

Ретроспективният анализ на български случаи за период от една година (369 случая на ПТК) показва, че независимо от причината (генетична или външна), папиларните тумори на щитовидната жлеза очевидно имат еднакво поведение и характеристики. Тази тенденция следва да се потвърди и с включване на допълнителни случаи за по-дълъг времеви период.

Заклучение:

При анализа на получените резултати ние установихме 312 (84,55%) пациента със спорадичен папиларен карцином и 57 (15,5%) пациента с наличие на фамилна обремененост за заболяване на щитовидната жлеза. Нашето проучване не демонстрира разлика в агресивността на фамилната и спорадичната форма на папиларния щитовиден карцином. Установихме 5 фамилии, при които има два или три случая на папиларен карцином (три и две фамилии, респективно). Случаите ще бъдат използвани за бъдещи генетични проучвания за генетичната същност на ФПТК.

Frequency of Family Papillary Thyroid Carcinoma (FPTC) in a Sample of Bulgarian Population for a Five-year Period – Single Institution Experience

Nikolova, Dragomira N.¹, Vidinov, Kalin N.²

¹ Department of Medical Genetics, Medical Faculty, Medical University, Sofia

² Department of Endocrine Surgery, CCEG, Medical Faculty, Medical University, Sofia

Address for correspondence:

Kalin Vidinov, MD, PhD

Department of Endocrine Surgery, CCEG, Medical University Sofia,

USBAL „Acad. Iv. Penchev“ Hospital, Sofia

Zdrave 2 St, Sofia 1463, Tel: 8956063,

E-mail: kalin_vi@hotmail.com

Abstract

In the recent years, there are numerous reports indicating the presence of family papillary carcinoma. Unfortunately, the hereditary nature of the disease is not fully understood. Nowadays no genetic defect can be linked directly to the disease. For these reasons, in this study we set the goal to perform a retrospective analysis of the cases with papillary carcinoma at the Department of Endocrine Surgery, to compare the characteristics of sporadic and familial forms of the disease and find families with hereditary papillary carcinoma.

Material and methods: The study included 416 patients treated for thyroid cancer at the Department of Endocrine Surgery, USBAL „Acad. Iv. Penchev“ Hospital, between January 2011 - December 2015. We used chi-square test to determine a statistical significant difference, and the data analysis and interpretation were performed on SPSS 20,0.

Results: Both groups had similar demographic distribution. We found that 312 patients had sporadic papillary carcinoma, while 57 had a relative with thyroid pathology in the first degree of kinship. 5 patients had a blood relative with thyroid cancer. When we compared the two groups, we found a statistically significant difference only in tumor size. There was no significant difference in aggressiveness of thyroid cancer (multifocality and lymph node metastases).

Conclusion: When analyzing the results, we identified 57 patients with a family history of thyroid disease (15,5%). In 5 patients (8,8%) we found a at least one relative with papillary thyroid carcinoma. However, our study did not demonstrate a difference in the aggressiveness of familial and sporadic papillary thyroid carcinoma.

Ключови думи: papillary thyroid carcinoma (PTC), family papillary thyroid carcinoma (FPTC), frequency, statistical significance, predisposition

Thyroid cancer can be sporadic or familial. Patients with familial history can be classified as having a familial medullary thyroid carcinoma (FMTC) that arises from calcitonin-producing cells, or a family non-medullary TC – derived from the follicular cells of the gland (1). Currently, it is believed that about 5-15% of non-medullary TC have a hereditary

character. Since the majority of papillary and follicular thyroid cancers are sporadic, familial forms are rare and are divided into two groups (2). The first group includes syndromes with dominant non-thyroid tumors, such as familial adenomatous polyposis (FAP) and PTEN-hamartoma. The second group includes familial syndromes where papillary TC

dominates, such as „pure“ familial papillary carcinoma (FPTC); those associated with renal cell carcinoma; and FPC with multinodular goiter (3). According to an article published in 2000, the primary criteria for a hereditary predisposition to FPTC are:

1) PTC with two or more family members of first degree of kinship and

2) multinodular nodes in at least three relatives of first or second degree of kinship (4). So far, there are only a few described cases of familial papillary thyroid carcinoma in the literature (5). The hereditary nature of the disease is a consequence of a heterogeneous inheritance and is due to a combination of predisposing genes and environmental factors (6) (7).

A number of authors believe that familial papillary carcinoma is more aggressive than the sporadic one. The data on this issue are also contradictory - on one side, Grossman (8) describes FPTC as an ongoing aggressive disease, and on the other, Loh (9) found no difference between sporadic and familial forms in terms of aggressiveness. The age of the primary diagnosis of TC being made is also speculated upon - according to Sung (10), FPTC occurs at an earlier age and may be manifested as a „pure“ papillary TC or may be associated with other types of cancer (e. g. kidney carcinoma, as part of the MEN1 syndrome, Cowden or familial endocrine neoplasia) Other authors find no differences between FPTC and SPTC in terms of the age of the primary diagnosis (11).

For these reasons, in this study we set the goal to perform a retrospective analysis of cases treated for PTC at the Department of Endocrine Surgery for a five-year period (January 2011 - December 2015), to compare the characteristics (age at diagnosis, tumor size, multifocality and spread of the disease) of sporadic and familial forms of the disease and find families with hereditary papillary carcinoma.

Material and methods

The study included 416 patients treated for thyroid cancer at the Department of Endocrine Surgery, USBALE „Acad. Iv. Penchev“ Hospital for the period January 2011 - December 2015. In all patients, the disease was diagnosed after pathoanatomical study of the intraoperative material and was staged in accordance to the TNM classification (12). Patients with PTC were analyzed based on the following features:

- 1) sex;
- 2) type of hereditary thyroid pathology (malignant and benign);

- 3) cancer histology;
- 4) PTC subtype;
- 5) time of diagnosis (age of the patient);
- 6) tumor spread in the gland (multifocality);
- 7) tumor size;
- 8) tumor spread to the lymph nodes (lymph metastases);
- 9) presence of distant metastases;
- 10) stage of the disease.

Each case with hereditary predisposition to FPTC was individually checked for the number of relatives in the first degree of kinship having thyroid pathology (thyroid carcinoma or other non-malignant thyroid disease).

The data analysis and interpretation were performed on SPSS 20,0 software package (SPSS Inc., Chicago, IL). The difference between groups was analyzed with chi-square test and $p < 0,05$ was considered significant.

Results

For the five-year period (2011-2015), a total of 416 cases of malignant thyroid disease were treated at the Department of Endocrine Surgery CCEG, MU Sofia. The gender distribution was in favor of women (female: male = 3,8:1) (Table 1). Histological distribution shows 386 cases with non-medullary differentiated thyroid carcinoma. Of these, 369 have papillary thyroid carcinoma (PTC) (Table 1).

Most patients (312 or 84,6%) gave no information of the existence of another relative in the family with TC or other thyroid pathology. For this reason, we believe that they have a sporadic form of papillary thyroid cancer. The remaining cases (57 or 15,5%) are likely FPTC. They were divided according to the number of relatives in the family with thyroid pathology (1 relative - a total of 41 persons or 71,9%, with 2 affected family members - 14 (24,5%), with 3 affected family members - 2 (3,5%)) (Table 2). Assuming that we can discuss familial predisposition only if two or more family members in the first degree of kinship have thyroid disease, the frequency of familial predisposition of thyroid cancer in our study is approximately 15,5% (or 57 out of 369 patients with PTC). The majority of all 57 patients with FPTC (55 cases) have a classic „pure“ PTC, two cases have follicular variant and other two cases have oncocytic variant of papillary thyroid carcinoma, respectively.

We analyzed the information on thyroid pathology in the affected family members. It turned out that, in most cases, the other affected family members were suffering from nodular goiter (45 of 57

patients or 78,9%), in one family there were cases of Graves' disease, in 6 - Hashimoto's thyroiditis, and in only 5 cases there was a clustering of thyroid cancer in the family (Table 2).

In these five families tumors are not metastatic. Three families have two affected relatives in the first degree of kinship with PTC (brother-sister or mother-daughter), and two families had three affected members. The average age of the diagnosed patients was 48,6 years (the youngest was 34 years of age, and the oldest - 59 years of age). On Fig. 1. G we represent the family of a sick woman whose niece and sister have PTC. Fig. 1. D shows the family of a patient whose father had PTC and whose mother had nodular goiter.

When we compared the patients with FPTC (57 cases) and SPTC (312 cases), we found statistically significant difference only in tumor size. There was no significant difference in the age of making the diagnosis and aggressiveness of the thyroid cancer (multifocality and lymph node metastases) (Table 3).

Discussion:

Thyroid carcinoma accounts for only 1% of the human malignant pathology, but for more than 90% of endocrine tumors (13). Differentiated TC is the most common form of cancer associated with several types of single nucleotide substitutions that

modify the risk. The family non-medullary TC (FNMTK) constitutes 5-15% of all cases of non-medullary thyroid cancer and is a heterogeneous group that consists of syndrome and non-syndrome connected forms. The non-syndrome connected form of FNMTK manifests itself most often with papillary TC. It is believed that for the expression and transmission of FPTC in some families one must have several separate inherited loci, each of which has a certain share in the pathological chain which leads to the disease and defines some part of the risk. The first step in the study of these genes is the detection of familial cases of FPTC. For this reason, we analyzed the cases of TC at the Department of Endocrine Surgery, MU, Sofia and found a total of 57 cases with the presence of two or more affected individuals in the family, one of these members (the patient) had PTC, and his relatives in the first degree of kinship had either PTC, or other thyroid disease. More than 78.9 percent of the patients (45 cases) with PTC had a first-degree relative with nodular goiter. The incidence of relatives with Hashimoto's thyroiditis or Graves' disease are significantly less frequent. This shows that, perhaps, that the predisposing genetic factor in a family can be modified in the individual members by presently unknown epigenetic factors or by factors of the environment (lifestyle, harmful daily habits, etc.). On the other hand, possibly the disease in some of the patients'

Gender	Frequency	Percent
Males	86	20,7
Females	330	79,3
Total	416	100
Hystological type of thyroid cancer	Number of patients	Percent
Papillary	369	88,6
Classical variant	344	83,5
Follicular variant	16	3,9
Tall cell variant	7	1,7
Oncocytic variant	1	0,2
Warthin-like variant	1	0,2
Follicular	12	2,9
Hurthle follicular cancer	5	1,2
Medullary	15	3,6
Poorly differentiated	7	1,7
Anaplastic	2	0,5
Metastatic	6	1,5
Total	416	100

Table 1.

Separation by sex and histological variant of cases with thyroid cancer in the Department of Endocrine Surgery, CCEG, MU-Sofia for the period January 2011 - December 2015.

Table 2.

Frequency of papillary TC with family history and type of thyroid disease in the family.

Number of first degree relatives	Frequency	%
0	312	84,6
1	41	11,1
2	14	3,8
3	2	0,5
Total	369	100
Type of thyroid disease in the family	Frequency	%
Thyroid cancer	5	8,8
Graves' disease	1	1,8
Hashimoto thyroiditis	6	10,5
Nodular goiter	45	78,9
Total	57	100

family members might remain hidden – it could express itself later and remain undiagnosed at the time of their relatives' diagnosis. We found only 5 patients (8,8% of the cases with FPTC) with another PTC in the family. It is possible that in these five families there is a single predisposing factor, or every family inherited a different specific mutation. To identify the genetic cause, the affected members of these five families will be the subject of future studies.

Although there are many articles on this subject, it is still controversial whether the familial form of papillary TC is more aggressive than the sporadic form of the disease. The reason for this is the ability of PTC to recur long after therapy, some rare cases of FPTC, and the varying degrees of aggressiveness of the tumor in different families. One study (14) shows a frequency of 9,4% for FPTC. The frequency of the familial predisposition for thyroid disease in our study was approximately 15,5% (57/369), for thyroid cancer – 8,8% (5 cases of 57 FPTC) (approximately equal to that given by other authors).

Table 3.

Distribution of sporadic and familial cases of papillary TC according to age of diagnosis, tumor size, multifocality and lymph spread.

PTC	Age at diagnosis (years)				Total	P value	
	0-20 y	20-40 y	40-70 y	above 70 y			
Sporadic	6	109	180	17	312	0,339	
Familial	1	20	36	0	57		
Total	7	129	216	17	369		
PTC	Tumor size					Total	P value
	Below 0,5cm	0,5-1,0cm	1-2cm	2-4cm	Above 4cm		
Sporadic	53	106	85	49	19	312	0,042
Familial	16	21	7	12	1	57	
Total	69	127	92	61	20	369	
PTC	Multifocality		Total	P value			
	Yes	No					
Sporadic	48	264	312	0,095			
Familial	4	53	57				
Total	52	317	369				
PTC	Lymph spread		Total	P value			
	No lymph spread	With lymph metastasis					
Sporadic	224	88	312	0,77			
Familial	42	15	57				
Total	266	103	369				

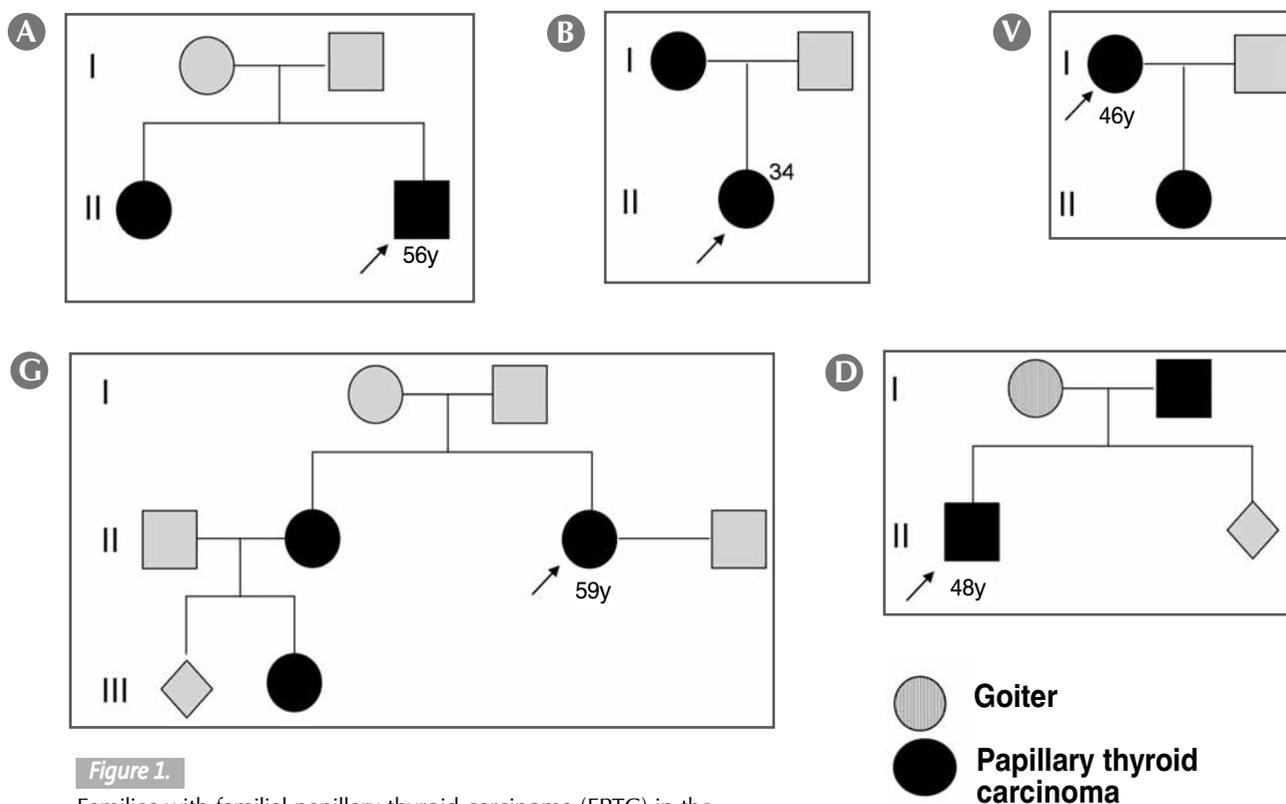


Figure 1.

Families with familial papillary thyroid carcinoma (FPTC) in the present study.

Regarding the distribution of TC (sporadic and familial), we show typical ratio women:men in favor of the female gender (women suffer 3,8 times more often than men (Table 1). In the group of families with familial predisposition (57 cases), we found 8 men and 49 women (females:males = 6,1:1). According to some authors (15, 16), there is no significant difference between genders in the frequency of FPTC, but others (17, 18) find higher incidence of familial occurrence among men. We do not recognize the equalization of the sexes or the predominance of males among the persons with FPTC.

Like other studies (18,19), in our study there was no statistical difference in the age of making the diagnosis between sporadic PTC and PTC with familial predisposition (Table 3). We do not establish any significant difference in the aggressiveness of the thyroid cancer (distant metastases, lymph node engagement or multifocality). A study from 2000 also found no statistical significance between PTC with familial predisposition and sporadic PTC, although in their study there was a prevalence of cases with multifocal disease (14). A statistically significant difference between sporadic PTC and PTC with familial predisposition is established only in

terms of tumor size ($P = 0,042$). The sporadic papillary thyroid carcinoma tends to a larger size compared to PTC with familial predisposition (19 tumors larger than 4 cm in sporadic PTC and only one PTC with familial predisposition).

Retrospective analysis of the patients in this Bulgarian center for endocrine diseases for a period of five years (369 cases PTC) shows that, regardless of the cause (genetic or external), papillary thyroid tumors apparently have similar behavior and characteristics. This trend should be confirmed with the inclusion of additional cases over a longer time period.

Conclusion:

When analyzing the results, we identified 312 (84,55%) patients with sporadic thyroid cancer and 57 patients with a family history of thyroid disease (15,45%). The results of our study do not demonstrate a difference in the aggressiveness of familial and sporadic papillary thyroid carcinoma. We detected 5 families in which there are two or three cases of papillary carcinoma (three and two families, respectively). The cases will be used for future genetic studies of the genetic nature of FPTC.

1. **Kovacheva R.** Ultrasound diagnosis of the thyroid carcinoma. Diagnostichen i terapeutichen ultrazvuk 2002 (1):23-24 (In Bulgarian). [Ковачева Р. Ехографска диагноза на карцинома на щитовидната жлеза. *Диагностичен и терапевтичен ултразвук*. 2002(1):23-24].
2. **Siderova M, Hristozov K.** Ultrasound screening for thyroid pathology among nonselected population in the region of Varna. XII Congress of Ultrasound in Medicine 28-30 May 2009, Borovetz, Bulgaria, Abstract. (In Bulgarian). [Сидерова М, Христов К. Ултразвуков скрининг за тироидна патология сред неселектирана популация във Варненска област. XII Конгрес по Ултразвук в Медицината, 28-30 Май 2009, Боровец, Абстракт].
3. **Nose V.** Familial thyroid cancer: a review. Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc. 2011; 24 Suppl 2 S19-33.
4. **Musholt TJ, Musholt PB, Petrich T, Oetting G, Knapp WH, Klempnauer J.** Familial papillary thyroid carcinoma: genetics, criteria for diagnosis, clinical features, and surgical treatment. *World J Surgery* 2000; 24(11):1409-17.
5. **Mihajlovich-Bozic V, Paunovich I, Jankovic R, Havelka M.** Familial papillary thyroid carcinoma. *Arch Oncol* 2000; 8(3):135-136.
6. **Gavrilov M, Mihailov I, Katev N, Todorov G.** Nodular goiter and thyroid carcinoma. *Hirurgiya* 1995; 48(2):5-7 (In Bulgarian). [Гавраилов М, Михайлов И, Кътев Н, Тодоров Г. Струма нодоза и рак на щитовидната жлеза. *Хирургия* 1995; 48(2):5-7].
7. **Bano G, Hodgson S.** Diagnosis and Management of Hereditary Thyroid Cancer. Recent results in cancer research Fortschritte der Krebsforschung Progres dans les recherches sur le cancer. 2016; 205: 29-44.
8. **Grossman RF, Tu SH, Duh QY, Siperstein AE, Novosolov F, Clark OH.** Familial nonmedullary thyroid cancer. An emerging entity that warrants aggressive treatment. *Arch Surgery* 1995; 130(8): 892-897.
9. **Loh KC, Greenspan FS, Gee L, Miller TR, Yeo PP.** Pathological tumor-node-metastasis (pTNM) staging for papillary and follicular thyroid carcinomas: a retrospective analysis of 700 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(11): 3553-3562.
10. **Sung TY, Lee YM, Yoon JH, Chung KW, Hong SJ.** Surgical Management of Familial Papillary Thyroid Microcarcinoma: A Single Institution Study of 94 Cases. *World J Surgery* 2015; 39(8): 1930-1935.
11. **Kazubskaia TP, Kozlova VM, Kondratieva TT, Pavlovskaja AI, Marakhonov AV, Baranova AV, et al.** Follicular cell (papillary and follicular) thyroid carcinoma, genetic inheritance, and molecular diagnostic markers. *Arkhiv patologii* 2014; 76(5): 3-12.
12. **Edge S, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A.** AJCC Cancer Staging Manual. NY: Springer-Verlag; 2010.
13. **Jindrichova S, Vlcek P, Bendlova B.** Genetic causes of the thyroid carcinomas. *Casopis lekaru ceskych* 2004;143(10): 664-668.
14. **McDonald TJ, Driedger AA, Garcia BM, Van Uum SH, Rachinsky I, Chevendra V, et al.** Familial papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis. *J Oncol* 2011; 2011: 948786.
15. **Robenshtok E, Tzvetov G, Grozinsky-Glasberg S, Shraga-Slutzky I, Weinstein R, Lazar L, et al.** Clinical characteristics and outcome of familial nonmedullary thyroid cancer: a retrospective controlled study. *Thyroid* 2011; 21(1):43-48.
16. **Moses W, Weng J, Kebebew E.** Prevalence, clinicopathologic features, and somatic genetic mutation profile in familial versus sporadic nonmedullary thyroid cancer. *Thyroid* 2011; 21(4): 367-731.
17. **Lupoli G, Vitale G, Caraglia M, Fittipaldi MR, Abbruzzese A, Tagliaferri P, et al.** Familial papillary thyroid microcarcinoma: a new clinical entity. *Lancet* 1999; 353 (9153): 637-639.
18. **Uchino S, Noguchi S, Kawamoto H, Yamashita H, Watanabe S, Yamashita H, et al.** Familial nonmedullary thyroid carcinoma characterized by multifocality and a high recurrence rate in a large study population. *World J Surgery* 2002; 26(8): 897-902.
19. **Stoffer SS, Van Dyke DL, Bach JV, Szpunar W, Weiss L.** Familial papillary carcinoma of the thyroid. *Am J Med Genetics* 1986; 25(4): 775-782.

Резистин и инсулинова резистентност при жени със синдром на поликистозни яйчници

Колева, Даниела И.¹, Орбецова, Мария М.¹, Няголова, Пресияна В.¹, Консулова Петя С.¹, Атанасова, Илиана Б.²

¹ Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив, Медицински Университет Пловдив

² Лаборатория по Имунология, Клиничен Център по Ендокринология, УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“, Медицински Университет, София

Address for correspondence:

г-р Даниела Колева
Клиника по Ендокринология и болести на обмяната,
УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив, МУ, Пловдив
Пловдив 4000, бул. Васил Априлов 15А
e-mail: nelka_medicine@abv.bg

Резюме

Резистинът представлява пептиден хормон, описан за първи път през 2001 г. като биологично активна субстанция, която се секретира от адипоцитите и играе роля в генезата на захарен диабет тип 2 при пациенти със затлъстяване. Участието на резистина в развитието на инсулинова резистентност при жени със синдром на поликистозни яйчници (PCOS) е все още недобре проучено.

Целта на проучването е да се сравнят серумните нива на резистин при инсулинорезистентни и неинсулинорезистентни жени с PCOS, както и да се оцени връзката между резистиновите концентрации, нивата на глюкозата и инсулина и изчислените индекси на инсулинова резистентност - хомеостазен модел на инсулинова резистентност (HOMA-IR), QUICKI-индекс и индекс на Matsuda при изследваните пациентки.

Материали и методи: В проучването са включени 76 жени с установен PCOS на ср. възраст – $24,37 \pm 5,1$ г. и със ср. ИТМ – $26,09 \pm 5,74$ кг/м². При всички пациентки са проведени следните клинични измервания и лабораторни изследвания: тегло, ръст, обиколка на талия, обиколка на ханш, орален глюкозо-толерансен тест (ОГТТ) с венозно измерване на кръвна захар (КЗ) и инсулин (ИРИ) на 0-ва, 60-та и 120-та минута след перорален прием на 75 г глюкоза, серумни нива на резистин. Изчислени са индекс на телесна маса (ИТМ), съотношение талия/ханш (Т/Х), HOMA-IR, QUICKI-индекс и индекс на Matsuda. Извършен е сравнителен анализ по отношение серумни нива на резистин: 1. между инсулинорезистентни и неинсулинорезистентни жени с PCOS 2. между жени с PCOS и нормално телесно тегло (ИТМ < 24,9 кг/м²), жени с PCOS и наднормено телесно тегло (25,0-29,9 кг/м²) и жени с PCOS и затлъстяване I ст. (ИТМ ≥ 30,0 кг/м²). Използвани са следните критерии за наличие на инсулинова резистентност: ИРИ 0' > 12 μU/ml и/или стойности на ИРИ по време на ОГТТ > 100 μU/ml и/или КЗ 0'/ИРИ 0' < 0,333 и/или изчислен индекс на Matsuda < 5,60.

Резултати: Установяват се сигнификантно по-високи стойности на телесно тегло, ИТМ, обиколка на талия, обиколка на ханш при инсулинорезистентните жени с PCOS в сравнение с тези без инсулинова резистентност. При пациентките с PCOS и инсулинова резистентност се регистрират значимо по-високи серумни нива на резистин (представени чрез логаритмично

трансформирани стойности). Не се открива значима разлика в резистивните концентрации между отделните подгрупи жени, разделени съгласно стойностите на ИТМ. Резистивният корелира положително с ИРИ 0', ИРИ 120', HOMA-IR и обратно пропорционално с индексите на Matsuda и QUICKI.

Заключение: По-високите нива на резистин при инсулинорезистентните жени с PCOS и сигнификантната връзка между резистивните концентрации и ИРИ 0', ИРИ 120', HOMA-IR, индексите на Matsuda и QUICKI, показват възможната патофизиологична роля на този адипоцитокин в развитието на инсулинова резистентност при PCOS.

Ключови думи: резистин, инсулинова резистентност, поликистозен овариален синдром

Въведение

Ролята на резистина се свързва с развитието на хронично нискостепенно възпаление. До момента няма описани точни и ясни механизми, по които адипоцитокинът действа. Поради връзката му със затлъстяването, инфламаторния процес и инсулинова резистентност, резистивният се спряга за потенциален маркер на метаболитен синдром (МС). В подкрепа на тази теория са и научни материали, показващи по-високи резистивни нива при пациенти с разгърнат МС в сравнение с тези при група клинично здрави индивиди (1). Твърде противоречиви са данните относно връзката на резистина с процеса на инсулинова резистентност. Някои автори подкрепят категорично наличието на зависимост помежду им (2-4), докато други отхвърлят съществуването на такава (5-7).

Счита се, че поликистозният овариален синдром (PCOS) е специфичен за женския пол прототип на МС. Пациентките с установен PCOS имат характерни клинични изяви на хиперандрогения и често метаболитният им статус включва андроген тип затлъстяване, нарушения във възлехигратната обмяна, атерогенна дислипидемия и артериална хипертония. Редица проучвания доказват, че жените носители на PCOS притежават по-висок риск от развитие на захарен диабет тип 2, хронично нискостепенно възпаление, ендотелна дисфункция и нарушения в процесите на коагулация и/или фибринолиза (8).

Участието на резистина в развитието на инсулинова резистентност при жени със PCOS е все още недобре обследвано. Необходимо е извършване на по-голям брой проучвания в насока изучаване ролята на адипоцитокините при инсулинова резистентност. Те категорично биха подпомогнали изграждането на

подходящ панел от специфични биомаркери за скрининг на метаболитни и атерогенни нарушения при PCOS.

Целта на настоящото проучване е да се сравнят серумните нива на резистин при инсулинорезистентни и неинсулинорезистентни жени с PCOS, както и да се оцени връзката между резистивните концентрации и параметрите на глюкозата и инсулина в хода на орален глюкозо-толерансен тест (oГТТ) и изчислените индекси на инсулинова резистентност – хомеостазен модел на инсулинова резистентност (HOMA-IR), QUICKI-индекс и индекс на Matsuda при изследваните пациентки.

Материал и методи

Настоящото проучване е проведено в Клиника по Ендокринология и болести на обмяната при УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив. В него са включени 76 жени с PCOS на ср. възраст - $24,37 \pm 5,1$ г. и със ср. ИТМ - $26,09 \pm 5,74$ кг/м². На всички участнички в проучването са проведени следните клинични измервания и лабораторни изследвания: тегло, ръст, обиколка на талия, обиколка на ханш, oГТТ с венозно измерване на кръвна захар (КЗ) и инсулин (ИРИ) на 0-ва, 60-та и 120-та минута след перорален прием на 75 г глюкоза, серумни нива на резистин. Изчислени са индекс на телесна маса (ИТМ) = тегло (кг)/ръст (м)², съотношение талия/ханш (Т/Х), индекс на инсулинова резистентност (HOMA-IR) = $(КЗ\ 0' \times ИРИ\ 0')/22,5$, QUICKI-индекс = $1/[\log(ИРИ0') + \log(КЗ0')]$ и индекс на Matsuda = $\{10000/\sqrt{(КЗ0' \times ИРИ0')} \times (ср.КЗ \times ср.ИРИ)\}$. Използвани са следните критерии за наличие на инсулинова резистентност: ИРИ 0' >12 μ U/ml и/или стойности на ИРИ по време на oГТТ >100 μ U/ml и/или КЗ 0'/ИРИ 0' <0,333 и/или изчислен индекс на Matsuda <5,60 (9). Измерването на обиколката на талията се про-

веде по стандартен метод – след експиримент по средата между долния ръб на ребрата и илиачните гребени. Определянето на обиколката на ханша беше извършена на нивото на големите трохантери. Венозна кръв за изброените лабораторни изследвания е вземана при стандартни условия – сутрин рано, след 12-часов период на гладуване. Венозните проби за определяне на КЗ и ИРИ са изпращани в Централна Клинична Лаборатория към УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив. Определянето на серумните нива на резистин е проведено в Лаборатория по Иммунология при Клиничен Център по Ендокринология, УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“, гр. София.

Нивата на инсулина са определяни чрез използване на комерсиален кит за количествено определяне на имунореактивен инсулин на базата на микрочастичен имуноензимен анализ (MEIA) с помощта на AxSYM system (ABBOTT, USA) със следните характеристики: sensitivity, $\leq 0,8$ mIU/ml; inter assay variation, CV% < 2,9; intra assay variation, CV% < 5,3. Серумните нива на кръвната захар са измервани с помощта на стандартен GOD-POD метод. Серумните нива на резистина са измервани с помощта на кит от PHOENIX PHARMACEUTICAL INC, USA, на базата на компетативен имуноензимен метод със солидна фаза (Human) EIA и следните характеристики: sensitivity, 1,16 ng/ml; inter assay variation, CV% < 5,0; intra assay variation, CV% < 14,0.

Диагнозата PCOS е поставяна съгласно Ротердамските критерии (Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 2003), при които 2 от следните три характеристики трябва да са налице:

1. Олиго- и/или ановулация;
2. Клинична и/или биохимична хиперандрогения;
3. Установени на ултразвуково изследване поликистозни яйчници (наличието на 12 фоликули с диаметър 2-9 mm и/или обем >10 cm³). Проведени са и редица хормонални изследвания (гонадотропни хормони, пролактин, естрадиол, андрогени, ТСХ, ФТ4, серумен кортизол в 8ч и 22ч) с цел диагностициране на PCOS, както и с цел изключване на бременност и наличие на друга ендокринна патология: синдром на Cushing, ВНКХ, пролактином, хипопитуитаризъм, хипо-/хипертиреоидизъм, хипогонадизъм, андроген секретирателни тумори, захарен диабет.

Статистическият анализ на резултатите е извършен с помощта на SPSS, версия 21,0, за Windows. Проведен е сравнителен анализ на клинични, антропометрични и биохимични по-

казатели при изследваните групи жени. Резултатите са представени като средна аритметична \pm стандартно отклонение. За всички сравнения е избрано ниво на значимост $P < 0,05$. Извършено е логаритмично трансформиране на стойностите от серумните нива на резистин поради тяхното неправилно разпределение, установено чрез теста на Kolmogorov-Smirnov (K-S). Използван е коефициент на Pearson (r) за определяне на корелационни зависимости между изследваните показатели.

Резултати

В Таблица 1 са представени клиничните и антропометрични показатели (възраст, телесно тегло, ръст, обиколка на талия, обиколка на ханш, ИТМ, Т/Х), както и серумните нива на резистин (логаритмично трансформирани стойности) при изследваните групи жени с PCOS. Установяват се сигнификантно по-високи стойности на телесно тегло, ИТМ, обиколка на талия, обиколка на ханш, КЗ 0', 60', 120' и ИРИ 0', 60', 120' (Фиг. 1, 2) при инсулинорезистентните жени с PCOS в сравнение с тези при PCOS без инсулинова резистентност. Жените с PCOS и инсулинова резистентност показват по-високи стойности на HOMA-IR, съответно по-ниски такива за индекси на Matsuda и QUICKI в сравнение с тези при PCOS без инсулинова резистентност (Фиг. 3, 4, 5). Не се открива значима разлика в резистиновите концентрации между отделните подгрупи жени, разделени съгласно стойностите на ИТМ (Табл. 2). Резистинът корелира положително с ИРИ 0', ИРИ 120', HOMA-IR и обратно-пропорционално с индексите на Matsuda и QUICKI (Табл. 3).

Обсъждане

Нашите резултати показват сигнификантно по-високи серумни нива на резистин при инсулинорезистентните жени с PCOS в сравнение с тези при неинсулинорезистентните. Не се намери значима разлика в резистиновите концентрации между отделните подгрупи PCOS жени, разделени съгласно стойностите на ИТМ. Оказва се, че нивата на резистин корелират положително с ИРИ 0', ИРИ 120', HOMA-IR и съответно отрицателно с индексите на Matsuda и QUICKI.

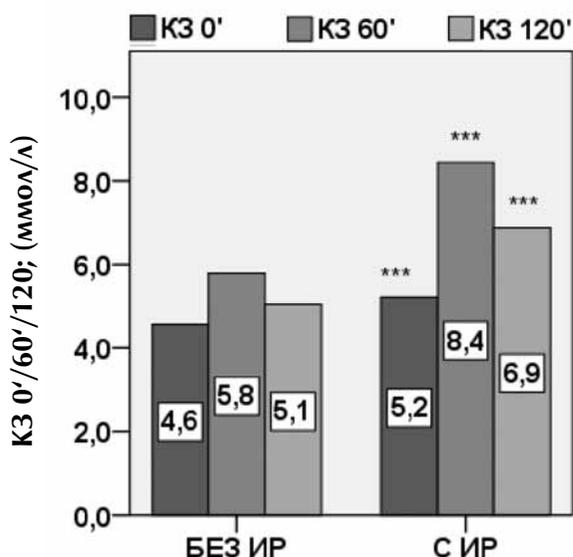
Подобни данни представят Wang и сътр.,

Таблица 1.

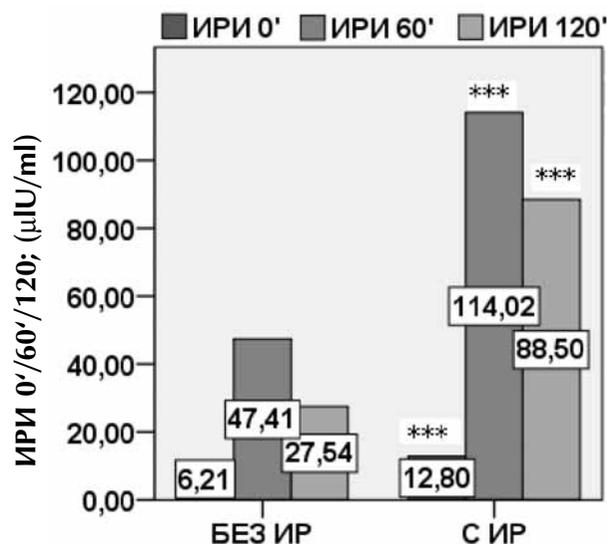
Клинични и антропометрични показатели; серумни нива на резистин при инсулинорезистентни и неинсулинорезистентни жени с PCOS

Параметри	Групи жени с PCOS	
	Без ИР n=43	С ИР n=33
Възраст (години)	24,60±4,53	24,03±5,86
Ръст (м)	1,67±0,08	1,66±0,05
Тегло (кг)	67,92±15,94	78,08±16,00**
ИТМ (кг/м ²)	24,31±5,28	28,40±5,56**
Обиколка на талия (см)	79,16±13,45	89,21±16,17**
Обиколка на ханш (см)	99,49±10,75	107,82±10,68**
Т/Х	0,79±0,08	0,82±0,10
LOG10 РЕЗИСТИН (нг/мл)	0,67±0,20	0,81±0,23*

ИР – инсулинова резистентност;
* - P<0,05; ** P<0,01; *** P<0,001



Фигура 1. Стойности на КЗ – изходно и в хода на оГТТ (0'/60'/120') при изследване на групи жени с PCOS – без ИР и с ИР



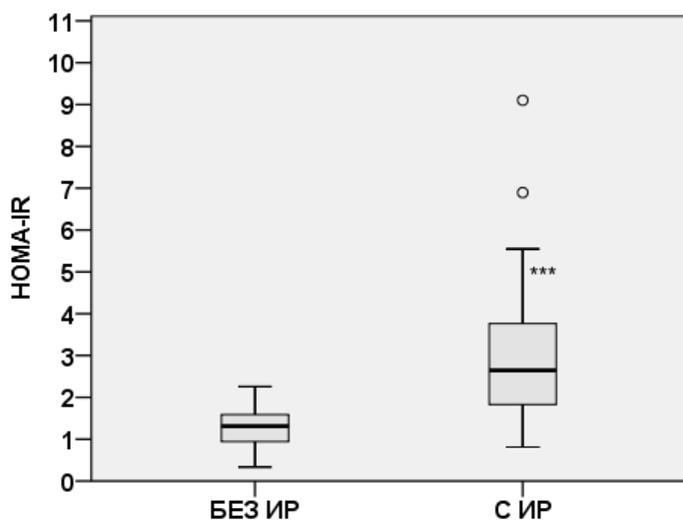
Фигура 2. Стойности на ИРИ – изходно и в хода на оГТТ (0'/60'/120') при изследваните жени с PCOS – без ИР и с ИР

Таблица 2.

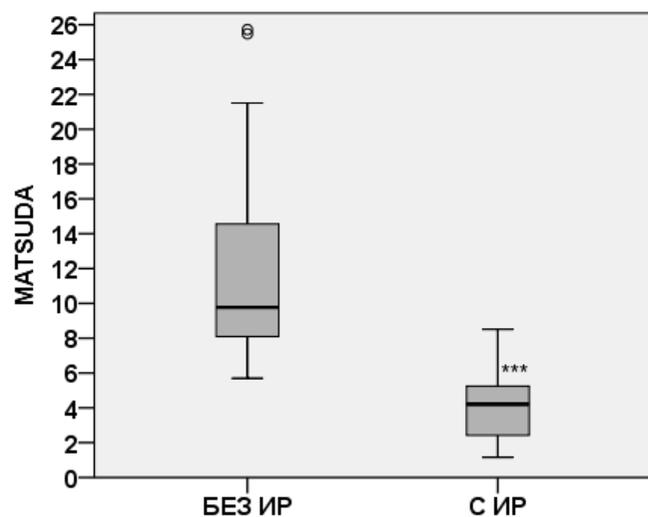
Серумни нива на резистин при жени с PCOS и нормално телесно тегло, с PCOS и наднормено телесно тегло, с PCOS и затлъстяване I ст.

Параметри	Групи жени с PCOS		
	ИТМ < 24,9 n=40	25,0-29,9 n=12	ИТМ ≥ 30,0 n=24
Възраст (години)	23,55±4,36	24,67±6,39	26,25±5,16 ^a
LOG10 РЕЗИСТИН (нг/мл)	0,70±0,18	0,76±0,22	0,78±0,29

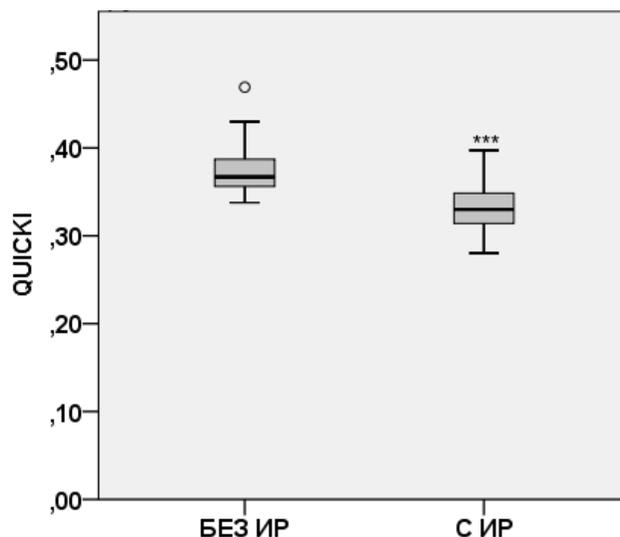
a - P<0,05 между PCOS с ИТМ < 24,9 кг/м² и PCOS с ИТМ ≥ 30,0 кг/м²



Фигура 3. Стойности на HOMA-IR – индекс при изследваните групи жени с PCOS – без ИР и с ИР



Фигура 4. Стойности на MATSUDA – индекс при изследваните групи жени с PCOS – без ИР и с ИР



Фигура 5. Стойности на QUICKI – индекс при изследваните групи жени с PCOS – без ИР и с ИР

Таблица 3.

Корелационни коефициенти (r-коефициент на Pearson) между серумни нива на резистин и показатели на инсулинова резистентност

ПОКАЗАТЕЛИ	LOG10 РЕЗИСТИН r
ИРИ 0'	0,278 p=0,024
ИРИ 120'	0,315 p=0,015
HOMA-IR	0,272 p=0,027
MATSUDA	-0,243 p=0,050
QUICKI	-0,246 p=0,046

които в свое проучване регистрират сигнификантно по-високи серумни нива на резистин при носителки на PCOS (както със затлъстяване, така и такива с нормално телесно тегло) в сравнение с тези при клинично здрави лица. В допълнение, авторите описват съществуваща положителна връзка на резистина с HOMA-IR и отрицателна такава с адипонектина (10).

Zaidi и сътр. провеждат сравнително проучване, което доказва наличие на значимо по-високи серумни нива на резистин, КЗ 0', ИРИ 0' и HOMA-IR при пациенти със затлъстяване и захарен диабет тип 2 (модел на инсулинова резистентност) в сравнение с тези при метаболитно здрави лица

с обезитет, но без захарен диабет. С помощта на корелационни коефициенти на Pearson изследователите откриват правопрпорционална зависимост между резистина, ИТМ и HOMA-IR при лицата със захарен диабет тип 2 (11). В контекста на горепосочените данни са и откритията, получени от изследване на Buong-Soo Youn и сътр. Авторите описват сигнификантно по-високи нива на log резистин при пациенти със захарен диабет тип 2 в сравнение с тези при здрави лица ($0,50 \pm 0,39$, респ. $0,28 \pm 0,51$ нг/мл; $P < 0,001$), като разликата остава значима дори и след изключване на влия-

нието на факторите пол и ИТМ. Log резистин, обаче, не корелира положително с HOMA-IR, обиколка на талия и ИТМ. В случая се оказва, че КЗ 0' е независим фактор, повлияващ нивата на резистина (12). Yilmaz и сътр. (13) намират по-високи нива на резистин при жени с PCOS в сравнение с контроли, които, обаче, остават независими от инсулинова резистентност и ИТМ.

В противоречие на изложените до момента резултати, Pangaribuan и сътр. (14) в свое проучване не намират значима разлика в серумните резистинови нива между изследваните PCOS жени и контролите. Междувременно не откриват и корелационна зависимост между резистин, ИТМ и HOMA-IR. Olszanecka-Glinianowicz и сътр. проучват връзката на адипоцитокините – адипонектин и резистин с процеса на инсулинова резистентност при пациентки с PCOS. Участничките в проучването са разделени на 2 подгрупи в зависимост от ИТМ: 1. PCOS със затлъстяване; 2. PCOS с нормално телесно тегло. Установяват се съпоставими серумни концентрации на резистин между двете подгрупи жени с PCOS и клинично здравите жени. Не се откриват сигнификантни корелации между изследваните адипоцитокини, HOMA-IR и серумните концентрации на андрогените (15). Подобни данни изнасят и Krzysztof S. Lewandowski и сътр., които в свое съобщение не описват връзка между адипоцитокините (адипонектин и резистин) и показателите на инсулинова резистентност (ИРИ 0', HOMA-IR, QUICKI-индекс) (16).

През 2004 г. Seow и сътр. представят факти по отношение дискордантност между концентрациите на резистин в серума и резистинови mRNA нива *in situ* в мастната тъкан (17). Изследователите не установяват разлика в серумните нива на резистин, сравнявайки хиперинсулинемични пациентки с PCOS и клинично здрави жени, но намират трикратно по-високи резистинови mRNA нива в адипоцитите при инсулинорезистентните жени с PCOS, което предполага съществуването на паракринна регулация на резистина в процеса на развитие на инсулинова резистентност. Dikmen и сътр., подобно на други автори (18, 19), не намират разлика между серумните нива на резистин при пациентки с PCOS и съответни по ИТМ контроли (20). В проучването на Dikmen като допълнение се регистрира линейна взаимовръзка между серумните нива на резистин, ИТМ и обиколката на талията

при жени с PCOS. Panidis и сътр. намират позитивна корелация между резистин и ИТМ при жени с PCOS, като те предполагат непряка роля на резистина в патогенезата на инсулинова резистентност при PCOS, която най-вероятно се свързва с основния повлияващ фактор – телесното тегло (21).

Проведено е проучване с експериментални животни (грязачи), което доказва наличие на връзка между ниски серумни нива на резистин и ниско количество на мастна тъкан, респ. и степен на инсулинова чувствителност. Rajala и сътр. показват, че резистиновите концентрации са значимо повишени при опитни мишки Lep ob/ob (модел на затлъстяване) и корелират положително с увеличените нива на ИРИ 0', КЗ 0' и серумни липиди. Авторите достигат до хипотезата за потенциална връзка между резистин и лептин с възможност лептинът да редуцира резистиновите mRNA, съотв. протеиновите нива, намалявайки паралелно концентрациите на КЗ 0' и ИРИ 0' (22). Освен това, Asensio и сътр. (23) доказват, че парентералното въвеждане на синтетичен лептин при ob/ob мишки подобрява инсулиновата чувствителност, като паралелно на това се наблюдава и потискане на резистиновата генна експресия. В противовес на изложените данни, Lee и сътр. не откриват връзка на нивата на транскрипционната форма на резистина, респ. на неговите серумни концентрации с КЗ и ИРИ на гладно (24).

Някои автори посочват връзка между повишени нива на резистин и степен на затлъстяване, висцерално натрупване на мастна тъкан (25, 26), инсулинова резистентност, захарен диабет тип 2 (27), докато други не откриват сигнификантни зависимости (28, 29).

Заклучение

По-високите нива на резистин при инсулинорезистентните жени с PCOS и сигнификантната връзка между резистиновите концентрации и ИРИ 0', ИРИ 120', HOMA-IR, индексите на Matsuda и QUICKI, показват възможната патофизиологична роля на този адипоцитокин в развитието на инсулинова резистентност при PCOS.

Resistin and Insulin Resistance in Women with Polycystic Ovary Syndrome

Koleva, Daniela Iv.¹, Orbetzova, Maria M.¹, Nyagolova, Presiyana V.¹, Konsoulova, Petia S.¹, Atanassova, Iliana B.²

¹ Clinic of Endocrinology and metabolic diseases, „Sv. Georgy“ University Hospital, Medical University, Plovdiv

² Laboratory of Immunology, Clinical Centre of Endocrinology, „Acad. Ivan Pentchev“ University Hospital of Endocrinology, Medical University, Sofia

Address for correspondence:

Daniela Koleva, MD

Clinic of Endocrinology and metabolic diseases, „Sv. Georgy“ University Hospital, Medical University, Plovdiv

Plovdiv 4000, 15A „Vassil Aprilov“ Blvd

e-mail: nelka_medicine@abv.bg

Abstract

Resistin was first described in 2001 as a biologically active molecule secreted by adipocytes. Resistin is believed to play a role in the genesis of type 2 diabetes mellitus in patients with obesity. However, its impact on the development of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) has not been fully elucidated.

The aim of the study was to compare the serum levels of resistin between insulin resistant and non-insulin resistant women with PCOS, as well as to assess its relationship with the calculated indexes of insulin resistance – homeostasis model of insulin resistance index (HOMA-IR), quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI) and Matsuda index.

Materials and methods: The study comprised of 76 PCOS women (mean age 24,37±5,1 years; mean BMI 26,09±5,74 kg/m²). The following measurements and laboratory tests were conducted: weight, height, waist and hip circumferences, levels of glucose (GLU) and insulin (IRI) at 0, 60 and 120 minutes during an oral glucose tolerance test (OGTT), basal levels of resistin. Body mass index (BMI), waist-to-hip ratio (WHR), HOMA-IR, QUICKI and Matsuda indexes were calculated. A comparative analysis of serum resistin levels was performed between: 1. insulin resistant and non-insulin resistant PCOS women; 2. PCOS women with normal weight (BMI < 24,9 kg/m²), PCOS women with overweight (BMI 25,0-29,9 kg/m²), and PCOS women with I-st degree of obesity (BMI ≥ 30,0 kg/m²). Insulin resistance was determined if IRI 0' > 12 μIU/ml and/or values of IRI during OGTT > 100 μIU/ml and/or GLU 0'/IRI 0' < 0,333 and/or Matsuda index < 5,60.

Results: Significantly higher weight, BMI, waist and hip circumferences were determined in insulin resistant women with PCOS as compared to those without insulin resistance. We found significantly higher serum levels of resistin (presented as logarithmically transformed values) in PCOS women with insulin resistance. Similar resistin levels were observed in all the subgroups of PCOS women divided according to the BMI. Log resistin showed a positive correlation with IRI 0', IRI 120', HOMA-IR and a negative one with Matsuda and QUICKI index.

Conclusion: The higher levels of resistin in the insulin resistant PCOS women in our study and the presence of a significant correlation between resistin and IRI 0', IRI 120', HOMA-IR, Matsuda and QUICKI indexes suggested a possible pathophysiological role of this adipocytokine in the development of insulin resistance in PCOS.

Key words: resistin, insulin resistance, polycystic ovary syndrome

Introduction

Resistin has been associated with development of a chronic low-grade inflammatory process. Up to date, no precise and clear mechanisms of resistin action have been described. Because of its relationship with obesity, inflammation and insulin resistance, this adipocytokine has been inflected to be a potential marker of metabolic syndrome (MS). As a support of this hypothesis, a lot of data showing higher levels of resistin in patients with MS compared to those in clinically healthy individuals have been published (1). Contradictory results concerning the relationship between resistin and insulin resistance have been recently presented. Some authors support the existence of a link between these parameters (2-4), while others deny such a correlation (5-7).

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is considered to be a specific prototype of MS in women of reproductive age. Patients with PCOS presented with typical clinical characteristics of hyperandrogenia and their metabolic status often includes android type of obesity, glucose tolerance disturbances, atherogenic dyslipidemia and hypertension. Several studies have shown that PCOS women have a greater risk of type 2 diabetes mellitus as well as of a low-grade chronic inflammatory process leading to endothelial dysfunction and abnormalities in coagulation and/or fibrinolysis (8).

The influence of resistin on the process of insulin resistance development in women with PCOS has not been totally elucidated. Further investigations concerning the role of certain adipocytokines in the development and progression of insulin resistance are needed in order to build up an appropriate panel of specific biomarkers for screening of metabolic and atherogenic disorders in PCOS.

The aim of the present study was to compare the serum levels of resistin between insulin resistant and non-insulin resistant PCOS women, as well as to assess its relationship with glucose and insulin, and the calculated indexes of insulin resistance - homeostasis model of insulin resistance index (HOMA-IR), quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI) and Matsuda index.

Materials and methods

The present study was conducted in the Clinic of Endocrinology and metabolic diseases, „Sv. Georgy“ University Hospital, Plovdiv. It comprised of 76 young PCOS women at mean age of $24,37 \pm 5,1$ years and with mean BMI - $26,09 \pm 5,74$ kg/m².

In all the participants the following measurements

and laboratory tests were performed: weight, height, waist and hip circumferences, basal serum levels of resistin, oral glucose tolerance test (OGTT) with blood samples for glucose (GLU) and insulin (IRI) measurements obtained at 0, 60 and 120 minutes after oral 75 g glucose administration. Body mass index (BMI), waist-hip-ratio (WHR), $HOMA-IR = \frac{GLU_0'(mmol/l) \times IRI_0'(\mu IU/ml)}{22,5}$, $QUICKI = \frac{1}{\{\log(IRI_0'(\mu IU/ml)) + \log(GLU_0'(mmol/l))\}}$ and $Matsuda = \frac{10000}{\sqrt{(GLU_0'(mg/dL) \times IRI_0'(\mu IU/ml)) \times (\text{mean } GLU(mg/dL) \times \text{mean } IRI(\mu IU/ml))}}$ were calculated. We determined a presence of insulin resistance if $IRI_0' > 12 \mu IU/ml$ and/or values of IRI during OGTT $> 100 \mu IU/ml$ and/or $GLU_0'/IRI_0' < 0,333$ and/or Matsuda index $< 5,60$ (9). Waist circumference was determined using a standard method - after the act of expiration measuring the area between the bottom edges of the ribs and the iliac crests. The measurement of hip circumference was performed at the level of the greater trochanters.

Blood samples for the aforementioned laboratory tests were taken early in the morning after an overnight 12-hour fast when an informed consent was signed. Venous blood samples for determination of GLU and IRI were taken to the Central Clinical Laboratory of „Sv. Georgy“ University Hospital, Plovdiv. Resistin levels were conducted to the Laboratory of Immunology, Clinical Centre of Endocrinology, „Acad. Ivan Pentchev“ University Hospital of Endocrinology, Sofia.

Insulin was tested using a commercial kit for quantitative determination of immunoreactive insulin on the basis of microparticulate immunoenzyme analysis (MEIA) on an AxSYM system (AB BOTT, USA) with the following characteristics: sensitivity $\leq 0,8$ mIU/ml; inter-assay variation, CV% $< 2,9$; intra-assay variation CV% $< 5,3$. Serum glucose levels were determined by a standard GOD-POD method. Serum concentrations of resistin were analysed by means of a competitive solid-phase immunoenzyme assay (Human) EIA (om PHOENIX PHARMACEUTICAL INC, USA) with the following characteristics: sensitivity, 1,16 ng/ml; inter assay variation, CV% $< 5,0$; intra assay variation, CV% $< 14,0$.

The diagnosis of PCOS was made according to the Rotterdam criteria (Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 2003), when two of the following three features were present: oligo- and/or anovulation, clinical and/or biochemical signs of hyperandrogenism, and polycystic ovaries on ultrasound examination (the presence of ≥ 12 follicles measuring 2-9 mm in diameter and/or ovarian volume > 10 cm³).

A comprehensive set of hormonal tests was

done in all study participants (gonadotropins, prolactin, estradiol, androgens, TSH, free T4, serum cortisol at 8 h and 22 h) for diagnostic purposes and in order to exclude pregnancy and/or other endocrine pathology: Cushing's syndrome, inherited adrenal hyperplasia, prolactinoma, hypo-/hyperthyroidism, hypopituitarism, hypogonadism, etc.

The statistical analysis was performed by SPSS version 21,0 for Windows. A comparative analysis of clinical, anthropometric and biochemical parameters was performed among the studied groups of PCOS women. The results were presented as mean±SD. Statistical significance was taken at level of $P<0,05$. The distribution of the results for resistin according to Kolmogorov-Smirnov was not normal and became normal after transformation of the data using Log10 function. Pearson correlation coefficient (r) for assessing correlations among the parameters was used.

Results

Table 1 represents the clinical and anthropometric characteristics (age, height, weight, waist and hip circumferences, BMI, WHR), as well as the serum resistin levels (logarithmically transformed values) in the studied PCOS groups. Significantly higher values of weight, BMI, waist and hip circumferences, GLU 0', 60', 120' and IRI 0', 60', 120' were determined in the insulin resistant women with PCOS as compared to those without insulin resistance (Figures 1, 2). PCOS women with insulin resistance were characterized with higher values of HOMA-IR and lower values of Matsuda and QUICKI indexes, respectively (Figures 3, 4, 5). We found significantly higher serum resistin levels (presented as logarithmically transformed values) in the PCOS women with

insulin resistance. Comparable resistin concentrations were observed in the subgroups of PCOS women divided according to their BMI (Table 2). Log resistin showed a positive correlation with IRI 0', IRI 120', HOMA-IR and a negative one with Matsuda and QUICKI index (Table 3).

Discussion

Our results showed higher serum levels of resistin in insulin resistant women with PCOS compared to those in non-insulin resistant PCOS women. We found similar resistin concentrations comparing the PCOS subgroups divided according to the values of BMI. Log resistin was positively correlated with IRI 0', IRI 120', HOMA-IR, and negatively associated with Matsuda and QUICKI indexes, respectively.

Our data are in concordance with those of Wang et al., that found significantly higher levels of resistin in PCOS women (both normal weight and overweight patients) compared to those in the studied controls. Furthermore, the authors described an existing positive correlation between resistin and HOMA-IR, and a reverse one between resistin and adiponectin (10).

Zaidi et al. conducted a case-control study that proved the presence of higher resistin levels, GLU 0', IRI 0' and HOMA-IR in obese patients with type 2 diabetes mellitus compared to metabolically healthy obese individuals without type 2 diabetes mellitus. Using the Pearson coefficient, the investigators found that serum resistin levels were positively correlated with BMI and HOMA-IR in the type 2 diabetes mellitus patients (11). Byung-Soo Youn et al. presented results of their study which could be definitely concerned to the aforementioned data.

Table 1.

Clinical and anthropometric parameters; serum levels of resistin in insulin resistant and non-insulin resistant PCOS women.

Parameters	Groups of women with PCOS	
	Without IR n=43	With IR n=33
Age (years)	24,60±4,53	24,03±5,86
Height (m)	1,67±0,08	1,66±0,05
Weight (kg)	67,92±15,94	78,08±16,00**
BMI (kg/m ²)	24,31±5,28	28,40±5,56**
Waist circumference (cm)	79,16±13,45	89,21±16,17**
Hip circumference (cm)	99,49±10,75	107,82±10,68**
WHR	0,79±0,08	0,82±0,10
LOG10 RESISTIN (ng/ml)	0,67±0,20	0,81±0,23*

IR – insulin resistance; * - $P<0,05$; ** - $P<0,01$; *** - $P<0,001$.

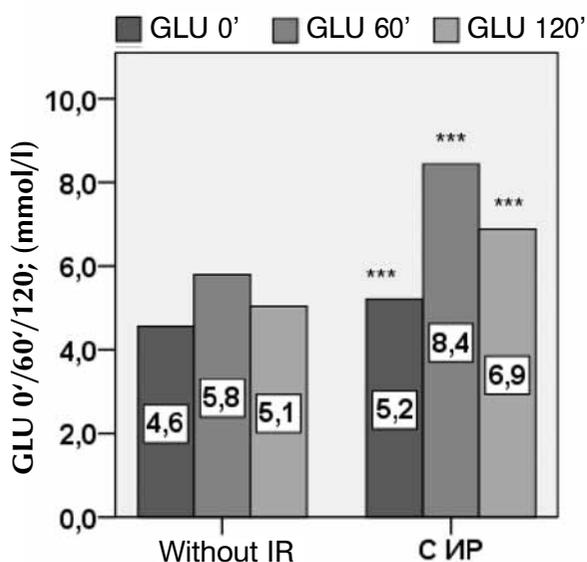


Figure 1. Levels of GLU 0', 60', 120' during OGTT in the groups of PCOS women.

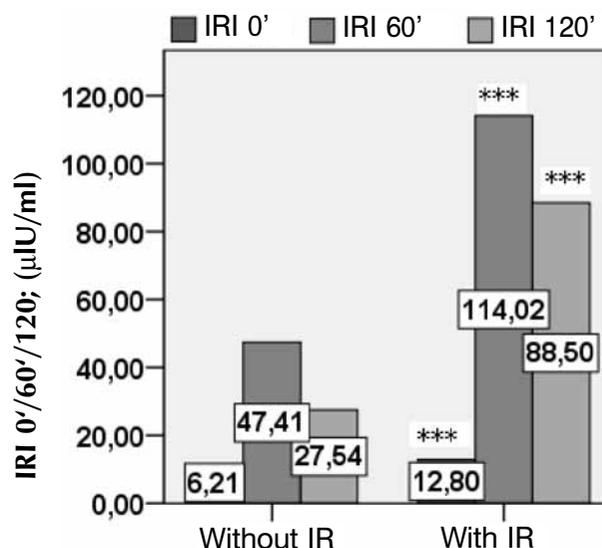


Figure 2. Levels of IRI 0', 60', 120' during OGTT in the groups of PCOS women.

Table 2. Serum levels of resistin in normal weight PCOS women (BMI < 24,9 kg/m²), overweight PCOS women (BMI 25,0-29,9 kg/m²) and obese PCOS women (BMI ≥ 30,0 kg/m²).

Parameters	Groups of women with PCOS		
	BMI < 24,9 n=40	BMI 25,0-29,9 n=12	BMI ≥ 30,0 n=24
Age (years)	23,55±4,36	24,67±6,39	26,25±5,16 ^a
LOG10 RESISTIN (ng/ml)	0,70±0,18	0,76±0,22	0,78±0,29

a - P<0,05 between PCOS with BMI < 24,9 kg/m² and PCOS with BMI ≥ 30,0 kg/m²,

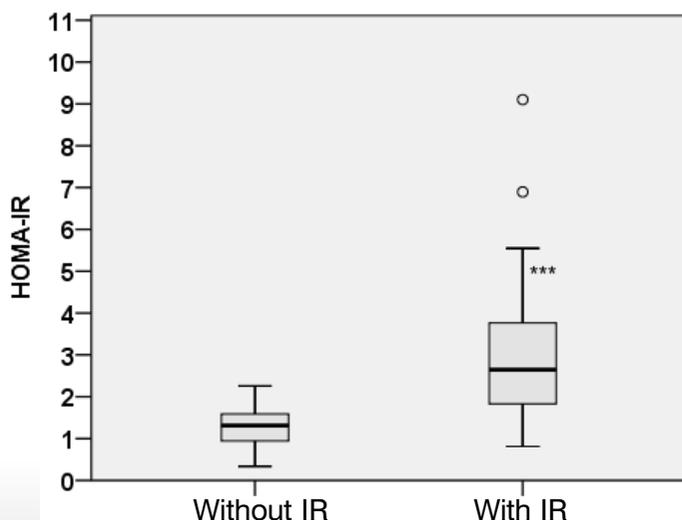


Figure 3. HOMA-IR in the groups of PCOS women.

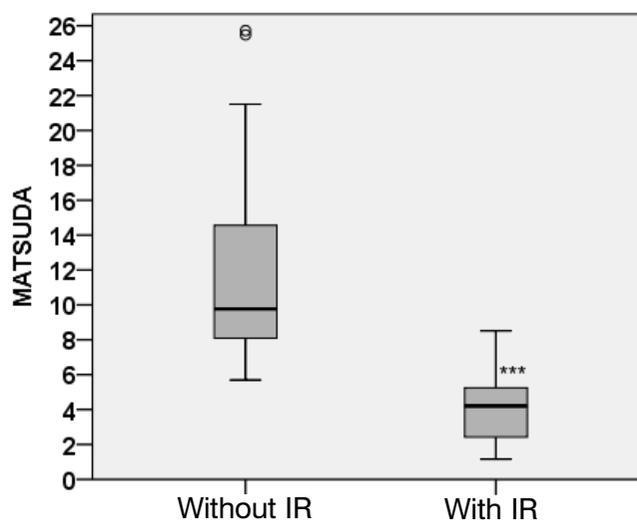


Figure 4. Matsuda index in the groups of PCOS women.

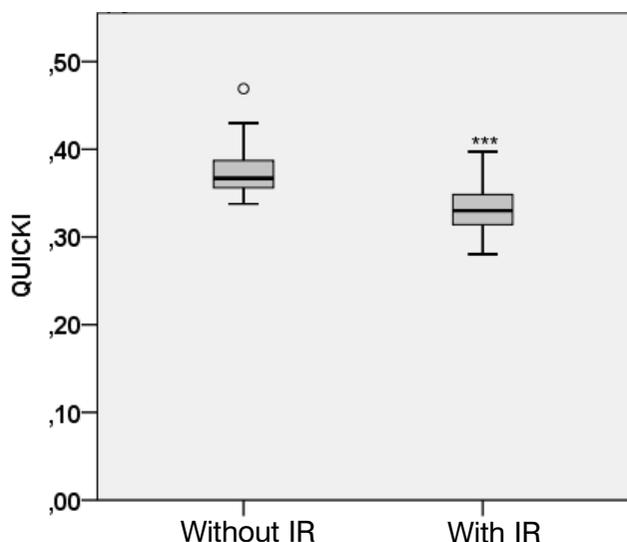


Figure 5. QUICKI index in the groups of PCOS women

Table 3.

Correlations (r - Pearson correlation coefficient) between serum resistin levels and parameters of IR.

PARAMETERS	LOG10 RESISTIN r
IRI 0'	0,278 p=0,024
IRI 120'	0,315 p=0,015
HOMA-IR	0,272 p=0,027
MATSUDA	-0,243 p=0,050
QUICKI	-0,246 p=0,046

They described significantly higher log resistin levels in patients with type 2 diabetes mellitus compared to those in healthy subjects ($0,50 \pm 0,39$ ng/ml vs $0,28 \pm 0,51$ ng/ml, resp.; $P < 0,001$), and the difference was still remaining significant even after adjustment for gender and BMI. Log resistin, however, did not show a positive relationship with the values of HOMA-IR, BMI and waist circumference. It appeared that GLU 0' could be an independent factor influencing the variability of resistin concentrations (12). Yilmaz et al. (13) established higher levels of resistin which remained independent of insulin resistance and BMI in women with PCOS compared to the controls.

Contrary to these results, Pangaribuan et al. (14) found no significant difference in serum resistin levels between the studied PCOS women and the healthy subjects. Moreover, no association between resistin, BMI and HOMA-IR was detected. Olsza-

necka-Glinianowicz et al. were investigating the impact of the adipocytokines adiponectin and resistin on the process of insulin resistance in patients with PCOS. The participants of the study were divided according to their BMI into two groups: 1. obese PCOS; 2. PCOS with normal weight. Similar serum resistin concentrations between the two PCOS subgroups and the controls were established. Furthermore, no correlations between the levels of adipocytokines, values of HOMA-IR and serum androgen concentrations were found (15). Similar data was presented by Krzysztof C. Lewandowski et al., who did not describe a relationship between the adipocytokines (adiponectin and resistin) and the markers of insulin resistance (IRI 0', HOMA-IR, QUICKI index) (16)

In 2004 Seow et al. presented discordant data about serum resistin levels and resistin mRNA in the adipocytes in situ (17). Serum resistin levels were similar in hyperinsulinemic PCOS patients and clinically healthy women; however, resistin mRNA levels were 3-fold higher in adipocytes of PCOS women - a fact that suggested a possible paracrine regulation of resistin in the process of insulin resistance development. Dikmen et al., like other authors (18, 19), did not describe a significant difference in the serum levels of resistin between patients with PCOS and BMI-matched controls (20). In addition, the study of Dikmen showed a linear correlation between resistin levels, BMI and waist circumference in the women with PCOS. Panidis et al. found that resistin correlated positively with BMI in PCOS. Thus, the authors suggested the presence of an indirect role of resistin in the pathogenesis of insulin resistance in PCOS, which could probably be associated with the major influencing factor - the body weight (21).

A study conducted among rodents proved an existence of a link between lower serum levels of resistin, lower amounts of fat tissue and higher degree of insulin sensitivity, respectively. Rajala et al. demonstrated that serum resistin concentrations were significantly increased in Lep ob/ob mice (a model of obesity) and correlated positively with the elevated levels of IRI 0', GLU 0' and lipids. The authors revealed the hypothesis of a potential link between resistin and leptin and suggested an opportunity of leptin to reduce both resistin mRNA expression and its protein levels, lowering the concentrations of GLU 0' and IRI 0' (22). Moreover, Asensio et al. (23) showed that parenteral administration of a synthetic leptin in ob/ob mice might lead to insulin sensitivity improvement and suppression of resistin gene expression, respectively. In con-

trast to the presented data, Lee et al. did not find a relationship between the levels of resistin transcription form/serum molecule and the concentrations of GLU 0' and IRI 0' (24).

Some authors pointed out the presence of a link between the elevated levels of resistin and the degree of obesity, visceral fat accumulation (25, 26) insulin resistance, type 2 diabetes mellitus (27), while others did not find such correlations (28, 29).

References

- Filippidis G, Liakopoulos V, Mertens PR, Kiropoulos T, Stakias N, Verikouki C, et al. Resistin serum levels are increased but not correlated with insulin resistance in chronic hemodialysis patients. *Blood Purif* 2005; 23: 421-428.
- Menzaghi C, Coco A, Salvemini L, Thompson R, De Cosmo S, Doria A, et al. Heritability of serum resistin and its genetic correlation with insulin resistance-related features in nondiabetic Caucasians. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2792-2795.
- Wasim H, Al-Daghri NM, Chetty R, McTernan PG, Barnett AH, Kumar S. Relationship of serum adiponectin and resistin to glucose intolerance and fat topography in South-Asians. *Cardiovasc Diabetol* 2006; 5:10.
- Burnett MS, Devaney JM, Adenika RJ, Lindsay R, Howard BV. Cross-sectional associations of resistin, coronary heart disease, and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 64-68.
- Degawa-Yamauchi M, Bovenkerk JE, Juliar BE, Watson W, Kerr K, Jones R, et al. Serum resistin (FIZZ3) protein is increased in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5452-5455.
- Kunnari A, Ukkola O, Kesaniemi YA. Resistin polymorphisms are associated with cerebrovascular disease in Finnish type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2005; 22: 583-589.
- Heilbronn LK, Rood J, Janderova L, Albu JB, Kelley DE, Ravussin E, et al. Relationship between serum resistin concentrations and insulin resistance in nonobese, obese, and obese diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1844-1848.
- Teede H, Deeks A, and Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Medicine* 2010; 8: 41.
- Koleva DI, Orbetsova MM, Nyagolova PV, Mitkov MD. Indexes of insulin sensitivity/resistance in women with metabolic syndrome and women with polycystic ovary syndrome. *Endokrinologiya* 2016; 21(2): 98-102. [Колєва ДИ, Орбецова ММ, Няголова ПВ, Митков МД. Индекси на инсулинова чувствителност/резистентност при жени с метаболитен синдром и жени със синдром на поликистозни яйчници. *Ендокринология* 2016; 21(2): 98-102].
- Wang Y, Xie X, Zhu W. Serum adiponectin and resistin Levels in patients with polycystic ovarian syndrome and their clinical implications. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci* 2010; 30(5): 638-642.
- Zaidi SI, Shirwany TA. Relationship of serum resistin with insulin resistance and obesity. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2015; 27(3): 552-555.
- Youn BS, Yu KY, Je Park H, Lee NS, Min SS, Youn MY, et al. Plasma Resistin Concentrations Measured by Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Using a Newly Developed Monoclonal Antibody Are Elevated in Individuals with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(1): 150-156.
- Yilmaz M, Bukan N, Demirci H, Oztürk C, Kan E, Ayvaz G, et al. Serum resistin and adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2009; 25(4): 246-252.
- Pangaribuan B, Yusuf I, Mansyur M, Wijaya A. Serum adiponectin and resistin in relation to insulin resistance and markers of hyperandrogenism in lean and obese women with polycystic ovary syndrome. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2011; 2(6): 235-245.
- Olszanecka-Glinianowicz M, Kuglin D, Dabkowska-
Hué A, Skalpa P. Serum adiponectin and resistin in relation to insulin resistance and markers of hyperandrogenism in lean and obese women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 154(1): 51-56.
- Lewandowski KC, Szosland K, O'Callaghan C, Tan BK, Randeve HS, Lewinski A. Adiponectin and resistin serum levels in women with polycystic ovary syndrome during oral glucose tolerance test: A significant reciprocal correlation between adiponectin and resistin independent of insulin resistance indices. *Molecul Genet Metab* 2005; 85: 61-69.
- Seow KM, Juan CC, Wu LY, Hsu YP, Yang WM, Tsai YL, et al. Serum and adipocyte resistin in polycystic ovary syndrome with insulin resistance. *Hum Reprod* 2004; 19(1): 48-53.
- Li J, Yu X, Pan W, Unger RH. Gene expression profile of rat adipose tissue at the onset of high diet obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 282: 1334-1341.
- Janke J, Engeli S, Gorzelniak K, Luft FC, Sharma AM. Resistin gene expression in human adipocytes is not related to insulin resistance. *Obes Res* 2002; 10: 1-5.
- Dikmen E, Tarkun I, Ozturk F, Arslan B, Canturk Z. Plasma adiponectin and resistin levels in women with polycystic ovary syndrome: relation to body mass index and insulin resistance. *Turk J Med Sci* 2011; 41 (1): 45-52.
- Panidis D, Koliakos G, Kourtis A, Farmakiotis D, Mouslech T, Rousso D. Serum resistin levels in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81: 361-366.
- Rajala MW, Qi Y, Patel HR. Regulation of resistin expression and circulating levels in obesity, diabetes, and fasting. *Diabetes* 2004; 53: 1671-1679.
- Asensio C, Cettour-Rose P, Theander-Carrillo C, Rohner-Jeanrenaud F, Muzzin P. Changes in glycemia by leptin administration or high-fat feeding in rodent models of obesity/type 2 diabetes suggest a link between resistin expression and control of glucose homeostasis. *Endocrinology* 2004; 145: 2206-2213.
- Lee JH, Bullen JW Jr, Stoyneva VL, Mantzoros CS. Circulating resistin in lean, obese and insulin-resistant mouse models: lack of association with insulinemia and glycemia. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 288: E625-E632.
- Pagano C, Marin O, Calcagno A, Schiappelli P, Pilon C, Milan G, et al. Increased serum resistin in adults with prader-willi syndrome is related to obesity and not to insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:4335-4340.
- Matsuda M, Kawasaki F, Yamada K, Kanda Y, Saito M, Eto M, et al. Impact of adiposity and plasma adipocytokines on diabetic angiopathies in Japanese Type 2 diabetic subjects. *Diabet Med* 2004; 21: 881-888.
- Farsch IA, Koebnick C, Wallaschofski H, Schahin SP, Hahn EG, Ficker JH, et al. Resistin levels in patients with obstructive sleep apnoea syndrome-the link to subclinical inflammation? *Med Sci Monit* 2004; 10: CR510-515.
- Farvid MS, Ng TW, Chan DC, Barrett PH, Watts GF. Association of adiponectin and resistin with adipose tissue compartments, insulin resistance and dyslipidaemia. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7: 406-413.
- Uttschneider KM, Carr DB, Tong J, Wallace TM, Hull RL, Zraika S, et al. Resistin is not associated with insulin sensitivity or the metabolic syndrome in humans. *Diabetologia* 2005; 48: 2330-2333.

Conclusion

Higher levels of resistin in the insulin resistant PCOS women in our study, and the presence of a significant correlation between resistin concentrations and the values of IRI 0', IRI 120', HOMA-IR, Matsuda and QUICKI indexes, suggested a possible pathophysiological role of this adipocytokine in the insulin resistance development in PCOS.



European Society of Endocrinology (ESE) training events **Обучителни курсове** **2017** **на Европейско дружество** **по Ендокринология**

- 13-14 January 2017 9th ESE Clinical Update – Abu Dhabi (*UAE*)
- 8-10 February 2017 ESE Basic Course Budapest 2017 – Budapest (*Hungary*)
- 7-8 April 2017 8th Skeletal & 3rd Translational ESE Bone Course – Mantova (*Italy*)
- 20-22 April 2017 20th ESE Postgraduate Course on Endocrinology, Diabetes and Metabolism – Moscow (*Russia*)
- 20 May 2017 ESE and EAA Postgraduate Course in Clinical Andrology – Lisbon (*Portugal*)
- 30 July – 3 August 2017 ESE Summer School on Endocrinology 2017 – Bregenz (*Austria*)
- 8-10 Sept. 2017 5th European Young Endocrine Scientists (EYES) Meeting – Porto (*Portugal*)
- 4-7 October 2017 42nd Symposium on Hormones and Cell Regulation (ESE) – Mont St^e Odile, (*France*)
- 19-22 October 2017 EndoBridge 2017 – Antalya (*Turkey*)

Bulgarian Society of Endocrinology

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. Оригиначните 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 информацията относно научни прояви и научни дискусии, 1 страница за рецензии на монографии, учебници и пр. В посочения обем не се включват титулната страница и резюмето.

Структурата на статиите трябва да отговаря на следните изисквания:

Титулна страница

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

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

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

Резюме

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

Основен текст

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

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

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

Title page

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

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

c. Address of the corresponding author name, postal address (business or home as preferred), phone number, fax number, email address.

Abstract

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

Main text

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

Tables and figures

Each table should be on a separate page after the bibliography with the table caption preceding it. All illustrations should be submitted as separate

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

Таблицы и илюстрации

Всяка таблица се представя на отделна страница след книгописа. Заглавията на таблиците се изписват над тях. Илюстрациите се представят на отделни файлове. Графики и диаграми се предоставят във 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/PMC3142758/>). Всички автори се отбелязват с фамилно име, последвано от инициалите. При повече от шест автори, след шестия се поставя et al. Следва цялото заглавие на цитираната статия (с главна буква е само началната дума), название на списанието изписано съкратено според Index Medicus, година, том, брой на книжката в малки скоби (незадължителен при издания с непрекъснато

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

References

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

Examples

Reference to a journal article:

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

If the original cited paper is in Bulgarian:

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

номериране на страниците в тома), пълни начална и крайна страница. Глави (раздели) от книги се изписват по аналогичен начин, като след автора и заглавието на главата (раздела) се отбелязват имената на редакторите, пълното заглавие на книгата, издателството, градът и годината на издаване, началната и крайната страница. Източниците на кирилица следва да бъдат представени и с оригиналния им превод на английски или транслитерация (ако източникът няма оригинален превод на заглавието и резюме на английски) и със забележка в скоби (in Bulgarian). Книгописът на оригиналните статии се 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 VI, Gocheva N, Petkova M, Zacharieva S, Tankova Tz, Orbetzova M, et al.** A consensus of the Bulgarian Institute Metabolic Syndrome on the metabolic syndrome. *Nauka Endocrinologia*. 2010; 2: 53-70 (in Bulgarian) (Христов Вл, Гочева Н, Петкова М, Захариева С, Орбецова М и съавт. Консенсус на Българския институт „Метаболитен синдром“ за поведение при метаболически синдром. *Наука Ендокринология* 2010; 2: 53-70).

Глава (раздел) от книга:

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

Материалите трябва да са написани на правилен български, респективно английски език при спазване на съвременните правила за правопис и пунктуация. Препоръчително е авторите да консултират английския текст с филолог или англоговорещ. 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 метаболически синдром. *Наука Ендокринология* 2010; 2: 53-70).

References to a book chapter:

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

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

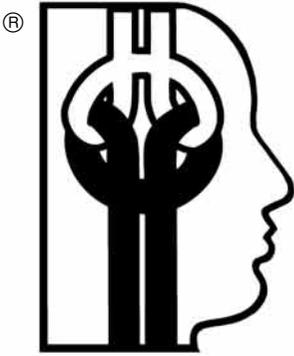
Address for sending the manuscripts and other editorial correspondence

Editorial Board Address for Correspondence:

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



ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

ENDOCRINOLOGIA

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

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

Главен редактор

Проф. д-р Мария ОРБЕЦОВА, гм

Редактор на английския текст

Джеф ТОМАС

Отговорен редактор

Румен НИНОВ

© Първа корица и графичен дизайн

Румен НИНОВ

Editor-in-chief

Prof. Maria ORBETZOVA, MD PhD

English language editor

Jeff THOMAS

Art director Rumen NINOV

© **Cover&Design** Rumen NINOV

Технически секретар

Маргарита СЛАВЧЕВА

E mail: mora4a2@abv.bg

Tehcnical 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 Scientific and Technical Information, Ottawa
- ВИНТИ/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. „Зграбе“ №2, 1431 София; тел. (02) 985 6001; факс (02) 987 4145; Мобилен: 0887771322 (проф. Орбецова), email: morbetzova@abv.bg, Маргарита Славчева – технически секретар (мобилен 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, Tehcnical Secretary – M. Slavcheva (mobile (+0359) 0889 295884), email: mora4a2@abv.bg