



ISSN 1310-8131

Ендокринология

Endocrinologia

Българско дружество по ендокринология

- Развитие на Тиреоидологията в България
Development of Bulgarian Thyroidology and Modern Achievements
- Субклиничен синдром на Кушинг при инциденталомии на надбъбречните жлези: диагностично-терапевтични подходи за предотвратяване на метаболитни нарушения
Subclinical Cushing's Syndrome in Adrenal Incidentalomas: Diagnostic and Therapeutic Approaches to Prevention of Metabolic Disorders.
- Нови показатели за оценка на инсулинова резистентност и сърдечно-съдов риск
New Indices for Estimation of Insulin Resistance and Cardiovascular Risk
- Синдроми на придобита резистентност към тиреоидните хормони и тъканен хипотиреоидизъм: причини и клинично-терапевтични предизвикателства
Syndromes of Acquired Resistance to Thyroid Hormones and Tissue Hypotheroidism: Reasons and Clinical-Therapeutic Challenges
- Редки причини за първична аменорея
Rare Causes of Primary Amenorrhea
- Ретроспективно проучване върху честотата и локализацията на гастроентеропанкресните невроендокринни тумори, диагностицирани и оперирани в УМБАЛ „Д-р Г. Странски“ – Плевен за периода 2011-2018 година
A Retrospective Study on the Frequency and Localization of Gastro-enteropancreatic Neuroendocrine Tumors Diagnosed and Operated on in the University Hospital, Pleven for the Period 2011 – 2018

1/2019

Bulgarian Society of Endocrinology



ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGIA

Списанието се индексирва от/The journal is indexed by:
• Elsevier Bibliographic Databases, (SCOPUS) Netherlands
• EMBASE • EBSCO
• Bulgarian Citation Index

Editorial Board/Редакционна колегия и съвет

Editor-in-Chief: Maria ORBETZOVA
Главен редактор: Мария ОРБЕЦОВА

Honorary Editor-in-Chief: Bojan Lozanov
Почетен главен редактор: Боян Лозанов

Анелия Томова/Aneliya Tomova	Катя Тодорова/Katia Todorova
Анна-Мария Борисова/ Anna-Maria Borissova	Кирил Христовов/Kiril Hristozov
Атанаска Еленкова/Atanaska Elenkova	Лидия Коева/Lidia Koeva
Владимир Христов/Vladimir Christov	Малина Петкова/Malina Petkova
Георги Кирилов/Georgi Kirilov	Митко Митков/Mitko Mitkov
Драгомир Коев/Dragomir Koev	Михаил Боянов/Mihail Boyanov
Живка Бонева /Zhivka Boneva	Нарцис Калева/Nartsis Kaleva
Жулиета Геренова/Julietta Gerenova	Пламен Попиванов/Plamen Popivanov
Здравко Каменов/Zdravko Kamenov	Радка Савова/Radka Savova
Иван Цинликов/Ivan Tzinlikov	Русанка Ковачева/Roussanka Kovatcheva
Илиана Атанасова/Iliana Atanassova	Сабина Захариева/Sabina Zacharieva
Калинка Коприварова/Kalinka Koprivarova	Филип Куманов/Philip Kumanov
	Цветалина Танкова/Tsvetalina Tankova

International Scientific Board/Международен научен съвет

A. Bulatov (Moscow)/ А. Булатов (Москва)
M. Coculescu (Bucharest)/М. Кокулеску (Букурещ)
G. Erdogan (Ankara)/Г. Ердоган (Анкара)
J. Fovenyi (Budapest)/Й. Фъовени (Будапеща)
A. Isidori (Rome)/А. Изигори (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)
J. H. Lazarus (Cardif)/ Дж. Лазарус (Кардиф)
E. Nieschlag (Munster)/ Е. Нишлаг (Мюнстер)
S. Refetoff (Chicago)/ С. Рефетов (Чикаго)
M. Serrano Rios (Madrid)/ М. Серрано Риос (Магриг)

Том XXIV / Volume XXIV

Съдържание

Хроника

• Лозанов Боян Развитие на Тиреоидологията в България	3
---	---

Обзори

• Каменова, Теодора К., Еленкова, Атанаска П., Захариева, Сабина З. Субклиничен синдром на Кушинг при инциденталомии на надбъбречните жлези: диагностично-терапевтични подходи за предотвратяване на метаболитни нарушения	9
• Лозанов, Боян Ст. Синдроми на придобита резистентност към тиреоидните хормони и тъканен хипотиреоидизъм: причини и клинично-терапевтични предизвикателства	16
• Михалева, Ивелина Д., Андreeва-Гатева, Павлина А. Нови показатели за оценка на инсулинова резистентност и сърдечно-съдов риск	23

Клиничен случай

Цветанова, Цветелина А., Калева, Нарцис Н., Грозданова, Лиляна И., Андонова, Силвия И., Линева, Александър И., Пехливанов, Благовест К., Матев, Магдален Г., Димитрова, Диана Г. Редки причини за първична аменорея	29
---	----

Оригинална статия

Владова, Паулина Т., Илиев, Сергей Д., Поповска, Сабелина Л., Иванов, Иван Н. Ретроспективно проучване върху честотата и локализацията на гастроентеропанкресните невроендокринни тумори, диагностицирани и оперирани в УМБАЛ „Д-р Г. Странски“ – Плевен за периода 2011-2018 г.	42
--	----

Journal Endocrinologia volume XXIV, number 1/2019

Contents

Chronicle

• Bojan S. Lozanov Development of Bulgarian Thyroidology and Modern Achievements	7
--	---

Rewiews

• Kamenova, Teodora K., Elenkova, Atanaska P., Zacharieva, Sabina Z. Subclinical Cushing's Syndrome in Adrenal Incidentalomas: Diagnostic and Therapeutic Approaches to Prevention of Metabolic Disorders.	9
• Losanov, Bojan St. Syndromes of Acquired Resistance to Thyroid Hormones and Tissue Hypothyroidism: Reasons and Clinical- Therapeutic Challenges	16
• Mihaleva, Ivelina D., Andreeva-Gateva, Pavlina A. New Indices for Estimation of Insulin Resistance and Cardiovascular Risk	23

Clinical case

Tsvetanova, Tsvetelina A., Kaleva, Nartsis N., Grozdanova Liljana I., Andonova, Silvija I., Linev, Alexandar J., Pehlivanov, Blagovest K., Matev, Magdalen G., Dimitrova, Diana G. Rare Causes of Primary Amenorrhea	36
--	----

Original articles

Vladova, Paulina T., Dimitrov, Sergey I., Ivanov, Ivan N., Popovska, Savelina L. A Retrospective Study on the Frequency and Localization of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors Diagnosed and Operated on in the University Hospital, Pleven for the Period 2011 – 2018	47
--	----

ендокринология

Българско дружество по



Развитие на Тиреоидологията в България

Акад. проф. г-р Боян ЛОЗАНОВ г.м.н
*Българска Академия на Науките и Изкуствата,
Секция Ендокринология*



Акад. проф. г-р Иван Пенчев
Prof. Dr Ivan G. Penchev



Проф. г-р Върбан Върбанов
Dr V. Varbanov



Проф. г-р Георги Папазов
Dr G. Papazov

Началото на научното и практическо развитие на тиреоидологията в България се отнася към 1951 г., когато е разкрита първата Клиника и Катедра по ендокринология към Института за специализация и усъвършенстване на лекарите (ИСУЛ) с пръв ръководител проф. г-р Иван Г. Пенчев (1904–1974). Под негово ръководство през 1954 г. е създадена Научна група по гушавостта, в която са включени изтъкнати клиницисти (по-късно професори) по проблеми на тиреоидните заболявания – проф. г-р Върбан Върбанов, проф. г-р Тодор Стайков, проф. г-р Георги Папазов и други сътрудници. Разкриват се специализирани лаборатории за изследване на основна и енергетична обмяна; за определяне на белтъчно-свързан йод (БСИ) в кръв и съдържание на йод в почви и храни (Зав. доц. Миряна Станчева, химик); за патоморфологичен и хистологичен анализ на биопсичен материал от щитовидната жлеза при различни тиреоидни заболявания (Зав. проф. г-р Георги Дашев – патолог). В радиоизотопната лаборатория на ИСУЛ (Зав. доц. Канети) се въвеждат първите в страната радиоизотопни изследвания – Йод131 каптация и тиреоусцинтиграфия, както и различни изотопни тестове. В сътрудничество с Клиниката по хирургия на ИСУЛ (Проф. г-р Страшимир Зографски) се прилагат различни методи за оперативно лечение на ногозните гуши и Базедовата болест.

Под ръководството на акад. Ив. Пенчев през периода 1953–1957 г. се организират първите широко-машабни епидемиологични проучвания върху ендемичната гуша и йодния дефицит, при които са обхванати над 1 милион ученици от 7 до 18 г. възраст, както и 65 000 възрастни лица от 4 085 селища.

На основание на получените данни се изработва т.нар. „Йодна карта“, която маркира ендемичните райони, обхващащи около 1/3 от територията на страната. Установява се висока заболяемост от ендемична гуша (средно 56% в йод-дефицитните райони), както и висок процент тиреоидни дистрофии в някои селища с тежка ендемия (до 3% ендемичен кретинизъм). Това дава основания групата на акад. Ив. Пенчев да разработи Национална програма за профилактика на йод-дефицитните заболявания (ЙДЗ) чрез йодизирана сол за домакински цели и допълнителна такава с таблетки Калев йодид за рисковите групи (деца и бременни). Тази програма е легализирана с ПМС от 1958 г. като задължителна за цялото население в ендемичните райони, предвиждаща системен контрол на йодизираната сол в търговската мрежа и мониторинг на гушавостта, осъществявани от органите



Проф. д-р Тодор Стайков
Dr T. Staykov



Проф. д-р Димитър Андреев
Dr D. Andreev



Проф. д-р Александър Попов
Dr A. Popov

на Министерството на здравеопазването (ХЕИ) и методичното ръководство от Организационния отдел на Катедрата (Проф. Т. Стайков, доц. Д. Полонов). В резултат на това болестността от ендемична гушавост за по-малко от 20 г. спада до 12%, без новодиагностицирани случаи на кретинизъм и други тиреоидни дистрофии. За осъществяване на тези цели голяма заслуга имат и лекарите-ендокринолози в специализираните кабинети, създадени по указание и методичното ръководство на сътрудниците на Катедрата по ендокринология в ИСУЛ и лично на акад. Ив. Пенчев като неин Ръководител и Национален консултант. За неговите приноси той е избран за експерт по неинфекциозни хронични заболявания към Световната здравна организация.

През 1962 г. Катедрата по ендокринология към ИСУЛ бе пребазирана в нова сграда (бивша Еврейска болница), което позволи разширение и реорганизация с обособяване на отделни Клиники – Диабетна, Тиреоидна, Хипофизо-надбъбречна, Женска и мъжка гонади, Ендокринна хирургия. Създадоха се редица нови лаборатории – Лаборатория по генетика и имунология, Стероидна и хормонална лаборатория, Лаборатория за производство на Растежен хормон от човешки хипофизни жлези и на набори за тиреоидни автоантитела (МАТ, ТАТ). Създаден бе първият в страната „Център по Експериментална ендокринология с вивариум“, в който се провеждаха експериментални изследвания на опитни животни по отделни ендокринни проблеми.

През 1974 г. Катедрата по ендокринология към ИСУЛ бе обособена в „Научен Институт по ендокринология, геронтология и гериатрия“ (НИЕГГ), в рамките на новосъздадената Медицинската Академия. За кратък срок последователно бяха разкрити клиники по ендокринология към Медицинските университети в страната – София, Пловдив, Варна, Плевен и Стара Загора. Това даде съществен тласък за създаване на специализирани научно-преподавателски кадри, за обучение на лекари и специализанти, не на последно място и за развитие на научните изследвания, включително в областта на тиреоидологията. Редица водещи български специалисти бяха изпратени за усъвършенстване и обмяна на опит във водещи световни центрове – в САЩ, Англия, Франция, Германия, Италия и др.

Проф. Върбан Върбанов, след едногодишна специализация при водещия световен тиреоидолог проф. Стенбъри от Университета в Харвард (САЩ), в сътрудничество с гл. асистент д-р Боян Лозанов, въведе за първи път у нас биохимичен метод за изследване на общия тироксин (T_4) в серум. През следващите няколко години (1975 – 1982) бяха въведени готови набори за радиоимунологични изследване на свободните T_3 и T_3 , ТСХ, и ТРХ-теста при различни тиреоидни заболявания, резултатите от които бяха публикувани и докладвани у нас и чужбина (Б. Лозанов, Ал. Малеева, Б. Захариева).

През 80-те години на 20 век бурно развитие получиха проблемите за автоимунните заболявания на щитовидната жлеза – тиреоидита на Хашимото в различните му варианти, както и Тиреоид-асоцираната офталмопатия (ТАО). Съвместно с Лабораторията по имунология на НИЕГГ и НЦЗ-ПБ през 1983-84 г. бе разработен оригинален метод (РО-МА-тест) за изследване на клетъчно-медицирания имунитет



Проф. д-р Панайот Коларов
Dr P. Kolarov



Проф. д-р Страшимир Зографски
Dr S. Zografski



Проф. д-р Георги Дашев
Dr G. Dashev

при пациенти с ТАО, патентован в България и САЩ (Б. Лозанов, И. Атанасова, Б. Петрунов). При специализация на доц. Б. Лозанов през 1985 г. по програма на СЗО за аутоимунните тиреоидни заболявания, бе осъществена обмяна на опит и сътрудничество с водещи научни центрове към университетите в Лондон и Нюкасъл. Изследванията в това направление продължиха в България и през следващите години, главно за оценка на факторите, определящи специфичния хуморален аутоимунитет при ТАО и на клинично-лабораторните критерии за оценка на активността на офталмопатията (уринна екскреция на глюкозо-аминогликани, ГАГ). Пулсова терапия с Метилпреднизолон при пациенти с активна ТАО бе въведена за първи път у нас през 1989 г. (независимо и едновременно с центрове в Япония и Англия), утвърдена впоследствие като метод на избор в световната практика. В сътрудничество с Катедрата по радиология на ИСУЛ (Проф. Т. Хаджиева) в началото на 90-те години бе въведена телегаматерапия на орбитите при пациенти с ТАО, които са показали незадоволителен ефект от кортикостероидната терапия – метод, практикуван и днес в международен план. В края на 90-те години въведохме изследване на ТСХ-рецепторните антители (ТРАК) при пациенти с Базедова болест с цел оценка на тяхната прогностична стойност в хода на тиреостатичното лечение. Получените резултати бяха посрещнати с подчертан интерес от международната общност. По-късно този показател се утвърди като част от диагностичните алгоритми, приети от международните тиреоидни асоциации.

През 80-те години на 20-ти век бяха въведени съвременните методи за ултразвукова диагностика. Първите ехографи на щитовидната жлеза бяха въведени в Тиреоидна клиника от проф. д-р Русанка Ковачева, специализирала при видни специалисти във Франция. Понастоящем този метод е утвърден като рутинен и е достъпен за широк кръг специалисти. Под ехографски контрол бе въведена тънкоиглена аспирационна биопсия на щитовидната жлеза (ТАБ), което позволи развитието на цитологична диагностика при съмнения за злокачествени и други процеси. Водещи специалисти в тази област са доц. Г. Чаврагов (сега покойник) и проф. д-р Радина Иванова от КЦЕГ – София. Въведени са също методи за лечение на доброкачествени тиреоидни възли чрез инстилации на некротизиращи субстанции, както и лазер-аблация под ехографски контрол.

Съществен прогрес бе постигнат през последните години в ранната диагностика и лечението на злокачествените тумори на щитовидната жлеза. За това допринесоха по-прецизните и усъвършенствани ехографски методи, разработването на съответни критерии, развитието на цитологичната диагностика, въвеждането на съвременни туморни маркери (калцитонин и тиреоглобулин в серума), както и на нови изобразителни методи – Позитрон-Емисионна Томография (ПЕТ) на шия и на цяло тяло при съмнение за тиреоидни метастази, също прилагане на човешки рекомбинантен ТСХ в изотопната диагностика на туморите. Усъвършенстваха се оперативните методи и се въведе ендоскопска безкръвна аблация на доброкачествени възли на щитовидната жлеза.

В областта на майчинското и детското здравеопазване в сферата на ендокринните заболявания също бе постигнат съществен напредък. Призната бе специалност детска ендокринология и разкрита Клиника по ендокринология към Катедрата по педиатрия на МУ София. През 1983 г. бе въведен задължителен скрининг за вроген хипотиреоидизъм, осъществен с финансова подкрепа и сътрудничество с Правителството на Швейцария, включваща специализирана Лаборатория за хормонални изследвания на всички новородени в страната, нормативно разпоредено от МЗ. Пръв ръководител на тази програма бе изтъкнатият педиатър проф. д-р Л. Пенева, а настоящ неин приемник е доц. И. Стоева от същата Катедра. В работата на тази Катедра трябва да бъдат споменати изтъкнатите педиатри-ендокринолози проф. д-р Здравко Станчев и проф. д-р Александър Куртев (и двамата покойници).

Към АГ-Центъра „Майчин дом“ на МУ, София през 1976 г. бе разкрит сектор по ендокринология и репродуктивна медицина с пръв ръководител проф. М. Протич. Работата на този сектор бе продължена и развита над 10 години от д-р Катя Тодорова, д.м, тогава главен асистент в „Майчин дом“, по-късно избрана за доцент и Ръководител на Катедрата по ендокринология на МУ, Плевен. Доц. К. Тодорова има основни приноси в областта на диабета, тиреоидните и други ендокринни нарушения при жени с нормална и патологична бременност, стерилитет и други репродуктивни разстройства.

Значими приноси в развитието на българската тиреоидология през последните години имат редица преподаватели от университетските клиники в София, Варна, Пловдив, Стара Загора: Проф. К. Христов, проф. Кр. Павлов, проф. М. Орбецова, проф. Ж. Геренова, проф. М. Боянов и много други.

Клиниката за болести на щитовидната жлеза и минералния костен обмен към Клиничния Център по ендокринология и геронтология, чийто ръководители след 1985 г. последователно са проф. д-р Боян Лозанов, проф. д-р Анна-Мария Борисова и проф. д-р Русанка Ковачева, винаги е имала водеща роля за развитие на научно-практическите изследвания и обучението на лекарите – ендокринолози в България, включително с издаването на основни учебни ръководства, монографии, стандарти за клиничната практика и други материали. Клиниката е организатор на епидемиологични проучвания върху заболяемостта от тиреоидни заболявания в България през последните 3 десетилетия. Проучванията върху ендемичната гушавост и йоддефицитните заболявания продължават традициите, поставени от Акад. проф. Иван Пенчев още през 60-те години на миналия век.

Между 1986 г. и 2012 г. са проведени няколко широко-машабни представителни проучвания върху гушавостта и йодния статус във всички ендемични области на страната, организирани от КЦЕГ съвместно с Министерството на здравеопазването и лекарите от ендокринологичната мрежа. С помощта на водещи световни специалисти от СЗО и УНИЦЕФ в началото на 90-те години бе изработена нова Национална стратегия за задължително и универсално използване на йодираната сол, нов гържавен стандарт за качеството и количеството йод в солта за домакински цели и в индустрията, също за контрол и мониторинг на болестността. В резултат на това за 10 годишен период – към 2003 г., йоддефицитните заболявания в България бяха ликвидирани като социално значим проблем, което намери признание от световната медицинска общественост.

Успоредно с това бяха направени първите за страната епидемиологични проучвания върху селеновия дефицит и тиреоидния статус сред деца и бременни жени в някои планински селища на Родопите (Б. Лозанов и сътр.). Получените резултати потвърдиха данните от други европейски страни за наличен селенов дефицит в обширни райони на Балканите и централна Европа, имащ неблагоприятен ефект върху тиреоидния статус на рисковите групи от населението. Екип от Тиреоидна клиника на КЦЕГ под ръководството на проф. А-М. Борисова проведе през 2006 г. представителни проучвания върху тиреоидните нарушения и болестността от тиреоидни заболявания в различни райони на страната, резултатите от които са включени в международните база-данни.

Продължават проучванията върху йодния и тиреоидния статус при бременните жени. През 2018 г. бе подета широка кампания в българските масмедии против масовата консумация на нейодирана Тибетска (Хималайска) сол, представляващо грубо нарушение на приетите у нас нормативни актове. В периода 2015–2018 г. български представители участваха активно в Европейски проект, касаещ хармонизиране на националните програми за превенция на ЙДЗ. Нашата страна бе от малкото страни, дадени за пример в това отношение. Завоюваните постижения трябва да се отстояват, защото същите касаят бъдещите поколения и интелектуалния капацитет на Нацията. Българското гружество по ендокринология има своя принос за това. Българските специалисти и учени ендокринолози активно участват също в общоевропейските форуми по различни научно-практически проблеми на тиреоидните заболявания, с което допринасят за съвременното ниво и за развитието на това направление на ендокринологията в България.

Development of Bulgarian Thyroidology and Modern Achievements

Acad. prof. Bojan S. Lozanov, D. M, D. Med. Sci

Bulgarian Academy of Sciences and Arts, Section Endocrinology

The beginning of the scientific and practical development of thyroidology in Bulgaria dates back to 1951 when the first Department and Clinic of Endocrinology was opened at the Institute for Specialization and Improvement of Physicians (ISUL) under the Professorship of Head Prof. Dr Ivan G. Penchev (1904 - 1974). The national scientific group for study of endemic goiter was established in 1953 by the Ministry of Health under the leadership of Prof. I. Penchev. A number of distinguished clinicians were involved in the group including Dr V. Varbanov, Dr T. Staykov, Dr G. Papazov as well as others specialists. Laboratories for basal metabolic rate (BMR), serum protein-bound iodine (PBI) and Pathomorphology were created. Radio-isotopic thyroid diagnostics were used such as thyroid - 131 I-uptake, T₃-suppression (Werner test) and thyroid scintigraphy. The treatment applied at that time included antithyroid agents (Thionamides, PTU and Potassium iodide - Sol. Lugoli 5%) in patients with thyrotoxicosis, bovine Thyroid extract (tabl. Thyroidea siccata) for hypothyroid patients' surgery of nodular goiter (subtotal and total thyroidectomy) and 131 I-iodine for the management of patients with metastatic thyroid carcinomas.

The first large-scale epidemiological studies on endemic goiter were carried out during the period 1953-1957 involving over one million pupils from the age of 7-18 and 65 000 adults from 4085 settlements. On the basis of this screening the group of I. Penchev established „the Bulgarian Iodine map“ which marked the endemic regions which covered 1/3 of the territory of the country. The percentage of endemic goiter (56% on average) and endemic cretinism 1-3% in some settlements revealed a severe endemic of iodine deficiency disorders (IDD). As a result I. Penchev et al. offered the first National Program for Prevention of IDD by iodized salt for household purposes and an additional supplementation with potassium iodide tablets for the risk groups (children and pregnant women). This was legalized in 1958 by Decree of the Council of Ministers as obligatory for the total population in the endemic areas, the system for control on iodine salt in the commercial network and systemic monitoring of IDD prevalence. These requirements were carried out by the regional Hygiene institutions of the Ministry of Health under the methodological guidance of the National scientific group (T. Staykov, D. Polonov, N. Vassilevski).

As a result of the iodine prophylaxis the prevalence of goiter in endemic regions decreased by up to 12,1% in 1974, with no new cases of cretinism. These achievements occurred as a result of the efforts of all the endocrinologists from 50 specialized consulting-rooms which had been registered by the direction and methodical management of the Department of Endocrinology of ISUL and the scientific group for IDD. For his contributions Acad. Prof. I. Penchev was appointed as an expert on Non-infectious Chronic Diseases with the World Health Organization.

The Department of Endocrinology was transferred in 1965 to a new building which allowed an extension and a new structure by the opening of several clinics - Diabetic, Thyroid, Pituitary-Adrenal and Gonadal diseases as well as the clinic of Endocrine Surgery. New laboratories were set up such as Genetics and Immunology, Hormonal analysis, Production of human Growth Hormone and Experimental Endocrinology with Vivarium.

In 1974 the Endocrine Department was transferred to „The Scientific Institute of Endocrinology, Gerontology and Geriatrics“ (NIEGG) which was a part of the Medical Academy. Clinics of endocrinology were organized for a short time at all medical Universities - Sofia, Plovdiv, Varna, Plevan and Stara Zagora. This gave a strong impetus for scientific activities and the training of endocrinologists. A number of leading Bulgarian specialists were sent to exchange and improve their experience at leading centers in United States, UK, France, Germany, Italy and other countries.

Prof. V. Varbanov, after a one-year specialization at the Harvard University, under the leading thyroidologist Prof. Stanbury, introduced together with B. Lozanov a competitive protein-binding displacement analysis for total T₄ in serum. Over the next few years FT₃, FT₄, TSH radioimmunoassay and TRH-test were introduced and a series of hormonal studies were published on their significance in thyroid disorders (B. Lozanov, Al. Maleeva, B. Zaharieva).

In the 1980's some clinical aspects of autoimmune thyroid diseases were studied concerning Hashimoto's thyroiditis, Graves' disease and Thyroid-associated ophthalmopathy. An original method for evaluation of cell-mediated thyroid autoimmunity and its implementation as a score of TAO-activity was introduced in clinical practice (s.c. Retro-orbital muscle antigens-test; B. Lozanov, I. Atanasova, B. Petrunov). Prof. B. Lozanov's specialization

in 1985 under the WHO program for autoimmune thyroid diseases was the exchange of experience with some leading scientific centers in the UK (Universities of Newcastle and London). The studies in this field were continued over the following years especially the assessment of factors determining the humoral autoimmunity in TAO as well as other laboratory criteria for the activity of TAO such as urinary excretion of glucose-aminoglycans (GA) and corticosteroid receptors' expression in the blood of corticosteroid treated patients. Methylprednisolone applied as i.v. pulses in patients with active TAO was introduced in 1988 simultaneously with but independent of a number of centers in Japan. Theleammatherapy of orbits in non-responsive patients with TAO was introduced in cooperation with the Department of Radiology (Prof. T. Hadjieva, ISUL). The significance of the serum TRAK values followed-up in patients with Graves' disease undergoing antithyroid drugs therapy was evaluated as a criterion of the long-term immunological remission of Graves' disease. Thyroid ultrasound diagnostics was introduced in the 1980's by Dr. R. Kovatcheva after undergoing her specialization in some of the leading centers in France. She introduced also the method of necrotizing substances instillations as an alternative method for benign thyroid nodules and cysts. Thyroid aspiratory biopsy (TAB) under US imaging control has been used since 1986 for cytological diagnostics in patients suspected of having malignant or inflammatory thyroid diseases (R. Kovatcheva, G. Dashev, R. Ivanova). Echography of the thyroid gland now is available as a routine method in all clinical practice and clinics in the country.

Significant progress has been made in the early diagnosis and management of malignant thyroid tumors. This has been achieved by more precise and advanced thyroid ultrasound and relevant criteria for cytological diagnostics as well as tumor markers calcitonin and thyroglobulin in serum, Positron-Emission Tomography (PET), whole Body scan and Human recombinant TSH in isotopic diagnostics of thyroid carcinomas. Surgical methods were perfected and endoscopic bloodless ablation of benign thyroid nodules was introduced too.

Much progress has also been made in maternal and child healthcare concerning endocrine diseases. Child endocrinology as a specialty was recognized and the Endocrinology Clinic was established in the University Pediatric Hospital at the Medical University, Sofia. Mandatory screening for congenital hypothyroidism was implemented with the financial support and cooperation of the Government of Switzerland, including a specialized Laboratory with equipment for hormonal diagnostics of newborns in all centers in the country. The first Head of this program was the distinguished pediatrician Prof. Dr. L. Peneva, and her current successor is Prof. I. Stoeva of the same Department. Mention should also be made of two outstanding Bulgarian

pediatric-endocrinologists - Prof. Z. Stanchev and Prof. A. Kurtev. A reproductive endocrine station was opened at the Maternity Home Center of the Medical University Sofia in 1976 headed by Prof. M. Protich and Ass. Prof. Dr. K. Todorova. Significant contributions to the development of Bulgarian thyroidology in recent years have been made by a number of specialists and scholars at various Medical Universities: Prof. K. Hristozov, Prof. A-M. Borissova, Prof. K. Pavlov, Prof. M. Orbetzova, Prof. J. Gerenova, Prof. M. Boyanov and others.

The Clinical Center of Endocrinology and Gerontology (CEEG) at the Medical University of Sofia had a leading role in the scientific research and training of Bulgarian endocrinologists. A number of basic textbooks, monographs, standards for clinical practice and other training materials have been issued over the last decades. The Clinic of Thyroid Diseases and mineral bone metabolism at CCEG, headed consecutively by professors B. Lozanov, A-M. Borissova and R. Kovatcheva, have organized in the last decades a series of representative epidemiological studies on IDD in endemic regions. A new National strategy for the prevention of iodine deficient diseases (IDD) was developed with the cooperation of a number of leading experts from WHO/UNICEF and was implemented in 1994 by Decree of the Council of Ministers. Its basic principles were mandatory universal iodization of the whole population with new, higher standards of quality and quantity of iodized salt for household, food industry and domestic animals as well as the monitoring of IDD every 5 years. As a result of all activities in this field IDD and iodine deficiency in Bulgaria were eliminated over a 10-year period which was recognized by the World Health Organization and UNICEF in 2005.

An epidemiological study on Selenium intake and thyroid status among children and pregnant women in the Rhodope mountain region was carried out in 2006 (B. Lozanov et al.). The data obtained established a mild Selenium deficiency which corresponded to the data reporting of many countries of Central Europe and the Balkans. In 2006 the team of Prof. A-M. Borissova (CEEG) carried out representative studies on the prevalence and structure of thyroid diseases in the main regions of the country which are cited in the international basa-data. The iodine and thyroid status in pregnant women have been the subject of a number of studies in recent years.

Bulgarian endocrinologists actively participate in pan-European forums on thyroidology, thus contributing to contemporary high level research and development of various scientific and practical problems of thyroid diseases. Bulgarian representatives participated actively in European project in regard to the harmonization of National programs, the iodine fortification and prevention of IDD in all EU countries. Bulgaria was identified among the few European countries as an excellent example in the field by the Consortium of the project „EUthyroid“ of the European Commission in 2018.

Субклиничен синдром на Кушинг при инциденталомии на надбъбречните жлези: диагностично-терапевтични подходи за предотвратяване на метаболитни нарушения

Каменова, Теодора К., Еленкова, Атанаска П., Захариева, Сабина З.

Категора по Ендокринология и Геронтология, Медицински Университет, София

Subclinical Cushing's Syndrome in Adrenal Incidentalomas: Diagnostic and Therapeutic Approaches to Prevention of Metabolic Disorders.

Kamenova, Teodora K., Elenkova, Atanaska P., Zacharieva, Sabina Z.

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology, Medical University, Sofia

Резюме

Субклиничният синдром на Кушинг при пациенти с надбъбречни аденони се характеризира с хронична лека до умерена свръхсекреция на кортизол без специфични симптоми на класическия синдром на Кушинг, което води до сериозни диагностично – терапевтични трудности. Липсата на патогномонични белези насочва търсенето му сред пациенти с инциденталомии, метаболитен синдром, артериална хипертония, захарен диабет тип 2, дислипидемия и остеопороза. Ефектите на глюкокортикоидите върху въглехидратния профил, артериалното налягане, липидния метаболизъм и костта са неблагоприятни и водят не само до влошаване качеството на живот, но и до повишена заболеваемост и смъртност. Диагностичният подход е комплексен и включва оценка на хормонален статус в хода на специализирани тестове, изследване на стероиди чрез течна хроматография/маспектрометрия (LC-MS) и провеждането на образна диагностика (СТ, ЯМР). Липсата на супресия на кортизола след прием на 1 мг Дексаметазон, потиснатите нива АКТХ и ДХЕА-С, и/или повишеният вечерен и свободен уринен кортизол насочват вниманието към субклиничен синдром на Кушинг. Разкриването на патогенетичните механизми на състоянието ще

Abstract

Subclinical Cushing's syndrome (SCS) in patients with adrenal adenomas refers to the presence of chronic mild to moderate cortisol hypersecretion without specific signs and symptoms of classical Cushing's syndrome which leads to serious diagnostic and therapeutic difficulties. Because of the lack of pathognomonic signs active screening for SCS should be carried out among patients with adrenal incidentalomas, metabolic syndrome, arterial hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia and osteoporosis. The effects of glucocorticoids on carbohydrate profile, blood pressure, lipid metabolism and bone are unfavorable and lead not only to deterioration in quality of life but also to increased morbidity and mortality. The diagnostic approach is complex and includes hormonal analysis, specific dynamic laboratory tests, determination of steroids using liquid chromatography/mass spectrometry (LC-MS) and medical imaging techniques (CT, MRI). The diagnosis of subclinical Cushing's syndrome is based on the lack of suppression of cortisol after 1 mg Dexamethasone, suppressed ACTH and DHEA-S levels and/or increased urine-free cortisol (UFC), elevated late night serum or salivary cortisol. Revealing molecular pathogenesis of subclinical

позволят оптимизиране на терапевтичния подход. Възможностите за лечение се свеждат до оперативно отстраняване на аденома или консервативно лечение с блокери на стероидогенезата или на глюкокортикоидните рецептори.

Ключови думи:

синдром на Кушинг; субклиничен хиперкортизолизъм; хипофизни инциденталомы

hypercortisolism will allow optimization of the therapeutic approach. Treatment options are limited to adenomectomy or conservative therapy with blockers of adrenal steroidogenesis or glucocorticoid receptors.

Key words:

Cushing's syndrome; subclinical hypercortisolism; adrenal incidentalomas

Въведение

Субклиничният синдром на Кушинг е патологично състояние, което в последните години предизвиква интерес по отношение на основните диагностично – терапевтични стратегии. Все още няма общоприета точна дефиниция на субклиничния синдром на Кушинг. Счита се, че се касае за автономна, леко до умерено изразена свръхпродукция на глюкокортикоиди от аденоми на надбъбречните жлези или хипофизата (1). Di Dalmazi и сътр. приемат, че се отнася за функционална промяна в хипоталамо-хипофизарно-надбъбречната ос при липса на клинични симптоми, характерни за класическия синдром на Кушинг. Състоянието е сравнително често срещано при пациенти с надбъбречни инциденталомы (2).

През 90-те години на миналия век нараства броят на случайно откритите надбъбречни аденоми, за които е въведено определението „надбъбречни инциденталомы“ (3). Причина за повишената откриваемост на инциденталомите е масовото навлизане в клиничната практика на съвременните методи за образна диагностика – ехография, компютърна томография (СТ), магнитнорезонансна томография (MRI), позитронно-емисионна томография (PET-CT). Поведението по отношение на случайно откритите надбъбречни формации се определя от отговора на два основни въпроса:

- 1) Какъв е размерът на формацията? и
- 2) Има ли автономна хормонална продукция? (1). Потвърждаването на хормонална хиперсекреция налага оперативно отстраняване на аденома. В много случаи, обаче, резултатите от хормоналните изследвания са двусмислени (умерено повишени хормонални нива в съчетание с нормална реакция при използваните супресионни или стимулационни тестове; редуване на нормални с леко повишени нива при

проследяването и т.н.), което затруднява вземането на категорично решение за терапевтичното поведение. Именно за тези „междинни“ случаи по отношение на хормоналната свръхпродукция е въведено понятието „субклиничен“ (субклиничен синдром на Кушинг, субклиничен първичен алдостеронизъм). Актуални изследователски данни показват, че субклиничният синдром на Кушинг се среща по-често (приблизително 79 случая на 100 000 души), отколкото класическия синдром на Кушинг (1 случай на 100 000 души), което определя нарастания интерес към това състояние (1).

Смята се, че 5 до 20% от пациентите с надбъбречни инциденталомы имат субклиничен синдром на Кушинг. В хода на ретроспективно проучване в УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“ през 2007 год. сред 515 пациенти с надбъбречни инциденталомы честотата на субклиничния синдром на Кушинг е 6,2%.

В тази статия ще се разгледат клиничните характеристики и диагностично-терапевтичният подход при субклиничния хиперкортизолизъм, свързан с надбъбречни инциденталомы.

Клинична изява на субклиничния синдром на Кушинг

Фенотипното разпознаване на болестта понякога може да бъде трудно, тъй като липсват типичните симптоми на синдрома на Кушинг. Натрупаният опит през последните десетилетия показва, че не съществува патогномоничен белег, насочващ към това състояние. Наличието на някои заболявания като метаболически синдром, артериална хипертония, захарен диабет тип 2, дислипидемия и остеопороза при пациенти с надбъбречни инциденталомы засилват вниманието към възможен хиперкортизолизъм (5-7).

Артериалната хипертония при синдрома

на Кушинг е често срещан клиничен синдром с комплексна патогенеза. водеща до дисбаланс между ендогенните вазодилататори и вазоконстриктори (азотен оксид, простагландини, ендотелин-1) и активирани на минералокортикоидния рецептор (1). Висцералният тип обезитет (обиколка на талията ≥ 94 cm за мъже и ≥ 80 cm за жени) се асоциира с повишена локална активност на 11 β -хидроксистероиддехидрогеназа тип 1 (11 β -HSD1). Това е ключов ензим, който катализира конверсията на физиологично неактивния кортизон до активен кортизол. Активирането на 11 β -HSD1 усилва глюкокортикоидния ефект в клетката, способства за локалното натрупване на висцерална мастна тъкан, развитието на инсулинова резистентност и повишен сърдечно съдов риск (8).

Di Dalmazi и сътр. изследват честотата на сърдечно-съдовите инциденти и смъртността при 198 пациенти с надбъбречни инциденталомии, от които 114 са определени като хормоненесекретиращи, 61 са имали междинен фенотип или субклиничен синдром на Кушинг, а при останалите 23 пациенти е установена нарушена кортизолова секреция. Пациентите със субклиничен синдром на Кушинг показват статистически по-висока честота на сърдечно-съдовите събития (16,7% спрямо 6,7%) и по-ниска преживяемост (57,0% спрямо 91,2%) в сравнение с пациентите с хормоненесекретиращите аденоми (9).

Освен сърдечно-съдови заболявания, при субклиничния синдром на Кушинг се срещат често и възглехидратни нарушения – от инсулинова резистентност до изявен захарен диабет тип 2. Ефектите на глюкокортикоидите върху глюконеогенезата, гликогенолизата, секрецията на инсулин и усвояването на глюкозата от периферните тъкани са в основата на тези нарушения (10).

От друга страна, редица проучвания показват по-висока честота на субклиничния синдром на Кушинг сред пациентите със захарен диабет тип 2. В проучване на Costa и сътр. върху 393 болни от диабет, при които е проведен експресен блокаж с 1 mg Дексаметазон, 32,6% (187 пациенти) не са отговорили с адекватна супресия на кортизоловата секреция след теста ($\geq 1,8$ $\mu\text{g/dl}$). При 8,6% (33 пациенти) от тях е доказан субклиничен хиперкортизолизъм чрез извършване на допълнителни тестове (11).

Глюкокортикоид-индуцираната остеопороза е едно от сериозните хронични усложнения на хиперкортизолизма. Кортизолът намалява активността на остеобластите и активира остеокластите, водейки до повишена костна резорбция и намалено костно образуване. Тези фактори определят ремоделирането на костта и намаляването на костната плътност,

с резултат остеопения или остеопороза. В проучване на Ognjanovic и сътр. се сравняват промени в костната плътност при пациенти с едностранни и двустранни инциденталомии. Резултатите демонстрират по-ниска костна плътност на гръбначния стълб и по-висока честота на остеопорозата при двустранните инциденталомии и липса на разлика по отношение на костната плътност, измерена на бедрена шийка в двете групи (12). В допълнение на това, Tachmanova и сътр. установяват сравнима честота на гръбначните фрактури както при субклиничния синдром на Кушинг, така и при явен хиперкортизолизъм (13). Цитираните по-горе студии показват, че субклиничният синдром на Кушинг е предпоставка за риск от възглехидратни, съдови нарушения и остеопороза подобно на изявения синдром на Кушинг.

Биохимична диагностика на субклиничния синдром на Кушинг

Диагнозата на субклиничния синдром на Кушинг е комплексна и се поставя въз основа на клиничното състояние на пациента, хормоналният статус и образната характеристика на надбъбречния инциденталом. През 2016 г. Европейската асоциация по ендокринология публикува клинични насоки за изследване на надбъбречнокоровите тумори (3). За най-информативен скринингов тест за откриване на автономна кортизолова секреция се приема експресният блокаж с 1 mg Дексаметазон. Препоръчва се провеждането му при всички случаи на установен инциденталом. Ниво на серумния кортизол по-малко от 50 pmol/l след експресен блокаж изключва автономна секреция на кортизол от тумора. Ниво на серумния кортизол по-голямо от 50 pmol/l изисква провеждането на допълнителни тестове – изследване на кортизоловия ритъм, малък блокаж с 2 mg Дексаметазон, голям блокаж с 8 mg Дексаметазон, CRH тест (3). Стойности на серумния кортизол между 50 и 140 pmol/l (1,8-5 mg/dl) след експресен блокаж насочват вниманието към субклиничен хиперкортизолизъм. Някои изследователи предлагат като по-чувствителен тест по-ниска прагова стойност (30,1 pmol/l) за серумния кортизол след експресен блокаж (14). Потиснатото базално ниво на адреноректорния хормон (АКТХ) също има важна диагностична стойност при субклиничния синдром на Кушинг. Някои автори приемат за потиснати нива на АКТХ стойности под 5 pg/ml (2), а други – под 10 pg/ml (15). Трябва да се има предвид и фактът, че процентът на потискане на АКТХ

е твърде различен при отделните пациенти с надбъбречни инцидентиоми (15).

Нивата на дехидроепиандростерон-сулфат (ДХЕА-С) в повечето случаи са потиснати поради намалена активност на 17,20-лиазата и намалена стимулация на надбъбречната жлеза от АКТХ. Нивата на ДХЕА-С под 40 mg/dl заедно с останалите клинични тестове са допълнителен аргумент в полза на диагнозата субклиничен хиперкортизолизъм (16-17).

Определянето на свободния уринен кортизол (СУК) не показва задоволителна чувствителност и специфичност в диагностиката на субклиничния синдром на Кушинг. Високите стойности на СУК обичайно са свързани с изявена клинична картина на синдрома на Кушинг (15). Нарушеният циркадианен ритъм на кортизола, обективизиран чрез високо ниво на кортизола (плазмен и/или слюнчен) в 24 часа, са допълнителни насочващи показатели за субклиничен синдром на Кушинг. Масспектрометрията като аналитичен метод е по-информативна от имунометричните методи както за определяне на нивото на кортизола, така и за анализиране на промени в ритъма му. Изследването на кортизола чрез този метод показва, че пациентите с нива на кортизола по-високи от 1,8 mg/dl след провеждането на експресен блокаж с 1mg Дексаметазон, имат по-високи сутрешни нива на кортизол и нарушен циркадианен кортизолов ритъм (18) (Табл. 1).

Субклиничният хиперкортизолизъм е съвременна диагноза, станала възможна с въвеждането в клиничната практика на чувствителни методи за прецизиране на адреналната стероидогенеза. В патогенезата на субклиничния синдром на Кушинг участват различни стероидни хормони като клиничното значение на някои от тях не е напълно изяснено. Нови възможности дава методът течна хроматография/тандем-масспектрометрия (LC-MS/MS), при който се осъществява едновременно определяне на няколко анализа (19). При пациентите с надбъбречни инциденталомии основно значение има анализирането на стероиден профил с панел за детекция на 10 анализа за интегрална оценка на стероидогенезата (19-21). Допуска се, че проведеното по този метод изследване на стероидиума диагностична стойност, близка до тази на експресен блокаж с 1 mg Дексаметазон в съчетание с изследване на АКТХ и СУК. Понижената андрогенна продукция (ДХЕА, андростендион, тестостерон) и повишената продукция на някои прекурсори – кортикостерон, 11-дезоксикортикостерон и 21-дезоксикортизол, които иначе не биха влезли в диагностичния план, е показателна за субкли-

ничните форми на синдром на Кушинг (2). От друга страна именно тези хормони имат влияние върху патогенезата на сърдечно-съдовите заболявания при субклиничен хиперкортизолизъм, т.е. тяхното определяне би било от особена важност за терапевтичното поведение. Безспорно предимство на определяне на стероиден профил чрез мас-спектрометрични методи е и възможността за откриване на нови зависимости, които биха били изключително важни за правилното поведение при тези пациенти. При изследване на стероидни хормони в урина чрез газова хроматография/мас спектрометрия (GC/MS) (2). Kotlowska и сътр. определят наличието на 6 стероида в урината като потенциален биомаркер на хиперкортизолизъм. Отчитането на стероиди в урината при първичен алдостеронизъм, надбъбречни инцидентиоми, синдром на Кушинг и здрави контроли показват, че секретиранияте глюкокортикоиди от пациентите с първичен алдостеронизъм донякъде се припокриват с тези при субклиничен хиперкортизолизъм (22). Това предоставя възможност за допълнителни изследвания и откриването на нови възможности за лечение при пациенти с ко-секреция (2).

Образна диагностика

Компютърната томография (СТ) е надежден метод в диагностиката на надбъбречните аденоми. Определянето на плътността в Хънсфийлдови единици (ХЕ) преди въвеждането на контрастното вещество е от важно значение за морфологичната характеристика на формацията. При плътност под 10 ХЕ, формацията е богата на липиди и може да се приеме за надбъбречнокороев аденом. Ако плътността на формацията е над 10 ХЕ се налага допълнително контрастно усилване за диагностично уточняване (3).

Размерът на тумора при пациенти с аденоми, произвеждащи кортизол, обичайно варира от 2 до 5 cm (24). Приема се, че надбъбречните формации трябва да имат определена критична маса, за да могат да продуцират достатъчно количество кортизол, което да доведе до изява на клинична симптоматика. Смята се, че размерът на надбъбречната маса корелира положително с вероятността за субклиничен хиперкортизолизъм (24). Европейското дружество по ендокринология препоръчва провеждането на лабораторни тестове при размер на формация над 1 cm (3) (Табл. 2).

Таблица 1. Насоки в диагностиката на субклиничния хиперкортизолизъм (23).

При всички пациенти с надбъбречни инциденталомии трябва да се извърши експресен блокаж с 1 мг Дексаметазон.

▶ Стойности на серумния кортизол под 1,8 mg/dl след експресен блокаж показват нормален отговор, докато стойности над 5 mg/dl определят субклиничния хиперкортизолизъм.

▶ При нива на серумния кортизол след експресен блокаж между 1,8 и 5 mg/dl се препоръчват допълнителни изследвания на слюнчен кортизол в 24 часа и ДХЕА-С.

Изследването на АКТХ и СУК е по-малко информативно.

Намалените нива на надбъбречните андрогени, измерени чрез маспектрометрия, могат да се използват като маркери за субклиничен синдром на Кушинг.

Таблица 2. Компютърна томография при надбъбречни инциденталомии (23).

Като надбъбречни инциденталомии се определят формации с диаметър над 1 см.

СТ е основен образен диагностичен метод при наличие на надбъбречна формация.

Надбъбречна формация с плътност < 10 ХЕ (Хънсфийлдови единици) преди въвеждането на контраст се приема за кортикален аденом.

При туморите с плътност > 10 ХЕ трябва да се проведе СТ с контрастно усилване на образа и да се определи абсолютното (AWO) и относителното време на отмиване (RWO). AWO повече от 60% и RWO повече от 40% са характерни за доброкачествените надбъбречни формации.

Етиопатогенеза

Научните изследвания, насочени към търсене на генетични нарушения при субклиничния хиперкортизолизъм търпят съществен прогрес. Отдавна е доказано, че в патогенезата на хиперкортизолизма участват аберантни G протеин-свързани рецептори за стомашен инхибиторен полипептид (GIP-R), вазопресин, ангиотензин 1, лутеинизиращ хормон/човешки хорионгонадотропин, серотонин и глюкагон. Тези рецептори са установени при до 50% от пациентите с едностранни кортизол-секретиращи аденоми като по-често е разпространението им при тези със субклиничен хиперкортизолизъм. Свързекспресията на GIP-R се определя от промени в регулаторните региони на GIP-R и хромозомни пренареждания (25). Изследванията по отношение на патогенезата на двустранната макродродуларна надбъбречна хиперплазия доказват герминативна мутация на гена ARMC5 (Armado Repeat Containing 5) в около 30% от случаите (26). Честотата на субклиничния хиперкортизолизъм е по-висока сред пациентите с двустранни надбъбречни лезии. Герминативните мутации в гена, кодиращ регулаторна субединица Ia на протеинкиназа A (PRKACA) изглежда нямат водеща роля

при субклиничния хиперкортизолизъм, за разлика от явния хиперкортизолизъм при комплекса на Карни. (27). При пациенти със субклиничния хиперкортизолизъм по-често разпространени са мутациите на гена за катенин бета 1 (CTNNB1) (28). По-нови изследвания са насочени към проучване на ролята на Са-сигналния път в патогенезата на субклиничния хиперкортизолизъм (28).

Терапевтични стратегии

Лечението на субклиничния хиперкортизолизъм може да бъде оперативно или консервативно. Редица проучвания доказват ползата от оперативното лечение на надбъбречни инциденталомии по отношение на контрола на метаболитните нарушения, артериалната хипертония, захарния диабет, затлъстяването (29) и за намаляване на вертебралните фрактури (30). Благоприятни резултати по същите показатели са отчетени и при консервативно лечение с блокери на стероидогенезата (23). Данните от литературата, сравняващи двата подхода са разнопосочни. В едно осемгодишно проучване на Li и сътр. са включени 130 пациенти със захарен диабет тип 2 в рамките на субклиничен хиперкортизолизъм - 88 оперирани

и 42 лекувани консервативно. Изследователите установяват, че при оперираните пациенти артериалното налягане, метаболитните отклонения, затлъстяването и рискът от вертебрални фрактури се подобряват в по-висока степен спрямо консервативно лекуваните пациенти (29,69% срещу 3,12%, $p = 0,003$) (28). Wang и сътр., сравняват ефекта от двата типа подход, оперативен и консервативен, при 87 пациенти с адrenalни инциденталомии. От тях 48 са подложени на адrenalектомия, останалите 39 са лекувани консервативно. Всички от групата оперирани пациенти са с хормонална ремисия, за разлика от консервативно лекуваните. В оперираната група всички хипертензивни пациенти нормализират или подобряват контрола на артериалното налягане, докато при консервативно лекуваните подобрене не е наблюдавано, а пет от тях дори са с влошен контрол. Несигнификантни разлики са регистрирани по отношение на възлехигратните нарушения и дислипидемията преди и след лечение и при двата подхода, но при оперираните пациенти се наблюдава понижено ниво на триглицеридите. (31). Други проучвания не демонстрират подобен превес на хирургичния подход спрямо консервативния по отношение на метаболитните нарушения и сърдечно-съдовата патология (32).

За сега няма точни критерии за избор на един от двата основни терапевтични подхода. Според становище на Европейското дружество по ендокринология (ESE) адrenalектомия може да се извърши при пациенти с едностранни инциденталомии при които липсва потискане на кортизола при експресен блокаж и са налице поне 2 коморбидности, свързани с хиперкортизолизма (3).

За консервативно лечение на ендогенния хиперкортизолизъм от надбъбречен произход се използват инхибиторите на надбъбречната стероидогенеза като Кетоконазол, Метирапон, Етомидат. Опитът за лечение на субклиничен хиперкортизолизъм със стероидни блокери е твърде ограничен. В наскоро публикувано пилотно проучване, изследващо ефикасността на Метирапон в обща дневна доза 750 мг при пациенти със субклиничен синдром на Кушинг се отчетат благоприятни резултати по отношение на нормализиране на кортизоловата секреция (33). Някои нови блокери на стреоидогенезата вероятно ще се окажат ефективни за дългосрочно консервативно лечение на пациенти със субклиничен хиперкортизолизъм. Осилодростат е нов стероиден блокери, мощен селективен инхибитор на алдостерон синтеза (CYP11B2), а в по-високи дози и на 11-бе-

та хидроксилазата (CYP11B1). Двойното му действие го определя като добра алтернатива за консервативна терапия на пациенти с кортизолова и алдостеронова ко-секреция (34). Левокетоконазолът е лявовъртящ енантиомер на Кетоконазол, пречистен от рацемичен Кетоконазол. Той е инхибитор на CYP11B1, ключов ензим за синтеза на кортизол и за разлика от Кетоконазол – медикамент с по-мощно действие и с по-малка хепатотоксичност (34). Мифепристон е единственият регистриран препарат, действащ като антагонист на глюкокортикоидните рецептори, но до момента е използван само при пациенти с изявен хиперкортизолизъм.

Заклучение

Все още са обект на дебат някои въпроси относно етиопатогенезата, лечението и проследяването на пациентите със субклиничен синдром на Кушинг. Налага се становището, че това състояние би следвало да се възприема като отделна нозологична единица, а не като етап от развитието на класическия синдром на Кушинг, тъй като повечето пациенти никога не прогресират до изявен хиперкортизолизъм. От друга страна, публикуваните в последните години данни за повишена сърдечно-съдова заболяемост и смъртност при нелекуваните болни със субклиничен хиперкортизолизъм изострят интереса към това заболяване и налагат активното му търсене не само сред пациентите с надбъбречни инциденталомии, но и сред групите със социално-значими заболявания като обезитет, артериална хипертония, захарен диабет тип 2 и остеопороза, често съпътстващи надбъбречните инциденталомии.

Съвременният диагностичен алгоритъм се базира на хормонални и образни изследвания, като особено значение се отдава на експресния блокаж с 1 мг Дексаметазон и изследването на разширен стероиден профил чрез LC-MS.

Лечебният подход трябва да бъде индивидуализиран и да се базира на резултатите от образната и лабораторна диагностика, на особеностите на отделния пациент (възраст, коморбидитет, сърдечно-съдов и оперативен риск). Не на последно място, лечението трябва да бъде съобразено и с желанието на пациента след като бъде информиран за предимствата и рисковете от двата основни лечебни метода – оперативен и консервативен.

1. Reincke M. Subclinical Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2000 Mar; 29(1):43-56.
2. Di Dalmazi G, Pasquali R, Beuschlein F, Reincke M. Subclinical hypercortisolism - a state, a syndrome, or a disease. *Eur J Endocrinol.* 2015;173M:M61-M71.
3. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol.* 2016 Aug; 175(2):G1-G34.
4. Vasilev V, Matrozoza J, Elenkova A, Zacharieva S. Clinical characteristics and follow-up of incidentally found adrenal tumours - Results from a single tertiary centre. *Cent Eur J Med.* 2014;9 (2):292-301.
5. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet.* 2006;367:1605-1617. 6.
6. Chiodini I. Clinical review: diagnosis and treatment of subclinical hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96:1223-1236.
7. Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I. AME position statement on adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol.* 2011;164:851- 870.
8. Debono M, Prema A, Hughes TJ, Bull M, Ross RJ, Newell-Price J. Visceral fat accumulation and postdexamethasone serum cortisol levels in patients with adrenal incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(6):2383-91.
9. Di Dalmazi G, Vicennati V, Garelli S, Casadio E, Rinaldi E, Giampalma E, et al. Cardiovascular events and mortality in patients with adrenal incidentalomas that are either non-secreting or associated with intermediate phenotype or subclinical Cushing's syndrome: a 15-year retrospective study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(5):396-405.
10. Giordano CA, Guaraldi F, Berardelli R, Karamouzisl D, Angelo V, Marinazzo, E et al. Glucose metabolism in patients with subclinical Cushing's syndrome. *Endocrine.* 2012;41(3):415-23.
11. Costa DS, Conceição FL, Leite NC, Ferreira MT, Salles GF, Cardoso, CR. Prevalence of subclinical hypercortisolism in type 2 diabetic patients from the Rio de Janeiro Type 2 Diabetes Cohort Study. *J Diabetes Complications* 2016;30(6):1032-8.
12. Ognjanovic S, Macut D, Petakov M, Kovacevic V, Isailovic T, Antic, I et al. The Occurrence of Subclinical Hypercortisolism and Osteoporosis in Patients with Incidentally Discovered Unilateral and Bilateral Adrenal Tumors. *J Med Biochem.* 2016 Oct; 35(4): 401-409.
13. Tauchmanová L, Pivonello R, De Martino MC, Rusciano A, De Leo M, Ruosi C et al. Effects of sex steroids on bone in women with subclinical or overt endogenous hypercortisolism. *Eur J Endocrinol* 2007; 359:366.
14. Piaditis GP, Kaltsas GA, Antroulakis II, Gouli A, Makras P, Papadogiorgas D et al. High prevalence of autonomous cortisol and aldosterone secretion from adrenal adenomas. *Clin Endocrinol* 2009; 71:772-778.
15. Chiodini I, Morelli V. Subclinical hypercortisolism: how to deal with it? *Front Horm Res* 2016;46:28-38
16. Sakai Y, Yanase T, Hara T. Mechanism of abnormal production of adrenal androgens in patients with adrenocortical adenomas and carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78(1):36-40. 17. Yener S, Yilmaz H, Demir T. DHEAS for the prediction of subclinical Cushing's syndrome: perplexing or advantageous? *Endocrine* 2015;48(2):669-76.
18. Ceccato F, Barbot M, Albiger N. Daily salivary cortisol and cortisone rhythm in patients with adrenal incidentaloma. *Endocrine* 2017;1-10. <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1421-3>.
19. Vorokhobina N. Chromatography methods in Diagnostics of Cushing's syndrome. Presented at 16th Congress of European network for the study of adrenal tumors, November 16-17, 2017 (Paris, France) PO: 18.
20. Terzolo M, Bovio S, Reimondo G, Pia A, Osella G, Borretta G & Angeli A. Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentalomas. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2005 34 423-439.
21. Terzolo M, Osella G, Ali A, Borretta G, Cesario F, Paccotti P & Angeli A. Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentaloma. *Clinical Endocrinology* 1998 48 89-97.
22. Di Dalmazi G, Fanelli F, Mezzullo M. Steroid profiling by LC-MS/MS in nonsecreting and subclinical corti - secreting adrenocortical adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(9):3529-38.
23. Zavatta G, Di Dalmazi G. Recent Advances on Subclinical Hypercortisolism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018;47(2):375-383.
24. Reincke M, Nieke J, Krestin GP, Saeger W, Allolio B, Winkelmann W. Preclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentalomas comparison with adrenal Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75(3):826-32.
25. Lecoq A-L, Stratakis CA, Viengchareun S. Adrenal GIPR expression and chromosome 19q13 microduplications in GIP-dependent Cushing's syndrome. *JCI Insight* 2017;2(18) [pii:92184].
26. Assie G, Libe R, Espiard S. ARMC5 mutations in macronodular adrenalyhyperplasiawith Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 2013;369(22):2105-14.
27. Di Dalmazi G, Beuschlein F. PRKACA mutations in adrenal adenomas: genotype/ phenotype correlations. *Horm Metab Res* 2017;49(4):301-6.
28. Li LL, Zhao L, Dou JT, Yang GQ, Gu WJ, Lü ZH, et al. Surgery versus conservative management for subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentalomas. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2017 Oct 31;97(40):3152-3157.
29. Kotłowska A, Puzyn T, Sworzczak K, Stepnowski P, Szefer P. Metabolomic biomarkers in urine of Cushing's syndrome patients. *Int J Mol Sci* 2017;18(2):294.
30. Arlt W, Lang K, Sitch AJ. Steroid metabolome analysis reveals prevalent glucocorticoid excess in primary aldosteronism. *JCI Insight* 2017;2(8) [pii:93136].
31. Wang D, Ji ZG, Li HZ, Zhang YS. Adrenalectomy was recommended for patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal incidentaloma. *Cancer Biomark* 2018; 21(2):367-372.
32. Morelli V, Arosio M, Chiodini I. Cardiovascular mortality in patients with subclinical Cushing. *Ann Endocrinol (Paris).* 2018;79(3):149-152.
33. Debono M, Harrison RF, Chadarevian R, Gueroult C, Abitbol JL, Newell-Price J. Resetting the abnormal circadian cortisol rhythm in adrenal incidentaloma patients with mild autonomous cortisol secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102(9):3461-9.
34. Fleseriu M, Castinetti F. Updates on the role of adrenal steroidogenesis inhibitors in Cushing's syndrome: a focus on novel therapies. *Pituitary* 2016;19(6):643-53

Address for correspondence:

▲-р Теодора Каменова

гр. София 1431
ул. „Здраве“ №2
УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“
e-mail: tedikkamenova@gmail.bg

Dr Teodora Kamenova, MD

Sofia 1431
2, „Zdrave“ Str.
USHATE „Acad. Ivan Penchev
e-mail: tedikkamenova@gmail.bg

Синдроми на придобита резистентност към тиреоидните хормони и тъканен хипотиреоидизъм: причини и клиничко-терапевтични предизвикателства

Лозанов, Боян Ст.,

Клиника по вътрешни болести, Аджикадем Сити Клиник, Токуда болница София

Syndromes of Acquired Resistance to Thyroid Hormones and Tissue Hypothyroidism: Reasons and Clinical-Therapeutic Challenges

Losanov, Bojan St.,

Clinic of Internal Medicine, AcibademCity Clinic, Tokuda Hospital Sofia

Резюме

Биологичната активност на тиреоидните хормони (ТХ) на тъканно ниво се определя от два важни процеса:

1) активността на дейодиназните системи, конвертиращи T_4 в биоактивен T_3 ;

2) трансмембраният транспорт на ТХ в прицелните клетки, зависещ от експресията на специфични за отделните периферни тъкани транспортери (MCT-8, MCT-10, OATP1C1). Намален FT_4 и FT_3 транспорт е доказан при широк спектър състояния – инсулинова резистентност, захарен диабет, затлъстяване, дислипидемии, хроничен и остър стрес, тежки инфекциозни и автоимунни заболявания, сепсис, сърдечна недостатъчност, нискокалорийни диети, гладуване, депресии и др. В повечето от тези случаи нивото на FT_3 в хипофизата остава незасегнато, тъй като тук участват различни трансмембранны транспортери, независими от калорийния статус и други фактори. При такива състояния серумният ТСХ може да остане в референтни граници, въпреки наличие на тъканен хипотиреоидизъм с различни клинични прояви. Тъй като FT_3 -транспортерите в периферните тъкани са енергийно независими от тези за FT_4 не е изненадващо, че субституцията с левотироксин при пациенти

Abstract

The biological activity of thyroid hormones (TH) at the tissue level is determined by two important processes:

1) the activity of T_4 -deiodinase systems converting T_4 to bioactive T_3 ;

2) the transmembrane transport of TH in the target cells depending on the expression of the tissue-specific peripheral transporters (MCT-8, MCT-10, OATP1C1). Decreased FT_4 and FT_3 transport has been demonstrated in a wide range of conditions -insulin resistance, diabetes, obesity, dyslipidemias, chronic and acute stress, severe infectious and autoimmune diseases, sepsis, heart failure, low calorie diets, starvation and depression, In most of these cases, the level of FT_3 in the pituitary remains unaffected as different transmembrane transporters are involved which are independent of the caloric status and other factors. In such conditions the serum TSH may remain within the reference range despite the presence of tissue hypothyroidism with various clinical manifestations. Since FT_3 transporters in peripheral tissues are more energy-independent than FT_4 ones it is not surprising that substitution with levothyroxine in hypothyroidism patients in many cases appears

с хипотиреоидизъм в редица случаи е неадекватна, докато тази с T_3 е ефективна, а в някои случаи животоспасяваща (Sick syndrome).

Важен лабораторен критерий за тъканен хипотиреоидизъм е серумният „обратен T_3 “ (съотношение $FT_3/rT_3 < 0,2$), както и SHBG (ниски стойности). При оксидативен стрес и гладуване съществена роля имат дейодиназите. Тяхната активност може да бъде снижена поради изчерпване, вследствие свързването им със свободни радикали и/или селенов дефицит. Прилагане на селен в такива случаи е оправдано.

Ключови думи:

тъканен хипотиреоидизъм, обратен T_3 , съотношение FT_3/rT_3 , MCT8, MCT10, дейодинази, трансмембранен T_4/T_3 -транспорт, комбинирано лечение T_4+T_3

inadequate whereas T_3 is effective and in some cases life-saving (Sick syndrome).

An important laboratory criterion for tissue hypothyroidism is serum „reverse T_3 “ (T_3 / rT_3 ratio $< 0,2$) as well as SHBG (low values). With oxidative stress and starvation deiodinases are essential. Their activity can be reduced due to depletion due to their binding to free radicals and/or selenium deficiency. Application of Selenium in such cases is justified.

Key words:

Tissue hypothyroidism, Reverse T_3 , FT_3/rT_3 ratio, MCT8, MCT10, Deiodinases, Transmembrane T_4/T_3 -transport, combined therapy ($T_4 + T_3$)

Въведение

През последните години бе постигнат съществен напредък относно изясняване локалния контрол на тиреоидната активност на молекулярно-клетъчно ниво, определящ метаболитните и функционалните ефекти на тиреоидните хормони (ТХ) в различните тъкани и системи. Доказа се, че тяхната биологична активност се определя от два важни процеса:

1) активността на вътреклетъчните дейодиназните системи, конвертиращи тироксина (T_4) в биоактивен трийодтиронин (T_3), респективно в неактивен „обратен T_3 “ (rT_3 , „reverse“ T_3);

2) трансмембрания транспорт на ТХ в прицелните клетки, който зависи от експресията на специфични за отделните периферни тъкани и хипофизата белтъчни молекули – транспортери.

Различни физиологични и патологични състояния могат да повлияят тези процеси, обуславяйки тъканен интрацелуларен хипотиреоидизъм, при който серумните нива на TSH, FT_4 и FT_3 остават в референтни граници. В тези случаи може да говорим за придобита резистентност към тиреоидните хормони, различна от тази при вродени дефекти – мутации на тиреоидните рецептори („Синдром на Рефетов“). По правило, придобитата резистентност е преходна и зависи от продължителността на въздействието и тежестта на причинните фактори.

Роля на клетъчните дейодинази

В периферните тъкани дейодиназните системи осъществяват вътреклетъчния контрол на тиреоидната активност като активират и деактивират биологично неактивния T_4 в активна и неактивна форми (T_3 , rT_3), които се конкурират за едно и също залавно място на тиреоидните рецептори в клетъчното ядро. В този процес участват два типа тъканни дейодинази: D_1 (конвертираща T_4 до активен хормон, T_3) и D_3 , която конвертира T_4 до „обратен“ T_3 (rT_3). Същите са в конкурентни взаимоотношения, като при различни условия имат нееднаква активност, модулирайки крайния биологичен ефект. Доказани са полови различия между активността на двата типа дейодинази. Активността на $D1$ е по-ниска в женския пол спрямо мъжкия, което определя по-висока честота на тъканния хипотиреоидизъм при жените спрямо тази при мъже (1).

В хипофизата липсва значима D_1 и D_3 -активност. Тук основен регулатор на T_4 – конверсията е дейодиназа тип 2 (D_2), която е 1000 пъти по-активна в сравнение с $D1$ и не се потиска значимо от токсини и медикаменти (2,3). Доказано е, че в хипофизата 80-90% от T_4 се конвертират в T_3 , докато в периферните тъкани T_4 -конверсията е 30-50% вследствие компетативното действие на D_1 и D_3 (4). Ето защо, интрапитуитарното ниво на T_3 не винаги корелира с това на T_3 в

периферните тъкани. Същото може да остане високо и да обуслови нормална ТСХ секреция, въпреки наличието на интрацелуларен хипотиреоидизъм в периферните тъкани.

По тези причини серумното ниво на ТСХ не е абсолютен и сигурен критерий за диагноза на хипотиреоидизма и е в зависимост от въздействието на едни или други фактори и заболявания, повлияващи по различен начин трите типа дейодинази (5). Това е доказано за захарен диабет, инсулинова резистентност, затлъстяване, лептинова резистентност, гладуване, автоимунни и инфекциозни процеси, психо-емоционален стрес, депресия и други (Фиг. 1).

Дейодиназите (D_1 , D_2 , D_3) са високомолекулярни селенопротеини. При селенов дефицит тяхното генериране и активност могат да бъдат променени с последващи негативни ефекти върху тиреоидната хормонална активност на различни нива – на централно (щитовидната жлеза) и в периферните тъкани. Трябва да се има предвид, че селенът е активен ко-фактор на няколко глутатион-пероксидазни системи, които оказват мощно антиоксидантно действие чрез редуциране на пероксида (H_2O_2) в щитовидната жлеза и периферните тъкани (6,7). При селенов дефицит нарастват интерцелуларния H_2O_2 и пероксидазата, потиска се имунният толеранс чрез директен ефект върху Т-клетъчните субпопулации, стимулира се антияло-продукцията (анти ТРО-антитела), както и апоптозата в щитовидната жлеза и други органи (8,9). Клетъчният хипотиреоидизъм задълбочава тези процеси. Същото се наблюдава при остри и хронични инфекциозно-токсични заболявания, които редуцират селеновиите депа и оказват индиректно влияние върху дейодиназната активност с развитие на интрацелуларен хипотиреоидизъм.

Трансмембранен клетъчен транспорт на тиреоидните хормони

До неотдавна се приемаше, че скоростта и степенята на проникване на ТХ в клетките се осъществява чрез проста дифузия и зависи от градиента на концентрация на свободните хормони в серума, определящ интрацелуларното ниво на T_4 и T_3 . По-новите данни не потвърдиха този хипотетичен „дифузионен“ механизъм и доказаха, че транспортирането на T_4 и T_3 през клетъчната мембрана в цитоплазмата представлява активен процес. Същият се осъществява от специфични белтъчни молекули – транспортери, които са енергийно зависими. Напоследък бяха идентифицирани три относително специфични ТХ – транспортери: *monocarboxylate transporter 8*

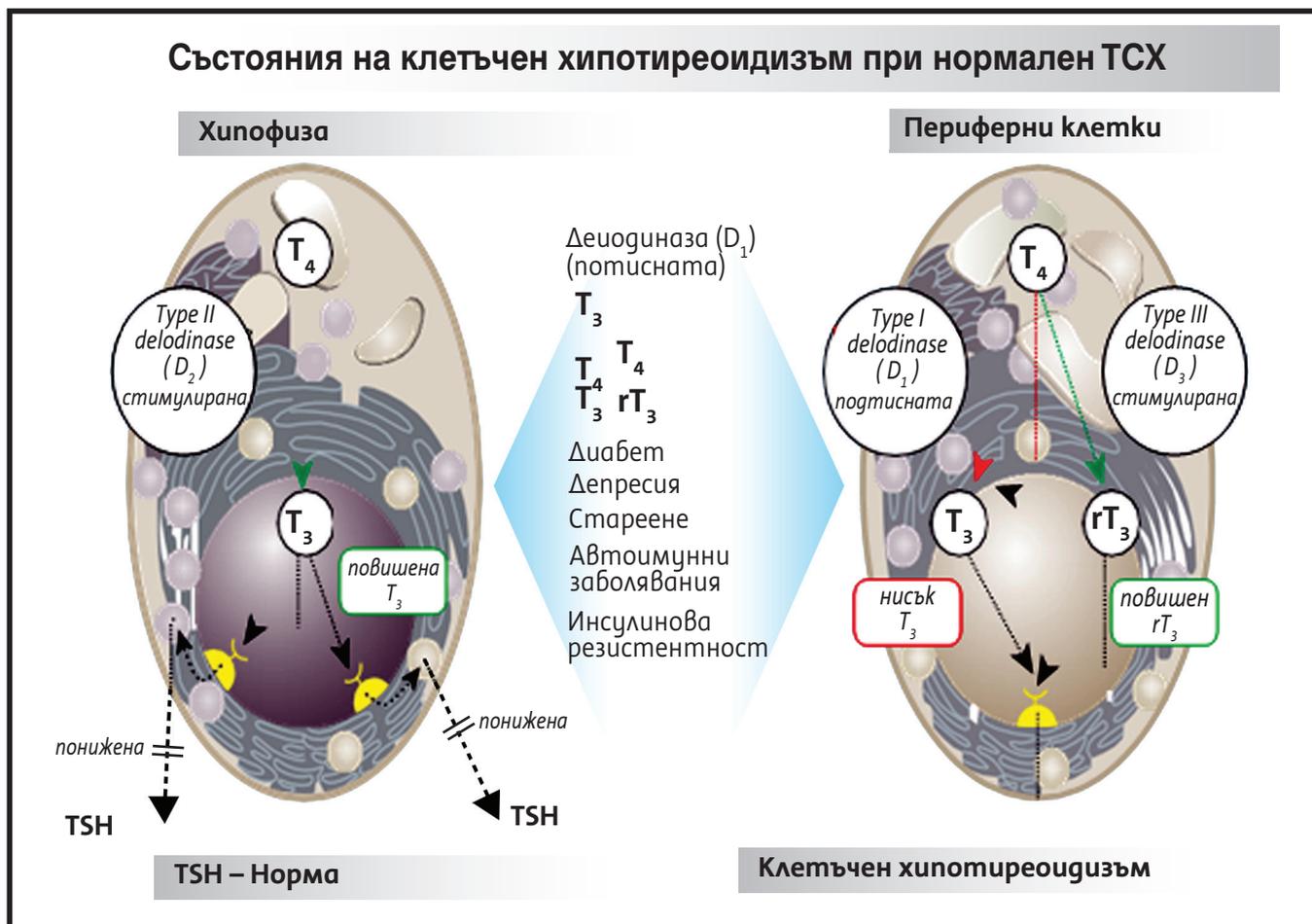
(*MCT8*), *monocarboxylate transporter 10* (*MCT10*) и *organic anion transporting polypeptide 1 C1* (*OATP1C1*).

Първите два – *MCT8* и *MCT10*, принадлежат към семейството на монокарбоксилатния транспортер, чиято структура съдържа 12 трансмембрани домейна-примки (Фиг. 2). Изследвания върху клетки на бозайници, трансфектирани с човешка *MCT8* или *MCT10*-ДНК показват, че и двата транспортера ефективно участват в трансмембрания транспорт на ТХ, при което високоафинетният цитоплазмен ТХ-свързващ протеин *mucrySTALLIN* (*CRYM*) увеличава 10-кратно вътреклетъчното им натрупване. Тези и други открития установиха, че *MCT8* и *MCT10* осъществяват както клетъчното поглъщане, така и ефлукса на T_4 и T_3 с тази особеност, че *MCT8* транспортира T_3 по-добре отколкото T_4 в сравнение с *MCT10*. *MCT8* се експресира в много тъкани, включително в човешки черен дроб, бъбрек, сърце, мозък, плацента, надбъбречна жлеза, скелетен мускул и щитовидната жлеза. *MCT10* също показва широко разпределение в тъканите, с особено висока експресия в човешки скелетен мускул, черва, бъбреци и панкреас. Третият транспортер *OATP1C1* е член на транспортиращото органично анионно полипептидно семейство, което показва предпочитание към T_4 спрямо T_3 и се експресира почти изключително в мозъка. В човешкия мозък *OATP1C1* е най-изразен в астроцитите, където улеснява навлизането на T_4 и конверсията му в T_3 (10-14).

Транспортът на T_4 е много по-силно енергийно зависим в сравнение с този на T_3 , ето защо дори невисоко потискане на вътреклетъчните енергийни и метаболитни процеси може да има за резултат рязко намаление на T_4 -трансмембрания транспорт. Рязкото ограничаване на калорийния прием и гладуването могат да потиснат трансмембрания транспорт на T_4 над 50%, а този на T_3 – над 25%. Това рязко потиска тъканния метаболитизъм и енергопродукция, компрометирайки ефекта на прилаганите твърде рестриктивни диети.

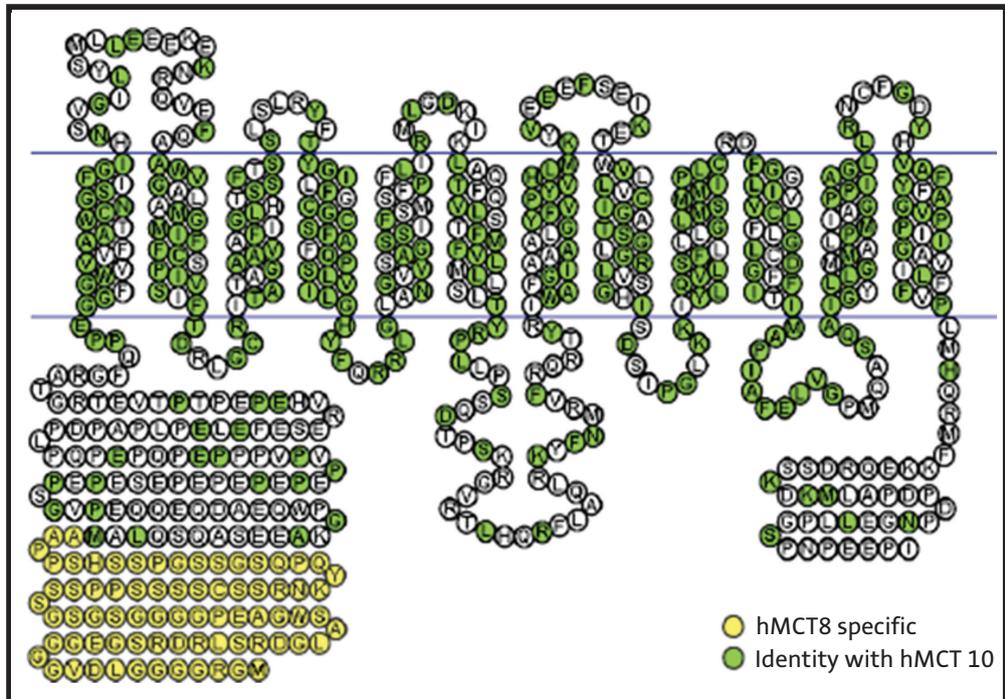
Многобройни проучвания през последните години доказаха, че всички състояния, свързани с намалена енергопродукция вследствие митохондриална дисфункция водят до редуциран трансмембранен транспорт на ТХ в периферните клетки и до интрацелуларен тъканен хипотиреоидизъм при нормални стойности на ТХ в циркулацията. Тук се включват случаите с инсулинова резистентност, захарен диабет и затлъстяване, депресии и биполарни разстройства, синдром на хроничната умора, фибромиялгия, хронични инфекции, тежки постоперативни състояния и травми, сърдечно-съдови заболявания, дислипидемии, обострени автоимунни процеси. Подобен

Фигура 1. Състояния на клетъчен хипотиреоидизъм при нормален ТСХ /Holtorf Kent, 201

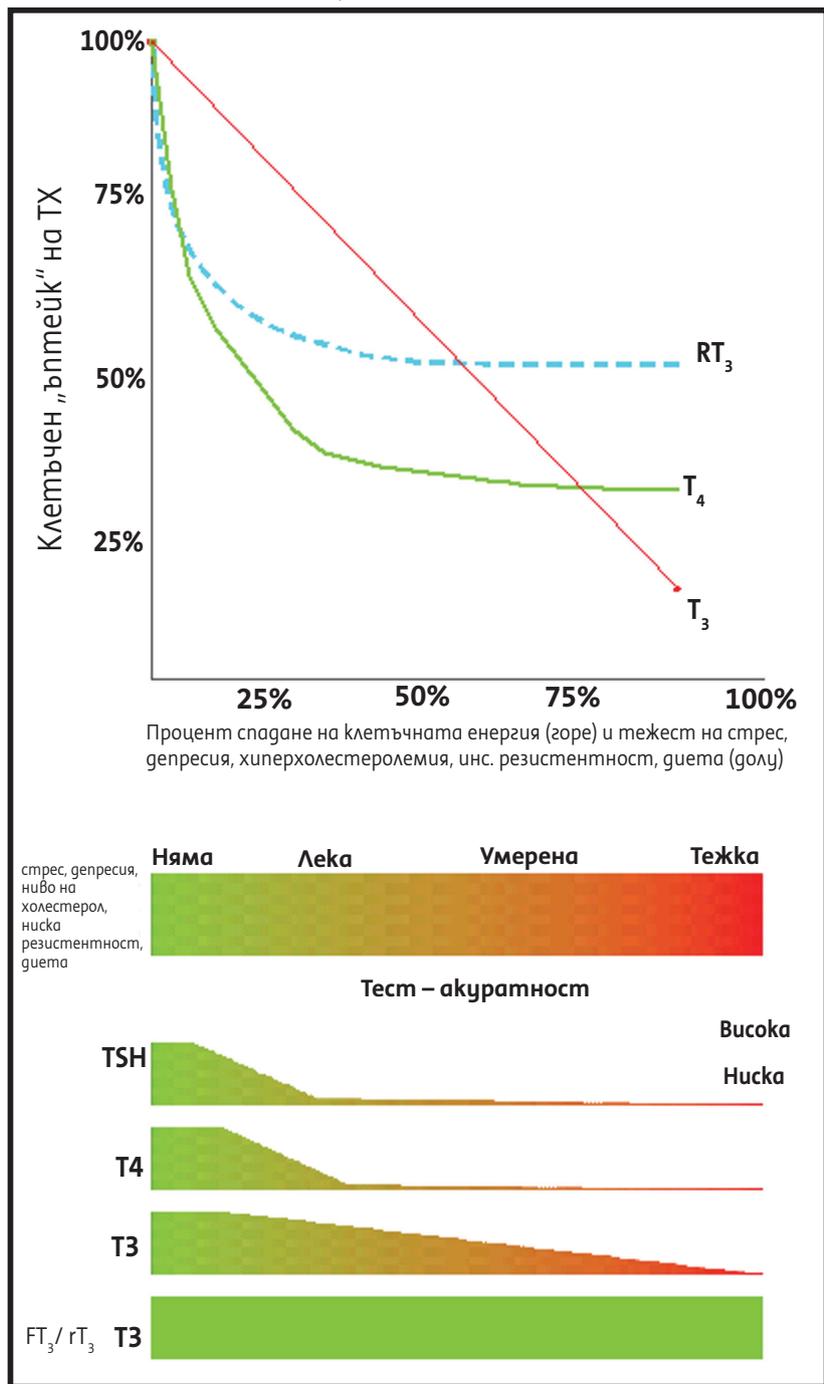


Фигура 2.

Структура на монокарбоксилатните T₃/T₄ транспортери MCT8 и MCT10 (Theo J. Vissard, Cellular Uptake of Thyroid Hormones, 2016, Endotext



Фигура 2. Транспорт на ТХ според енергопродукцията. Защо тестването на TSH е неточно, а свободното съотношение T3 / rT3 е най-добрият маркер за интрацелуларния транспорт на T3 и T4? (Holtorf Kent. Thyroid Hormone Transport into Cellular Tissue. J. Restor. Medicine, 2014)



ефект оказва хроничният емоционален и физиологичен стрес, при който интрацелуларните нива на ТХ могат да се редуцират до 79% без съответно повишение нивото на ТСХ в серума (Фиг. 3). При изброените случаи ТСХ и T₄ в серума не корелират с вътреклетъчните нива на T₃, но е налице сигнификантна корелация

с rT₃ (20-22). Установено е, че повишените серумни нива на rT₃ се дължат предимно на намален транспорт в клетката, а не на повишена конверсия на T₄ към rT₃. Тъй като rT₃ и T₄ транспортерите са еднакво зависими от енергията, високият серумен rT₃ се явява отличен маркер за идентифициране на намалени клетъчни T₄ и T₃ нива, които нормално не биха били открити чрез ТСХ или серумни T₄ и T₃ тестове. Всяко повишение (високо или високо нормално) на rT₃ като индикатор за тъканен хипотиреоидизъм предполага, че заместването само на T₄ не би могло да бъде оптимално в терапията при тези случаи.

Доказано е, че T₄ и T₃-транспортерите в хипофизата се различават съществено от тези в периферните тъкани и са енергийно независими (15-18). Поради това транспортът на ТХ в хипофизните клетки не се влияе от изброените по-горе състояния и дори би могъл да бъде акцелериран, въпреки наличие на тъканен хипотиреоидизъм. Същото се отнася за различни фактори на околната среда, включително токсични субстанции и медикаменти (бензодиазепинови препарати – диазепам, лоразепам, ксанакс и др.) – примери, които показват, че дадено химическо съединение може да инхибира транспорта на T₃ в периферните клетки без да има ефект върху транспортирането на T₃ в хипофизата и секрецията на ТСХ.

Диагноза на тъканния хипотиреоидизъм

Тъканен хипотиреоидизъм се подозира при пациенти с дискретни хипотиреоидни прояви – забавен метаболизъм, хронична умора, забавени психо-моторни реакции, психологични проблеми, тенденция към ниска телесна температура, увеличение на теглото или нарушени в показателите на мастната обмяна при липса на други заболявания или външни фактори. Такива се наблюдават в около 5-10% от лицата с

доказан хипотиреоидизъм, провеждащи заместителна хормонална терапия с левотироксин (L-T₄), въпреки нормалните хормонални тестове.

Като основен лабораторен критерий за диагнозата на тъканния хипотиреоидизъм се приема съотношението FT₃ към rT₃. Използването на съотношението FT₃/rT₃ не страда от неточностите на стандартните тестове и най-тясно корелира с клетъчните нива на щитовидната жлеза.

При референтни стойности на FT₃ 2,3–4,2 pg/mL и на rT₃ 8–25 pg/dL нормалното съотношение (ratio) винаги е над 0,2 (19). По-ниски стойности говорят за субнормални нива на ТХ в клетките на периферните тъкани и поставят на обсъждане въпроса за заместително лечение с Т₃. Има се предвид много по-силната инхибиция на Т₄-трансмембрания транспорт в сравнение с този на Т₃, който е значително по-слабо енергийно зависим. Значение има и влиянието на различни екзогенни фактори върху активността на дейодинази D₁ и D₃.

Докато нормалният серумен ТСХ не може да се използва като надежден индикатор за глобалния ефект на тиреоидните хормони, дори и минимално повишеният ТСХ (над 2 mU/L) е индиректен индикатор за субнормално интрацелуларно ниво на Т₃ в периферните тъкани, като се има предвид, че нивото на Т₃ в хипофизата е значимо по-високо отколкото в периферията (23, 24).

Допълнителен критерий за тъканен хипотиреоидизъм е серумното ниво на секс-хормон свързващия глобулин (SHBG), който се синтезира в черния дроб под влияние на Т₃ и естрогените. SHBG обикновено е нисък при хора със затлъстяване, захарен диабет и инсулинова резистентност поради намаления транспорт на тиреоидни хормони в клетките. При жени с адекватни естрогенови нива SHBG е над 70 pmol/L, а при мъже – над 25 pmol/L. При тези условия ниският SHBG е показател за тъканен хипотиреоидизъм (25,26).

Терапевтични подходи при тъканния хипотиреоидизъм

При тъканен интрацелуларен хипотиреоидизъм конвенционалната терапия на хипотиреоидизма с левотироксин (L-T₄) е неефективна и предполага прилагане на активната форма на хормона – L-T₃, чийто трансмембрания транспорт е много по-бърз, по-слабо зависим от енергийните процеси в клетките, както и от активността на дейодиназите. При пациенти с хипотиреоидизъм по преценка може да се провежда комбинирана терапия (27), като в тези случаи съотношенията на дозите Т₄:Т₃ най-често варират от 5 до 10–13 mcg. Предвид краткия живот на Т₃ се препоръчва да бъдат използвани отделни L-T₄ и L-T₃ таблетки, като дневната доза Т₃ се разделя на 2 приема през 12 часа (28). По публикувани през 2018 г. данни, около 1/3 от лекарите в САЩ предписват комбинирана заместителна терапия с Т₄ +Т₃ при хипотиреоидизъм (29).

Монотерапия с Т₃ е уместна при лица с наднормено тегло и затлъстяване в невисока доза (до 12,5 mcg/24 ч.) с цел повишаване интрацелуларния инфлукс на Т₃ и подобряване на метаболизма в адипоцитите и хепатоцитите (30,31). В тези случаи рязката редукция на калоража и продължителният диетичен режим сами по себе си водят до намален клетъчен метаболизъм и тъканен хипотиреоидизъм, което може да компрометира частично ефекта от провежданото лечение. Необходимо е динамично проследяване и оценка на клиничните и лабораторните показатели при всеки пациент, включително за странични ефекти.

Бъдещите проучвания и клинични наблюдения в по-широк мащаб биха прецизирали индикациите и терапевтичните подходи при тъканния хипотиреоидизъм.

References

1. Harris AR, Vagenakis AG, Braverman LE. Sex-related differences in outer ring monodeiodination of thyroxine and 3,3',5'-triiodothyronine by rat liver homogenates. *Endocrinology* 1979; 104: 645–652.
2. Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, Berry MJ, Larsen PR. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. *Endocrine Rev* 2002; 23(1): 38–89.
3. Campos-Barros A, Hoell T, Musa A, Sampaolo S, Stoltenberg G, Pinna G, Eravci M, et al. Phenolic and tyrosyl ring iodothyronine deiodination and thyroid hormone concentrations in the human central nervous system. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2179–2185.
4. Kaplan MM. The role of thyroid hormone deiodination in the regulation of hypothalamo-pituitary function progress in neuroendocrinology. *Neuroendocrinology* 1984; 38: 254–260.
5. Holtarf K. Peripheral Hormone Conversion and Its Impact on TSH and Metabolic Activity. *J Restor Medicine* 2014; 3: 30–44.
6. Ventura M, Melo M, Carrilho F. Selenium and Thyroid Disease: From Pathophysiology to Treatment. *Intern J Endocrinol* 2017; 1: 1–9.
7. Rayman MP. Selenium and human health. *Lancet* 2012; 379 (9822): 1256–1268.
8. Schomburg L. Selenium, selenoproteins and the thyroid gland: interactions in health and disease. *Nature Reviews Endocrinology* 2012; 8 (3): 160–171.
9. Dentice M, Marsili A, Zavadski A-M, Larsen R, Salvati D. The deiodinases and the control of intracellular thyroid hormone during cellular differentiation. *Bioch Biophys Acta (BBI)* 2013; 1830 (7): 3937–3945.

10. Hennemann G, Docter R, Friesema EC, de Jong M, Krenning EP, Visser TJ, et al. Plasma membrane transport of thyroid hormones and its role in thyroid hormone metabolism and bioavailability. *Endocrine Rev* 2001; 22(4): 451–476.
11. Pizzagalli F, Hagenbuch B, Stieger B, Klenk U, Folkers G, Meier PJ. Identification of a novel human organic anion transporting polypeptide as a high affinity thyroxine transporter. *Mol Endocrinol* 2002; 16: 2283–2296.
12. Bernal J. Thyroid hormones in brain development and function. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. *Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-2015 Sep 2.*
13. Friesema EC, Jansen J, Jachtenberg JW, Visser WE, Kester MH, Visser TJ. Effective cellular uptake and efflux of thyroid hormone by human monocarboxylate transporter 10. *Mol Endocrinol* 2008; 22: 1357–1369.
14. Friesema EC, Ganguly S, Abdalla A, Manning Fox JE, Halestrap AP, Visser TJ. Identification of monocarboxylate transporter 8 as a specific thyroid hormone transporter. *J Biol Chem* 2003; 278: 40128–40135.
15. Everts ME, Docter R, Moerings EP, van Koetsveld PM, Visser TJ, De Jong M, et al. Uptake of thyroxine in cultured anterior pituitary cell of rats. *Endocrinology* 1994; 134: 2490–2497.
16. Kaptein EM, Robinson WJ, Grieb DA, Nicoloff JT. Peripheral serum thyroxine, triiodothyronine, and reverse triiodothyronine in the low thyroxine state of acute nonthyroidal illness. A noncompartmental analysis. *J Clin Invest* 1982; 69: 526–535.
17. Abdul-Ghani MA, Jani R, Chavez A, Molina-Carrion M, Tripathy D, Defronzo RA. Mitochondrial reactive oxygen species generation in obese non-diabetic and type 2 diabetic participants. *Diabetologia* 2009; 52(4): 574–582.
18. Verga SB, Donatelli M, Orio L, Mattina A, et al. A low reported energy intake is associated with metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest* 2009; 32: 538–541.
19. Holtorf K. Thyroid Hormone Transport into Cellular Tissue. *J Restor Medicine* 2014; 3: 52–68.
20. Alevizaki M, Mantzou E, Cimponeriu AT, Alevizaki CC, Koutras DA. TSH may not be a good marker for adequate thyroid hormone replacement therapy. *Wien Klin Wochenschr* 2005; 117/18: 636–640.
21. Zulewski H, Muller B, Exer P, Miserez AR, Staub JJ. Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score: evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controls. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(3): 771–776.
22. Everts ME, De Jong M, Lim CF, Docter R, Krenning EP, Visser TJ, et al. Different regulation of thyroid hormone transport in liver and pituitary: its possible role in the maintenance of low T3 production during nonthyroidal illness and fasting in man. *Thyroid* 1996; 6(4): 359–368.
23. Hennemann G, Everts ME, de Jong M, Lim CF, Krenning EP, Docter R. The significance of plasma membrane transport in the bio-availability of thyroid hormone. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 48: 1–8.
24. Hennemann G, Krenning EP. The kinetics of thyroid hormone transporters and their role in non-thyroidal illness and starvation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007; 21(2): 323–338.
25. Lecomte P, Lecureuil N, Lecureuil M, Salazar CO, Valat C. Age modulates effects of thyroid dysfunction on sex hormone binding globulin (SHBG) levels. *Exp Clin Endocrinol* 1995; 103: 339–342.
26. Sarne DH, Refetoff S, Rosenfield RL, Farriaux JP. Sex hormone-binding globulin in the diagnosis of peripheral tissue resistance to thyroid hormone: the value of changes after short term triiodothyronine administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66(4): 740–746.
27. Wiersinga WM. Therapy of endocrine disease: T4 + T3 combination therapy: is there a true effect? *Eur J Endocrinol* 2017; 177(6): R287–R296.
28. Appelhof BC, Fliers E, Wekking EM, Schene AH, Huyser J, Tijssen JG, et al. Combined therapy with levothyroxine and liothyronine in two ratios, compared with levothyroxine monotherapy in primary hypothyroidism: a double-blind, randomized, controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2666–2674.
29. Melville ND. US Docs More Likely to Prescribe T3/T4 Combo Tx for Hypothyroid. *Medscape medical news; December 18, 2014: www.medscape.com/viewarticle/907416.*
30. Sanjay K, Khandelwal SK. Why our hypothyroid patients unhappy? Is tissue hypothyroidism the answer? *Indian Endocrinol Metab* 2011; Suppl 2: S95–S98.
31. Naik V. Using T3 For Treatment of Hypothyroidism – What the Evidence Say? *J Endocrinol Thyroid Res* 2017; 2 (2): 1–4.

Address for correspondence:

- Проф. д-р Боян Лозанов, д.м.н.
- Аджигадем Сити Клиник Токуда болница
- Бул. „Н. Вапцаров“ 51-б
- 1407 - София
- Prof. Bojan Lozanov, D.M., D.Med. Sci
- Acibadem City Clinic Tokuda Hospital
- 51-b „N. Vaptsarov“ Blv.
- 1407 - Sofia

Нови показатели за оценка на инсулинова резистентност и сърдечно-съдов риск

Михалева, Ивелина Д., Андреева-Гатева, Павлина А.

Категора по Фармакология и Токсикология, Медицински факултет, Медицински университет, София

New Indices for Estimation of Insulin Resistance and Cardiovascular Risk

Mihaleva, Ivelina D., Andreeva-Gateva, Pavlina A.

Department of Pharmacology and Toxicology, Medical Faculty, Medical University of Sofia

Резюме

Инсулиновата резистентност и сърдечно-съдовите заболявания, както и рисковите фактори, които водят до тяхното развитие, като атеросклеротични изменения, дислипидемия, затлъстяване са основни компоненти на метаболитния синдром. Съществуват редица начини и методи за определяне на инсулиновата чувствителност, които и до момента намират широко приложение в епидемиологични проучвания и в клиничната практика. Повечето от тях обаче не отразяват индивидуалните метаболитни нарушения. В тази връзка в практиката навлизат нови показатели, които оценяват инсулиновата резистентност и сърдечно-съдовия риск като използват лесно достъпни антропометрични и функционални параметри. Благодарение на тях се получава по-голяма информация за метаболитните нарушения в дадения пациент и може своевременно и насочено да се започне необходимата терапия или да се вземат мерки за превенция при установяване на риск.

Ключови думи:

инсулинова резистентност, сърдечно-съдов риск, затлъстяване, дислипидемия

Abstract

Insulin resistance and cardiovascular diseases as well as the risk factors that lead to their occurrence like atherosclerotic changes, dyslipidemia, obesity, are the main components of metabolic syndrome. Different methods for insulin sensitivity estimation exist which are widely used in epidemiological studies and in clinical practice. However, most of them do not reflect the metabolic disturbances of an individual. That is why new indices emerge in practice that estimate insulin resistance and cardiovascular risk using easily accessible anthropometric and functional parameters. As a result more information about the metabolic disturbances of a certain patient can be collected and specific therapy can be started, or action for prevention taken, if risk is established.

Key words:

insulin resistance, cardiovascular risk, obesity, dyslipidemia

Въведение

Инсулинът е основен анаболен хормон в човешкия организъм. Той регулира метаболизма на въглехидратите, протеините и мазнините като действията му са най-вече върху черния гроб, скелетните мускули и мастната тъкан. Глюкозната хомеостаза се осъществява чрез координиране на образуването на глюкоза в черния гроб чрез процесите на глюконеогенеза и гликогенолиза в периодите на гладуване с освобождаването на глюкоза в скелетните мускули чрез синтеза на гликоген и в по-малка степен в мастната тъкан по време на хранене (1). Инсулинът инхибира процеса на образуване на глюкоза в черния гроб и същевременно увеличава усвояването ѝ от скелетните мускули и мастната тъкан. Глюкозата се освобождава чрез глюкозния транспортер GLUT 2 в черния гроб, а чрез GLUT 4 се усвоява в мастната тъкан и мускулите. Биологичните действия на инсулина се осъществяват чрез свързването му с неговия инсулинов рецептор, разположен върху клетъчната мембрана. Рецепторът е съставен от екстрацелуларна част, за която инсулинът се свързва, и вътреклетъчна такава, която притежава тирозин-киназна активност. Свързването на инсулина с рецептора активира тирозин киназата, което води до автофосфорилиране на рецептора, и се последва от каскада от механизми.

Патогенеза на инсулиновата резистентност

Инсулиновата резистентност (ИР) се наблюдава при редица състояния като предиабет, захарен диабет (ЗД) тип 2, затлъстяване, дислипидемия, артериална хипертония, които от своя страна са компоненти на метаболитния синдром (2). Много фактори регулират инсулиновата чувствителност в таргетните тъкани като адипокини, плазмени липиди и циркулиращи хормони плюс техните сигнални пътища (3). От друга страна, при ЗД тип 2 се наблюдава и бета-клетъчна дисфункция, което води до нарушението в инсулиновата секреция. Установено е, че в условията на ИР се нарушава синтеза на гликоген в мускулите основно поради намалена транслокация на вътреклетъчната глюкоза (4). В мастната тъкан в норма инсулинът стимулира усвояването на глюкоза, потиска липолизата и така намалява притока на свободни мастни киселини (СМК) в кръвообращението. При ИР се увеличава притокът на СМК в черния гроб и се повишава образуването на липопротеини с много ниска

плътност (VLDL), а кетогенезата остава потисната поради компенсаторната хиперинсулинемия. От друга страна, тъй като активността на липопротеин липазата е инсулин-зависима и нарушена при ИР, периферното усвояване на триглицеридите (ТГ) от VLDL също е намалено. Тези механизми допринасят за наблюдаваната хипертриглицеридемия при ИР (5). Освен СМК, адипоцитите образуват множество цитокини, които имат системни ефекти върху инсулиновата чувствителност. Част от тях са интерлевкин 6 (IL-6), TNF α , инхибитор на пламиногенния активатор 1 (PAI-1), ангиотензиноген, лептин, които се свързват с повишена ИР, и адипонектин, който подобрява инсулиновата чувствителност. TNF α и IL-6 нарушават инсулиновото сигнализиране, липолизата и ендотелната функция (6). При ИР се наблюдава и нарушена транслокация на GLUT 4. При ИР в черния гроб се повишава глюконеогенезата, както при гладуване, с тази разлика, че компенсаторната хиперинсулинемия потиска образуването на sex hormone binding globulin (SHBG) и обуславя митогенните ефекти на инсулина. Поради повишения приток на ТГ към него се увеличава секрецията на VLDL (5). Синтезът на С-реактивен протеин, фибриноген и PAI-1 в черния гроб се индуцира от освободените от адипоцитите проинламаторни цитокини TNF α и IL-6. Инсулинът повишава и генната експресия на фактор VII (6).

Липидните нарушения, които съпътстват ИР, засягат цялостния липиден профил. Освен увеличаването на ТГ се наблюдава и намаляване на липопротеините с висока плътност (HDL), което от своя страна е независим рисков фактор за развитие на сърдечно-съдово заболяване (ССЗ). Малките плътни липопротеини с ниска плътност (small dense LDL) също са увеличени. Те са по-атерогенни поради повишена склонност към окисление и завишеното ниво на аполипипопротеин В (apoB) (7).

Затлъстяването е един от основните рискови фактори, които обуславят повишен сърдечно-съдов риск и развитие на ЗД тип 2, т.е. метаболитен синдром, и това се дължи и на ИР. Установено е обаче, че не всички хора с наднормено тегло и затлъстяване имат увеличен метаболитен и сърдечно-съдов риск и не всички слаби хора са метаболитно здрави (8). Поради тази причина се оформят две групи – *метаболитно нездрави с нормално тегло и метаболитно здрави със затлъстяване*. Първите най-често имат ИР, хиперинсулинемия, хипертриглицеридемия (9). Втората група обикновено са с висока инсулинова чувствителност и по-нисък риск от развитие на метаболитен синдром (8).

TyG index и производни показатели

Скорошни данни посочват, че индексът, включващ ТГ и кръвна захар на гладно – **TyG index** може да бъде използван като сурогатен маркер за оценка на ИР и метаболитен синдром (10).

Формулата е: $TyG = \ln [TГ \text{ на гладно (mg/dl)} \times \text{глюкоза на гладно (mg/dl)}] / 2$ (11).

Също така показателят предсказва в по-висока степен ИР в сравнение с HOMA-IR, оценени директно чрез хипергликемичен кламп метод (12), а и маркерите, които използва (ТГ и кръвна захар на гладно) са рутинно изследвани и по-достъпни. Съществуват различни данни за стойностите, обозначаващи ИР според TyG. Salazar et al. определят оптималния cut off за стойност на TyG index 4,49 с чувствителност 82,6% и специфичност 82,1% като се предлага cut off 4,5, за да бъдат класифицирани пациентите с ИР (13). Друго проучване на Guerrero-Romero et al., сравняващо показателя с еугликемичен хиперинсулинемичен кламп тест, дефинира най-добрата стойност на TyG за диагноза на ИР 4,68 с чувствителност 96,6% и специфичност 85% (11). В проучване сред юноши на Kang et al., целящо да установи предиктивната стойност на TyG и HOMA-IR за развитието на ИР, резултатите сочат, че двата показателя корелират добре помежду си и cut off за ИР при TyG е 8,18 (14).

Установено е, че TyG index има по-добра корелация с биомаркери, обуславящи сърдечно-съдов риск, нефропатия, ИР, гликиране на хемоглобин, атерогенна дислипидемия (15). TyG е независим рисков маркер за коронарна артериална болест (16), по-високите му стойности се асоциират с повишен риск от стенози на коронарните артерии при асимптоматични пациенти със ЗД тип 2 (17). Показателят може да е полезен за предсказване на риска от развитие на сърдечно-съдово заболяване (18). Той е по-ефективен за оценка на риска от развитие на неалкохолна чернодробна стеатозна болест, сравнен с ALAT (19). Nanteed et al. оценяват корелацията на TyG и производните му показатели TyG – BMI (произведението на TyG с индексът на телесна маса) и TyG – WC (TyG, умножен по обиколката на талията в см) с маркери за гликемичен контрол при пациенти със ЗД тип 2. Те показват позитивна сигнификантна връзка с HbA_{1c} и ИР. Установено е, че те са сигнификантно завишени при диабетици с лош гликемичен контрол. TyG index дава положителна връзка със сърдечно-съдовите рискови фактори HDL, non-HDL, общ холестерол, ИР (20). От своя страна TyG – BMI сам по себе си също е ефективен маркер за ранно установяване на ИР (21).

Navarro-Gonzalez et al. изследват потенциал-

ната роля на TyG като предиктор за развитието на ЗД тип 2 сред европейци с нормогликемия. Установява се прогресивно увеличаване на риска при хора с индекс над 8,31 (22). В друго проучване се сравнява TyG с кръвна захар на гладно (КЗГ) и ОГТТ като предиктор за развитие на ЗД сред първостепенни нормогликемични родственици на пациенти със ЗД тип 2. Резултатите разкриват, че показателят е предсказва развитието на ЗД сред високорискови пациенти, но КЗГ и в хода на ОГТТ имат по-силна предиктивна стойност (23). Друго изследване също определя КЗГ като по-силен предиктор за развитие на ЗД в сравнение с TyG, ТГ/HDL и HOMA – IR като TyG не превъзхожда HOMA – IR (24). От друга страна обаче TyG – WC представлява ефективен маркер за определяне на риск от предиабет и ЗД тип 2 у първостепенни родственици на диабетици (25).

Visceral Adiposity Index (VAI)

Висцералното затлъстяване се асоциира с повишена продукция на проинфламаторни цитокини, ИР и обуславя повишен риск от ЗД тип 2 и от развитие на сърдечно-съдово заболяване. **VAI** (индексът на висцерално затлъстяване) – представлява индикатор на функцията и разпределението на висцералната мастна тъкан, и на инсулиновата чувствителност, и силно корелира с кардиометаболитния риск. Той показва силна позитивна корелация с периферната глюкозна утилизация при еугликемична хиперинсулинемична кламп техника и независимо се свързва със сърдечно- и мозъчно-съдовите събития. Показателят е математически модел, полово-специфичен, базиран на прости антропометрични (BMI, WC – обиколка на талията, см) и функционални (ТГ – TG, mmol/l, HDL, mmol/l) параметри. Изчислява се по следния начин (26):

$VAI \text{ мъже} = (WC / (39,68 + (1,88 \times BMI))) \times (TG / 1,03) \times (1,31 / HDL)$

$VAI \text{ жени} = (WC / (36,58 + (1,89 \times BMI))) \times (TG / 0,81) \times (1,52 / HDL)$

Проспективно проучване проследява метаболитно здрави хора със затлъстяване (metabolically healthy obesity – MHO) и оценява превръщането им в метаболитно нездрави пациенти със затлъстяване (metabolically unhealthy obesity – MUO). По-високи стойности на VAI са установени при тези, които са станали MUO. Оптималната cut off стойност на индекса е 1,00 и той е с по-висока предиктивна стойност в сравнение с обиколката на талията (27). Оценена е връзката между някои антропометрични показатели (BMI, VAI, обиколка на талия и др.) и няколко адипоцитокини (висфатин, резистин, лептин,

адипонектин, грелин, адипсин, PAI-1, IL-6, TNF α и др.) при пациенти със ЗД тип 2 – VAI показва най-силна корелация с адипокините и сърдечно-съдовите серумни рискови маркери (28). Целта на проучване на Cardona-Alvarado et al. е да оцени връзката между VAI и различни метаболитни фенотипове и сърдечно-съдови рискови маркери при недиабетици. Изследвани са 183 души с нормално тегло или затлъстяване I степен. Резултатите сочат, че метаболитно нездравите пациенти с и без затлъстяване имат по-високи стойности на VAI в сравнение с метаболитно здравите с и ли без затлъстяване (29). В проучване върху пациенти с хепатит C вирусна инфекция (HCV) генотип 1 високите стойности на VAI и фиброзата независимо се свързват с умерена-тежка некроинфламаторна активност; по-високата VAI има директна корелация с вирусния товар (30).

Установено е, че показателят има връзка и с някои други ендокринни заболявания. При жени със синдром на поликистозни яйчници (PCOS) стойността на VAI расте заедно с честотата на ановулация, ИР и възпалението (31). При нелекувана акромегалия пациентите са с намалена подкожна мастна тъкан, но висцералната образува различни цитокини, които могат да доведат до нарушена функция на адипоцитите и ИР (32). При жени с активна акромегалия VAI силно се свързва с ИР, дисфункцията на мастната тъкан и кардиометаболитния риск, особено след менопаузата (33). В друго проучване показателят доказва корелация с активността на заболяването, обратна такава с нивата на адипонектин, инсулиновата чувствителност и секреция, и независимо се свързва с нивата на растежен хормон (34). При пациенти с пролактином две проучвания посочват, че лечението с каберголинсигнификантно намалява VAI и подобрява метаболитния профил и инсулиновата чувствителност (35, 36). Данни от проучване върху пациенти със синдром на Cushing сочат, че жените със заболяването имат значително по-висока стойност на VAI (като се има предвид, че и мъжете са имали по-високи стойности в сравнение с общата популация) в резултат от влиянието на повишените нива на кортизол върху висцералната мастна тъкан (37). Повишаването на показателя при жените в този случай потвърждава загубата на полово-специфичната сърдечно-съдова протекция при жените, когато развият увеличаване на висцералната мастна тъкан, както се наблюдава и при други ендокринни заболявания (33, 35). Важно е да се отбележи, че не се препоръчва употребата на VAI при морбидно затлъстяване, тежка хипертриглицеридемия и/или употребата на фибрати (38).

Lipid Accumulation Product (LAP)

Във формулата на **LAP** (*продукт на липидна акумулация*) се включват обиколката на талията и нивото на ТГ, които отразяват анатомични и физиологични промени, свързани със свръхнарупване на липиди. Изчислява се по следния начин (39):

LAP мъже = (талиа, см - 65) x ТГ, mmol/l

LAP жени = (талиа, см - 58) x ТГ, mmol/l

Стойностите на LAP корелират с риска от сърдечно-съдови заболявания, ЗД, ИР и метаболитен синдром, и той е по-силен предиктор от BMI за развитието им (39, 40). При жени с PCOS е ефективен показател с по-висока чувствителност и специфичност от обиколката на талията и BMI за определяне на риска от развитие на сърдечно-съдово заболяване (41). Резултатите от проспективно проучване показват, че LAP представлява независим рисков фактор за смърт от всякаква причина при пациенти с висок сърдечно-съдов риск като връзката е по-силно изразена при недиабетици, мъже под 50 годишна възраст и при жени (42). Установено е, че по-високи нива на LAP се свързват с нарушена глюкозна хомеостаза, ИР и повишени нива на ALAT (43), а също и с по-висок риск от развитието на артериална хипертония (44).

Atherogenic Index of Plasma (AIP)

Показателят **AIP** (*плазмен атерогенен индекс*) представлява силен маркер за определяне на риска от атеросклероза и коронарна артериална болест (45). Той отразява връзката между протективните и атерогенните липопротеини (46).

AIP се изчислява по формулата: $\log(\text{TG}/\text{HDL-C})$ (45).

Стойности под 0,11 се свързват с нисък риск от сърдечно-съдово заболяване, между 0,11 и 0,21 – умерен риск, и над 0,21 – висок риск (46). Той е по-висок при пациенти с остър коронарен синдром в сравнение с контроли (47). От друга страна, показателят силно и позитивно се свързва с повишен риск от затлъстяване (48). По този начин проследяването на AIP би могло да е полезно за превенцията му. Той също така е полезен индикатор и за пресказване на риска от сърдечно-съдови заболявания при пациенти със ЗД и диабет (49).

Заклучение

Съществуват различни методи за оценка на риска от развитие на инсулинова резистентност и сърдечно-съдови заболявания. Еуликемичната хиперинсулинемична кламп техника е златен стандарт за изследване на ИР. НОМА-IR е лесен и широко разпространен показател, използван в епидемиологични проучвания и в ежедневната практика. Някои антропометрични индекси като BMI, обиколка на талията също влизат в употре-

ба за изследване на ИР, но те не отразяват индивидуалните метаболитни нарушения. В тази връзка в практиката навлизат все по-широко различни показатели, които оценяват индивидуалните особености на пациента, липидните показатели, а също и разпределението и функционалната активност на висцералната мастна тъкан, която в най-голяма степен се асоциира с развитието на ИР и сърдечно-съдови заболявания, т.е. оформянето на метаболитен синдром.

References

1. **Czech MP.** Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature medicine* 2017; 23(7): 804-814.
2. **Sesti G.** Pathophysiology of insulin resistance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 20(4): 665-679.
3. **Succurro E, Marini MA, Frontoni S, Hribal ML, Andreozzi F, Lauro R, et al.** Insulin secretion in metabolically obese, but normal weight, and in metabolically healthy but obese individuals. *Obesity* 2008; 16(8): 1881-1886.
4. **Hunter SJ, Garvey WT.** Insulin action and insulin resistance: diseases involving defects in insulin receptors, signal transduction, and the glucose transport effector system. *Am J Med* 1998; 105(4): 331-345.
5. **Krauss RM, Siri PW.** Metabolic abnormalities: triglyceride and low-density lipoprotein. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004; 33(2): 405-415.
6. **Devaraj S, Rosenson RS, Jialal I.** Metabolic syndrome: an appraisal of the pro-inflammatory and procoagulant status. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004; 33(2): 431-453.
7. **Wilcox G.** Insulin and insulin resistance. *Clin Biochem Rev* 2005; 26(2): 19-39.
8. **Karelis AD, St-Pierre DH, Conus F, Rabasa-Lhoret R, Poehlman ET.** Metabolic and body composition factors in subgroups of obesity: what do we know? *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(6): 2569-2575.
9. **Conus F, Rabasa-Lhoret R, Peronnet F.** Characteristics of metabolically obese normal-weight (MONW) subjects. *Appl Physiol Nutr Metab* 2007; 32(1): 4-12.
10. **Simental-Mendia LE, Rodriguez-Moran M, Guerrero-Romero F.** The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. *Metab Syndr Relat Disord* 2008; 6(4): 299-304.
11. **Guerrero-Romero F, Simental-Mendia LE, Gonzalez-Ortiz M, Martinez-Abundis E, Ramos-Zavala MG, Hernandez-Gonzalez SO, et al.** The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. Comparison with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(7): 3347-3351.
12. **Vasques AC, Novaes FS, de Oliveira Mda S, Souza JR, Yamanaka A, Pareja JC, et al.** TyG index performs better than HOMA in a Brazilian population: a hyperglycemic clamp validated study. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 93(3): e98-e100.
13. **Salazar J, Bermudez V, Calvo M, Olivar LC, Luzardo E, Navarro C, et al.** Optimal cutoff for the evaluation of insulin resistance through triglyceride-glucose index: A cross-sectional study in a Venezuelan population. *F1000Research* 2017; 6: 1337.
14. **Kang B, Yang Y, Lee EY, Yang HK, Kim HS, Lim SY, et al.** Triglycerides/glucose index is a useful surrogate marker of insulin resistance among adolescents. *Int J Obes* 2017; 41(5): 789-792.
15. **Khan SH, Sobia F, Niazi NK, Manzoor SM, Fazal N, Ahmad F.** Metabolic clustering of risk factors: evaluation of Triglyceride-glucose index (TyG index) for evaluation of insulin resistance. *Diabetol Metab Syndr* 2018; 10: 74. doi:10.1186/s13098-018-0376-8.
16. **Won KB, Kim YS, Lee BK, Heo R, Han D, Lee JH, et al.** The relationship of insulin resistance estimated by triglyceride glucose index and coronary plaque characteristics. *Medicine* 2018; 97(21): e10726.
17. **Lee EY, Yang HK, Lee J, Kang B, Yang Y, Lee SH, et al.** Triglyceride glucose index, a marker of insulin resistance, is associated with coronary artery stenosis in asymptomatic subjects with type 2 diabetes. *Lipids Health Dis* 2016; 15(1): 155. doi: 10.1186/s12944-016-0324-2.
18. **Sanchez-Inigo L, Navarro-Gonzalez D, Fernandez-Montero A, Pastrana-Delgado J, Martinez JA.** The TyG index may predict the development of cardiovascular events. *Eur J Clin Invest* 2016; 46(2): 189-197.
19. **Zhang S, Du T, Zhang J, Lu H, Lin X, Xie J, et al.** The triglyceride and glucose index (TyG) is an effective biomarker to identify nonalcoholic fatty liver disease. *Lipids Health Dis* 2017; 16(1): 15.
20. **Hameed EK.** TyG index a promising biomarker for glycemic control in type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab Syndr* 2019; 13(1): 560-563.
21. **Er IK, Wu S, Chou HH, Hsu LA, Teng MS, Sun YC, et al.** Triglyceride Glucose-Body Mass Index Is a Simple and Clinically Useful Surrogate Marker for Insulin Resistance in Nondiabetic Individuals. *PLoS one* 2016; 11(3): e0149731.
22. **Navarro-Gonzalez D, Sanchez-Inigo L, Pastrana-Delgado J, Fernandez-Montero A, Martinez JA.** Triglyceride-glucose index (TyG index) in comparison with fasting plasma glucose improved diabetes prediction in patients with normal fasting glucose: The Vascular-Metabolic CUN cohort. *Prev med* 2016; 86: 99-105.
23. **Janghorbani M, Almasi SZ, Amini M.** The product of triglycerides and glucose in comparison with fasting plasma glucose did not improve diabetes prediction. *Acta Diabetol* 2015; 52(4): 781-788.
24. **Tohidi M, Baghbani-Oskouei A, Ahanchi NS, Azizi F, Hadaegh F.** Fasting plasma glucose is a stronger predictor of diabetes

than triglyceride-glucose index, triglycerides/high-density lipoprotein cholesterol, and homeostasis model assessment of insulin resistance: Tehran Lipid and Glucose Study. *Acta Diabetol* 2018; 55(10): 1067-1074.

25. **Zheng S, Shi S, Ren X, Han T, Li Y, Chen Y, et al.** Triglyceride glucose-waist circumference, a novel and effective predictor of diabetes in first-degree relatives of type 2 diabetes patients: cross-sectional and prospective cohort study. *J Transl Med* 2016; 14: 260. doi: 10.1186/s12967-016-1020-8.

26. **Amato MC, Giordano C, Galia M, Criscimanna A, Vitabile S, Midiri M, et al.** Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes care* 2010; 33(4): 920-922.

27. **Kang YM, Jung CH, Cho YK, Jang JE, Hwang JY, Kim EH, et al.** Visceral adiposity index predicts the conversion of metabolically healthy obesity to an unhealthy phenotype. *PLoS one* 2017; 12(6): e0179635.

28. **Amato MC, Pizzolanti G, Torregrossa V, Misiano G, Milano S, Giordano C.** Visceral adiposity index (VAI) is predictive of an altered adipokine profile in patients with type 2 diabetes. *PLoS one* 2014; 9(3): e91969.

29. **Cardona-Alvarado MI L-MG, Aguilar-Zavala H, Figueroa-Vega N, Perez-Luque E.** Relationship of visceral adiposity index with the metabolic phenotype and cardiovascular markers in non-diabetic subjects. *Health Sci J* 2018; 12(5): 1-8.

30. **Petta S, Amato M, Cabibi D, Camma C, Di Marco V, Giordano C, et al.** Visceral adiposity index is associated with histological findings and high viral load in patients with chronic hepatitis C due to genotype 1. *Hepatology* 2010; 52(5): 1543-1552.

31. **Androulakis, II, Kandaraki E, Christakou C, Karachalios A, Marinakis E, Paterakis T, et al.** Visceral adiposity index (VAI) is related to the severity of anovulation and other clinical features in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2014; 81(3): 426-431.

32. **Zhao YF, Feng DD, Chen C.** Contribution of adipocyte-derived factors to beta-cell dysfunction in diabetes. *Int J Biochem Cell Biol* 2006; 38(5-6): 804-819.

33. **Ciresi A, Amato MC, Pivonello R, Nazzari E, Grasso LF, Minuto F, et al.** The metabolic profile in active acromegaly is gender-specific. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(1): E51-9.

34. **Ciresi A, Amato MC, Pizzolanti G, Giordano Galluzzo C.** Visceral adiposity index is associated with insulin sensitivity and adipocytokine levels in newly diagnosed acromegalic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(8): 2907-2915.

35. **Ciresi A, Amato MC, Guarnotta V, Lo Castro F, Giordano C.** Higher doses of cabergoline further improve metabolic parameters in patients with prolactinoma regardless of the degree of reduction in prolactin levels. *Clin Endocrinol* 2013; 79(6): 845-852.

36. **Auriemma RS, Granieri L, Galdiero M, Simeoli C, Perone Y, Vitale P, et al.** Effect of cabergoline on metabolism in prolactinomas. *Neuroendocrinology* 2013; 98(4): 299-310.

37. **Giordano C, Guarnotta V, Pivonello R, Amato MC, Simeoli C, Ciresi A, et al.** Is diabetes in Cushing's syndrome only a consequence of hypercortisolism? *Eur J Endocrinol* 2014; 170(2): 311-319.

38. **Amato MC, Giordano C.** Clinical indications and proper use of Visceral Adiposity Index. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013; 23(8): e31-32.

39. **Kahn HS.** The „lipid accumulation product“ performs better than the body mass index for recognizing cardiovascular risk: a population-based comparison. *BMC Cardiovasc Disord* 2005; 5: 26. doi: 10.1186/1471-2261-5-26

40. **Kawamoto R, Tabara Y, Kohara K, Miki T, Kusunoki T, Takayama S, et al.** Relationships between lipid profiles and metabolic syndrome, insulin resistance and serum high molecular adiponectin in Japanese community-dwelling adults. *Lipids Health Dis* 2011; 10:79.

41. **Wiltgen D, Benedetto IG, Mastella LS, Spritzer PM.** Lipid accumulation product index: a reliable marker of cardiovascular risk in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2009; 24(7): 1726-1731.

42. **Ioachimescu AG, Brennan DM, Hoar BM, Hoogwerf BJ.** The lipid accumulation product and all-cause mortality in patients at high cardiovascular risk: a PreCIS database study. *Obesity* 2010; 18(9): 1836-1844.

43. **Oh JY, Sung YA, Lee HJ.** The lipid accumulation product as a useful index for identifying abnormal glucose regulation in young Korean women. *Diabet Med* 2013; 30(4): 436-442.

44. **Song J, Zhao Y, Nie S, Chen X, Wu X, Mi J.** The effect of lipid accumulation product and its interaction with other factors on hypertension risk in Chinese Han population: A cross-sectional study. *PLoS one* 2018; 13(6): e0198105.

45. **Nwagha UI, Ikekpeazu EJ, Ejezie FE, Neboh EE, Maduka IC.** Atherogenic index of plasma as useful predictor of cardiovascular risk among postmenopausal women in Enugu, Nigeria. *Afr Health Sci* 2010; 10(3): 248-252.

46. **Dobiasova M, Frohlich J, Sedova M, Cheung MC, Brown BG.** Cholesterol esterification and atherogenic index of plasma correlate with lipoprotein size and findings on coronary angiography. *J Lipid Res* 2011; 52(3): 566-571.

47. **Zhan Y, Xu T, Tan X.** Two parameters reflect lipid-driven inflammatory state in acute coronary syndrome: atherogenic index of plasma, neutrophil-lymphocyte ratio. *BMC Cardiovasc Disord* 2016; 16: 96.

48. **Zhu X, Yu L, Zhou H, Ma Q, Zhou X, Lei T, et al.** Atherogenic index of plasma is a novel and better biomarker associated with obesity: a population-based cross-sectional study in China. *Lipids Health Dis* 2018; 17(1): 37.

49. **Regmi P BB, Raut M, Khanal MP.** Atherogenic index of plasma for prediction of future cardiovascular disease in prediabetes and diabetes population. *Atherosclerosis* 2016; 252: e120.

Address for correspondence:

- **Д-р Ивелина Михалева**
- Катедра по Фармакология и Токсикология,
- Медицински факултет, Медицински уни-
- верситет, София,
- ул. Здраве 2, София 1431
- e-mail: ivelina_mbg@yahoo.com
- **Ivelina Mihaleva, MD**
- Department of Pharmacology and Toxicology,
- Medical Faculty, Medical University of Sofia,
- 2 Zdrave Str., 1431 Sofia
- e-mail: ivelina_mbg@yahoo.com

Редки причини за първична аменорея

Цветанова, Цветелина А.¹, Калева, Нарцис Н.^{1,2}, Грозданова, Лиляна И.³, Андонова, Силвия И.⁴, Линева, Александър И.³, Пехливанов, Благовест К.^{5,6}, Матев, Магдален Г.⁵, Димитрова, Диана Г.⁷

¹ Клиника по Детски и генетични заболявания, УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив

² Катедра по Педиатрия и медицинска генетика, МУ, Пловдив

³ Отделение по Медицинска генетика, УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив

⁴ Национална генетична лаборатория, Университетска АГ болница „Майчин дом“, София

⁵ УСБАЛАГ „Селена“, Пловдив

⁶ Катедра Акушерски грижи, ФОЗ, МУ, Пловдив

⁷ Отделение по образна диагностика, УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив

Резюме

Под първична аменорея се разбира липса на менархе до 15 годишна възраст при наличие на пубертетно развитие. При липса обаче на пубертетни признаци диагнозата се поставя още на 13 годишна възраст. Заг първичната аменорея често пъти стоят сериозни заболявания. Най-честата причина са гонадните дисгенезии в частност синдромът на Търнър. Около 10% от момичетата с Търнър синдром имат кариотип с Y хромозома, което променя терапевтичното поведение при тях. Наличието на Y хромозомен материал при стандартното цитогенетично изследване, в съчетание с интраабдоминално разположени гонади, независимо дали са функциониращи или не, повишава риска от развитие на гонадни тумори. Този риск е различен при различните заболявания, но при всички се препоръчва гонадектомия в различна възраст в зависимост от ендокринната роля на гонадите по време на пубертета.

Честа причина за първична аменорея е конституционално изоставане в растежа и пубертетното развитие (КИРПР). Не бива да се забравя, че това е диагноза на изключване. Изключвателното поведение често пъти е за сметка на качеството на живот след това.

Представените два случая са редки причини за първична аменорея. И при двата диагнозата е поставена късно. Докато при първия това не е с толкова висок риск, то при втория закъснялата диагноза налага стартиране на лечение с полови

хормони и не дава възможност за лечение с растежен хормон с цел постигане на по-висок ръст. В резултат на това окончателният ръст ще е крайно нисък.

Ключови думи:

първична аменорея, синдром на Търнър, синдром на андрогенна нечувствителност, конституционално изоставане в растежа и пубертетното развитие

Увод

Менструалният цикъл е белег за полова зрялост при момичетата. Първият менструален цикъл (менархе) настъпва при достигане на 4-та степен на пубертетно развитие по скалата на Танер, което е 2-3 г. след първоначалното нарастване на гръдните жлези. Средната възраст за менархе при Кавказката раса е 12.6 г. За нормалния менструален цикъл от значение е наличието на интактна хипоталамо-хипофизарно-овариална ос, както и на добре развити Мюлерови структури (матка, маточни тръби, влагалище). Всяко едно нарушение, в която и да е от изброените структури, било то първично или вторично, би довело до разстройство на менструалния цикъл.

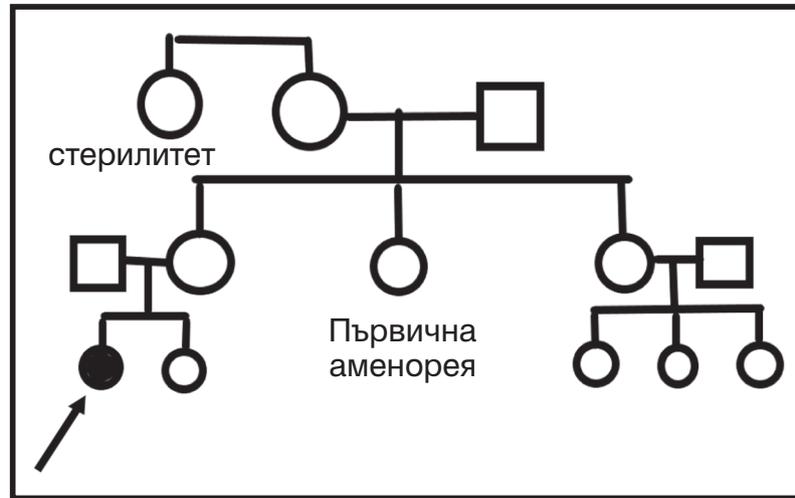
Под аменорея се разбира липса на менструално кървене. Бива първична и вторична. Първичната аменорея се характеризира с липсата

за ингвинална херния в дясно на 11 месечна възраст (липсва документация, описваща съдържанието на херниалния сак). По повод на аменорея е консултирана с АГ специалист на 15 годишна възраст. Предприето е изчаквателно поведение. Повторна консултация на 16 годишна възраст. Ехографски са описани хипопластична матка и нормални яйчници. Изписан е орален хормонален контрацептив (ОХК) за един месец. Не е последвало кървене.

Фамилна анамнеза (родословно дърво):

- Сестра на майката с първична аменорея;
- Сестра на бабата по майчина линия със стерилитет;
- Майка с късно менархе – на 15 годишна възраст и с много оскъдно окосмяване

Обективно състояние: Нормостеничен хабитус. Микроретрогнатия. Без тиреомегалия. Бял гроб - чисто везикуларно дишане. Съгечно-съдова система – ритмична сърдечна дейност, 98/мин., ясни тонове, артериално налягане (АН) – 150/70-120/60 мм Hg. Корем – мек, без хепатоспленомегалия. Липсва окосмяване по тялото. Без акне. Пубертет – телархе 5-та степен, мъховидно пубархе, без аксилархе, менархе – няма; по-хипопластични лабии. Антропометрични показатели: Ръст 168 см – между 75 и 90 персентил при таргетен между 50 и 75 персентил; Тегло – 64 кг, BMI – 22,6 kg/m² – между 50 и 75 персентил.



Изследвания: пълна кръвна картина, урина и биохимия – без отклонения. Хормонални изследвания: Адренокортикотропен хормон (АКТХ) – 11,9 pg/ml; серумен кортизол в 8 часа – 391,22 pmol/l - нормална надбъбречнокорова функция. Завишени нива на андрогени: дехидроепиандростерон сулфат (ДХЕАС) - 844,8 µg/dL (н. 50-286 µg/dL); тестостерон – 6,07 ng/ml (н. до 0,5 ng/ml при момиче) / нормална стойност за IV-V пубертетен стадий при момче. Естрадиол: 82,0 pmol/l – стойност за начален пубертет при момиче/ нормална пубертетна стойност при момче. Завишен лутеинизиращ хормон (ЛХ) – 19,51 IU/L и нормален фоликулостимулиращ хормон (ФСХ) – 4,86 mIU/ml. Негативни туморни маркери: бета-хорионгонадотропин – 1,85 IU/L, алфа-фетопротеин – 1,16 ng/ml, СА 125 – 11,5 U/ml.

Костна възраст – отговаря на календарната.

Консултация с детско-юношески гинеколог – външни полови органи: женски фенотип; визуализира се интроитус вагине. Влагалище 6 см. Ехографски не се визуализират матка и яйчници.

МРТ на малък таз: Пикочен мехур – добре изпълнен, с гладки и резки контури, без интракавитарни лезии. Нормално представени уретери в дистален сегмент. Между пикочен мехур и ректум – в сагитален план непосредствено ретроезикално и към каудално се визуализира структура с характеристика на влагалище, която завършва на сляпо при липса на Мюлерови структури. Интрапелвикално в дясно, латерално от пикочния мехур и каудално от а. и в. илиака екстерна се установява солидна формация, демонстрираща комплексна структура и нехомогенна характеристика с налична удължена солидна и окръглена течено-еквивалентна зона. Леви аднекси и маточни тръби не се визуализират (Фиг. 1).

Цитогенетично изследване: 46 XY кариотип.

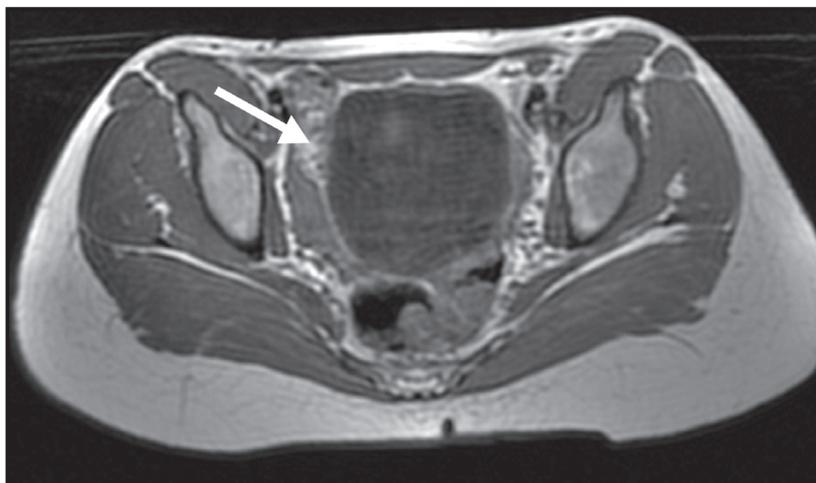
ДНК анализ: хемизигот по мутация p.Asn706Ser (c.2117A>G) в гена на андрогенния рецептор. Майката е хетерозиготен носител.

Насочена за гонадектомия. Лапароскопия – липса на матка и тръби. Дясна гонада с вид на тестис (Фиг. 2). Лява гонада – намира се почти цялата в ингвиналния канал. Извърши се двустранна гонадектомия. Хистологичен резултат: Лява и дясна гонада-тестикуларна тъкан със сертолиево-клетъчна хиперплазия, без зряла сперматогенеза.

Лечение: Хормон-заместителна терапия само с естрогени.

Обсъждане: Синдромът на андрогенната нечувствителност (AIS) е X-свързано заболяване и е най-честата причина за нарушение в половото развитие (DSD) при 46, XY индивиди (3). Описан е за първи път от Морис през 1953 г. като Синдром на тестикуларна феминизация.

Фигура 1. МРТ на малък таз.



Фигура 2. Дясна гонада при лапароскопия.



Честота: 1/20 400 до 1/99 100 (4,5). Мутацията е в гена за андрогенния рецептор в Xq11-12. Описани са 600 мутации като 30% от тях са de novo (4,6). Заболяването е с широк спектър на изява от пълна резистентност (CAIS) с изцяло женски фенотип, през частична (PAIS) с различна степен на непълна вирилизация на външните гениталии до лека (MAIS) с нормални мъжки гениталии, гинекомастия и стерилитет. Диагнозата се поставя най-често през пубертета при момичета с първична аменорея. По-рядко – в по-ранна детска възраст при операция за ингвинална херния, при което в херниалния сак се открива тестис. Възможна е и пренатална диагноза при изследване на кариотип по друг повод и установяване на 46, XY плод с женски външни гениталии.

Пациентите с пълна андрогенна резистентност са високи момичета с оскъдно окосмяване по тялото. Пубертетът стартира навреме с телархе. Липсва пубархе. Гонадите са нормални по размер тестиси и са разположени в коремната кухина или ингвинално. Липсва матка или в редки случаи се открива

рудиментарен зачатък (нормален анти-Мюлеров хормон (AMH) от Сертолиевите клетки). Влагалището е скъсено и завършва сляпо, а размерът варира от 2,5 до 8 cm. Липсват простата и други Волфови структури или има рудиментарни такива. Отглеждат се като момичета и се възприемат като такива т.е. няма риск от полова дисфория (дистрес от несъответствието между гражданския пол и половата идентичност) за разлика от PAIS, където независимо от избрания пол такава възниква в около 15% от случаите.

Хормоналният профил по време на пубертета и през първите 6 месеца от живота т.нар. „мини пубертет“ е с нормален за мъжки пол или завишен тестостерон, завишен LH поради резистентност и на ниво хипофиза и нормален ФСХ поради нормалните нива на инхибин В. В предпубертетна възраст базалните нива на тестостерон и LH са нормални и не могат да служат за диагноза. Тестът с чХГ (човешки хорион-гонадотропин) показва бурен отговор – повече от двукратно повишаване на тестостерона (4,6). Изследването на AMH подпомага диагнозата особено в предпубертетна възраст (5,7).

Всички варианти на 46 XY DSD са рискови за развитие на гонадни тумори в различна степен. При CAIS рискът е нисък (0,8%-2,2%) (4,5), което е свързано с регреса на герминативните клетки. Той обаче не е за пренебрегване особено след 30 годишна възраст. Във връзка с това препоръчителното поведение е за гонадектомия след приключване на пубертета. По този начин се осигурява физиологично пубертетно развитие. След пубертета се извършва реконструктивна хирургия на влагалището (4). Остават на хормон-заместителна терапия с естрогени.

Клиничен случай 2

Анамнез: Момиче на възраст 14 години и 8 месеца от първа, нормално протекла бременност и раждане в термин чрез спешно секцио поради децелерация на сърдечните тонове. Родена с тегло 2550 г и с дължина 48 см. С перинатална асфиксия, наложила апаратна вентилация за три часа. С данни за майчино-фетална инфекция и некротизиращ ентероколит, усложнен с перфорация. Оперирана на 5-дневна възраст. По време на престоя в Клиника по Детска хирургия на УМБАЛ „Св. Георги“ е с повръщане, незадоволителен тегловен прираст и регистрирана неколккратно хиперкалиемия. Преведена в Детска клиника. Изключена е надбъбречна патология. Диагностицирана вродена хидронефроза в дясно. Нефректомирана на 8-месечна възраст. Чести отити в по-малка детска възраст. Нормално нервно-психическо развитие. Нормален интелект. Отлична ученичка. Още от детската градина е сред най-ниските. Родителите също са ниски - таргетен ръст 151,5 см. Изоставането в растежа става по-изразено след 7-годишна възраст. Растежната скорост за последната година е 1 см, за предходната 3 см.

Ниският ръст става повод за консултация с детски ендокринолог. Насочена за хоспитализация във връзка с липсващото пубертетно развитие в съчетание с нисък ръст.

Обективно състояние: Дисморфични стигми - къса шия, набеязан pterigium coli, cubitus valgus, широк гръден кош, по-раздалечени мамили. Множество невуси по тялото. Нормален белогробен и сърдечен статус. АН - 120/60 мм Hg. Пубертет - телархе 2-ра степен, пубархе 3-та степен, без аксилархе и менархе. Антропометрични показатели: Ръст 137,8 см - под 5 перцентил, където е и таргетният ѝ ръст; Тегло 40,8 кг; BMI - 21,3 kg/m² - между 50 и 85 перцентил.

Изследвания: Пълна кръвна картина, азотни фракции, трансаминази, йонограма - в референтни стойности. Хормонални изследвания: ТСХ - 1,84 mU/L; св. Т4 - 11,7 pmol/l; anti-TPO - 0,3 IU/ml - нормална тиреоидна функция. ФСХ - 185 mIU/ml; ЛХ - 42 IU/L; естрадиол <37 pmol/l - хипергонадотропен хипогонадизъм. Нормален пролактин - 318 mU/L.

Костната възраст отговаря на 13 години и 6 месеца календарна възраст.

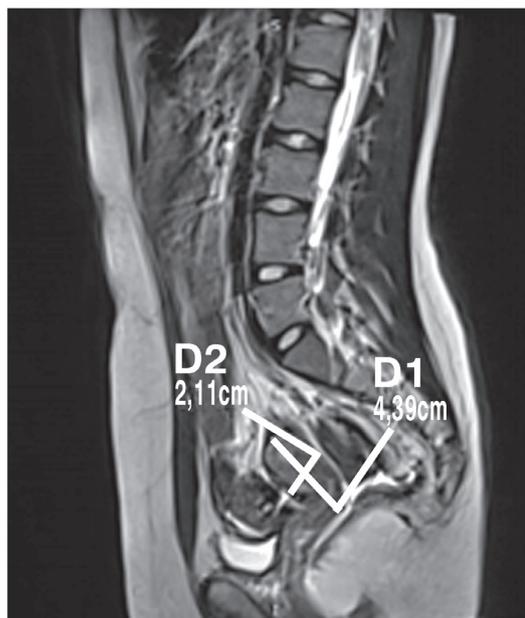
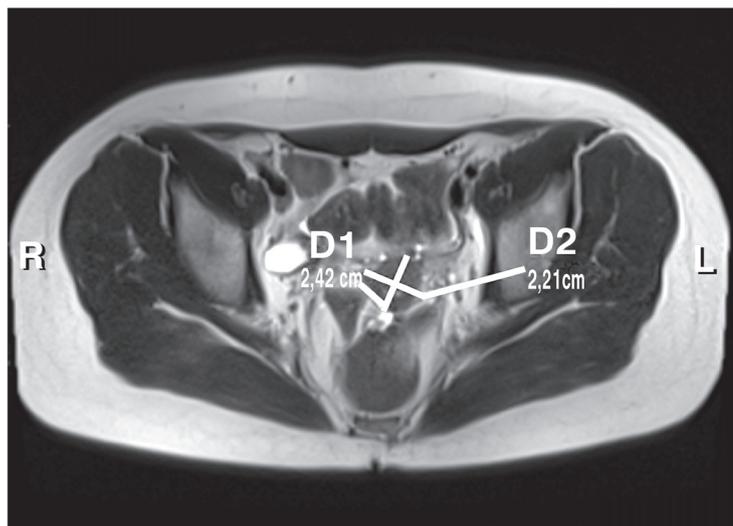
Негативен скрининг за целиакия.

Ехография на малък таз - хипопластична матка; не се визуализират гонади.

Кариотип - 45X (21 метафиза) /46XY (17 метафиза).

МРТ на малък таз - хипопластична матка с размери 4,39/2,11 см. Не се визуализират гонади в малкия таз (Фиг. 3).

Фигура 3. МРТ на малък таз.



Обсъждане:

Синдромът на Turner (Търнър) е с честота 1:2000 до 1:2500, но имайки предвид, че 99% от случаите завършват със спонтанен аборт това прави честотата му много по-голяма (6). Диагнозата се поставя при наличие на изцяло женски фенотип с кариотип, съдържащ една X хромозома и пълна или частична липса на втората X хромозома в съчетание на един или повече характерни за заболяването клинични белези (8)

Диагнозата се изключва при наличие на делеция дистално от Xq24 в едната X хромозома, както и при жени над 50 годишна възраст с по-малко от 5% 45,X мозаицизъм (8).

които са със SRY позитивен кариотип от лимфоцити и фибробласти, но с фиброзно-ивичести гонади, кариотипът на които е SRY негативен (9).

Фенотипът е в тясна корелация с вида и степента на диференциацията на гонадите. Те могат да бъдат двустранни фиброзно-ивичести, дисгенетичен тестис и фиброзно-ивичеста гонада, два дисгенетични тестиса или два нормални тестиса с намален брой герминативни клетки и семенни каналчета. В почти всички случаи има запазени Мюлерови структури (матка, маточни тръби и горна част на влагалище).

Варианти на синдром на Търнър:

Кариотип	Процент	Описание
45,X	40-50	Монозомия X
45,X/46,XX	15-25	
45,X/47,XXX; 45,X/46,XX/47,XXX	3	Мозаицизъм с 'Triple X'
45,X/46,XY	10-12	Смесена гонадна дисгенезия
46,XX, del(p22,3); 46,X,r(X)/46,XX	делеция Xp22,3	
Ring X xp.		
46,X i(Xq); 46,X, idic(Xp)	(10%)	Изохромозома Xq; Изодицентрична Xp
X-автосомна небалансирана транслокация	Рядко	Различно
46,XX,del(q24)	Не е синдром на Turner; Преждевременна менопауза	
46,X, idic(X)(q24)	Не е синдром на Turner; изодицентрична Xq2	

45 X/46 XY смесена гонадна дисгенезия е много рядко заболяване с честота 1,5-1,7/10 000 (9). Клинично има широк спектър на изява – от фенотипно жени с или без търнърски черти, през пациенти с междинно полови гениталии до такива с мъжки фенотип с различна степен на нарушена вирилизация (хипоспадия, крипторхизъм). Фенотипът не се определя от процентното съотношение на двете клетъчни линии, както първоначално се е предполагало (9). Няма и тясна корелация между кариотипа на гонадите и степента на тяхната диференциация (9). Точният молекулярен механизъм, водещ до различната по степен диференциация на гонадите при тези пациенти остава ненапълно изяснен, но безспорна е ролята на SRY гена върху Y хромозомата, наличието на който е пусков механизъм за каскада от гени, водещи до тестикуларна диференциация. Има описани случаи на 45 X/46 XY пациенти,

Момчетата със смесена гонадна дисгенезия са с двустранни фиброзно-ивичести гонади и Търнърски черти. Честотата на наличие на Y хромозомен материал при момчетата с клиника на Търнър синдром е между 4,8 % и 9,4 % при различните проучвания в зависимост от това дали е правено само кариотипизиране или активно е търсен SRY гена чрез молекулярно генетичен анализ (10). Наличието на Y хромозома и дисгенетични интраабдоминални гонади значително повишава риска от малигнени тумори - гонадобластом и дисгермином. При смесената гонадна дисгенезия този риск е около 33 % и нараства с възрастта с пик около пубертета, поради което се препоръчва ранна гонадектомия (6,10,11)

Заклучение

Аменореята е белег на нарушение в оста хипоталамус-хипофиза-яйчник. В първите 1-2 години след менархе олиго/аменореята не е необичайна и е в резултат на незрялост. Докато вторичната аменорея в детска възраст често пъти е в резултат на относително невинни състояния като поднормено тегло, големи физически натоварвания или незрялост, то заг първичната аменорея обикновено стоят сериозни заболявания. Липсата на менархе позволява изчаквателно поведение до 15 годишна възраст, но само при нормално пубертетно развитие и под активно наблюдение от специалист. Нарушенията в пубертетното развитие, в частност първичната аменорея, често са свързани с изостаиване в растежа. Най-честата причина за това е т. нар. конституционално изостаиване в растежа и пубертетното развитие (КИРПР), фамилно състояние при което пубертетът стартира по-късно и съответно пубертетният растежен скок е по-късен, но окончателният ръст е в рамките на таргетния. Трябва да се има предвид, че това е диагноза на изключването. При втория представен случай на семейството многократно е казвано, че детето им е ниско, защото и родителите са ниски. Диагностицирането в тази

напреднала възраст – както календарна, така и костна не позволява стартиране на лечение с РХ и окончателният ръст ще остане крайно нисък.

Всички пациентки с Y-хромозомен материал подлежат на гонадектомия в различна възраст в зависимост от туморния риск и ролята на гонадите като ендокринен орган по време на пубертета. Най-късните срокове за това са след приключване на пубертетното развитие. Y хромозомата е носител на два гена – TSPY (местис специфичен протеин) и OСТ 3\4, които са тясно свързани с туморогенезата и развитието на гонадобластом и неговия по-злокачествен вариант – дисгермином. Този риск значително нараства при дисгенетични и интраабдоминално разположени гонади. Пациентите със смесена гонадна дисгенезия спадат към високорисковата група за развитие на гонадни тумори. В тези случаи към гонадектомия се пристъпва още при поставяне на диагнозата. Такъв е и утвърденият алгоритъм при момичета с клиника на Търнър синдром и наличие на Y хромозома от стандартното цитогенетично изследване. Всяко момиче с Търнър синдром и липса на Y хромозома от стандартното цитогенетично изследване, но с дори дискретни прояви на маскулинизация подлежи на молекулярно-генетичен анализ с FISH или по-чувствителният PCR в поне две различни тъкани.

www.endotext.org

- ✓ Свободно достъпен сайт, предлагащ изчерпателна информация във всички области на клиничната ендокринология, предоставена от екип водещи световни специалисти ръководен от Prof. Leslie De Groot (САЩ).
- ✓ Поместваните материали, текущо актуализирани, са съобразени със съвременните международни стандарти за диагностика и лечение на ендокринните заболявания

Rare Causes of Primary Amenorrhea

Tsvetanova, Tsvetelina A.¹, Kaleva, Nartsis N.^{1,2}, Grozdanova Liljana I.³, Andonova, Silviya I.⁴, Linev, Alexandar J.³, Pehlivanov, Blagovest K.^{5,6}, Matev, Magdalen G.⁵, Dimitrova, Diana G.⁷

¹ Clinic of Pediatric and Genetic Diseases, University Hospital „Sv. Georgy“, Plovdiv

² Department of Pediatrics and Medical Genetics, Medical University, Plovdiv

³ Medical Genetics Ward, University Hospital „Sv. Georgy“, Plovdiv

⁴ National Genetic Laboratory, University Hospital of Obstetrics and Gynecology „Maichin Dom“, Sofia

⁵ Selena – University Hospital Specialized in Obstetrics and Gynecology, Plovdiv

⁶ Department of Midwifery Care, Faculty of Public Health, Medical University, Plovdiv

⁷ Imaging Diagnostics Ward, University Hospital „Sv. Georgy“, Plovdiv

Summary

Primary amenorrhea is defined as absence of menarche by the age of 15 years in the presence of pubertal development. In the absence, however, of pubertal signs, the condition can be diagnosed as early as 13 years of age. Behind primary amenorrhea there are often serious diseases the most common being gonadal dysgenesis in particular Turner syndrome. About 10% of girls with Turner syndrome have a karyotype with Y chromosome which changes their therapeutic behavior. The presence of Y-chromosomal material in standard cytogenetic analysis, combined with intra-abdominal gonads, whether functional or not, increases the risk of gonadal tumors. This risk varies in the different diseases, but gonadectomy is recommended in all of them, at different ages, depending on the endocrine role of gonads during puberty.

A common cause of amenorrhea is Constitutional Delay of Growth and Puberty (CDGP). We should also bear in mind that this is a diagnosis of exclusion. Watchful waiting is often at the expense of quality of life later on.

The two cases we discuss are rare causes of primary amenorrhea. Both are diagnosed late. While in the first case this is not associated with such a high risk, in the second the delayed diagnosis requires initiation of sex hormone therapy and does not allow for growth hormone therapy which is necessary for taller stature. As a result, the final stature will be extremely short.

Key words:

primary amenorrhea, Turner syndrome, androgen insensitivity syndrome, constitutional delay of growth and puberty

Introduction

The menstrual cycle is a sign of sexual maturity in girls. The first menstrual cycle (menarche) occurs when stage four on the Tanner scale of physical development is reached) which is 2-3 years after the initial growth of the mammary gland. The average age for menarche in the Caucasian race is 12.6 years. For a normal menstrual cycle the presence of an intact hypothalamic-pituitary-ovarian axis as well as well-developed Mullerian structures, uterus, uterine tubes and vagina is essential. Any disorder in any of the listed structures, whether primary or secondary, will result in menstrual disorder. Amenorrhea is defined as the absence of menstrual bleeding and it is both primary and secondary. Primary amenorrhea is associated with the absence of menarche by 15 years of age with the presence of normal growth and well-developed secondary sexual characteristics (1,2). In cases of absence of any pubertal signs, however, primary amenorrhea can be diagnosed as early as 13 years of age (1,2).

Classification:

I. Hypergonadotropic hypogonadism – 50% of cases of primary amenorrhea.

1. Turner syndrome
2. Pure gonadal dysgenesis at 46XX karyotype
3. Chemotherapy, radiotherapy
4. Autoimmune oophoritis as a component of autoimmune polyendocrine syndrome – APS type 1 and 2
5. LH / hCG resistance as a result of a receptor defect
6. 17-hydroxylase / 17,20 lysine deficiency

II. Amenorrhea with androgen excess – PCOS, BHx - 11 and 21 hydroxylase deficiency - 5%

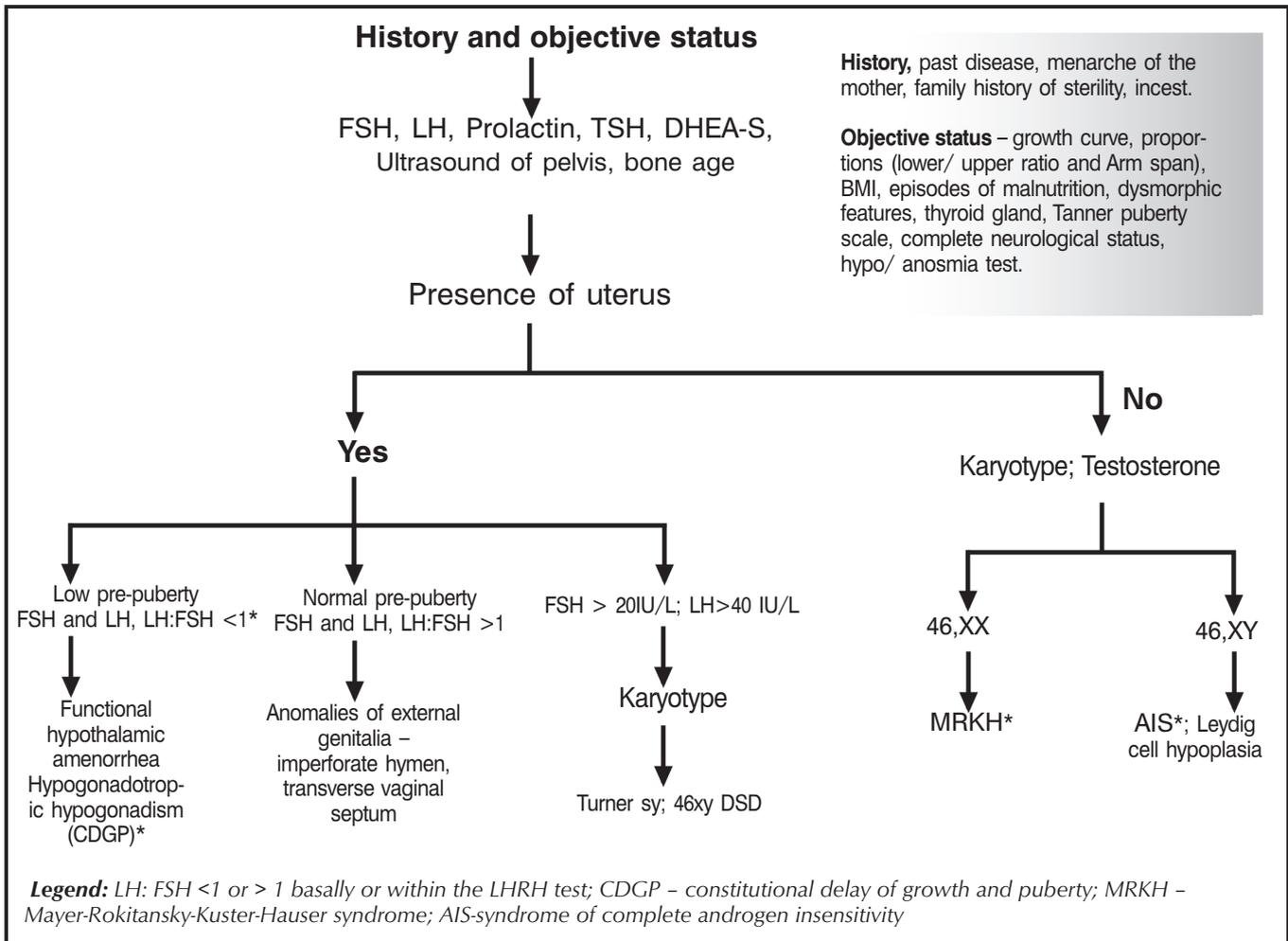
III. Hypogonadotropic hypogonadism – 20 %

IV. Anatomic defects – Rokitansky syndrome- 15%, imperforate hymen, transverse vaginal septum, etc. – 5%

V. 46 XY DSD (disorders of sex development) – 5%

1. Androgen insensitivity syndrome
2. Pure gonadal dysgenesis
3. LH / hCG-resistance as a result of a receptor defect
4. 17-hydroxylase / 17,20 lysine deficiency

DD algorithm of primary amenorrhea



Clinical case 1:

Anamnesis: A girl aged 16 years and 4 months, born from a first normal pregnancy and delivery, with weight 4000 grams and height 52 cm. Uneventful postpartum period. Operated for inguinal hernia at the age of 11 months. No documentation describing the contents of the hernial sac. On the occasion of amenorrhea, she consulted with a gynecologist at the age of 15. Watchful waiting was adopted. Another consultation at 16 years of age. Echography findings of hypoplastic uterus and normal ovaries. Prescribed oral contraceptive for one month. There was no bleeding.

Family history:

- Mother's sister with primary amenorrhea
- Maternal grandmother's sister with sterility
- Mother with late menarche at 15 years of age with very sparse hair (hypotrichosis)

Objective status: Normosthenic habitus. Microretrognathia. No thyromegaly. Lungs – clear vesicular breathing. Cardiovascular system – rhythmic heart, rate 98 b/min, arterial pressure 150/70 – 120/60 mmHg. Abdomen – soft, no hepatosplenomegaly. There is no hair on the body. No acne. Puberty – thelarche stage 5, velus-like

pubarche, absence of axillary hair, absence of menarche; hypoplastic labia. Anthropometric indices: height 168 cm – between 75 and 90 percentile, with target between 50 and 75; Weight 64 kg, BMI – 22,6 kg/ m² – between 50 and 75 percentile.

Laboratory data: blood count, urine and biochemistry – normal findings. Hormonal tests: Adrenocorticotropic Hormone: 11,9 pg/ ml; Cortisol 8 hours – serum: 391,22 nmol/ l – normal adrenal function. Elevated androgens: DHEA-S – 844,8 µg/dL (n - 50-286 µg/dL); Testosterone – 6,07 ng/ml (up to 0,5 ng/ml normal value in girls) – normal value for boys at puberty stage 4-5. Estradiol: 82,0 pmol/l – value consistent with early puberty in a girl/ normal puberty value for a boy. Elevated Luteinizing Hormone (LH) – 19,51 IU/L and normal follicle-stimulating hormone (FSH) – 4,86 mIU/mL. Negative tumor markers: Beta-hCG – 1,85 IU/L, Alpha-Fetoprotein – 1,16 ng/ml, CA 125 – 11,5 U/mL.

Bone age – corresponds to the calendar age.

Consultation with a pediatric gynecologist: External genitalia – female phenotype; visualization of vaginal introitus; Vagina 6 cm; No ultrasound visualization of uterus and ovaries.

MRI of pelvis: Urinary bladder – well filled, with smooth and sharp contours, without intracavitary lesions. Normally presented ureters in the distal segment. Between the bladder and the rectum in the sagittal plane immediately in the retrovesical region and in caudal direction, there is a structure with a characteristic of a vagina that ends blindly in the absence of Müllerian structures. Within the pelvis, to the right, laterally from the bladder and caudally from the external iliac artery and vein, there is a solid mass exhibiting a complex structure and inhomogeneous characteristic with elongated solid and round liquid-equivalent zone. No visualization of left adnexa and fallopian tubes.

Cytogenetic study: 46, XY karyotype. DNA analysis: hemizygote in mutation of p.Asn706Ser (c.2117A> G) in the androgen receptor gene. The mother is a heterozygous carrier.

Referred for gonadectomy. Laparoscopy – absence of uterus and tubes. Right gonad with the appearance of a testicle (Fig. 2). Left gonad – almost completely located in the inguinal canal. Bilateral gonadectomy was performed. Histological result: Left and right gonadal-testicular tissue with sertoli-cell hyperplasia, with no mature spermatogenesis.

Treatment: Hormone replacement therapy with estrogens only.

Discussion

Androgen insensitivity syndrome (AIS) is an X-linked disorder and is the most common cause of disorders of sex development (DSD) in 46,XY individuals (3). It was first described by Morris in 1953 as testicular feminization syndrome.

Incidence: 1/20 400 to 1/ 99 100 (4,5). The mutation is in the androgen receptor gene on Xq11-12. There are 600 mutations described, 30% of which are de novo (4, 6). The disease has a wide spectrum of manifestation from complete insensitivity (CAIS) with completely female phenotype, partial (PAIS) with different degree of incomplete virilization of the external genitalia, to mild (MAIS) with normal male genitalia, gynecomastia and sterility. The condition is diagnosed most often during puberty in girls with primary amenorrhea. Diagnosis is less often at a younger age, in cases of inguinal hernia surgery, where a testicle is found in the hernial sac. Prenatal diagnosis is also possible, if karyotype testing is done for another problem and shows a 46, XY fetus with female external genitalia.

Patients with complete androgen insensitivity are tall girls with sparse body hair. Puberty starts on time with thelarche. There is no pubarche. The gonads are normal in size and testes are located in the abdominal cavity or inguinally. There is no uterus or, in rare cases, a rudimentary uterus is found (normal AMH from Sertoli cells). The vagina is shortened and ends blindly and the size varies from 2,5 to 8 cm. There is no prostate and other Wolffian structures, or there are rudimentary ones. The patients are raised as girls and are perceived as such, i.e. there is no risk of gender dysphoria (distress from the discrepancy between social gender and gender identity), unlike PAIS, where, regardless of the chosen gender, such dysphoria occurs in about 15% of the cases.

The hormonal profile during puberty and during the first 6 months after birth – the so-called „mini-puberty“ - shows testosterone levels normal for the male sex or elevated LH due to pituitary level resistance and normal FSH due to normal levels of Inhibin B. In the pre-pubertal age, the basal levels of testosterone and LH are normal and cannot be used for diagnosis. The hCG /human chorionic-gonadotropin/ test shows a wild response –

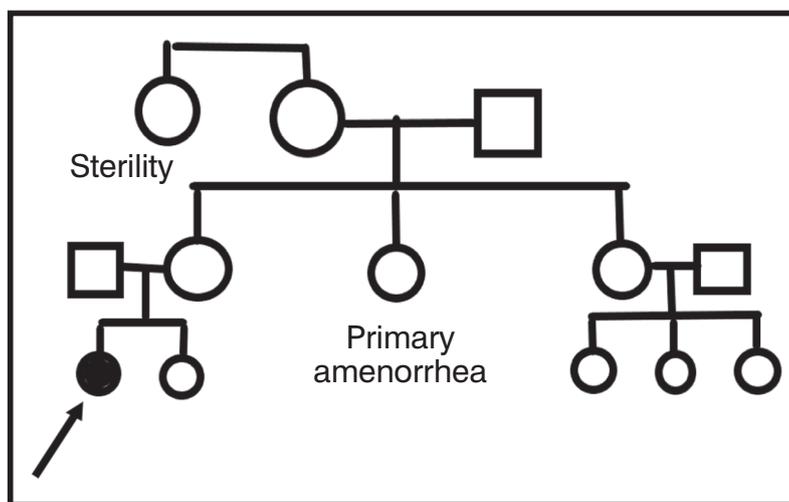


Figure 1. MPI of pelvis

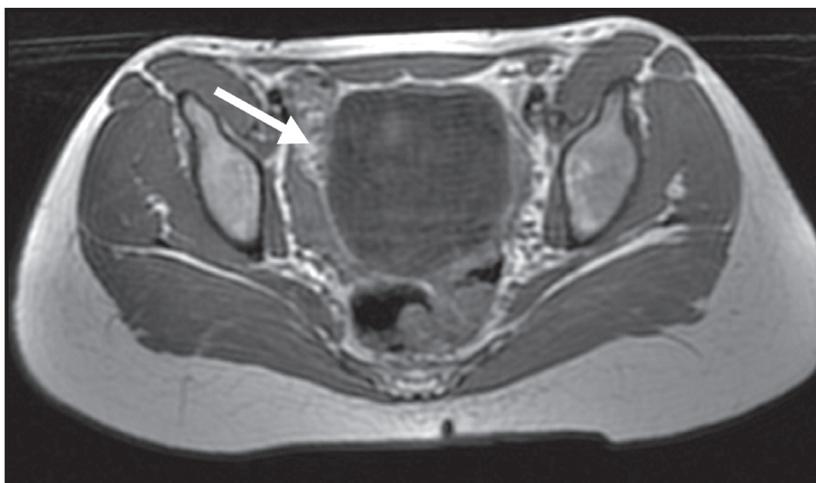


Figure 2. Right gonad (laparoscopy).



a more than two-times increase in testosterone. (4, 6). The AMH analysis (Anti-Müllerian Hormone) helps the diagnosis especially at pre-pubertal age (5, 7).

All 46,XY DDS carry a risk for development of gonadal tumors to varying degrees. In CAIS, the risk is low (0,8% - 2,2%) (4,5), which is associated with the regression of the germ cells. However, it is not to be neglected especially after the age of 30. In this regard, the recommended approach is gonadectomy after puberty. This would provide physiological pubertal development. After puberty, reconstructive vaginal surgery is performed (4). The patients remain on hormone replacement therapy with estrogens.

Clinical case 2

Anamnesis: A girl aged 14 years and 8 months, born from first normal pregnancy and delivery with emergency C-section due to heart rate deceleration. Born with weight 2550 g and height 48 cm. With perinatal asphyxia requiring mechanical ventilation for three hours. With signs of maternal-fetal infection and necrotizing enterocolitis complicated by perforation. Operated on at 5 days of age. During her stay at the Clinic of Pediatric Surgery

of University Hospital „Sv. Georgy“ she had episodes of vomiting, unsatisfactory weight gain and several episodes of hyperkalemia. Transferred to the Pediatric Clinic. Adrenal pathology is excluded. Diagnosed with congenital hydronephrosis at the right. Nephrectomy at the age of 8 months. Frequent otitis at younger age. Normal neuropsychological development. Normal intelligence. An excellent student. Ever since kindergarten she is among the shortest children. The parents are also short in height – target height 151,5 cm. The growth delay becomes more evident after 7 years of age. The growth rate for the last year is 1 cm, for the previous 3 cm.

The short stature necessitates consultation with a pediatric endocrinologist. She is referred for hospital admission due to absent pubertal development combined with short stature.

Objective Status: Dysmorphic features – short neck, marked webbed neck (pentrygium coli), cubitus valgus, wide chest, breast nipples set apart. Multiple nevi on the body. Normal pulmonary and cardiac status, AP 120/60 mmHg. Puberty – thelarche stage 2, pubarche stage 3, absence of axillary hair and menarche. Anthropometric indices: height 137,8 cm – below 5 percentile, where her target height is; weight 40,8 kg; BMI 21,3 mg/m² – between 50 and 85 percentile.

Laboratory data: Blood Count, nitrogen fractions, transaminases, ionogram – in referent values.

Hormonal analyses: TSH – 1,84 mU/L; FT₄ – 11,7 pmol/L; anti-TPO - 0,3 IU/mL – normal thyroid function. FSH – 185 mIU/mL; LH – 42 IU/L; Estradiol <37 pmol/L – hypergonadotropic hypogonadism. Normal prolactin levels – 318 mU/L.

Bone age corresponds to calendar age of 13 years and 6 months. Negative screening for celiac disease.

Echography of pelvis – hypoplastic uterus; no visualization of gonads.

Karyotype – 45X (21 metaphyses) / 46 XY(17 metaphyses)

MRI of pelvis – hypoplastic uterus measuring 4,39/ 2,11 cm; There is no visualization of gonads in the pelvis.

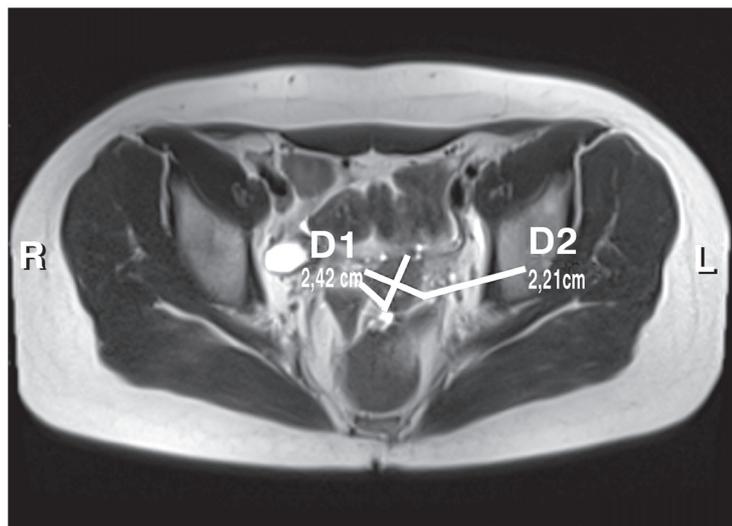
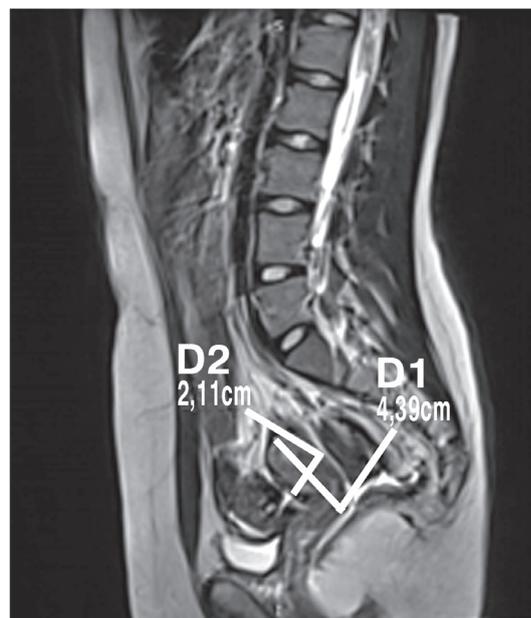


Figure 3. MPI of pelvis.



Variations of Turner:

Karyotype	Percentage	Description
45,X	40-50	X monosomy
45,X/46,XX	15-25	
45,X/47,XXX; 45,X/46,XX/47,XXX	3	Triple X mosaicism
45,X/46,XY	10-12	Mixed gonadal dysgenesis
46,XX, del(p22,3); 46,X,r(X)/46,XX	deletion Xp22,3	
Ring X xp.		
46,X i(Xq); 46,X, idic(Xp)	(10%)	Isochromosome Xq; Isodicentric Xp
X-autosome unbalanced translocation	Rarely	Differently
46,XX, del(q24)	Not TS Turner; Premature menopause	
46,X, idic(X)(q24)	Not TS; Isodicentric Xq2	

Discussion

The incidence of **Turner syndrome** is 1:2000 to 1:2500, but considering that 99% of the cases end with miscarriage this makes it much more frequent (6). The diagnosis is made in the presence of a completely female phenotype with a karyotype containing one X chromosome, and complete or partial absence of the second X chromosome in combination with one or more disease-specific clinical features (8).

The diagnosis is excluded when there is a distal deletion from Xq24 in one X chromosome, and in women over 50 years of age, with less than 5% 45, X mosaicism (8).

45 X/46 XY Mixed gonadal dysgenesis is a very

rare disease with an incidence of 1,5-1,7 / 10,000 (9). Clinically it has a wide range of manifestation from phenotypic females with or without Turner features, through patients with ambiguous genitalia, to patients with male phenotype with varying degrees of incomplete virilization (hypospadias, cryptorchidism).

The phenotype is not determined by the percentage ratio of the two cell lines as originally assumed (9). There is also no close correlation between the gonads' karyotype and the degree of their differentiation (9). The precise molecular mechanism, leading to the different degree of gonadal differentiation in these patients, is not yet completely understood. However, there is a certain role of the SRY gene on the Y chromosome,

the presence of which is a starting mechanism for a cascade of genes leading to testicular differentiation. There are described cases of 45X/46XY patients with SRY positive karyotype of lymphocytes and fibroblasts, but with streak gonads, the karyotype of which is SRY negative (9).

The phenotype is closely correlated with the type and the degree of gonad differentiation. The gonads can be: two streak gonads, a dysgenetic testis and a streak gonad, two dysgenetic testes, or two normal testes with a reduced number of germ cells and seminal ducts. In almost all cases, there are preserved Mullerian structures (uterus, fallopian tubes and upper vagina).

Girls with mixed gonadal dysgenesis have bilateral streak gonads and Turner's features. The incidence of Y-chromosomal material in girls with clinical presentation of Turner syndrome is between 4,8% and 9,4% in the various studies depending on whether only karyotyping is done, or if the SRY gene is actively searched for with molecular gene analysis (10). The presence of Y chromosome and dysgenetic intra-abdominal gonads significantly increases the risk of malignant tumors – gonadoblastoma and dysgerminoma. In mixed gonadal dysgenesis this risk is about 33% and increases with the age, with a peak around puberty, thus early gonadectomy is recommended. (6, 10, 11).

Conclusion

Amenorrhea is a sign of disorder of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis. In the first 1-2 years after the menarche oligo/amenorrhea is not unusual and is a result of immaturity. While secondary amenorrhea during childhood is often the result of relatively harmless conditions, such as underweight, high physical stress, or immaturity, primary amenorrhea is usually associated with serious illnesses. Absence of menarche allows for watchful waiting up to 15 years of age, but only in the

case of normal pubertal development and under active supervision by a specialist. Disorders in pubertal development, particularly primary amenorrhea, are often associated with growth retardation. The most common reason for this is the so-called Constitutional Delay of Growth and Puberty (CDGP) which is a familial condition where puberty starts later, and hence the pubertal growth spurt is also late, but the final height is within the target. It should be taken into account that this is a diagnosis of exclusion. In the second case discussed, the family is repeatedly told that their child has short stature because the parents are also short. The diagnosis at this advanced age – both calendar and bone age – does not allow starting growth hormone therapy and the final height will remain extremely short.

All patients with Y-chromosomal material are subject to gonadectomy at different ages depending on the tumor risk and the role of gonads as an endocrine organ during puberty. The latest the surgery can be done is after the completion of pubertal development. The Y chromosome is a carrier of two genes – TSPY (testis specific protein) and OCT 3/4, which are closely related to the carcinogenesis and development of gonadoblastoma and its more malignant variant – dysgerminoma. This risk increases significantly in the case of dysgenic and intra-abdominal gonads. Patients with mixed gonadal dysgenesis belong to the high-risk group of gonadal tumors. In these cases, gonadectomy must be performed as soon as diagnosed. This is also the validated algorithm for girls with clinical presentation of Turner syndrome and presence of Y-chromosome from the standard cytogenetic study. Any girl with Turner syndrome and absence of Y chromosome from the standard cytogenetic study, but with even discrete manifestations of masculinization, must be subjected to molecular-genetic analysis with FISH, or the more sensitive PCR in at least two different tissues.

References

1. Welt CK, Barbieri RL. Evaluation and management of primary amenorrhea. *UpToDate* 2018; Mar 21. www.uptodate.com.
2. Klein DA, Poth MA. Amenorrhea: An Approach to Diagnosis and Management. *Am Fam Physician* 2013; 87 (11): 781-788.
3. Walia R, Singla M, Vaiphei K, Kumar S, Bhansali A. Disorders of sex development: a study of 194 cases. *Endocr Connect* 2018; 7(2): 364–371.
4. Batista RL, Frade Costa EM, Rodrigues A de S, Gomes NL, Faria Jr JA, Nishi MY, et al. Androgen insensitivity syndrome: a review. *Arch Endocrinol Metab* 2018; 62(2): 227-235.
5. Akella RR. Mutational Analysis of Androgen Receptor Gene in Two Families with Androgen Insensitivity. *Indian J Endocrinol Metab* 2017; 21(4): 520–523.
6. Sarafoglou K, Hoffmann G, Roth K. Pediatric endocrinology and inborn errors of metabolism. *Second edition*, 2017.
7. Hughes IA, Davies JD, Bunch TJ, Pasterski V, Mastroyan -nopoulou K, MacDougall J. Androgen insensitivity syndrome. *Lancet* 2012; 380: 1419–1428.
8. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, Dekkers OM, Geffner ME, Klein KO, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol* 2017; 177(3): G1-G70.
9. Moussaif N, Haddad N, Iraqi N, Gaouzi A. 45 X/46, XY mosaicism: Report of five cases and clinical review. *Ann Endocrinol (Paris)* 2011; 72(3): 239-243.
10. Shah NH, Shah RJ, Kshirsagar S. Laparoscopic bilateral gonadectomy in a case of Turner syndrome with 45XO/46XY genotype. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol* 2018; 7(3): 1285-1288.
11. Farrugia MK, Sebire NJ, Achermann JC, Eisawi A, Duffy PG, Mushtaq I. Clinical and gonadal features and early surgical management of 45,X/46,XY and 45,X/47,XYY chromosomal mosaicism presenting with genital anomalies. *J Pediatr Urol* 2013; 9(2): 139–144.

Ретроспективно проучване върху честотата и локализацията на застроентеропанкресните невроендокринни тумори, диагностицирани и оперирани в УМБАЛ „Д-р Г. Странски“ – Плевен за периода 2011-2018 година

Владова, Паулина Т.¹, Илиев, Сергей Д.¹, Поповска, Сабелина Л.², Иванов, Иван Н.²

¹ Катедра Пропедевтика на хирургическите болести, Медицински Университет, Плевен;

² Катедра Патоанатомия, Медицински Университет, Плевен

Адрес за кореспонденция:

Д-р Паулина Трифонова Владова,
Катедра Пропедевтика на хирургическите болести,
Медицински Университет, Плевен,
ул. „Климент Охридски“ №1,
е-mail: p.t.vladova@abv.bg

Резюме

Честотата на невроендокринните тумори (НЕТ) нараства с годишен скок от 5,8%, предимно поради подобрените диагностични методики. През 2013 г. е осъществено събиране на първична епидемиологична информация за честота на невроендокринните тумори в България. Първоначалната информация включва анализ на 127 пациента с НЕТ от региони София, Варна и Плевен. Туморите са с 98% локализация в гастроинтестиналния тракт. Основно са засегнати тънките черва, ректумът, апендиксът и по-малко колонът, стомахът и панкреасът.

Материали: Ретроспективно проучване за невроендокринните тумори на гастроинтестиналния тракт за периода 2011-2018 г. Разгледани са пациенти, оперирани в хирургичните клиници на УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ – Плевен, както и такива, които са диагностицирани, но неоперирани, поради силно авансирания туморен процес.

Резултати и обсъждане: Представени са морфологичните варианти на туморите, органната локализация и съотношението на нашите резултати, отнесени към тези за страната. Прави впечатление появата на смесени тумори (MANEC), състоящи се от невроендокринен тумор и аденокарцином. Като цяло честотата на невроендокринните тумори нараства, а честотата на НЕТ, диагностицирани на територията на УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ – Плевен, е по-висока от тази за страната.

Заклучение: Въпреки значителните постижения в съвременната медицина диагнозата НЕТ се поставя със закъснение средно от 3 до 7 г. след появата на първите симптоми. В момента на поставяне на диагнозата 50% от случаите са с метастази. Морфологичната верификация след извършената първична оперативна интервенция предполага комплексно мултидисциплинарно поведение, както и голямо проследяване на пациентите с доказан НЕТ.

Ключови думи: невроендокринни тумори, застроентеропанкресни тумори, ретроспективно проучване

Въведение

Честотата на невроендокринните тумори (НЕТ) нараства с годишен скок от 5,8% (1), предимно поради подобрените диагностични методи. Те са хетерогенна група тумори, които могат да се развият във всеки един орган от човешкото тяло, но преобладават в панкреаса и гастроинтестиналния тракт (1). Гастроентеропанкреасните тумори се срещат най-често в тънки черва (30,8%), ректум (26,3%), дебело черво (17,6%), панкреас (12,1%) и апендикс (5,7%) (1). През 2013 г. е осъществено събиране на първична епидемиологична информация за честота на невроендокринните тумори в България. Първоначалната информация включва анализ на 127 пациента с НЕТ от региони София, Варна и Плевен. Туморите са с 98% локализация в гастроинтестиналния тракт (1). Основно са засегнати тънките черва, ректумът, апендиксът и по-малко колонът, стомахът и панкреасът. При този вид тумори липсват специфични симптоми (2-4). Диагнозата се поставя със закъснение, поради непредсказуемото биологично поведение на НЕТ. В момента на диагностициране 50% от случаите са с метастази. В 27% метастазите са далечни, а в 23% - регионални, поради което съществуват ограничен брой възможности за противотуморна терапия (3-5).

За диагностициране на НЕТ с различна първична локализация се използват няколко универсални плазмени туморни маркера. Изолираното повишение на който и да е от тях е недостатъчно за поставяне на диагноза без патологично верифициране. Гастроентеропанкреасните невроендокринни тумори са с бавен биологичен прогрес, но с изразен малигнен потенциал, голяма част от тях са функционално неактивни. Имунохистохимично НЕТ се характеризират с експресия на три основни маркера: *неврон-специфична енолаза* – цитозолен маркер, *синаптофизин* – трансмембранен гликопротеин, локализиран в пресинаптичните везикули на невроните и *хромогранин* – разтворими кисели гликопротеини, локализиран в матрикса на невросекреторните гранули. *Хромогранин А* е универсален маркер за невроендокринната тъкан и е прекурсор на панкреатостатин. Хистологичната оценка и диагностика изискват задължително имунохистохимично изследване, включващо основните маркери: хромогранин А и синаптофизин. Като стандарт се препоръчва имунохистохимично изследване за *Ki-67* – ядрен клетъчен маркер за определяне на пролиферативен туморен потенциал.

Целта на настоящото ретроспективно проучване е да се анализират честотата и локализацията

на гастроентеропанкреасните невроендокринни тумори, диагностицирани и оперирани в УМБАЛ – Плевен за периода 2011 – 2018 г.

Материали и методи

Проучването е ретроспективно, обхващащо 7-годишен период. Разгледани са пациенти, оперирани в хирургичните клиници на УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ – Плевен. В проучването са включени пациенти, оперирани по повод на туморен процес, локализиран в колон, ректум и панкреас, както и пациенти, при които е извършена апендектомия в хирургичните звена на УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ – Плевен за отчетния период. При всички пациенти е извършено имунохистохимично изследване на туморен материал от парафиново блокче в Клиниката по Патологоанатомия и хистология към УМБАЛ, Плевен.

В проучването са използвани следните методи: 1) клинични; 2) клинично-патологични; 3) имунохистохимични.

1. *Клинични* – информация за пол и възраст на пациента към датата на операция.

2. *Клинично-патологични* – хистологичен вид на тумора, TNM- класификация.

3. *Имунохистохимични* – за патоморфологична оценка на гастроентеропанкреасните невроендокринни тумори са използвани критерии на Световната здравна организация (СЗО) и Европейската асоциация на невроендокринните тумори (ENETS), включващи имунохистохимично доказване на невроендокринен произход (позитивен хромогранин А и/или синаптофизин), стадияране по Седма редакция на pTNM – класификация, митотичен и/или Ki-67 пролиферативен индекс.

Резултати

В проучването са обхванати 41 пациента на средна възраст $62,54 \pm 15,97$ г. с диапазон 24-86 г. От тях 12 (29,3%) са мъже и 29 (70,7%) жени. Възрастовата група с най-голяма численост ($n=4$) при мъжете е 50-59 г., следвана от групите 40-49 г., 60-69 г. и 70-79 г. с по 2-ма души в група, а с най-малка ($n=1$) са групите 20-29 г. и 80-89 г. Във възрастова група 30-39 г. няма мъже. При жените с най-голяма численост ($n=9$) е възрастова група 70-79 г., следвана от групите 50-59 г. и 60-69 г. с по 7 души в група, а с най-малка ($n=1$) - групата 30-39 г. Във възрастова група 40-49 г. няма жени (Фиг. 1).

Средното време на проследяване е $22,41 \pm 2,45$ месеца с интервал от 42 дни до 77 месеца, а средната обща преживяемост е $42,72 \pm 6,38$ месеца при 95% доверителен интервал между 30,22 и 55,22 месеца (Табл. 1).

Има известна тенденция за нарастване честотата на невроендокринните тумори през

Фигура 1. Разпределение на участниците в проучването по пол и възрастови групи.

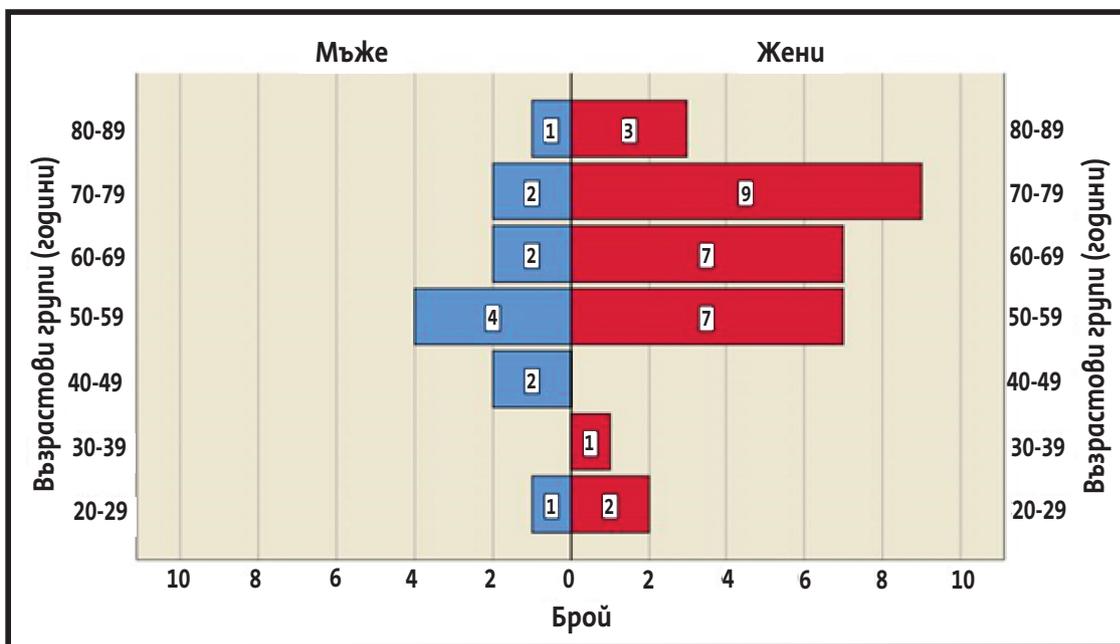


Таблица 1.

Обща преживяемост по Каплан-Майер.

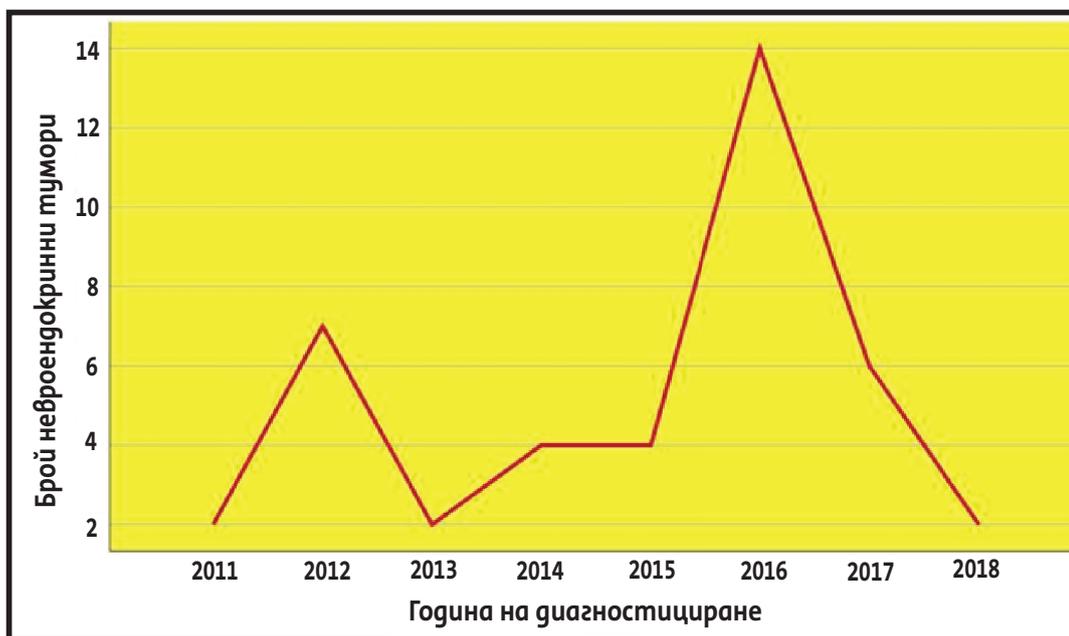
Време (месеци)	Кумулативна преживяемост	Стандартна грешка	Брой събития	Кумулативен брой събития	Оставащи случаи
0	1,000		0	0	41
6	0,803	0,062	8	8	32
12	0,752	0,068	2	10	29
18	0,752	0,068	0	10	25
24	0,716	0,074	1	11	20
30	0,591	0,090	3	14	8
36	0,591	0,090	0	14	6
42	0,370	0,138	2	16	3
48	0,370	0,138	0	16	2
54	0,370	0,138	0	16	1
60	0,370	0,138	0	16	1
66	0,370	0,138	0	16	1
72	0,370	0,138	0	16	1
78	0,370	0,138	0	16	0

изследвания период (Фиг. 2). Спрямо 2013 г. се наблюдава съществен спад в смъртността на включените в извадката пациенти с невроендокринни тумори (Фиг. 3). Наличните данни дават основание да се твърди, че по-скоро имаме сравнително стационарна динамика на средната стойност на онкологичния стадий за периода на изследване. Ниската средна стойност за 2018 г. може да се дължи на факта, че годината все още не е завършила.

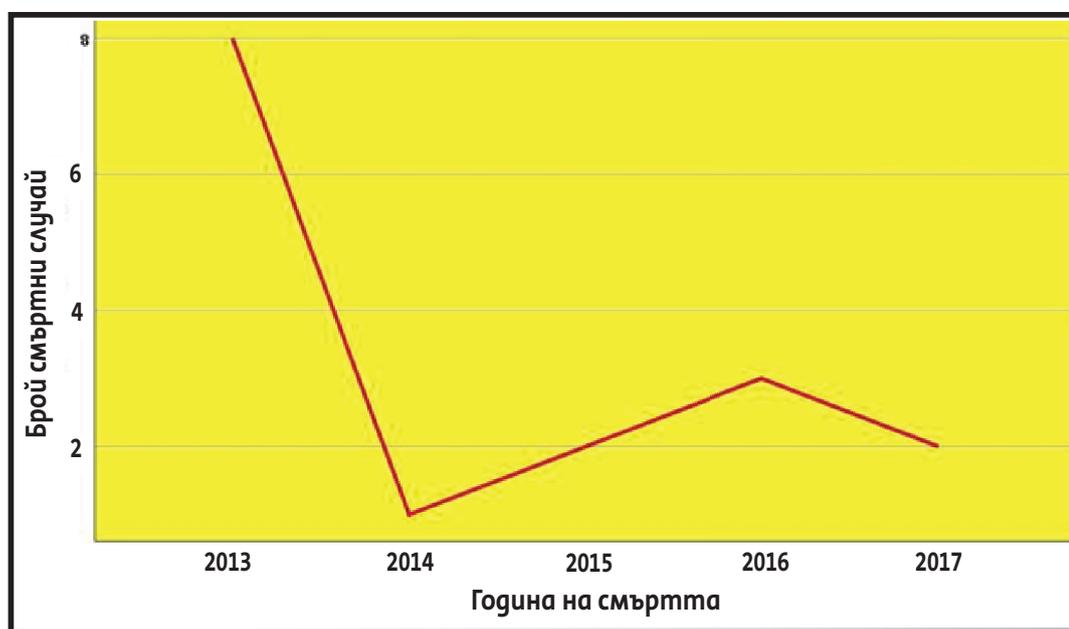
От анализа на данните за възрастово разпределение на пациентите с гастроентеропанкреасни тумори, представен на Фигура 4 става ясно, че:

- Възрастовият диапазон на включените в извадката пациенти е между 24 и 86 г.;
- С най-голяма честота (около 10%) е възрастта 57 години, следвана от възрастта 74 и 77 г. с по около 7,5%, а с най-малка – възрастта 24, 30, 65, 66, 68, 71, 83 и 84 г. с по около 2%.

Фигура 2. Честотно разпределение на невроендокринните тумори за периода на изследване.



Фигура 3. Честотно разпределение на починалите за периода на изследване.



В процентно отношение жените са значително повече от мъжете – 71/29 или приблизително 7:3.

С най-голям относителен дял (26,8%) са пациентите с локализация на тумора в дебелото черво, следвани от тези в апендикса (24,4%), а с най-малък – в стомаха (7,3%).

В Таблица 2 е представено честотното разпределение на пациентите по хистологичен вид на тумора. С най-голям относителен дял (31,7%) са пациентите с хистологичен вид на тумора

NEC, следвани от тези с NET (24,4%), а с най-малък (по 9,8%) са пациентите с NETG1 и MANEC. По отношение на диференциацията – най-много (53,7%) са пациентите с тумори със слаба диференциация, следвани от имащите тумори с умерена диференциация (39%) и най-малко (7,3%) са пациентите от проучването с тумори с висока диференциация.

Посочените критерии, обаче, невинаги са достатъчни за изчерпателното и обективно

Таблица 2. Честотно разпределение на пациентите по хистологичен вид на туморите.

Хистологичен вид	Брой	Относителен дял (%)	Ср
NET	10	24,4	6,7
NETG1	4	9,8	4,6
NETG2	5	12,2	5,1
NETG3	5	12,2	5,1
NEC	13	31,7	7,3
MANEC	4	9,8	4,6
Общо	41	100,0	

Обсъждане

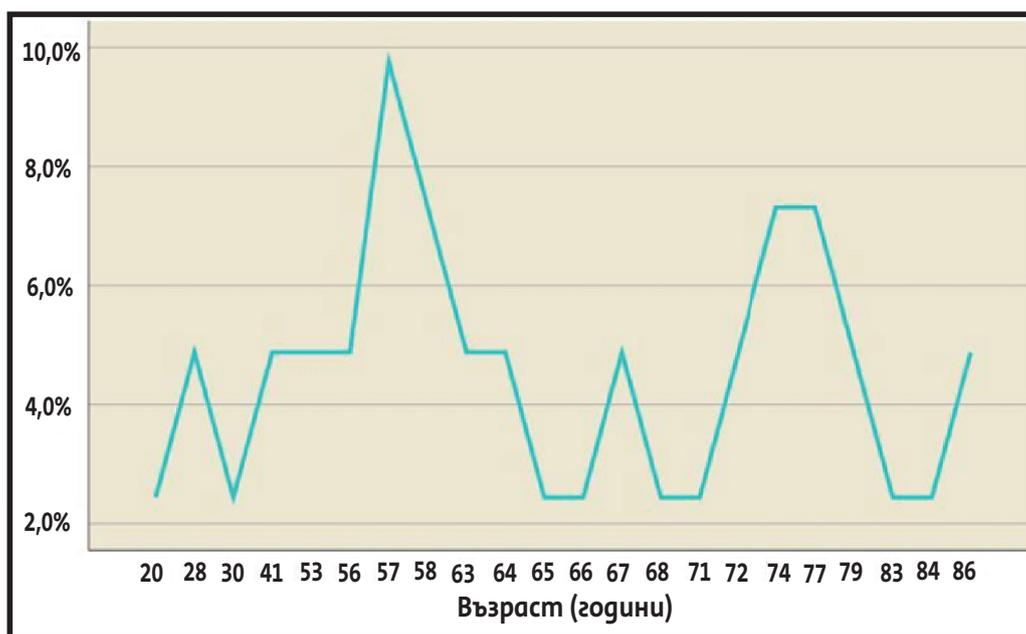
Честота на гастроентеропанкресните невроендокринни тумори нараства ежегодно според последни Европейски проучвания (1, 6, 7). Все още този тип тумори слабо се познават и късно се диагностицират. Прогнозата на гастроентеропанкресните НЕТ се свързва с определени клинично-патологични показатели, както и с хистологичния вид на тумора:

- степен на диференциация,
- големина на тумора,
- метастазиране в регионални лимфни възли,
- стадий на болестта.

Посочените критерии, обаче, невинаги са

Фигура 4.

Възрастово разпределение на пациентите с гастроентеропанкресни тумори.



оценяване на НЕТ. Това определя необходимостта от по-прецизно и задълбочено проучване върху имунохистохимичните показатели, които биха могли да се използват като прогностични и предиктивни маркери за определяне на биологичното поведение на тези тумори. Търсят се ефективни предиктивни маркери, показващи чувствителност към определен тип противораково лечение, както и ефективни диагностични маркери, подпомагащи разграничаването на отделните хистологични НЕТ (6, 7).

Нашето проучване показва увеличаване на честота на гастроентеропанкресните НЕТ за България. Бъдещата ни цел е да проучим кои от имунохистохимичните показатели могат да се използват като прогностични и предиктивни маркери за определяне прогнозата и поведението при този вид тумори.

достатъчни за изчерпателното и обективно оценяване на НЕТ. Това определя необходимостта от по-прецизно и задълбочено проучване върху имунохистохимичните показатели, които биха могли да се използват като прогностични и предиктивни маркери за определяне на биологичното поведение на тези тумори. Търсят се ефективни предиктивни маркери, показващи чувствителност към определен тип противораково лечение, както и ефективни диагностични маркери, подпомагащи разграничаването на отделните хистологични НЕТ (6, 7).

Нашето проучване показва увеличаване на честота на гастроентеропанкресните НЕТ за България. Бъдещата ни цел е да проучим кои от имунохистохимичните показатели могат да се използват като прогностични и предиктивни маркери за определяне прогнозата и поведението при този вид тумори.

A Retrospective Study on the Frequency and Localization of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors Diagnosed and Operated on in the University Hospital, Pleven for the Period 2011 – 2018

Vladova, Paulina T¹, Dimitrov, Sergey I.¹, Ivanov, Ivan N. ², Popovska, Savelina L.²

¹Department of Propedeutics of Surgical Diseases, Medical University, Pleven, Bulgaria;

² Department of Pathology, Medical University, Pleven, Bulgaria

Address for correspondence:

Dr. Paulina Trifonova Vladova

Department of Propedeutics of Surgical Diseases, Medical University, Pleven,

1, Sv. Kliment Ohridski Str.,

5800 Pleven, Bulgaria,

e-mail: p.t.vladova@abv.bg

Abstract

The incidence of neuroendocrine tumors (NETs) is increasing annually by 5,8%, mainly due to improved diagnostic methods. In 2013 primary epidemiological information was collected on the frequency of neuroendocrine tumors in Bulgaria. The initial information included 127 patients with NETs from the regions of Sofia, Varna and Pleven. Tumors were 98% localized in the gastrointestinal tract. Primarily the small intestine, rectum, appendix were mainly affected while the colon, stomach and pancreas were less affected.

Materials: This is a retrospective study of neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract for the period 2011-2018. Patients operated on in the surgical clinics of the University Hospital „Dr. Georgi Stranski“, Pleven, as well as those who had been diagnosed, but not operated on due to the highly advanced tumor process, were examined.

Results and discussion: Morphological variants of tumors, organ localization and the ratio of our results to those for the country as a whole are presented. The appearance of a mixed tumor (MANEC), consisting of a neuroendocrine tumor and adenocarcinoma, makes an impression. Overall, the incidence of neuroendocrine tumors increases, with the incidence of NET diagnosed at UMHAT „Dr. Georgi Stranski“, Pleven being higher than that for the country as a whole.

Conclusion: Despite significant advances in modern medicine, the diagnosis of NETs is delayed by an average of 3 to 7 years after the onset of the first symptoms. At the time of diagnosis, 50% of cases are metastatic. Morphological verification after initial primary surgery suggests complex multidisciplinary behavior as well as lifetime follow-up of patients with proven NET.

Key words: neuroendocrine tumors, gastroenteropancreatic tumors, retrospective study

Introduction

The frequency of neuroendocrine tumors (NET) is increasing by 5,8 % per year (1), mostly due to improved diagnostic approaches. They are a heterogenic group of tumors that can develop in every organ of the human body, but are predominant in the pancreas and the gastrointestinal tract (1). Gastroenteropancreatic tumors can be found most often in the small intestines (30,8), rectum (26,3%), large intestine (17,6%), pancreas (12,1%) and appendix (5,7%) (1). Primary epidemiological information about the frequency of neuroendocrine tumors in Bulgaria was collected during 2013. The initial information includes 127 patients with NET from the regions of Sofia, Varna and Pleven. Ninety eight percent of the tumors are with localization in the gastrointestinal tract. The small intestines, rectum and appendix are most affected, while the gut, stomach and pancreas are less affected.

There are no specific symptoms with these types of tumors (2-4). NET are usually diagnosed late because of their unpredictable biological behavior. 50% of the cases are with metastasis when diagnosed. In 27% of the cases the metastasis are distant, while in 23% the metastasis are regional resulting in limited opportunities for anti-tumour treatment (3-5). Several universal plasma tumor markers are used for diagnosing NET with different primary localization. The isolated increase of any of them is insufficient for the diagnosis of NET without histological verification. Gastroenteropancreatic tumors show slow biological progress, but are with notable malignant potential. The majority of them are not active functionally. The immunohistochemical characteristics of NET include expression of 3 basic markers: neuron specific enolase-cytosolic marker, synaptophysin-transmembrane glycoprotein located in the presynaptic vesicles of the neurons and chromogranins-soluble acid glycoproteins located in the matrix of the neurosecretory granules. Chromogranin A is a universal marker for the neuroendocrine tissue and it's a precursor of pancreatostatin. Histological diagnosing requires obligatory immunohistochemical investigation which must include the basic markers: chromogranin A and synaptophysin. Immunohistochemical investigation for Ki-67-nuclear cell marker for determination of the proliferative potential of the tumors is recommended as standard.

The purpose of our study was investigation of frequency and localization of the gastroenteropancreatic tumours, diagnosed and operated on in the University Hospital, Pleven for the period 2011 - 2018.

Materials and methods:

This is a retrospective study covering a period of seven years. The patients included were operated on in the surgical clinics of the University Hospital, Pleven.

The patients in this study were operated on because of tumor processes of the colon, rectum and pancreas. Patients on whom an appendectomy was performed in the surgical clinics of the University Hospital, Pleven during the investigated period are included as well. All patients underwent immunohistochemical investigation of the tumor material stored in a paraffin block at the Clinic of Pathology, University Hospital, Pleven.

The following methods were used in this study: 1.) Clinical; 2.) Clinicopathologic anatomical; 3.) Immunohistochemical.

1. *Clinical methods* – information about the sex and age of the patients at the date of their operation was used.

2. *Clinicopathologic anatomical methods* – information about the histological type of the tumor, TNM classification was used.

3. *Immunohistochemical investigation*. The criteria of the World Health Organisation and the European Association for Neuroendocrine Tumors (ENETS) were used in this study of pathomorphological assessment of gastroenteropancreatic tumors. They included immunohistochemical verification of the neuroendocrine origin of the tumor (Positive chromogranin A and/or Synaptophysin), staging by the requirements of the 7th edition of the pTNM classification, mitotic index and/or Ki-67 proliferative index.

Results:

The study involved 41 patients with an average age of $62,54 \pm 15,97$ years in the 24-86 year range. Of these, 12 (29,3%) were men and 29 (70,7%) were women. The age group with the highest number ($n=4$) of men was 50-59 years, followed by 40-49, 60-69 and 70-79 years with 2 in each age group, with the smallest ($n=1$) in the age groups 20-29 and 80-89 years. There were no men in the 30-39 age group. For women the age group with the highest number ($n=9$) was 70-79 years, followed by 50-59 and 60-69 years ($n=7$), and 30-39 years with the smallest number ($n=1$). There were no women in the 40-49 age group (Fig. 1). The mean follow-up was $22,41 \pm 2,45$ months, ranging from 42 days to 77 months, and the mean overall survival was $42,72 \pm 6,38$ months at a 95% confidence interval between 30,22 and 55,22 months (Table 1).

There appears to be a slight increase in the incidence of neuroendocrine tumors during the study period (Fig. 2). Compared to 2013 there was a significant decrease in the mortality of the sample of patients with neuroendocrine tumors (Fig. 3). The data available suggest that we have a somewhat steady-state dynamics of the average oncology stage for the study period. The low average for 2018 may be due to the fact that the year has not yet finished.

From the analysis of the age distribution data of pa-

Figure 1. Distribution of survey participants by gender and age groups.

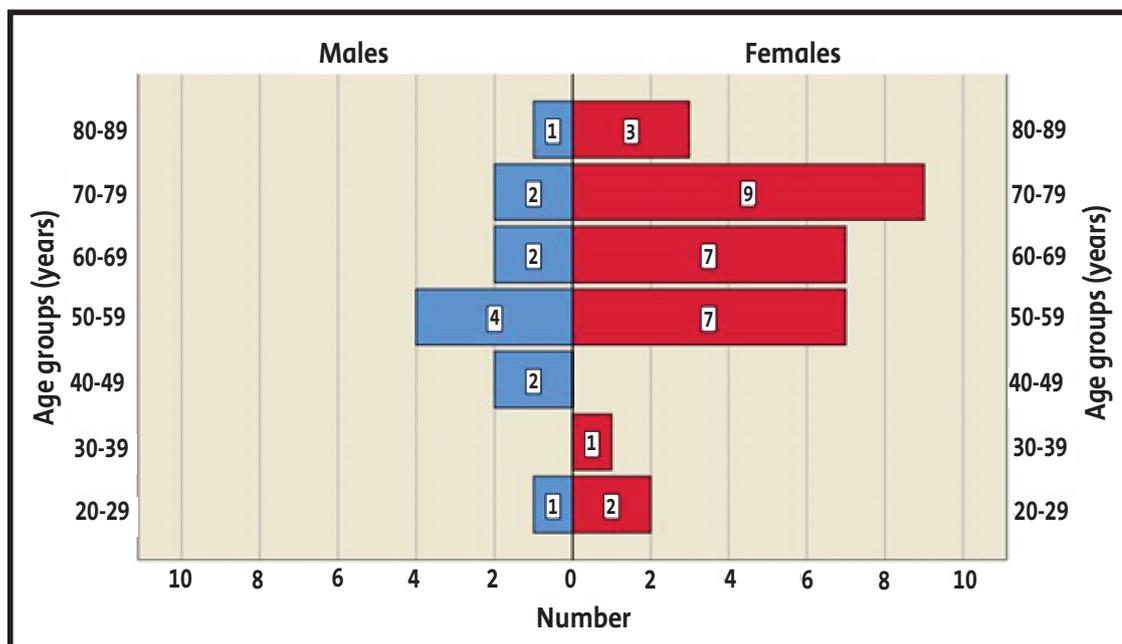


Table 1.

Kaplan-Meier Total Survival.

Time (months)	Cumulative survival	Standard error	Number of events	Cumulative number of events	Remaining cases
0	1,000		0	0	41
6	0,803	0,062	8	8	32
12	0,752	0,068	2	10	29
18	0,752	0,068	0	10	25
24	0,716	0,074	1	11	20
30	0,591	0,090	3	14	8
36	0,591	0,090	0	14	6
42	0,370	0,138	2	16	3
48	0,370	0,138	0	16	2
54	0,370	0,138	0	16	1
60	0,370	0,138	0	16	1
66	0,370	0,138	0	16	1
72	0,370	0,138	0	16	1
78	0,370	0,138	0	16	0

tients with gastroenteropancreatic tumors in our study presented in Figure 4 it is clear that:

- The age range of patients included in the sample is between 24 and 86 years;
- The highest proportion (about 10%) is the age of 57 years, followed by the age of 74 and 77 years (approximately 7,5%), and the smallest - the age of 24, 30, 65, 66, 68, 71, 83, and 84 years (approximately 2%).

In percentage terms, women make up a significantly greater number than men - 71/29 or approximately 7:3.

The largest proportion (26,8%) consisted of patients with tumor localization in the colon followed by those with tumor localization in the appendix (24,4%) and the smallest (7,3%) with tumor localization in the stomach.

Table 2 presents the distribution of patients according to the histological type of tumor. The largest proportion (31,7%) were patients with a NEC tumor histology, followed by NET with 24,4%, and with the lowest (9,8%) - NETG1 and MANEC. In terms of differentiation, the majority (53,7%) were those with weak differentiation,

Figure 2. Distribution of neuroendocrine tumors frequency over the study period.

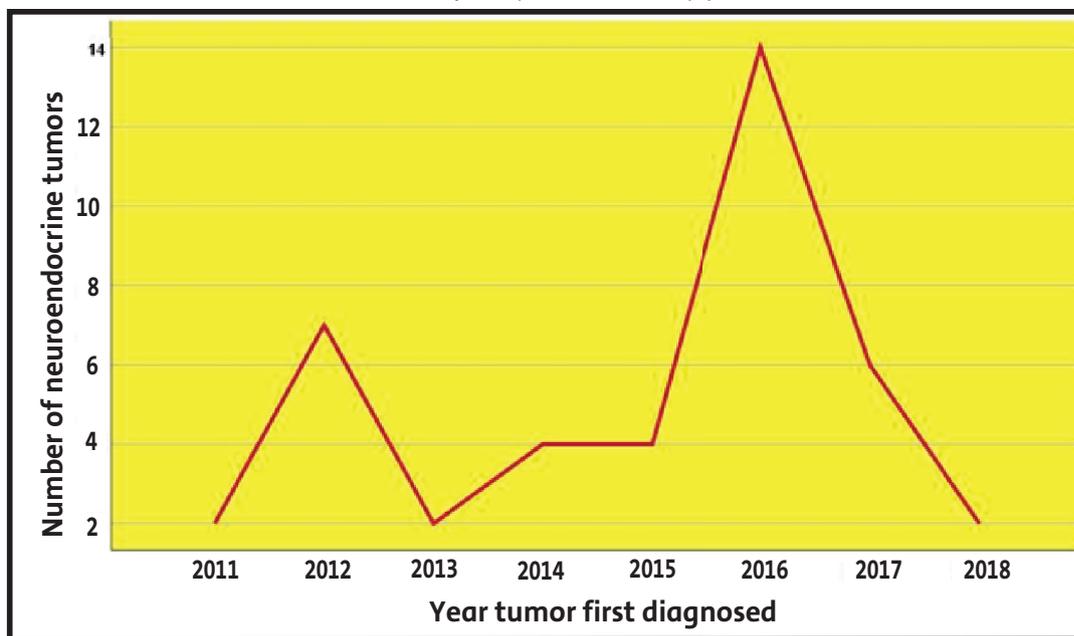
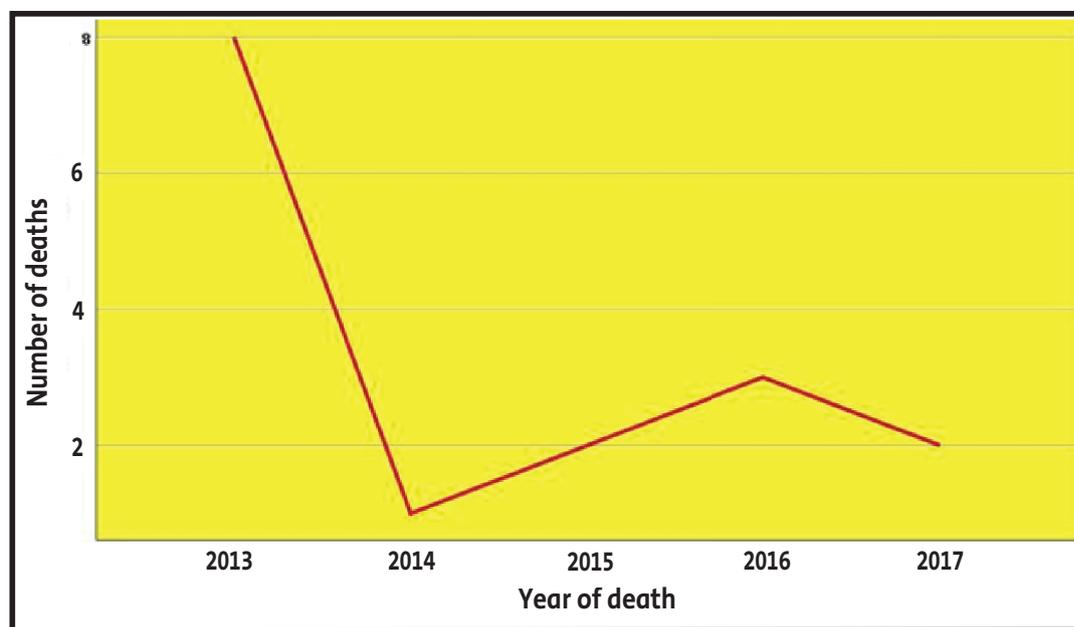


Figure 3. Frequency distribution of the deceased for the study period.



followed by those with moderate differentiation (39%) with the smallest percentage (7,3%) being the patients with high differentiation of the tumors.

Discussion

The frequency of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors increases every year according to recent European investigations (1, 5, 6). Knowledge of these tumors is still insufficient and they are diagnosed late. The prognosis for gastroenteropancreatic NETs de-

pends on several clinicopathologic indices and on the histological type of the tumor:

- Grade of differentiation,
- Size of the tumor,
- Metastasis in the regional lymphatic nodules,
- Stage of the disease.

The criteria mentioned above are not always sufficient for a deep and objective assessment of the NETs. More precise and deeper investigation of the immunohistochemical indices is needed for clarification of the

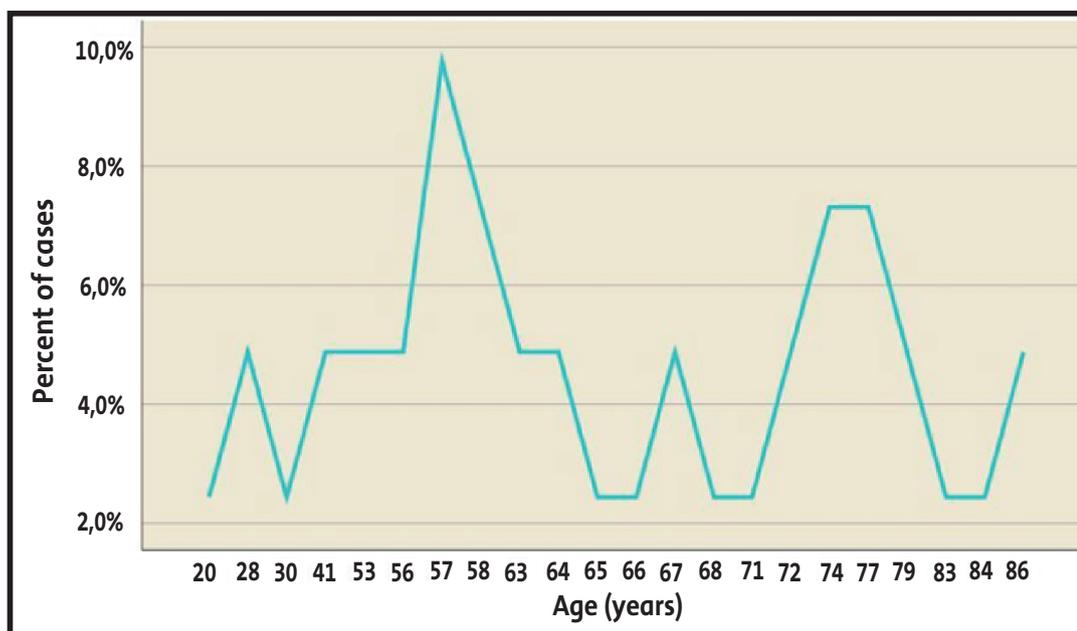
Table 2. Patients distribution by histological type of the tumors.

Histological type	Number	Relative proportion (%)	Sp
NET	10	24,4	6,7
NETG1	4	9,8	4,6
NETG2	5	12,2	5,1
NETG3	5	12,2	5,1
NEC	13	31,7	7,3
MANEC	4	9,8	4,6
Total	41	100,0	

biological behavior of these tumors. Effective predictive markers showing the susceptibility to concrete type of antitumor treatment must be found and effective diagnostic markers that help the diagnosis of the different histological types of NET are needed as well (6, 7).

Our investigation shows an increase in the frequency of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in Bulgaria. Our future task will be to discover which immunohistochemical indices could be used as prognostic and predictive markers for the prognosis and the therapeutic approach to these tumors.

Figure 4. Age distribution of patients with gastroenteropancreatic tumors.



References

1. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol* 2010; 17(6): 1471-1474.
2. Kulke MH. Neuroendocrine tumours: clinical presentation and management of localized disease. *Cancer Treat Rev* 2003; 29(5): 363-370.
3. Berkovic MC, Cacev T, Ivkovic TC, Zjacic-Rotkvic V, Kapitanovic S. New insights into the role of chronic inflammation and cytokines in the etiopathogenesis of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2014; 99: 75-84.
4. Cives M, Strosberg J. An update on gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Oncology (Williston Park)* 2014; 9: 749-756.
5. Mougey A, Adler D. Neuroendocrine Tumors: Review and Clinical Update. *Hospital Physician* 2007; 51: 12-20.
6. Khagi S, Saif MW. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: Hormonal treatment updates. *JOP. J Pancreas (Online)* 2014; 15(2): 135-137.
7. Fraenkel M, Kim M, Faggiano A, de Herder WW, Valk GD; Knowledge NETWORK. Incidence of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a systematic review of the literature. *Endocr Relat Cancer* 2014; 21(3): R153-163.

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. (032) 602486;
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) 32602486;
Mobile (+359) 887771322,
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 or 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 or 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 предоставя на отделна страница след книгописа. Заглавията на таблиците се изписват над тях. Илюстрациите се представят на отделни файлове. Графики и диаграми се предоставят във формати .xls (MS Excel), .ppt (MS PowerPoint), .eps (encapsulated postscript), които позволяват редактиране. Снимки (собствени), както и репродукциите на ползвани от чужди източници от Интернет да бъдат представяни с добро качество във формат JPEG и резолюция 300 dpi. Текстът към илюстрациите се представя в края на основния текст, след таблиците. Номерацията на таблиците и илюстрациите е с арабски цифри и се посочва в основния текст. При използване на чужд илюстративен материал, последният трябва да бъде придружен със съответно съгласие за възпроизвеждане от носителя на авторските права. Това се указва в текста към илюстрацията.

Книгопис

Книгописът се представя на отделна страница. Броят на цитираните източници е препоръчително да не надхвърля 25 (за обзорните статии 40) като следва да включва актуални източници от последните 5 години, както и публикации от български автори, работили по съответния проблем. Подреждането на източниците да става по реда на поява в текста. Книгописът се оформя съгласно Унифицираните изисквания за публикации в областта на биологията и медицината и е опростена версия на стил Ванкувър (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/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 метаболитен синдром. *Наука Ендокринология* 2010; 2: 53-70).

Глава (раздел) от книга:

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

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

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

References to a book chapter:

1. Delange F. Endemic Cretenism. In: Brave-man 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) 32 60 24 86;
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. (032) 602486;
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

**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)
- EBSCO (2019)

Адрес на редакционната колегия: Клиничен център –
УСБАЛЕ, „Акад. Иван Пенчев“ ул. „Здраве“ №2, 1431 София;
Мобилен: 0887771322 (проф. Орбецова), email: morbetzova@abv.bg,

Editorial Board: Clinical Center of Endocrinology „Acad. Iv. Penchev“ University
Hospital 2, Zdrave Str., 1431 Sofia, Bulgaria;
Mobile (+359) 887771322 (Prof. Maria Orbetzova); email: morbetzova@abv.bg,