



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

Анна-Мария Борисова/

Anna-Maria Borissova

Атанаска Еленкова/Atanaska Elenkova

Владимир Христов/Vladimir Christov

Георги Кирилов/Georgi Kirilov

Драгомир Коев/Dragomir Koev

Живка Бонева /Zhivka Boneva

Жулиета Геренова/Julietta Gerenova

Здравко Каменов/Zdravko Kamenov

Иван Цинликов/Ivan Tzinlikov

Илиана Атанасова/Iliana Atanassova

Калинка Коприварова/Kalinka Koprivarova

Катя Тодорова/Katia Todorova

Кирил Христовов/Kiril Hristozov

Лидия Коева/Lidia Koeva

Малина Петкова/Malina Petkova

Митко Митков/Mitko Mitkov

Михаил Боянов/Mihail Boyanov

Нарцис Калева/Nartsis Kaleva

Пламен Попиванов/Plamen Popivanov

Радка Савова/Radka Savova

Русанка Ковачева/Roussanka Kovatcheva

Сабина Захариева/Sabina Zacharieva

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 (Мадриг)

Том XXIV / Volume XXIV

Съдържание

Обзори

- **Борисова, Анна-Мария И.** Диабетна бъбречна болест 179

- **Димова, Румяна Б.** SGLT2 инхибиция и симпатикова нервна активност при захарен диабет тип 2 184

- **Борисова, Анна-Мария И., Влахов, Йордан Д.**
Дефицитът на витамин D е рисков фактор за синдрома на „гладните кости“ след операция за първичен хиперпаратиреоидизъм 197

Оригинални статии

- **Борисова, Анна-Мария И., Влахов, Йордан Д., Кривошиев, Стефан Г., Даковска, Лилия Н.¹, Попов, Александър Г., Михайлов, Георги К., Шинков, Александър Д.**
Честота на хиперпаратиреоидизма в българската популация – анализ на епидемиологично проучване на Българско дружество по ендокринология (БДЕ) – 2012 г. 202

- **Консулова, Петя С., Орбецова, Мария М., Петров, Сава В., Станчев, Павел Е., Калева, Нарцис Н., Симитчиев, Кирил К.**
Рискови фактори за наднормено тегло при ученици на възраст 16-19 години в град Пловдив 213

- **Райков, Николай И., Райкова-Къчовска, Ася Н., Авджийска, Милена Г., Вичева, Снежинка В., Христова, Валентина Д., Кузманов, Самуил Я., Бабеv, Петър Л., Чаушев, Борислав Г., Къчовски, Цветомир Е., Райков, Мирослав Н.**
Дифузен склерозиращ вариант на папиларен щитовиден карцином – пътят към диагнозата 230

Journal Endocrinologia volume XXIV, number 4/2019

Contents

Reviews

- **Borissova, Anna-Maria I.** Diabetic Kidney Disease 179

- **Dimova, Romyana B.** SGLT2 Inhibition and Sympathetic Nervous Activity in Diabetes Mellitus Type 2 184

- **Borrissova, Anna-Maria I., Vlahov, Jordan D.**
Vitamin D Deficiency is a Risk Factor for Hungry Bone Syndrome after Surgery for Primary Hyperparathyroidism 197

Original articles

- **Borrissova, Anna-Maria I, Vlahov, Jordan D., Krivoshiev, Stefan G., Dakovska, Lilia N., Popov, Alexander G., Mihailov, Georgy K., Shinkov, Alexander D.**
The Prevalence of Hyperparathyroidism in the Bulgarian Population – Analysis of an Epidemiological Study by the Bulgarian Society of Endocrinology (BSE) – 2012 207

- **Konsulova, Petya S., Orbetzova, Maria M., Petrov, Sava V., Stanchev, Pavel E., Kaleva, Nartsis N., Simitchiev, Kiril K.**
Risk Factors for Overweight in High School Pupils Aged 16-19 in the Town of Plovdiv 222

- **Raykov, Nikolay I., Raykova, Asya N., Avdzhyska, Milena G., Vicheva, Snezhinka V., Hristova, Valentina D., Kuzmanov, Samuil Ya., Babev, Petar L., Chaushev, Borislav G., Kachovski, Tsvetomir E., Raykov, Miroslav N.**
Diffuse Sclerosing Variant of Papillary Thyroid Carcinoma – the Way to Diagnosis 234

ендокринология

Българско дружество по



Диабетна бъбречна болест

Борисова, Анна-Мария И.

Университетска болница „Софиямед“, Медицински факултет,
Софийски университет „Св. Климент Охридски“

Diabetic Kidney Disease

Borissova, Anna-Maria I.

University Hospital „Sofamed“, Faculty of Medicine,
Sofia University „Sv. Kliment Ohridski“

Резюме

Диабетната бъбречна болест (ДББ) е хронично бъбречно заболяване (ХБЗ), свързано със захарния диабет (ЗД). Факторите, които повишават честотата на ДББ са повишената честота на ЗД и затлъстяването, по-големият брой възрастни хора, по-дългата преживяемост. ДББ повишава риска от сърдечно-съдови и бъбречни събития. При болни с ХБЗ и тип 2 захарен диабет (Т2ЗД) честотата на сърдечно-съдовите заболявания (ССЗ) е най-висока – 50%, като е много по-ниска при лицата с предиабет – 28% и при лицата без нарушения в глюкозния толеранс – 22%. Изследвания върху високата смъртност при Т2ЗД с налична ДББ за срок от 10 г. оценяват ролята на двата рискови фактора – албуминурия и намалена eGFR (изчислена скорост на гломерулна филтрация). Установява се, че смъртността при наличие само на ЗД е 4%, при ЗД + албуминурия е 18%, при ЗД + намалена eGFR е 24% и при наличие на ЗД + албуминурия + намалена eGFR е 47%.

В последните години се илюстрира как след 10-годишно проследяване с подходящо лечение се набелязва тенденция за намаляване на усложненията на ЗД – нефропатия и ХБЗ, ретинопатия и невропатия. С пункционна бъбречна биопсия се установява повишена експресия на натриево-глюкозен транспортер 2 (SGLT2) при диабетна нефропатия. Именно това стои в основата на

Abstract

Diabetic Kidney Disease (DKD) is a chronic kidney disease (CKD) associated with diabetes mellitus (DM). The factors that increase the incidence of DKD are the increased incidence of DM and obesity, increasing number of elderly people as well as longer survival. DKD increases the risk of cardiovascular and renal events. In patients with CKD and type 2 diabetes mellitus (T2DM), the incidence of cardiovascular disease (CVD) is highest – 50%, much lower in those with prediabetes – 28% and those with normal glucose tolerance – 22%. Studies on high mortality in T2DM with available DKD for 10 years assess the role of both risk factors – albuminuria and reduced estimated glomerular filtration rate (eGFR). It was found that mortality in the presence of DM alone was 4%, in DM + albuminuria was 18%, in DM + reduced eGFR was 24% and in the presence of DM+ albuminuria + reduced eGFR was 47%.

In the recent years, it has been illustrated how, after 10 years of follow-up with appropriate treatment, there is a tendency to reduce the complication of DM – nephropathy and CKD, retinopathy and neuropathy. Increased expression of sodium-glucose transporter 2 (SGLT2) was found in diabetic nephropathy by puncture kidney biopsy.

успеха при лечение със SGLT2 инхибиторите (SGLT2i). От една страна SGLT2i реализират бъбречна протекция чрез метаболитни промени по отношение нивото на кръвна захар, крайни продукти на напредналото гликиране (AGEs), реактивни кислородни видове (ROS), цитокини. От друга страна те реализират съществени хемодинамични промени срещу хиперфилтрацията и нарушените тубуло-гломерулни отношения.

Заклучение: Доброто познаване на интимните механизми, чрез които бъбрекът при ЗД оказва влияние върху честотата на сърдечно-съдовите и бъбречните събития, както и върху смъртността (сърдечно-съдова и по всички причини), ни позволява да вземем правилни и своевременно терапевтични решения с цел тяхната превенция и коректно лечение.

Ключови думи:

захарен диабет, диабетна бъбречна болест, сърдечно-съдови събития, бъбречни събития, смъртност, SGLT2i

This is what underlies the success of treatment with SGLT2 inhibitors (SGLT2i). On the one hand, SGLT2i exert renal protection through metabolic changes concerning blood glucose, advanced glycation end products (AGEs), reactive oxygen species (ROS) and cytokines. On the other hand, these agents produce significant hemodynamic changes against hyperfiltration and impaired tubulo-glomerular interrelation.

Conclusion: Good knowledge of the intimate mechanisms, by which in DM, the kidney affects the incidence of cardiovascular and renal events, as well as mortality (cardiovascular and all kinds), allows us to make correct and timely therapeutic decisions for their prevention by means of the correct treatment.

Key words:

diabetes mellitus, diabetic kidney disease, cardiovascular events, renal events, mortality, SGLT2i

Въведение

Хроничното бъбречно заболяване (ХБЗ) е налице най-често при диабетици и при лица над 60-годишна възраст. При 35% от болните с тип 2 захарен диабет (Т2ЗД) има ХБЗ, но в 49% то не е диагностицирано (1). Обичайно това се случва в ранните стадии на ХБЗ, както и при жени, и при по-възрастни лица. По данни на US Renal System до краен стадии на ХБЗ (ESRD) достигат най-често диабетици и хипертоници (2).

ХБЗ при захарен диабет (ЗД) не винаги означава диабетна бъбречна болест (ДББ) и още по-малко диабетна нефропатия. Последната се доказва с биопсия и е налице в 5-15% от диабетно болните (3). Класификацията на ХБЗ със ЗД, съгласно Kitada M и сътр. от 2019 г. (4), включва диабетна бъбречна болест (DKD – diabetic kidney disease), не-диабетна бъбречна болест (NDKD – non-DKD), свързана със затлъстяване гломерулопатия (ORG – obesity-related glomerulopathy) и автосомно доминантно полкистозно бъбречно заболяване (ADPKD – autosomal dominant polycystic kidney disease). ДББ е ХБЗ свързано със ЗД, при което е доказано 2-3кратно повишено наличие на албуминурия >300 mg/24 ч. или съотношение албумин-креатинин (ACR – albumin-to-creatinine ratio) >300 mg/g при липса на друго бъбречно заболяване (5).

Факторите, които повишават честотата на ДББ, са повишената честота на ЗД и затлъстяването, нарастване броя на възрастните лица, по-дългата преживяемост (6). ДББ повишава риска от сърдечно-съдови и бъбречни събития (7). При болни с ХБЗ и Т2ЗД честотата на сърдечно-съдовите заболявания (ССЗ) е най-висока – 50%, като е много по-ниска при лицата с предиабет – 28% или лицата без нарушения в глюкозния толеранс – 22% (8). С прогресирането на ХБЗ честотата на всички сърдечно-съдови усложнения нараства, но най-изразено е нарастването на застойната сърдечна недостатъчност – от 48% при ХБЗ степен 3а тя става 71% при ХБЗ степен 4-5 (9).

С напредването на ХБЗ се променят и причините за смърт, като прогресивно нараства около 4-кратно дялът на сърдечно-съдовата смърт (ССС) (10). При оценката на СССР при болни с краен стадий на ХБЗ, започнали диализа през периода 1980–2014 г., се оказва, че дялът на ЗД е трикратно по-голям при <30-годишните и е най-малък при >70-годишните – само 24%, защото при тях има и други причини за този изход (11). Оказва се, че рискът от СССР на 1000 пациенто-години нарежда на първо място като причина предшестващо ССЗ и едва след това са хипертонията и бедността, съгласно Jackson Heart Study (12).

Go AS и сътр. през 2018 г. доказват в проучването си, че намалената бъбречна функция оказва влияние върху смъртността – 18-кратно се повишава ССЗ и 20-кратно смъртността по всички причини (13).

Кое оказва по-силно влияние – намалението на eGFR или нарастващата протеинурия?

И двата фактора оказват влияние поотделно и по-мощно заедно, като повишават риска от смърт от всички причини в общата популация. Съчетанието от ниска eGFR <45 ml/min и протеинурия увеличава риска от смърт с над 33% при проследяване за срок от 8 години според Wu J и сътр. (14). Други автори, като Afkarian M и сътр. (15) изследват 10-годишната смъртност при T23Д с налична ДББ като оценяват ролята на двата рискови фактора – албуминурия и намалена eGFR за високата смъртност при T23Д. Те установяват, че смъртността при наличие само на ЗД е 4%, при ЗД + албуминурия е 18%, при ЗД + намалена eGFR е 24% и при наличие на ЗД + албуминурия + намалена eGFR е 47%.

През последната година много голям интерес предизвикаха три ре-анализа на популацията в ADVANCE-ON, чрез които се изследва ролята на албуминурията и eGFR за сърдечно-съдови събития, бъбречни клинични събития и всички причини за смърт.

Най-напред беше публикуван ре-анализът на ADVANCE-ON от Jun M и сътр. (2018 г.) с проследяване средно 7,7 г. на 2191 случая, достигнали първичната съставна крайна точка – голямо макросъдово събитие, бъбречно събитие и всички причини за смърт. Този ре-анализ показва, че албуминурията е предикторът на големите макросъдови и бъбречни клинични събития при T23Д (16).

Ре-анализът на популацията в ADVANCE-ON с първична крайна точка определяне ролята на спада на eGFR върху сърдечно-съдовите събития и смъртност по всяка причина показва, че средното намаление за цялата група на eGFR е с $-0,63$ ml/min годишно. Изследваната популация е на средна възраст 65,6 г. (SD 6,3), със средна eGFR – 75 ml/min и среден размер на уринното ACR (UACR - urinary albumin/creatinine ratio) – 14 μ g/mg. Оказва се, че годишното намаление на eGFR с $-1,63$ ml/min е свързано със значимо нарастване на риска от първични събития – HR 1,30 (95% CI 1,17, 1,43) при сравнение с групата със стабилен размер на eGFR от $-1,63$ до 0,33 ml/min (17).

Ohkuma T и сътр. (2019 г.) също правят ре-анализ на ADVANCE-ON като проучват ролята

та на едновременното намаление на eGFR с $\geq 40\%$ и заедно с това нарастване на UACR с $\geq 40\%$. Оказва се, че това води до над двукратно нарастване на риска от комбинирани макросъдови, бъбречни и всички причини за смърт – HR 2,31 (95% CI, 1,67-3,18) (18).

При диабетици с намалена eGFR степенята на албуминурията е в пряка връзка със скоростта на прогресия на бъбречното заболяване и с риска от достигане до краен стадий на ХБЗ. За един и същи срок от 10 г. при албуминурия ≥ 1000 mg/24 ч. се стига до краен стадий на бъбречно заболяване (ESKD), докато при по-ниска албуминурия това не се случва за този срок (19).

Saely CH и сътр. (20) анализират след 7-годишно наблюдение смъртността при 2108 болни с доказано ССЗ и установяват, че при T23Д+ и ХБЗ+ тя е 62%, при T23Д- и ХБЗ+ е 40%, при T23Д+ и ХБЗ- е 30%, при T23Д- и ХБЗ- е 16%. Прави много силно впечатление значимо по-високата смъртност при болни с ХБЗ без ЗД, отколкото при ЗД без ХБЗ – 40% срещу 30%, $p < 0,01$. Големият извод е, че бъбрекът има по-голяма тежест за смъртността в сравнение с диабета.

Ролята на SGLT2

Уокоуата H и сътр. (21) след 10-годишно проследяване илюстрират как с подходящо лечение се набелязва тенденция за намаляване на усложненията на ЗД – нефропатия и ХБЗ, ретинопатия и невропатия. С пункционна бъбречна биопсия Wang X и сътр. (22) установяват, че при диабетна нефропатия експресията на SGLT2 е увеличена значително, а Umipo H и сътр. (23) стигат до извода, че хипергликемията води до повишена експресия на SGLT2 с посредничеството на GLUT2.

Метаанализът на проучванията със SGLT2i показва значимото им благоприятно влияние върху: влошената бъбречна функция, крайния стадий на ХБЗ и бъбречната смърт. Това се наблюдава, както при наличие на атеросклеротично ССЗ, така и при наличие на рискови сърдечно-съдови фактори (24). Същите автори на метаанализа доказват, че при различни нива на eGFR, SGLT2i показват значимо благоприятно влияние върху посочените параметри.

Механизмите на кардиоренална протекция с SGLT2i са както хемодинамични, така и не-хемодинамични благоприятни ефекти върху бъбрека (25). От една страна SGLT2i реализират бъбречна протекция чрез метаболитни промени по отношение нивото на кръвната захар, крайните продукти на напреднало гликиране (AGEs), реактивните кислородни радикали (ROS), цитокините.

От друга страна те реализират съществени хемодинамични промени срещу хиперфилтрацията и нарушените тубуло-гломерулни отношения (26).

Оказва се, че реабсорбцията на глюкоза от проксималните тубули при хипергликемия индуцира експресия на редица растежни фактори, които се считат за важна причина за тубулна хипертрофия, а SGLT₂ предпазват от този процес. Друг възможен механизъм на действие на SGLT₂ е предотвратяване на претоварването на проксималните тубулни клетки с глюкоза и Na⁺ в резултат на хипергликемията, което води до тубуло-интерстициална фиброза и загуба на нефрони (27, 28). Нови експериментални проучвания показват наличието на SGLT₂ не само в тубулните епителни клетки, но също и в мезангиалните клетки. Хипергликемията води до функционални и морфологични промени и в тях. Предотвратяването на претоварването на мезангиалните клетки с глюкоза от SGLT₂ също има нефропротективно действие (29).

Току що публикуваните изследвания относно механизма за развитие на фиброза в бъбрека са на Satoru Kuriyama (30). Този автор установява, че при 3Д в бъбрека е налице претоварване на интерстициалното пространство, защото при инсулинов дефицит глюкозата не може да влезе в клетката и остава в интерстициума. SGLT₂

действат не само върху бъбречните тубулни клетки, но и върху интерстициума и намаляват осмотичното налягане там. Другите диуретици действат предимно върху бъбречните тубули. Повишеното осмотично налягане в интерстициалното пространство води до нарастване фиброзирането на бъбрека и до влошаване на бъбречната функция при диабетиците. С намаление на осмотичното налягане в интерстициума по влияние на SGLT₂ се предотвратява фиброзирането му.

Клиничните данни показват, че SGLT₂ забавят намалението в бъбречната функция при Т2ЗД, като понижават и плазмените нива на TNF-1 α , IL-6, матриксна металопротеиназа 7, фибронектин. Така се ограничава възпалението и фиброзата и следователно се реализира директен нефропротективен ефект (31).

В заключение, този преглед на последните данни относно интимните механизми, чрез които захарният диабет уврежда бъбрека, а те заедно оказват влияние върху честотата на сърдечно-съдовите и бъбречните събития, както и върху смъртността (сърдечно-съдова и по всички причини), обогатява нашите познания и ни позволява да вземем правилни и своевременни терапевтични решения с цел тяхната превенция и коректно лечение.

References

1. **Bakris GL.** Prevalence and Factors Associated With Undiagnosed Chronic Kidney Disease in Diabetes Mellitus. *The National Kidney Foundation 2019 Spring Clinical Meeting, May 8-12, 2019, Boston, USA.*
2. UNITED STATES RENAL DATA SYSTEM, 2000 Atlas of ESRD in the United States.
3. **Annual Report 2017**, The Norwegian Renal Registry. Registry Chairperson: Anna V. Reisater (areisate@ous-hf.no).
4. **Kitada M, Koya D.** Proposal of classification of „chronic kidney disease (CKD) with diabetes“ in clinical setting. *Diabetology International* 2019;10:180–182.
5. **Persson F, Rossing P.** Diagnosis of diabetic kidney disease: state of the art and future perspective. *Kid Int Suppl.* 2018;8:2-7.
6. **Thomas MC, Cooper ME, Zimmet P.** Changing epidemiology of type 2 diabetes mellitus and associated chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2016;12(2):73-81.
7. **Turnbull F, Woodward M, Neal B, Barzi F, Ninomiya T, Chalmers J, et al.** Blood Pressure Lowering Treatment Trialists'

Collaboration. Do men and women respond differently to blood pressure-lowering treatment? Results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Eur Heart J.* 2008;29(21):2669-2680.

8. **Dyhr RL, Hornum M, Trankær H, Freese E, Bro S, Kamper A-L, Feldt-Rasmussen B.** Diabetes and cardiovascular disease in the Copenhagen chronic kidney disease cohort. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33,suppl_1:i492.

9. **Lascasas JMSS, Fonseca I, Malheiro J, Santos S, Campos A, Castro A, et al.** Demographic, clinical characteristics and cardiovascular disease burden in a Portuguese cohort of older chronic kidney disease patients. *J Bras Nefrol.* 2019; 41 (1):29-37.

10. **Runesson B, Qureshi AR, Xu H, Gasparini A, Lindholm B, Carrero JJ.** Causes of death across categories of estimated glomerular filtration rate: The Stockholm CREATinine Measurements (SCREAM) project. *PLoS One.* 2019;14(1).

11. **Lim WH, Johnson DW, Hawley C.** Reducing cardiovascular risk in people with diabetes. *Med J Austr.* 2018;209:440-446.

12. Afkarian M, Katz R, Bansal N, Correa A, Kestenbaum B, Himmelfarb J, et al. Diabetes, Kidney Disease, and Cardiovascular Outcomes in the Jackson Heart Study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11:1384-1391.
13. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and risks of death, cardiovascular events and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004;351:1296-1305.
14. Wu J, Jia J, Li Z, Pan H, Wang A, Guo X, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and proteinuria with all-cause mortality in community-based population in China: A Result from Kailuan Study. *Sci Rep.* 2018;8:2157.
15. Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, Hirsch IB, Tuttle KR, Himmelfarb J, de Boer IH. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(2):302-308.
16. Jun M, Ohkuma T, Zoungas S, Colagiuri S, Mancia G, Marre M, et al. Changes in Albuminuria and risk of Major Clinical Outcomes in Diabetes: Results from ADVANCE-ON. *Diab Care.* 2018;41:163-170.
17. Oshima M, Jun M, Ohkuma T, Toyama T, Wada T, Cooper ME, Perkovic V on behalf of the ADVANCE Collaborative Group. The relationship between eGFR slope and subsequent risk of vascular outcomes and all-cause mortality in type 2 diabetes: the ADVANCE-ON study. *Diabetologia.* 2019; 62(11):1988-1997.
18. Ohkuma T, Jun M, Chalmers J, Cooper ME, Hamet P, Harrap S, Zoungas S, et al. Combination of Changes in Estimated GFR and Albuminuria and the Risk of Major Clinical Outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14(6):862-872.
19. Koye DN, Magliano DJ, Reid CM, Jepson C, Feldman HI, Herman WH, et al. Risk of progression of nonalbuminuric CKD to end-stage kidney disease in people with diabetes: the CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study. *Am J Kidney Dis.* 2018;72:653-661.
20. Saely CH, Vonbank A, Lins C, Zanolin D, Leiberer A, Rein P, et al. Type 2 diabetes, chronic kidney disease, and mortality in patients with established cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:11Suppl:324.
21. Yokoyama H, Araki S, Kawai K, Yamazaki K, Tomonaga O, Shirabe S, et al. for the JDDM study. Declining trends of diabetic nephropathy, retinopathy and neuropathy with improving diabetes care indicators in Japanese patients with type 2 and type 1 diabetes (JDDM 46). *BMJ Open Diab Res Care* 2018;6:e000521.
22. Wang X, Levi J, Luo Y, Myakala K, Herman-Edelstein M, Qiu L, et al. SGLT2 Protein Expression Is Increased in Human Diabetic Nephropathy: SGLT2 PROTEIN INHIBITION DECREASES RENAL LIPID ACCUMULATION, INFLAMMATION, AND THE DEVELOPMENT OF NEPHROPATHY IN DIABETIC MICE. *J Biol Chem.* 2017;292:5335-5348.
23. Umino H, Hasegawa K, Minakuchi H, Muraoka H, Kawaguchi T, Kanda T, et al. High Basolateral Glucose Increases Sodium-Glucose Cotransporter 2 and Reduces Sirtuin-1 in Renal Tubules through Glucose Transporter-2 Detection. *Sci Rep.* 2018;8(1):6791.
24. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet.* 2019;393:31-39.
25. Vergara A, Jacobs-Cacha C, Soler MJ. Sodium-glucose cotransporter inhibitors: beyond glycaemic control. *Clin Kidney J.* 2019;12(3):322-325.
26. Koya D. Diabetic kidney disease: its current trend and future therapeutic perspective. *J Diab Investig.* 2019; 10(5):1174-1176.
27. Ito M, Tanaka T. The Anticipated Renoprotective Effects of Sodium-glucose Cotransporter 2 Inhibitors. *Intern Med.* 2018;57:2105-2114.
28. Koya D. Impact of empagliflozin on diabetic kidney disease. *J Diabetes Investig* 2017;8:658-660.
29. Wakisaka M, Nagao T. Sodium glucose cotransporter 2 in mesangial cells and retinal pericytes and its implications for diabetic nephropathy and retinopathy. *Glycobiology* 2017;27:691-695.
30. Kuriyama S. A Potential Mechanism of Cardio-Renal Protection with Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: Amelioration of Renal Congestion. *Kidney Blood Press Res.* 2019; 44(4):449-456.
31. Hiddo JL, Perco HP, Mulder S, Leierer J, Hansen MK, Heinzl A, Mayer G. Canagliflozin reduces inflammation and fibrosis biomarkers: a potential mechanism of action for beneficial effects of SGLT2 inhibitors in diabetic kidney disease. *Diabetologia.* 2019;62:1154-1166.

Address for correspondence:

Проф. Анна-Мария Борисова

Клиника по ендокринология и болести на
обмяната, Университетска болница
„Софиямед“, Факултет по медицина,
СУ „Св. Климент Охридски“
E-mail: anmarbor@abv.bg

Prof. Anna-Maria Borissova

Clinic of Endocrinology and Metabolic diseases
University Hospital „Sofamed“, Medical Faculty,
Sofia University „Sv. Kliment Ohridski“
E-mail: anmarbor@abv.bg

SGLT2 инхибиция и симпатикова нервна активност при захарен диабет тип 2

Димова, Румяна Б.

Категра по Ендокринология, Медицински Университет, София

SGLT2 Inhibition and Sympathetic Nervous Activity in Diabetes Mellitus Type 2

Dimova, Rumyana B.

Department of Endocrinology, Medical University, Sofia

Резюме

SGLT2 инхибиторите увеличават бъбречната глюкозна екскреция и по този начин намаляват глюкозните нива на гладно и постпрандиално. Ефектите на SGLT2 инхибицията надхвърлят тези върху гликемичния контрол и също така са свързани с индуциране на хемодинамични промени, които подобряват сърдечно-съдовата и бъбречната функция при хора със захарен диабет тип 2. Точните механизми, които обуславят кардио-протективната роля на SGLT2 инхибиторите все още не са напълно изяснени.

Настоящият обзор е фокусиран върху потенциалната връзка между SGLT2 инхибицията и ефектите ѝ върху симпатиковата нервна активност като вероятен механизъм за сърдечно-съдова протекция при захарен диабет тип 2.

Ключови думи:

захарен диабет тип 2, симпатикова нервна активност, бъбречна функция, SGLT2 инхибитори

Abstract

SGLT2 inhibitors increase renal glucose excretion, thus decreasing fasting and postprandial glucose levels. The effects of SGLT2 inhibition outweigh those on glycemic control and are also associated with the induction of hemodynamic changes that improve cardiovascular and renal function in people with type 2 diabetes. The exact mechanisms have not yet been fully clarified.

This review is focused on the potential relationship between SGLT2 inhibition and its effects on sympathetic nervous activity as a putative mechanism for cardiovascular protection in type 2 diabetes mellitus.

Key words:

type 2 diabetes mellitus, sympathetic nervous activity, renal function, SGLT2 inhibitors.

Въведение

Бъбрекът играе ключова роля в глюкозната хомеостаза посредством използването на глюкозата като метаболитно гориво, бъбречната глюконеогенеза и реабсорбцията на филтрираната глюкоза с Na-глюкозните ко-транспортни SGLT1 и основно SGLT2, локализирани в проксималните бъбречни тубули. SGLT2 е глюкозен транспортер с нисък афинитет и висок капацитет.

При хората със захарен диабет максималният бъбречен капацитет за реабсорбция на глюкоза, както и бъбречният праг на глюкозата за настъпване на глюкозурия, са повишени и представляват важни елементи в патогенезата на хипергликемията. Посредством намаляване на бъбречния капацитет за реабсорбция на глюкоза и, особено, на бъбречния праг за глюкозурия, SGLT2 инхибиторите увеличават глюкозната екскреция и по този начин намаляват глюкозните нива на гладно и постпрандиално и подобряват

инсулиновата секреция и инсулиновата чувствителност. Благоприятните ефекти на SGLT2 инхибицията надхвърлят тези върху гликемичния контрол. Новите данни показват, че инхибирането на глюкозната реабсорбция на бъбречно ниво води до понижаване на артериалното налягане, намаляване на глюкотоксичността и индуциране на хемодинамични ефекти, които подобряват сърдечно-съдовата и бъбречната функция при пациентите със захарен диабет тип 2 (1).

Захарният диабет е системно кардио-метаболитно заболяване, което води до микро- и макросъдови усложнения. Докато хипергликемията е доказан основен рисков фактор за микросъдови усложнения – нефропатия, ретинопатия, невропатия (2, 3), то тя е един от относително слабите рискови фактори за макросъдови усложнения – миокарден инфаркт, инсулт, периферна съдова болест (2), където основни са: дислипидемия, артериална хипертония, затлъстяване, инсулинова резистентност и протромботично състояние. До 2015 г. данните от проучванията показваха, че нито антидиабетните медикаменти (4-6), нито промяната в стила на живот (7), имат потенциал да намалят сърдечно-съдовия риск при хората със захарен диабет тип 2. В последните години 2 групи антидиабетни медикаменти – SGLT2 инхибитори и GLP-1 рецепторни агонисти, промениха цялостната концепция за антидиабетната терапия, като показаха потенциал да повлияват благоприятно сърдечно-съдовия риск при хората със захарен диабет тип 2 (8, 9).

Кардио-протективна роля на SGLT2 инхибиторите

Точните механизми, които обуславят кардио-протективната роля на SGLT2 инхибиторите все още остава дискуссионна. Установените до момента механизми за сърдечно-съдова протекция с SGLT2 инхибитори са представени на *Фигура 1*.

Дизайнът на знаковото проучване за сърдечно-съдова безопасност на SGLT2 инхибитора емпаглизин – EMPA-REG OUTCOME не включва изследване на конкретните механизми, отговорни за сърдечно-съдовите ползи, постигнати с приложението на SGLT2 инхибиторите. Данните по отношение на хемодинамичните ефекти, обусловени от потенциалния диуретичен ефект на SGLT2 инхибицията, като намаляване на артериалното налягане и артериалната ригидност (следнатоварването), свързано с подобряване на левокамерната функция, и подобряване на камерното натоварване чрез намаляване на екстрацелуларната течност и вътресъдовия обем посредством увеличаване на натриурезата и осмотичната диуреза (преднатоварването), са потенциални фактори, които вероятно допринасят за сърдечно-съдовата протекция (11-22). Подчертан научен интерес представлява кетонната хипотеза, според която преминаването от глюкозно към мастно окисление в черния гроб увеличава плазмената концентрация на кетони и те предпочитативно започват да се използват

Фигура 1. Потенциални механизми, които обуславят кардио-протективната роля на SGLT2 инхибиторите (адаптирано по Inzucchi SE, et al. 2015 (10))



като гориво в миокарда. Предполага се, че това е свързано с подобрение на сърдечния метаболизъм и биоенергетика (23-26).

Подобряването в гликемичния контрол не би могло да обясни кардио-протективния ефект на емпаглифлозин, тъй като намаляването на HbA_{1c} е с около 0,25% (1, 8) и от друга страна благоприятният ефект на добрия гликемичен контрол върху сърдечно-съдовия риск се очаква след 10 години (27, 28), докато намаляването на сърдечно-съдовата смъртност и хоспитализациите за сърдечна недостатъчност след приложение на SGLT2 инхибитор се наблюдават в рамките на първите 3 месеца.

Редукцията на тегло и висцерална мастна тъкан също биха могли да допринасят за продължаващото подобрение на сърдечно-съдовия риск при емпаглифлозин след 6-12 месеца, но е малко вероятно да обяснят ползите, които настъпват в рамките на първите 3 месеца.

Голям брой други механизми, като намаляването на плазмените нива на пикочната киселина, възпалението и окислителния стрес, активирането на ангиотензиновите рецептори тип 2, подобрената инсулинова чувствителност, намалената албуминурия, повишената глюкагонова секреция (един от потенциалните директни ефекти на SGLT2 инхибиторите върху миокарда), както и промяната в плазмената концентрация и/или разпределение на електролитите също са предполагаеми подлежащи механизми, които могат да обяснят кардио-протективния ефект на емпаглифлозин, но до голяма степен са лишени от солидни доказателства (1, 8).

Установено е, че SGLT2 инхибиторите намаляват нивата на някои биомаркери за сърдечно-съдов риск – тропонин и N-терминалния фрагмент на прохормона на мозъчния натриуретичен пептид при възрастни лица със захарен диабет тип 2 (29). Предполага се директен ефект на SGLT2 инхибиторите върху миокарда посредством инхибиране на миокардния Na⁺/H⁺ транспортер, което води до намаляване на цитозолния натрий и вазодилатация (30-32). Има данни, че SGLT2 инхибиторите играят роля също в производството на цитокини и намаляват обема на мастна тъкан на епикарда (33-35), което е свързано с благоприятен ефект върху миокардното възпаление, некроза и фиброза при хора със захарен диабет тип 2 с висцерално затлъстяване (29, 36, 37). Това са данни, които изискват допълнително проучване, за да се определи дали наблюдаваните промени са пряко свързани със сърдечно-съдовите ползи от употребата на тези медикаменти (38).

Един от потенциалните кардио-протективни механизми е предполагаемият супресивен

ефект върху симпатиковата хиперактивност, която е следствие от инсулиновата резистентност и е типична характеристика на хората със захарен диабет тип 2 (1).

Какво е сърдечна автономна невропатия при захарен диабет?

Диабетната автономна невропатия на сърдечно-съдовата система представлява симпто-вагален дисбаланс с преваляване на симпатиковата нервна активност и клинични данни за намалена вариабилност на сърдечната честота, тахикардия в покой, ортостатична хипотония и повишен риск от внезапна сърдечна смърт, поради малигнена аритмия (39). При хората със захарен диабет тип 2 стриктният гликемичен контрол не е достатъчен за намаляване на риска от сърдечна автономна невропатия, докато мултифакторните интервенции, насочени освен към гликемията и към промяна в стила на живот и останалите сърдечно-съдови рискови фактори намаляват риска от сърдечна автономна невропатия с до 60% (40).

Сърдечната автономна невропатия е независим рисков фактор за сърдечно-съдова смъртност (41). Доказателства в тази посока са данните от проучването ACCORD при 8 000 пациенти със захарен диабет тип 2, където е докладван 2,14 пъти по-висок риск за обща и сърдечно-съдова смъртност при лицата със сърдечна автономна невропатия, след уеднаквяване за традиционните сърдечно-съдови рискови фактори, включително употребата на различни класове медикаменти (42). Данните от 2 големи проучвания, включващи над 31000 пациенти със сърдечно-съдово заболяване и/или захарен диабет, които са проследени средно за период от 5 години демонстрират, че сърдечната честота, като индиректен маркер на сърдечната автономна функция, анализирана като категорична променлива (сърдечна честота в покой <70 у/мин и сърдечна честота в покой >70 у/мин), е свързана със сигнификантно покачване на честотата на сърдечно-съдовите инциденти и общата смъртност (43), и възстановяването на автономния баланс е от ключово значение за намаляване на сърдечно-съдовите събития, сърдечната недостатъчност, и ранна смъртност при хората със захарен диабет (44).

Един от централните механизми за развитие на автономна невропатия е нарушението на хипоталамусен сърдечен часовник в резултат на допаминов дефицит, който води до доминиране на симпатиковата активност, инсулиновата резистентност и компонентите на метаболитен синдром (44). Смята се, че вероятно някои от новите групи анти-

диабетни медикаменти, като SGLT2 инхибиторите, имат потенциал да подобряват автономната функция посредством намаляване на симпатиковата нервна активност и следва да се имат предвид при избор на терапия при пациенти с данни за автономна невропатия, докато употребата на инкретини следва да бъде проследявана (44).

Въздействие на SGLT2 инхибиторите върху активността на симпатиковата нервна система

В подкрепа на предпологаемия супресивен ефект на SGLT2 инхибиторите върху симпатиковата хиперактивност са данните от проучването EMPA-REG OUTCOME, които показват липса на рефлексна тахикардия въпреки намаления въртецов обем и отчетеното сигнификантно понижаване на артериалното налягане с 2-5 mmHg, което може да се обясни с релативна редукция на силата на симпатиковата активност, но все още и други нервни-хормонални фактори са обект на дискусия и могат да играят важна роля (8, 45-47).

На Таблица 1 са представени наличните данни от проведените до момента клинични проучвания и изследвания върху животински модели по отношение ефектите на SGLT2 инхибиторите върху понижаването на артериалното налягане и липсата на промяна в сърдечната честота. В субанализ на проучвания с лизеоглифлозин при захарен диабет тип 2 също не се установява промяна в сърдечната честота, при сърдечна честота в покой < 70 у/мин, но при пациентите с по-висока сърдечна честота в покой >70 у/мин, приложението на медикамента е свързано с намаляване на сърдечната честота, което предполага, че приложението на SGLT2 инхибитори вероятно води до намаляване на симпатиковия тонус само при хората със захарен диабет тип 2 и наличие на симпатикова хиперактивност (75, 76).

Ефектът на SGLT2 инхибиторите върху артериалното налягане и активността на симпатиковата нервна система е изследван при животински модели със затлъстяване/ метаболически синдром и артериална хипертония с нарушен циркаден ритъм на артериалното налягане и симпатиковата активност. Лечението с SGLT2 инхибитори сигнификантно намалява артериалното налягане и нормализира циркадния ритъм на артериалното налягане и симпатиковия тонус, но не води до промяна в сърдечната честота. Следователно, вероятно инхибирането на SGLT2 транспортера подобрява циркадния ритъм на симпатиковия тонус посредством инхибиране на симпатиковата активност предимно през нощния период (73, 77, 78).

Има данни, че приложението на дапаглифлозин оказва супресивен ефект върху твърдотъканен норепинефрин в кафявата мастна тъкан на мишки (79). Норепинефрин, като основен симпатиков невротрансмитер, „up“-регутира експресията на SGLT2 протеина в клетките на проксималния тубул и неговата транслокация към клетъчната повърхност при човека. При приложение на SGLT2 инхибитори се установява намаление в нивата на повишените под влияние на богата на мазнини диета маркери за симпатикова нервна активност – експресия на тирозин хидроксилаза и наличие на норадреналин в бъбреците и сърцето на миши модели, което отново демонстрира симпатико-инхибиторното действие на SGLT2 инхибиторите (80). При интраперитонеално инжектиране на лизеоглифлозин при експериментални модели без захарен диабет се установява директен тубулен ефект независимо от промяната в плазмените глюкозни нива, при липса на хемодинамични бъбречни ефекти, т.е. вероятно не се задейства механизма на тубуло-гломерулната обратна връзка (81). Тези данни дават доказателства в полза на важната кръстосана връзка между регулацията на симпатиковата нервна система и SGLT2 инхибицията.

В диабетната популация симпатиковата активност първично се определя от аферентните сигнали от бъбреците, които са богато инервирани от хеморецептори и барорецептори, които изпращат сигнали до мозъка (82). Възможно е ексцесивната глюкозна резорбция в проксималните тубули да участва в активирането на реналните автономни нерви и да води до централна симпатикова хиперактивност, която се влошава с нарушаването на механизма на отрицателна обратна връзка, поради намалената чувствителност на барорецепторните рефлексни и от своя страна води до увеличаване на еферентния симпатиков отговор към сърцето, кръвоносните съдове и бъбреците (83-86), както и промяна в хемодинамиката и хомеостазата на баланса на течности, което е основният рисков фактор за развитие на сърдечна недостатъчност при захарен диабет тип 2 (76). Предполага се, че SGLT2 инхибиторите намаляват симпатиковия тонус, поради намалена ренална аферентна нервна активност и потиснати централни рефлексни механизми, които са в основата на генерализираната симпатикова активация (87) и по този начин упражняват благоприятен ефект върху хемодинамиката и водния баланс. Корекцията на характерното за хората със захарен диабет тип 2 системно обемно натоваване след приложение на SGLT2 инхибитор и последваща преходна осмотична диуреза може да се обясни като резултат

от намаляване на симпатиковия импулс към бъбреците. Това означава, че бъбречната крива налягане-натриуреза се измества наляво (т.е. бъбреците отделят повече натрий и вода при дадено налягане) (87). SGLT2 инхибиторите също така коригират хипоксията на ниво проксимални бъбречни тубули, като по този начин намаляват също хемодинамичното претоварване чрез редуциране на повишената симпатикова активност (76) (Фигура 2).

Ако приемем, че натоварването на сърцето е намалено вследствие на понижаване на артериалното налягане, подобряване на неговия вариабилитет и оптимизиране на обема на течности посредством подобрене в бъбречната крива налягане-диуреза; и следнатоварването е намалено, поради умерен съдоразширяващ ефект и липсата на компенсаторна тахикардия, то ганните за намалена честота на хоспитализациите за сърдечна недостатъчност и сърдечно-съдовата смъртност не са изненадващи.

Последните проучвания сочат, че някои потенциални механизми, свързани с намаляване на симпатиковата нервна активност при приложение на SGLT2 инхибитори са намалените инсулинови и лептинови нива (88, 89), подобрената инсулинова чувствителност и намалената хиперинсулинемия, което намалява активирането

на каротидното тяло (90), и намаляването на натриевото съдържание, което инхибира активирането на (OVLТ) organum vasculosum laminae terminalis (91) (Фигура 2). Вероятно има и други механизми, които все още не са описани.

От друга страна, понижаването на артериалното налягане при употреба на SGLT2 инхибитор се наблюдава и при бъбречно-трансплантирани пациенти, което отхвърля наличието на директен неврогенен механизъм (тъй като трансплантираният бъбрек е генервиран) (92).

Като най-вероятен ефект се приема намаляването на плазмения обем. Плазменият обем е строго контролиран и бързо се възстановява при промяна посредством множество компенсаторни механизми. Намаление с 5% на плазмения обем може да доведе до активиране на симпатиковата нервна система и RAAS системата и да супресира натриуретичните пептиди, което води до цялостно активиране на реабсорбцията на вода и натрий в бъбреците и възстановяване на плазмения обем. Повишаването на плазмения осмолалитет също мобилизира излизането на течности в екстрацелуларното пространство (93). Плазменият обем се задържа на мален дори след години лечение с SGLT2 инхибитори, защото след прилагане на SGLT2 инхибитор осмотичният ефект на глюкозата и наличието на по-голя-

Фигура 2. Потенциални механизми, които обуславят ефектите на SGLT2 инхибицията върху симпатиковата нервна система (адаптирано по Wan N, et al. 2018 (48), Sano M 2017 (76), Sano M 2018 (87))



мо количество натрий извън проксималните тубули се възприема от нефрона като белег на ексцесивна филтрация, като такава, която може да възникне при повишен плазмен обем или натриева задръжка. В действителност плазменният обем и натрият не са повишени (93), като дори общото количество на натрий в тялото е намалено след прием на SGLT2 инхибитор (14). Независимо от това, тези белези водят до хомеостатични промени, включително до нов steady state на организма (при намален плазмен обем) (93).

Предполагаемият ефект на SGLT2 инхибиторите върху симпатиковата активност е основната им отличителна черта от другите диуретици. Основните разлики с бримковите и тиазидните диуретици са:

1) SGLT2 инхибиторите не водят до рефлексно активиране на симпатиковата нервна система (липса на покачване на сърдечната честота, при наличие на сигнификантно понижаване на артериалното налягане);

2) тиазидните диуретици действат на ниво дистални бъбречни тубули, докато SGLT2 инхибиторите действат на ниво проксимални бъбречни тубули (проксимално от макула генса) и предизвикват повишена диуреза на натрий към юкстагломерулния апарат (94, 95);

3) тиазидните и бримковите диуретици предизвикват хипергликемия и хиперурикемия, докато SGLT2 инхибиторите имат позитивен ефект върху плазмената глюкоза и пикочната киселина.

Смята се, че тези ефекти на SGLT2 инхибиторите възстановяват тубуло-гломерулната обратна връзка, което води до вазоконстрикция на аферентните артериоли и намаляване на хиперфилтрацията чрез намаляване на интрагломеруларното налягане (95). Повишената гостапка на натрий към макула генса при лечение с SGLT2 инхибитори повлиява и други невро-хормонални фактори като RAAS системата (96).

Прецизни изследвания показват, че повишената чернодробна глюкозна продукция, която се наблюдава при приложение на SGLT2 инхибитор дапаглифлозин не може да се обясни единствено с потискане на инсулина и директна стимулация на глюкагона от алфа-клетките (97), но вероятно е медирана от стимулиране на реналните симпатикови нерви (98), които директно комуникират с черния дроб посредством връзки в порталното кръвообращение, или индиректно е стимулирана от бъбречните симпатикови нерви чрез импулси към централната нервна система и впоследствие генериране на еферентни сигнали към черния дроб (99). В унисон с това 2 проучва-

ния не доказват благоприятен ефект от приложението на комбинацията DPP-4 инхибитор/SGLT2 инхибитор върху глюкозните нива, подчертавайки ролята на други фактори извън повишените глюкагонови нива и понижените инсулинови нива (например активирането на реналните нерви), които вероятно имат съществена роля за стимулиране на чернодробната глюкозна продукция (100, 101). Ако това е свързано с генерализирана повишена симпатикова активност, то в проучването EMPAREG OUTCOME би се наблюдавало повишаване на сърдечната честота, а не понижаване (47).

Проучване с кламп-техника при пациенти със захарен диабет тип 1 без хронични усложнения, лекувани с емпаглифлозин показва, че вариабилитетът на сърдечната честота, плазмената концентрация на адреналин и норадреналин остават непроменени и при двете клампи – при еугликемични и хипергликемични условия (49). Също така не е наблюдавана промяна в мускулната симпатикова нервна активност и сърдечната честота въпреки повишения обем на урината след краткосрочно приложение на емпаглифлозин при пациенти със захарен диабет тип 2 (102). Следователно са необходими още проспективни проучвания фокусирани върху връзката на SGLT2 инхибицията и функцията на симпатиковата нервна система.

Данните от проучването EMBODY, което е проспективно, мултицентрово, рандомизирано, двойно сляпо, плацебо-контролирано при пациенти с остър миокарден инфаркт и захарен диабет тип 2 ще внесе допълнителна яснота за ефекта на емпаглифлозин върху сърдечната симпатикова активност (103).

Друг неизяснен въпрос остава потенциалният ефект на комбинираният SGLT1/SGLT2 инхибитор сотаглифлозин върху автономната функция. Инхибирането на интестиналните SGLT1 рецептори има двоен ефект върху глюкозната хомеостаза: (1) директен ефект – инхибиране на глюкозната резорбция в червата; и (2) индиректен ефект – увеличено освобождаване на глюкозо-понижаващи инкретинови хормони (104). Предвид данните, че при хората (105) и при миши модели (106) със захарен диабет тип 2 сотаглифлозин предизвиква умерено повишаване на секрецията на GLP 1, както и че SGLT1 рецептори са идентифицирани в сърцето, какви са потенциалните ефекти на комбинираният SGLT1/SGLT2 инхибитор върху автономната функция (107) остава неясно.

Таблица 1. Данни от проведените клинични проучвания и изследвания върху животински модели за ефектите на SGLT2 инхибиторите върху понижаването на артериалното налягане и липсата на промяна в сърдечната честота (адаптирано по Wan N, et al. 2018 [48]).

Проучване	Изследвна популация	Лечение		
		Продължителност	Вид	Доза
Cherney et al. (49)	Захарен диабет тип 1	8 седмици	емпаглифлозин	25 mg
Häring et al. (50)	Захарен диабет тип 2	24 седмици	емпаглифлозин	10 mg 25 mg
Chilton et al. (20)	Захарен диабет тип 2	12 седмици 24 седмици	емпаглифлозин	10/25 mg
Kovacs et al. (51)	Захарен диабет тип 2	24 седмици	емпаглифлозин	10 mg 25 mg
Nishimura et al. (52)	Захарен диабет тип 2	4 седмици	емпаглифлозин	10 mg 25 mg
Häring et al. (53)	Захарен диабет тип 2	24 седмици	емпаглифлозин	10 mg 25 mg
Tikkanen et al. (45)	Захарен диабет тип 2 с АХ	12 седмици	емпаглифлозин	10 mg 25 mg
Rosenstock et al. (54)	Захарен диабет тип 2	78 седмици	емпаглифлозин	10 mg 25 mg
Rosenstock et al. (55)	Захарен диабет тип 2	52 седмици	емпаглифлозин монотерапия	10 mg 25 mg
Ferrannini et al. (56)	Захарен диабет тип 2	78 седмици	емпаглифлозин	10 mg 25 mg
Wilding et al. (57)	Захарен диабет тип 2	104 седмици	дапаглифлозин	5-10 mg 10 mg
Nauck et al. (58)	Захарен диабет тип 2	52 седмици	дапаглифлозин	2.5-10 mg
List et al. (59)	Захарен диабет тип 2	12 седмици	дапаглифлозин	2.5 mg 5 mg 10 mg 20 mg 50 mg
Sjöström et al. (60)	Захарен диабет тип 2 с АХ без АХ	24 седмици	дапаглифлозин	10 mg
Wilding et al. (61)	Захарен диабет тип 2	48 седмици	дапаглифлозин	2.5 mg 5 mg 10 mg
Cefalu et al. (62)	Захарен диабет тип 2	52 седмици	канаглифлозин	100 mg 300 mg
Devineni et al. (63)	Захарен диабет тип 2	4 седмици	канаглифлозин	100 mg 300 mg
Rosenstock et al. (64)	Захарен диабет тип 2	12 седмици	канаглифлозин	50 mg 100 mg 200 mg 300 mg 2x300 mg
Leiter et al. (65)	Захарен диабет тип 2	104 седмици	канаглифлозин	100 mg 300 mg

	САН		ДАН		Сърдечна честота	
	изходно	промяна	изходно	промяна	изходно	промяна
	112,1 (8,9)	-1,5	65,2 (8,3)	-1,4	72,0 (11,0)	-1,2
	128,7	-4,1	78,4	-2,1	-	Без промяна
	129,3	-3,5	79	-2,2	-	Без промяна
	-	3,9	-	-3,6	-	-0,6
		-1,5		-1,3		-0,8
	126,5	-3,14	77,2	-1,49	-	Без промяна
	126,0	-4,00	77,2	-2,21		
	119,1 (15,9)	-4,9	70,7 (10,7)	-1,3	65,3 (8,7)	0,2 (4,8)
	124,0 (11,6)	-5,9	74,7 (8,0)	-5,4	64,6 (7,8)	-1,7 (5,8)
	129,6	-4,5 (0,7)	79,6	-2,0 (0,5)	-	Без промяна
	130,0	-5,2 (0,7)	78,4	-1,6 (0,5)		
	131,34	-2,95	75,13	-1,04	-	-0,17 (7,70)
	131,18	-3,68	74,64	-1,40		-0,74 (6,16)
	132,4	-4,1	78,4	-2,9	-	Без промяна
	132,8	-2,4	77,9	-1,5		
	134,2 (16,4)	-3,4	79,5 (8,5)	-1,2	-	Без промяна
	132,9 (14,2)	-3,8	78,7 (8,5)	-2,5		
	131,6	0,1	79,5	-1,6	-	Без промяна
	131,9	-1,7	80,2	-2,2		
	-	-2,6	-	-7,5	-	-1,3
		-2,9		-4,0		-1,2
	132,8	-4,3	80,6	-1,6	74,1 (10,9)	-0,1 (0,5)
	127 (14)	-3,1 (10,7)	78 (8)	0,8 (6,4)	71 (10)	-1,4 (8,0)
	126 (13)	-2,9 (12,7)	76 (8)	-0,3 (7,0)	70 (10)	-1,0 (8,9)
	127 (16)	-6,4 (11,4)	77 (8)	-2,6 (7,7)	69 (8)	-0,03 (8,9)
	127 (15)	-4,3 (12,3)	77 (8)	-0,5 (7,1)	68 (10)	1,9 (11,2)
	126 (16)	-2,6 (13,1)	77 (9)	0,1 (8,0)	70 (10)	-2,3 (7,1)
	149,9 (7,8)	-3,6	83,5 (9,1)	-1,2	-	-0,5
	124,3 (10,8)	-2,6	76,4 (8,3)	-1,2		0,1
	139,6 (17,7)	-5,30	79,5 (10,1)	-2,96	75,4 (11,9)	-1,44
	137,8 (16,2)	-4,33	81,1 (8,9)	-2,64	73,9 (11,1)	-1,25
	140,6 (16,7)	-4,09	79,9 (9,3)	-2,85	74,8 (11,2)	-0,84
	130,0 (12,4)	-3,3	78,7 (8,0)	-1,8	74,2	-1,1 (8,5)
	130,0 (13,8)	-4,6	79,2 (8,4)	-2,5	74,6	-1,2 (8,7)
	-	-10,7 (9,0)	-	-7,1 (4,5)	-	Без промяна
		-8,8 (12,4)		-3,3 (6,1)		
	126,8	-1,3	76,9	-0,1	69,9	-0,2
	126,5	1,0	77,6	-0,2	71,0	-0,2
	124,3	-2,1	77,4	-1,7	70,8	0,6
	126,1	-4,9	79,8	-2,1	72,6	-1,7
	128,5	-3,6	78,9	-2,4	71,8	0,2
	130,0 (12,4)	-2,0	78,7 (8,0)	-1,3	-	-0,1
	130,0 (13,8)	-3,1	79,2 (8,4)	-2,2		-0,2

Таблица 1. Данни от проведените клинични проучвания и изследвания върху животински модели за ефектите на SGLT2 инхибиторите върху понижаването на артериалното налягане и липсата на промяна в сърдечната честота (адаптирано по Wan N, et al. 2018 [48]).

Проучване	Изследвна популация	Лечение		
		Продължителност	Вид	Доза
Sha et al. (66)	Захарен диабет тип 2	2 седмици	канаглифлозин	30 mg 100 mg 200 mg 400 mg 2x300 mg
Lavalle-González et al. (67)	Захарен диабет тип 2	52 седмици	канаглифлозин	100 mg 300 mg
Stenlöf et al. (68)	Захарен диабет тип 2	26 седмици	канаглифлозин	100 mg 300 mg
Wilding et al. (69)	Захарен диабет тип 2	52 седмици	канаглифлозин	100 mg 300 mg
Schernthaner et al. (70)	Захарен диабет тип 2	52 седмици	канаглифлозин	300 mg
Forst et al. (71)	Захарен диабет тип 2	26 седмици 52 седмици	канаглифлозин	100 mg 300 mg 100 mg 300 mg
Yale et al. (72) с ХБЗ	Захарен диабет тип 2	26 седмици	канаглифлозин	100 mg 300 mg
Rahman et al. (73)	Животински модел (метаболически синдром)	5 седмици	лузеоглифлозин	10 mg/kg
Maegawa et al. (74)	Захарен диабет тип 2	12 седмици	ипраглифлозин	25-100 mg

References

1. DeFronzo RA, Norton L, Abdul-Ghani M. Renal, metabolic and cardiovascular considerations of SGLT2 inhibition. *Nature Reviews*. 2016; doi:10.1038/nrneph.2016.170.
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837-853.
3. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329, 977-986.
4. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2545-2559.
5. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358, 2560-2572.
6. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360:129-139.
7. Look Ahead Research Group, Wadden TA, Bantle JP, Blackburn GL, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, et al. Eight-year weight losses with an intensive lifestyle intervention: the look AHEAD study. *Obesity (Silver Spring)*. 2014;22:5-13.
8. Zinman B, Wanner C, Lachin J, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117-2128.
9. Marso SP, Daniels G, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann J, Nauck M, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:311-322.
10. Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C, Ferrari R, Fitchett D, Hantel S, et al. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: proposed pathways and review of ongoing outcome trials. *Diab Vasc Dis Res*. 2015;12(2):90-100.
11. Verma S, McMurray JVV, Cherney DZI. The metabolodiuretic

	САН		ДАН		Сърдечна честота	
	изходно	промяна	изходно	промяна	изходно	промяна
	125,6 (17,7)	-10,9 (15,5)	74,6 (7,8)	-3,9 (6,8)	71,5 (13,7)	-7,1 (10,4)
	130,8 (10,4)	-4,7 (7,3)	78,7 (7,1)	0,2 (6,6)	73,2 (7,9)	-9,7 (5,6)
	120,3 (5,1)	-11,5 (7,3)	72,7 (5,3)	-4,5 (6,1)	68,0 (7,4)	-5,1 (6,1)
	122,2 (14,7)	-9,4 (7,2)	71,7 (6,5)	-3,4 (5,1)	71,2 (6,0)	-4,9 (6,0)
	125,3 (14,9)	-9,8 (7,6)	74,4 (6,8)	-2,9 (4,5)	68,1 (7,0)	-5,5 (3,9)
	128,0 (12,7)	-3,5	77,7 (8,4)	-1,8	-	-1,3
	128,7 (13,0)	-4,7	77,9 (8,3)	-1,8	-	-1,9
	126,7 (12,5)	-3,3	77,7 (6,8)	-1,7	-	-1,6
	128,5 (12,7)	-5,0	79,1 (8,3)	-2,1	-	-0,5
	130,4 (13,5)	-3,1	78,2 (8,3)	-2,2	-	-1,2
	130,8 (12,8)	-2,9	78,9 (8,1)	-1,7	-	-0,4
	137,2 (13,2)	-5,1	79,2 (7,8)	-3,0	-	-0,1
	126,4 (12,3)	-5,3	75,6 (7,8)	-3,3	-	-0,3
	126,7 (12,0)	-4,7	76,6 (8,5)	-3,5	-	-1,3
	126,4 (12,3)	-3,4	75,6 (7,8)	-2,5	-	0,5
	126,7 (12,0)	-3,7	76,6 (8,5)	-2,7	-	-1,0
	135,9 (13,1)	-6,1	73,5 (8,8)	-2,6	-	-1,9
	136,7 (15,0)	-6,4	75,7 (7,8)	-3,5	-	-1,1
	-	↓	-	-	-	Без промяна
	133,4 (15,2)	-4,1	78,2 (11,0)	-2,2	77,3 (12,0)	-0,9

promise of sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibition: the search for the sweet spot in heart failure. *JAMA Cardiol* 2017;2:939-940.

12. **Sattar N, McLaren J, Kristensen SL, Preiss D, McMurray JJ.** SGLT2 inhibition and cardiovascular events: why did EMPA-REG Outcomes surprise and what were the likely mechanisms? *Diabetologia*. 2016;59:1333-1339

13. **Lytvyn Y, Bjornstad P, Udell JA, Lovshin JA, Cherney DZI.** Sodium glucose cotransporter-2 inhibition in heart failure: potential mechanisms, clinical applications, and summary of clinical trials. *Circulation*. 2017;136:1643-1658

14. **Karg MV, Bosch A, Kannenkeril D, Striipe K, Ott C, Schneider MP, et al.** SGLT2-inhibition with dapagliflozin reduces tissue sodium content: a randomized controlled trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17:5

15. **Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D, Wanner C, Ferrannini E, Schumacher M, et al.** How does empagliflozin reduce cardiovascular mortality? Insights from a mediation analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetes Care*. 2018;41:356-363.

16. **Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, Wie L, Leslie B, List J.** Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in

subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15:853-862.

17. **Hallow KM, Helmlinger G, Greasley PJ, McMurray JJV, Boulton DW.** Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A differential volume regulation hypothesis. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20:479-487.

18. **Wilcox CS, Shen W, Boulton DW, Leslie BR, Griffen SC.** Interaction between the sodium-glucose-linked transporter 2 inhibitor dapagliflozin and the loop diuretic bumetanide in normal human subjects. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e007046.

19. **Striipe K, Jumar A, Ott C, Leslie BR, Griffen SC.** Effects of the selective sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor empagliflozin on vascular function and central hemodynamics in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2017;136:1167-1169.

20. **Chilton R, Tikkanen I, Cannon CP, Crowe S, Woerle HJ, Broedl UC, Johansen OE.** Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17:1180-1193.

21. **Li H, Shin SE, Seo MS, An JR, Choi JW, Jung WK, et al.** The anti-diabetic drug dapagliflozin induces vasodilation via activation of

- PKG and Kv channels. *Life Sci.* 2018;197:46–55.
22. Solini A, Giannini L, Seghieri M, Vitolo E, Taddei S, Ghiadoni L, Bruno RM. Dapagliflozin acutely improves endothelial dysfunction, reduces aortic stiffness and renal resistive index in type 2 diabetic patients: a pilot study. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16:138.
23. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: a „Thrifty Substrate“ hypothesis. *Diabetes Care.* 2016;39:1108–1114.
24. Lopaschuk GD, Verma S. Empagliflozin’s fuel hypothesis: not so soon. *Cell Metab.* 2016;24:200–202.
25. Santos-Gallego CG, Ibanez JAR, San Antonio R, Antonio RS, Ishikawa K, Watanabe S, et al. Empagliflozin induces a myocardial metabolic shift from glucose consumption to ketone metabolism that mitigates adverse cardiac remodeling and improves myocardial contractility. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:A674 Abstract.
26. Kappel BA, Lehrke M, Schutt K, Artati A, Adamski J, Leberherz C, Marx N, et al. Effect of empagliflozin on the metabolic signature of patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Circulation.* 2017;136:969–972.
27. Holman R, Paul S, Bethel M, Matthews DR, Neil HA. 10 year follow up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359:1577–1589.
28. Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, Bahn GD, Reda DJ, Ge L, et al. Follow up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;372:2197–2206.
29. Januzzi JL Jr, Butler J, Jarolim P, Sattar N, Vijapurkar U, Desai M, Davies MJ. Effects of canagliflozin on cardiovascular biomarkers in older adults with type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:704–712.
30. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Zannad F. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for the treatment of patients with heart failure: proposal of a novel mechanism of action. *JAMA Cardiol.* 2017;2:1025–1029.
31. Uthman L, Baartscheer A, Bleijlevens B, Schumacher CA, Fiolet JWT, Koeman A, et al. Class effects of SGLT2 inhibitors in mouse cardiomyocytes and hearts: inhibition of Na⁺/H⁺ exchanger, lowering of cytosolic Na⁺ and vasodilation. *Diabetologia.* 2018;61:722–726.
32. Baartscheer A, Schumacher CA, Wust RC, Fiolet JW, Stienen GJ, Coronel R, Zuurbier CJ. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na⁺ through inhibition of the cardiac Na⁺/H⁺ exchanger in rats and rabbits. *Diabetologia.* 2017;60:568–573.
33. Packer M. Do sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors prevent heart failure with a preserved ejection fraction by counterbalancing the effects of leptin? A novel hypothesis. *Diabetes Obes Metab.* 2018; <https://doi.org/10.1111/dom.13229>.
34. Garvey WT, Van Gaal L, Leiter LA, Vijapurkar U, List J, Cuddihy R, et al. Effects of canagliflozin versus glimepiride on adipokines and inflammatory biomarkers in type 2 diabetes. *Metabolism.* 2018; <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.02.002>.
35. Sato T, Aizawa Y, Yuasa S, Kishi S, Fuse K, Fujita S, et al. The effect of dapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17:6.
36. Lee TM, Chang NC, Lin SZ. Dapagliflozin, a selective SGLT2 inhibitor, attenuated cardiac fibrosis by regulating the macrophage polarization via STAT3 signaling in infarcted rat hearts. *Free Radic Biol Med.* 2018;104:298–310.
37. Kang S, Verma S, Teng G, Belke D, Svystonyuk D, Guzzardi D, et al. Direct effects of empagliflozin on extracellular matrix remodeling in human cardiac fibroblasts: novel translational clues to EMPA-REG Outcome. *Can J Cardiol.* 2017;33:S169 Abstract.
38. Fukuda T, Bouchi R, Terashima M, Sasahara Y, Asakawa M, Takeuchi T, et al. Ipragliflozin reduces epicardial fat accumulation in non-obese type 2 diabetic patients with visceral obesity: a pilot study. *Diabetes Ther.* 2017;8:851–861.
39. Pop-Busui R, Boulton A, Feldman E, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2017;40:136–154.
40. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2003;348:383–393.
41. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 2003;26:1895–1901.
42. Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC, Fonseca V, Fleg JL, Hoogwerf BJ, et al.; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care.* 2010;33:1578–1584.
43. Lonn EM, Rambihar S, Gao P, Custodis FF, Sliwa K, Teo KK, et al. Heart rate is associated with increased risk of major cardiovascular events, cardiovascular and all-cause death in patients with stable chronic cardiovascular disease: an analysis of ONTARGET/TRANSCEND. *Clin Res Cardiol.* 2014;103:149–159.
44. Vinik A, Casellini C, Parson H, Colberg SR, Nevoret ML. Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes: A Predictor of Cardiometabolic Events. *Front Neurosci.* 2018;12:591.
45. Tikkanen I, Narko K, Zeller C, Green A, Salsali A, Broedl UC, Woerle HJ; EMPA-REG BP Investigators. Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetes Care.* 2015;38:420–428.
46. Baker WL, Smyth LR, Riche DM, Bourret EM, Chamberlin KW, White WB. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Hypertens.* 2014;8:262–275.e9.
47. Abdul-Ghani M, Del Prato S, Chilton R, DeFronzo RA. SGLT2 inhibitors and cardiovascular risk: lessons learned from the EMPAREG OUTCOME study. *Diabetes Care.* 2016;39:717–725.
48. Wan N, Rahman A, Hitomi H, Nishiyama A. The Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Sympathetic Nervous Activity. *Front Endocrinol.* 2018;9:421.
49. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, Har R, Fagan N, Johansen OE, et al. The effect of empagliflozin on arterial stiffness and heart rate variability in subjects with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol.* 2014;13:28.
50. Haring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, Weimer M, Meinicke T, Woerle HJ, Broedl UC; EMPA-REG METSU Trial Investigators. Empagliflozin as add-on to metformin plus sulfonylurea in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care.* 2013;36:3396–3404.
51. Kovacs CS, Seshiah V, Swallow R, Jones R, Rattunde H, Woerle HJ, Broedl UC; EMPA-REG PIO™ trial investigators. Empagliflozin improves glycaemic and weight control as add-on therapy to pioglitazone or pioglitazone plus metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obesity Metab.* 2014;16:147–158.
52. Nishimura R, Tanaka Y, Koiwai K, Inoue K, Hach T, Salsali A, et al. Effect of empagliflozin monotherapy on postprandial glucose and 24-hour glucose variability in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled, 4-week study. *Cardiovasc Diabetol.* 2015;14:11.
53. Haring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, Weimer M, Meinicke T, Broedl UC, Woerle HJ; EMPA-REG MET Trial Investigators. Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care.* 2014; 37:1650–1659.
54. Rosenstock J, Jelaska A, Zeller C, Kim G, Broedl UC, Woerle HJ; EMPA-REG BASAL™ trial investigators. Impact of

empagliflozin added on to basal insulin in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin: a 78-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obesity Metab.* 2015; 17:936–948.

55. **Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, Salsali A, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC; EMPA-REG MDI Trial Investigators.** Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2014;37:1815–1823.

56. **Ferrannini E, Berk A, Hantel S, Pinnetti S, Hach T, Woerle HJ, Broedl UC.** Longterm safety and efficacy of empagliflozin, sitagliptin, and metformin: an active-controlled, parallel-group, randomized, 78-week open-label extension study in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2013;36:4015–4021.

57. **Wilding JP, Woo V, Rohwedder K, Sugg J, Parikh S; Dapagliflozin 006 Study Group.** Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: efficacy and safety over 2 years. *Diabetes Obesity Metab.* 2014;16:124–136.

58. **Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, Durán-García S, Rohwedder K, Elze M, Parikh SJ.** Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. *Diabetes Care.* 2011;34:2015–22.

59. **List JF, Woo V, Morales E, Tang W, Fiedorek FT.** Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32:650–657.

60. **Sjostrom CD, Johansson P, Ptaszynska A, List J, Johnsson E.** Dapagliflozin lowers blood pressure in hypertensive and non-hypertensive patients with type 2 diabetes. *Diabetes Vasc Dis Res.* 2015;12:352–358.

61. **Wilding JP, Woo V, Soler NG, Pahor A, Sugg J, Rohwedder K, Parikh S; Dapagliflozin 006 Study Group.** Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: a randomized trial. *Ann Internal Med.* 2012;156:405–415.

62. **Cefalu WT, Leiter LA, Yoon KH, Arias P, Niskanen L, Xie J, et al.** Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2013;382:941–950.

63. **Devineni D, Morrow L, Hompesch M, Skee D, Vandebosch A, Murphy J, et al.** Canagliflozin improves glycaemic control over 28 days in subjects with type 2 diabetes not optimally controlled on insulin. *Diabetes Obesity Metab.* 2012;14:539–545.

64. **Rosenstock J, Aggarwal N, Polidori D, Zhao Y, Arbit D, Usiskin K, et al.** Dose-ranging effects of canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2012;35:1232–1238.

65. **Leiter LA, Yoon KH, Arias P, Langslet G, Xie J, Balis DA, et al.** Canagliflozin provides durable glycemic improvements and body weight reduction over 104 weeks versus glimepiride in patients with type 2 diabetes on metformin: a randomized, double-blind, phase 3 study. *Diabetes Care.* 2015;38:355–364.

66. **Sha S, Devineni D, Ghosh A, Polidori D, Hompesch M, Arnolds S, et al.** Pharmacodynamic effects of canagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, from a randomized study in patients with type 2 diabetes. *PLoS ONE* 2014;9:e105638.

67. **Lavalle-Gonzalez FJ, Januszewicz A, Davidson J, Tong C, Qiu R, Canovatchel W, Meininger G.** Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomised trial. *Diabetologia.* 2013;56:2582–2592.

68. **Stenlof K, Cefalu WT, Kim KA, Alba M, Usiskin K, Tong C, et al.** Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15:372–382.

69. **Wilding JP, Charpentier G, Hollander P, González-Gálvez G, Mathieu C, Vercruyse F, et al.** Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sulphonylurea: a randomised trial. *Int J Clin Pract.* 2013;67:1267–1282.

70. **Scherthaner G, Gross JL, Rosenstock J, Guarisco M, Fu M, Yee J, et al.** Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic control with metformin plus sulfonylurea: a 52-week randomized trial. *Diabetes Care.* 2013;36:2508–2515.

71. **Forst T, Guthrie R, Goldenberg R, Yee J, Vijapurkar U, Meininger G, Stein P, et al.** Efficacy and safety of canagliflozin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes on background metformin and pioglitazone. *Diabetes Obesity Metab.* 2014;16:467–477.

72. **Yale JF, Bakris G, Cariou B, Yue D, David-Neto E, Xi L, et al.** Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15:463–473.

73. **Rahman A, Fujisawa Y, Nakano D, Hitomi H, Nishiyama A.** Effect of a selective SGLT2 inhibitor, luseogliflozin, on circadian rhythm of sympathetic nervous function and locomotor activities in metabolic syndrome rats. *J Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2017; 44:522–525.

74. **Maegawa H, Tobe K, Tabuchi H, Nakamura I.** Baseline characteristics and interim (3-month) efficacy and safety data from STELLA-LONG TERM, a long-term post-marketing surveillance study of ipragliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes in real-world clinical practice. *Expert Opin Pharmacother.* 2016;17:1985–1994.

75. **Sano M, Chen S, Imazeki H, Ochiai H, Seino Y.** Changes in heart rate in patients with type 2 diabetes mellitus after treatment with luseogliflozin: Sub-analysis of placebo controlled, double-blind clinical trials. *J Diabetes Investig.* 2018 (in press).

76. **Sano M.** Hemodynamic effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. *J Clin Med Res.* 2017;9:457–460.

77. **Chilton R, Tikkanen I, Hehne U, Woerle HJ, Johansen OE.** Impact of empagliflozin on blood pressure in dipper and non-dipperpatients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. *Diabetes Obesity Metab.* 2017;19:1620–1624.

78. **Yoshikawa T, Kishi T, Shinohara K, Takesue K, Shibata R, Sonoda N et al.** Arterial pressure lability is improved by sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor in streptozotocin-induced diabetic rats. *Hypertens Res.* 2017;40:646–651.

79. **Chiba Y, Yamada T, Tsukita S, Takahashi K, Munakata Y, Shirai Y, et al.** Dapagliflozin, a sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, acutely reduces energy expenditure in BAT via neural signals in mice. *PLoS ONE* 2016;11:e0150756.

80. **Matthews VB, Elliot RH, Rudnicka C, Hricova J, Herat L, Schlaich MP.** Role of the sympathetic nervous system in regulation of the sodium glucose cotransporter 2. *J Hypertens.* 2017;35:2059–2068.

81. **Ansary TM, Fujisawa Y, Rahman A, Nakano D, Hitomi H, Kobara H, et al.** Responses of renal hemodynamics and tubular functions to acute sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor administration in non-diabetic anesthetized rats. *Sci Rep.* 2017;7:9555.

82. **Kaur J, Young BE, Fadel PJ.** Sympathetic overactivity in chronic kidney disease: consequences and mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2017;18:E1682.

83. **Campese VM, Kogosov E.** Renal afferent denervation prevents hypertension in rats with chronic renal failure. *Hypertension.* 1995;25:878–882.

84. **Ye S, Zhong H, Yanamadala V, Campese VM.** Renal injury caused by intrarenal injection of phenol increases afferent and efferent renal sympathetic nerve activity. *Am J Hypertens.* 2002;15:717–724.

85. **Katholi RE, Whitlow PL, Hageman GR, Woods WT.** Intrarenal adenosine produces hypertension by activating the sympathetic nervous system via the renal nerves in the dog. *J Hypertens.* 1984;2:349–359.

86. Hausberg M, Kosch M, Harmelink P, Barenbrock M, Hohage H, Kisters K, et al. Sympathetic nerve activity in end-stage renal disease. *Circulation*. 2002;106:1974–1979.
87. Sano M. A new class of drugs for heart failure: SGLT2 inhibitors reduce sympathetic overactivity. *J Cardiol*. 2018;471–476.
88. Rahmouni K. Leptin-induced sympathetic nerve activation: signaling mechanisms and cardiovascular consequences in obesity. *Curr Hypertens Rev*. 2010;6:104–209.
89. Yamada T, Oka Y, Katagiri H. Inter-organ metabolic communication involved in energy homeostasis: potential therapeutic targets for obesity and metabolic syndrome. *Pharmacol Ther*. 2008;117:188–198.
90. Conde SV, Sacramento JF, Guarino MP, Gonzalez C, Obeso A, Diogo LN, et al. Carotid body, insulin, and metabolic diseases: unraveling the links. *Front Physiol*. 2014;5:418.
91. Guyenet PG. Putative mechanism of salt-dependent neurogenic hypertension: cell-autonomous activation of organum vasculosum laminae terminalis neurons by hypernatremia. *Hypertension*. 2017;69:20–22.
92. Rajasekeran H, Kim SJ, Cardella CJ, Schiff J, Cattral M, Cherney DZI, Singh SKS. Use of canagliflozin in kidney transplant recipients for the treatment of type 2 diabetes: a case series. *Diabetes Care*. 2017;40:e75–e76.
93. Thomas M, Cherney D. The actions of SGLT2 inhibitors on metabolism, renal function and blood pressure. *Diabetologia*. 2018;61:2098–2107.
94. Marx N, McGuire DK. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition for the reduction of cardiovascular events in high-risk patients with diabetes mellitus. *Eur Heart J*. 2016;37(42):3192–3200.
95. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, Maione M, Lai V, Lee A, et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation*. 2014;129:587–597.
96. Ansary T, Nakano D, Nishiyama A. Diuretic Effects of Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Their Influence on the Renin-Angiotensin System. *Int J Mol Sci*. 2019;20(3).
97. Bonner C, Kerr-Conte J, Gmyr V, Queniat G, Moerman E, Thévenet J, et al. Inhibition of the glucose transporter SGLT2 with dapagliflozin in pancreatic alpha cells triggers glucagon secretion. *Nat Med*. 2015;21:512–517.
98. Merovci A, Solis-Herrera C, Daniele G, Eldor R, Fiorentino TV, Tripathy D, et al. Dapagliflozin improves muscle insulin sensitivity but enhances endogenous glucose production. *J Clin Invest*. 2014;124:509–514.
99. Merovci A, Solis-Herrera C, Daniele G, Eldor R, Fiorentino TV, Tripathy D, et al. Dapagliflozin improves muscle insulin sensitivity but enhances endogenous glucose production. *J Clin Invest*. 2014;124:509–514.
100. DeFronzo R, Lewin A, Patel S, Liu D, Kaste R, Woerle HJ, Broedl UC. Combination of empagliflozin and linagliptin as second-line therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin. *Diabetes Care*. 2015;38:384–393.
101. Rosenstock J, Hansen L, Zee P, Li Y, Cook W, Hirshberg B, Iqbal N. Dual add on therapy in type 2 diabetes poorly controlled with metformin monotherapy: a randomized double-blind trial of saxagliptin plus dapagliflozin addition versus single addition of saxagliptin or dapagliflozin to metformin. *Diabetes Care*. 2015;38:376–383.
102. Jordan J, Tank J, Heusser K, Heise T, Wanner C, Heer M, et al. The effect of empagliflozin on muscle sympathetic nerve activity in patients with type II diabetes mellitus. *J Am Soc Hypertens*. 2017;11:604–612.
103. Kubota Y, Yamamoto T, Tara S, Tokita Y, Yodogawa K, Iwasaki Y, et al. Effect of Empagliflozin Versus Placebo on Cardiac Sympathetic Activity in Acute Myocardial Infarction Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Rationale. *Diabetes Ther*. 2018;9:2107–2116.
104. Rieg T, Volker Vallon V. Development of SGLT1 and SGLT2 inhibitors. *Diabetologia*. 2018;61:2079–2086.
105. Cariou B, Charbonnel B. Sotagliflozin as a potential treatment for type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin. Investig. Drugs*. 2015;24:1647–1656.
106. Zambrowicz B, Ding ZM, Ogbaa I, Frazier K, Banks P, Turnage A, et al. Effects of LX4211, a dual SGLT1/ SGLT2 inhibitor, plus sitagliptin on postprandial active GLP 1 and glycemic control in type 2 diabetes. *Clin Ther*. 2013;35:273–285.e7
107. Song P, Onishi A, Koepsell H, Vallon V. Sodium glucose cotransporter SGLT1 as a therapeutic target in diabetes mellitus. *Expert Opin Ther Targets*. 2016;20:1109–1125

Address for correspondence:

● Д-р Румяна Димова
 ● Клиника по Диабетология,
 ● УСБАЛЕ „Акад. Ив. Пенчев“,
 ● 1431 София, ул. Зграбе № 2
 ● e-mail: dr.roumyana.dimova@gmail.com

● Romyana Dimova, MD, PhD
 ● Clinic of Diabetology, University Hospital
 ● of Endocrinology „Acad. Ivan Penchev“.
 ● 1431 Sofia, 2 Zdrave Str.
 ● e-mail: dr.roumyana.dimova@gmail.com

Дефицитът на витамин D е рисков фактор за синдрома на „гладните кости“ след операция за първичен хиперпаратиреоидизъм

Борисова, Анна-Мария И., Влахов, Йордан Д

Университетска болница „Софиямед“, Медицински факултет,
Софийски университет „Св. Климент Охридски“

Vitamin D Deficiency is a Risk Factor for Hungry Bone Syndrome after Surgery for Primary Hyperparathyroidism

Borissova, Anna-Maria I., Vlahov, Jordan D.

University Hospital „Sofamed“, Faculty of Medicine,
Sofia University „Sv. Kliment Ohridski“

Резюме

При болните с първичен хиперпаратиреоидизъм (PHPT) след паратиреоидектомия серумното ниво на калция (sCa) бързо спада след успешно отстраняване на една или повече паращитовидни жлези. Синдромът на „гладните кости“ (СГК) представлява настъпваща бърза, дълбока (sCa <2,1 mmol/l) и продължителна (>4 дни постоперативно) хипокалцемия съпроводена от хипофосфатемия и хипомагнезиемия. Това състояние се наблюдава при резкия спад в нивото на паратхормона (PTH) след паратиреоидектомия при условие, че е имало тежък PHPT и много висок костен turnover предоперативно. Сред рисковите фактори могат да се отбележат напреднала възраст, размер на аденома при PHPT, включване на костите в общата клиника, дефицит на витамин D. Единственото, върху което може да се повлияе, това е дефицитът на витамин D.

Заключение: При PHPT трябва да се коригира обичайният дефицит на 25(OH)D с цел:

1. Понижаване на PTH и негативните му ефекти;
2. Подготовка на болните за предстоящото оперативно лечение, когато рязко ще спадне потокът на калций от костта след резкия спад на

Abstract

In patients with primary hyperparathyroidism (PHPT) after parathyroidectomy, the serum calcium levels (sCa) decline rapidly after successful removal of one or more parathyroid glands. Hungry Bone Syndrome (HBS) is an onset of rapid, deep (sCa <2,1 mmol/L) and prolonged (>4 days postoperatively) hypocalcaemia, accompanied by hypophosphataemia and hypomagnesaemia. The condition is observed in a sharp decrease in parathyroid hormone (PTH) level after parathyroidectomy, provided that there is severe PHPT and very high bone turnover preoperatively. Among the risk factors can be advanced age, adenoma size at PHPT, bone involvement in the general clinic, and vitamin D deficiency. The only factor that can be influenced is vitamin D deficiency.

Conclusion: The usual 25(OH)D deficiency for primary hyperparathyroidism should be corrected in order to:

1. Reduction of PTH and its negative effects;
2. Preparation of patients for the upcoming surgical treatment, when the flow of calcium from the bone will drop sharply after the sharp decrease in PTH. This will prevent post-operative

PTH. Това ще превентира постоперативния синдром на „гладните кости“;

3. Бързо заместване с високи дози калций и активни метаболити на витамин D през периода на висока костна обмяна до снижението и привеждането ѝ на по-нискооборотното нормално ниво.

Ключови думи:

първичен хиперпаратиреоидизъм, дефицит на витамин D, паратиреоидектомия, синдром на „гладните кости“

„hungry bone“ syndrome;

3. Rapid replacement with high doses of calcium and active metabolites of vitamin D during the period of high bone turnover to decrease and bring it to a lower normal level.

Key words:

primary hyperparathyroidism, vitamin D deficiency, parathyroidectomy, „hungry bone“ syndrome

Въведение

При болните с първичен хиперпаратиреоидизъм (PHPT) след паратиреоидектомията серумното ниво на калция бързо спада след успешно отстраняване на една или повече паращитовидни жлези (ПЩЖ). Този феномен на леко до умерено намаление в серумното ниво на калция (sCa) обичайно се наблюдава в първите 2-4 дни след операцията. Персистирането на хипокалцемията повече от 4 дни след паратиреоидектомията се дължи на отстраняване на всички ПЩЖ, деваскуларизация или травма на остатъчните ПЩЖ или супресия на последните (1). Синдромът на гладните кости (СГК) представлява настъпваща бърза, дълбока (sCa <2,1 mmol/l) и продължителна (>4 дни постоперативно) хипокалцемия, съпроводена от хипофосфатемия и хипомагнезиемия. Това състояние се наблюдава при резкия спад в нивото на паратхормона (PTH) след паратиреоидектомия при условие, че е имало тежък PHPT и много висок костен turnover предоперативно (osteitis fibrosa cystica и/или „кафяви тумори“). Честотата на СГК се движи между 25% и 90% при болни с костна болест при PHPT и е едва 0-6% при болни с РТРН без включване на скелета (1).

Изключително важно е да се уточнят рисковите фактори за изявата на СГК след операция при PHPT, както и да се дефинират грешките при лечението на тези болни до и след оперативната им интервенция. Сред рисковите фактори могат да се отбележат напредналата възраст, размерът на аденома при PHPT, включването на костите в общата клиника, дефицитът на витамин D. Единственото, върху което може да се повлияе, това е дефицитът на витамин D.

Регулация на калциевия метаболизъм и функцията на паращитовидните жлези

При нормални физиологични условия PTH е ключов регулатор на калциевия метаболизъм и реализира ефектите си чрез мембранен рецептор (2):

1. стимулира костната реабсорбция;
2. повишава синтеза на витамин D;
3. повишава серумните нива на калций и фосфор.

Основният регулатор на секрецията на PTH и на функцията на ПЩЖ е калциево-чувствителният рецептор (CaSR). Хипокалцемията намалява експресията на CaSR и води до нарастване на секрецията на PTH, който, действайки върху кости, бъбрек и черва, нормализира калцемията. Хиперкалцемията повишава експресията на CaSR и намалява секрецията на PTH, което нормализира калцемията. Синтезът и секрецията на PTH се супресират чрез два рецептора – CaSR и рецептор на витамин D (VDR), като и двата рецептора са експресирани в ПЩЖ (3).

PTH се регулира чрез 25(OH)D, 1,25(OH)2D и Ca⁺⁺. PTH е главният стимулатор на бъбречната α -хидроксилаза, която увеличава синтеза на 1,25(OH)2D. Паратиреоидните клетки имат VDR, за който се свързва 25(OH)D. ПЩЖ притежават ензима α -хидроксилаза, която индуцира локално производство на 1,25(OH)2D за паракринна регулация. Комбинираният ефект на циркулиращите 25(OH)D и 1,25(OH)2D и на локално произведения 1,25(OH)2D, има за резултат потискане на секрецията на PTH и паращитовидната пролиферация (4). Витамин D по два механизма супресира PTH (5):

1. Калцитриолът, синтезиран локално в ПЩЖ,

повишава експресията на CaSR и намалява синтеза и секрецията на PTH.

2. Активираният комплекс витамин D-VDR в ПЦЖ намалява транскрипцията на PTH-гена и неговия синтез.

Ето защо при дефицит на витамин D се стимулира синтеза на PTH (3). VDRs се експресират в много тъкани:

- червата (регулират абсорбцията на Ca и P);
- бъбреците (регулират Ca реабсорбция);
- костта (регулират Ca мобилизация);
- ПЦЖ (участват в регулацията на PTH)

Така дефицитът на витамин D се явява изключително важен рисков фактор за нарастване нивото на PTH. Според препоръките на Institute of Medicine (IOM) за таргет на 25(OH)D се приема 20 ng/mL или 50 pmol/L (6), а според препоръките на Endocrine Society – 30 ng/mL или 75 pmol/L (7).

Хиперкалцемия и нива на витамин D при първичен хиперпаратиреоидизъм

PHPT се характеризира с хиперкалцемия и повишен или неадекватно нормален за високия калций PTH. Нормално високият калций супресира PTH (1, 8). Изследвания на Norman J и сътр. (2011г.) при 10 000 болни с PHPT показват, че с нарастване нивото на калция спада нивото на 25(OH)D, $P < 0.001$ (9). Две са причините за ниско ниво на 25(OH)D при PHPT:

1. Недостатъчен прием или не излагане на слънце;

2. Повишена конверсия на 25(OH)D в 1,25(OH)2D поради висока активност на 1- α хидроксилазата в бъбрека вследствие високия PTH;

3. Високото ниво на 1,25(OH)2D чрез ултра къса обратна връзка стимулира експресията на 24-хидроксилазата и се повишава трансформацията на 25(OH)D в неактивния 24,25(OH)2D.

Повишеният 1,25(OH)2D3 води до (10):

1. Повишена реабсорбция на Ca в бъбреците чрез регулиране на транспортните протеини;

2. Повишена костна резорбция, при която се освобождават големи количества калций и фосфор в циркулацията;

3. Повишена чревна абсорбция на калций и фосфор.

Всички тези процеси изчерпват количествата 25(OH)D и така се стига до дефицит или инсуфициенция на витамин D (8). Резултатът от всичко това е:

- по-високо ниво на PTH, калций и алкална фосфатаза;
- повишено тегло на ПЦЖ;
- по-нисък серумен фосфор;

• ниска костна минерална плътност (КМП) на бедро, предмишница (главно кортикалната компонента на костта).

Дефицит и недостатъчност на 25(OH)D имат повечето болни с PHPT. В Южна Европа дефицитът на витамин D (< 50 pmol/L = 20 ng/ml) е налице при 30-40% от болните с PHPT срещу 11% при контроли и това е причина за по-тежко скелетно заболяване.

25(OH)D трябва да се измерва при всички болни с PHPT, защото заболяването е по-активно при нисък витамин D (недостатъчност – 20 ng/mL или дефицит – 10 ng/mL). След корекция с витамин D обичайно нивото на PTH спада. Не се препоръчва измерване на 1,25(OH)2D, защото обичайно при тези условия той е нормален или дори повишен (11).

Синдром на гладните кости

Загълбоченото познаване на костната физиология позволява да се вникне и във феномена „синдром на гладните кости“.

PTH/PTHrP (паратхормон подобен пептид) контролира активирането на мезенхимните стволови клетки (MCS), диференциацията, пролиферацията, апоптозата и минерализацията на остеобласти/остеоцити, както и остеоластогенезата с посредничеството на остеобластите (12). С повишение в нивото на PTH остеобластите повишават експресията на RANKL (Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand), който се свързва с RANK (Receptor activator of nuclear factor kappa) върху остеокластите и така се стимулира диференцирането и активността му (настъпва усилен костна резорбция). PTH има и анаболно действие – стимулира диференциацията на остеобласти-прекурсори, но чрез тях се активират отново и остеокластите (13). RANKL, като част от системата OPG (Osteoprotegerin)/RANK/ RANKL, осъществява връзката между двете основни клетки на костта, реализира куплирането между функцията на остеобласти и остеокласти и така се поддържа нормална костна обмяна – резорбция, респ. формиране. По този начин се запазва костната маса константна.

Костната резорбция физиологично се реализира от остеокластите за срок от около 2 седмици и следва фаза на възстановяване с продължителност 2-3 седмици преди началото за формиране на нова кост от остеобластите през следващите 3 месеца. Това е процес, който протича в една ремоделираща единица с описаната последователност във времето. При ускоряване на костната обмяна нараства абсолютният брой ремоделиращи единици и от друга страна

самият процес се скъсява, и то основно се скъсява костното формиране. В резултат доминира резорбцията над формирането и намалява абсолютното количество костна маса.

Типичен пример за заболяване с висока костна обмяна е именно РНРТ (14). Поради високо-оборотната костна обмяна при РНРТ в циркулацията постъпват големи количества калций и фосфор, както и крайни продукти от разграждането на костния колаген. Ако след отстраняване на паратиреоидния аденом, още интраоперативно серумното ниво на РТН спадне с 50%, операцията се счита за успешна и приключва. За много кратък срок от 15-20 минути след операцията нивото на РТН рязко спада и това се отразява на високо-оборотната до този момент костна обмяна. Рязко спада резорбцията и изведнъж намалява потокът на Са от костта към кръвта. От друга страна е изпразнено минерално съдържание на костта и тя жадно улавя всеки катион калций/фосфор при условие, че формирането в този момент е временно по-високо от резорбцията (15). Тежката хипокалцемия се дължи на повишения поток на калций към костта след резкия спад на РТН и последващ спад в костната резорбция, но все още високо костно формиране (11). То е все още високо-оборотна и изисква големи количества калций. Това е ситуация за определен срок от време, след което и формирането спада, настигайки рязко спадналата резорбция. По принцип водеща е резорбцията, а формирането със закъснение я следва. В тази клинична ситуация именно формирането „гони“ рязко спадналата резорбция, но за това е необходимо време. Така костната обмяна се адаптира на по-ниско ниво т.е. тя става нормо-оборотна от високо-оборотна. Именно в този преходен период на резки промени се развива „синдромът на гладните кости“(1).

При болни с РНРТ приемът на витамин D е безопасен и ефективен за понижаване нивото на РТН с около 26% без повишаване на серумния и уринен калций. Препоръчва се дефицитът респ. недостатъчността на витамин D да се коригира и да се поддържа оптимални нива на 25(OH)D >50 nmol/l=20 ng/mL или дори >75 nmol/L=30 ng/mL (11, 16).

Ранна следоперативна грижа

Хипокалцемията е честа особено при болни с дефицит на витамин D или малабсорбция по някаква причина (цъолиакция или след бариатрична хирургия). Честотата на умерена следоперативна хипокалцемия варира от 5% до 47%. Тежката следоперативна хипокалцемия е рядкост. Транзиторен хипопаратиреоидизъм е временен след операцията и изисква приложение на калций i.v. и задължително включване на калцитриол. Продължителният постоперативен хипопаратиреоидизъм налага продължително лечение с калций и калцитриол до 1 г. или повече. Може да се обмисли и приложение на рекомбинантна терапия с РТН (17).

Заключение: При РНРТ трябва да се коригира обичайният дефицит на 25(OH)D с цел:

1. Понижаване на РТН и негативните му ефекти;
2. Подготовка на болните за предстоящото оперативно лечение, когато рязко ще спадне потокът на калций от костта след резкия спад на РТН. Това ще превентива постоперативния синдром на „гладните кости“;
3. Бързо заместване с високи дози калций и активни метаболити на витамин D през периода на висока костна обмяна до снижението и привеждането ѝ на по-нискооборотна нормално ниво.

References

1. Witteveen JE, van Thiel S, Rominjn JA, Hamdy NA. Hungry bone syndrome: still a challenge in the post-operative management of primary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature. *Eur J Endocrinol.* 2013;168:R45–R53.
2. McPhee SJ. Pathophysiology of Disease: An Introduction to Clinical Medicine, Seventh Edition 2014.
3. Cozzolino M, Galassi A, Conte F, Mangano M, Di Lullo L, Bellasi A. Treatment of secondary hyperparathyroidism: the clinical utility of etelcalcetide. *Ther Clin Risk Manag.* 2017;13:679–689.
4. Muscogiuri G, Mitri J, Mathieu C, Badenhoop K, Tamer G, Orio F, et al. Vitamin D as a potential contributor in endocrine health and disease. *Eur J Endocrinol.* 2014;171, R101–R110.
5. Molina P. Endocrine Physiology, 4th Edition. ISBN-13: 978-0071796774.

6. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, John F Aloia. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:53–58.

7. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96:1911–1930.

8. Khan A, Hanley DA, Rizzoli R, Bollerslev J, Young JE, Rejnmark L, Thakker R. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. *Osteoporos Int.* 2017;28:1–19.

9. Norman J, Goodman A, Politz D. Calcium, Parathyroid Hormone, and vitamin D in Patients with Primary Hyperparathyroidism: Normograms Developed From 10 000 Cases. *Endocr Pract.* 2011;17:384-395.

10. Crenshaw TD, Rortvedt LA, Hassen Z. A novel pathway for vitamin D-mediated phosphate homeostasis: Implications for skeleton growth and mineralization. *J Anim Sci.* 2010;89(7):1957-1964.

11. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C, Potts Jr JT. Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(10):3561-3566.

12. Wu M, Deng L, Zhu G, Li YP. G Protein and its signaling pathway in bone development and disease. *Front Biosci.* 2010;15(3):957-985.

13. John Martin T. Bone Biology and Anabolic Therapies for Bone: Current Status and Future Prospects. *J Bone Metab.* 2014; 21(1): 8-20.

14. Mosekilde L. Primary hyperparathyroidism and the skeleton. *Clin Endocrinol.* 2008; 69: 1-19.

15. Lu KC, Wu CC, Yen JF, Liu WC. Vascular Calcification and Renal Bone Disorders. *Scientific World Journal.* 2014:637065. DOI: 10.1155/2014/637065.

16. Shinkov A, Kovatcheva R, Hristozov K, Boyadjieva M, Borissova A-M. Recommendations for a good clinical practice in parathyroid diseases, 2019 [Шинков А, Ковачева Р, Христозов

К, Бояджиева М, Борисова А-М. Препоръки за добра клинична практика при заболявания на паращитовидната жлеза, 2019] (In Bulgarian).

17. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, Lee JA, Asa SL, Duh Q-Y, et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surg.* 2016;151(10):959-968.

Address for correspondence:

Проф. Анна-Мария Борисова

Клиника по ендокринология и болести на обмяната, Университетска болница „Софиямед“, Факултет по медицина, СУ „Св. Климент Охридски“
E-mail: anmarbor@abv.bg

Prof. Anna-Maria Borissova

Clinic of Endocrinology and Metabolic diseases
University Hospital „Sofamed“, Medical Faculty,
Sofia University „Sv. Kliment Ohridski“
E-mail: anmarbor@abv.bg

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

Честота на хиперпаратиреозидизма в българската популация – анализ на епидемиологично проучване на Българско дружество по ендокринология (БДЕ) – 2012 г.

Борисова, Анна-Мария И.¹, Влахов, Йордан Д.¹, Кривошиев, Стефан Г.², Даковска, Лилия Н.¹, Попов, Александър Г.², Михайлов, Георги К.², Шинков, Александър Д.²

¹Университетска болница „Софиямед“, Медицински факултет, Софийски университет „Св. Климент Охридски“;

²Университетска болница по Ендокринология, Медицински университет, София

Адрес за кореспонденция:

Проф. Анна-Мария Борисова,

Клиника по ендокринология и болести на обмяната,

УМБАЛ „Софиямед“, Софийски университет „Св. Климент Охридски“

E-mail: anmarbor@abv.bg

Резюме

Честотата и характеристиката на хиперпаратиреозидизма (ХПТ) не са изследвани в българската популация.

Цел: Да се направи срезово епидемиологично проучване в българска популация върху честотата на ХПТ и уточни връзката му с витамин D и бъбречната функция.

Материал и методи: Българско дружество по ендокринология (БДЕ) проведе срезово епидемиологично проучване през 2012 г. върху 2032 лица от 58 гнезда в България, разпределени в три възрастови групи – млада (20-44 г.), средна (45-59 г.) и трета (>60 г.). Изследвани са паратиреоген хормон (PTH), креатинин, Са, Р, АФ, общ белтък (ТР), 25(ОН)D. Измерени са индекс на телесна маса (ИТМ), кръвно налягане (според стандартните изисквания).

Резултати: Честотата на ХПТ в изследваната българска популация (n=2032) е 3,59% и нараства с напредване на възрастта – от 1,9% за младите до 6,8% при лицата >60 г. Над 60-годишна възраст жените имат значимо по-висока честота на ХПТ срещу младата възраст жени (8,3% срещу 2%, p<0,01), както и срещу мъжете от тяхната възрастова група (8,3 срещу 4,7%, p<0,05). При нормална бъбречна функция (eGFR >60 ml/min) значимо по-висока е честотата на ХПТ сред лицата от третата възраст в сравнение със средната и младата възраст – 5,3% срещу 2,5% и 1,6%, p<0,001. При eGFR <60 ml/min честотата на ХПТ е далече по-висока – 5,5% при средната възраст и нараства трикратно за третата възраст – 14,1%, p<0,001. Нивото на витамин D също оказва влияние върху честотата на ХПТ и при нормална, и при намалена бъбречна функция – при eGFR>60 ml/min (n=1920) – 7,3% при дефицит на витамин D срещу 1,3% при достатъчност на витамин D, p<0,001, а при eGFR<60 ml/min (n=110) е 29,6% срещу 3,0%, респективно, p<0,01.

Заключение: Честотата на ХПТ е ниска в българската популация. При оценка нивото на PTH трябва да се имат предвид нивото на витамин D и размера на бъбречната функция.

Ключови думи: хиперпаратиреозидизъм, размер на бъбречната функция, ниво на витамин D

Паратхормонът (PTH) е ключов за регулация на калциево-фосфатната обмяна, действайки на ниво кости и бъбрек. PTH стимулира ензима 1-alpha-hydroxylase в бъбрека, с което повишава синтеза на витамин D. PTH има пряк ефект върху костната обмяна – повишена резорбция при трайно високо ниво на PTH. От своя страна състоянието на бъбрека и наситеността с витамин D оказват съществено влияние върху нивото на PTH.

Нарушенията в паратиреоидната функция всъщност не са редки, както се смяташе до сега. При жените обичайно са по-чести в сравнение с мъжете по различни причини (1, 2). Най-честата причина за повишение на PTH е хиповитаминоза D, която е широко разпространена в страната и по света. Много по-рядко причината е в малабсорция или прием на медикаменти, които намаляват серумното ниво на калция като вторично нараства PTH. В тези случаи страда минерализацията на костта (остеомалация), а дефицитът на фосфати води до енергиен дефицит и умора. В тези случаи се развива функционален хиперпаратиреоидизъм (ХПТ) без да е налице все още морфологичен субстрат (3, 4). Втората причина за повишение на PTH е хроничното бъбречно заболяване (ХБЗ), при което под директното влияние на повишените фосфати нараства PTH. За това допринасят и други фактори – хипокалцемията, намаленият калцитриол, повишеният FGF23. Обичайните супресори за синтез и секреция на PTH – калцитриолът и хипокалцемията, губят тези си качества и процесът излиза от контрол. Към тези нарушения се добавя и дефицитът на витамин D. Вторичният ХПТ е само една от проявите на метаболитната костна болест при ХБЗ (CKD-MBD) (5). Най-рядката причина за повишение на PTH е първичният ХПТ, като обикновено се касае за единичен аденом на паращитовидните жлези. В този случай е налице повишен PTH, несъответна за неговото ниво хиперкалцемия, както и хипофосфатемия. Заболяването се счита, че е патогенетично свързано с женския пол и зачестява след менопауза (2, 6, 7).

С настоящото проучване се прави оценка на честотата на ХПТ в българската популация и се изследва ролята на основните фактори за повишението на PTH – дефицит на витамин D и ХБЗ.

Материали и методи

Това изследване е част от национално многоцентрово проучване за разпространение на основни сърдечно-съдови фактори – захарен диабет, тиреоидна дисфункция, артериална хипертония, дефицит на витамин D, ХБЗ (намалена eGFR, албуминурия), PTH, дислипидемия, проведено през периода януари-февруари 2012 г. в 12 български градове и прилежащите им села или общо 58 гнезда (8) (Табл. 1).

Всички 2023 участници на възраст 20-87 г., от които 47% мъже и 53% жени са подписали предварително Информирано съгласие, потвърдено от Локалната етична комисия на Университетската болница „Софиямед“, София. Участниците са разпределени по пол и възрастови групи (Табл. 2).

Попълнен е предварително подготвен въпросник, включващ образование, професия, минали и настоящи заболявания, прием на лекарства, в това число и заместване с витамин D, тютюнопушене, фрактури. Измерени са ръст, тегло, индекс на телесна маса (ИТМ). Кръвни проби са вземани сутрин на гладно и отделеният серум е съхраняван на -20°C за определяне на PTH и витамин D. Определени са три категории според насищането с витамин D – при ниво на 25(OH) D >75 pmol/l – достатъчност; при ниво 50-75 pmol/l

– недостатъчност; при ниво <25 pmol/l – дефицит. В изнесените данни от HA Bischoff-Ferrari на Консенсусната конференция (Bergmeyer Conference) от 5-7 март 2012 г. в Eibsee, Germany (9), се посочват същите стойности за трите обхвата на нивата на 25(OH)D. Това прави възможно съвсем спокойно да правим сравнителен анализ на нашите резултати с получените от други изследователи и касаещи други кохорти. Така ще има възможност да се направят изводи относно размера на проблема в нашата страна и той да бъде сравнен с други страни. Сравнения са правени с двете групи – достатъчност и дефицит.

Чрез валидиран метод LC-MS/MS и съгласно критериите на FDA с документиран селективност и ефект на матрицата, точност и възпроизводимост 7,5% е изследван 25(OH)D (10).

Определянето на интактния PTH се извърши чрез хемилуминисцентен имунологичен анализ по Immuno-radiometric assay (IRMA) с Access2/Dxl. Приета е норма 1,3-9,3 pmol/l. Аналитичната чувствителност на метода е 0.1 pmol/l и функционалната чувствителност 0,4 pmol/l.

За нашата популация (мъже и жени) при средно ниво на 25(OH)D <50 pmol/l започва появата на високи стойности на PTH (над 9,3 pmol/l). Ние считаме, че нивото на 25(OH)D, необходимо за оптимална супресия на циркулиращия в серума PTH, е >50 pmol/l за изследваната популация. Това

именно ниво на 25(OH)D >50 pmol/l ние дефинираме като достатъчно или оптимално за поддържане на добър здравен статус на населението ни (3).

С дефиниране на категорията достатъчност на витамин D за българската популация се създават условия за работа по адекватни стратегии за превенция и лечение в клиничната практика утвърдени в европейските страни и сравними с тях (9).

Таблица 1.

Разпределение на участниците по населени места.

Населено място	Брой участници	%
Областен град	964	47,4
Малък град	467	23,0
Дом за стари хора	66	3,2
Село	535	26,3

Таблица 2.

Разпределение на 2033 участници по пол и възраст.

Възрастова група	Брой жени	%	Брой мъже	%	Общ брой	%
≥20-44 години	446	41,4	448	46,9	894	44,0
45-59 години	281	26,1	253	26,5	534	26,3
≥60 години	349	32,4	255	26,7	604	29,7

Таблица 3.

Честота на ХГТ в % двата пола според възрастта.

Пол	20-44 г.	45-59 г.	над 60 г.
Жени	2,02	2,85	8,33
Мъже	1,79	2,75	4,72

Таблица 4. С ограничение в eGFR нараства серумното ниво на фосфата.

Размер на eGFR*	>90 ml/min	60-90 ml/min	45-60 ml/min	<45 ml/min
Серумно ниво на P (mmol/l)	1,16	1,17	1,17	1,27

*eGFR – размер на оценена гломерула филтрация

Статистически анализ на резултатите

Статистическите обработки са направени със SPSS 13.0. За оценка на нивото на значимост на определени характеристики се използват базираните на предположения относно разпределението на нивата на тестваните признаци. Като гранична стойност за равнището на значимост се приема 0,05, освен ако не е изрично отбелязана друга стойност.

Резултати и обсъждане

Средното ниво на РТН е 4,80 pmol/l за изследваната популация (n=2032), норма <9,3 pmol/l. С напредване на възрастта значимо нараства средното ниво на РТН и от 4,26 pmol/l за групата 20-44 г. става 4,7 pmol/l за групата 45-59 г, достигайки 5,70 pmol/l за лицата над 60 г. При анализа значимо по-високо ниво на РТН има в групата на лицата над 60 г. в сравнение с другите две възрастови групи (p<0,001), както и в средната възрастова група, в сравнение с младата (p<0,05). Следователно, средните стойности на РТН за всяка от възрастовите групи остават в рамките на нормалните стойности на този параметър, но определено факторът възраст играе роля (11).

Честотата на ХГТ е 3,59% в изследваната популация (n=2033) и расте с напредване на възрастта. Тя е 1,9% при младите, 2,8% при средната възраст и достига 6,8% при лицата над 60 г, p<0,001 (трета срещу млада възраст) и p<0,01 (трета срещу средна възраст).

Няма значима разлика между млада и средна възрастови групи (11).

При жените над 60 г. има значимо по-висока честота на ХГТ в сравнение с групата 20-44 г. (8,33% срещу 2,02%, p<0,01), както и между над 60-годишните жени и мъже от същата възрастова група (8,33% срещу 4,2%, NS) (Табл. 3). Трябва да се има предвид, че дефицит на витамин D е налице значимо по-често при жените – 26,9%,

Таблица 5.

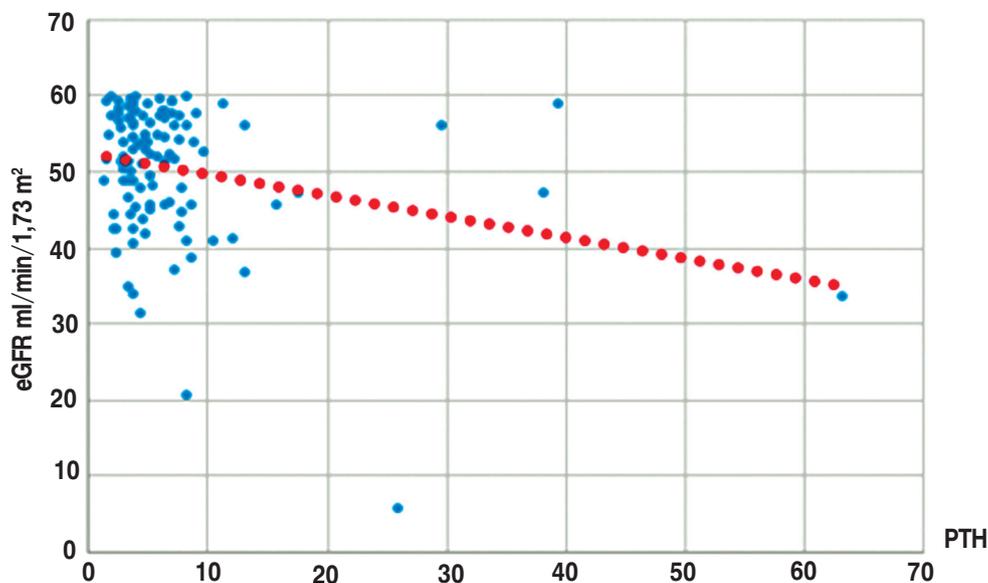
Ниво на PTH при различно насищане с витамин D – дефицит, недостатъчност, достатъчност и при различен размер на eGFR.

Нормална бъбречна функция (eGFR >60 ml/min/1,73 m ²)			
Ниво на 25(OH)D	<25 nmol/l	25-50 nmol/l	>50 nmol/l
Ниво на PTH (pmol/l)	5,83	4,46	4,12
Намалена бъбречна функция (eGFR <60 ml/min/1,73 m ²)			
Ниво на 25(OH)D	<25 nmol/l	25-50 nmol/l	>50 nmol/l
Ниво на PTH (pmol/l)	11,5	6,3	4,5

Нормална бъбречна функция (eGFR >60 ml/min/1,73 m ²)			
Ниво на 25(OH)D	<25 nmol/l	25-50 nmol/l	>50 nmol/l
Честота на ХГТ (%)	7,3	1,7	1,3
Намалена бъбречна функция (eGFR <60 ml/min/1,73 m ²)			
Ниво на 25(OH)D	<25 nmol/l	25-50 nmol/l	>50 nmol/l
Честота на ХГТ (%)	29,6	8,1	3,0

Таблица 6.

Честота на ХГТ при различно насищане с витамин D – дефицит, недостатъчност, достатъчност и при различен размер на eGFR.

Фигура 1. Обратна връзка между бъбречната функция и нивото на PTH.

в сравнение с мъжете – 15,1%, $p < 0,001$ и това вероятно е основната причина за тези различия, а не възрастта (12).

Преодоляването на дефицита на витамин D ще изиграе решаваща роля в превенцията на ХГТ, свързан с него. Тази превенция е особено важна и трябва да бъде насочена към рисковите групи – жени и възрастни лица. Не бива да се забравя, че лицата с наднормено тегло и затлъстяване, както и живеещите в градовете, са обичайно с по-тежък дефицит на витамин D и, следователно, при тях по-често може да се очаква функцио-

нален ХГТ на базата именно на този дефицит (13, 14).

При нормална бъбречна функция (eGFR >60 ml/min/1,73 m²) значимо по-висока е честотата на ХГТ сред лицата от третата възраст в сравнение със средната и младата възраст – 5,3% срещу 2,5% и 1,6%, $p < 0,001$.

При намалена бъбречна функция (eGFR <60 ml/min) при сравнение с групата с нормална бъбречна функция, честотата на ХГТ нараства двукратно в средната възраст – 5,5% срещу 2,5% и почти трикратно за третата възраст – 14,1%

срещу 5,3%. Това много добре илюстрира важната роля на възрастта и още по-важната роля на състоянието на бъбрека за нарушенията в паратиреоидната функция.

При нормална бъбречна функция серумното ниво на P е с леки вариации, а при намалена бъбречна функция серумното ниво на P прогресивно нараства. Серумното ниво на P е значимо по-високо при eGFR <45 ml/min в сравнение с нивото му при eGFR >90 ml/min – 1,27 pmol/l срещу 1,16 pmol/l, p<0,05 (Табл. 4.) Намалената гломерулна филтрация е причина за нарастване в серумното ниво на фосфата, а той от своя страна стимулира секрецията на PTH.

Задължително при определяне нивото на PTH трябва да се изследва бъбречната функция поради пряката обратна връзка между тях (Фиг. 1).

При нормална бъбречна функция (eGFR >60 ml/min/1,73m²) нивото на PTH зависи от насищането с витамин D и при най-тежкия дефицит е 5,8 pmol/l срещу 4,4 pmol/l, респ. 4,1 pmol/l при другите две нива на насищане с витамин D, p<0,001. При намалена бъбречна функция (eGFR <60 ml/min/1,73m²) нивото на PTH също зависи от насищането с витамин D (n=110) – 11,5 pmol/l срещу 6,3 pmol/l, респ. 4,5 pmol/l, p<0,01. При дефицит на витамин D 25(OH)D <25 pmol/l в сравнение с другите две нива разликата е значима, p<0,01 (Табл. 5).

Честотата на ХГПТ зависи от нивото на витамин D при нормална бъбречна функция eGFR

>60 ml/min (n=1920) – 7,3% срещу 1,7%, респ. 1,3%, p<0.001, както и при намалена бъбречна функция eGFR <60 ml/min (n=110) – 29,6% срещу 8,1%, респ. 3,0%, p<0,05, респ., p<0,01 (Табл. 6).

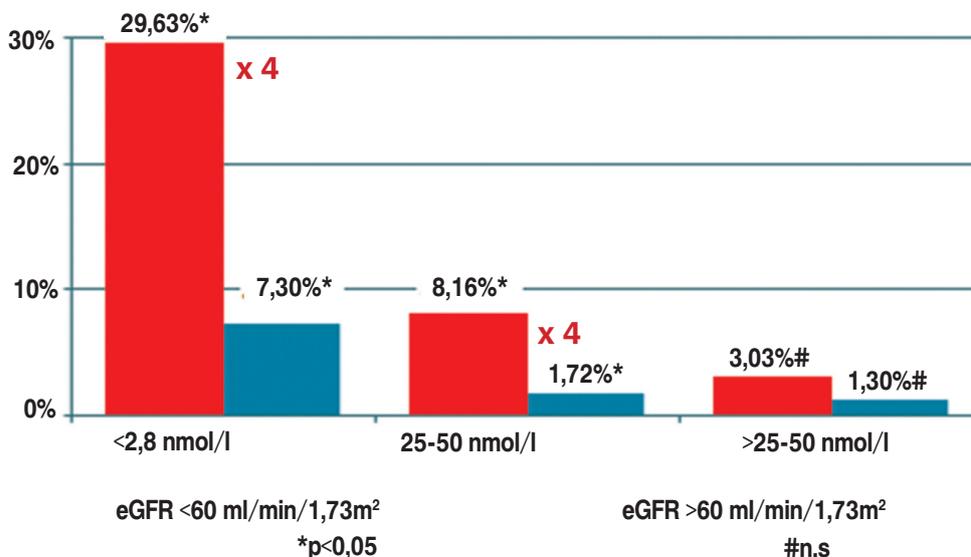
При нормално ниво на 25(OH)D >50 pmol/l т.е. достатъчност, бъбречната функция не оказва значимо влияние върху честотата на ХГПТ, но при дефицит на 25(OH)D (умерен или тежък) намалената бъбречна функция 4-кратно повишава честотата на ХГПТ – 8,16% срещу 1,72%, респ. 29,63% срещу 7,3%. Това подчертава водещата роля на витамин D над eGFR за развитие на ХГПТ (Фиг. 2).

Следователно, може да се обобща, че оценката на бъбречната функция е много важна за прогнозиране евентуалното наличие на ХГПТ. Състоянието на витамин D – дефицит или достатъчност, оказва много силно влияние, както при запазена, така и при намалена бъбречна функция. От показаното в това популационно изследване, обаче, става ясно, че ролята на дефицита на витамин D върху изявата на ХГПТ е много по-силна в сравнение с намалената бъбречна функция. Като се има предвид, че при намаление в бъбречната функция намалява и нивото на витамин D по комплексни причини, то двата фактора се допълват и оказват по различни пътища стимулационен ефект върху парацитовидните жлези (15-17).

В заключение, честотата на ХГПТ не е ниска и от двата водещи фактора за това нарушение, дефицитът на витамин D има доминираща роля над състоянието на бъбречната функция.

Фигура 2.

Водеща роля на дефицита на витамин D над eGFR за значимо нарастване честотата на ХГПТ.



The Prevalence of Hyperparathyroidism in the Bulgarian Population – Analysis of an Epidemiological Study by the Bulgarian Society of Endocrinology (BSE) – 2012

Borissova, Anna-Maria I¹, Vlahov, Jordan D.¹, Krivoshev, Stefan G.², Dakovska, Lilia N.¹, Popov, Alexander G.², Mihailov, Georgy K.², Shinkov, Alexander D.²

¹University Hospital Sofamed, Medical Faculty, Sofia University „St. Kliment Ohridsky“;

²University Hospital of Endocrinology, Medical University-Sofia

Address for correspondence:

Prof. Anna-Maria Borissova, MD, PhD, DMSci,
Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases
University Hospital Sofamed, Medical Faculty,
Sofia University „St. Kliment Ohridsky“
E-mail: anmarbor@abv.bg

Abstract

The prevalence and characteristics of hyperparathyroidism (HPT) in the Bulgarian population have not been investigated.

Aim: to perform a cross-sectional epidemiological study on the prevalence of HPT in the Bulgarian population and its relation to vitamin D deficiency and renal function.

Materials and methods: In 2012 the Bulgarian Society of Endocrinology (BSE) performed a nested epidemiological study on 2032 individuals from 58 nests in Bulgaria, divided into three age groups: young (20-44 years), middle-aged (45-59 years) and advanced age (>60 years). The following parameters were investigated: parathyroid hormone (PTH), creatinine, calcium, phosphate, total protein (TP), 25(OH) vitamin D.

Results: The prevalence of HPT among the investigated individuals (2032) was 3,59% with a marked increase with age – from 1,9% in the young group to 6,8% among individuals in the advanced age group (>60 years). In individuals >60 years of age (women and men) HPT was significantly more prevalent compared to that in young women (8,3% vs. 2%, $p<0,01$), and to that of the men >60 years of age (8,3% vs. 4,7%, $p<0,05$). In individuals with normal kidney function (eGFR >60 ml/min) the prevalence of HPT was much higher among individuals >60 years of age compared to that from the middle-age and young age groups (5,3% vs. 2,5% vs. 1,6%, respectively, $p<0,001$). In individuals with eGFR <60 ml/min, the prevalence of HPT was much higher (5,5% in the middle-age group and almost three times higher – 14,1% among patients >60 years of age, $p<0,001$). The levels of vitamin D significantly affected the prevalence of HPT both in individuals with normal and with impaired renal function (eGFR>60 ml/min (n=1920) – 7,3% in vitamin D deficiency compared to 1,3% in the vitamin D sufficiency group, $p<0,001$; eGFR<60 ml/min (n=110) – 29,6% vs. 3,0%, respectively, $p<0,01$).

Conclusions: The prevalence of HPT in the Bulgarian population is not low. The complex evaluation of PTH levels should include vitamin D levels and renal function.

Key words: hyperparathyroidism, renal function, vitamin D levels.

Parathyroid hormone (PTH) is a key regulator of calcium-phosphate metabolism that affects both kidneys and bones. Via stimulation of renal enzyme 1-alpha-hydroxylase PTH stimulates the activation of vitamin D. PTH directly affects bone metabolism – the increased PTH levels stimulate bone resorption. On the other hand, renal functional capacity and vitamin D saturation (sufficiency) both affect PTH levels.

Alterations in parathyroid function are more prevalent than previously assumed. In females these alterations are much more common than in males for a variety of reasons (1, 2). The most common cause for the increase of PTH is hypovitaminosis D, frequently detected both in Bulgaria and globally. Much less common causes for PTH increase are malabsorption and use of medications that decrease serum calcium levels and lead to subsequent increase in PTH levels. The latter cases are associated with impaired bone mineralization (osteomalacia) in combination with energy deficiency and fatigue due to phosphate depletion. These changes are associated with functional hyperparathyroidism without the formation of morphological substrate (3, 4). Another cause for the increase in PTH levels is the presence of chronic kidney disease (CKD) resulting in increased phosphate levels in combination with hypocalcemia. Moreover, the usual suppressors of PTH synthesis and secretion (calcitriol and calcium levels) lose their controlling effect and the process of PTH increase becomes uncontrollable. Vitamin D deficiency further stimulates PTH increase. The secondary HPT in CKD is one of the manifestations of metabolic bone disease in CKD (CKD-MBD) (5). The least common cause for PTH increase is primary hyperparathyroidism – usually a solitary parathyroid adenoma with increased PTH levels that do not correspond to the increased calcium levels and low phosphates levels. Primary HPT is more common in females, especially in the post-menopausal age group (2, 6, 7).

The current study is aimed at an evaluation of the prevalence of HPT in the Bulgarian population and the role of the major factors for the increase of PTH – vitamin D deficiency and CKD.

Materials and methods

This investigation was performed as a part of a national multi-center study on the prevalence of the major cardio-vascular risk factors – diabetes thyroid dysfunction, arterial hypertension, vitamin D deficiency, CKD (decreased eGFR, albuminuria), PTH, and dyslipidemia, performed in January and February 2012 in 12 Bulgarian cities and adjacent villages – an overall total of 58 nests (8) (Table 1).

All participants (2032 individuals, 53% females and 47% males) had signed an Informed Consent for participation in the current study prior to the investigation. The Informed Consent had been approved by the Local Ethics committee at „Sofamed“ University Hospital, Sofia, Bulgaria. The demographic characteristics of the participants are presented in Table 2.

All participants completed a predefined questionnaire, including: education, profession, past and accompanying diseases and conditions, intake of medications (including vitamin D supplementation), tobacco smoking and fractures. Height and weight were measured and the BMI was calculated. Fasting blood samples were taken in the morning and serum samples for the determination of PTH and vitamin D levels were preserved at -20°C. Three categories of vitamin D saturation were defined: sufficiency (levels of 25(OH)D > 75 nmol/l), insufficiency (50-75 nmol/l) and deficiency (<25 nmol/l). These subgroups are in accordance with the definition of HA Bischoff-Ferrari, presented at the

2012 Consensus Conference in Eibsee, Germany (Bergmeyer Conference, March 5-7, 2012) (9). Therefore, comparative analysis of our studies and the results of other investigators is possible, along with evaluation of the problem in Bulgaria in comparison to that in other countries. We compared the groups with sufficiency and deficiency.

The levels of 25(OH)D were investigated using a validated LC-MS/MS method and in accordance with FDA criteria, with documented selectivity and matrix effect, accuracy and 7,5% reproducibility (10). The levels of intact PTH were investigated using a hemiluminescent immunological analysis (Immunoradiometric assay, IRMA, using Access2/DxI), normal levels 1,3 - 9,3 pmol/l, analytical sensitivity 0,1 pmol/l and functional sensitivity 0,4 pmol/l.

The increase of PTH (above 9,3 pmol/l) in the Bulgarian population (men and women) starts at mean levels of 25(OH)D below 50 nmol/l. The results of our studies showed that the threshold levels of 25(OH)D for optimum suppression of the circulating levels of PTH are >50 nmol/l for the studied population. We defined this level of 25(OH)D >50 nmol/l as the sufficiency level for optimum health status for our population (3).

The defining of vitamin D sufficiency level for the Bulgarian population allows the development of adequate prevention and therapeutic strategies for the clinical practice based on and comparable with the strategies of other European countries (9).

Statistical analysis

The statistical analysis was performed using SPSS 13,0. The significance levels for all studied parameters were below 0,05 ($p < 0,05$), unless specified otherwise.

Table 1.

Distribution of the participants in the investigated nests.

Place of residence	Number of participants	%
Town	964	47,4
Small town	467	23,0
Institution	66	3,2
Village	535	26,3

but the age was a significant predictor of the levels of PTH (11).

The prevalence of HPT in our cohort ($n=2033$) was 3,59% and showed an increase with age: 1,9% in the young, 2,8% in the middle-age and 6,8% in the age group >60 years, respectively, $p < 0,001$ for the comparison young vs. persons >60 years, and $p < 0,01$ for the comparison middle-age vs. >60 years of age. We found no statistically significant difference between the prevalence of HPT in the young and middle-age groups ($p=NS$) (11).

In the women >60 years we found a higher prevalence of HPT compared to that in the females aged 20-44 years (8,33% vs. 2,02%, respectively, $p < 0,01$) and in males >60 years of age (8,33% vs. 4,2%, $p=NS$) (Table 3). It should be noted that vitamin D deficiency

Table 2.

Demographic characteristics (age and sex distribution) of the 2032 participants.

Age group	Number of women	%	Number of men	%	Total number	%
≥20-44 years	446	41,4	448	46,9	894	44,0
45-59 years	281	26,1	253	26,5	534	26,3
≥60 years	349	32,4	255	26,7	604	29,7

Table 3.

Prevalence of HPT % in women and in men in relation to the age.

Sex	20-44 years	45-59 years	> 60years
Women	2,02	2,85	8,33
Men	1,79	2,75	4,72

Table 4.

Relation between eGFR and serum phosphate levels – the decrease of eGFR is associated with a progressive increase of serum phosphate levels.

Размер на eGFR*	>90 ml/min	60-90 ml/min	45-60 ml/min	<45 ml/min
Mean serum P levels (mmol/l)	1,16	1,17	1,17	1,27

*eGFR – estimated glomerular filtration rate

Results and discussion

The mean level of PTH for the studied population ($n=2032$) was 4,80 pmol/l, normal values <9,3 pmol/l. We observed a significant increase in the mean PTH level with age from 4,26 pmol/l for the age group 20-44 years to 4,7 pmol/l for the age group 45-59 years and 5,70 pmol/l for the population >60 years. The comparative analysis revealed that the population >60 years had significantly higher PTH levels compared to the individuals from the other two age groups ($p < 0,001$), with significant differences between the young and the middle-age groups ($p < 0,05$). Therefore, the mean levels of PTH for all age groups were within the normal limits

is far more prevalent in women than in men (26,9% vs. 15,1%, respectively, $p < 0,001$) and these sex-related differences are the most probable causes for the described differences than the age (12).

The correction of vitamin D deficiency is crucial for the prevention of HPT, especially in the risk groups – women and the elderly. One should not forget that overweight and obese individuals and urban residents usually have more severe vitamin D deficiency and therefore are more likely to develop functional hyperparathyroidism based on the described deficiency (13, 14).

In individuals with normal renal function (eGFR >60 ml/min/1,73 m²) the prevalence of HPT was higher in the elderly group compared to the young and middle-

Table 5.

PTH in different levels of vitamin D saturation – deficiency, insufficiency and sufficiency in preserved and in impaired renal function (according to eGFR).

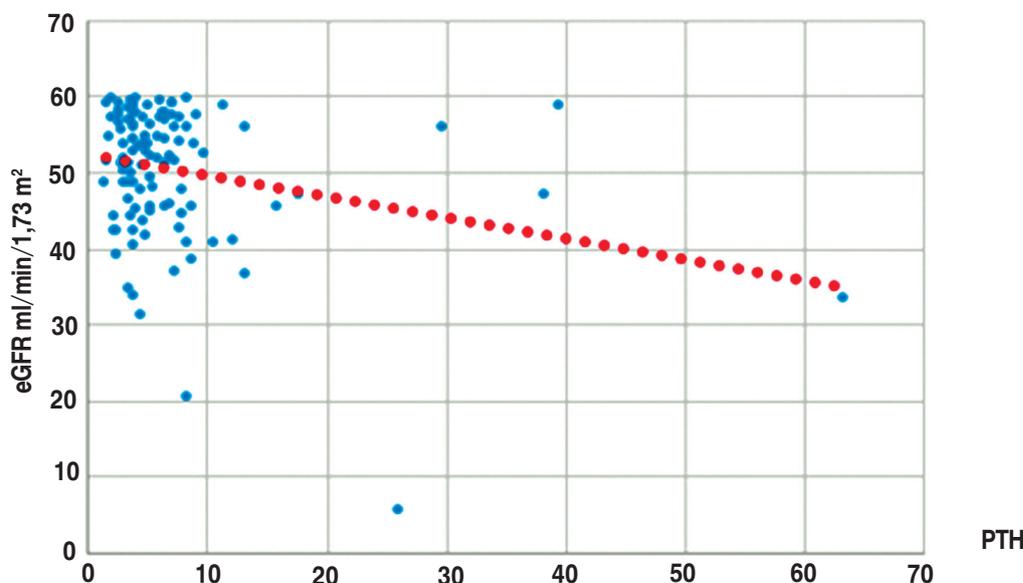
Normal kidney function (eGFR >60 ml/min/1,73 m ²)			
Level of 25(OH)D	<25 nmol/l	25-50 nmol/l	>50 nmol/l
Level of PTH (pmol/l)	5,83	4,46	4,12
Impaired kidney function (eGFR <60 ml/min/1,73 m ²)			
Level of 25(OH)D	<25 nmol/l	25-50 nmol/l	>50 nmol/l
Level of PTH (pmol/l)	11,5	6,3	4,5

Normal kidney function (eGFR >60 ml/min/1,73 m ²)			
Level of 25(OH)D	<25 nmol/l	25-50 nmol/l	>50 nmol/l
Prevalence of HPT (%)	7,3	1,7	1,3
Impaired kidney function (eGFR <60 ml/min/1,73 m ²)			
Level of 25(OH)D	<25 nmol/l	25-50 nmol/l	>50 nmol/l
Prevalence of HPT (pmol/l)	29,6	8,1	3,0

Table 6.

Prevalence of HPT in different levels of vitamin D saturation (deficiency, insufficiency and sufficiency) and in different eGFR levels.

Figure 1. Inverse relation between renal function and PTH levels.



age group (5,3% vs. 2,5% vs. 1,6%, respectively, $p < 0,001$).

In individuals with impaired renal function (eGFR <60 ml/min) the prevalence of HPT increases with age compared to that in individuals with normal renal function – 2-fold for the middle-age group (5,5% vs. 2,5%, respectively) and 3-fold for the individuals >60 years of age (14,1% vs. 5,3%, respectively). These differences underline the crucial role of age and kidney function as important predictors of parathyroid function.

In individuals with normal renal function the serum levels of phosphates show low variability around the normal values and in the subgroup with impaired

kidney function phosphate levels increase progressively. The mean serum levels of phosphates in individuals with eGFR <45 ml/min are significantly higher than those in individuals with eGFR >90 ml/min – 1.27 pmol/l vs. 1.16 pmol/l, respectively, $p < 0,05$ (Table 4). The decreased glomerular filtration rate is the major cause of phosphate retention and increase that subsequently stimulates the secretion of PTH.

The determination of PTH should always be accompanied by measurement of renal function due to the inverse relation between these two parameters (Figure 1).

In individuals with preserved renal function (eGFR >60 ml/min/1,73m²) PTH levels depend on vitamin D saturation (sufficiency): in patients with vitamin D deficiency the mean levels are 5,8 pmol/l compared to 4,4 pmol/l in individuals with insufficiency and 4,1 pmol/l in individuals with vitamin D sufficiency (p<0,001). In individuals with decreased renal function (eGFR <60 ml/min/1,73m²) (n=110) PTH levels also depend on the vitamin D status (saturation) – 11,5 pmol/l vs. 6,3 pmol/l, and vs. 4.5 pmol/l, respectively, p<0,01. The comparisons for individuals with vitamin D deficiency (25(OH)D <25 nmol/l) versus the other two groups reached statistical significance (p<0,01) (Table 5).

The prevalence of HPT in patients with preserved renal function (eGFR >60 ml/min) (n=1920) depends on vitamin D levels – 7,3% vs. 1,7%, and vs. 1,3%, respectively, p<0,001. The same changes are observed in impaired renal function (eGFR <60 ml/min): n=110 – 29,6% vs. 8,1% vs. 3,0%, respectively (p<0,05 and p<0,01) (Table 6).

In individuals with normal 25(OH)D levels (>50 nmol/l, i.e., sufficiency) the kidney function did not affect significantly the prevalence of HPT, and in mild and

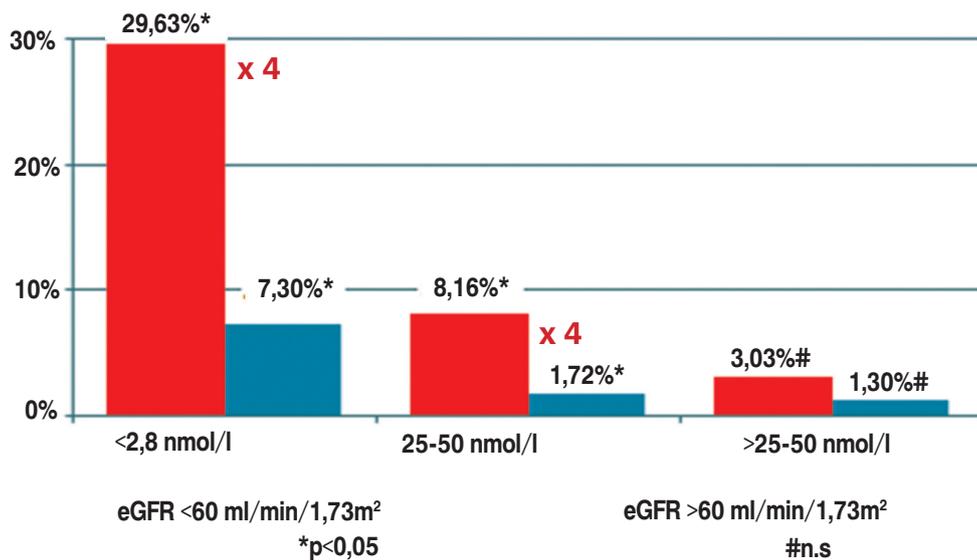
moderate vitamin D deficiency the renal functional impairment was associated with a 4-fold increase of HPT prevalence – 8,16% vs. 1,72%, and 29,63% vs. 7,3%, respectively. This increase underlines the crucial role of vitamin D for the development of HPT, even more important than eGFR (Figure 2).

Therefore, the determination of kidney function is crucial for the prediction of HPT. The levels of vitamin D saturation (deficiency or sufficiency) have a crucial role for the development of HPT, both in normal and in impaired renal function. The results of our population-based study reveal that the role of vitamin D status for the development of HPT is far more important than the role of renal function. Having in mind that the decrease of kidney function is associated with a further decrease of vitamin D levels, both factors have an additive stimulating effect on PTH secretion via different mechanisms (15-17).

In conclusion, the prevalence of hyperparathyroidism is not low and vitamin D deficiency has a more important role for the development of HPT than the degree of kidney function.

Figure 2.

The role of vitamin D levels for the increase of HPT prevalence is even more important than the role of eGFR.



1. Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA, et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int* 2009;20:1807-1820.
2. Rao SD. Epidemiology of parathyroid disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2018;32(6):773-780.
3. Borissova A-M, Shinkov A, Vlahov J, Dakovska L, Todorov T, Svinarov D, Kassabova L. Determination of the optimum levels of 25(OH)D in Bulgaria. *Endocrinologia* 2012; 3 (3): 135-142 [Борисова, А-М, Шинков А, Влахов Й, Даковска Л, Тодоров Т, Свинаров Д, Касабова Л. Определяне на оптималното ниво на 25(OH)D в България. *Ендокринология* 2012; 3 (3): 135-142] (In Bulgarian).
4. Itoh H, Mori I, Matsumoto Y, Maki S, Ogawa Y. Vitamin D deficiency and seasonal and inter-day variation in circulating 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone levels in indoor daytime workers: A longitudinal study. *Industrial Health* 2011; 49: 475-481.
5. **Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group.** 2017 KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease- mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2017; 7 (Suppl): 1-59.
6. Bilezikian JP, Bandeira L, Khan A, Cusano NE. Hyperparathyroidism. *Lancet* 2018; 391(10116):168-178.
7. Khan AA, Hanley DA, Rizzoli R, Bollerslev J, Young JE, Rejnmark L, et al. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. *Osteoporos Int* 2017;28(1):1-19.
8. **National Statistical Institute.** 17th National Census on the population in Bulgaria, 1-28 February 2011 [Национален статистически институт, 17то Национално преброяване на населението в България, 1-28 февруари 2011] (<http://census-results.nsi.bg/Census/Reports/2/2/R1.aspx>) (In Bulgarian).
9. Bischoff-Ferrari HA. Vitamin D – why does it matter? Defining Vitamin D deficiency and its prevalence. *Scand J Clin Labor Invest* 2012;72(Suppl 243):3-6.
10. FDA/CDER/CVM/DHHS. Guidance for industry: bioanalytical method validation. May 2001.
11. Borissova A-M, Shinkov A, Vlahov J, Dakovska L, Todorov T, Kassabova L, Svinarov D. Dynamic of the seasonal levels of 25(OH)D in Bulgaria according to sex, age and winter status of vitamin D. *Nutr Aging* 2015; 3:107-113.
12. Borissova A-M, Shinkov A, Vlahov J, Dakovska L, Todorov T, Svinarov D, Kassabova L. Prevalence of vitamin D deficiency, insufficiency and sufficiency in Bulgarian population aged 20-80 years. *Endocrinologia* 2012; 3 (3):122-134. [Борисова А-М, Шинков А, Влахов Й, Даковска Л, Тодоров Т, Свинаров Д, Касабова Л. Честота на дефицит, недостатъчност и достатъчност на витамин D в българска популация 20-80 години. *Ендокринология* 2012; 3 (3):122-134] (In Bulgarian).
13. Mocanu V, Vieth R. Three-year follow-up of serum 25-hydroxyvitamin D, parathyroid hormone, and bone mineral density in nursing home residents who had received 12 months of daily bread fortification with 125 mug of vitamin D3. *Nutr J* 2013;12:137.
14. Ross C, Manson JE, Abrams S, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:53-58.
15. **Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group.** KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease- mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2009; 76 (Suppl 113):S1-S130.
16. Rothenbacher D, Klenk J, Denking MD, Herbolzheimer F, Nikolaus T, Peter R, et al. Prospective evaluation of renal function, serum vitamin D level, and risk of fall and fracture in community-dwelling elderly subjects. *Osteoporos Int* 2014;25:923-932.
17. Van Pottelbergh G, Mathei C, Vaes B, Adriaensen W, Gruson D, Degryse JM. The influence of renal function on vitamin D metabolism in the very elderly. *J Nutr Health Aging* 2013;17:107-111.

Рискови фактори за наднормено тегло при ученици на възраст 16-19 години в град Пловдив

Консулова, Петя С.¹, Орбецова, Мария М.¹, Петров, Сава В.¹, Станчев, Павел Е.¹, Калева, Нарцис Н.², Симитчиев, Кирил К.³

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

² Клиника по Детски и генетични болести, УМБАЛ „Св. Георги“, Медицински Университет, Пловдив

³ Катедра по Аналитична и компютърна химия, ПУ „Паусий Хилендарски“, Пловдив

Адрес за кореспонденция:

Д-р Петя Консулова

Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Св. Георги“, МУ - Пловдив

ул. „Васил Априлов“ №15А,

Пловдив – 4000,

e-mail: pkonsulova@abv.bg

Резюме

За развитие на наднормено тегло и затлъстяване роля играят различни групи фактори: генетични, от околната среда (хранене, физическа активност), патологични (метаболитни и хормонални нарушения, промени в количеството и състава на мастната тъкан и секрецията на адипоцитокени, нарушена регулация от хипоталамични центрове, контролиращи апетита и ситостта), психологически (хранителни разстройства, прием на храна в отговор на стрес или депресия) и вероятно някои все още неизяснени такива.

Целта на проучването е да се определят и анализират рискови фактори за развитие на наднормено тегло сред репрезентативна популация ученици на възраст 16-19 г. в град Пловдив.

Материал и методи: Обсервационно крос-секционно проучване върху рандомизирана извадка, обхващаща 633 ученика (343 момчета и 290 момичета) на възраст 16-19 г., които са интервюирани и антропометрично оценени с отчитане показателите на телесен състав, определен чрез биоимпедансен анализатор „ТАНИТА“ ВС - 420. Категориите наднормено тегло и затлъстяване са определени спрямо индекса на телесна маса (ИТМ) съгласно критериите на СЗО. Анкетите (оригинален образец на авторите), включват редица показатели, свързани със социално-икономическия, фамилия и здравословния статус, начина на хранене и физическата активност на участниците в проучването.

Резултати: Фактори, които корелират сигнификантно с ИТМ при двата пола – фамилна обремененост за захарен диабет, затлъстяване и артериална хипертония (общо и поотделно), телесна маса (кг и %), мускулна маса (кг), мускулна маса (%) (*негативна зависимост*), съдържание на вода (кг), съдържание на вода (%) (*негативна зависимост*), импеданс (*негативна зависимост*), метаболитна възраст, основна обмяна, обиколка на талия (см), обиколка на ханш (см), отношение талия/ханш, артериално налягане – систолно и диастолно, пулс, целенасочена хипокалорийна диета през последните 3 месеца,

количество консумирана вода дневно. **Фактори, които корелират сигнификантно с ИТМ само при момчета:** възраст, тегло при раждане, фамилна обремененост за заболявания на щитовидната жлеза, принадлежност към определено училище, физическа активност като комбинация от честота и продължителност, прием на сутрешна закуска и количество консумиран алкохол (*негативни зависимости*). **Фактори, които корелират сигнификантно с ИТМ само при момичета:** наличие на съпътстващо заболяване като менструални нарушения и хирзутизъм.

Заклучение: Рисковите фактори при пограстващи в реални условия в нашата страна трябва да бъдат анализирани, с оглед определяне възможности за повлияването им и превенция на затлъстяване с развиване на усложнения и поява на асоциирани заболявания в зряла възраст.

Ключови думи: рискови фактори за наднормено тегло, индекс на телесна маса, затлъстяване, юношеска възраст.

Въведение

Затлъстяването е многофакторно заболяване, дължащо се на взаимодействието на редица фактори: генетични (наследствени заболявания), от околната среда (количество и състав на храната, степен на физическа активност), патологични (метаболитни и хормонални нарушения, промени в количеството и състава на мастната тъкан и секрецията на адипоцитокени, нарушена регулация от центрове в мозъка, в частност хипоталамични, които контролират ситостта и апетита), психологически (хранителни разстройства, прием на храна в отговор на стрес или депресия) и вероятно някои все още неизяснени такива (1, 2).

Честотата на наднорменото тегло и затлъстяването през последните години нараства лавинообразно в световен мащаб и придобива размерите на пандемия, засяга все повече и детско-юношеската възраст. Именно поради тази тенденция, понастоящем е възприет термина „глобозити“ (global obesity). По данни на СЗО (Световната Здравна Организация) наднорменото тегло и затлъстяването се явяват петата по честота причина за смърт в световен мащаб. В повечето страни в света и дори на територията на отделни континенти (Африка, Америка) затлъстяването е по-изразено сред женския пол. Специфично явление за гържавите на Балканския полуостров, обаче, е преобладаване на затлъстяването сред мъжкия пол (1).

Целта на проучването е да се определят и анализират рисковите фактори за развитие на наднормено тегло/затлъстяване сред репрезентативна популация ученици на възраст 16-19 г. на територията на град Пловдив.

Материали и методи

Проведено е обсервационно крос-секционно проучване върху рандомизирана извадка, обхващаща 633 ученици (343 момчета и 290 момичета) на възраст 16-19 години (Табл. 1), които са антропометрично оценени чрез съответните клинични измервания и отчитане на показателите на телесния състав, определен чрез био-импедансен анализатор „ТАНИТА“ ВС-420. Категориите наднормено тегло и затлъстяване са определени спрямо индекса на телесна маса (ИТМ) съгласно критериите на СЗО-ИТМ=25,0-29,9 kg/m², респ. ИТМ≥30 kg/m². Настоящият анализ е фокусиран върху възможните рискови фактори за възникване на наднормено тегло/затлъстяване и влиянието им върху телесното тегло, оценено чрез ИТМ. Оценката на евентуални рискови фактори се базира на анкетен метод. Анкетите, представляващи оригинален образец на авторите, включват редица показатели, свързани със социално-икономическия, фамилния и здравословния статус на участниците в проучването, начина на хранене и физическата активност и пр., за които има натрупани данни, че повлияват теглото.

Училищата са подбрани на случаен принцип и включват 4 Пловдивски гимназии с различен профил – Професионална Гимназия по Електротехника и Електроника (ПГЕЕ), Национална Търговска Гимназия (НТГ), Езикова Гимназия (ЕГ) „Пловдив“ и ЕГ „Иван Вазов“. Проектът е одобрен с протокол от Етична комисия към МУ, Пловдив. Учениците са включени в проучването след писмено съгласие от страна на родителите им и лично от тях.

Статистическа обработка е извършена с помощта на MS Excel 2010 и SPSS версия 17.0. За оценка на нивото на значимост на определени

характеристики се използват базираните на предположения относно разпределението на нивата на тестваните признаци. Като гранична стойност за равнището на значимост се приема $p < 0,05$. За откриване на статистическа разлика между стойностите на даден параметър (ИТМ), представляващ непрекъснатата случайна величина, са използвани непараметричните тестове на: *Mann-Whitney U* (при сравнението на две дефинирани групи ученици) и *Kruskal-Wallis* (при търсенето на разлика между три или повече групи). За установяване наличието на корелация между две непрекъснати случайни величини или една непрекъсната и една дискретна величина, с градуиращи значения е използван непараметричният коефициент на корелация на *Kendall's tau-b* и е прилагана проверка на хипотезата за неговата статистическа различимост от нула. За установяване влиянието на честотата и продължителността на физическата активност на учениците върху изследваните величини (ИТМ) е използван двуфакторен дисперсионен анализ (*two-way ANOVA*). В качеството на зависима променлива е използван десетичен логаритъм от стойността на посочените величини.

Резултати

Възрастовата характеристика на включените в проучването момчета и момичета е представена в Таблица 1.

Таблица 1. Разпределение на участниците в проучването по пол и възраст.

Възраст (години)	Момчета		Момичета		Общо	
	N	%	N	%	N	%
16	52	15,2%	79	27,2%	131	20,7%
17	130	37,9%	140	48,3%	270	42,7%
18	158	46,1%	62	21,4%	220	34,8%
19	3	0,9%	9	3,1%	12	1,9%
Общо	343		290		633	

Според стандартите на СЗО за ИТМ от изследваните 633 ученици 534 (84,4%) са с нормално телесно тегло, 67 (10,6%) са с наднормено тегло и 32 (5,1%) са със затлъстяване (Табл. 2). При момичетата наднормено тегло се наблюдава в 6,17% ($n=15$), а затлъстяване – в 4,48% ($n=13$). При момчетата наднормено тегло се среща над два пъти по-често – в 14,87% ($n=51$), а затлъстяване – в 5,54% ($n=19$).

Таблица 2. Разпределение на учениците според ИТМ.

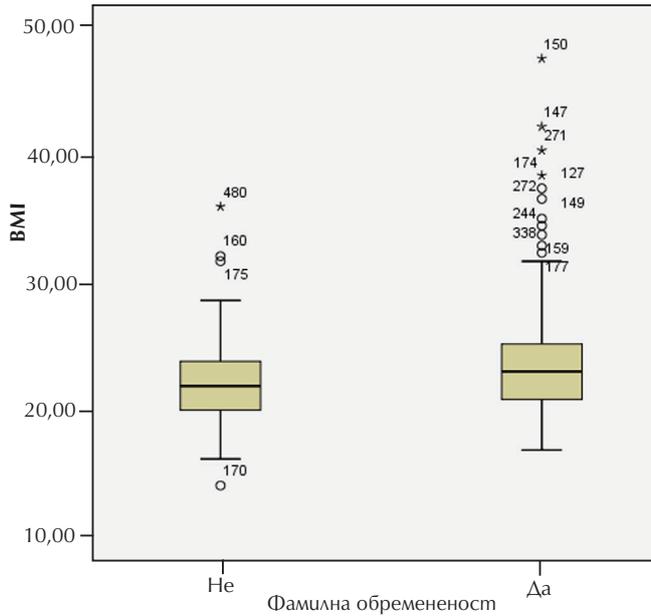
Категории тегло според ИТМ (kg/m^2)	Брой	%
Нормално тегло ($\text{ИТМ} < 25$)	534	84,4
Наднормено тегло ($25 \leq \text{ИТМ} < 30$)	67	10,6
Затлъстяване ($\text{ИТМ} \geq 30$)	32	5,1

В проведеното проучване се установява, че **ИТМ и при двата пола не показва сигнификантна корелация** с фактори като възраст на майката при раждане, заболявания на майката и стресови ситуации по време на бременността, фамилна обремененост с исхемична болест на сърцето (ИБС) и други сърдечно-съдови заболявания (ССЗ) (без артериална хипертония), брой братя/сестри, родно място, социален статус на родителите, среден успех в училище, вегетарианство, консумация на храна „бързо хранене“, консумация на плодове дневно, нарушения на съня, начало на съня (преди/след 24ч.), продължителност на нощния сън, тютюнопушене.

Фактори, които корелират сигнификантно с ИТМ при двата пола са: наличие на фамилна обремененост общо за заболяванията захарен диабет (ЗД), затлъстяване, артериална хипертония (АХ) (Фиг.1 и 2) и поотделно за всяко от тях, телесна маса (kg и %), мускулна маса (kg), мускулна маса (%) (*негативна зависимост*), съдържание на вода (kg), съдържание на вода (%) (*негативна зависимост*), импеданс (*негативна зависимост*), метаболитна възраст, основна обмяна, обиколка на талия (cm), обиколка на ханш (cm), отношение талия/ханш, артериално нлягане – систолно и диастолно, пулс, целенасочена хипокалорийна диета през последните 3 месеца (Фиг. 3 и 4), количество консумирана вода дневно (Фиг. 5 и 6).

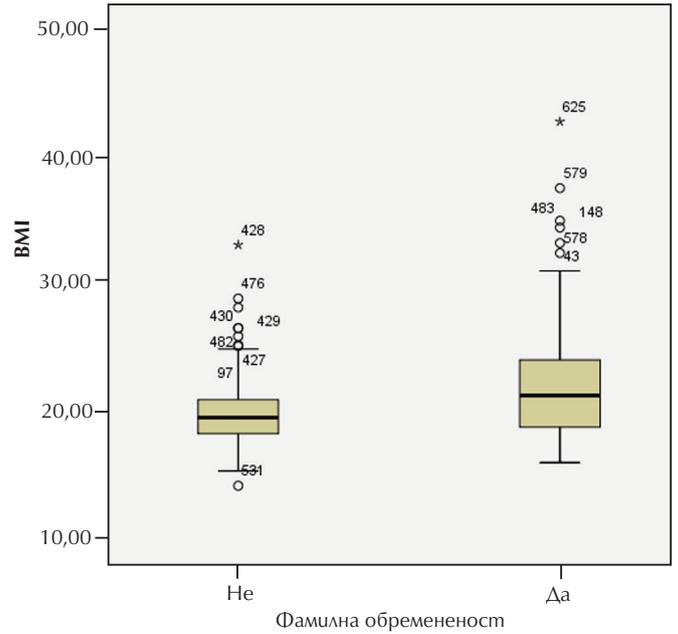
Фигура 1.

ИТМ и фамилна обремененост със ЗД, затлъстяване, АХ при момчета



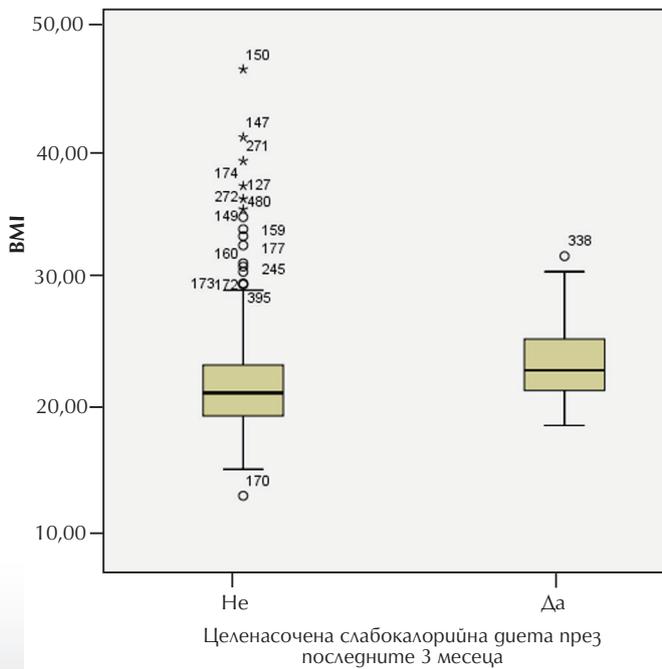
Фигура 2.

ИТМ и фамилна обремененост със ЗД, АХ затлъстяване, при момичета



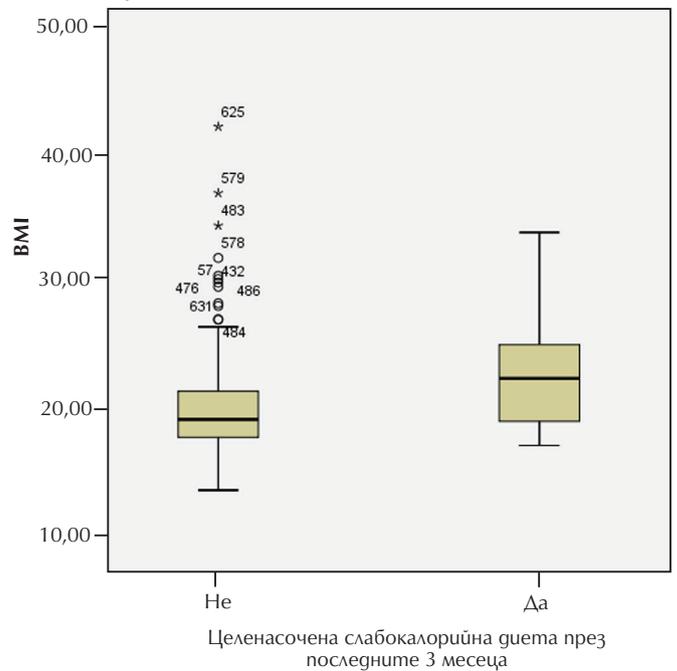
Фигура 3.

Корелация между ИТМ и целенасочена хипокалорийна диета през последните 3 месеца при момчета.



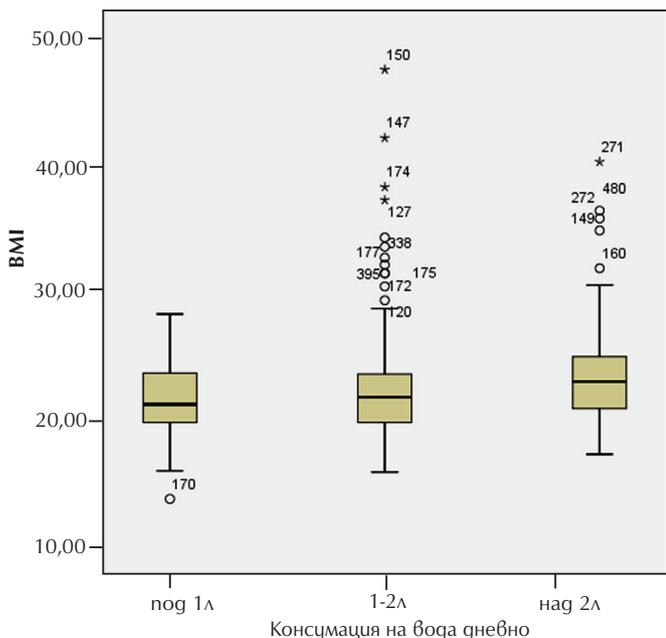
Фигура 4.

Корелация между ИТМ и целенасочена хипокалорийна диета през последните 3 месеца при момичета.



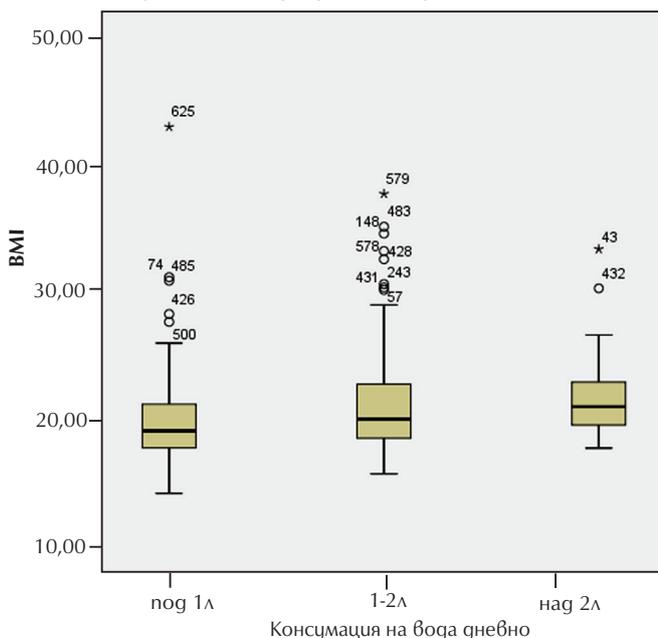
Фигура 5.

Корелация между ИТМ и прием на вода дневно при момчета.



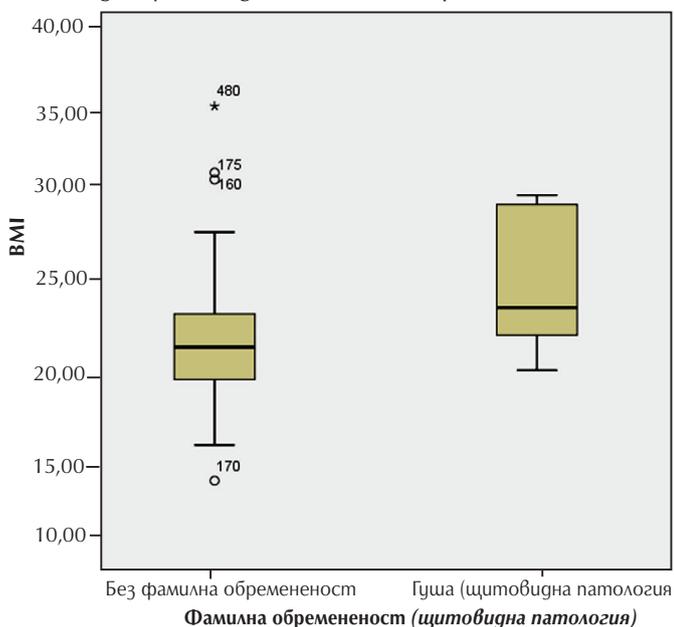
Фигура 6.

Корелация между ИТМ и прием на вода дневно при момичета.



Фигура 7.

Връзка между ИТМ и фамилна обремененост за щитовидна патология при момчета.

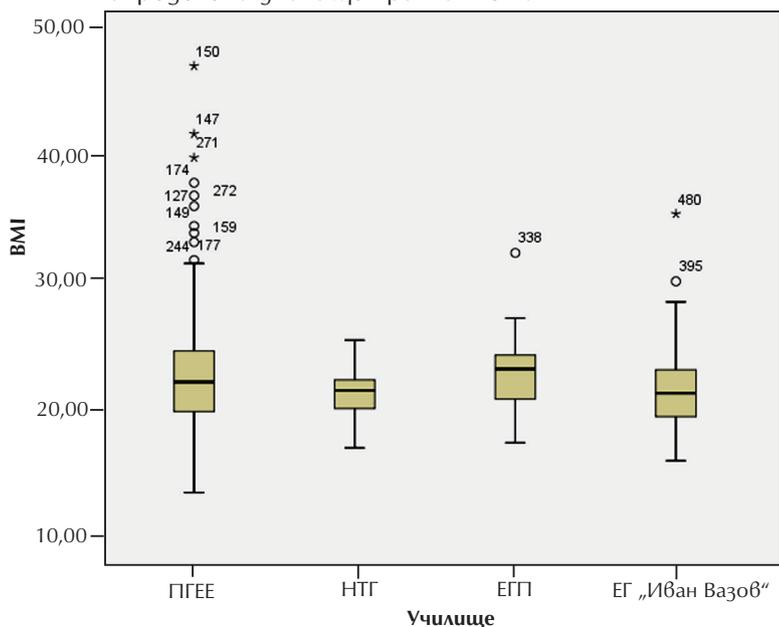


Фактори, които корелират сигнификантно с ИТМ само при момчетата са: възраст, тегло при раждане, фамилна обремененост за щитовидна патология (Фиг. 7), принадлежност към определено училище (Фиг. 8), физическа активност – комбинация от честота и продължителност (негативна зависимост) (Табл. 3), прием на сутрешна закуска (негативна зависимост) (Фиг. 9), консумация на алкохол (негативна зависимост).

Наблюдава се статистически значима положителна корелация между ИТМ и фамилната обремененост за щитовидна патология само при мъжки пол – момчетата, които са фамилно обременени с щитовидна патология са със сигнификантно по-висок ИТМ в сравнение с тези без такава фамилна обремененост, $p < 0,05$ (Фиг. 7).

Фигура 8.

Корелация между ИТМ и принадлежност към определено училище при момчета.



За разлика от мъжкия пол, при женски пол не се установява статистически значима корелация между принадлежността към определено училище и ИТМ.

Множеството целенасочени статистически анализи водят до заключение, че самостоятелно факторите „честота“ и „продължителност“ на физическата активност не корелират с ИТМ, докато взаимодействието между тях повлиява значимо ИТМ, но само при момчетата (Табл. 3).

Таблица 3. Корелация между ИТМ и физическа активност (комбинация от честота и продължителност) при момчета.

Двуфакторен дисперсионен анализ (Two-way ANOVA)						
Зависим показател: Десетичен логаритъм от ИТМ						
Източник	Tun III сума от квaдрaти	Степени на свобода (df)	Среден квaдрaт	F	P	Сила
Константа (Intercept)	87	1	86,655	18001	0,000	1,00
Физическа активност – максимална честота	0,051	7	0,007	1,503	0,165	0,63
Физическа активност – макс. продължителност	0,027	5	0,005	1,139	0,340	0,40
Физическа активност – максимална честота * макс. продължителност	0,190	22	0,009	1,794	0,017	0,98

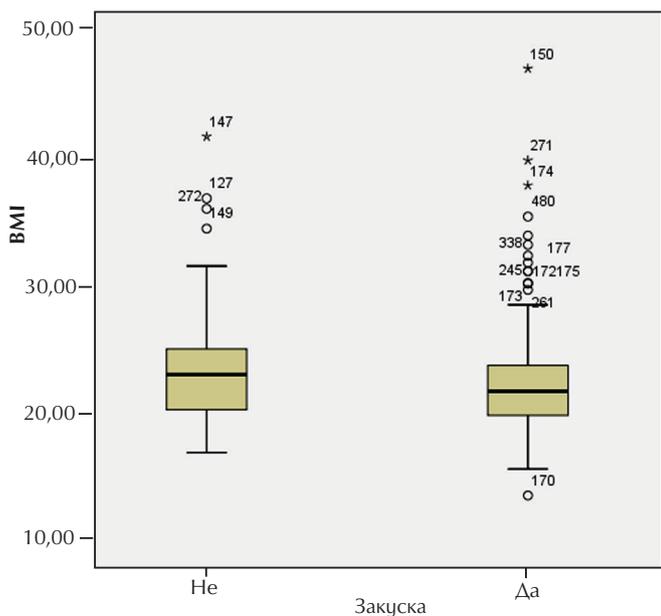
Взема се под внимание само една (най-интензивната) физическа активност.

При момчетата е налице статистически значима обратна корелация между ИТМ и прием на закуска. Момчетата, които не закусват сутрин, са с ИТМ ≥ 25 кг/м², $p < 0,005$ спрямо закусващите (Фиг. 9). При женски пол не установяваме такава статистически значима корелация.

Фактори, които корелират сигнификантно с ИТМ само при момчетата са: наличие на съпътстващо заболяване като менструални нарушения ($p < 0,05$) и хирзутизъм ($p < 0,01$). ИТМ не корелира с наличието на акне. Така, момчетата с менструални нарушения (олигоменорея, аменорея, полименорея) и хирзутизъм са с по-висок ИТМ спрямо тези с редовен менструален цикъл (Фиг. 10 и 11).

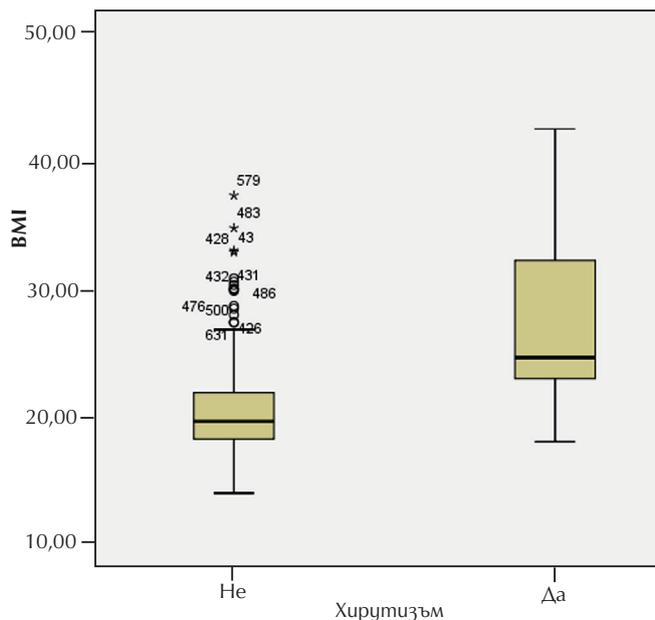
Фигура 9.

Връзка между прием на сутрешна закуска и ИТМ при момчета.



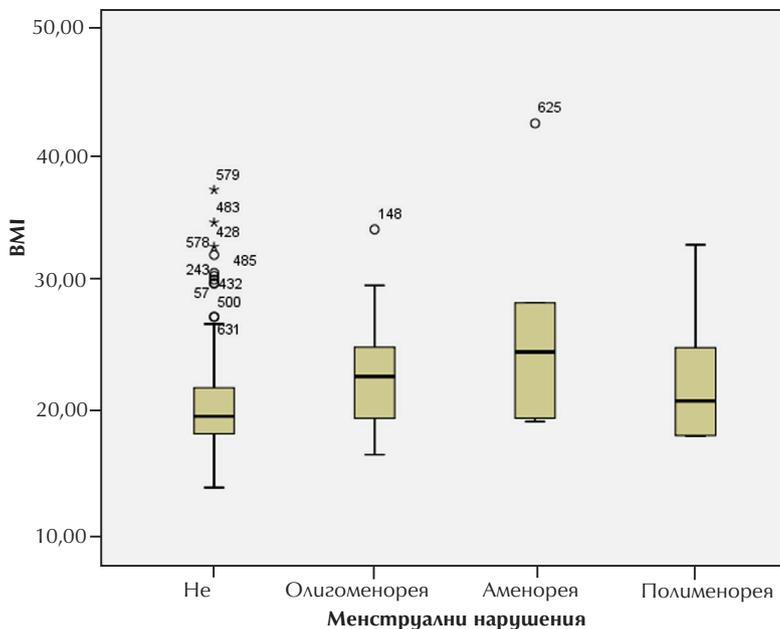
Фигура 11.

Корелация между ИТМ и хирзутизъм при момичета.



Фигура 10.

Корелация между ИТМ и менструални нарушения при момичета.



Обсъждане

При учениците във възрастта 16-19 години в гр. Пловдив се очертава разпространение на наднормено тегло и затлъстяване в общо 15,49%, от изследваните като момчетата са двукратно по-силно засегнати от момичетата (20,41% спрямо 10,65%). Към днешна дата се публикуват данни, че в нашата страна в детска възраст наднормено тегло се наблюдава в около 30,2%, а затлъстяване – в 12,7% (1, 2). Получените от нас резултати са значително по-ниски. Предполагаме, че това се дължи на факта, че е обхванат само възрастовия диапазон 16-19 години, докато проучванията, проведени не само в България, но и в света се отнасят главно за целия обхват на детско-юношеската възраст (0-18 години или 0-16 години). Причините за все по-големия ръст в разпространението на наднормено тегло и затлъстяване сред население

нието на света са мултифакторни и се дължат до голяма степен на променените условия на живот – повишения калориен внос с храната, липса на или недостатъчна двигателна активност и др.) в комбинация с генетична предиспозиция (3-6).

Теглото при раждане е един от дискутираните и все още спорен предразполагащ фактор за развитие на затлъстяване и/или метаболитен синдром с възрастта. Както децата, родени с ниско за гестационната си възраст тегло, така и тези с наднормено тегло при раждането показват повишен риск (7-10). В подкрепа на това в нашето проучване откриваме сигнификантна права зависимост на теглото при раждане с ИТМ, но само при момчетата.

Увеличеният хранителен прием е най-честата причина за затлъстяване. При децата това може да е следствие както на повишен апетит, така и на прехранване. Прехранването от най-ранна детска възраст може да доведе до пренагласа на апетита към прием на по-големи количества храна, отколкото е необходимо. Като друга причина за наднормено тегло и затлъстяване може да се посочи *нередовното хранене*. Рядкото и нерегулирано приемане на храна изключително силно възбужда центъра на апетита, в следствие на което детето яде бързо и преяжда (5, 9-11). По отношение хранителните навици на изследваните от нас ученици, обаче, не установихме очакваните статистически значими корелации между консумация на продукти, „бързо хранене“, консумация на плодове и зеленчуци, брой хранения дневно с ИТМ, обиколка на талия, отношение талия/ханш, телесни мазнини в % и телесни мазнини в кг. Може би за обяснение на този факт трябва да се вземат предвид неточностите на анкетния метод и начина на преценка на консумацията на посочените храни, вида и качеството им и пр.

Установено е още, че лицата, които закусват сутрин поддържат стабилни нива на кръвна захар и холестерол, което регулира апетита (10-13). В това отношение данните от нашето проучване са изцяло в подкрепа на благоприятното влияние на *сутрешната закуска*. Категорична е обратната зависимост между приема на сутрешна закуска и телесното тегло при момчетата. При момчетата не се открива сигнификантна връзка на прием на закуска с ИТМ, което вероятно се дължи на това, че момчетата са по-стриктни по отношение на хранителния си режим. Нашите резултати засилват акцента върху изграждане на превантивни хранителни стратегии със задължителен прием на сутрешна закуска.

По отношение на фактора приложена целенасочена *хипокалорийна диета през последните три месеца* установихме статистически значима права корелация с ИТМ и при двата пола, а при момчетата е налице права корелация и с обиколка на талия, телесни мазнини в кг и телесни мазнини в %. Предполагаме, че това са именно децата с наднормено тегло и затлъстяване, при които както при повечето хора, подложили се на хипокалорийни диети е налице „rebound“ ефект с покачване на телесното тегло, понякога дори с повече килограми, отколкото са редуцирани. Нашите данни потвърждават препоръките да не се спазват нискокалорийни диети при подрастващите, което дори може да доведе до обратен ефект.

При прекомерен прием *алкохолът* води до клетъчна смърт, същевременно доставя прекалено много енергия (7 ккал/г) при липсваща хранителна стойност. Става въпрос за т. нар. „празни калории“. Освен това, при голяма консумация на алкохол се стига до влошаване бионаличността на определени хранителни вещества. Алкохолът уврежда не само черния дроб, но води до увреждане на нервните, цироза, мозъчен инфаркт, ССЗ и понижена концентрационна способност (12,14). В нашата извадка установяваме статистически значима обратна корелация на фактора *прием на алкохол (над 50 мл)* с ИТМ, обиколка на талия, телесни мазнини в % и телесни мазнини в кг, само при мъжки пол, където се среща и по-често. Тази обратна зависимост на приема на алкохол с телесното тегло и количеството мастна тъкан би могло да намери обяснение именно с нарушението в усвояването на хранителни вещества изаместване на хранене с прием на алкохол и непълноценни храни, което оказва неблагоприятно въздействие в подрастващия организъм с намаляване на мастна и мускулна тъкан. Тъй като при децата и юношите не всички органи функционират пълноценно и са много чувствителни на всякакви отровни вещества, трябва напълно да се избягва приемът на алкохол.

Двигателната активност е ефективен начин за поддържане на стабилно тегло и предпазване от затлъстяване. Физическата активност активира симпатиковата нервна система, която стимулира липолизата. Тя повлиява физическото, емоционалното, социалното и интелектуално развитие на децата и юношите и, разбира се, на по-късен етап и развитието им като възрастни индивиди (14-16). В нашето проучване самостоятелно факторите честота и продължителност на физическа активност, оценени спрямо детайлно характеризирани в табличен вид в попълваните фишове, не дадоха очаквания

резултат за влияние върху теглото, въпреки прилагането на два статистически метода, които по различен начин да анализират взаимовръзката (two-away-Anova; Leven's test). Само при момчетата установяваме статистически значима обратна корелация на комбинацията от честота и продължителност на физическа активност с ИТМ, което е в потвърждение на логичното положително въздействие на по-големия енергиен разход при физически упражнения. Разбира се, препоръките за активен двигателен режим в юношеска възраст са задължителни, но според данните от нашето проучване може да се направи извода, че може би в тази възрастова група в период на израстване и оформяне на телесни пропорции – нарастване на мускулна маса при тренировки, натрупване на мастна тъкан при все още незавършило израстване на височина и пр. трудно може да бъде оценен нетният ефект на енергийния разход в резултат на двигателната активност. Това особено важи за момчетата. Имаме пред вид и неточностите при отразяване на реалната физическа активност, но анкетният метод беше единствено възможният при този тип проучване.

Принадлежността към определено училище оказва известно влияние върху теглото и телесните пропорции. Така, при момчетата е налице статистически значима корелация между принадлежност към училище и обиколка на талията, която е най-висока в Професионална Гимназия по Електротехника и Електроника (ПГЕЕ) и най-ниска в Езикова Гимназия Пловдив (ЕГП); съотношението талия/ханш, което е най-високо в НТГ и най-ниско в ЕГ „Иван Вазов“ и ПГЕЕ. При момчетата е налице статистически значима корелация на принадлежността към определено училище с ИТМ и количеството телесни мазнини в % в кг – най-високи в ПГЕЕ и най-ниски в НТГ и ЕГ „Иван Вазов“. За разлика от мъжкия пол, при женския пол не се установява статистически значима корелация между принадлежността към определено училище и ИТМ и количеството телесни мазнини. Тези данни показват, че училищната среда и начинът на провеждане на учебния процес може да повлияе върху теглото, като при момчетата влиянието е пряко върху натрупването на телесно тегло и мазнини, а при момчетата оказва влияние върху пропорциите – с повишаване на обиколка на талията и повлияване на съотношението талия/ханш. Тези данни с наличие на полово-обусловено различно влияние на училищната среда са интересни и насочват към по-нататъшни анализи и препоръки за обмен на положителни междуучи-

лищни практики – най-неблагоприятно се очертава положението в ПГЕЕ, където процентно преобладават момчетата, но негативното влияние е и върху двата пола.

В нашето проучване доказваме и друга интересна сигнификантна зависимост – между *фамилната обремененост за щитовидна патология* (конкретно струма) и ИТМ при момчетата. Вероятно наличието на хипотиреоидизъм при майката – по-често латентен е може би факторът, който оказва влияние, така или иначе трудно може да изкажем категорично твърдение, но резултатите поставят акцент върху необходимостта от прецизна оценка на функционалното състояние на щитовидната жлеза по време на бременност, както и отражението на фамилната предиспозиция на аутоимунни тиреоидни заболявания и търсенето активно на субклиничен хипотиреоидизъм при юношите, които са фамилно обременени (15, 16).

Нашите резултати показват статистически значима права корелация между наличието на *менструални нарушения* изобщо и по-специално олигоменорея и хирзутизъм и ИТМ при момчетата. Предположихме, че най-вероятно тези момчета са носителки на синдрома на поликистозни яйчници (PCOS), което беше потвърдено след насочването на голяма част от тях към провеждане на допълнителни задълбочени хормонални и биохимични изследвания. Тези факти засилват вниманието към целенасочено търсене проявите на овариална хиперандрогения, като трябва да се има предвид не само обезния PCOS фенотип, но и наличието на синдрома при нормално телесно тегло, когато са налице някои клинични прояви. По отношение фактора акне не намерихме зависимост с гореизброените компоненти от анкетния метод и ИТМ при момчетата. Това не е неочаквано, тъй като за акнето в тази възрастова група често са налице други причини, несвързани с хиперандрогенно състояние.

В заключение, резултатите от проучването относно рисковите фактори за възникване на наднормено тегло сред рандомизирана извадка от ученици в град Пловдив, както и анализираниите полови различия, могат да бъдат полезни в изграждането на препоръки за здравословен начин на живот и в изработването на конкретни стратегии за превенция и лечение на затлъстяването при юноши. Направените заключения могат да послужат като апел за промяна в начина на живот на учениците в гимназиите, насочен не само към семействата на подрастващите, но и към различни образователни и здравни институции.

Risk Factors for Overweight in High School Pupils Aged 16-19 in the Town of Plovdiv

Konsulova, Petya S.¹, Orbetzova, Maria M.¹, Petrov, Sava V.¹, Stanchev, Pavel E.¹, Kaleva, Nartsis N.², Simitchiev, Kiril K.³

¹ Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, „Sv. Georgy“ University Hospital, MUniversity, Plovdiv

² Clinic of Paediatric and Genetic Diseases, „Sv. Georgy“ University Hospital, Medical University, Plovdiv

³ Department of Analytical and Computational Chemistry, „Paisii Hilendarski“ University, Plovdiv

Address for correspondence:

Petya Konsulova, MD, PhD

Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, „Sv. Georgy“ University Hospital,

Medical University, Plovdiv

15A „Vassil Aprilov“ Str. Plovdiv – 4000,

e-mail: pkonsulova@abv.bg

Abstract

Various groups of factors play a role in the development of excessive body weight and obesity: genetic, environmental (nutrition, physical activity), pathological (metabolic and hormonal disturbances, alterations in body fat amount and composition as well as in the secretion of adipocytokines, impaired regulation by hypothalamic centers controlling appetite and satiety), psychological (eating disorders, consumption of food as a response to stress or depression) as well as other factors not yet clarified to date which are also likely to have a bearing.

The **aim** of the study was to determine and analyze the risk factors responsible for the occurrence of excessive body weight in a representative population of high school pupils aged 16-19 in the town of Plovdiv.

Materials and methods: An observational cross-section study was carried out on a randomized sample of 633 pupils (343 boys and 290 girls) aged 16-19 (Table 1). The study involved an interview and anthropometric evaluation of the pupils based on relevant clinical measurements, followed by recording of the body composition indices determined by a TANITA BC-420 bio-impedance analyzer. The categories of overweight and obesity were determined in relation to the body mass index (BMI) according to WHO criteria. An original questionnaire developed by the authors included a number of indices related to the social and economic status, family and health status, dietary regimen and physical activity of the study participants.

Results: Factors correlating significantly with BMI in both sexes: family history for diabetes mellitus, obesity, arterial hypertension (in total and individually for each disease), body mass (kg and %), muscle mass (kg), muscle mass (%) (*inverse correlation*), water content (kg), water content (%) (*inverse correlation*), impedance (*inverse correlation*), metabolic age, basal metabolism, waist circumference (cm), hip circumference (cm), waist/hip ratio, arterial blood pressure – systolic and diastolic, pulse rate, intentional low calorie diet in the last 3 months and daily water consumption. **Factors correlating significantly with BMI in boys only:** age, weight at birth, family history for thyroid pathology, attending a specific high school, physical activity (frequency and duration combined) (*inverse correlation*), breakfast and alcohol consumption (*inverse correlations*). **Factors correlating significantly with BMI in girls only:** presence of a concomitant disease such as menstrual disturbances and hirsutism.

Conclusion: The risk factors for overweight in adolescents in real life in our country must be analyzed in order to determine the possibilities of their impact and the prevention of obesity with the development of complications and the occurrence of associated diseases in adulthood.

Key words: risk factors for overweight, body mass index, obesity, adolescence.

Introduction

Obesity is a multifactorial disease resulting from the interaction between a number of factors: genetic (hereditary diseases), environmental (amount and contents of the food intake, degree of physical activity), pathological (metabolic and hormonal disturbances, alterations in body fat amount and composition as well as in the secretion of adipocytokines, impaired regulation by centers in the brain, in particular hypothalamic centers controlling appetite and satiety), psychological (eating disorders, consumption of food as a response to stress or depression) as well as other factors not yet clarified to date (1, 2).

In the recent years the incidence of obesity and excessive body weight has demonstrated an avalanche-like increase on a global scale, turning into a pandemic, affecting also childhood and adolescence. Hence, the term „globesity“ (global obesity) has been coined. According to the World Health Organization (WHO) mortality database, overweight and obesity rank number five in frequency as the cause of death worldwide. In most countries around the world and even on some continents (Africa, America) obesity is more marked among females. However, the prevalence of obesity among males is specific for the countries on the Balkan Peninsula (1).

The aim of the study was to determine and analyze the risk factors responsible for the occurrence of overweight/obesity among a representative population of high school pupils aged 16-19 in the town of Plovdiv.

Materials and methods:

Table 1. Distribution of the participants in the study by sex and age.

Age (years)	Boys		Girls		In total	
	N	%	N	%	N	%
16	52	15,2%	79	27,2%	131	20,7%
17	130	37,9%	140	48,3%	270	42,7%
18	158	46,1%	62	21,4%	220	34,8%
19	3	0,9%	9	3,1%	12	1,9%
In total	343		290		633	

An observational cross-section study was carried out on a randomized sample of 633 pupils (343 boys and 290 girls) aged 16-19 (Table 1). The study involved an interview and anthropometric evaluation of the pupils based on relevant clinical measurements, followed by recording of the body composition indices determined by a TANITA BC-420 bio-impedance analyzer. The categories of over weight and obesity were determined in relation to the body mass index (BMI) according to WHO criteria – overweight BMI 25,0- 29,9 kg/m² and obesity BMI ≥30 kg/m².

Table 2. Distribution of the pupils by BMI.

Weight classification by BMI (kg/m ²)	Number	%
Normal weight (BMI<25)	534	84,4
Overweight (25≤BMI<30)	67	10,6
Obesity (BMI≥30)	32	5,1

The analysis was focused on the possible risk factors for occurrence of overweight/obesity and their influence on body weight evaluated by BMI. The original questionnaire developed by the authors included a number of parameters related to the social and economic status, family and health status, family and health status of the study participants, diet and physical activity, etc., for which there is accumulated evidence that may influence weight.

The schools were randomly selected and included 4 Plovdiv high schools with different profiles – Vocational High School of Electrical engineering and Electronics (VH-SEE), National High School of Commerce (NHSC), Language School (LS) Plovdiv and LS „Ivan Vazov“. The project was approved by a protocol from the Ethics Committee at the Medical University, Plovdiv. The pupils were included in the study after written consent from their parents and personally.

Statistical analysis: The data were statistically processed using MS Excel 2010 and SPSS, 17.0 version.

The assumptions about the distribution of the levels of the tested traits are used to assess the level of significance of certain characteristics. A significance level of p<0,05 was taken as the cut-off value. Non-parametric tests of: *Mann-Whitney U* (when comparing two defined groups of students) and *Kruskal-Wallis* (when looking for a difference between three or more groups). To determine the correlation between two continuous random variables or one continuous and one discrete variable, the non-parametric correlation coefficient of *Kendall's tau-b* was calculated with grading values and the hypothesis of its statistical difference from zero was applied. A two-way ANOVA was used to determine the effect of the frequency and duration of students' physical activity on the studied values (BMI). As a dependent variable, the decimal logarithm of the specified values is used.

Figure 5.

Correlation between BMI and daily water consumption in boys.

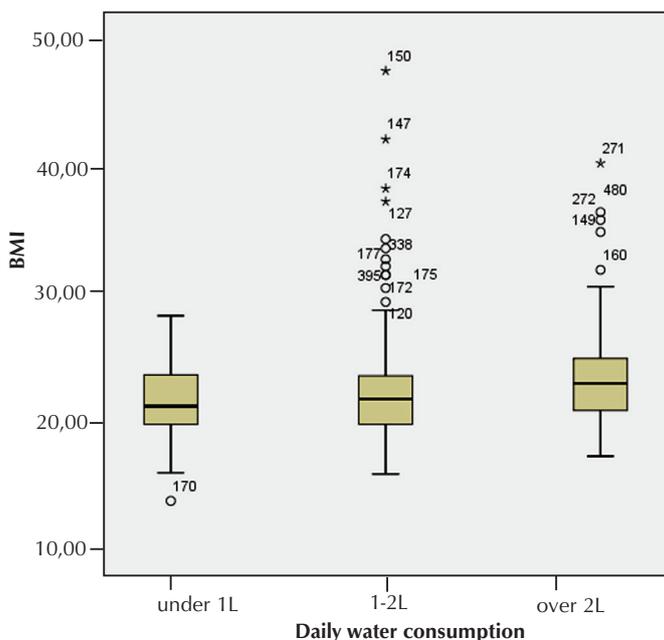


Figure 6.

Correlation between BMI and daily water consumption in girls.

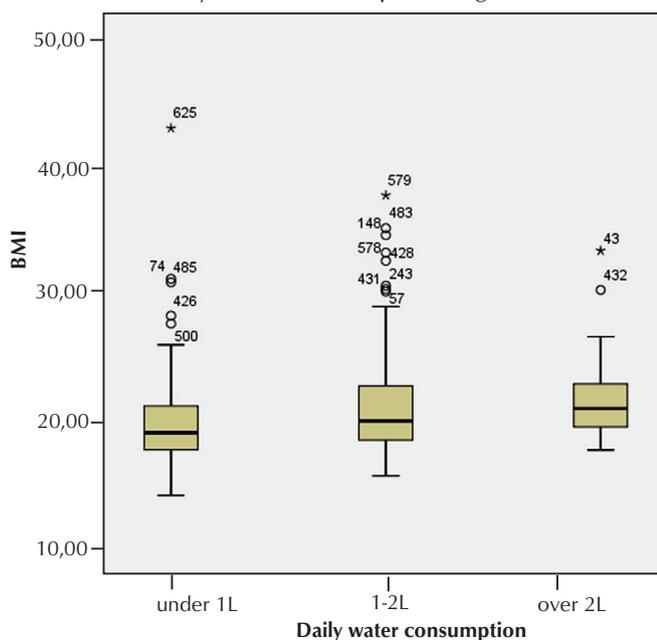
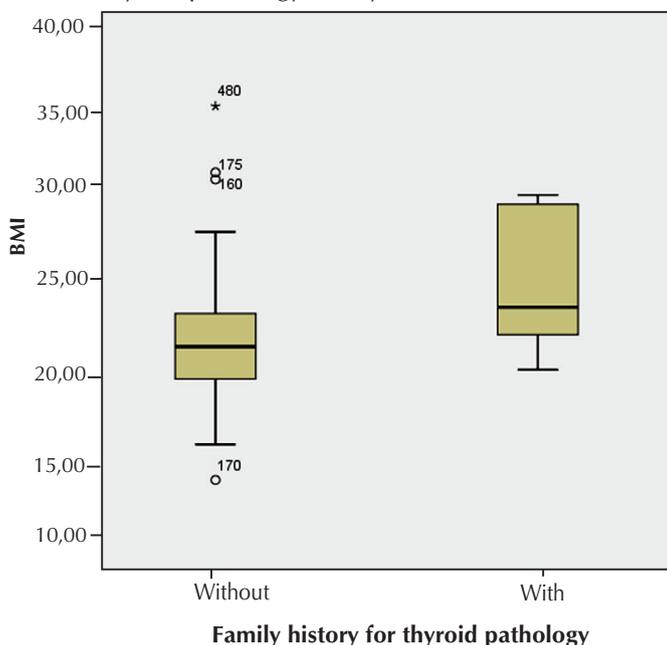


Figure 7.

Correlation between BMI and family history for thyroid pathology in boys.



Results

The age characteristic of the boys and girls included in the study is presented in *Table 1*.

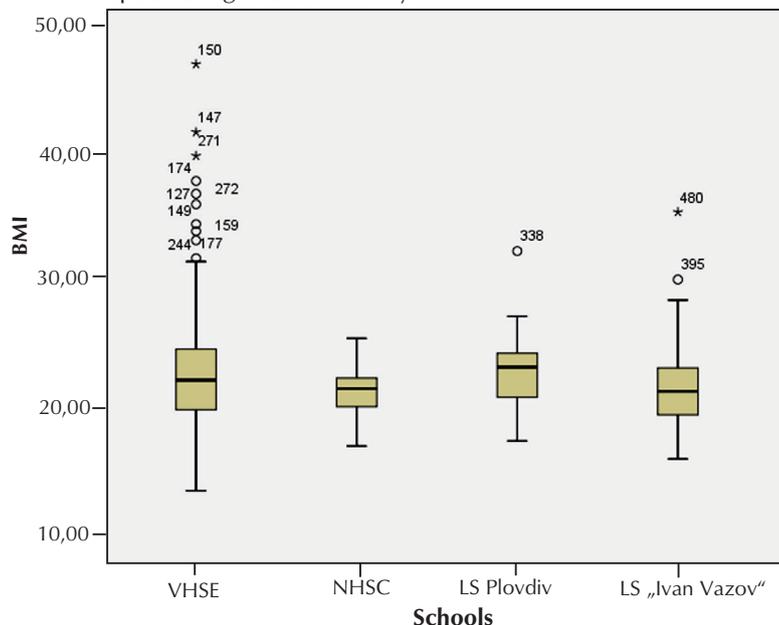
According to the WHO standards for BMI, out of the 633 pupils studied 534 (84,4%) had normal body weight, 67 (10,6%) were overweight and 32 (5,1%) were obese (*Table 2*). In girls overweight and obesity were observed in 6,17% (n=15) and 4,48% (n=13), respectively. In boys excessive body weight occurred twice as frequently - 14,87% (n=51), whereas obesity was 5,54% (n=19).

The following factors did not correlate significantly with BMI in both sexes: maternal age at birth, daily fruit consumption, maternal diseases and stress situations during pregnancy, family history for IHD, and other CVDs (without arterial hypertension), number of siblings, place of birth, parental social status, average marks at school, vegetarianism, fast food consumption, daily consumption of fruits, sleep disturbances, night-time sleep duration, onset of night-time sleep (prior to/following midnight), smoking.

The factors significantly correlating with BMI in both sexes were as follows: family history for diabetes mellitus (DM), obesity, arterial hypertension (AH) - in total (*Fig.1, Fig. 2*) and individually for each disease), body mass (kg and %), muscle mass (kg), muscle mass (%)

Figure 8.

Correlation between BMI and attendance of a specific high school in boys.



(inverse correlation), water content (kg), water content (%) (inverse correlation), impedance (inverse correlation), metabolic age, basal metabolism, waist circumference (cm), hip circumference (cm), waist/hip ratio, arterial blood pressure – systolic and diastolic, pulse rate, intentional low calorie diet in the last 3 months (Fig. 3, Fig. 4), daily water consumption (Fig. 5, Fig 6).

The factors significantly correlating with BMI in boys only included age, weight at birth, family history for thyroid pathology (Fig. 7), attendance of a specific high school (Fig. 8), physical activity -frequency and duration combined (inverse correlation) (Table 3), breakfast (Fig. 9) and alcohol consumption (inverse correlations)

A significant positive correlation was observed between BMI and family history for thyroid pathology only in the male sex – the boys with a family history for thyroid pathology had significantly higher BMI as compared to those without such family history, $p < 0,05$ (Fig. 7).

Table 3. Correlation between BMI and physical activity (frequency and duration combined) in boys.

Two-Way ANOVA						
Dependent Variable: Decimal logarithm of BMI						
Source	Type III Sum of Squares	(df)	Mean Square	F	P -value	Observed Power
Intercept	87	1	86,655	18001	0,000	1,00
PhysFrMax	0,051	7	0,007	1,503	0,165	0,63
PhysDurationMax	0,027	5	0,005	1,139	0,340	0,40
PhysFrMax * PhysDurationMax	0,190	22	0,009	1,794	0,017	0,98

In contrast to the boys, the girls did not demonstrate a significant correlation between attendance at a specific high school and BMI, but some associations were found as regards body fat and proportions.

The multitude of statistical analyses led to the conclusion that the factors Frequency and Duration of Physical Activity did not influence individually the BMI, but their interaction exerted a significant influence on BMI only in boys (Table 3).

Only one physical activity (the most intensive one) has been considered.

A significant inverse correlation between BMI and breakfast consumption was found in boys. The boys who regularly did not have breakfast showed higher $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$, as compared to those having breakfast, $p < 0,005$ (Fig. 9). No similar significant correlation was found in females.

The factors significantly correlating with BMI in girls only included the presence of a concomitant disease - menstrual disturbances ($p < 0,05$) or hirsutism ($p < 0,01$). BMI did not correlate with the presence of acne.

Thus, girls with menstrual disorders (oligomenorrhea, amenorrhea, polymenorrhea) and hirsutism have higher BMIs than those with a regular menstrual cycle (Fig. 10, Fig. 11).

Figure 9.

Relationship between breakfast consumption and BMI in boys.

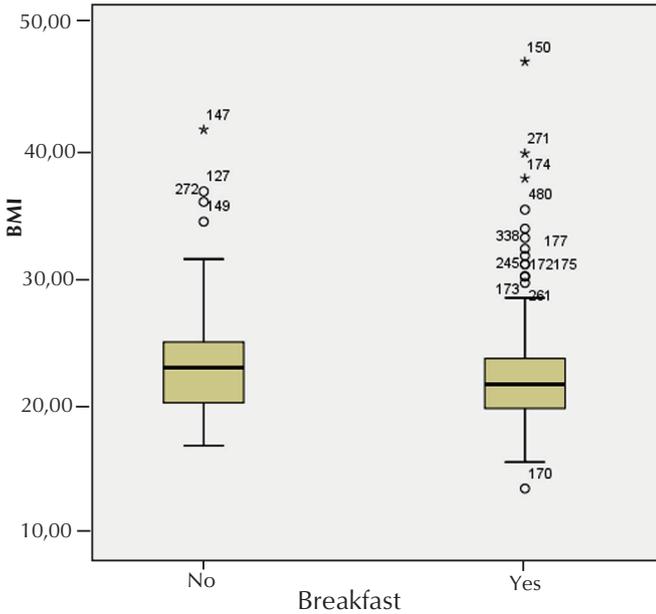


Figure 11.

Correlation between BMI and hirsutism in girls.

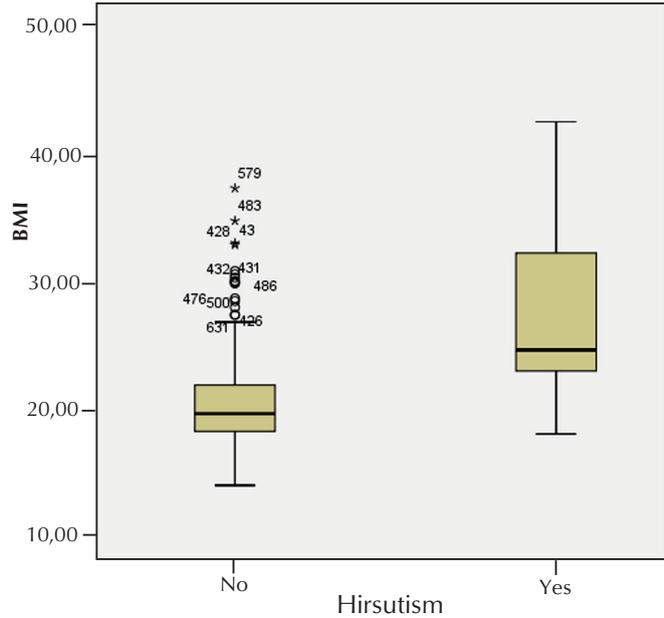
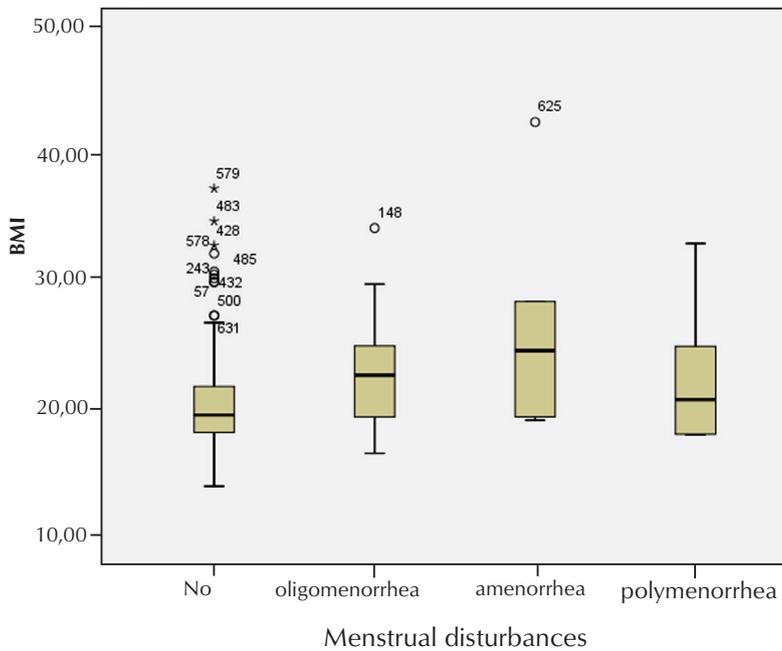


Figure 10.

Correlation between BMI and menstrual disturbances in girls.



Discussion

A relatively high incidence of overweight and obesity was found in adolescents aged 16-19 – a total of 15,49%, the percentage for boys being double that of the girls (20,41% against 10,65%). The statistics for the pupils in our country up to the present time are as follows: approximately 30,2% are overweight and 12,7% are obese (1, 2). The results obtained by us were considerably lower. This is likely to be due to the fact that the age range studied was 16-19 years of age, whereas the majority of investigations performed, not only in Bulgaria, but all over the world involve the whole range of childhood and adolescence (0-18 years or 0-16 years). The causes of the ever increasing spread of excessive weight and obesity among the population worldwide are multifactorial and result to a great extent from the altered living conditions – increased amount of calories ingested with the food, lack of or insufficient physical exercise, etc.) combined with a genetic predisposition (3-6).

Birth weight is one of the debatable and still controversial predisposing factors triggering the development of obesity and/or a metabolic syndrome with age. The infants born underweight are at an increased risk for subsequent obesity, as well as those born overweight (7-10). The results of our study supported this conclusion – we found a significant positive correlation between BMI and birth weight, but only in boys.

Increased food consumption is the most common cause of obesity. In children, this may result from an increased appetite, as well as overfeeding. Overfeeding in infancy may bring about a readjustment of appetite to ingestion of greater amounts of food than needed. Irregular meals may be another cause of excessive weight and obesity. The occasional and irregular ingestion of food arouses the appetite centre excessively, as a result of which the child eats rapidly and overeats (5, 9-11). Contrary to our expectations about the dietary habits of the pupils, no significant correlations were found between consumption of fast food products, consumption of fruits and vegetables, number of daily meals and BMI, waist circumference, waist/hip ratio, body fats in % and body fats in kg. These data are likely to have resulted from inaccuracies of the questionnaire method and the way in which the consumption of the above-mentioned food, its type, quality, etc. were evaluated.

People who have breakfast in the morning have been found to maintain stable blood sugar and cholesterol levels, and this regulates appetite (10-13). The results of our study fully supported this fact. The inverse dependence between regular *breakfast consumption* and BMI in boys was undeniable. In girls, however, no significant relationship between breakfast ingestion and BMI was found. This was probably due to the fact that girls adhered to their dietary regimen more strictly. Our results showed that preventive dietary strategies involving an obligatory breakfast ingestion are strongly advisable.

Regarding the factor of the *targeted hypocaloric diet* in the last three months, we found a statistically significant correlation with BMI in both sexes, and in girls there was also significant correlation with waist circumference and the amount of body fat. We assume that these are the overweight and obese adolescents who, like most people undergoing hypocaloric diets, have a „rebound“ effect with weight gain, sometimes even with more kilograms than they have reduced. Our findings support the recommendation that low-calorie diets should not be followed in adolescents, because they even may have an opposite effect.

Excessive alcohol consumption results in cell death, additionally supplying excess energy (7kcal/g) but lacking nutritional value (the so-called „empty calories“). Heavy alcohol consumption brings about deterioration in the bioavailability of certain nutrients. Alcohol not only damages the liver, but it also induces nerve injury,

cirrhosis, stroke, CVDs and reduced concentration ability (12, 14). In our study we found a significant inverse correlation between the factor alcohol ingestion (above 50 ml) and BMI, waist circumference, body fats in % and body fats in kg only in boys, where alcohol consumption was more common. This inverse dependence between alcohol intake and body weight and the amount of fat tissue could be explained by a disturbance in the assimilation of nutrients and the replacement of a meal by ingestion of alcohol and food of low or no nutritional value, which has an unfavourable effect on the adolescent body by reducing fat and muscle tissue. Since in children and adolescents not all organs are fully functional and are very sensitive to various deleterious substances and alcohol intake should be avoided.

Physical activity is an effective way to maintain a stable body weight and to prevent obesity. Exercise activates the sympathetic nervous system that stimulates lipolysis. Physical activity influences the physical, emotional, social and intellectual development of children and adolescents, and at a later stage, their development into adulthood (14-16). Contrary to our expectations, the factors frequency and duration of physical activity (considered individually) were found to have no significant influence on weight, although they were evaluated by detailed characterization, with the application of two statistical methods analyzing their relationship by different approaches (two-way-Anova; Leven's test). Only the boys demonstrated a significant inverse correlation between frequency and duration of physical activity (considered in combination) and BMI, which confirmed the fact that the greater energy consumption in exercise has a positive effect. Physical activity is obligatory and strongly advised in adolescence. However, on the basis of the results obtained we can draw the conclusion that it may be difficult to evaluate the net effect of energy consumption resulting from physical activity in this age group – adolescents are in a period of growth and formation of body proportions (increase in muscle mass resulting from physical training, accumulation of fat tissue at a stage when growth is not completed, etc.). This is particularly valid for girls. In addition, we are fully aware of the inaccuracies of the questionnaire method in recording actual physical activity, but in our study filling in a questionnaire was the only option.

Attendance of a specific school exerted a certain influence on weight and body proportions. Thus, the girls demonstrated a significant correlation between attending a specific school and waist circumference, which was highest in the Vocational High School of Electrical engineering and Electronics (VHSEE) and lowest in Language School (LS) Plovdiv; the waist/hip ratio was highest in the National High School of Commerce (NHSC) and lowest in LS „Ivan Vazov“ and VHSEE.

The boys demonstrated a significant correlation between attending a specific school and BMI and the amount of body fats in per cent and kg – the indices were highest in VHSEE and lowest in NHSC and LS „Ivan Vazov“. In contrast to the findings in males, no significant correlation between attending a specific school and BMI and amount of body fats was found in females. These results showed that the school environment and the way in which the teaching process is conducted may have an effect on weight, which occurred as direct weight and fat gain in boys, whereas in girls body proportions were involved where an increase in waist circumference and influence on waist/hip ratio were observed. This evidence combined with the different sex-determined influence of the school environment provokes interest and will, hopefully, lead to further analyses and recommendations for the exchange of positive practices between schools. Most unfavourable was the situation in VHSEE where the percentage of boys prevailed, although the negative effect involved both sexes.

Our study proved another interesting significant dependence, that of family history for thyroid pathology (more specifically goiter) and BMI. Maternal hypothyroidism – more frequently a latent one – is likely to be the factor exerting influence although this cannot be stated categorically. The results showed that a more precise evaluation of thyroid gland function during pregnancy is required, as well as of the implications of family predisposition to autoimmune thyroid diseases

and a subclinical hypothyroidism should be looked for in adolescents with such a family history (15, 16).

Our results show a statistically significant positive correlation between BMI and the presence of menstrual disorders in general and in particular oligomenorrhea, and hirsutism in girls. We assumed that these girls were most likely to be carriers of polycystic ovary syndrome (PCOS), which was confirmed after directing most of them to further precise hormonal and biochemical tests. These facts reinforce the focus on the targeted search for clinical manifestations of ovarian hyperandrogenism, not only concerning the obese PCOS phenotype but also the presence PCOS in normal weight girls, when some clinical signs are present. With regard to the presence of acne, we did not find any relationship with the BMI in girls. This is not unexpected as acne in this age group often has other causes unrelated to a hyperandrogenic condition.

In conclusion, the results of our study on the risk factors for the occurrence of overweight in a randomized sample of high school pupils in the town of Plovdiv, as well as the sex differences analyzed, can be useful in making recommendations for healthy lifestyles and in developing specific prevention strategies and the treatment of obesity in adolescents. The conclusions drawn can serve as an appeal for a change in the way pupils live in high schools, targeting not only the families of adolescents but also various educational and health institutions.

References

1. **Konstantinova M.** Trends in the prevalence of underweight, overweight and obesity in the child population in Bulgaria over the last 40 years. *PhD Thesis, 2015* (In Bulgarian). **Константинова М.** Тенденци в разпространението на поднормено, наднормено тегло и затлъстяване сред детското население в България през последните 40 години. *Кандидатска Дисертация, 2015 г.*
2. **Stanimirova N, Peneva L, Baltova Tz.** Physical and pubertal development of the Bulgarian children. *Norms and standard curves.* Sofia, 2007 (In Bulgarian). (**Станимирова Н, Пенева Л, Балтова Ц.** Физическо и пубертетно развитие на българските деца от 0 до 18 годишна възраст. *Норми и стандартни криви.* София, 2007).
3. **Bouchard C.** Childhood obesity: are genetic differences involved? *Am J Clin Nutr* 2009; 89(5): 1494-1500.
4. **Eisterer C.** Lifestyle und metabolisches Syndrom bei Kindern und Jugendlichen – Ernahrungstherapeutische Massnahmen, *Diplomarbeit, 2010,* Wien.
5. **Mayatepek E.** **Ernahrung.** In: Pädiatrie.1. Auflage. Urban und Fischer Verlag/Elsevier GmbH, München, 2007, ISBN: 9783437435607.
6. **Wabitsch M, Hebebrand J, Kiess W, Zwiauer K.** Adipositas bei Kindern und Jugendlichen. *Springer Verlag, Berlin Heidelberg, 2005, ISBN 9783540267751.*
7. **Zametkin AJ, Zoon CK, Klein HW, Munson S.** Psychiatric aspects of child and adolescent obesity: a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004; 43 (2):134–150.
8. **Kimmons JE, Blanck HM, Tohill BC, Zhang J, Khan LK.** Associations between body mass index and the prevalence of low micronutrient levels among US adults. *MedGenMed* 2006; 8(4): 59.
9. **Isomaa B, Forsen B, Lanhti K, Holmström N, Wadén J, Mattiupa O, et al:** A family history of diabetes is associated with reduced physical fitness in the Prevalence, Prediction and Prevention of Diabetes (PPP) - Botnia study. *Diabetologia* 2010;53:1709-1713.
10. **Schellong K.** Geburtsgewicht und spaeteres Uebergewichtsrisiko – epidemiologische und tiexperimentelle Untersuchungen, *Dissertation 2014, Charite-Universitaetsmedizin, Berlin.*
11. **Boynton-Jarrett R, Thomas TN, Peterson KE, Wiecha J, Sobol AM, Gortmaker SL.** Impact of television viewing patterns on fruit and vegetable consumption among adolescents. *Pediatrics* 2003; 112(6Pt 1):1321-1326.
12. **Robinson TN.** Television viewing and childhood obesity. *Pediatr Clin N Am* 2001; 48: 1017-1025.
13. **Graf C, Holtz K.** Körperliche Aktivität – Ernährungsspezifische Aspekte. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2008; 156: 33-38.
14. **Hauner H, Buchholz G, Hamann A, Husemann B, Koletzko B, Liebermeister H, et al.** Evidenzbasierte Leitlinie, Prävention und Therapie der Adipositas. Deutsche Adipositas-Gesellschaft, Deutsche Diabetes-Gesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin, *Version 2007,29;6-9.*
15. **Ahmed ML, Ong KK, Dunger DB.** Childhood obesity and the timing of puberty. *Trends Endocrin Met* 2009; 20: 237–242.
16. **Finer N.** Obesity. 3: 23-27.

Дифузен склерозиращ вариант на папиларен щитовиден карцином – пътят към диагнозата

Райков, Николай И.¹, Райкова-Къчовска, Ася Н.², Авджийска, Милена Г.³, Вичева, Снежинка В.⁴, Христова, Валентина Д.⁵, Кузманов, Самуил Я.⁶, Бабев, Петър Л.⁶, Чаушев, Борислав Г.⁷, Къчовски, Цветомир Е.⁸, Райков, Мирослав Н.⁹

¹ Медицински комплекс „Плюс“, Варна; ² МБАЛ „Добрич“ – гр. Добрич, Първо вътрешно отделение; ³ Медицински Университет, Варна; ⁴ Онкологичен диспансер „Марко Марков“ – гр. Варна, Отделение по клинична патология; ⁵ МБАЛ „Св. Анна“, гр. Варна, Отделение по клинична патология; ⁶ МБАЛ „Света Анна“, гр. Варна, Отделение по гърдна хирургия; ⁷ УМБАЛ „Св. Марина“, гр. Варна, Клиника по нуклеарна медицина; ⁸ Медицински Университет, Катедра по акушерство и гинекология, гр. Варна; ⁹ МБАЛ „Света Анна“ – гр. Варна, Отделение по ортопедия и травматология

Address for correspondence:

Д-р Николай Райков

Медицински комплекс „Плюс“, Гр. Варна, 9000, Ул. „Раковски“ №23

e-mail: nikraiko@yahoo.com

Резюме

Папиларният карцином на щитовидната жлеза е най-често срещаният злокачествен ендокринен тумор. Описан за първи път през 1985 г., дифузният склерозиращ вариант (DSVPTC) е много рядък негов подтип. Той представлява 0,7-6,6% от всички папиларни карциноми. Обичайно засяга пациенти в млада възраст. Ангажира цялата щитовидна жлеза и шийните лимфни възли. Типичен ехографски признак на този тумор са множеството пръснати микрокалцификати на фона на хипоехогенна, фиброзна променена щитовидна тъкан. Фиброзата и лимфоцитната инфилтрация са типични и за автоимунния тиреоидит, от който карциномът трябва да се отличава. Своевременно диагностициран и агресивно третиран, склерозиращият вариант на папиларния карцином не променя обичайната продължителност на живота.

Ключови думи:

дифузен склерозиращ вариант на папиларен карцином, ехография на щитовидна жлеза, тънкоиглена аспирационна биопсия.

Въведение

Папиларният карцином на щитовидната жлеза е най-честият злокачествен ендокринен тумор. Заема около 80% от всички щитовидни карциноми. Представлява хетерогенна група от клинична и морфологична гледна точка. През последните години са описани няколко хистологични варианта, определящи различно биологично поведение. Описан за първи път през 1985 г. от Vickerу и сътр., дифузният склерозиращ вариант на папиларния карцином (DSVPTC) е негов рядък подтип, който представлява около 2% (от 0,7 до 6,6%) от всички папиларни карциноми (1, 2).

Честотата му е по-голяма в райони на високо радиоактивно облъчване (гр. Чернобил в Украйна – 10 до 13%). Обичайно засяга пациенти в млада възраст – обхваща до 50% от папиларния карцином във възрастовия диапазон до 20 г. (2, 3). Преобладава изявата му в третата декада от живота, има описани случаи и на пациенти до 60 годишна възраст. Женският пол е до 5 пъти по-засегнат (2, 4).

Макроскопски DSVPTC се манифестира с дифузно разрастване и ангажиране на щитовидния паренхим, без да се оформя доминантна туморна маса (2). Обичайно, при откриването се установяват и ангажирани шийни лимфни възли (ЛВ). Хистологично се проявява с изразени склеротични промени на щитовидния паренхим, плоскоклетъчна метаплазия на епитела, папиларно погредени фоликуларни клетки в разширените лимфни съдове. Прорастването в тези съдове в ранните стадии на заболяването води до дисеминирането на тумора в жлезата, без да се оформя възел. Засягането на лимфните съдове е свързано и с масивното метастазиране в шийните ЛВ, при по-редки случаи има и далечни метастази (2, 5-7).

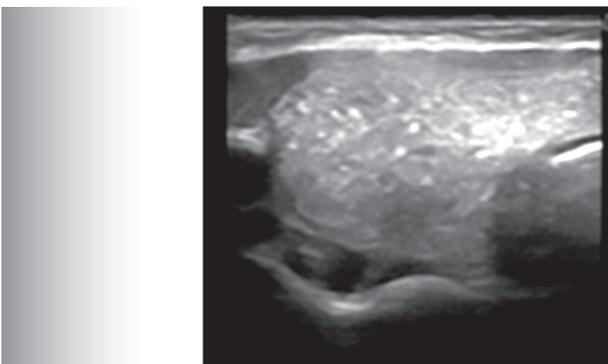
Патогномоничен цитологичен и хистологичен признак на карцинома са множеството *псамомни телца* на фона на лимфоцитна инфилтрация и дифузни фиброзни промени. Визуализирането при ехографски преглед на множество пръснати микрокалцификати, негрупираны във възел, представляващи феномена „снежна буря“, представлява патогномоничен ултразвуков критерий. Лимфоцитната инфилтрация и фиброзата са характерни и за автоимунния тиреоидит на Хашимото, но при отсъствието на пръснати микрокалцификати. Папиларният карцином би трябвало да се отличава от това често срещано бенигнено щитовидно заболяване (1-3,7).

Ранната предоперативна диагноза и активно терапевтично поведение са много важни. При адекватно и навременно лечение на DSVPTC, въпреки установеното по-агресивно биологично поведение (туморни рецидиви до 14%), обичайно не се засяга продължителността на живота на пациентите (3,8).

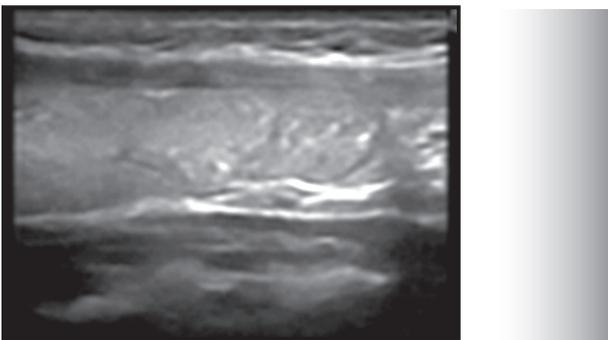
Фигура 1. Шийна подутина повече в дясно.



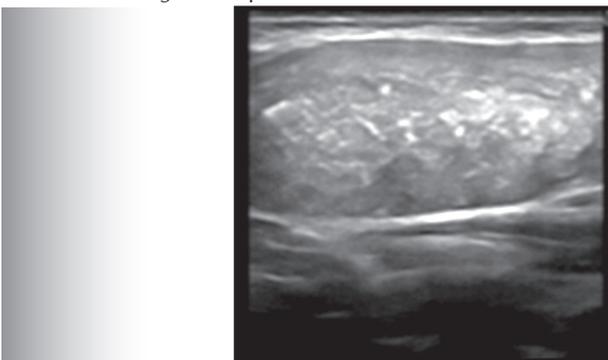
Фигура 2. Ехография на щитовидна жлеза - десен лоб, целият зает от изо- към хипоехогенна възлеста структура, лобулирана, с множество микрокалцификати с диаметър > 30 мм.



Фигура 3. Десен лоб.



Фигура 4. Ляв лоб - изоechoгенен възел с d=9 мм в долна трета.



Описание на клиничен случай

Касае се за жена на 20 г. с оплакване от подутина по предна шийна стена (в областта на щитовидната жлеза), повече в дясно, персистираща от около 2 месеца (Фиг. 1). Пациентката не съобщава за фамилна обремененост по отношение на щитовидни заболявания. Няма данни за излагане на радиационно облъчване.

Пациентката бе в неувредено общо състояние, без анамнестични и клинични данни за болка, нарушения в дишането и гълтането, консумативен синдром. Локалният статус демонстрира уголемена щитовидна жлеза (степен ІВ) с гладка повърхност, плътно еластична консистенция, асиметрично уголемена за сметка на десния лоб. По дясна и лява шийна стена се палпираха уголемени шийни лимфни възли (ЛВ) – плътни, несрастнали с кожата и подлежащите шийни структури. Клиничното състояние бе еутиреоидно, с лабораторни показатели в референтни граници, както следва: TSH – 2,3 IU/mL (0,27-4,20 IU/mL), FT₄ – 19,1 pmol/mL (10,00-25,00 pmol/mL), FT₃ – 3,1 pmol/mL (2,80-7,10 pmol/mL), TPOab – 45 IU/mL (0,00-54,05 IU/mL), anti-TGL – 35 IU/mL (0,00-115,00 IU/mL).

Проведе се ехография на шия и щитовидна жлеза с апарат Esaote MyLab 25 Gold с линеарен трансдюсер 18 MHz. Щитовидната жлеза бе с уголемени размери и обем равен на 21,6 cm³ за сметка на десния лоб (десен лоб: 2,2/3,1/4,0 cm и обем равен на 13,6 cm³). Структурата на паренхимата бе със средно-степенна хипоехогенност и нехомогенност, по-изразени в десен лоб. Налюдава се лобулирана структура на паренхимата в дясно, с пръснати множество хиперехи, без дорзално акустично засенчване, формиращи характерния ехографски феномен „снежна буря“ (Фиг. 2, Фиг. 3). В левия лоб също се визуализираха единични хиперехи, без дорзално акустично засенчване. В долната му трета се фиксира изоechoгенен възел с диаметър (d) = 9 мм (Фиг. 4). Доплеровият кръвоток бе леко усилен двустранно, по-изразено в дясно. Границите на десния лоб бяха неясни. Ниво III, IV и VI се визуализираха няколко ЛВ с аксиален диаметър до 5 мм, без хилусни сенки (Фиг. 5). Очертанията им бяха гладки, структурата – с повишена ехогенност на паренхимата, доплеровият кръвоток – хаотичен. Визуализираха се интранодални хиперехи и огнища на кистозна деструкция.

Проведе се тънкоиглена аспирационна биопсия под ултразвуков (УЗ) контрол. Пациентката бе в супинална позиция с изразена екстензия на шията. Под ехографски контрол се приложи субкутанна инфилтрационна анестезия с 1% Lidocain. Приложи се техниката „Free hand“ без аспирация на уголемения десен лоб и на двата ЛВ по дясна шийна стена на ниво IV и VI. Подготви се и материал за изследване на тиреоглобулин и калцитонин в смива на биопсичната игла от изследваните ЛВ, от които се получиха следните резултати: TGL needle washout – 2058 ng/mL и Calcitonin needle washout – 3,5 pg/mL (2,0-6,0 pg/mL).

Полученият цитологичен резултат описва множество комплекси от туморни клетки с папиларен контур и припокриващи се големи овални ядра с бразди и инклузии, дисеминирани лимфоцити и туморни клетки от същия вид, обилie от псамомни телца. Заключението бе категория VI (по Bethesda), папиларен карцином (Фиг. 6).

Пацентката бе насочена за оперативно лечение. Поради нейната млада възраст и предоперативно установеното дифузно разрастване на тумора и шийните лимфни метастази, бе проведена тотална тиреоидектомия и лимфна дисекция. Интраоперативно се намери зле отграничен солиден тумор в дясно с характерния жълто-червен цвят, с гребно гранулирана повърхност на срез. Левият лоб не бе макроскопски ангажиран (Фиг.7). Отстрани се и предоперативно локализираните шийни ЛВ (Фиг. 8).

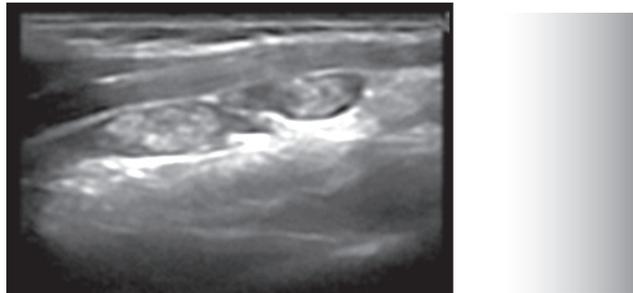
Хистологично десният лоб бе обхванат дифузно от повлекла и гнезда от тиреоцити с папиларен строеж, множество псамомни телца. Описани бяха участъци с плоскоклетъчна метаплазия с обилна фиброзна строма и лимфоплазмоцитарна инфильтрация, огнища с лимфни фоликули с герминативни центрове, на места с прорастване на капсулата, множество туморни емболи в лимфните съдове на щитовидната жлеза и околната фиброзна и мастна тъкан (Фиг. 9). Левият лоб бе с макрофоликуларна структура, с пръснати туморни клетки и псамомни телца в лимфните съдове и в стените на фоликулите. Описани бяха метастази от папиларен карцином в съдово снопче сред мастната тъкан и туморни емболи в лимфните съдове.

Окончателната диагноза бе папиларен карцином, дифузен склерозиращ вариант, туморни емболи в лимфните съдове, метастази в регионалните ЛВ, тиреоидит на Хашимото, рТЗN1Mx G1. След операцията се проведе 100 mCi радиоiod аблация с ¹³¹I. След 6 месеца при контролна ехография на шия се регистрира патологичен ЛВ с микрокалцификати и фиброзни промени на ниво III-IV по дясна шийна стена (Фиг. 10). Проведе се целотелесна сцинтиграфия с ¹³¹I, с активност 2,0 mCi при стойности на TGL=7,14 ng/mL и TSH=75,85 IU/mL. Резултатът от изследването е с данни за ремнантна тиреоидна тъкан и единичен с вид на метастатичен цервикално-югуларен ЛВ в дясно, съответстващ по локализация на ехографското изследване (Фиг.11). Последва втора 100 mCi радиоiod аблация с ¹³¹I. На контролната ехография на шия не се визуализира промяна в находката. Извърши се нова целотелесна сцинтиграфия, която не показва динамика. Пациентката отказа оперативно лечение. Продължи проследяването ѝ на фона на прилагана TSH супресивна терапия със 150 µg LT₄.

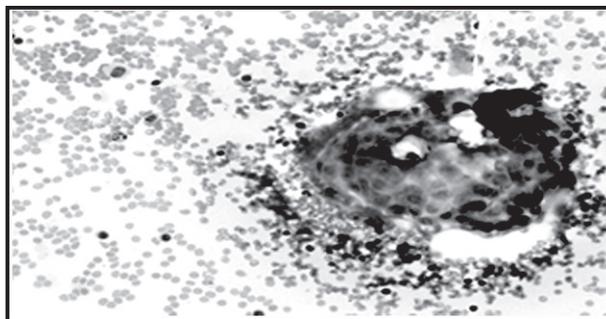
Обсъждане

След анализа на нашия документиран материал на електронен носител, се установи, че при проведени за 15-годишен период (2003 г.-2018 г.) 5461 тънкоиглени аспирационни биопсии са регистрирани 309 тиреоидни карцинома, от които само 1 е верифициран като DSVPTC. Това представлява 5,66%

Фигура 5. Дясна шийна стена: ниво III-IV - патологично променени шийни лимфни възли (ЛВ).



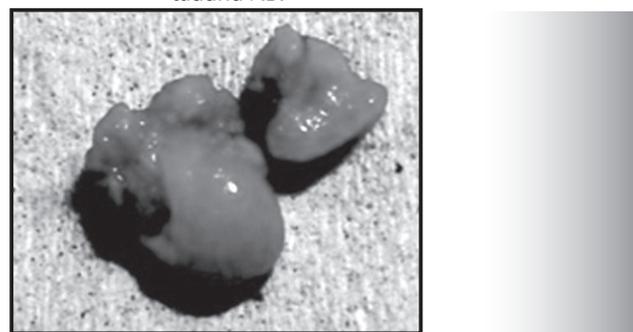
Фигура 6. Цитологичен препарат - множество комплекси от туморни клетки с папиларен контур и припокриващи се големи овални ядра с бразди и инклузии, дисеминирани лимфоцити и туморни клетки от същия вид, обилie от псамомни телца.



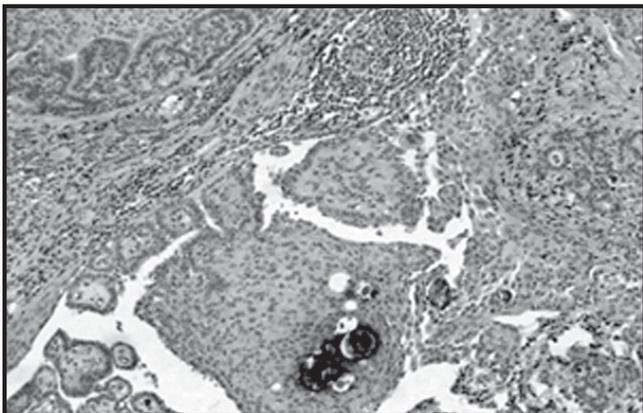
Фигура 7. Макроскопски промени в десен лоб.



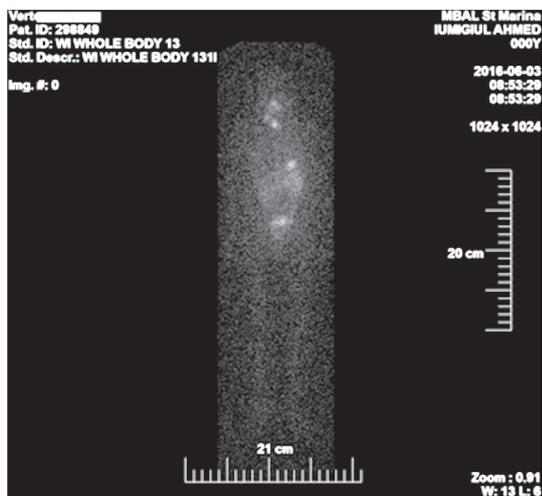
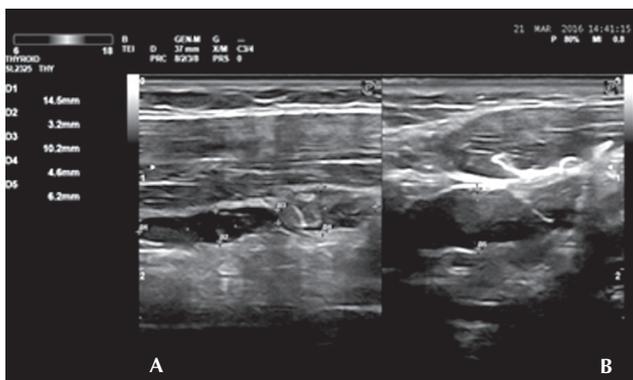
Фигура 8. Макроскопски патологично променени шийни ЛВ.



Фигура 9. Хистологичен препарат – повлекла и гнезда от тиреоцити с папиларен строеж, множество псамомни телца, участъци с плоскоклетъчна метоплазия с обилна фиброзна строма и лимфоплазмоцитарна инфилтрация, огнища с лимфни фоликули с герминативни центрове.



Фигура 10. По дясна шийна стена на ниво III-IV се визуализира единичен патологичен ЛВ с макрокалцификати и фиброзни промени, размери – 15/3мм, аксиален d=3,4мм. До него възможен втори ЛВ: с единични интранодални хиперехи, размери – 10/5мм (А). Двустранно шийно се визуализират и други ЛВ, без сигурни типични патологични УЗ критерии. Доминантен ЛВ (зад ангулус мандибуле в ляво), аксиален d=6,2мм (В).



неоплазии от всички биопсии и 0,3% DSVPTC от всички малигнени резултати. Тази честота е пониска от документираната в литературата за България – 1,6% (3). Петгодишната преживяемост на пациенти, оперирани по повод папиларен карцином на щитовидната жлеза в повечето проучвания е около 98%, а 10-годишната – около 95% (9).

DSVPTC се смята, че има по-лоша прогноза спрямо класическия папиларен карцином. Това се дължи на по-агресивната му природа, с по-висока честота на метастази в регионалните ЛВ и далечни метастази, които се наблюдават още при откриването му. Докладван е като по-труден за ерадикация и изискващ по-агресивен терапевтичен подход – тотална тиреоидектомия, радиоид аблация и/или локална лъчетерапия (5,7,8,10). Има проучвания, в които се съобщава за 5- и 10-годишна преживяемост, равна на 95% (10) и 93% (11), която е близка до тази, докладвана и за класическия папиларен карцином (8).

Този случай демонстрира характерното протичане на DSVPTC с по-висока честота на метастазирание и рецидивирание. Поради отказа от оперативно лечение и неефективните радиоид аблации, при тази пациентка може да бъде приложена склерозираща терапия с етанол на метастатичния възел след биопсично верифициране.

Познаването и активното насочено търсене от ендокринолога на характерните ехографски и клинични критерии на DSVPTC е водещо в ранната диагноза на заболяването. Насочващи към диагнозата характерни данни от обективното изследване и ехографския преглед са:

1. Женски пол
2. Млада възраст
3. Дифузно уголемена щитовидна жлеза
4. Шийна лимфаденомегалия

5. Ехографски регистрираните дифузно пръснати множество микрокалцификати по типа на феномена „снежна буря“, без оформени възли (2, 3, 6, 7).

Наличието на посочените критерии е основание за биопсично уточняване на щитовидното заболяване в неопложен порядък. Тези признаци са важна предварителна информация на патоморфолога. Без нея диагнозата на DSVPTC би могла да бъде пропусната за сметка на по-благоприятно протичащия класически папиларен карцином или на автоимунния тиреоидит. Точно поставената диагноза определя обема на хирургично и постоперативно лечение (3,10,12).

Фигура 11. Целотелесна сцинтиграфия – единичен цервикален ЛВ. В ложето на щитовидната жлеза срединно се визуализира зона с повишено натрупване на радиоуклеотида. Нормално разпределение на радиоактивния йод в стомаха, червата и пикочния мехур.

Diffuse Sclerosing Variant of Papillary Thyroid Carcinoma – the way to Diagnosis

Raykov, Nikolay I.¹, Raykova, Asya N.², Avdzhyska, Milena G.³, Vicheva, Snezhinka V.⁴, Hristova, Valentina D.⁵, Kuzmanov, Samuil Ya.⁶, Babev, Petar L.⁶, Chaushev, Borislav G.⁷, Kachovski, Tsvetomir E.⁸, Raykov, Miroslav N.⁹

¹ Medical Complex „Plus“, Varna; ² MBAL „Dobrich“, Dobrich, First Department of Internal Diseases;

³ Medical University, Varna, Bulgaria; ⁴ Oncology Dispensary „Marko Markov“, Varna, Department of Clinical Pathology;

⁵ MBAL „St. Anna“, Varna, Department of Clinical Pathology; ⁶ MBAL „St. Anna“, Varna, Department of Breast Surgery;

⁷ UMHAT „St. Marina“, Varna, Nuclear Medicine Clinic; ⁸ Medical Unievrity, Varna, Department of Obstetrics and Gy-

naecology; ⁹ MBAL „St. Anna“, Varna, Department of Orthopedics and Traumatology

Address for correspondence:

Nikolay Raykov MD

Medical Complex „Plus“, Varna, Varna 9000, 23, Rakovski Str.

e-mail: nikraikov@yahoo.com

Abstract

Papillary thyroid cancer (PTC) is the most common type of malignancy of the endocrine system. First described in 1985, diffuse sclerosing papillary carcinoma of the thyroid (DSVPTC) is a rare variant of PTC. The prevalence of DSVPTC varies from 0,7–6,6% of all papillary thyroid carcinoma and tends to occur more frequently in young patients. It involves the whole thyroid gland and neck lymph nodes. Typical ultrasonographic features of this tumor are abundant diffuse microcalcifications and hypoechogenicity and diffuse fibrosis of the thyroid parenchyma. Fibrosis and lymph infiltration are typical for autoimmune thyroiditis too and should be differentiated from this variant of PTC. If this disease is diagnosed early and treated aggressively then normal life expectancy is unaffected.

Key words:

diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma, thyroid ultrasonography, fine needle biopsy

Introduction

Papillary thyroid cancer (PTC) is the most common type of malignancy of the endocrine system accounting for up to 80% of all thyroid cancer cases. It is a heterogeneous group from a clinical and morphological point of view. In recent years, several histological variants have been described to determine different biological behaviors. Described for the first time in 1985 by Vickery et al. the diffuse sclerosing variant of papillary carcinoma (DSVPTC) is a rare subtype that accounts for about 2% (from 0,7 to 6,6%) of all papillary carcinomas (1, 2). Its frequency is higher in regions of high

radioactivity (Chernobyl in Ukraine) – 10 to 13%). It generally affects younger patients – accounting for up to 50% of papillary carcinoma in the age range upto 20 years (2, 3). Its prevalence is in the third decade of life, and in some cases is described in patients up to 60 years of age. Females are up to 5 times more affected (2, 4).

Macroscopically, DSVPTC can involve the thyroid gland extensively without forming a dominant mass (2). Usually, when this carcinoma is diagnosed there are already regional neck lymph nodes (LN) present. Histologically, it is manifested by marked sclerotic changes of thyroid parenchyma, squamous metaplasia of the epithelial cells as well as papillary arrangement of the follicular cells in expanded lymph vessels. Growth in these vessels in the early stages of the disease leads to the dissemination of the tumor in the gland without forming a nodule. The involvement of lymphatic vessels is also associated with massive metastasis in the cervical LN and in rare cases there are distant metastases (2, 5-7).

Pathognomonic, cytological and histological features of the carcinoma are numerous psammoma bodies in the background of lymphocyte infiltration and diffuse fibrotic changes. The ultrasonographic visualization of multiple scattered microcalcifications, ungrouped and representing the „snow storm“ appearance phenomenon, is an ultrasound-based pathognomonic criterion. Lymphocyte infiltration and fibrosis are also characteristics of Hashimoto's autoimmune thyroiditis, but in the absence of scattered microcalcifications. Papillary carcinoma should be differentiated from this common benign thyroid disease (1-3, 7).

Early preoperative diagnosis and active therapeutic behavior are very important. Adequate and timely treatment of DSVPTC, despite the more aggressive biological behavior (tumor recurrence up to 14%), usually results in the life expectancy of patients being unaffected (3, 8).

Figure 1. Neck swelling- more to the right.



Figure 2. Ultrasonography of a thyroid gland – right lobe is completely occupied by an isoechoic to hypoechoic nodular structure, lobulated with a multitude of microcalcifications. The lesion is with a diameter >30 mm.

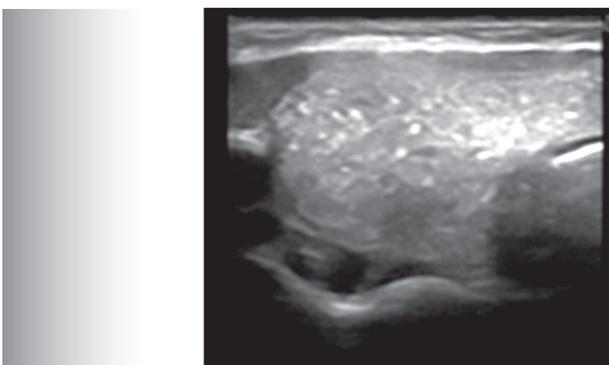


Figure 3. Right lobe.

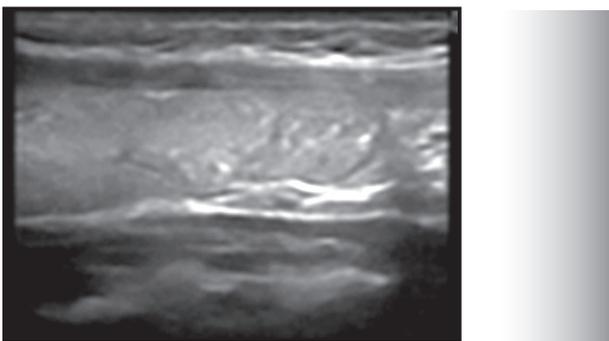
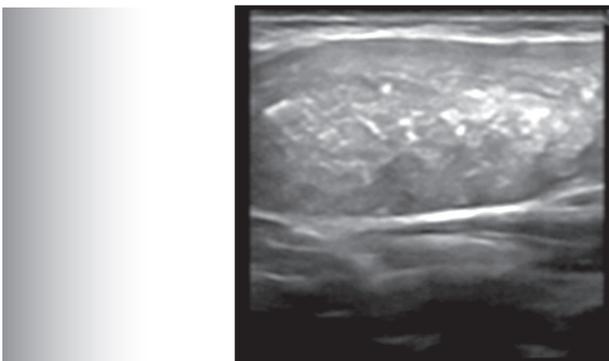


Figure 4. Left lobe – an isoechoic node with d=9 mm in the lower third.



Case report

A 20-year-old woman presented complaining of swelling on the anterior cervical wall (in the area of the thyroid gland), more on the right site, lasting for about two months (*Fig. 1*). There was no family history of thyroid disease and there was no evidence of radiation exposure.

The patient was in good condition, with no history or clinical data for pain, breathing and swallowing disorders, nor consumption syndrome. Local status demonstrated an enlarged thyroid gland (Grade IB) with a smooth surface and a non tender elastic consistency, asymmetrically enlarged at the expense of the right lobe. On the right and left cervical wall enlarged lymph nodes were palpated with a firm texture, not grown together with the skin and underlying cervical structures. The clinical status was euthyroid with laboratory parameters in the reference range as follows: TSH – 2,3 IU/mL (0,27-4,20 IU/mL), FT₄ – 19,1 pmol/mL (10,00-25,00 pmol/mL), FT₃ – 3,1 pmol/mL (2,80-7,10 pmol/mL), TPOab – 45 IU/mL (0,00-54,05 IU/mL), anti-TGL – 35 IU/mL (0,00-115,00 IU/mL).

Ultrasound of the neck and thyroid gland was performed with an Esaote MyLab 25 Gold ultrasound system with a 18 MHz linear transducer. The thyroid gland was enlarged in size and with a volume of 21,6 cm³ at the expense of the right lobe (right lobe: 2,2/3,1/4,0 cm and a volume equal to 13,6 cm³). The structure of the parenchyma was with moderate hypoechogenicity and inhomogeneity, more expressed in the right lobe. The structure of the right lobe parenchyma was lobular, with scattered multiple hyperechoic signals, without dorsal acoustic shadow, formed the characteristic echographic phenomenon of „snow storm“ appearance (*Fig 2, Fig 3*). In the left lobe, single hyperechoic signals were also visualized without dorsal acoustic shading. In its lower third, an isoechoic node with a diameter equal to 9 mm was fixed (*Fig. 4*).

The Doppler blood flow was slightly increased on both sides, more expressed on the right. The boundaries of the right lobe were unclear. At levels III, IV and VI, several LNs with an axial diameter of up to 5 mm were displayed, with no hylouse shadows (*Fig. 5*). Their outlines were smooth and the structure was with increased parenchyma echogenicity, Doppler blood flow – was chaotic. Intranodal hyperechoic signals and foci of cystic destruction were visualized.

A fine needle biopsy was performed under ultrasound (US) control. The patient was in a supine position with pronounced neck extension. Under ultrasound guidance, subcutaneous infiltration anesthesia was administered with 1% Lidocain. The „Free hand“ technique was applied without aspiration of the enlarged right lobe and the two LN on the right cervical wall at levels IV and VI. We prepared material for the study of thyroglobulin and calcitonin in washout fluid from the biopsy needle from the investigated LN. The following results were obtained: TGL needle washout – 2058 ng/mL and Calcitonin needle washout – 3,5 pg/mL (2,0-6,0 pg/mL).

The cytological result describes numerous complex tumor cells with papillary contour and overlapping large oval nuclei with furrows and inclusions, disseminated lymphocytes and tumor cells of the same type and an abundance of psammoma bodies. The conclusion was category VI (Bethesda), papillary carcinoma (*Fig. 6*).

The patient was directed for surgical treatment. Because of her young age and the preoperatively established diffuse

growth of the tumor and neck lymph metastasis, total thyroidectomy and lymph dissection were performed. Intraoperatively a poorly bound solid tumor was found to the right with characteristic yellow-red color together with a small granular surface of cut. Macroscopically the left lobe was not engaged (Fig.7). Preoperatively localized neck LN were removed (Fig. 8).

Histologically the right lobe was diffusely involved by strands and nests of thyrocytes with papillary contour and with abundant psammoma bodies. Sections with squamous metaplasia with fibrosis and a lymphocytic infiltration were described as well as foci of lymphatic follicles with germinal centers spreading through the thyroid capsule. A large number of tumor emboli in the lymphatic vessels of the thyroid gland and in the surrounding fibrous and adipose tissue were found (Fig. 9). The left lobe was with a macrofollicular structure and scattered tumor cells and psammoma bodies in the lymphatic vessels and follicular walls. Papillary carcinoma metastases were found in a vascular bundle of adipose tissue and tumor emboli in the lymphatic vessels.

The **final diagnose read:** a papillary thyroid carcinoma, diffuse sclerosing variant, tumor emboli in the lymphatic vessels, metastases in the regional lymph nodes, Hashimoto thyroiditis. pT3N1Mx G1.

A ^{131}I ablation with 100 mCi was performed after the thyroidectomy. A pathological lymph node with microcalcifications and fibrotic changes in compartment 4-3 on the right neck wall was found on the ultrasound check six months later (Fig. 10). A 2,0 mCi ^{131}I whole body scintigraphy was performed in a status of stimulated TGL=7,14 ng/mL and TSH=75,85 IU/mL. The result came out to be a data of remnant thyroid tissue and a solitary metastatic cervical-jugular lymph node on the right neck wall, corresponding to the node, located by the ultrasound evaluation (Fig. 11).

A second 100 mCi ^{131}I ablation was performed. No changes in the later ultrasound and whole body scintigraphy data during the follow up were marked. The patient refused the second surgical operation. We continued her follow up applying a TSH suppressive dose of 150 μg LT_4 .

Discussion

The analysis of our data discovered 309 thyroid carcinomas, proven by 5461 thyroid biopsies over a period of 15 years (2003 - 2018). Only one of these carcinomas was verified as DSVPTC. This fact presents that carcinomas are 5,66% of all these biopsies. DSVPTC is 0,3% of all thyroid malignancies. The frequency that we determined was lower than that documented in the Bulgarian specialized literature - 1,6% (3).

The five year survival rate of the patients being operated on for papillary thyroid carcinoma is about 98%, while the 10 years survival is about 95% (9). DSVPTC is considered to be a carcinoma with a poorer prognosis compared to the classical papillary variant. This fact is connected to its more aggressive biological behavior due to its higher metastatic rate in the regional lymph nodes and distant metastases.

It is difficult to be eradicated which determines the need for a more aggressive therapeutic approach - total thyroidectomy, ^{131}I ablation and local external beam therapy (5, 7, 8, 10).

Figure 5. Right neck wall: level III-IV - pathological cervical lymph nodes (LN).

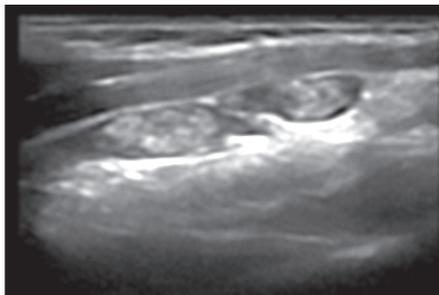


Figure 6. Cytological preparation - numerous complex tumor cells with papillary contour and overlapping large oval nuclei with furrows and inclusions, disseminated lymphocytes and tumor cells of the same type with an abundance of psammoma bodies.

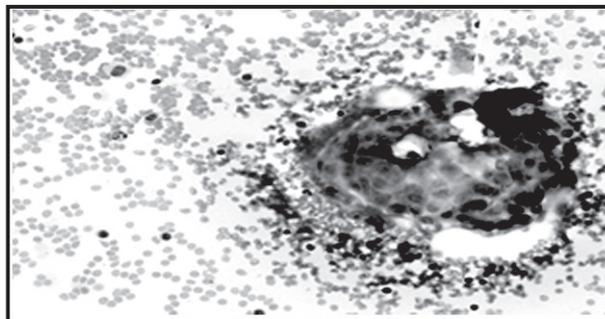


Figure 7. Macroscopic changes in the right lobe.



Figure 8. Macroscopic pathological changes in cervical LN.

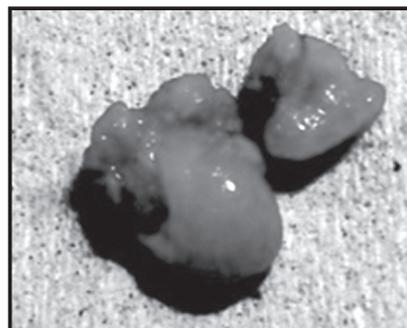


Figure 9. Histological preparation - strands and nests of thyrocytes with papillary structure, an abundance of psammoma bodies. Sections with squamous metaplasia with fibrosis and a lymphocytic infiltration, foci of lymphatic follicles with germinal centers, spreading through the thyroid capsule.

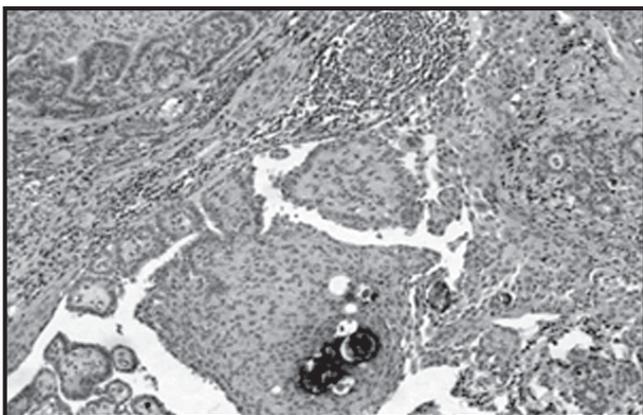


Figure 10. On the right cervical wall at level III-IV, a single pathological LN with macrocalcifications and fibrotic changes is visualized. Dimensions - 15/3mm, an axial d=3,4 mm. Next to it a possible second LN: with single intronodal hyperechoic signals, dimensions - 10/5mm (A). Other LN are visualized on both sides without certain typical pathological US criteria. Axial diameter of the dominant LN (behind an angulus mandible in left) is equal to 6,2 mm (B).

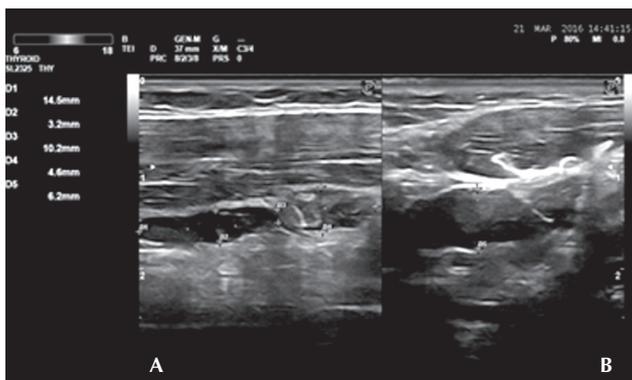


Figure 11. Whole body scintigraphy - a single cervical LN. A zone with increased accumulation of radionuclide is visualized in the middle of the thyroid gland's bed. Normal distribution of radioactive iodine in the stomach, intestine and bladder.



There are studies reporting a 5- and 10-year survival rate of 95% (10) and 93% (11) which is similar to that reported for classical papillary carcinoma (8).

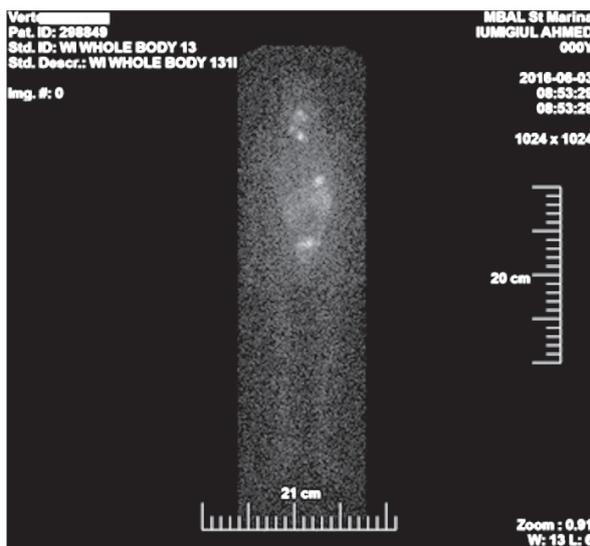
The demonstrated case manifests the typical presentation of DSVPTC with higher incidence of metastasis and recurrence. Due to refusal of surgical treatment and ineffective radioiodine ablation, this patient may be subjected to metastatic ethanol sclerosis therapy after biopsy verification.

The preliminary information and active searching of the endocrinologist of the specific ultrasound and clinical criteria of the DSVPTC is indicative of the early diagnosis of the disease. The typical features of this rare thyroid carcinoma are:

1. Female gender
2. Young age
3. Diffusely enlarged thyroid gland
4. Cervical lymphadenopathy
5. Ultrasonographic visualization of multiple scattered microcalcifications, ungrouped and representing the „snow storm“ appearance phenomenon (2, 3, 6, 7).

The presence of these marked features determines the need for performing an urgent thyroid biopsy.

These criterion are important preliminary information of the pathomorphologist. Without it, the diagnosis of DSVPTC could be omitted and mistaken for the more favourable classical papillary carcinoma or autoimmune thyroiditis. The exact diagnosis determines the volume of surgical and postoperative treatment (3,10,12).



1. Vickery AL, Carangiu ML, Johannessen JV, Sobrinho-Simoes M. Papillary carcinoma. *Semin Diag Pathol* 1985;2:90-100.
2. Pillai S, Gopalan V, Smith RA, Lam AK-Y. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma- an update of its clinicopathological features and molecular biology. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015;94(1):64-73.
3. Ivanova RS, Karanova P, Kovacheva R, Kanev N, Sechanov T, Clinical, Morphological and Biological Characteristics of the Diffuse Sclerosing Variant of Papillary Thyroid Carcinoma, *Endocrinologia* 2007;3:172-179 (In Bulgarian)[Иванова РС, Каранова П, Ковачева Р, Кънев Н, Сечанов Т. Клинико-морфологична и биологична характеристика на дифузния склерозиращ вариант на папиларния тиреоиден карцином. *Ендокринология* 2007;3:172-179].
4. Chow SM, Chan JK, Law SC, Tang DL, Ho CM, Cheung WY, et al. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma: clinical features and outcome. *Eur J Surg Oncol* 2003;29:446-449.
5. Carangiu ML, Bianchi S. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma. Clinicopathologic study of 15 cases. *Am J Surg Pathol* 1989;13(12):1041-1049.
6. Fujimoto Y, Obara T, Ito Y, Kodama T, Aiba M, Yamaguchi K. Diffuse Sclerosing Variant of Papillary Carcinoma of the the Thyroid: Clinical Importance, Surgical Treatment and Follow-Up Study. *Cancer* 1990;66:2306-2312.
7. McElvanna K, McCusker G, Stirling I. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma – a rare cause of goitre in a young patient. *Thyroid* 2011;21(4):383-389.
8. Regalbuto C, Malandrino P, Tumminia A, Le Moli R, Vigneri R, Pezzino V. A Diffuse Sclerosing Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: Clinical and Pathologic Features and Outcomes of 34 Consecutive Cases, *Thyroid* 2011;21(4): 383-389.
9. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016;26(1):1-133.
10. Thompson LD, Wieneke JA, Heffess CS. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma: A clinicopathologic and immunophenotypic analysis of 22 cases. *Endocr Pathol* 2005;16(4):331-348.
11. Lam AK, Lo CY. Diffuse sclerosing variant of papillary carcinoma of the thyroid: a 35-year comparative study at a single institution. *Ann Surg Oncol* 2006;13:176-181.
12. Albareda M, Puig-Domingo M, Wengrowicz S, Soldevila J, Matias-Guiu X, Caballero A, et al. Clinical forms of presentation and evolution of diffuse sclerosing variant of papillary carcinoma and insular variant of follicular carcinoma of the thyroid. *Thyroid* 1998;8(5):385-391.

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



Проф. д-р
**Драгомир
Желязков**
Коев, д.м.н.
1937-2019

На 18. 11. 2019 г. се разделихме с многоуважавания и обичан наш учител, всепризнат учен и преподавател, всеотдаен лекар и изтъкнат професионалист проф. д-р Драгомир Коев.

Проф. Коев е роден в град Провадия на 15.05.1937 г. Завършва Медицински университет – София. През 1961 г. започва професионалния си път като лекар, завеждащ здравната служба в с. Суворово. От 1965 г. работи последователно като асистент, старши и главен асистент, доцент в Медицински университет – Варна, където основава и от 1974 г. до 1984 г. ръководи Клиниката по Ендокринология и болести на обмяната. От 1985 до 1993 г. е директор на Научния институт по Ендокринология, геронтология и гериатрия при Медицинска академия, София. От 1993 г. до 2004 г. е ръководител на Клиниката по диабетология в същия институт, като от 1996 г. е професор по ендокринология и болести на обмяната в Медицински университет, София. Специализирал е в Унгария – Университет Земелвайс в направление ендокринни хипертонии; във Великобритания, Университет Нюкастъл по проблеми на захарния диабет; в Германия, Диабетен Институт „Герхард Катч“, Карлсбург; в Дания, Университетска болница „Стино“, Копенхаген; в САЩ, Университет Вирджиния, Чарлсвил и Индианаполис; в Чехия, Прага в Международната академия по Остеопороза.

От 1985 до 2003 г. проф. Коев е председател на Българското дружество по ендокринология и остава негов почетен председател. От 1987 г. до 2000 г. е главен републикански консултант по ендокринология към Министерство на здравеопазването.

Проф. Коев е член на Европейската Асоциация за Изучаване на Диабета, на Американската Диабетна Асоциация, Централно-Европейската Диабетна Асоциация, Българското Дружество по Ендокринология, Българската Диабетна Асоциация и др. Има над 220 научни труда, монографии, ръководства и учебници в България и чужбина, многобройни участия в национални и международни форуми. Под негово ръководство са провеждани редица обучителни програми за пациенти и специалисти.

Проф. Коев е носител на медал „Ян Пуркиние“ от Чехословашкото диабетно дружество, медал „Герхард Катч“ от Германското диабетно дружество, медал „Академик Иван Пенчев“ от Българското дружество по ендокринология и Юбилеен медал от Медицински университет, София за заслуги в науката, практическата медицина и преподавателската дейност.

Проф. Драгомир Коев ще живее в сърцата и спомените ни като пример за безкрайно отдаден на професията си, високо хуманен лекар, вечно търсец и неуморен учен и изследовател, изключително способен специалист-ендокринолог, грижовен и мъдър преподавател, благороден и достоен човек!

Поклон пред светлата му памет!

От редакционната колегия

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 Орбецова, Главен редактор
тел. (032) 602486
Мобилен: 0887771322
E-mail: morbetzova@abv.bg

Editorial Board address for correspondence:

Clinical Center of Endocrinology
„Acad. Ivan Penchev“, University Hospital,
2 Zdrave Str., 1431 Sofiq, Bulgaria;
Prof. Maria Orbetzova, *Editor in Chief*
Tel. (++359) 32602486;
Mobile: (++359) 0887771322
E-mail: morbetzova@abv.bg

Списание „Ендокринология“, издание на Българското дружество по ендокринология, излиза в 4 книжки годишно. В него се отпечатват оригинални научни статии, описания на клинични случаи, обзори, рецензии, информация за проведени и предстоящи научни събития и други материали в сферата на клиничната ендокринология. Обзорните материали от български автори излизат на български език с резюме на български и английски език. Оригиначните статии и казуси се отпечатват едновременно на български и английски език. По усмотрение на авторските колективи и преценка на редакционната колегия въз основа характера на материала, някои оригинални статии могат да бъдат публикувани само на български език. Материалите, предоставени от чужди автори, се помещават 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 за печат 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 резюмето 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, местоработата, 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 на 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 заключение. Тази структура не важи за обзорните статии. Посочват се пет 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 reviews 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 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; Conclusion. 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

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

Таблицы и илюстрации

Всяка таблица се представя на отделна страница след книгописа. Заглавията на таблиците се изписват над тях. Илюстрациите се предоставят на отделни файлове. Графики и диаграми се предоставят във формати .xls (MS Excel), .ppt (MS Power Point), .eps (encapsulated postscript), които позволяват редактиране. Снимки (собствени), както и репродукциите на ползвани от чужди източници от Интернет да бъдат представени в добро качество във формат JPEG и с 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, последния трябва да бъде придружен със съответното 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 озорните статии 40) като следва да се 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 (сглавна буква е само началната дума), название на списанието изписано съкратено според Index Medicus, година, том, брой на книгата в малки скоби (незадължителен при издания с непрекъснато

files. Diagrams and graphs should be prepared in .XLS (MS Excel), PPT (MS Power Point), 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 source 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 Medial or Humoral immunity in Graves' ophthalmopathy? *J 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)

номериране на страниците в тома). пълни начална и крайна страница. Главни (раздели) от книги се изписват по аналогичен начин, като след автора и заглавието на главната (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 език или транслитерация (ако източникът няма оригинален превод 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 Medical or Humoral immunity in Graves' ophthalmopathy? *J 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 Х, 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:

3. Delange F.

Endemic Cretenism. In: Braveman L. Utiger R, editors. *The Thyroid*. 9th 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.

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

References to a book chapter:

1. Delange F. Endemic Cretenism, In: Braveman L, Utiger R, editors. *The Thyroid*. 9th 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 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.

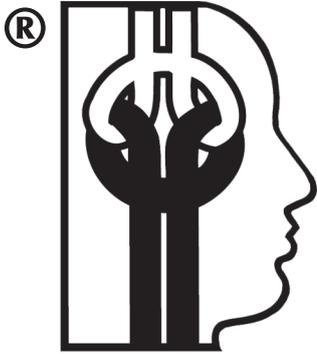
Address for sending the manuscripts and other editorial correspondence

Editorial Board address for correspondence:

Clinical Center of Endocrinology
„Acad. Ivan Penchev“, University Hospital,
2 Zdrave Str., 1431 Sofiq, Bulgaria;
Prof. Maria Orbetzova, *Editor in Chief*
Tel. (+359) 32602486;
Mobile: (+359) 0887771322
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 Diabetes, 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
(2001-2017)
- EMBASE
- Bulgarian Citation Index
(since 1996)
- EBSCO
(since 2019)

Адрес на редакцията:

Клиничен център – УСБАЛЕ, „Акад. Иван Пенчев“ ул. № Здраве 2, 1431 София;
Мобилен: 0887771322 (Проф. Мария Орбецова), E-mail: morbetzova@abv.bg

Editorial Board address for correspondence:

Clinical Center of Endocrinology „Acad. Ivan Penchev“, University Hospital,
2 Zdrave Str., 1431 Sofia, Bulgaria;
Mobile: (+359) 0887771322 (Prof. Maria Orbetzova) E-mail: morbetzova@abv.bg