



ISSN 1310-8131 (Print) ISSN 2683-0787 (Online)

# Ендокринология

## Endocrinologia

Българско дружество по ендокринология

- **Метаболитен синдром и надбъбречни инциденталомы – имат ли връзка?**  
*Metabolic Syndrome and Adrenal Incidentalomas – is There a Causal Connection?*
- **Емоционална осъзнатост и отношение към живота при пациенти със затлъстяване**  
*Emotional Awareness and Life Perception in Obese Patients*
- **Серумни нива на инкретинови хормони при пациенти с новодиагностицирани въглехидратни нарушения**  
*Serum Levels of Incretin Hormones in Patients with Newly Diagnosed Disorders of Carbohydrate Metabolism*
- **Уринна йодна концентрация, ТРОАб, тиреоидни хормони при бременни българки – резултати от скринингово проучване**  
*Urine Iodine Concentration, TPOAb, Thyroid Hormones in Pregnant Bulgarian women – Results of a Screening Study*
- **Случай на деструктивен тиреоидит при пациент с електрокардиографски промени, наподобяващи остър коронарен синдром**  
*A Case of Destructive Thyroiditis in a Patient with Electrocardiographic Changes Resembling Acute Coronary Syndrome*

3/2020

Bulgarian Society of Endocrinology



# ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGIA

Списанието се индексира 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**

**Георги Кирилов/Georgi Kirilov**

**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 Христозов/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

**G. Erdogan (Ankara)/Г. Ердоган (Анкара)**

**J. Fovenyi (Budapest)/Й. Фъовени (Будапеща)**

**A. Isidori (Rome)/А. Изидори (Рим)**

**B. Karanfilski (Scopie)/Б. Каранфилски (Скопие)**

**P. Kendall-Taylor (Newcastle upon Tyne)/П. Кендъл-Тейлър (Нюкасъл на Тайн)**

**G. Krassas (Thessaloniki)/Г. Крассас (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 (Мадрид)**

**Съдържание****Обзори**

- **Златанова, Евелина Б., Сидерова, Мира В., Христов, Кирил К.**  
Метаболитен синдром и надбъбречни инциденталомы – имат ли връзка? 141

**Оригинални статии**

- **Григорова, Траянка Б., Димитрова, Милена С., Дилков, Данчо С., Тотомирова, Цветелина Ц.**  
Емоционална осъзнатост и отношение към живота при пациенти със затлъстяване 148

- **Станчев, Павел Е., Орбецова, Мария М., Терзиева, Дора Д., Давчева, Деляна М., Илиев, Димитър А., Петров, Сава В.**  
Серумни нива на инкретинови хормони при пациенти с новодиагностицирани въглехигратни нарушения 158

- **Борисова, Анна-Мария И., Иванова, Людмила Б., Трифонова, Бояна Ц., Даковска, Лилия Н., Михайлова, Евгения Н., Вуков, Мирчо И.**  
Уринна йодна концентрация, ТРОАб, тиреоидни хормони при бременни българки – резултати от скринингово проучване 175

**Клиничен случай**

- **Станчев, Павел Е., Станчева, Ася А., Бечева, Елена А., Костов, Ганчо Г., Орбецова, Мария М.**  
Случай на деструктивен тиреоидит при пациент с електрокардиографски промени, наподобяващи остър коронарен синдром 190

*Journal* **Endocrinologia** volume XXV, number 3/2020

**Contents****Reviews**

- **Zlatanova, Evelina B., Siderova, Mira V., Hristozov, Kiril H.**  
Metabolic Syndrome and Adrenal Incidentalomas – is There a Causal Connection? 141

**Original articles**

- **Grigorova, Trayanka B., Dimitrova, Milena S., Dilkov, Dancho S., Totomirova, Tzvetelina Tz.**  
Emotional Awareness and Life Perception in Obese Patients 153

- **Stanchev, Pavel E., Orbetzova, Maria M., Terzieva, Dora D., Davcheva, Delyana M., Iliev, Dimitar A., Petrov, Sava V.**  
Serum Levels of Incretin Hormones in Patients with Newly Diagnosed Disorders of Carbohydrate Metabolism 166

- **Borissova, Anna-Maria I., Ivanova, Ludmila B., Trifonova, Boyana C., Dakovska, Lilia N., Mihailova, Eugenia N., Vukov, Mircho I.**  
Urine Iodine Concentration, TPOAb, Thyroid Hormones in Pregnant Bulgarian women – Results of a Screening Study 182

**Clinical case**

- **Stanchev, Pavel E., Stancheva, Asya A., Becheva, Elena A., Kostov, Gancho G., Orbetzova, Maria M.**  
A Case of Destructive Thyroiditis in a Patient with Electrocardiographic Changes Resembling Acute Coronary Syndrome 196



## Метаболитен синдром и надбъбречни инциденталомии – имат ли връзка?

Златанова, Евелина Б., Сидерова, Мира В., Христов, Кирил К.

Клиника по Ендокринология, УМБАЛ „Св. Марина“, гр. Варна  
Медицински Университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“, Варна

Постъпване: 02. 02. 2020/ Ревизиране: 29. 04. 2020; 14. 07. 2020 / Приемане: 20. 07. 2020

## Metabolic Syndrome and Adrenal Incidentalomas – is There a Causal Connection?

Zlatanova, Evelina B., Siderova, Mira V., Hristozov, Kiril H.

Clinic of Endocrinology, UMBA „Sv. Marina“,  
University Hospital Clinic of Endocrinology, Medical University „Prof. Parashkev Stoyanov“, Varna

Submitted: 02. 02. 2020/ Revised: 29. 04. 2020; 14. 07. 2020/ Accepted: 20. 07. 2020

### Резюме

Метаболитният синдром представлява комплекс от взаимно свързани рискови фактори за развитие на захарен диабет и сърдечно-съдови заболявания: дисгликемия, дислипидемия, артериална хипертония и висцерален тип затлъстяване. Съществуват убедителни литературни данни, че надбъбречните инциденталомии са асоциирани с повишена честота на същите кардиометаболитни рискови фактори както при метаболитния синдром. Надбъбречните инциденталомии са случайно открити находки на туморни маси при провеждане на образно изследване по друг повод и без подозиране за наличието им. Честота им в аутопсионни серии варира от 1,4 до 8,7%, въпреки че голяма част от тези тумори остават недиагностицирани приживе. Със задълбочаване на познанията за надбъбречните инциденталомии се уточняват все повече връзки между тях и кардиометаболитния риск.

По функционални характеристики надбъбречните инциденталомии могат да са хормон-секретиращи (функционално активни) или хормон-несекретиращи (неактивни). Определени фактори при пациентите с хормон-несекретиращи надбъбречни инциденталомии се изтъкват като рискови за развитието на метаболитен синдром: генетични фактори, ензимна дисрегулация на стероидогенезата на ниво надбъбречна жлеза, лекостепенна количествена промяна на

### Abstract

Metabolic syndrome is a complex of interrelated risk factors in the development of diabetes mellitus and cardiovascular diseases: dysglycemia, dyslipidemia, hypertension and visceral obesity. There is convincing literature evidence that adrenal incidentalomas are associated with an increased incidence of the same cardiometabolic risk factors as the ones comprising metabolic syndrome. Adrenal incidentalomas are accidentally discovered findings of tumor masses during imaging for reasons other than suspecting their presence. The incidence in autopsy series ranges from 1.4 to 8.7%, although a large proportion of these tumors remain undiagnosed during a lifetime. With the increasing knowledge about adrenal incidentalomas, more links between them and cardiometabolic risk are being identified. By functional characteristics, an adrenal incidentaloma may be hormone secreting or non-secreting and, respectively, functionally active or inactive.

The following characteristics of non-secreting adrenal incidentalomas are highlighted as causative factors for the presence of metabolic syndrome: genetic factors, enzymatic dysregulation of steroidogenesis at the level of the adrenal gland, a slight quantitative change in cortisol secretion and a cooccurring inflammatory condition.

кортизоловата секреция, съпътстващо проинфламаторно състояние. Най-показателният довод в подкрепа на причинната роля на надбъбречния инциденталом е нормализирането на някои компоненти на метаболитния синдром след хирургично отстраняване на надбъбречния аденوم.

**Ключови думи:**

метаболитен синдром, надбъбречни инциденталомы, аденом

**Въведение**

Надбъбречните инциденталомы се дефинират като формации, изхождащи от надбъбречните жлези, които са открити случайно по време на образно изследване при състояния, несвързани с подозрение за надбъбречно заболяване (1). Въвеждането в клиничната практика на ехографията, компютърната томография (КТ) и магнитнорезонансната томография (МРТ) увеличи възможностите за откриване на лезии на надбъбречните жлези. По естество терминът надбъбречен инциденталом е сборно понятие, включващо в себе си случайно откритите надбъбречни маси, които могат да бъдат хормон-секретиращи или несекретиращи, злокачествени или доброкачествени. В последните десетилетия бе установено, че честотата на тези тумори е висока и те са една от най-често срещаните от клиницистите надбъбречни патологии.

В повечето случаи те протичат напълно безсимптомно и се откриват случайно. Чести причини за провеждане на визуализиращото изследване са болки в областта на корема или кръста, персистираща артериална хипертония или белези на метаболитен синдром (МС). С напредване на диагностицирането на тази нова нозологична единица, се затвърждава наличието на асоциация между надбъбречните инциденталомы и МС. Тази връзка и нейните последици предстоят да бъдат дискутирани и доказвани. Литературни данни показват, че хормон-секретиращите надбъбречни инциденталомы се свързват с някои от компонентите на МС като атерогенна дислипидемия, повишена тромбогенност, инсулинова резистентност, хипертония, чернодробна стеатоза и абдоминално затлъстяване чрез нежеланите ефекти на наднормените надбъбречни хормони върху различни метаболитни пътища (2-4).

The most convincing argument supporting the causal role of the adrenal incidentaloma is normalization of some components of the metabolic syndrome after surgical removal of the adrenal adenoma.

**Key words:**

metabolic syndrome, adrenal incidentaloma, adenoma

**Диагнозата надбъбречен инциденталом**

Терминът „надбъбречен инциденталом“ не се използва за адrenalни лезии при пациенти с известно злокачествено заболяване или при подозрение за злокачествен процес, както и при пациенти с клинични белези на надбъбречно заболяване, първоначално пропуснато поради недостатъчен клиничен преглед (5).

Вероятността за откриване на надбъбречен аденом при КТ изследване на пациент между 20 и 29 години е приблизително 0,2%, докато при пациент над 70 години вече е около 7% (2). В аутопсионни проучвания общата честота на субклиничните надбъбречни тумори е около 2,0% (1,0–8,7%) (3).

Надбъбречните инциденталомы изправят клинициста пред някои диагностични и терапевтични предизвикателства (6). Те трябва да бъдат подложени на детайлно образно изследване и ендокринна оценка, за да се определи дали са доброкачествени или злокачествени, функционално активни или функционално неактивни по отношение на хормоналната секреция и какъв е техният произход – адrenalен (коров или медуларен) или екстраадrenalен (7).

В Таблица 1 са представени обобщени данни за честотата на надбъбречните инциденталомы и са илюстрирани различията в средната честота според приложените от различни колективи критерии за диагностика (Табл. 1) (8-15).

Диагнозата хормоннесекретиращ надбъбречен инциденталом се поставя, когато при прецизно ендокринно изследване се изключи наличието на хормонална свръхсекреция. За изключване на повишена хормонална секреция се препоръчват следните изследвания: плазмена ренинова активност или активен ренин, алдостерон и отношение алдостерон/плазмена ренинова активност, циркаден кортизол

ритъм, серумен кортизол и плазмен адренокортикотропен хормон (АКТХ) преди и след супресивен тест с ниска доза дексаметазон, 24-часова уринна кортизолова екскреция, надбъбречни андрогени и уринни или плазмени метанефрини (7). Несекретиращите надбъбречни инциденталомии не прогресират значително до хормонално активни аденони. Много дългосрочни клинични проучвания показват, че прогресията към „секретирац“ аденон не е типична и функционално неактивните аденони остават такива за продължителен период от време (7, 16-18).

При пациенти с надбъбречни инциденталомии, включително хормон-несекретиращи, се установяват и ясно изразени пикове на кортизоловото ниво по време на перорален глюкозен тест, които по всяка вероятност са АКТХ-медицирани и се дължат на абнормния отговор на оста хипофиза-надбъбреци към приема на глюкоза (19). Въз основа на тези данни може да се предположи, че пациентите с надбъбречни инциденталомии имат нарушен глюкозен толеранс поради повишена кортизолова активност при глюкозно натоварване. Нарушеният глюкозен толеранс, обаче, не е свързан с абнормни постпрандиални серумни нива на кортизола (19).

Проинфламаторното състояние също се счита за подлежащ патогенетичен механизъм, свързващ хормон-несекретиращите надбъбречни инциденталомии с промените метаболитни пътища и по този начин повишава кардиометаболитния риск.

Все повече доказателства подкрепят асоцирането на надбъбречните инциденталомии с пълен или непълен МС, като се подчертава необходимостта от рутинна оценка на възможните, съпътстващи кардиометаболитни рискови фактори при пациенти с надбъбречни инциденталомии (2-4) (Фиг. 1).

### Метаболитен синдром в клиниката

Концепцията „метаболитен синдром“ има дългогодишна история и се свързва с наличието на множество, взаимно свързани рискови фактори, които предразполагат към развитиена атеросклероза, захарен диабет тип 2 и повишена сърдечно-съдова заболяемост и смъртност (20-22, 24). С повишаващата се честота на затлъстяването в световен мащаб МС се превръща в глобална епидемия. Счита се, че 12-26% от европейското население страдат от МС (23).

Понастоящем, МС се дефинира като група от най-малко 3 от 5 кардиометаболитни нарушения, налични едновременно при поставяне на диагнозата (20-22). Тези аномалии са абдоминално затлъстяване, хипергликемия, хипертриглицеридемия, нисък HDL-холестерол и артериална хипертония (20-22). През 2010 г. Българският институт

„Метаболитен синдром“ (БИМС) изготви общовалидни критерии на база международните препоръки и обединеното становище на редица организации, хармонизиращо диагностичните показатели (26). При наличие на 3 или повече от 5 рискови фактора се поставя диагнозата МС:

- Повишена обиколка на талията: за мъже  $\geq 94$  cm, за жени  $\geq 80$  cm;
- Нива на триглицеридите  $>1,70$  mmol/l или прием на медикаменти срещу повишените нива на триглицериди;
- Намалени нива на HDL – холестерол: за мъже  $<1,03$  mmol/l, за жени  $<1,30$  mmol/l;
- Артериално налягане  $\geq 130/85$  mm Hg или наличие на терапия срещу повишеното артериално налягане;
- Кръвна захар на гладно  $\geq 5,6$  mmol/l или вече установен захарен диабет тип 2.

### Метаболитен синдром и надбъбречен инциденталом – връзки и последствия

Все повече данни посочват асоциация между хормон-несекретиращите надбъбречни инциденталомии и някои компоненти на кардиометаболитния риск – инсулинова резистентност, затлъстяване, хипертония, хипергликемия и дислипидемия (Табл. 2) (27-31). Това доведе до промяна на терапевтичните концепции при тези пациенти. Тази зависимост изглежда „парадоксална“ и теоретично необяснима. Критичният въпрос дали хормон-несекретиращите надбъбречни инциденталомии представляват допълнителен рисков фактор за развитие на МС или са клинично неутрализиращ компонент на МС, свързан с хиперинсулинемията, остава все още без категоричен отговор (2-4, 16).

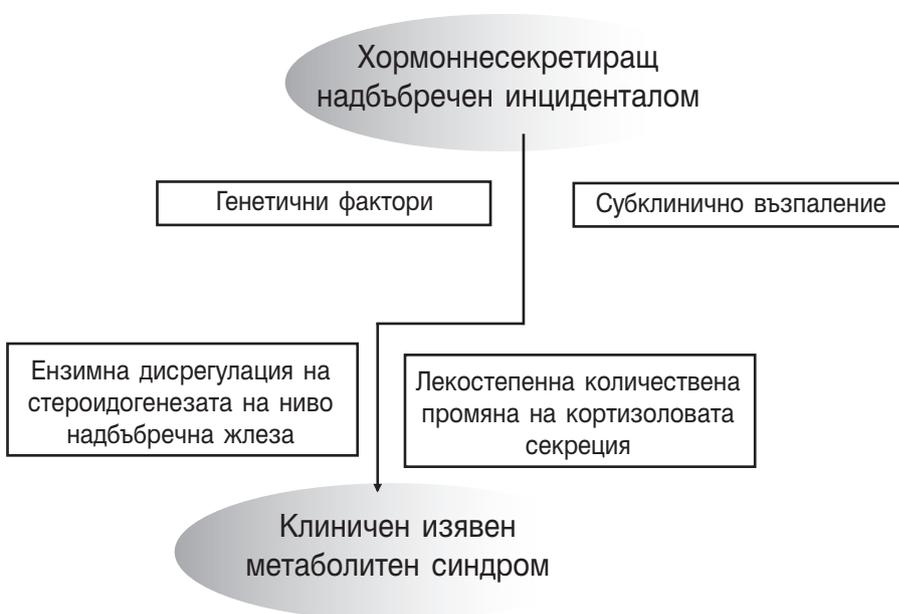
Субклиничният синдром на Cushing се определя като промяна в хипоталамо-хипофизо-надбъбречната ос без класически признаци/симптоми на глюкокортикоидна свръхпродукция. Персистиращият хиперкортизолемизъм, както и при синдрома на Cushing, се характеризира със системни промени, които могат да доведат до повишен риск от сърдечно-съдови заболявания и захарен диабет тип 2 (32, 33). Съществуват доказателства, че излишъкът на кортизол инхибира секрецията на инсулин (34), усвояването на глюкоза и синтеза на гликоген (35), влошава чувствителността към инсулин и повишава глюконеогенезата.

Проучване на Di Dalmazi и сътр. изследва 348 пациенти, разпределени според нивото на серумния сутрешен кортизол след 1 mg дексаметазонов тест, както следва – 203 пациенти с хормон-несекретиращи надбъбречни аденони ( $<50$  pmol/l), 19 лица със субклиничен синдром на Cushing ( $>138$  pmol/l) и 126 пациенти с интермедиерен фенотип (при нива 50-138 pmol/l) (36). При

**Таблица 1.**

Видове инцигенталомы и тяхната честота (8-15).

Вид на туморната маса	Средна честота %	Диапазон %
Аденом	55	49-69
Хормон-несекретиращ	69	52-75
Кортизол-секретиращ	10	1-15
Алдостерон-секретиращ	6	2-7
Феохромоцитом	10	11-23
Адренокортикален карцином	11	1.2-12
Миелолипом	8	7-15
Киста	5	4-22
Ганглионевром	4	0-8



**Фигура 1.**

Патофизиологична връзка между надбъбречните инциденталомы и метаболитния синдром.

изследването пациентите със субклиничен синдром на Cushing показват по-висока заболеваемост от захарен диабет тип 2, исхемична болест на сърцето, остеопороза и фрактури по отношение на пациентите с хормон-несекретиращи надбъбречни аденоми. Честота на захарен диабет тип 2 и исхемична болест на сърцето при пациентите с интермедиерен фенотип също е била по-висока спрямо тази при пациенти с хормон-несекретиращи надбъбречни аденоми. Резултатите показват, че прогресивно повишаващият се субклиничен хиперкортизолизъм при надбъбречните аденоми се свързва с нарастваща заболеваемост от захарен диабет тип 2, исхемична болест на сърцето, остеопороза и остеопоротични фрактури (36).

Интерес представляват и аденомите със смесена секреция на кортизол и алдостерон – т.нар. „Connshing синдром“. Нови открития показват,

че при много пациенти със синдром на Conn се наблюдава свръхпроизводство на стресовия хормон кортизол в допълнение към производството на алдостерон. При проучване сред пациенти с диагностициран синдром на Conn, Arlt и съавт. установяват повишена честота на захарен диабет тип 2, остеопороза и депресия, проблеми, обикновено причинени от свръхпроизводство на кортизол (37).

Макар и да са натрупани данни за повишена честота на кардиометаболитните рискови фактори при лица с надбъбречни инциденталомы, все още патофизиологичната връзка между тях не е изяснена – дали надбъбречният инциденталом е първичната лезия, водеща до развитие на метаболитни нарушения и МС, или, обратно, предразполагащ фактор е фенотипът на МС и повишените нива на инсулина, чийто анаболен ефект и пролиферативен потенциал може да доведе до

**Таблица 2.** Преглед на клиничните данни относно зависимостта между надбъбречните инциденталомы и отделните компоненти на метаболитния синдром.

Автори	Брой изследвани пациенти	Тип надбъбречен инциденталом в зависимост от хормоналната активност	Кардиометаболитни нарушения, асоциирани с надбъбречния инциденталом
Fernandez-Real et al. (1998)	n = 64	Хормон-несекретиращ надбъбречен инциденталом	Нарушен глюкозен толеранс
Ivović et al. (2006)	n = 22	Хормон-несекретиращ надбъбречен инциденталом	Нарушена инсулинова чувствителност
Zhang et al. (2006)	n = 24	Хормон-несекретиращ надбъбречен инциденталом	Абдоминално затлъстяване, хипертония, дислипидемия, хипергликемия
Comlekci et al. (2009)	n = 376	Хормон-несекретиращ надбъбречен инциденталом	Захарен диабет тип 2, хипертония, хиперлипидемия
Yilmaz et al. (2009)	n = 32	Хормон-несекретиращ надбъбречен инциденталом	Затлъстяване, хипертония, нарушен глюкозен толеранс
Wagnerova et al. (2009)	n = 92	Хормон-несекретиращ надбъбречен инциденталом	Затлъстяване, хипертония, захарен диабет
Yener et al. (2009)	n = 49	Хормон-несекретиращ надбъбречен инциденталом	Повишена дебелина интима/медия
Yener et al. (2009)	n = 45	Хормон-несекретиращ надбъбречен инциденталом	Повишено ниво на D-димер
Perpa et al. (2010)	n = 29	Хормон-несекретиращ надбъбречен инциденталом	Повишено ниво на кръвна глюкоза на гладно и след хранене, затлъстяване, хипертония, дислипидемия, чернодробна стеатоза
Yener et al. (2010)	n = 40	Хормон-несекретиращ надбъбречен инциденталом	Нарушение на кръвоток-медираната вазодилатация, повишено ниво на IL-18

развитие на надбъбречна туморна формация. Обобщение на взаимовръзката между надбъбречни инциденталомы и МС и изказаните хипотези е илюстрирано на *Фигура 2*.

Косвен аргумент в полза на причинната роля на надбъбречния инциденталом за развитието на МС е нормализирането на някои от метаболитните компоненти и съответното подобрене на кардиометаболитния риск след хирургично отстраняване на надбъбречния тумор. Фактът, че високото систолно налягане, хиперлипидемията, нарушеният глюкозен метаболизъм и затлъстяването търпят благоприятни промени след оперативно отстраняване на надбъбречния тумор, ясно показва, че наличието на надбъбречна лезия е възможен първичен отключващ фактор за тези метаболит-

ни нарушения. С отстраняването на този отключващ фактор се възстановяват и нормалните метаболитни функции. Благоприятните клинични ефекти на адrenaлектomia са потвърдени в няколко проучвания при различни типове надбъбречни инциденталомы: хормон-несекретиращи (28, 30, 33) такава със субклинична кортизолова секреция (38, 39). Смята се, че подлежащите патофизиологични механизми, които обуславят зависимостта между надбъбречния инциденталом и МС, са различни в зависимост от типа инциденталомы. Тези механизми не са изяснени при хормон-несекретиращите инциденталомы и изискват допълнителни проучвания. Субклиничното възпаление, утежнено от асимптоматичната биохимична дисфункция, отчасти може да обясни развитието на инсу-



**Фигура 2.** Взаимовръзка между метаболитен синдром и надбъбречни инциденталомии.

линова резистентност и МС. Повишени нива на циркулиращи проатерогенни и други цитокини с увреждащо действие са наблюдавани при пациентите с хормон-несекретиращи аденони (40).

### Заклучение

Надбъбречните инциденталомии се свързват с риск от неблагоприятна кардиометаболитна прогноза, независимо от хормоналния им статус. Въпреки че МС е най-често асоцииран с хормон-секретиращите надбъбречни аденони изглежда, че хормон-несекретиращите инциденталомии и субклиничният синдром на Кушинг също се свързват с повишена честота на някои кардиометаболитни рискови фактори като нарушен глюкозен толеранс, хипертония, атерогенна

дислипидемия, дифузно и висцерално затлъстяване, хиперурикемия, повишена тромбозеност, системно възпаление и субклинична атеросклероза, повечето от които са компоненти на МС.

Все още не е известно дали надбъбречните инциденталомии са причина или резултат от развитието на МС и този въпрос изисква допълнителни изследвания. Редица проучвания показват значимо подобрение на кардиометаболитния риск след адrenaлектомия при пациенти с хормон-несекретиращи надбъбречни инциденталомии, изтъквайки хирургичния подход като терапевтична възможност при тези пациенти. Клиничен интерес представлява и ефектът на глюкозопонижаващи медикаменти с плейотропни метаболитни ползи по отношение на растежа на по-малките нефункционални надбъбречни аденони, които обичайно не са показани за оперативно лечение.

## References

1. Khan U. Nonfunctioning and Subclinical Cortisol Secreting Adrenal Incidentalomas and their Association with Metabolic Syndrome: A Systematic Review. *Indian J Endocrinol Metab* 2019; 23(3):332-346.
2. Terzolo M, Pia A, Ali A, Osella G, Reimondo G, Bovio S, et al. Adrenal incidentaloma: a new cause of the metabolic syndrome? *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 998-1003.
3. Zhang W, Tang ZY, Wang WQ, Ning G. Metabolic syndrome in patients with adrenocortical adenoma. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2006; 86: 3397-3400.
4. Peppas M, Koliaki C, Nikolopoulos P, Raptis SA. Skeletal muscle insulin resistance in endocrine disease. *J Biomed Biotechnol* 2010; 2010: 527850.

5. NIH state-of-the-science statement on management of the clinically inapparent adrenal mass („incidentaloma“) *NIH Consens State Sci Statements* 2002; 19: 1-25.
6. Linos DA, Stylopoulos N, Raptis SA. Adrenaloma: a call for more aggressive management. *World J Surg* 1996; 20: 788-792.
7. Singh PK, Buch HN. Adrenal incidentaloma: evaluation and management. *J Clin Pathol* 2008; 61:1168-1173.
8. Barzon L, Sonino N, Fallo F, Palu G, Boscaro M. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 273-285.
9. Cawood TJ, Hunt PJ, O'Shea D, Cole D, Soule S. Recommended evaluation of adrenal incidentalomas is costly, has high false positive rates and confers a risk of fatal cancer that is

similar to the risk of the adrenal lesion becoming malignant; time for a rethink? *Eur J Endocrinol* 2009; 161: 513–527.

10. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, Korobkin M, Shapiro B. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocrine Reviews* 1995; 16: 460–484.

11. Mansmann G, Lau J, Balk E, Rothberg M, Miyachi Y, Bornstein SR. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocrine Reviews* 2004; 25: 309–340.

12. Young WF Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. *N Eng J Med* 2007; 356: 601–610.

13. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Ali A, et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 637–644.

14. Bernini G, Moretti A, Argenio G, Salvetti A. Primary aldosteronism in normokalemic patients with adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol* 2002; 146: 523–529.

15. Lam KY, Lo CY. Metastatic tumours of the adrenal glands: a 30-year experience in a teaching hospital. *Clin Endocrinol* 2002; 56: 95–101.

16. Giordano R, Marinazzo E, Berardelli R, Picu A, Maccario M, Ghigo E, et al. Long-term morphological, hormonal, and clinical follow-up in a single unit on 118 patients with adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol* 2010; 162:779–85.

17. Vassilatou E, Vryonidou A, Michalopoulou S, Manolis J, Caratzas J, Phenekos C, et al. Hormonal activity of adrenal incidentalomas: results from a long-term follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 70: 674–679.

18. Yener S, Ertilav S, Secil M, Demir T, Akinci B, Kebapcilar L, et al. Prospective evaluation of tumor size and hormonal status in adrenal incidentalomas. *J Endocrinol Invest* 2010; 33: 32–36.

19. Beuschlein F, Borgemeister M, Schirra J, Göke B, Fassnacht M, Arlt W, et al. Oral glucose tolerance testing but not intravenous glucose administration uncovers hyper-responsiveness of hypothalamo-pituitary-adrenal axis in patients with adrenal incidentalomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 52: 617–623.

20. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC. Joint scientific statement, harmonizing the metabolic syndrome, a joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; national heart, lung, and blood institute; American heart association; world health federation; international atherosclerosis society; and international association for the study of obesity. *Circulation* 2009; 120:1640–1645.

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

22. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. *Circulation* 2005; 112: 2735–2752.

23. Ranasinghe P, Mathangasinghe Y, Jayawardena R, Hills AP, Misra A. Prevalence and trends of metabolic syndrome among adults in the Asia-Pacific region: a systematic review. *BMC Public Health* 2017; 17: 101.

24. Tchernof A, Despres JA. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev* 2013; 93: 359–404.

25. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome. *Circulation* 2009; 120 (16): 1640–1645.

26. Hristov V, Gocheva V, Petkova M, Zacharieva S, Tankova Tz, Orbetsova M, et al. on behalf of a working group at BIMS. Consensus of the Bulgarian Institute „Metabolic Syndrome“ for behavior in metabolic syndrome. *Science Endocrinology* 2010; 2: 53–70. (In Bulgarian) [Христов В, Гочева Н, Петкова М, Захариева С, Танкова Ц, Орбецова М, Кътова Ц, Георгиев Б от името на работна група към БИМС. Консенсус на Българския Институт „Метаболитен синдром“ за поведение при метаболитен синдром. *Наука Ендокринология* 2010; 2: 53–70].

27. Peppas M, Boutati E, Koliaki C, Papaefstathiou N, Garoflos E, Economopoulos T, et al. Insulin resistance and metabolic syndrome in patients with non-functioning adrenal incidentalomas: a cause-effect relationship? *Metabolism* 2010; 59: 1435–1441.

28. Bernini G, Moretti A, Iacconi P, Miccoli P, Nami R, Lucani B, et al. Anthropometric, haemodynamic, humoral and hormonal evaluation in patients with incidental adrenocortical adenomas before and after surgery. *Eur J Endocrinol* 2003; 148: 213–219.

29. Fernández-Real JM, Engel WR, Simó R, Salinas I, Webb SM. Study of glucose tolerance in consecutive patients harbouring incidental adrenal tumours. Study Group of Incidental Adrenal Adenoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 49: 53–61.

30. Midorikawa S, Sanada H, Hashimoto S, Suzuki T, Watanabe T. The improvement of insulin resistance in patients with adrenal incidentaloma by surgical resection. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 54: 797–804.

31. Wagnerova H, Dudasova D, Lazurova I. Hormonal and metabolic evaluation of adrenal incidentalomas. *Neoplasma* 2009; 56: 521–525.

32. De Leo M, Pivonello R, Auremma RS, Cozzolino A, Vitale P, Simeoli C, et al. Cardiovascular disease in Cushing's syndrome: heart versus vasculature. *Neuroendocrinology* 2010; 92 (Suppl1): 50–54.

33. Rossi R, Tauchmanova L, Luciano A, Di Martino M, Battista C, Del Viscovo L et al. Subclinical Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma: clinical and biochemical features. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1440–1448.

34. Plat L, Byrne MM, Sturis J, Polonsky KS, Mockel J, Féry F et al. Effects of morning cortisol elevation on insulin secretion and glucose regulation in humans. *Am J Physiol* 1996; 270 (1 Pt 1): E 36–42.

35. Vegiopoulos A, Herzig S. Glucocorticoids, metabolism and metabolic diseases. *Mol Cell Endocrinol* 2007; 27:543–561.

36. Di Dalmazi G, Vicennati V, Rinaldi E, Morselli-Labate AM, Giampalma E, Mosconi C, et al. Progressively increased patterns of subclinical cortisol hypersecretion in adrenal incidentalomas differently predict major metabolic and cardiovascular outcomes: a large cross-sectional study. *Eur J Endocrinol* 2012; 166: 669–677.

37. Arlt W, Lang K, Sitch A, Dietz A, Rhayem Y, Bancos I et al. Steroid metabolome analysis reveals prevalent glucocorticoid excess in primary aldosteronism. *JCI Insight* 2017; doi.org/10.1172/jci.insight.93136.

38. Toniato A, Merante-Boschin I, Opocher G, Pelizzo MR, Schiavi F, Ballotta E. Surgical versus conservative management for subclinical Cushing syndrome in adrenal incidentalomas: a prospective randomized study. *Ann Surg* 2009; 249:388–391.

39. Chiodini I, Morelli V, Salcuni AS, Eller-Vainicher C, Torlontano M, Coletti F, et al. Beneficial metabolic effects of prompt surgical treatment in patients with an adrenal incidentaloma causing biochemical hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2736–2745.

40. Ermetici F, Malavazos AE, Corbetta S, Morriconi L, Dall'Asta C, Corsi MM, et al. Adipokine levels and cardiovascular risk in patients with adrenal incidentaloma. *Metabolism* 2007; 56: 686–692.

### Address for correspondence:

g-р Евелина Златанова

Клиника по Ендокринология,  
УМБАЛ „Света Марина“,  
бул. „Христо Смирненски“ №1, Варна, 9010  
E-mail: evelina.zl.k@gmail.com

d-р Evelina Zlatanova,

Clinic of Endocrinology, UMHAT „Saint.Marina“,  
bul „Hristo Smirnenski“ №1,  
Varna, 9010  
E-mail: evelina.zl.k@gmail.com

## Емоционална осъзнатост и отношение към живота при пациенти със затлъстяване

Григорова, Траянка Б.<sup>1</sup>, Димитрова, Милена С.<sup>1</sup>, Дилков, Данчо С.<sup>1</sup>,  
Тотомирова, Цветелина Ц.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Клиника Психиатрия и военна психология, Военномедицинска академия, София

<sup>2</sup> Клиника Ендокринология и болести на обмяната, Военномедицинска академия, София

### Адрес за кореспонденция:

Д-р Траянка Григорова, гм  
1606 София Ул. „Проф. Н. Михайлов“ №3  
Тел. +35929225616; +35929225456  
e-mail: grigorova.trayanka@gmail.com

Постъпване: 10. 05. 2020

Приемане: 29. 06. 2020

### Резюме

**Цел:** Да се проучат връзките между способността на човешкия субект да бораби пълноценно със своя емоционален и преживелищен опит (алекситимични характеристики) при пациенти със затлъстяване.

**Материал и методи:** Изследването обхваща 258 изследвани лица, от които са отговорили на критериите за включване 200 лица (78,7% жени и 21,3% мъже) между 18 и 65 годишна възраст. Изследваните индивиди са помолени да попълнят тестова бланка, определяща нивата на алекситимия (TAS-20). Събрана е информация за антропометрични данни – телесно тегло, ръст и е изчислен индекс на телесната маса (ИТМ). На база определения ИТМ са формирани две групи – с нормален ИТМ (18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup>) и със затлъстяване (ИТМ  $\geq$ 30 кг/м<sup>2</sup>). От анализ на данните са изключени индивидите с повишено телесно тегло (ИТМ 25-29,9 кг/кг/м<sup>2</sup>).

**Резултати:** Наличието на алекситимични характеристики у изследваните лица корелира сигнификантно с телесното тегло, оценено чрез ИТМ. Липсват възрастово и полово обусловени разлики.

**Заключение:** Резултатите потвърждават съществуването на взаимовръзка между изследваните променливи – затрудненията в областта на емоционалната осъзнатост и покачването на телесна маса до степен на затлъстяване.

**Ключови думи:** емоционална осъзнатост, затлъстяване, алекситимия

### Въведение

Световната здравна организация (СЗО) определя наднорменото тегло и затлъстяването като ненормално или прекомерно натрупване на мазнини, което представлява риск за здравето. Индексът на телесната маса (ИТМ), изчислен чрез разделяне на телесното тегло в килограми на квадрата на височина в метри, е прост показател, използван за категоризиране на общата телесна мазнина. За възрастни настоящите насоки на СЗО определят нормален диапазон на ИТМ

като 18,5 до 24,9 кг/м<sup>2</sup>, докато ИТМ  $\geq$  25 кг/м<sup>2</sup> се счита за наднормено тегло, а ИТМ  $\geq$  30 кг/м<sup>2</sup> се класифицира като затлъстяване (1).

По данни на СЗО понастоящем 13% от населението в зряла възраст са със затлъстяване, 39% са с наднормено тегло, а честотата на разпространение на затлъстяването се е увеличила значително (1). Изследванията относно разпространението, честотата и демографските характеристики на затлъстяването в България показват, че то е значимо по-често при мъжете (мъже – 38,8%, жени – 28,3%), при лицата от

третата възрастова група (> 60 г. – 39,6%; 20-44 г. – 26%) и е по-често срещан проблем при хората от малки населени места от селски тип (село – 39,3%; голям град 29,3%) (2).

Повишеният ИТМ е рисков фактор за много нефатални, увреждащи разстройства и е свързан с някои от водещите причини за смъртност – захарен диабет, сърдечно-съдови и неопластични заболявания (3), като същевременно води до значимо намаляване на продължителността на живота – между 2 и 10 г. (4). Затлъстяването е растящ сериозен проблем за общественото здраве, понижаващ качеството на живот и носещ голяма икономическа и социална тежест (5-7).

Съществуват различни теории свързани с произхода на затлъстяването, които разглеждат биопсихосоциални рискови фактори – генетични, личностови, етнически, културални, наличие на отключващи събития и др. (8, 9).

Множество изследвания оценяват връзката между затлъстяването и някои психически нарушения, личностови разстройства и хранителни нарушения. Проучване на Scott и сътр. установява, че затлъстяването е сигнификантно асоциирано с нарушения на настроението (OR 1,23), значими депресивни прояви (OR 1,27), различни прояви на тревожност (OR 1,46), както и с някои тревожни разстройства като посттравматичния стрес (OR 2,64) (10). Изследванията в тази посока са невинаги еднозначни и според някои изследователи освен депресията, каузални връзки между затлъстяването и други психиатрични разстройства не могат да бъдат установени от наличните данни (11).

Алекситимията е личностна характеристика, дефинираща се със субклиничната неспособност да се идентифицират и опишат емоции, изпитвани от определен индивид. (12). Алекситимията включва подчертана дисфункция в емоционалната осъзнатост, социалната привързаност и междуличностните отношения. Хората с алекситимия имат затруднения в разграничаването и оценяването на емоциите на другите, което се смята, че води до неемпатичен и неефективен емоционален отговор (13). Алекситимията се среща при приблизително 10% от населението и често се проявява съвместно с други разстройства – разстройства от аутистичния спектър, синдром на Аспергер, депресия и тревожност, синдром на посттравматичен стрес (14).

Резултатът по отношение на алекситимия може да бъде измерен с въпросници като най-често използвани са Toronto Alexithymia Scale (TAS-20), the Bermond-Vorst Alexithymia Questionnaire (BVAQ), Online Alexithymia Questionnaire (OAQ-G2) или Observer Alexithymia Scale (OAS).

Алекситимията се определя от: 1) затруднена идентификация на чувствата и разграничаване между чувствата и телесните усещания при емоционална възбуда; 2) трудност при описване на чувствата; 3) ограничено въображение, доказвано от оскъдица от фантазии; 4) стимул-свързан външно ориентиран когнитивен стил.

Едно от първите проучвания, изследващи връзката между трудностите при диференциация и вербализация на емоциите и прекомерния прием на храна, открива, че дифузната, трудна за класифициране и назоваване възбуда, може да бъде снижена чрез прием на храна (15). Тези данни поставят фокус върху възможността тази възбуда, както и липсата на усещане за собствен контрол над нея, да са важни детерминанти по отношение на емоционалното хранене и липсата на способност за разпознаване и изпитване на широк спектър от болезнени емоции. При хора с високи алекситимични характеристики отрицателните чувства, свързани с възприемането на собственото тяло, изглеждат свързани с развитието на абнормно хранително поведение. Редица данни демонстрират наличието на неврокогнитивни затруднения при вземането на решения, планирането, решаването на проблеми, когнитивната гъвкавост, поведението свързано с възнаграждение и инхибиторните механизми при пациентите със затлъстяване (16-19).

При хората със затлъстяване са налице нарушени екзекутивни функции, които според редица автори са следствие от променена нервна активност в областите, участващи в процесите на получаване на възнаграждение като стриатума, емоциите и паметта, като амигдалата, хомеостазното регулиране на приема на храна, чрез хипоталамуса и когнитивен контрол от префронталния кортекс. Повишената чувствителност към награди във връзка с намаляването на когнитивните механизми за контрол допринася за неадаптивно поведение, свързано с прекомерна импулсивност, наблюдавано при затлъстяването, под формата на завишена консумация на храна (17, 20, 21).

Проучвания, оценяващи връзката между затлъстяването и алекситимията датират от повече от тридесет години, давайки нееднозначни резултати, вероятно поради различията в използваните методи за оценка. По-новите проучвания, базирани предимно на скалата TAS-20, водят до непостоянни резултати, понякога постигащи по-високи резултати при пациенти със затлъстяване в сравнение с контролите без затлъстяване, докато други не показват такива разлики. Освен това няколко проучвания, проведени за изследване на пациенти с изразено затлъстяване, съобщават за наблюдение на лип-

са или само на малки преходни промени след бариатрична хирургия, като по този начин подкрепят хипотезата, че когато се проявява при пациенти със затлъстяване, алекситимията представлява стабилна личностна характеристика, независима от статуса на телесното тегло (22, 23).

Цел на настоящото проследяване е да се проучат връзките между способността на човешкия субект да борави пълноценно със своя емоционален и преживелищен опит (алекситимични характеристики) при пациенти със затлъстяване.

**Материали и методи**

Изследването е проведено при 258 лица в град София в интервала между м. юни 2016 г. и м. април 2018 г. Степената на затлъстяване е измерена по метода за изчисляване на ИТМ, който представлява медико-биологичен показател, служещ за определяне на теглото в норма и за диагностициране на отклоненията от нея, като затлъстяване и недохранване. ИТМ се измерва в килограми на квадратен метър и е изчислен по формула.

На база определения ИТМ са формирани 2 групи – с нормален ИТМ (18,0-24,9 кг/м<sup>2</sup>) и затлъстяване (ИТМ ≥30 кг/м<sup>2</sup>). От анализ на данните са изключени индивидите с повишено телесно тегло – ИТМ 25-30 кг/м<sup>2</sup>.

**Таблица 1.**

Корелационни връзки между общия бал от TAS-20 и субскали на алекситимия и ИТМ (метод на Pearson).

	Общ бал алекситимия	Затруднения при разпознаване на чувствата	Затруднения при вербализация на чувствата	Външно ориентирано мислене
<b>ИТМ</b>	0,22*	0,09	0,21*	0,26*

\*Корелацията е значима при ниво  $p < 0,05$

За целите на изследването е създаден онлайн въпросник с оглед улесняване на изследването и събиране на необходимите данни. Като метод, измерващ нивото на алекситимия, е използвана скалата Toronto Alexithymia Scale – 20 (TAS-20) (24). Настоящата версия има 20 твърдения, оценени по петобална Likert скала. Оценката на 5-те степени е от 1 – силно несъгласен, до 5 – силно съгласен. Максималният брой точки е 100. Въпросникът е съставен от 3 подскали: затруднения при разпознаване на чувствата и разграничаване между чувства и телесни усещания, затруднения при вербализация на чувствата, способност за външно ориентирано мислене.

Индивидите, които имат оценка 61 или по-висока от TAS-20 са идентифицирани като алекситимни.

**Резултати**

Изследваната група включва 258 лица. След изключване на пациентите с наднормено тегло без затлъстяване, обработка на резултатите е проведена при 200 лица – 93 с тегло в норма и 107 със затлъстяване. 78,7% са жени и 21,3% са мъже на възраст между 18 и 65 години.

За установяване на връзките между алекситимия и ИТМ е реализиран корелационен анализ (по метода на Pearson), а получените резултати са представени в Таблица 1.

Общият бал на алекситимия демонстрира свързаност с ИТМ в рамките на слаба, но значима корелационна връзка ( $r=0,22$ ;  $p < 0,05$ ). Скалата относно затруднения при разпознаване на чувствата не достига ниво на корелационна зависимост с ИТМ, което да покрива критериите за значимост. Субскала затруднения при вербализация на чувствата се свързва положително и значимо с ИТМ ( $r=0,21$ ;  $p < 0,05$ ). А скалата с най-силно изразена корелационна връзка с ИТМ е външно ориентираното мислене ( $r=0,26$ ;  $p < 0,05$ ).

Тези резултати подкрепят разбирането, че при алекситимични пациенти отрицателните чувства, свързани с възприемането на собственото тяло, са свързани с развитието на абнормно хранително поведение, водещо до свръх тегло и затлъстяване.

Таблица 2 сравнява данните между групите с тегло в норма и затлъстяване по отношение алекситимичната изразеност.

Общият бал на алекситимия показва значимо различие между групите от изследвани лица с тегло в норма и със затлъстяване ( $p=0,002$ ). В групата със затлъстяване средната стойност, оценяща алекситимия, е статистически значимо по-висока от тази на групата с тегло в норма. Две от субскалите също имат резултат по *t*-теста на Student, демонстриращ значимо различие между групите, а именно – затруднения при вербализация на чувствата ( $p < 0,02$ ) и външно ориентирано мислене ( $p < 0,001$ ).

За по-добро представяне на резултатите преобразувахме баловете по субскалите на алекситимия в

**Таблица 2.** Различия между групите с тегло в норма и затлъстяване по отношение алекситимичната изразеност.

		Брой лица	Средна стойност	Стандартно отклонение	р
Общ бал алекситимия	Тегло в норма	93	41,23	10,19	0,002
	Затлъстяване	107	46,54	13,31	
Затруднения разпознаване на чувствата	Тегло в норма	93	14,31	5,60	0,09
	Затлъстяване	107	15,80	6,58	
Затруднения вербализация на чувствата	Тегло в норма	93	15,93	5,19	0,02
	Затлъстяване	107	17,82	5,96	
Външно ориентирано мислене	Тегло в норма	93	9,06	2,78	0,000
	Затлъстяване	107	10,90	3,42	

**Таблица 3.** Усреднени стойности по общия бал и субskalите на въпросника, измерващ алекситимия.

Усреднени стойности	ИТМ	Средна стойност±SD
Общ бал алекситимия	Тегло в норма	2,17±0,54
	Затлъстяване	2,45±0,70
Затруднения при разпознаване на чувствата	Тегло в норма	2,05±0,80
	Затлъстяване	2,25±0,94
Затруднения при вербализация на чувствата	Тегло в норма	1,99±0,65
	Затлъстяване	2,23±0,74
Външно ориентирано мислене	Тегло в норма	2,27±0,70
	Затлъстяване	2,72±0,86

средни балове, като разделихме общия бал на броя на айтемите. В Таблица 3 и на Фигура 1 са представени усреднени балове по алекситимия.

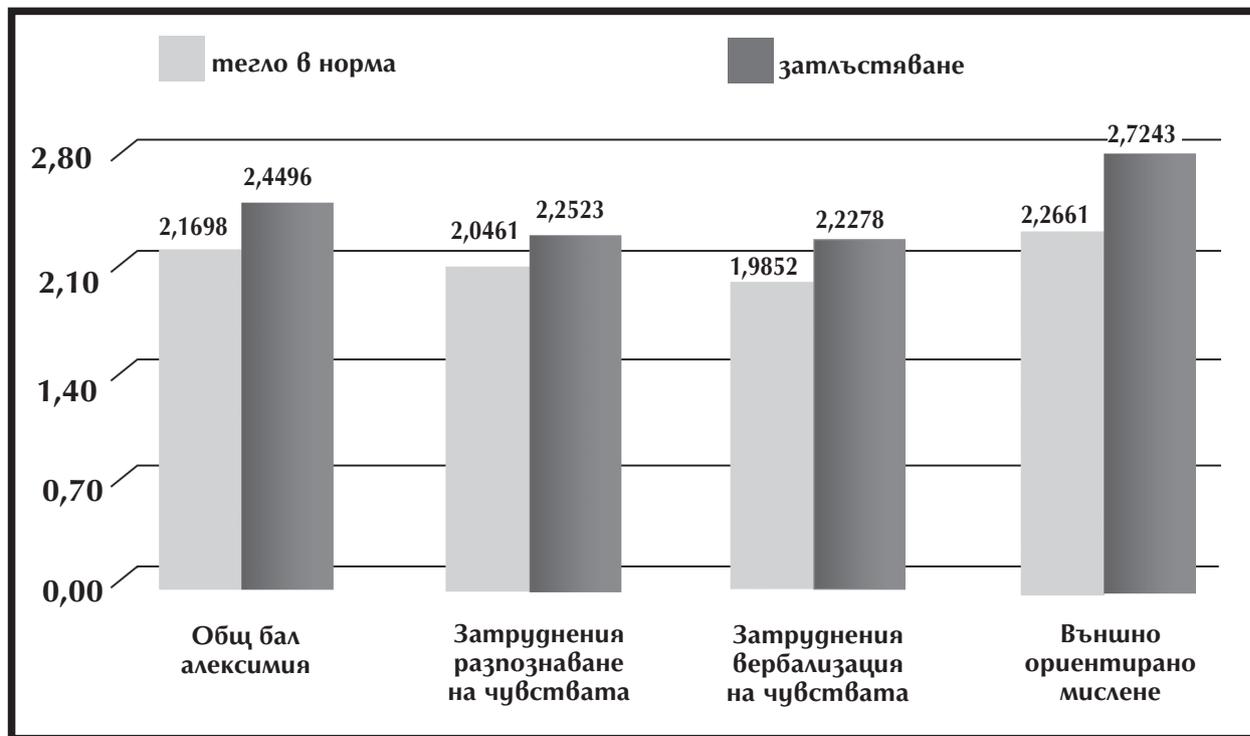
Въпросникът е с петстепенна ликертова скала, като изследваните лица се позиционират предимно около средните стойности.

От графиката (Фиг. 1) е видно, че по всички скали групата със затлъстяване е с по-високи стойности от групата с тегло в норма. Най-голяма е тази разлика по скала *външно ориентирано мислене*. Липсват установени разлики между двата пола, както и по отношение на възрастта.

### Обсъждане

От представените по-горе резултати става ясно, че голяма част от изследваните лица със затлъстяване имат по-изразени затруднения относно способността им да осъзнават и вербализират своите емоционално наситени преживявания, както и проявяват по-голяма склонност да прехвърлят отговорността за несполуките си на средата. Този факт показва, че затрудненията на субекта да вербализира и комуникира с

**Фигура 1.** Разлики в средните стойности на групите с тегло в норма и затлъстяване по отношение изразеността на алекситимия.



околните своите чувства, както и склонността му да се фокусира върху външни за личността причини и обстоятелства, имат отношение към прибягването до слабо ефективни механизми за справяне, като емоционално и натрапливо хранене, които стоят в основата на затлъстяването у много субекти (25).

Връзката между затлъстяването и алекситимия се потвърди като сигнификантна. Доказва се, че хората със затлъстяване демонстрират по-високи нива на алекситимия в сравнение с групата с тегло в норма. Този резултат може да бъде обяснен с хипотезата, че при голяма част от хората със затлъстяване преработката на афективните процеси с негативна валентност или дифузни характеристики страда, което дава вторично отражение върху телесните усещания и симптоми, които те споделят. Тези заключения са в съзвучие и с публикувани данни по темата от различни изследователи, работили върху тази проблематика (8, 15, 18).

Изследваните лица, чието телесно тегло покрива критериите за затлъстяване, по-често, в сравнение със хора с тегло в норма, са склонни да negliжират и да проявяват трудности в емоционалната преработка и пълноценното ползване на натрупания емоционален опит. Те споделят множество трудности свързани със справянето със болезнени емоции като тъга, гняв, потиснатост, вина, срам и др.

#### Заклучение

Резултатите от нашето изследване потвърждават корелационната зависимост между ИТМ и нивото на алекситимия. Съществува категорична разлика по отношение на възприетията за собствените чувства при пациентите със затлъстяване, сравнени с тези с нормално тегло. Правилната оценка на алекситимичните отклонения би спомогнала за подбора на правилен подход при определяне на лечението и поведението при такива пациенти.

# Emotional Awareness and Life Perception in Obese Patients

Grigorova, Trayanka B.<sup>1</sup>, Dimitrova, Milena S.<sup>1</sup>, Dilkov, Dancho S<sup>1</sup>, Totomirova, Tzvetelina Tz.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Clinic of Psychiatry and Military Psychology, Military Medical Academy, Sofia

<sup>2</sup> Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, Military Medical Academy, Sofia

---

## Address for correspondence:

Trayanka Grigorova, MD, PhD  
Sofia, N. Mihajlov str. 3,  
Phone: +35929225616; +35929225456  
e-mail: grigorova.trayanka@gmail.com

Submitted: 10.05. 2020

Accepted: 29. 06. 2020

## Abstract

**Aim:** To study the relationships between the ability of the human subject to fully handle his emotional and experiential experience (alexithymic characteristics) in patients with obesity.

**Material and methods:** The study comprised of 258 subjects; 200 people met the criteria, of them 78,7% were women and 21,3% were men; aged between 18 and 65 years. Subjects were asked to complete a test form determining alexithymia levels (TAS-20). Information was collected about their anthropometric data – body weight, height, calculated body mass index (BMI). Based on the determined BMI, two groups were formed – with normal BMI (18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>) and obesity (BMI ≥30 kg/m<sup>2</sup>). Individuals with increased body weight – BMI 25-29,9 kg/m<sup>2</sup> were excluded from the study analyses.

**Results:** The presence of alexithymic characteristics in the subjects correlated significantly with the body weight assessed by BMI. There were no gender or age associated differences.

**Conclusion:** The results confirm the existence of a correlation between the studied variables – difficulties in the field of emotional awareness and weight gain leading to obesity.

---

**Key words:** emotional awareness, obesity, alexithymia

## Introduction

The World Health Organization (WHO) defines overweight and obesity as abnormal or excessive fat accumulation that poses a real health risk. The body mass index (BMI), calculated by dividing body weight in kilograms squared by height in meters, is a simple indicator used to define total body fat. For adults, current WHO guidelines define a normal BMI range as 18,5 to 24,9 kg/m<sup>2</sup>, while a BMI ≥25 kg/m<sup>2</sup> is considered overweight and a BMI ≥30 kg/m<sup>2</sup> is classified as obesity [1].

According to the WHO, 13% of the adult population are obese, 39% are overweight, and the prevalence of obesity has increased significantly (1). Studies on the prevalence, frequency and demographic characteristics of obesity in Bulgaria show that it is significantly more

common in men (men – 38,8%, women – 28,3%), in the elderly age group (> 60 years – 39,6%; 20-44 years – 26%), and it is a more common problem in people from small settlements of the rural type (village – 39,3%; big city 29,3%) (2).

Elevated BMI is a risk factor for many non-fatal, disruptive disorders and is associated with some of the leading causes of death such as diabetes, cardiovascular and neoplastic diseases (3), while leading to a significant reduction in life expectancy of between two and ten years (4). Obesity is a growing and serious public health problem, lowering the quality of life and carrying a great economic and social burden (5-7).

There are various theories related to the origin of obesity, which consider biopsychosocial risk factors – genetic, personal, ethnic, cultural, triggering events and more (8, 9).

Numerous studies have evaluated the link between obesity and certain mental disorders, personality disorders and eating disorders. A study by Scott et al. found that obesity was significantly associated with mood disorders (OR 1,23), significant depressive manifestations (OR 1,27), various manifestations of anxiety (OR 1,46) and some anxiety disorders such as post-traumatic stress disorder (OR 2,64) (10). Research in this area is not always unambiguous and according to some researchers, apart from depression, the causal links between obesity and other psychiatric disorders cannot be established from the available data (11).

Alexithymia is a personality trait defined by the subclinical inability to identify and describe emotions experienced by a particular individual. (12). Alexithymia includes marked dysfunction in emotional awareness, social attachment, and interpersonal relationships. People with alexithymia have difficulty distinguishing and evaluating the emotions of others, which is thought to lead to a non-empathetic and ineffective emotional response (13). Alexithymia occurs in approximately 10% of the population and often occurs in conjunction with other disorders – autism spectrum disorders, Asperger's syndrome, depression and anxiety and post-traumatic stress disorder (14).

The result, in terms of alexithymia, can be measured with questionnaires and the most commonly used are the Toronto Alexithymia Scale (TAS-20), the Bermond-Vorst Alexithymia Questionnaire (BVAQ), the Online Alexithymia Questionnaire (OAQ-G2) or the Observer Alexithymia Scale (OAS).

Alexithymia is determined by: 1) difficult identification of feelings and differentiation between feelings and somatic sensations in emotional arousal; 2) difficulty in describing feelings; 3) limited imagination, proved by a scarcity of fantasies; 4) difficulties in stimulus related, externally oriented cognitive style.

One of the first studies examining the relationship between difficulties in differentiating and verbalizing emotions and excessive food intake found that diffuse, difficult to classify and to name, arousal could be reduced by eating (15). These data focus on the possibility that this arousal, as well as a lack of self-control, are important determinants of emotional eating and a lack of ability to recognize and experience a wide range of painful emotions. In people with high alexithymic characteristics, the negative feelings associated with the perception of one's own body appear to be associated with the development of abnormal eating behavior.

A number of data demonstrate the presence of neurocognitive difficulties in decision making, planning, problem solving, cognitive flexibility, reward-related behavior, and inhibitory mechanisms in obese patients (16-19).

In obese people, there are impaired executive functions, which according to many authors are a con-

sequence of altered nervous activity in areas involved in reward processes such as the striatum, emotions and memory, such as the amygdala, homeostasis through the hypothalamus and cognitive control of the prefrontal cortex. Increased sensitivity to rewards associated with reduced cognitive control mechanisms contributes to maladaptive behaviors associated with obesity observed in obesity in the form of increased food consumption (17, 20, 21).

Studies evaluating the link between obesity and alexithymia date back more than thirty years giving mixed results, probably due to differences in the assessment methods used. Newer studies, based primarily on the TAS-20 scale, have led to erratic results, sometimes achieving higher results in obese patients compared to non-obese controls, while others show no such differences. In addition, several studies examining patients with severe obesity have reported no or only small transient changes after bariatric surgery, thus supporting the hypothesis that when it occurs in obese patients, alexithymia is a stable personality trait, independent of weight status (22, 23).

*The aim* of the present follow-up is to examine the relationships between the ability of the human subject to fully handle his emotional and experiential experience (alexithymic characteristics) in obese patients.

## **Materials and methods**

The study was conducted in 258 people in Sofia between June 2016 and April 2018. The obesity degree was measured by the method of calculating BMI, which is a medico-biological indicator used to determine normal weight and to diagnose deviations from it, such as obesity and malnutrition. BMI is measured in kilograms per square meter and is calculated by the above mentioned formula.

Based on the determined BMI, two groups were formed – one with normal BMI (18,0-24,9 kg/m<sup>2</sup>) and the other with obesity (BMI ≥30 kg/m<sup>2</sup>). Individuals with increased body weight – BMI 25-30 kg/m<sup>2</sup> were excluded from the study.

For the purposes of the survey, an online questionnaire was created in order to facilitate the survey and collect the necessary data. The Toronto Alexithymia Scale -20 (TAS-20) was used as a method to measure the level of alexithymia (24). The current version has 20 statements rated on a 5-point Likert scale. The assessment of the 5 degrees is from 1 – strongly disagree, to 5 – strongly agree. The maximum number of points is 100. The questionnaire consists of 3 subscales: difficulties in recognizing feelings and distinguishing between feelings and bodily sensations, difficulties in verbalizing feelings and the ability for externally oriented thinking.

Individuals with a score of 61 or higher than TAS-20 were identified as alexithymic.

## Results

The study group includes 258 subjects. After excluding overweight patients without obesity, analysis of the results was performed in 200 individuals – 93 with normal weight and 107 with obesity. 78,7% of them women and 21,3% men; aged between 18 and 65 years.

To establish the relationships between alexithymia and BMI, a correlation analysis was performed (by using the Pearson method), and the obtained results are presented in *Table 1*.

The overall alexithymia score demonstrated correlation with BMI within a weak but significant correla-

tion of abnormal eating behaviors leading to overweight and obesity. *Table 2* compares the data between the groups with normal weight and obesity in terms of alexithymic expression.

The overall alexithymia score showed a significant difference between the groups of subjects with normal weight and with obesity ( $p = 0,002$ ). In the obese group, the mean value assessing alexithymia was statistically significantly higher than that of the normal weight group. Two of the subscales also had a t-test result showing a significant difference between the groups, namely – difficulties in verbalization of feelings ( $p < 0,02$ ) and externally oriented thinking ( $p < 0,001$ ).

**Table 1.** Correlation between total TAS-20 score and alexithymia subscales and BMI (Pearson method).

	Total alexithymia score	Difficulties in feeling detection	Difficulties in feeling verbalization	Externally orientated thinking
BMI	0,22*	0,09	0,21*	0,26*

\*significant correlation  $p < 0,05$

**Таблица 2.** Differences between groups with normal weight and obesity in terms of alexithymic expression.

		Number	Mean value	SD	p
Total alexithymia score	Normal weight	93	41,23	10,19	0,002
	Obesity	107	46,54	13,31	
Difficulties in feeling detection	Normal weight	93	14,31	5,60	0,09
	Obesity	107	15,80	6,58	
Difficulties in feeling verbalization	Normal weight	93	15,93	5,19	0,02
	Obesity	107	17,82	5,96	
Externally orientated thinking	Normal weight	93	9,06	2,78	0,000
	Obesity	107	10,90	3,42	

tion ( $r=0,22$ ;  $p < 0,05$ ). The scale for difficulties in recognizing feelings does not reach a level of correlation with the BMI with no significance. The subscale of difficulty in verbalization of feelings is positively and significantly associated with the BMI ( $r=0,21$ ;  $p < 0,05$ ) and the scale with the strongest correlation with the BMI is externally oriented thinking ( $r=0,26$ ;  $p < 0,05$ ).

These results support the understanding that in alexithymic patients, the negative feelings associated with self-perception are associated with the develop-

To better present the results, we converted the scores on the alexithymia subscales into mean scores by dividing the total score by the number of items. *Table 3* and *Figure 1* present average scores on alexithymia.

The graph (*Fig. 1*) presents that on all scales the group with obesity shows higher values than the group with normal weight. The biggest difference is in the scale of externally oriented thinking.

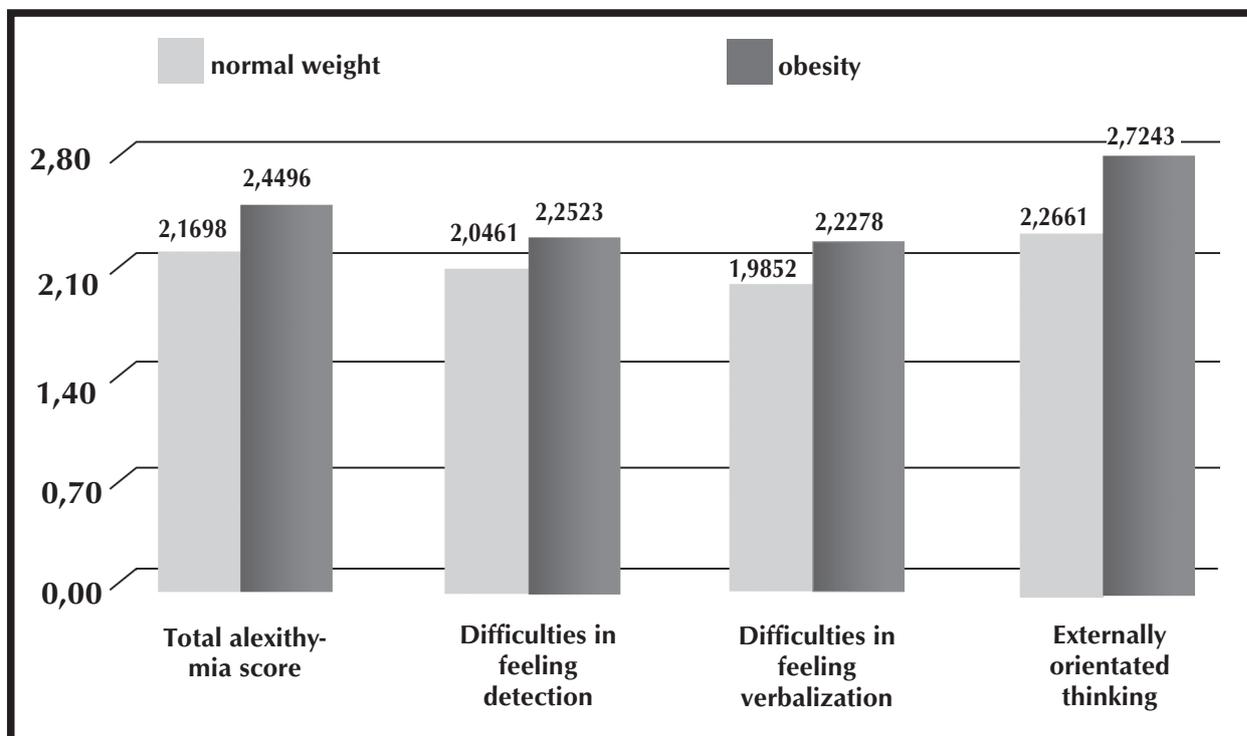
There are no established sex or age-related differences.

**Table 3.** Average values on the total score and subscales of the questionnaire measuring alexithymia.

Mean values	BMI	mean value±SD
Total alexithymia score	Normal weight	2,17±0,54
	Obesity	2,45±0,70
Difficulties in feeling detection	Normal weight	2,05±0,80
	Obesity	2,25±0,94
Difficulties in feeling verbalization	Normal weight	1,99±0,65
	Obesity	2,23±0,74
Externally orientated thinking	Normal weight	2,27±0,70
	Obesity	2,72±0,86

The questionnaire has a five-point Likert scale, and the respondents are positioned mainly around the average values.

**Figure 1.** Differences in the mean values of the groups with normal weight and obesity in terms of the severity of alexithymia.



**Discussion**

Results presented above show that a large proportion of obese subjects have more pronounced difficulties in their ability to realize and verbalize their emotionally saturated experiences, as well as a greater

tendency to shift responsibility for their failures to the environment. This fact shows that the subject has difficulties in verbalizing and communicating feelings with others. In addition the tendency to focus on external causes and circumstances, is relevant to resorting to ineffective coping mechanisms, such as emotional and

compulsive eating, which are at the root of obesity in many subjects [25].

The link between obesity and alexithymia was confirmed to be significant. Obese people have been shown to present with higher levels of alexithymia compared to the normal weight group. This result can be explained by the hypothesis that in a large proportion of obese people, the processing of affective processes with negative valence or diffuse characteristics suffers, which has a secondary effect on somatic sensations and symptoms that they share. These conclusions are in line with published data on the topic by various researchers who have worked on this issue [8, 15, 18].

Subjects whose body weight meets the criteria for obesity, more often than people with normal weight,

tend to neglect and show difficulties in emotional processing and full use of the accumulated emotional experience. They share many difficulties related to dealing with painful emotions such as sadness, anger, depression, guilt, shame, etc.

## Conclusion

The results of our study confirm the correlation between body mass index and the level of alexithymia. There is a clear difference in perceptions of one's feelings in obese patients compared to those with normal weight. Proper assessment of alexithymic abnormalities would help to select the right approach in determining the treatment and behavior in such patients.

## References

1. WHO Obesity facts <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/obesity-and-overweight>.
2. Borissova A-M, Shinkov AD, Vlahov JD, Dakovska LN, Todorov TC. Survey on the Prevalence of Obesity in Bulgarian population in 2012 year. *Endocrinologia* 2015;20(2):82-88. (In Bulgarian) [Борисова А-М, Шинков А, Влахов Й, Даковска Л, Тодоров Т. Изследване върху разпространение на затлъстяването в българската популация през 2012 година. *Ендокринология* 2015;20(2):82-88].
3. Lu Y, Hajifathalian K, Ezzati M, Woodward M, Rimm E, Danaei G. Metabolic mediators of the effects of body-mass index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: a pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1.8 million participants. *Lancet* 2014;383:970-983.
4. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009;373:1083-1096.
5. Dannenberg A, Burton D, Jackson R. Economic and environmental costs of obesity: the impact on airlines. *Am J Prev Med* 2004;27:264.
6. Magallares A, de Valle P, Irlles J, Bolanos-Rios P, Jauregui-Lobera I. Psychological well-being in a sample of obese patients compared with a control group. *Nutr Hosp* 2014;30: 32-36.
7. Wang Y, McPherson K, Marsh T, Gortmaker S, Brown M. Health and economic burden of the projected obesity trends in the USA and the UK. *Lancet* 2011; 378: 815-825.
8. Haines J, Kleinman K, Rifas-Shiman S, Field A, Austin S. Examination of shared risk and protective factors for overweight and disordered eating among adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010;164:336-343.
9. Jacobi C, Hayward C, De Zwaan M, Kraemer H, Agras W. Coming to terms with risk factors for eating disorders: application of risk terminology and suggestions for a general taxonomy. *Psychol Bull* 2004;130:19-65.
10. Scott KM, McGee MA, Wells JE, Browne MAO. Obesity and mental disorders in the adult general population. *J Psychosomatic Research*. 2008; 64(1):97-105.
11. Rajan TM, Menon V. Psychiatric disorders and obesity: A review of association studies. *J Postgrad Med* 2017;63(3):182-190.
12. Sifneos PE. The prevalence of 'alexithymic' characteristics in psychosomatic patients. *Psychother Psychosom* 1973;22 (2):255-262.
13. Feldman Hall O, Dalglish T, Mobbs D. Alexithymia decreases altruism in real social decisions. *Cortex* 2013;(3):899-904.
14. Taylor GJ, Bagby MR, Parker JDA. Disorders of Affect Regulation: Alexithymia in Medical and Psychiatric Illness. Cambridge: Cambridge University Press, 1999.
15. Slochower J, Kaplan S. Anxiety, perceived control, and eating in obese and normal weight persons. *Appetite* 1980;1:75-83.
16. Fagundo A, de la Torre R, Jimenez-Murcia S, Aguera Z, Granero R, Tarrega S et al. Executive functions profile in extreme eating/weight conditions: from anorexia nervosa to obesity. *PLoS One* 2012, [http:// dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0043382](http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0043382).
17. Lavagnino L, Arnone D, Cao B, Soares J, Selvaraj S. Inhibitory control in obesity and binge eating disorder: a systematic review and meta-analysis of neurocognitive and neuroimaging studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2016; 68:714-726.
18. Wu M, Brockmeyer T, Hartmann M, Skunde M, Herzog W, Friederich H. Set-shifting ability across the spectrum of eating disorders and in overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 2014; 44: 3365-3385.
19. Wu M, Brockmeyer T, Hartmann M, Skunde M, Herzog W, Friederich H. Reward-related decision making in eating and weight disorders: a systematic review and meta-analysis of the evidence from neuropsychological studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2016; 6:177-196.
20. Pursey K, Stanwell P, Callister R, Brain K, Collins C, Burrows T. Neural responses to visual food cues according to weight status: a systematic review of functional magnetic resonance imaging studies. *Front Nutr* 2014;1:7.
21. Tuulari J, Karlsson H, Hirvonen J, Salminen P, Nuutila P, Nummenmaa L. Neural circuits for cognitive appetite control in healthy and obese individuals: an fmri study. *PLoS One*. 2015; 10: e0116640
22. Elfhag K, Lundh LG. TAS-20 alexithymia in obesity, and its links to personality. *Scand J Psychol* 2007; 48: 391-398.
23. Adami GF, Campostano A, Ravera G, Leggieri M, Scopinaro N. Alexithymia and body weight in obese patients. *Behav Med* 2001;27:121-126.
24. Bagby RM, Parker J, Taylor G. The Twenty-Item Toronto Alexithymia Scale - I. Item selection and cross-validation of the factor structure. *J Psychosomatic Research* 1994; 38:23-32.
25. Ziauddeen H, Alonso-Alonso M, Hill J, Kelley M, Khan N. Obesity and the neurocognitive basis of food reward and the control of intake. *Adv Nutr* 2015;15;(4):474-486. doi: 10.3945/an.115.008268.

## Серумни нива на инкретинови хормони при пациенти с новодиагностицирани въглезхидратни нарушения

Станчев, Павел Е.<sup>1</sup>, Орбецова, Мария М.<sup>1</sup>, Терзиева, Дора Д.<sup>2</sup>, Давчева, Деляна М.<sup>2</sup>, Илиев, Димитър А.<sup>1</sup>, Петров, Сава В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Св. Георги“, МФ, МУ, Пловдив

<sup>2</sup> Централна Клинична лаборатория, УМБАЛ „Св. Георги“, ФФ, МУ, Пловдив

### Адрес за кореспонденция:

Д-р Павел Станчев

Клиника по Ендокринология и болести на обмяната,  
УМБАЛ „Свети Георги“

Пловдив 4000, бул. Васил Априлов 15А

e-mail: dr.p.stanchev@abv.bg

Постъпване: 28. 05. 2020

Ревизиране: 27. 06. 2020

Приемане: 20. 07. 2020

### Резюме

Захарен диабет тип 2 (ЗДт2) е метаболитно заболяване, характеризиращо се с хипергликемия, която е резултат от нарушение на инсулиновата секреция, инсулиновото действие или двете заедно. Характеризира се с комплексна патогенеза, в която участват редица фактори. През последните години се обсъжда участието на инкретиновите хормони – глюкагоно-подобен пептид-1 (GLP-1) и глюкозозависим инсулиноотропен пептид (GIP), които се секретират от интестиналната лигавица в отговор на физиологичната стомашно-чревна глюкозна абсорбция.

**Цел на проучването:** Да се извърши сравнителен анализ по отношение на базалните серумни нива на инкретиновите хормони GLP-1 и GIP при пациенти с новодиагностицирани въглезхидратни нарушения – нарушена гликемия на гладно (НГГ), нарушен глюкозен толеранс (НГТ) и ЗДт<sup>2</sup>, спрямо пациенти без налични такива с оглед оценка съучастията на инкретините в ранните етапи на развитие на въглезхидратни нарушения.

**Материали и методи:** Проучването обхваща 39 пациента с предиабетни състояния (НГГ – 18 пациента, НГТ – 12 пациента, НГГ+НГТ – 9 пациента), 12 пациента с новооткрит ЗДт2 и 70 клинично здрави контроли без въглезхидратни нарушения. При всички участници са извършени следните клинични и лабораторни измервания – ръст, тегло, орален глюкозотолерансен тест с изследване на кръвна захар на 0-ва, 60-та, 120-та и 180-та минута и на имунореактивен инсулин (ИРИ) на 0-ва, 60-та и 120-та минута, общ холестерол (ОХ), HDL-холестерол (HDL-хол), триглицериди (ТГ), трансаминази (АСАТ, АЛАТ), базални серумни нива на GLP-1 и GIP. Изчислени са индекс на телесна маса (ИТМ)=тегло (кг)/ръст (м)<sup>2</sup> и LDL-хол (формула на Friedewald) = {ОХ – (HDL-хол + ТГ/2,2)}.

**Резултати:** Установява се известна тенденция към по-високи базални нива на GLP-1 при пациентите с новодиагностицирани въглезхидратни нарушения (НГГ, НГТ и ЗДт<sup>2</sup>) спрямо контролите без въглезхидратни нарушения, но разликата не достига статистическа значимост (13,8±7,8 pmol/L спрямо 11,5±7,1 pmol/L, P=0,073). Не се установяват разлики в базалните нива на GIP при пациентите с новодиагностицирани въглезхидратни нарушения (НГГ, НГТ и ЗДт2) в сравнение с контролите, макар и с известна тенденция към по-високи при последните (29,1±25,3 pg/mL спрямо 31,3±25,8 pg/mL, P=0,633).

**Заключение:** Базалните нива на инкретините GLP-1 и GIP са съпоставими при пациенти с новооткрити предиабетни състояния и ЗДт2 и клинично здрави контроли и не могат да служат като биомаркери за настъпващи ранни ВХ нарушения.

**Ключови думи:** глюкагоно-подобен пептид-1 (GLP-1); глюкозозависим инсулинотропен пептид (GIP); предиабетни състояния; захарен диабет тип 2

## Въведение

Инкретиновата концепция е развита в резултат на откритията, че пероралното приемане на хранителни вещества и особено на въглехидрати, води до освобождаване на инсулинотропни хормони от лигавицата на тънките черва, които усилват инсулиновата секреция в резултат на постпрандиалното покачване на плазмената глюкоза (1). Ентероинсуларната система е описана за първи път през 60-те години на XX век след провеждането на експерименти, които демонстрират, че стимулираната инсулинова секреция е по-изразена след перорално в сравнение с венозно приложение на глюкоза (2). Тези разлики в инсулиновата секреция са наречени „инкретинов ефект“, а гастро-интестиналните хормони, които предизвикват по-силен инсулинов отговор след перорално приемане на глюкоза – инкретини. Това са пептидни хормони, секретирани в гастроинтестиналния тракт от ентеро-ендокринните клетки, в отговор на прием на храна. Основните, но вероятно не единствени инкретинови хормони включват глюкагоноподобния пептид-1 (GLP-1) и глюкозозависимия инсулинотропен пептид (GIP), които се секретират от чревните ендокринни клетки L и K, съответно. Тези хормони модулират панкреасната островноклетъчна секреция като част от т. нар. „ентероинсуларна ос“ (3). Инкретиновият ефект е отговорен за около 30-60% от постпрандиалния C-пептиден отговор в зависимост от количеството на приетата глюкоза. При пациенти със захарен диабет тип 2 (ЗДт2) инкретиновият ефект е намерен значително понижен (4). Понастоящем не е напълно ясно дали нарушението на инкретиновия ефект, наблюдавано при пациенти със ЗДт2, е причина за или следствие от диабетното състояние (5, 6). Намалените циркулиращи нива на GLP-1 изглеждат са първична причина за нарушената способност на пациентите със ЗДт2 да поддържат ефективна постпрандиална инсулинова секреция, докато чувствителността на таргетните тъкани към действието на инкретиновите хормони (когато те са налични) остава запазена.

Предиабетът е междинно състояние на метаболизма на глюкозата, което съществува между нормалния глюкозен толеранс и ЗД. Той обхваща нарушената гликемия на гладно (НГГ) и нарушения

глюкозен толеранс (НГТ), или съчетанието от двете (7, 8). НГГ се диагностицира когато плазмената глюкоза на гладно е между 6,1-6,9 ммол/л, а НГТ се дефинира когато в хода на обременяване със 75 г глюкоза кръвната захар на 120-та минута е 7,8-11,0 ммол/л. Освен това, Американската Диабетна Асоциация предлага и гликираният хемоглобин да бъде критерий за диагноза, когато е в стойности – 5,7-6,4%. Приблизително 471 милиона души по света (8% от пълнолетното население) се очаква да имат предиабет до 2035 г. (9). Лицата с НГТ имат умерена до тежка инсулинова резистентност на скелетната мускулатура и нормална до леко намалена чернодробна чувствителност към инсулин. Те се характеризират с дефекти в ранната (0-30 min) и късната фаза (60-120 min) на секрецията на инсулин при натоварване с глюкоза. Лицата с НГТ имат умерена чернодробна инсулинова резистентност с нормална мускулна инсулинова чувствителност и намалена базална и ранна фаза на инсулинова секреция (10).

Приблизително 20-34% от лицата с НГГ или НГТ прогресират до ЗДт2 в продължение на 5-6 г., докато тези с комбиниран НГГ+НГТ имат кумулативна честота от 38-65%, особено ако имат ниска инсулинова секреция и тежка инсулинова резистентност (11, 12). Процесът на намаляване и увреда на бета-клетките е отговорен за прогресията от нормален въглехидратен толеранс до предиабет и евентуално ЗДт2.

При лица с предиабет се наблюдава нарушение на секрецията/активността на инкретиновите хормони, въпреки че данните не са последователни (13-19). Въпреки това, в по-голямата част от тези проучвания се съобщава за намалени нива на GLP-1, главно при лица с изолиран НГТ или комбинация от НГГ+НГТ, и за значително понижена ранна фаза на GLP-1 отговор (14-18). Toft-Nielsen и сътр. доказват, че по време на прогресията от нормален въглехидратен толеранс до НГТ и евентуално ЗДт2, има прогресиращо намаляване нивата на GLP-1 (19).

Целта на настоящото проучване е да се извърши сравнителен анализ на базалните серумни нива на инкретиновите хормони GLP-1 и GIP при пациенти с новодиагностицирани въглехидратни нарушения – НГГ, НГТ и ЗДт2 с тези при клинично здрави лица без въглехидратни нарушения с оглед изясняване ролята им в ранните етапи на развитие на въглехидратни нарушения.

### **Материали и методи**

Настоящото проучване представлява проспективно, сравнително, тип случай-контрола клинично проучване, обхващащо българска популация от пациенти с новодиагностицирани НГГ, НГТ, НГГ+НГТ, ЗДм<sup>2</sup>, както и клинично здрави лица без въглехидратни нарушения, служещи за контролна група. То е проведено в Клиника по Ендокринология и болести на обмяната при УМБАЛ „Св. Георги“ – Пловдив и е част от проект №Р-2287 „Инкретинов ефект при захарен диабет“, финансиран от МУ, Пловдив, Научен конкурс „Старт на докторски програми“. Проучването отговаря напълно на стандартите и критериите за научност и етичност и е одобрено от Комисията по Научна етика към Съвета по Научно-изследователска дейност при МУ-Пловдив. Проведените по протокола прегледи и изследвания на всички участници са извършвани след предварително подписание на „Информирано съгласие за участие“.

В проучването взеха участие 51 пациента (33 жени и 18 мъже) – 39 пациента с предиабетни състояния (НГГ – 18 пациента, НГТ – 12 пациента, НГГ+НГТ – 9 пациента) и 12 пациента с новооткрит ЗДм<sup>2</sup> и 70 клинично здрави контроли (42 жени и 28 мъже). При всички участници са изследвани следните клинично-лабораторни показатели: тегло, ръст, нива на кръвна захар (КЗ) и имунореактивен инсулин (ИРИ) – изходни и в хода на орален глюкозо-толерансен тест (оГТТ), базални серумни концентрации на GLP-1 и GIP, общ холестерол (ОХ), HDL-холестерол (HDL-Хол), триглицериди (ТГ). Стойностите на LDL-холестерол (LDL-Хол) са определяни по формулата на Friedewald, а именно:  $(LDL-Хол) = (ОХ - (HDL-Хол + ТГ / 2,2))$ . Изчислени са: индекс на телесна маса (ИТМ) =  $тегло(кг) / ръст(м)^2$  и хомеостазен модел на инсулинова резистентност (НОМА-IR) =  $(КЗ^0 \times ИРИ^0) / 22,5$ .

Венозната кръв за лабораторните изследвания е вземана при стандартни условия – в 8:00 ч. сутрин, след 12-часов период на нощно гладуване, след подписание на информирано съгласие от всеки участник. Венозните проби за определяне на изброените лабораторни показатели са изпращани в Централна Клинична Лаборатория към УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив. Серумните нива на кръвната захар се измервани с помощта на стандартен ензимно-колориметричен (GOD-POD) метод с характеристики: линейност (dilution recovery) – до 20 ммол/л; inter assay variation, CV% от 2,40 до 2,94, intra assay variation, CV% < 1,2. Инсулинът е изследван чрез комерсиален кит за количествено определяне на имунореактивен инсу-

лин на базата на микрочастичен имуноензимен анализ (MEIA) с помощта на AxSYM system (ABBOTT, USA) със следните характеристики: sensitivity, 0,8 mIU/mL; inter assay variation, CV% < 2,9; intra assay variation, CV% < 5,3. Концентрациите на ОХ са определяни чрез ChOD, PAP; тези на ТГ чрез GPO, PAP, а тези на HDL-Хол чрез MgSO<sub>4</sub>-гекстран SO<sub>4</sub> преципитация (Schneiders Analysers; Netherlands test; Delta Kone Autoanalyser). Серумните нива на GIP и GLP-1 са измервани с помощта на Human GIP Elisa (Active form Assay Kit – IBL) и Human GLP-1 Elisa (Inactive form Assay Kit – IBL). Аналитична надеждност на GLP-1:

*Обхват на измерване:* 1,25-80 pmol/L;

*Калибрация:* 8 точки (0; 1,25; 2,5; 5; 10; 20, 40, 80 pmol/L);

*Чувствителност:* 0,36 pmol/L;

*Граница на откриване* – 1,25 pmol/L;

*Невъзпроизводимост в серия* – CV от 6,5 до 10,3%;

*Обща невъзпроизводимост* – CV от 3,8 до 10,9%;  
*Recovery:* от 95 до 103,5%;

*Специфичност:* Методът е специфичен – не се установява кръстосана реакция с човешки GLP-1 (активна форма), GLP-2, глюкагон, човешки GIP (1-42) и човешки GIP (3-42).

Аналитична надеждност на GIP:

*Обхват на измерване:* 1,6-100 pg/mL; Калибрация:

8 точки (0; 1,6; 3,1; 6,3; 12,5; 25, 50, 100 pg/mL);

*Чувствителност:* 1,24 pg/mL; Граница на откриване:

1,6 pg/mL;

*Невъзпроизводимост в серия* – CV от 4,2 до 5,1%;

*Обща невъзпроизводимост* – CV от 5,5 до 7,1%;

*Recovery:* от 95 до 103,5%;

*Специфичност:* Методът е специфичен – не се установява кръстосана реакция с човешки GIP (3-42), глюкагон, човешки GLP-1 и човешки GLP-2.

Статистическият анализ на резултатите е извършен с помощта на SPSS, версия 21.0, за Windows. Проведен е сравнителен анализ на клинични, антропометрични и биохимични показатели при изследваните групи пациенти. Резултатите са представени като средна аритметична ± стандартно отклонение (SD). За всички сравнения е избрано ниво на значимост  $P < 0,05$ . Проведено е логаритмуване на стойностите на GLP-1 и GIP поради тяхното неправилно разпределение, установено чрез теста на Kolmogorov-Smirnov.

### **Резултати**

Сравнителният анализ между клинично-антропометричните параметри и показателите на въглехидратната и липидна обмяна са представени в Таблица 1. Изследваните лица са съпоставими по възраст, телесна маса и ИТМ.

**Таблица 1.**

Клинико-антропометрични параметри и показатели на въглехигратна и липидна обмяна при изследваните групи пациенти.

Параметри Групи пациенти	Контроли (n=70)	Новодиагностицирани въглехигратни нарушения (n=51)
<b>ВЪЗРАСТ</b> (години)	30.38±5.51	32.44±9.30, P=0.071
<b>РЪСТ</b> (м)	1.68±0.12	1.69±0.10, P=0.683
<b>ТЕГЛО</b> (кг)	96.21±19.00	100.29±26.76, P=0.001
<b>ИТМ</b> (кг/м <sup>2</sup> )	31.00±2.66	33.10±8.03, <b>P=0.001</b>
<b>КЗ 0'</b> (mmol/L)	5.25±0.44	8.58±1.12, <b>P&lt;0.001</b>
<b>КЗ 60'</b> (mmol/L)	7.09±2.07	13.43±2.56, <b>P&lt;0.001</b>
<b>КЗ 120'</b> (mmol/L)	5.46±1.18	12.33±2.72, <b>P&lt;0.001</b>
<b>КЗ 180'</b> (mmol/L)	4.70±0.81	8.21±2.00, <b>P&lt;0.012</b>
<b>ОХ</b> (mmol/L)	4.71±0.91	5.67±1.59, <b>P=0.052</b>
<b>HDL -ХОЛ</b> (mmol/L)	1.59±0.22	1.12±0.32, <b>P=0.002</b>
<b>LDL -ХОЛ</b> (mmol/L)	2.90±0.82	3.47±0.69, P=0.064
<b>ТГ</b> (mmol/L)	0.66±0.20	2.33±2.03, <b>P=0.03</b>
<b>ИРИ 0'</b> (µIU/mL)	4.62±2.25	11.44±7.18, <b>P=0.003</b>
<b>ИРИ 60'</b> (µIU/mL)	43.29±16.95	78.72±49.81, <b>P=0.024</b>
<b>ИРИ 120'</b> (µIU/mL)	24.84±19.43	55.00±29.27, <b>P=0.010</b>
<b>НОМА-индекс</b>	1.20±0.55	3.53±2.84, <b>P=0.004</b>

Отчитат се, очаквано, значимо по-високи стойности на КЗ 0<sup>ва</sup>, 60<sup>ма</sup>, 120<sup>ма</sup> и 180<sup>ма</sup> минути, както и ИРИ 0<sup>ва</sup>, 60<sup>ма</sup>, 120<sup>ма</sup> минути при лицата с новодиагностицирани въглехигратни нарушения в сравнение с тези при контролите. Очаквано, стойностите на НОМА-IR са сигнификантно по-високи при пациентите с новодиагностицирани въглехигратни нарушения спрямо контролите.

По отношение на изследваните липидни показатели се установяват значимо по-високи серумни нива на ТГ и по-ниски такива на HDL-

Хол при участниците с новодиагностицирани въглехигратни нарушения, сравнени с тези при контролите. По-високите нива на ОХ при пациентите са с гранична сигнификантност по отношение тези при контролите (P=0,052).

Установява се известна тенденция за по-високи базални нива на GLP-1 при пациенти с новодиагностицирани въглехигратни нарушения (НПГ, НГТ и ЗД тип 2 ) спрямо контроли, но разликата не достига статистическа значимост (13,8±7,8 pmol/L спрямо 11,5±7,1 pmol/L, P=0,073) (Табл. 2, Фиг. 1).

**Таблица 2.**

Сравнителен анализ на нивата на GLP-1 (pmol/L) при пациенти с новодиагностицирани въглехигратни нарушения спрямо контроли.

Погрупа	N	Mean	SD	25 per	Median	75 per
Новодиагностицирани въглехигратни нарушения	51	13,8	7,8	7,2	11,8	20,2
Контроли	70	11,5	7,1	6,2	9,1	17,0

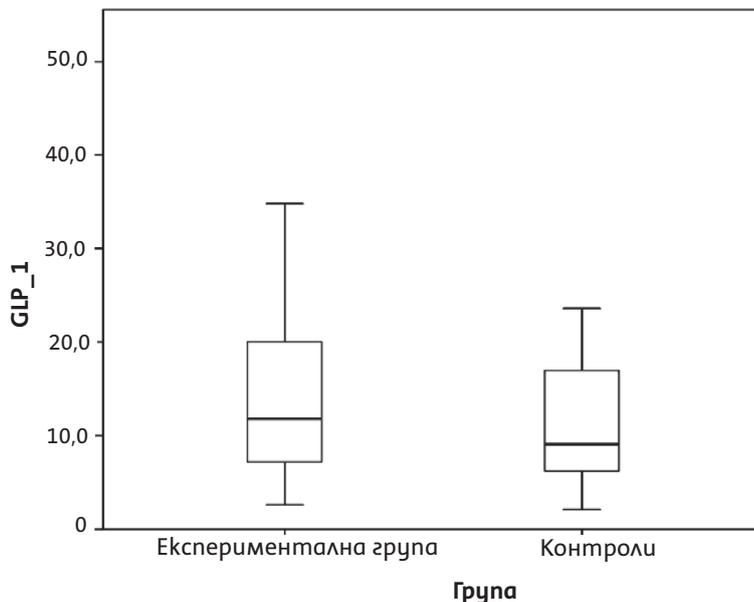
Погрупа	Приложен мест	p-value	Заклучение	N1	N2
Новодиагностицирани въглехигратни нарушения ←→ Контроли	Mann- Whitney U	0,073	<b>Не</b>	51	70

**Фигура 1.**

Базални нива на GLP-1 (pmol/L) при пациенти с новодиагностицирани въглехидратни нарушения и контроли.



Не се установяват разлики в базалните нива на GIP при пациентите с новодиагностицирани въглехидратни нарушения (НГГ, НГТ и ЗДm2) в сравнение с контролите, макар и с известна тенденция към по-високи при последните ( $29,1 \pm 25,3$  pg/mL спрямо  $31,3 \pm 25,8$  pg/mL,  $P=0,633$ ) (Табл. 3, Фиг. 2).

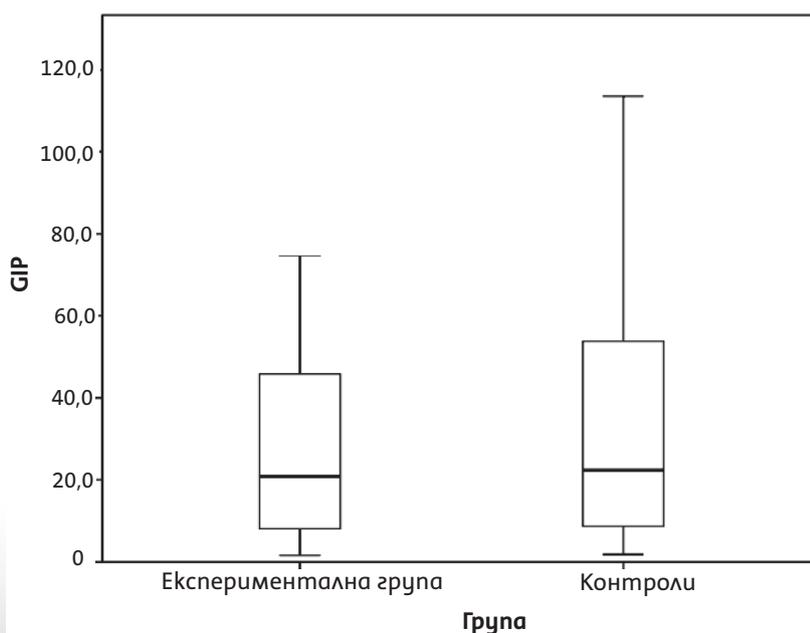


Погрупа	N	Mean	SD	25 per	Median	75 per
Новодиагностицирани въглехидратни нарушения	51	29,1	25,3	8,0	20,8	47,6
Контроли	70	31,3	25,8	8,7	22,3	54,7

**Таблица 3.**

Сравнителен анализ на нивата GIP (pg/mL) при пациенти с новодиагностицирани въглехидратни нарушения спрямо контроли.

Погрупа	Приложен тест	p-value	Заклучение	N1	N2
Новодиагностицирани въглехидратни нарушения <-> Контроли	Mann-Whitney U	0,633	Не	51	70



**Фигура 2.**

Базални нива на GIP (pg/mL) при пациенти с новодиагностицирани въглехидратни нарушения и контроли.



Поставихме си за цел да анализираме зависимостите на инкретините с кръвна захар и инсулин в хода на oГТТ при пациентите с новооткрити въглехидратни нарушения. Установените корелации са представени в Таблицы 4-9.

**Таблица 4.** Корелации на GLP-1 и GIP с глюкоза в хода на oГТТ при мъже.

Новооткрити въглехигратни нарушения – мъже				
Показатели	R - Корелационен коефициент на Пирсън - Браве		R2 - Коефициент на детерминация на Пирсън - Браве	
	GLP-1	GIP	GLP-1	GIP
Глюкоза 0 <sup>ва</sup> минута	-0,169	0,005	0,029	0,000
Глюкоза 60 <sup>та</sup> минута	<b>-0,285</b>	0,132	0,081	0,017
Глюкоза 120 <sup>та</sup> минута	-0,025	-0,148	0,001	0,022
Глюкоза 180 <sup>та</sup> минута	-0,076	-0,009	0,006	0,000

**Таблица 5.** Корелации на GLP-1 и GIP с глюкоза в хода на oГТТ при жени.

Новооткрити въглехигратни нарушения – жени				
Показатели	R - Корелационен коефициент на Пирсън - Браве		R2 - Коефициент на детерминация на Пирсън - Браве	
	GLP-1	GIP	GLP-1	GIP
Глюкоза 0 <sup>ва</sup> минута	-0,022	0,002	0,000	0,000
Глюкоза 60 <sup>та</sup> минута	0,068	-0,144	0,005	0,021
Глюкоза 120 <sup>та</sup> минута	0,130	<b>-0,230</b>	0,017	0,053
Глюкоза 180 <sup>та</sup> минута	0,102	<b>-0,311</b>	0,010	0,097

**Таблица 6.** Корелации на GLP-1 и GIP с ИРИ в хода на oГТТ при мъже.

Новооткрити въглехигратни нарушения – мъже				
Показатели	R - Корелационен коефициент на Пирсън - Браве		R2 - Коефициент на детерминация на Пирсън - Браве	
	GLP-1	GIP	GLP-1	GIP
Глюкоза 0 <sup>ва</sup> минута	-0,109	-0,067	0,012	0,004
Глюкоза 60 <sup>та</sup> минута	0,105	0,140	0,011	0,020
Глюкоза 120 <sup>та</sup> минута	<b>0,401</b>	0,056	0,161	0,003

## Обсъждане

Проучванията показват, че инкретиновата система играе роля в развитието на ЗДм2. Установеното намаляване на инкретиновия ефект при пациенти със ЗДм2 се дължи на няколко фактора, включващи нарушена секреция

на GLP-1, ускорен метаболизъм на GLP-1 и GIP и нарушена чувствителност към двата хормона (20). Докато концентрацията на GIP е нормална или дори леко повишена при пациенти със ЗДм2 (21) инсулиноотропните действия на GIP са сигнификантно намалени (22). Така, пациентите със

**Таблица 7.** Корелация на GLP-1 и GIP с ИРИ в хода на oГТТ при жени.

Новооткрити въглехигратни нарушения – жени				
Показатели	R - Корелационен коефициент на Пирсън - Браве		R2 - Коефициент на детерминация на Пирсън - Браве	
	GLP-1	GIP	GLP-1	GIP
Инсулин 0 <sup>-ва</sup> минута	<b>0,228</b>	0,259	0,052	0,067
Инсулин 60 <sup>-ма</sup> минута	0,144	-0,026	0,021	0,001
Инсулин 120 <sup>-ма</sup> минута	0,091	-0,177	0,008	0,031

**Таблица 8.** Корелации на GLP-1 и GIP с НОМА индекс при мъже.

Новооткрити въглехигратни нарушения – мъже				
Показатели	R - Корелационен коефициент на Пирсън - Браве		R2 - Коефициент на детерминация на Пирсън - Браве	
	GLP-1	GIP	GLP-1	GIP
НОМА	-0,113	-0,060	0,013	0,004

**Таблица 9.** Корелации на GLP-1 и GIP с НОМА индекс при жени.

Новооткрити въглехигратни нарушения – жени				
Показатели	R - Корелационен коефициент на Пирсън - Браве		R2 - Коефициент на детерминация на Пирсън - Браве	
	GLP-1	GIP	GLP-1	GIP
НОМА	<b>0,154</b>	<b>0,188</b>	0,024	0,036

ЗДм2 имат нарушена чувствителност към GIP с възможна „down“-регулация на GIP-рецептора или десензибилизация (23). За разлика от секрецията на GIP, тази на GLP-1 се открива намалена при пациенти със ЗДм2. Както при GIP и тук не е ясно дали този дефект е причина или следствие на заболяването. В проучване с игенетични близнаци дефект в GLP-1-секрецията се наблюдава само при едната сестра със ЗДм2, което предполага, че GLP-1-секреторните дефицити могат да бъдат вторични (24). Въпреки че има несъответствие между редица проучвания за това дали нивата на GLP-1 са нормални или снижени при пациенти със ЗДм2, няколко скорошни изследвания са показали само слабо снижаване на GLP-1 при последните. И докато фармакологични количества

GLP-1 са се оказали много ефективни за подобряване на инсулиновата секреция при ЗДм2, при сравними нива на циркулиращия пептид чувствителността на лицата със ЗДм2 към GLP-1 е значително намалена в сравнение с недиабетиците. Проучване сред пациенти със ЗДм2 в Япония показва липса на сигнификантна разлика в нивата на GLP-1 в сравнение с пациенти с нормален въглехигратен толеранс (25), подобно на нашите данни. Проучване в Дания показва, че намаленият инкретинов ефект не е първично събитие в развитието на ЗДм2, а следствие на диабетното състояние (26).

В нашето проучване изследваме пациенти с новодиагностицирани въглехигратни нарушения – НГГ, НГТ, НГГ+НГТ, ЗДм2 и съпоставими

по възраст, тегло и ИТМ клинично здрави лица с нормален глюкозен толеранс. Пациентите с въглехигратни нарушения не са приемали хипогликемизиращи медикаменти или други такива с влияние върху въглехигратния и липидния метаболизъм, така че отпада възможността за медикаментозно повлияване върху нивата на инкретините. От проведените сравнителни анализи не се установява сигнификантна разлика в базалните нива на GLP-1 и GIP при пациентите с новодиагностицирани въглехигратни нарушения (предиабет и ЗДм2) спрямо контролите, като има известни тенденции.

Elza Muscelli и сътр. провеждат орален глюкозотолерансен тест при 51 пациента – 24 с нормален въглехигратен толеранс, 17 с НГТ и 10 със ЗДм2 и изследват нивата на инкретиновите хормони – GLP-1 и GIP с оценка чувствителността на бета-клетъчната функция. Базалните нива на GLP-1 и GIP са подобни при пациентите с нарушен глюкозен толеранс и пациентите с нормален въглехигратен толеранс, което е в подкрепа на нашите данни. Установяват се понижени постпрандиални нива на GLP-1 при пациентите със ЗДм2 спрямо пациентите с нормален въглехигратен толеранс. Постпрандиалните нива на GIP при пациентите със ЗДм2 са значително по-високи спрямо пациентите с НГТ и пациентите с нормален въглехигратен толеранс (27).

Kristine Farch и сътр. изследват ролята на GLP-1 в развитието на затлъстяване и ЗДм2. В рамките на програмата ADDITION-PRO изследват глюкоза, инсулин и GLP-1 в хода на обременяване с глюкоза при 774 пациента с нормален глюкозен толеранс, 523 пациента с предиабет и 163 с новооткрит ЗДм2. Базалните нива на GLP-1 са сходни при пациентите с предиабет и с нормален въглехигратен толеранс, което установяваме и в нашето проучване. В сравнение с лицата с нормален глюкозен толеранс, жените с предиабет или ЗДм2 са имали 25% по-нисък GLP-1 отговор в хода на обременяването с глюкоза, а и мъжете, и жените с предиабет или ЗДм2 са имали 16-21% по-ниска концентрация на GLP-1 на 120-та минута, независимо от възрастта и наличието на затлъстяване. Лицата със затлъстяване и с наднормено тегло имат 20% намален GLP-1 отговор към орално глюкозно натоварване в сравнение с лицата с нормално тегло, независимо от глюкозния толеранс. По-изразения отговор на GLP-1 е асоцииран с по-добра инсулинова чувствителност и бета-клетъчна функция и с по-ниска степен на затлъстяване. Данните от ADDITION-PRO показват, че намаляването на GLP-1 отговора към перорална глюкоза се наблюдава преди развитието на ЗДм2 и затлъстяване, което може

да влезе в съображение в стратегиите за ранна профилактика на захарния диабет (28).

Интересни и подлежащи на допълнително уточняване са намерените разлики по пол. При жените с новооткрити въглехигратни нарушения, за разлика от мъжете, базалните GLP-1 и GIP корелират положително с базалния инсулин и НОМА-индекса, а само GIP корелира отрицателно със стимулираната кръвна захар на 2<sup>ра</sup> и 3<sup>та</sup> час. При мъжете с новооткрити въглехигратни нарушения се наблюдава отрицателна корелация на GLP-1 със стимулираната кръвна захар на 1<sup>ва</sup> час и положителна – със стимулирания инсулин на 2<sup>ра</sup> час в хода на оГТТ. Тези данни могат да се тълкуват в подкрепа на известния благоприятен глюкозо-зависим стимулиращ ефект на инкретините върху функцията на  $\beta$ -клетките, но се нуждаят от допълнително уточняване.

При новооткрити въглехигратни нарушения взаимовръзките между двата инкретина и показателите на липидната обмяна са твърде разнородни, особено при отчитане на фактора пол, и не могат да генерират категорични изводи, затова не са отразени в настоящата статия.

Ограниченията на настоящото проучване са относително малкият брой изследвани лица с въглехигратни нарушения, особено при разпределянето им в подгрупи, хетерогенността на подгрупите с голям размах на стандартното отклонение. Освен това, са изследвани само препрандиалните нива на инкретините в базални условия, което не дават достатъчно информация за изясняване взаимовръзките на тези чревни хормони с метаболитните нарушения при захарен диабет и предиабетни състояния. Изследването на постпрандиални и/или в хода на оГТТ нива на GIP и GLP-1 би допринесло за по-нататъшното им прецизиране.

*В заключение, в нашето проучване не се откриват сигнификантни разлики в базалните нива на инкретиновите хормони GLP-1 и GIP при пациенти с новодиагностицирани въглехигратни нарушения – предиабет и ЗДм2 спрямо клинично здрави контроли с нормален въглехигратен толеранс. Дизайнът на проучването и обемът на изследваната извадка с посочените лимитиращи фактори не предполагат категорични изводи, но данните не подкрепят използването на базалните препрандиални нива на GIP и GLP-1 като надеждни биомаркери за ранни въглехигратни нарушения, независимо от доказаното им участие в патогенетичните механизми на хипергликемията при захарен диабет.*

# Serum Levels of Incretin Hormones in Patients with Newly Diagnosed Disorders of Carbohydrate Metabolism

Stanchev, Pavel E.<sup>1</sup>, Orbetzova, Maria M.<sup>1</sup>, Terzieva, Dora D.<sup>2</sup>, Davcheva, Delyana M.<sup>2</sup>, Iliev, Dimitar A.<sup>1</sup>, Petrov, Sava V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases; „Sv. Georgy“ University Hospital, Medical Faculty;

<sup>2</sup> Central Clinical Laboratory, „Sv. Georgy“ University Hospital, Pharmaceutical Faculty, Medical University of Plovdiv

## Address for correspondence:

Dr Pavel Stanchev,  
Clinic of Endocrinology and metabolic diseases, „Sv. Georgy“  
University Hospital, Medical University of Plovdiv,  
4000 Plovdiv, 15A Vasil Aprilov Blvd  
e-mail: dr.p.stanchev@abv.bg

Submitted: 28. 05. 2020

Revised: 27. 06. 2020

Accepted: 20. 07. 2020

## Abstract

Diabetes mellitus type 2 (T2DM) is a metabolic disease characterized by hyperglycemia, resulting from defects in insulin secretion, insulin action or both. It is characterized by a complex pathogenesis in which several factors take part. During the last few years the role of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP), secreted from the intestinal tissue in response to physiological glucose absorption, has been discussed.

**Aim of the study:** To conduct a comparative analysis of the basal serum levels of incretin hormones GLP-1 and GIP between patients with newly diagnosed disorders of carbohydrate metabolism – impaired fasting glucose (IFG), impaired glucose tolerance (IGT) and T2DM and clinically healthy individuals in addition to evaluating the importance of the incretin hormones in the early stages of carbohydrate disorders.

**Materials and methods:** The present study included 39 patients with prediabetic states (IFG-18 patients, IGT-12 patients and IFG+IGT-9 patients), 12 patients with newly diagnosed T2DM and 70 clinically healthy individuals forming the control group. The following clinical and laboratory tests carried out on all participants – body weight, height, oral glucose tolerance test (OGTT) measuring the blood glucose at 0, 60, 120, 180 min. and immunoreactive insulin (IRI) at 0, 60, 120 min., total cholesterol (TC), HDL-cholesterol (HDL-C), triglycerides (TG), transaminases AST and ALT, basal serum levels of GLP-1 and GIP. Body Mass Index (BMI)=weight (kg)/height (m)<sup>2</sup> was calculated. The values of LDL-cholesterol (LDL-C) were also calculated using the Friedewald formula  $LDL-C = \{TC - (HDL-C + TG/2,2)\}$ .

**Results:** The present data showed a tendency for higher basal serum GLP-1 levels in patients with newly diagnosed disorders of carbohydrate metabolism (IFG, IGT and T2DM) compared to those in the controls but the difference was not statistically significant ( $13,8 \pm 7,8$  pmol/L versus  $11,5 \pm 7,1$  pmol/L,  $P=0,073$ ). There were no differences in basal GIP levels in patients with newly diagnosed carbohydrate disturbances (IFG, IGT and T2DM) compared to controls ( $29,1 \pm 25,3$  pg/mL versus  $31,3 \pm 25,8$  pg/mL,  $P = 0,633$ ).

**Conclusion:** The basal serum levels of incretin hormones GLP-1 and GIP are similar in patients with newly diagnosed prediabetic states and T2DM as compared to clinically healthy individuals and could not be used as biomarkers for upcoming early disturbances of carbohydrate metabolism.

**Key words:** glucagon-like peptide-1 (GLP-1), glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP), prediabetic states, diabetes mellitus type 2

## Introduction

The incretin concept was developed as a result of the discovery that oral intake of nutrients, especially carbohydrates, leads to the release of insulinotropic hormones from the cells of the small intestine, which enhance insulin secretion as a result of postprandial plasma glucose elevation (1). The enteroinsular system was first described in the 1960s after experiments demonstrated that stimulated insulin secretion was more pronounced after oral administration than after intravenous glucose administration (2). These differences in insulin secretion are called „the incretin effect“, and the gastrointestinal hormones that cause a stronger insulin response after oral glucose administration – *incretins*. They are peptide hormones secreted in the gastrointestinal tract by entero-endocrine cells in response to food intake. Major but probably not the only incretin hormones include glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP), which are secreted respectively by intestinal endocrine L and K cells. They modulate pancreatic islet cell secretion as part of the „*enteroinsular axis*“ (3). The incretin effect is responsible for about 30-60% of the postprandial C-peptide response depending on the amount of glucose ingested. In patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM), the incretin effect was found to be significantly reduced (4). It is currently not entirely clear whether the incretin effect observed in patients with T2DM is a cause or consequence of the diabetic state (5, 6). Decreased circulating GLP-1 levels appear to be the primary cause of impaired ability of patients with T2DM to maintain effective postprandial insulin secretion, while the sensitivity of target tissues to the action of incretin hormones (where they are present) remains.

Prediabetes is an intermediate state of glucose metabolism that exists between normal glucose tolerance and diabetes. It includes impaired fasting glucose (IFG) and impaired glucose tolerance (IGT), or a combination of both (7, 8). IFG is diagnosed when fasting plasma glucose is between 6,1-6,9 mmol/L, and IGT is defined when during a glucose load with 75 g of glucose the blood glucose at 120<sup>th</sup> minute is 7,8-11,0 mmol/L. In addition, the American Diabetes Association proposes that glycated hemoglobin could be a criterion for diagnosis when it is between 5,7-6,4%. Approximately 471 million people worldwide (8% of the adult population) are expected to have prediabetes by 2035 (9). People with IGT have moderate to severe muscle insulin resistance and normal to slightly reduced hepatic insulin sensitivity. They are characterized by defects in the early (0-30 min.) and late phase (60-120 min.) of insulin secretion under glucose loading. Individuals with IFG have moderate hepatic insulin resistance with normal muscle insulin sensitivity and decreased basal and early phase insulin secretion (10).

Approximately 20-34% of individuals with IFG or

IGT progress to T2DM over 5-6 years, while those with combined IFG + IGT have a cumulative frequency of 38-65%, especially if they have low insulin secretion and severe insulin resistance (11, 12). The process of beta cell reduction and damage is responsible for the progression from normal carbohydrate tolerance to prediabetes and possibly T2DM.

Disorders of incretin hormone secretion/activity have been observed in individuals with prediabetes, although the data are inconsistent (13-19). However, most of these studies reported reduced GLP-1 levels, mainly in individuals with isolated IGT or a combination of IFG + IGT, and a significantly reduced early phase of GLP-1 response (14-18). Toft-Nielsen et al. demonstrate that during the progression from normal carbohydrate tolerance to IGT and possibly T2DM, there is a progressive decline in GLP-1 levels (19).

The *aim* of the present study was to perform a comparative analysis of basal serum levels of incretin hormones GLP-1 and GIP in patients with newly diagnosed disorders of carbohydrate metabolism – IFG, IGT and T2DM with those in clinically healthy individuals without carbohydrate disturbances in order to clarify the role of both incretins in the early stages of development of carbohydrate disorders.

## Materials and methods

The present study is a prospective, comparative, case-control type clinical trial covering a Bulgarian population of patients with newly diagnosed IFG, IGT, IFG + IGT, T2DM, as well as clinically healthy individuals without carbohydrate disorders, serving as a control group. It was held at the Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases at the University Hospital „Sv. Georgy“, Plovdiv and is part of the research project №R-2287 „Incretin effect in diabetes mellitus“, funded by MU, Plovdiv, Scientific contest „Start of doctoral programs“. The study fully meets the standards and criteria for science and ethics and is approved by the Scientific Ethics Committee of the Research Council at the Medical University of Plovdiv. The clinical examinations and laboratory tests of all participants were carried out after the prior signing of the „Informed Consent for Participation“.

The study comprised of 51 patients (33 women and 18 men) with prediabetic states (IFG – 18 patients, IGT – 12 patients, IFG+IGT – 9 patients), 12 patients with newly diagnosed T2DM and 70 (42 women and 28 men) clinically healthy controls. The following clinical and laboratory parameters were studied in all participants: body weight, height, blood glucose levels (GLU) and immunoreactive insulin (IRI) – basal and in the course of oral glucose tolerance test (oGTT), basal serum concentrations of GLP-1 and GIP, total cholesterol (TC), HDL-cholesterol (HDL-C), triglycerides (TG). The values of LDL-cholesterol (LDL-C) were calculated using the Friedewald formula  $LDL-C = \{TC - (HDL-C + TG/2,2)\}$ .

Body Mass Index (BMI) = weight (kg)/height (m)<sup>2</sup> and homeostasis model assessment as an index of insulin resistance (HOMA-IR) = (GLU<sup>0</sup> × IRI<sup>0</sup>)/22,5) were also calculated.

The venous blood samples for the laboratory tests were taken under standard conditions – early in the morning at 8:00 am, after a 12<sup>hour</sup> period of night fasting, after signing an informed consent by each participant. The venous blood samples for determination of the listed laboratory parameters were sent to the Central Clinical Laboratory at the University Hospital „Sv. Georgy“, Plovdiv.

Serum blood sugar levels were measured using a standard enzyme-colorimetric (GOD-POD) method with the following characteristics:

*dilution recovery* – up to 20 mmol/L *inter assay variation*, CV% from 2,40 to 2,94,

*intra assay variation*, CV% <1,2. Insulin was tested using a commercial kit for the quantitative determination of immunoreactive insulin on the basis of microparticle immunoenzyme analysis (MEIA) using the AxSYM system (ABBOTT, USA) with the following characteristics: *sensitivity*, 0,8 mIU/mL; *inter assay variation*, CV% <2,9; *intra assay variation*, CV% <5,3. TC concentrations were determined by ChOD, PAP; the TG concentrations by GPO, PAP, and those of HDL-C by MgSO<sub>4</sub>-dextran SO<sub>4</sub> precipitation (Schneiders Analyzers; Netherlands test; Delta Kone Autoanalyser). Serum levels of GIP and GLP-1 were measured using Human GIP Elisa (Active Form Assay Kit - IBL) and Human GLP-1 Elisa (Inactive Form Assay Kit - IBL). Analytical reliability of GLP-1:

*Measurement range*: 1,25-80 pmol/L;

*Calibration*: 8 points (0; 1,25; 2,5; 5; 10; 20, 40, 80 pmol/L); *Sensitivity*: 0,36 pmol/L;

*Detection limit* – 1,25 pmol/L;

*Non-reproducibility in series* – CV from 6,5 to 10,3%;

*Total non-reproducibility* – CV from 3,8 to 10,9%;

*Recovery*: from 95 to 103,5%; *Specificity*: The method is specific – no cross-reaction with human GLP-1 (active form), GLP-2, glucagon, human GIP (1-42) and human GIP (3-42) was detected.

Analytical reliability of GIP: *Measurement range*: 1,6-100 pg/mL;

*Calibration*: 8 points (0; 1,6; 3,1; 6,3; 12,5; 25, 50, 100 pg/mL); *Sensitivity*: 1,24 pg/mL;

*Detection limit*: 1,6 pg/mL; *Non-reproducibility in series*

– CV from 4,2 to 5,1%; *Total non-reproducibility* – CV from 5,5 to 7,1%; *Recovery*: from 95 to 103,5%;

*Specificity*: The method is specific – no cross-reaction with human GIP (3-42), glucagon, human GLP-1 and human GLP-2 has been detected.

The statistical analysis of the results was performed using SPSS, version 21.0, for Windows. A comparative analysis of clinical, anthropometric and biochemical parameters in the studied groups of patients was performed. The results are shown as arithmetic mean ± standard deviation (SD). The level of significance P<0,05 was chosen for all comparisons. Logarithmic transformation of the serum levels of GLP-1 and GIP was done due to their deviation from normal distribution, established with the Kolmogorov-Smirnov test.

**Table 1.**

Clinical-anthropometric parameters and carbohydrate and lipid metabolism parameters in the studied groups of patients.

Parameters Group of patients	Controls (n=70)	Newly diagnosed with carbohydrate disorders (n=51)
Age (years)	30,38±5,51	32,44±9,30, P=0,071
Height (m)	1,68±0,12	1,69±0,10, P=0,683
WEIGHT (kg)	96,21±19,00	100,29±26,76, P=0,001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	31,00±2,66	33,10±8,03, <b>P=0,001</b>
GLU 0' (mmol/l)	5,25±0,44	8,58±1,12, <b>P&lt;0,001</b>
GLU 60' (mmol/l)	7,09±2,07	13,43±2,56, <b>P&lt;0,001</b>
GLU 120' (mmol/l)	5,46±1,18	12,33±2,72, <b>P&lt;0,001</b>
GLU 180' (mmol/l)	4,70±0,81	8,21±2,00, <b>P&lt;0,012</b>
TC (mmol/l)	4,71±0,91	5,67±1,59, <b>P=0,052</b>
HDL -C (mmol/l)	1,59±0,22	1,12±0,32, <b>P=0,002</b>
LDL -C (mmol/l)	2,90±0,82	3,47±0,69, P=0,064
TG (mmol/l)	0,66±0,20	2,33±2,03, <b>P=0,03</b>
IRI 0' (μU/ml)	4,62±2,25	11,44±7,18, <b>P=0,003</b>
IRI 60' (μU/ml)	43,29±16,95	78,72±49,81, <b>P=0,024</b>
IRI 120' (μU/ml)	24,84±19,43	55,00±29,27, <b>P=0,010</b>
HOMA-index	1,20±0,55	3,53±2,84, <b>P=0,004</b>

## Results

The results of the comparative analysis between the clinical, anthropometric, carbohydrate and lipid metabolism parameters are shown in *Table 1*. The participants were comparable in age, body weight and BMI. As expected, significantly higher values of GLU 0', 60', 120' and 180', as well as IRI 0', 60', 120' were reported in individuals with newly diagnosed carbohydrate disorders compared to those in controls. Not surprisingly, HOMA-IR values were significantly higher in patients with newly diagnosed carbohydrate disorders compared to controls.

Regarding the studied lipid parameters, significantly higher serum levels of TG and lower levels of HDL-C were found in the participants with newly diagnosed carbohydrate disorders, compared to those in the controls. Higher TC levels in the patients were marginally significant compared to the controls ( $P=0,052$ ).

There was a certain tendency for higher basal levels of GLP-1 in patients with newly diagnosed carbohydrate disorders (IFG, IGT and T2DM) compared to controls, but the difference did not reach statistical significance ( $13,8\pm 7,8$  pmol/L compared to  $11,5\pm 7,1$  pmol/L,  $P=0,073$ ) (*Table 2, Fig. 1*).

**Table 2.**

Comparative analysis of GLP-1 levels (pmol/L) in patients with newly diagnosed carbohydrate disorders versus controls.

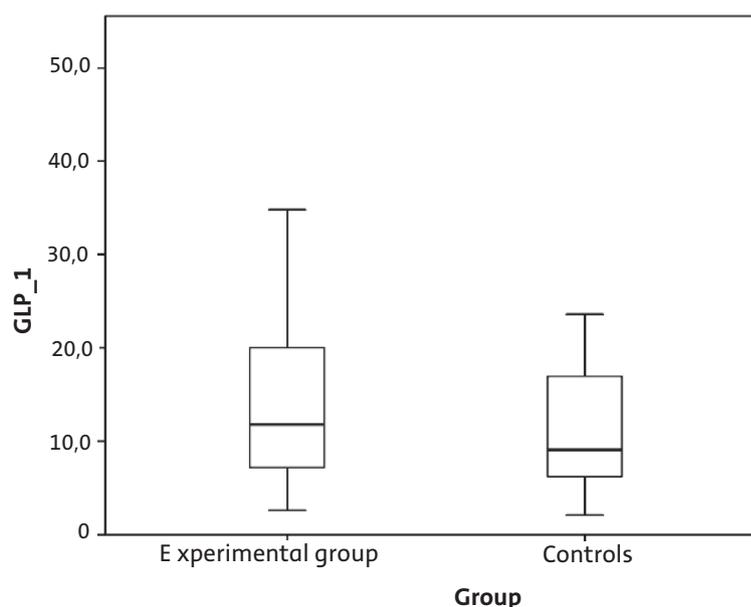
Subgroup	N	Mean	SD	25 per	Median	75 per
Newly diagnosed carbohydrate disorders	51	13,8	7,8	7,2	11,8	20,2
Controls	70	11,5	7,1	6,2	9,1	17,0

Subgroup	Test	p-value	Conclusion	N1	N2
Newly diagnosed carbohydrate disorders <-> Controls	Mann-Whitney U	0,073	No	51	70

**Figure 1.**

Basal GLP-1 levels (pmol/L) in patients with newly diagnosed carbohydrate disorders and controls.

There were no differences in basal GIP levels in patients with newly diagnosed carbohydrate disorders (IFG, IGT and type 2 diabetes) compared to controls, although with a tendency to be higher in the latter ( $29,1\pm 25,3$  pg/mL versus  $31,3\pm 25,8$  pg/mL,  $P=0,633$ ) (*Table 3, Fig. 2*).

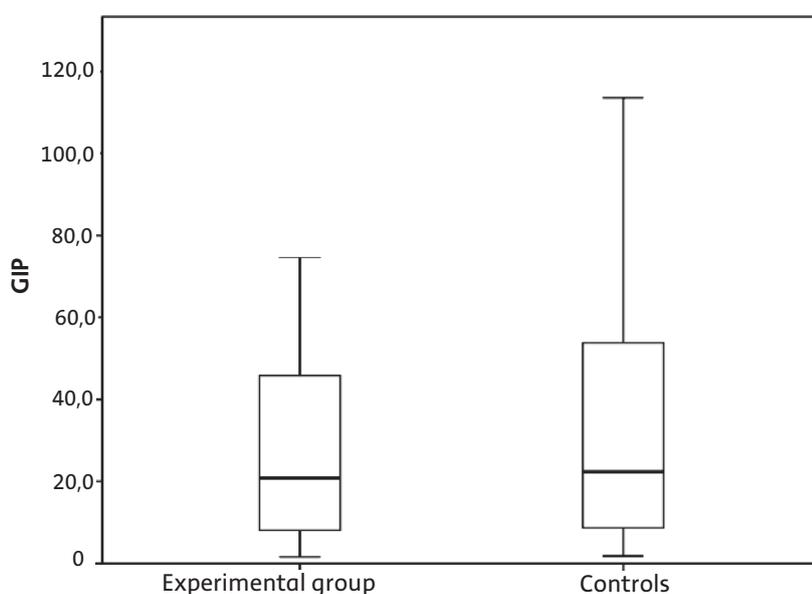


Subgroup	N	Mean	SD	25 per	Median	75 per
Newly diagnosed carbohydrate disorders	51	29,1	25,3	8,0	20,8	47,6
Controls	70	31,3	25,8	8,7	22,3	54,7

**Table 3.**

Comparative analysis of GIP levels (pg/mL) in patients with newly diagnosed carbohydrate disorders versus controls.

Subgroup	Test	p-value	Conclusion	N1	N2
Newly diagnosed carbohydrate disorders <-> Controls	Mann-Whitney U	0,633	<b>No</b>	51	70



**Figure 2.**

Basal GIP levels (pg/mL) in patients with newly diagnosed carbohydrate disorders and controls.

We aimed at analyzing the interrelationship of incretins with glucose and insulin during oGTT in patients with newly diagnosed carbohydrate disorders. The established correlations are presented in Tables 4-9:

**Table 4.** Correlation of GLP-1 and GIP with glucose in men.

Newly diagnosed carbohydrate disturbances – men				
Parameters	R – Pearson-Brave correlation coefficient		R2 – Pearson-Brave determination coefficient	
	GLP-1	GIP	GLP-1	GIP
GLU 0 min	-0,169	0,005	0,029	0,000
GLU 60 min	<b>-0,285</b>	0,132	0,081	0,017
GLU 120 min	-0,025	-0,148	0,001	0,022
GLU 180 min	-0,076	-0,009	0,006	0,000

Group

**Table 5.** Correlation of GLP-1 and GIP with glucose in women.

Newly diagnosed carbohydrate disturbances – women				
Parameters	R - Pearson-Brave correlation coefficient		R2 - Pearson-Brave determination coefficient	
	GLP-1	GIP	GLP-1	GIP
GLU 0 min	-0,022	0,002	0,000	0,000
GLU 60 min	0,068	-0,144	0,005	0,021
GLU 120 min	0,130	<b>-0,230</b>	0,017	0,053
GLU 180 min	0,102	<b>-0,311</b>	0,010	0,097

**Table 6.** Correlation of GLP-1 and GIP with immunoreactive insulin in men.

Newly diagnosed carbohydrate disorders – men				
Parameters	R - Pearson-Brave correlation coefficient		R2 - Pearson-Brave determination coefficient	
	GLP-1	GIP	GLP-1	GIP
Insulin 0 min	-0,109	-0,067	0,012	0,004
Insulin 60 min	0,105	0,140	0,011	0,020
Insulin 120 min	<b>0,401</b>	0,056	0,161	0,003

**Table 7.** Correlation of GLP-1 and GIP with immunoreactive insulin in women

Newly diagnosed carbohydrate disorders – women				
Parameters	R - Pearson-Brave correlation coefficient		R2 - Pearson-Brave determination coefficient	
	GLP-1	GIP	GLP-1	GIP
Insulin 0 min	<b>0,228</b>	0,259	0,052	0,067
Insulin 60 min	0,144	-0,026	0,021	0,001
Insulin 120 min	0,091	-0,177	0,008	0,031

**Table 8.** Correlation of GLP-1 and GIP with HOMA index in men.

Newly diagnosed carbohydrate disorders – men				
Parameters	R - Pearson-Brave correlation coefficient		R2 - Pearson-Brave determination coefficient	
	GLP-1	GIP	GLP-1	GIP
HOMA	-0,113	-0,060	0,013	0,004

**Table 9.** Correlation of GLP-1 and GIP with HOMA index in women.

Newly diagnosed carbohydrate disorders – women				
Parameters	R - Pearson-Brave correlation coefficient		R2 - Pearson-Brave determination coefficient	
	GLP-1	GIP	GLP-1	GIP
HOMA	<b>0,154</b>	<b>0,188</b>	0,024	0,036

**Discussion**

Studies have shown that the incretin system plays a significant role in the development of T2DM. The observed decrease in the so called „incretin effect“ in patients with T2DM is due to several factors, including impaired secretion of GLP-1, accelerated metabolism of GLP-1 and GIP, and impaired sensitivity to both hormones (20). While GIP concentrations were found normal or even slightly elevated in patients with T2DM (21), the insulinotropic effects of GIP were significantly reduced (22). Thus, patients with T2DM have impaired sensitivity to GIP with possible down-regulation of the GIP receptor or desensitization (23). In contrast to GIP secretion, GLP-1 secretion was found to be reduced in patients with T2DM. As with GIP, it is not clear whether this defect is a cause or a consequence of the disease. In a study on identical twins, a defect in GLP-1 secretion was observed in only one of the sisters with T2DM, suggesting that GLP-1 secretory deficits may be secondary (24).

Although there is a discrepancy between various studies on whether GLP-1 levels are normal or reduced in patients with T2DM, several recent ones have shown only a slight decrease in GLP-1 in T2DM. And, while pharmacological amounts of GLP-1 were very effective in improving insulin secretion in T2DM, at a comparable level of circulating peptide, the sensitivity of diabetic patients to GLP-1 is significantly reduced compared to non-diabetics. A study in Japan showed no significant difference in GLP-1 levels between patients with T2DM compared to patients with normal carbohydrate tolerance (25). A study in Denmark showed that the reduced incretin effect is not a primary event in the development of T2DM, but a consequence of the diabetic condition (26).

In our study, we examined patients with newly diagnosed disorders of carbohydrate metabolism – IFG, IGT, IFG+IGT, T2DM, in comparison with age-matched

clinically healthy individuals with normal glucose tolerance. Patients with carbohydrate disorders have not taken hypoglycemic or other drugs that could affect carbohydrate and lipid metabolism, so there is no possibility of drug effects on incretin levels. The comparative analysis did not show a significant difference in the basal levels of GLP-1 and GIP in patients with newly diagnosed carbohydrate disorders (prediabetes and T2DM) compared to the controls, although some tendencies were observed.

Elza Muscelli et al. (27) conducted an oral glucose tolerance test in 51 patients – 24 with normal carbohydrate tolerance, 17 with IGT and 10 with T2DM and examined the levels of incretin hormones – GLP-1 and GIP to assess the sensitivity of beta-cell function. Basal levels of GLP-1 and GIP were similar in patients with IGT and patients with normal carbohydrate tolerance, which supports our data. Decreased postprandial GLP-1 levels have been observed in patients with T2DM compared to patients with normal carbohydrate tolerance. Postprandial GIP levels in patients with T2DM were significantly higher than in patients with IGT and patients with normal carbohydrate tolerance (27).

Kristine Farch et al. (28) investigated the role of GLP-1 in the development of obesity and T2DM. The ADDITION-PRO program examined glucose, insulin, and GLP-1 during OGTT in 774 patients with normal glucose tolerance, 523 patients with prediabetes, and 163 with newly diagnosed T2DM. Basal GLP-1 levels were similar in patients with prediabetes and normal carbohydrate tolerance, which we also found in our study. Compared with individuals with normal glucose tolerance, women with prediabetes or T2DM had a 25% lower GLP-1 response during OGTT, also both men and women with prediabetes or T2DM had a 16-21% lower concentration of GLP-1 at 120 min, regardless of age and presence of obesity. Obese and overweight individuals have a 20% reduced GLP-1 response to oral glucose load compared to normal weight individuals, regardless of glucose

tolerance. The more pronounced response to GLP-1 is associated with better insulin sensitivity and beta-cell function and also with a lower stage of obesity. Data from ADDITION-PRO indicate that a reduction in the GLP-1 response to oral glucose is observed before the development of T2DM and obesity, which could be considered in strategies for early prevention of diabetes (28).

Interesting and also a subject of further clarification are the sex-related differences found in our study. In women with newly diagnosed carbohydrate disorders, in contrast to men, basal GLP-1 and GIP correlated positively with basal insulin and HOMA index, and only GIP correlated negatively with stimulated blood glucose at 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> hours. In men with newly diagnosed carbohydrate disorders there was a negative correlation of GLP-1 with stimulated blood glucose at 1-st hour and a positive correlation with stimulated insulin at 2<sup>nd</sup> hour during oGTT. These data can be interpreted to support the conducive glucose-dependent stimulating effect of incretins on  $\beta$ -cell function, but need further clarification.

In the patients with newly discovered carbohydrate disorders, the interrelationship between the two incretins and the lipid metabolism parameters were very diverse, especially when considering the gender factor, and cannot generate definite conclusions. So, the data are not commented on in this article.

The limitations of the present study are the relatively small number of subjects with newly diagnosed carbohydrate disorders, especially when divided into subgroups, and the heterogeneity of the subgroups with a large range of standard deviation. In addition, only preprandial levels of incretins in basal conditions have been studied, which do not provide sufficient information to clarify the association of these intestinal hormones with metabolic parameters in diabetes mellitus and prediabetic conditions. Examination of the levels of GIP and GLP-1 postprandially and/or in the course of oGTT would contribute to their further refinement.

## Conclusion

In our study, no significant differences were found in the basal levels of the incretin hormones GLP-1 and GIP in patients with newly diagnosed disorders of carbohydrate metabolism – prediabetes and T2DM – compared to clinically healthy controls with normal carbohydrate tolerance. The design of the study and the volume of the studied group with the indicated limiting factors do not suggest definite conclusions, but the data do not support the use of basal preprandial levels of GIP and GLP-1 as reliable biomarkers for detection of early carbohydrate disturbances, despite their proven role in the pathogenic mechanisms of hyperglycemia in diabetes mellitus.

## References

1. **Creutzfeldt W.** The incretin concept today. *Diabetologia* 1979; 16: 75-85.
2. **Erick H, Stimmler L, Hlad CJ Jr, Aray I.** Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1964; 24:1076-1082.
3. **Creutzfeldt M.** Candidate hormones of the gut. XV. Insulin-releasing factors of the gastrointestinal mucosa (Incretin). *Gastroenterology* 1974; 67: 748-750.
4. **Nauck MA, Homberger E, Siegel EG, Allen RC, Eaton RP, Ebert R, Creutzfeldt W.** Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 492-498.
5. **Knop F, Vilsbøll T, Højberg PV, Larsen S, Madsbad S, Volund A, et al.** Reduced incretin effect in type 2 diabetes: cause or consequence of the diabetic state? *Diabetes* 2007; 56: 1951-1959.
6. **Vaag AA, Holst JJ, Volund A, Beck-Nielsen H.** Gut incretin hormones in identical twins discordant for non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM)-evidence for decreased glucagon-like peptide 1 secretion during oral glucose ingestion in NIDDM twins. *Eur J Endocrinol* 1996; 135: 425-432.
7. **WHO Consultation.** Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Report № 99.2 Geneva: World Health Organization, 1999.* <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66040>.
8. **Gavin JR III, Alberti KGMM, Davidson MB, DeFronzo R A, Drash A, Gabbe SG, Genuth S, et al.** report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes care* 1997; 20: 1183-1197.
9. **Papaetis GS, Papakyriakou P, Papagioutou TN.** Central obesity, type 2 diabetes and insulin:exploring a pathway full of thorns. *Arch Med Sci* 2015; 11(3): 463-482.
10. **Abdul-Ghani MA, Tripathy D, DeFronzo RA.** Contributions of beta-cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Diabetes Care* 2006; 29: 1130-1139.
11. **Sherwin RS, Anderson RM, Buse JB, Chin MH, Eddy D, Fradkin J, et al.** Prevention or delay of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27 Suppl 1: S47-S54.
12. **Kahn SE.** The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. *Diabetologia* 2003; 46: 3-19.
13. **Smushkin G, Sathananthan A, Man CD, Zinsmeister AR, Camilleri M, Cobelli C, et al.** Defects in GLP-1 response to an oral challenge do not play a significant role in the pathogenesis of prediabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 589-598.
14. **Rask E, Olsson T, Söderberg S, Holst Jj Jj, Tura A, Pacini G, Ahrén B.** Insulin secretion and incretin hormones after oral glucose in non-obese subjects with impaired glucose tolerance.

*Metabolism* 2004; 53: 624–631.

15. **Fritsche A, Stefan N, Hardt E, Häring H, Stumvoll M.** Characterisation of beta-cell dysfunction of impaired glucose tolerance: evidence for impairment of incretin-induced insulin secretion. *Diabetologia* 2000; 43: 852–858.

16. **Zhang F, Tang X, Cao H, Lü Q, Li N, Liu Y, et al.** Impaired secretion of total glucagon-like peptide-1 in people with impaired fasting glucose combined impaired glucose tolerance. *Int J Med Sci* 2012; 9: 574–581.

17. **Muscelli E, Mari A, Natali A, Astiarraga BD, Camastra S, Frascerra S, et al.** Impact of incretin hormones on beta-cell function in subjects with normal or impaired glucose tolerance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 291: E1144–E1150.

18. **Tura A, Muscelli E, Gastaldelli A, Ferrannini E, Mari A.** Altered pattern of the incretin effect as assessed by modelling in individuals with glucose tolerance ranging from normal to diabetic. *Diabetologia* 2014; 57: 1199–1203.

19. **Toft-Nielsen MB, Damholt MB, Madsbad S, Hilsted LM, Hughes TE, Michelsen BK, Holst JJ.** Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3717–3723.

20. **Nauck MA, Stöckmann F, Ebert R, Creutzfeldt W.** Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1986; 29:46–52.

21. **Toft-Nielsen MB, Damholt MB, Madsbad S, Hilsted LM, Hughes TE, Michelsen BK, Holst JJ.** Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3717–3723.

22. **Nauck MA, Heimesaat MM, Orskov C, Holst JJ, Ebert R, Creutzfeldt W.** Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 [7-36 amide] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1993; 91: 301–307.

23. **Lynn FC, Thompson SA, Pospisilik JA, Ehses JA, Hinke SA, Pamir N, et al.** A novel pathway for regulation of glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) receptor expression in beta cells. *FASEB J* 2003; 17(1): 91–93.

24. **Vaag AA, Holst JJ, Volund A, Beck-Nielsen HB.** Gut incretin hormones in identical twins discordant for non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM)—evidence for decreased glucagon-like peptide-1 secretion during oral glucose ingestion in NIDDM twins. *Eur J Endocrinol* 1996; 135: 425–432.

25. **Lee S, Yabe D, Nohtomi K, Takada M, Morita R, Seino Y, Hirano T.** Intact glucagon-like peptide-1 levels are not decreased in Japanese patients with type 2 diabetes. *Endocr J* 2010; 57(2): 119–126.

26. **Knop FK, Vilsbøll T, Højberg PV, Larsen S, Madsbad S, Volund A, et al.** Reduced incretin effect in type 2 diabetes: cause or consequence of the diabetic state? *Diabetes* 2007; 56(8): 1951–1959.

27. **Muscelli E, Mari A, Casolaro A, Camastra S, Seghieri G, Gastaldelli A, et al.** Separate Impact of Obesity and Glucose Tolerance on the Incretin Effect in Normal Subjects and Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes* 2008; 57:1340–1348.

28. **Farch K, Torekov SS, Vistisen D, Johansen NB, Witte DR, Jonsson A, et al.** Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Response to Oral Glucose is Reduced in Prediabetes, Screen-detected Type 2 Diabetes and Obesity, and Influenced by Sex: The ADDITION-PRO Study. *Diabetes* 2015; 64(7): 2513–2525.

# 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

## Уринна йодна концентрация, ТРОАб, тиреоидни хормони при бременни българки – резултати от скринингово проучване

Борисова, Анна-Мария И.<sup>1,2</sup>, Иванова, Людмила Б.<sup>2</sup>, Трифонова, Бояна Ц.<sup>1,2</sup>, Даковска, Лилия Н.<sup>1</sup>, Михайлова, Евгения Н.<sup>1</sup>, Вуков, Мирчо И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, Университетска болница „Софиямед“;

<sup>2</sup>Медицински факултет, Софийски Университет „Свети Климент Охридски“, София, България

### Адрес за кореспонденция:

Проф. Анна-Мария Борисова, гмн  
Университетска Болница „Софиямед“,  
МФ, Софийски университет „Св. Климент Охридски“  
Ул. „Димитър Моллов“ 10; София-1750,  
e-mail: anmarbor@abv.bg

Постъпване: 13. 07. 2020

Ревизиране: 17. 08. 2020

Приемане: 18. 08. 2020

### Резюме

Физиологично по време на бременност нараства нуждата от тиреоидни хормони (ТХ). Това се постига чрез стимулация на щитовидната жлеза в ранната бременност от човешкия хорионгонадотропин (hCG) с последващо повишение в нивото на серумния свободен тироксин (FT<sub>4</sub>), но при условие, че има достатъчно йод за синтез на хормони.

**Целта** е да се проучи в българска популация от бременни жени реалното ниво на концентрацията йодид в урината, тиреопероксидазните антитела (ТРОАб) и тиреоидните хормони.

**Материал:** Изследвани са 547 бременни жени, средна възраст 30±5 г. Проучването е срезово, мултицентрово, популационно-базирано в 10 региона на България (общо 84 селища) – известни в миналото с йоден дефицит и групи с йодна достатъчност.

**Методи:** Взета е сутрешна проба прясна урина за определяне уринната йодна концентрация (UIC) чрез маспектрометрия с индуктивно свързана плазма (ICP-MS). В серум количествено са изследвани тиреостимулиращ хормон (TSH), FT<sub>4</sub>, ТРОАб на анализатор Cobas e601 с ECLIA метод. При статистическия анализ е използван стандартен пакет SPSS 13.0 за Windows.

**Резултати:** Средното ниво на уринната йодна концентрация за цялата група бременни жени (n=547) е 181,60±93,97 µg/L, медианата – 170 µg/L (95% CI: 161-177). Средното ниво на TSH е 2,77±1,83 µIU/mL, а на FT<sub>4</sub> е 11,03±1,93 ng/L. Бременните жени с ТРОАб (+) са 10,1%. ТРОАб (+) бременните жени значимо по-често са с хипоехогенна структура на щитовидната жлеза при ехографския преглед в сравнение с ТРОАб (-) бременните – 36% (27/75) срещу 5,9% (28/472), p<0,001.

**Заключение:** При скринингови популационни изследвания е необходимо първо да се изясни нивото на уринната йодна концентрация и едва при доказана нормална медиана на показателя, може се прави коректна оценка на тиреоидната функция в същата популация. При ниска или висока медиана на уринната йодна концентрация не може да се направи коректна оценка на тиреоидната функция в изследваната популация. Изследването на индивидуалната уринна йодна концентрация е немеродавно и във всички съвременни препоръки е отречено. Уринната йодна концентрация се определя само популационно. Допълнителен фактор, оказващ влияние върху тиреоидната функция, се явява наличието на ТРОАб (+).

**Ключови думи:** бременни жени, уринна йодна концентрация, ТРОАб, TSH, FT<sub>4</sub>

## Въведение

Физиологично по време на бременност нараства нуждата от тиреоидни хормони (ТХ). Това се постига чрез стимулация на щитовидната жлеза от бързо нарастващия в ранната бременност хормон човешки хорионгонадотропин (hCG). Той се свързва с рецептора на тиреостимулиращия хормон (TSH) и тази ранна и бърза стимулация води до повишение в нивото на серумния свободен тироксин (FT<sub>4</sub>) с последващ спад в нивото на TSH (под нивото му преди бременността) (1, 2). През този период на повишено производството на майчини тиреоидни хормони е необходим повече йод, който е субстратът за синтез на тиреоидни хормони.

Оказва се, че бременните жени с положителни тиреопероксидазни антитела [ТРОAb (+)] имат нарушен отговор на стимулация на щитовидната жлеза от hCG (3). Именно ТРОAb (+) бременни жени с нисък отговор на щитовидната жлеза към стимулация от hCG имат по-висок риск от преждевременно раждане. В същото време се установява, че и подгрупа жени с ТРОAb (-) също могат да имат нарушен отговор към hCG, но често при тях са налице повишени тиреоглобулинови антитела – ТgAb (+). Тези антитела се срещат в 25% при лицата с тиреоиден аутоимунитет (4). Всичко това подсказва, че изследването на тиреоидните антитела, а още по-добре и на hCG, би било полезно в комплексната оценка на рисковете по време на бременност (2, 5).

Най-значителното намаление в нивото на TSH се наблюдава през първия триместър, а през втория и третия триместър нивото му нараства без да достига нивото при небременни жени (6, 7). С настъпването на бременност нивото на циркулиращия тироксин-свързващ глобулин (ТВG) и тоталния Т4 (ТТ<sub>4</sub>) нарастват до 7<sup>-ма</sup> гестационна седмица (г.с.), достигат пик към 16<sup>-та</sup> г.с. и остават високи до раждането (8). В повечето лаборатории се използват автоматизирани имуноанализи за определяне на FT<sub>4</sub>, което е комплицирано от повишения ТВG и в същото време от намалени концентрации на албумина (9). В Препоръките на АТА'2017 се препоръчва да се изработят популационни референтни граници по триместри за TSH и за FT<sub>4</sub> (10).

Целта на проучването е в българска популация на бременни жени от различни региони на България (с предшестваш в миналото йоден дефицит и други с йодна достатъчност) да се дефинират основните параметри, отговорни за работата на тиреоидеята – уринна йодна концентрация, ТРОAb, тиреоидни хормони.

## Дизайн на проучването

Проведено е срезово многоцентрово популационно базирано проучване от 25 септември до 6 ноември 2019 г. в 10 региона на България (София, Софийска област – Пиргон, Самоков; Смолян; Гоце Делчев; Габрово; Троян-Априлци; Бургас; Стара Загора; Плевен), като са включени малки градове и села от всеки регион или общо 84 селища. Подбрани са региони с известен в миналото йоден дефицит – София и областта, Смолян, Гоце Делчев, Габрово, Троян, както и региони с йодна достатъчност – Бургас, Стара Загора, Плевен и областите им. Проучването е проведено с подкрепата на 104 ендокринолога и гинеколога от посочените региони. От диспансерната листа на регистрирани бременни жени при посочените специалисти са поканени за участие 630 бременни, като са се отзовали 86,8% от тях (n=547).

## Материал

Изследвани са 547 бременни жени, средна възраст 30±5 г., медиана 30 г. (18-47 г.) – 40% (28-32 г.), 23,4% (33-37 г.), 21% (23-27 г.), 8,4% (38-42 г.), 6% (18-22 г.) и 1,1% (43-47 г.). Според триместъра бременните жени са разпределени както следва: първи – 110 (20,10%), втори – 276 (50,45%) и трети – 161 (29,43%).

Бременните жени са приети в Скрининга на случаен принцип без предварителен подбор, като 458/547 (83,7%) от тях са приемали медикаменти. Най-често това са магнезий, фолиева киселина и желязо (58%), докато останалите препарати са давани на отделни бременни с цел запазване на бременността и довеждането ѝ до успешен завършек – спазмолитици, прогестини, антикоагуланти. При 77 (14,1%) от бременните е установена субституция с Левотироксин или тиреостатик за известно преди бременността тиреоидно заболяване. Всички участнички са от кавказката раса, без данни за чернодробни, бъбречни заболявания или данни за малабсорбция.

Всички участнички са подписали информирано съгласие, потвърдено от локалната Комисия по Етика в Университетска болница „Софиямед“, Софийски университет „Свети Климент Охридски“, като то е подготвено в съгласие с етичните стандарти според декларацията от Хелзинки-1964 г. и по-късните ѝ допълнения (11). Всяка бременна жена е попълнила лично въпросник с помощта на специално определено медицинско лице от екипа „лице в лице“ с цел коректно събиране на данни относно история на бременността, прием на комбинирани витамини с минерали,

витамин D, други медикаменти по вид и дози, различни тиреоидни или други заболявания. По данни от Въпросника се изясни, че при 245 (44,8%) се касае за първа бременност, при 216 (39,5%) – за втора, при 57 (10,4%) – за трета и за поредна 4<sup>-та</sup>, 5<sup>-та</sup> или 6<sup>-та</sup> бременност – 3,5%, 1,6% и 0,2%.

## Методу

След попълване на личните данни във Въпросника, са измерени ръст и тегло, като е вписано и теглото преди бременността. Индексът на телесна маса (ИТМ) в kg/m<sup>2</sup> е изчислен, както настоящ по време на скрининга, така и този преди настъпване на бременността.

Пълноценното изследване на функцията на щитовидната жлеза изисква изясняване на уринната йодна концентрация в популацията, което ще даде сигурност на получените данни и правилната им интерпретация. Всички съвременни препоръки отричат индивидуалното изследване на уринната йодна концентрация като случайно и немеродавно. Основните индикатори, които определят йодния дефицит са: уринната йодна концентрация, нивото на TSH, обема на щитовидната жлеза. Най-важният индикатор е уринната йодна концентрация, което отразява приема на йод с храната (90% се екскретира пасивно в урината в зависимост от оценения размер на гломерулна филтрация, eGFR) (12). Така, уринната йодна концентрация (urinary iodine concentration, UIC) представя баланса между диетичен прием, йодна екстракция, общото генно на тиреоидни хормони и eGFR.

## Алгоритъм на скрининга:

1. *Определяне на гушавостта сред изследваните бременни жени* – Освен палпация на шийната област за определяне размера на щитовидната жлеза е проведено и ехографско изследване с апарат Digital Color Doppler Diagnostic Scanner, C5 Ex (Shenzhen Landwind Medical Industry, China). По стандартна формула е изчислен обемът на щитовидната жлеза в mL (13), която е прилагана в анализите на Zimmermann MB и сътр. до момента (14).

2. *Лабораторният анализ на всички кръвни проби е проведен в една централна лаборатория в деня на вземане на кръвната проба сутрин на гладно.* В серум са изследвани количествено на анализатор Cobas e601: TSH с ECLIA метод тип сандвич (референтни граници 0,27-4,2 mIU/L); FT<sub>4</sub> с компетитивен ECLIA метод (референтни граници 9,3-17,0 ng/L), както и ТРОАв с компетитивен

ECLIA метод (референтни граници <34 IU/mL).

3. *Определяне на уринната йодна концентрация.* Всяка бременна жена е дала порция сутрешна средна струя прясна урина ~20 mL в чиста пластмасова чаша за определяне на йодната концентрация. Пробите веднага са транспортирани на стайна температура в неутрални монокувети до Централна лаборатория (съгласно инструкциите, при транспорт на стайна температура за време пог 8 часа няма промяна в качеството на пробата). Всички аликвоти на уринни проби са замразени на -20° до анализа им. На следващия ден замразените проби са транспортирани в специални контейнери до акредитираната лаборатория Limbach laboratory в Heidelberg, Germany. Анализът е направен чрез акредитиран метод на мас-спектрометрия с индуктивно свързана плазма (ICP-MS) със следните характеристики: linearity in the range of 0–4000 µg/L, precision in the series at 304 mcg/l RSD 0,8%, inter-assay SNU=304 µg/L, 15 shifts, RSD 4,5%; accuracy percentage deviation from adjusted nominal value of the certified reference material Seronorm™ Trace Elements urine (SNU) (304 µg/L): 4,0% (data set = 4x12), recovery 104%. Резултатите са представени в µg/L.

**Статистическият анализ** е проведен със стандартен пакет SPSS 13.0 за Windows: дескриптивен анализ (mean, medians, standard deviation), корелационен анализ и анализ на вариациите (ANOVA, post-hoc test – с Bonferroni alpha correction), използвани са параметричен и непараметричен методи – Chi-Square Test, Fisher's Exact Test, Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk Tests, Levene's Test for Equality of Variances, Student's t-test, Kruskal-Wallis test и Mann-Whitney test. Всички количествени променливи са представени като средна със стандартно отклонение или процент, р-стойността пог 0,05 е приета като статистически сигнификантна.

## Резултати

### А) Изследване на уринната йодна концентрация

Средното ниво на уринната йодна концентрация (UIC) за цялата група от 537 бременни българки е 181,60±93,97 µg/L, а медианата на уринната йодна концентрация (mUIC) е 170 µg/L (95% CI: 161-177), което е представено в Таблица 1, включително 20<sup>-ми</sup> и 80<sup>-ми</sup> персентили (Табл. 1).

Бременните жени са разпределени в три основни групи (по брой и процент) според приетите критерии за ниво на уринната йодна концентрация (15) – ниско: 1-149 µg/L (221, 41,2%), нормално: 150-249 µg/L (211, 39,3%) и над-оптимално: 250-497 µg/L (105, 19,6%).

**Таблица 1.**

Обобщени данни за тUIC в изследваната популация от 537 бременни българки.

	Показател	Стойност
1	Брой изследвани	537
2	Медиана	170 µg/L
3	20 <sup>-ти</sup> перцентил	102 µg/L
4	80 <sup>-ти</sup> перцентил	248 µg/L
5	<100 µg/L	19,0%
6	<50 µg/L	4,28%
7	<20 µg/L	0,37%

медиана 2,51 (0,02-24,15), перцентили (2,5<sup>-ти</sup> – 0,36; 95<sup>-ти</sup> – 5,53; 97,5<sup>-ти</sup> – 6,29). Във *Фигура 1* се представя честотата на различните нива на TSH в групата от 537 бременни жени (*Фиг. 1*).

Средното ниво на FT<sub>4</sub> е 11,03±1,93 ng/L (перцентили 2,5<sup>-ти</sup> – 7,88; 95<sup>-ти</sup> – 14,54; 97,5<sup>-ти</sup> – 15,11), медиана 10,880 (перцентили 2,5<sup>-ти</sup> – 7,88; 95<sup>-ти</sup> – 14,54; 97,5<sup>-ти</sup> – 15,11).

Изследвани са нивото на TSH, както и обемът на щитовидната жлеза в групите с различна уринна йодна концентрация и резултатите са представени в Таблица 3 (*Табл. 3*).

Изследваните тиреоидни хормони (TSH, FT<sub>4</sub>) са разпределени по триместри и се установява значима разлика между нивата им (*Табл. 4*). В сравнение с първия триместър TSH значимо нараства през втория 2,62±2,81 mIU/L срещу 2,85±1,64 mIU/L

**Таблица 2.** Средна стойност и медиана на уринната йодна концентрация според триместра в изследваната популация бременни българки.

Триместър	Средна стойност (µg/L)	Брой	Стандартно отклонение	Медиана	Минимум	Максимум
Първи	185,28*	109	94,094	166,00	21	476
Втори	195,13**	269	97,682	185,00	11	482
Трети	156,97*/**	159	81,864	145,00	29	497
Общо	181,88	537	93,849	170,50	11	497

\**p*<0,012; \*\**p*<0,001

В Таблица 2 са показани UIC според триместра. Значимо по-ниско ниво на йод в урината има през третия триместър в сравнение с първия (*p* <0,012) и в сравнение с втория (*p* <0,001) (*Табл. 2*).

За цялата група от 537 изследвани бременни жени тUIC е 170 µg/L (95% CI: 161-177), което документира нормално и адекватно ниво на йодига - субстрат за синтез на тиреоидни хормони. Това се илюстрира с нормалното ниво на TSH общо за цялата група, както и при трите нива на UIC – намалена, нормална, над-оптимална. Допълнително измереният обем на щитовидната жлеза е също доказателство за нормалното ниво на йодига в страната ни. Обемът е нормален за цялата група и той е без съществена динамика при трите нива на тUIC.

### **Б) Изследване на тиреоидните хормони (TSH, FT<sub>4</sub>) и ТРОАб**

Средното ниво на TSH е 2,77±1.83 mIU/L (перцентили 2,5<sup>-ти</sup> – 0,36; 95<sup>-ти</sup> – 5,54; 97,5<sup>-ти</sup> – 6,41),

(*p*<0,004) и третия 2,62±2,81 mIU/L срещу 2,73±1,23 mIU/L (*p*<0,006), а FT<sub>4</sub> обратно – значимо спад в посочените триместри (*p*<0,001).

### **ТРОАб**

В настоящото проучване се установиха 55 бременни жени с позитивни ТРОАб (+) или честота 10,1%. Средното ниво е 137,68±118,77 IU/mL (перцентили 15<sup>-ти</sup> – 50,80; 30<sup>-ти</sup> – 66,14; 45<sup>-ти</sup> – 81,36; 60<sup>-ти</sup> – 132,96; 90<sup>-ти</sup> – 223,14), медиана 90,89.

Средното ниво на ТРОАб при еутиреоидните 350 бременни жени е 21,37±46,10 IU/mL, а при 144 хипотиреоидни бременни жени – 33,63±73,63 IU/mL. Резултатите от Mann-Whitney U test показват, че има статистически значимо различие между нивата на ТРОАб на еутиреоидните (среден ранг 238,18) и хипотиреоидните бременни жени (среден ранг 270,16), *p*<0,023.

При 55<sup>-те</sup> жени, които са ТРОАб (+), средното ниво на TSH е 3,18±2,37 mIU/L, медиана 2,78 mIU/L (минимум 0,01, максимум 15,05 mIU/L), а при 492<sup>-те</sup> жени, които са ТРОАб (-), средното ниво на TSH

**Таблица 3.**

Ниво на TSH и обем на щитовидната жлеза при трите нива на йодурия – ниско, нормално и над-оптимално.

Ниво на йодурия	Показател	TSH (mIU/mL)	Обем на щитовидната жлеза (mL)
<b>0-149 µg/L</b>	брой	221	221
	Средно	2,640	8,199
	Стандартно отклонение	1,434	2,572
	Медиана	2,460	7,810
	Минимум	0,05	1,43
	Максимум	9,890	21,63
<b>150-249 µg/L</b>	брой	211	211
	Средно	2,926	7,962
	Стандартно отклонение	2,327	2,367
	Медиана	2,495	7,700
	Минимум	0,02	0,26
	Максимум	24,150	20,14
<b>250-497 µg/L</b>	брой		105
	Средно	2,774	7,890
	Стандартно отклонение	1,330	2,139
	Медиана	2,605	7,790
	Минимум	0,32	3,49
	Максимум	7,220	18,38

е  $2,72 \pm 1,76$  mIU/L, медиана 2,49 mIU/L (минимум 0,01, максимум 24,15 mIU/L), NS.

При бременните жени с хипотиреоидизъм ТРОAb (+) са налице в 15.2% (22/144), докато при еутиреоидните - в 9.1% (32/350),  $p=0,05$  (Fisher's Exact Test).

От бременните жени в еутиреоидно състояние при 53 от тях това е постигнато с адекватно заместващо лечение, а останалите 297 са еутиреоидни без лечение. Оказва се, че 121 бременни са новооткрити в хипотиреоидно състояние и нелекувани. При сравнението на тези две групи нелекувани бременни с теста на Ман-Уитни (Mann-Whitney U test) се установява, че има статистически значимо различие между нивото на ТРОAb на еутиреоидните -  $15,11 \pm 24,83$  IU/

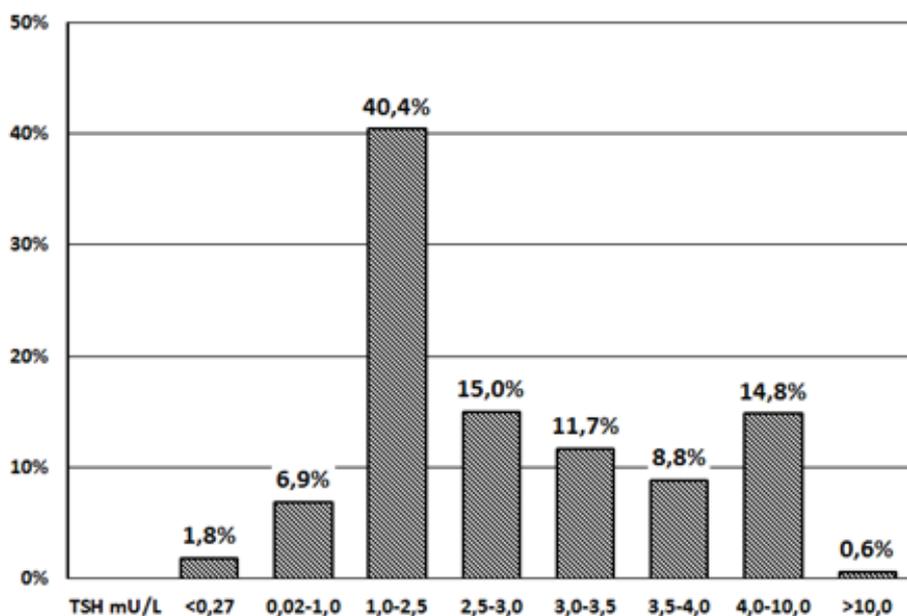
mL (среден ранг 198,80) срещу  $36,59 \pm 79,93$  IU/mL (среден ранг 234,25) при хипотиреоидните бременни (субклиничен и клиничен хипотиреоидизъм),  $p=0,006$ .

ТРОAb (+) бременните жени значимо по-често са с хипоехогенна структура на щитовидната жлеза при ехографския преглед в сравнение с ТРОAb (-) бременни жени - 36% (27/75) срещу 5,9% (28/472),  $p<0,001$ . Подобни са резултатите и при нехомогенна структура на щитовидната жлеза при двете групи бременни жени - 34,7% (41/118) при ТРОAb (+) срещу 3,3% (14/429) при ТРОAb (-),  $p<0,001$  (Mann-Whitney).

**Таблица 4.**

Динамика в нивата на TSH и FT<sub>4</sub> през трите триместъра на бременността.

Триместър		TSH (mIU/L)	FT <sub>4</sub> (ng/L)
<b>Първи</b>	Средно	2,62	12,72
	Брой	110	110
	Стандартно отклонение	2,81	1,87
	Медиана	2,14	12,75
	Минимум	0,01	
<b>Втори</b>	Средно	2,85	10,94
	Брой	276	276
	Стандартно отклонение	1,64	1,79
	Медиана	2,60	10,78
	Минимум	0,01	
<b>Трети</b>	Средно	2,73	10,03
	Брой	161	161
	Стандартно отклонение	1,23	1,34
	Медиана	2,63	9,99
	Минимум	0,36	
	Максимум	7,01	



**Фигура 1.**

Честота на различни нива на TSH в изследваната група от 537 бременни жени.

## Обсъждане

Международните тиреоидни препоръки съветват оценката на тиреоидната функция да се прави на базата на  $2,5^{\text{мIU/L}}$  и  $97,5^{\text{мIU/L}}$  перцентил на хормоните в популация с оптимален йоден прием (16). Това е причината анализът на основните тиреоидни параметри да започнем с представяне на йодния статус в популацията от бременни жени в нашата страна.

Счита се, че йодна достатъчност по време на бременност е налице при  $\text{mUIС}$  от 150–249  $\mu\text{g/L}$  (17-19). Както в повечето страни, така и в България, се препоръчва праг (cut-off) от 150  $\mu\text{g/L}$  за уринна йодна концентрация, като критерий за добра йодна суплементация (10, 20, 21). За цялата група от 537 изследвани бременни българки  $\text{mUIС}$  е 170  $\mu\text{g/L}$  (95% CI: 161-177), което документира нормално и адекватно ниво на йодиг в България. Установеното значимо по-ниско ниво на йод в урината през третия триместър на бременността в сравнение с първия ( $p < 0,012$ ) и с втория триместър ( $p < 0,001$ ) може да бъде свързано с развитието на феталната щитовидна жлеза и нарасналите с това нужди от йод за синтез на тиреоидни хормони, както от майката, така вече и от плода. Подобно снижение през третия триместър се отбелязва и в публикацията от 2003 г. на Brander L. и сътр. (22).

Допълнителният анализ не установява значима разлика в стойността на TSH, нито на обема на щитовидната жлеза при трите основни нива – ниска, нормална и над-оптимална уринна йодна концентрация. Подобна е констатацията на Shi X. и сътр. (2015 г.), които намират, че ниското ниво на уринната йодна концентрация няма ефект върху серумната концентрация на TSH или  $\text{FT}_4$  (23).

Тиреоидните хормони регулират много метаболитни процеси, които са важни за развитието на нормалната бременност. За цялата изследвана група може да се обобща, че средното ниво на TSH е нормално и то претърпява физиологичните си промени в трите триместра на бременността – нисък в първия и значимо по-висок през втория ( $p < 0,004$ ) респ. третия триместър ( $p < 0,006$ ), което е свързано с динамиката в нивото на hCG. Съвсем естествена е реципрочната динамика в нивото на  $\text{FT}_4$ . Както отбелязахме вече, в ранния период на бременността hCG нараства значително и стимулира рецептора на TSH, с което повишава нивото на  $\text{FT}_4$ , а намалява нивото на TSH (2). Оказва се, че ТРОАб (+) бременни жени имат нарушен отговор на стимулация от hCG (3). Установено е, че дори при ТРОАб (-) бременни

жени може също да се наблюдава нарушен отговор на hCG и в тези случаи се допуска, че това може да се дължи на положителни TgAb. Те се срещат в около 25% от случаите на тиреоиден аутоимунитет (4). В нашия материал се установява статистически значимо различие между нивата на ТРОАб на еутиреоидните (среден ранг 238,18) и хипотиреоидните бременни жени (среден ранг 270,16),  $p < 0,023$ . Намери се още, че при хипоехогенна и нехомогенна ехографска структура на щитовидната жлеза значимо по-често има повишени ТРОАб,  $p < 0,001$ . От друга страна, в групата от 55 бременни жени, които са ТРОАб (+) средното ниво на TSH не се различава значимо със средното ниво на TSH в групата от 492 бременни жени, които са ТРОАб (-). Трябва да се отбележи, че ние не сме изследвали нивото на TgAb. В друго наше проучване върху 1887 лица, 20-80 г., мъже и жени, с предварително неизвестно състояние на щитовидната жлеза, лицата бяха изследвани с цел да се потърси връзката между ТРОАб и тиреоидната функция респ. ехографска структура на щитовидна жлеза (24). Установи се, че ТРОАб (+) са налице при 23% от жените, а хипотиреоидизмът превалява при ТРОАб (+) лица с хипоехогенна нехомогенна структура на щитовидната жлеза (35% от двата пола).

## Заклучение

При скринингови популационни изследвания е необходимо първо да се изясни нивото на уринната йодна концентрация и едва при доказана нормална медиана на йодурията, може се прави коректна оценка на тиреоидната функция в същата популация. При ниска или висока медиана на уринната йодна концентрация не може да се направи коректна оценка на тиреоидната функция в изследваната популация. Изследването на индивидуалната уринна йодна концентрация е немеродавно и във всички съвременни препоръки е отречено. Уринната йодна концентрация се определя само популационно. Освен йода друг допълнителен фактор, който повлиява тиреоидната функция, се явява наличието на позитивен титър на ТРОАб.

# Urine Iodine Concentration, TPOAb, Thyroid Hormones in Pregnant Bulgarian women – Results of a Screening Study

Borissova, Anna-Maria I.<sup>1,2</sup>, Ivanova, Ludmila B.<sup>2</sup>, Trifonova, Boyana C.<sup>1,2</sup>, Dakovska, Lilia N.<sup>1</sup>, Mihailova, Eugenia N.<sup>1</sup>, Vukov, Mircho I.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Clinic of Endocrinology and metabolic diseases, University Hospital „Sofiamed“,

<sup>2</sup> Faculty of Medicine, Sofia University „Sv. Kliment Ohridski“, Sofia, Bulgaria

## Address for correspondence:

Prof. Anna-Maria Borissova, PhD, DMedSci  
University Hospital „Sofiamed“, Faculty of Medicine,  
Sofia University „Sv. Kliment Ohridski“  
10, Dimitar Mollov Str., Sofia – 1750  
e-mail:anmarbor@abv.bg

Submitted: 13. 07. 2020

Revised: 17. 08. 2020

Accepted: 18. 08. 2020

## Abstract

Physiologically, the need for thyroid hormones (TH) increases during pregnancy. This is achieved by stimulating the thyroid gland in early pregnancy with the hormone human chorionic gonadotropin (HCG) with a subsequent increase in serum free thyroxine (FT<sub>4</sub>) levels, only provided there is enough iodine for hormone synthesis.

**The aim** is to study in a Bulgarian population of pregnant women the real status of urinary iodine concentration, thyroperoxidase antibodies (TPOAb) and thyroid hormones.

**Material:** We studied 547 pregnant women, mean age 30±5 years. The study is cross-sectional, multicenter and population-based in 10 regions of Bulgaria (a total of 84 settlements).

**Methods:** A morning urine sample was taken to determine urinary iodine concentration (UIC) by the inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS) method. Serum was quantified on a Cobas e601 analyzer by the ECLIA method – thyroid-stimulating hormone (TSH), FT<sub>4</sub>, TPOAb. Standard SPSS 13.0 for Windows was used in the statistical analysis.

**Results:** The mean level of iodine in urine for the whole group of pregnant women (n=547) was 181,605±93,972 µg/L, median – 170 µg/L (95% CI: 161-177). The mean level of TSH was 2,77±1,83 mIU/L and of FT<sub>4</sub> was 11,030±1,930 ng/L. Pregnant women with TPOAb (+) were 10,1%. TPOAb (+) pregnant women were significantly more likely to have a hypoechoic thyroid structure on ultrasound compared to TPOAb (-) pregnant women – 36% (27/75) versus 5,9% (28/472), p<0,001.

**Conclusion:** In screening population studies, it is necessary to first clarify the level of urinary iodine concentration and only with a proven normal median urinary iodine concentration can a correct assessment of thyroid function in the same population be made. At low or high median urine iodine concentrations, a correct assessment of thyroid function in the study population cannot be made. Examination of individual urine iodine concentration is irrelevant and is denied in all current recommendations. Urine iodine concentration is determined only by population. An additional factor is the presence of TPOAb (+).

**Key words:** pregnant women, urinary iodine concentration, TPOAb, TSH, FT<sub>4</sub>

## Introduction

Physiologically, the need for thyroid hormones (TH) increases during pregnancy. This is achieved by stimulating the thyroid gland by the rapidly rising hormone human chorionic gonadotropin (hCG) in early pregnancy. It binds to the thyroid-stimulating hormone (TSH) receptor and this early and rapid stimulation leads to an increase in serum free thyroxine (FT<sub>4</sub>) levels with a subsequent decrease in TSH levels (below its pre-pregnancy level) (1, 2). During this period of increased production of maternal thyroid hormones more iodine is needed, which is a substrate for the synthesis of thyroid hormones.

Pregnant women with thyroxine peroxidase antibodies [TPOAb (+)] have been shown to have impaired hCG thyroid stimulation response (3). It is TPOAb (+) women with a low thyroid response to hCG stimulation who have a higher risk of preterm birth. At the same time, it was found that a subgroup of women with TPOAb (-) may also have an impaired response to hCG, but they often have elevated thyroglobulin antibody – TgAb (+). These antibodies are found in 25% of individuals with thyroid autoimmunity (4). All this suggests that the study of thyroid antibodies, and even better hCG, would be useful in a comprehensive assessment of the risks during pregnancy (2, 5).

The most significant decrease in TSH levels is observed in the first trimester, and in the second and third trimesters its level increases without reaching the level found in non-pregnant women (6, 7). With the onset of pregnancy, the levels of circulating thyroxine-binding globulin (TBG) and total T<sub>4</sub> (TT<sub>4</sub>) increase up to the 7<sup>th</sup> gestational week, reaching a peak by the 16<sup>th</sup> gestational week and remain high until birth (8). Most laboratories use automated immunoassays to determine FT<sub>4</sub>, which is complicated by elevated TBG and at the same time decreased albumin concentrations (9). The ATA'2017 Recommendations proposed the development of trimester population reference limits for TSH and FT<sub>4</sub> (10).

**The aim** of the study is to define the main parameters responsible for thyroid function – urinary iodine concentration, TPOAb and thyroid hormones in a Bulgarian population of pregnant women from different regions of the country (with previous iodine deficiency and others with iodine sufficiency).

## Study design

A cross-sectional multicenter population-based study was conducted from September 25 to November 6, 2019 in 10 regions of Bulgaria (Sofia and Sofia region – Samokov, Pirdop; Smolyan; Gotse Delchev;

Gabrovo; Troyan-Apriltsi; Burgas; Stara Zagora; Plevan), including small towns and villages from each region or a total of 84 settlements. Regions with a known iodine deficiency in the past were included, such as Sofia city, Sofia district, Smolyan, Gotse Delchev, Gabrovo, Troyan, as well as regions with iodine sufficiency – Burgas, Stara Zagora, Plevan and their districts. The study was conducted with the assistance of 104 endocrinologists and gynecologists from the selected areas. From their lists of registered pregnant women, a total of 630 women were invited to participate, 86,8% of them (n=547) responded.

## Material

We investigated 547 pregnant women, mean age 30±5 years, median 30 years (18-47 years) – 40% (28-32 y), 23,4% (33-37 y), 21% (23-27 y), 8,4% (38-42 y), 6% (18-22 y) and 1,1% (43-47 y). The allocation according to trimesters of pregnancy was: first trimester – 110 (20,1%), second trimester – 276 (50,4%), and third trimester – 161 (29,4%).

Pregnant women were admitted to the screening at random without pre-selection, as 458/547 (83,7%) of them took medication. The most common drugs were magnesium, folic acid and iron (58%), while the other drugs were given to individual pregnant women in order to preserve the pregnancy and bring it to a successful delivery – antispasmodics, progestin, and anticoagulants. Levothyroxine substitution was found in 77 (14,1%) pregnant women with a known thyroid disease. All participants were of Caucasian race, with no evidence of liver, kidney disease or evidence of malabsorption.

All participants signed an informed consent, confirmed by the local Ethics Commission at „Sofamed“ University Hospital, Sofia University „Sv. Kliment Ohridski“, and it was prepared in accordance with ethical standards according to the Helsinki-1964 Declaration and its later additions (11). Each pregnant woman filled in a Questionnaire personally with the assistance of a specially designated medical person from the „face to face“ team in order to correctly collect data on pregnancy history, intake of combined vitamins with minerals, vitamin D, other medications by type and dose, available thyroid or other diseases. According to the data from the Questionnaire, it was clarified that 245 (44,8%) were with the first pregnancy, 216 (39,5%) – with the second, (10,4%) – with the third and with the next 4<sup>th</sup>, 5<sup>th</sup> or 6<sup>th</sup> pregnancy – 3,5%, 1,6% and 0,2%, respectively.

## Methods

After completing the personal questionnaire, the actual weight and height were measured for each pregnant woman. The weight before the onset of pregnancy was also written in the Questionnaire. The body mass index (BMI-kg/m<sup>2</sup>) before pregnancy and the current one were calculated. A full study of thyroid function requires clarification of the iodine status in the population, which will give certainty to the data obtained and their correct interpretation. All modern recommendations deny the individual study of urinary iodine concentration as accidental and irrelevant. The main indicators that determine the iodine deficiency are: the concentration of urinary iodine, TSH level and thyroid size (volume). The first and most important is the amount of iodine in the urine, which reflects the intake of iodine with food (90% is excreted passively in the urine depending on estimated glomerular filtration rate, eGFR) (12). Thus, the concentration of iodine in urine (Urinary iodine concentration, UIC) in a sustained diet represents the balance between dietary intake, thyroid iodine extraction, total thyroid hormone depot and GFR.

### Screening algorithm:

1. *Determination of goiter among the examined pregnant women:* In addition to palpation of the cervical region to determine the size of the thyroid gland, an ultrasound examination was performed with a Digital Color Doppler Diagnostic Scanner, C5 Ex (Shenzhen Landwind Medical Industry, China). According to the standard formula, the volume of the thyroid gland in mL (13) was calculated and it was used in the analyzes of Zimmermann MB. et al. and in subsequent years to date (14).

2. *The laboratory analysis of all blood samples* was performed in a central laboratory on the day of taking the blood sample in the morning on an empty stomach. Serum was quantified on a Cobas e601: TSH with ECLIA sandwich method (reference range 0,27-4,2 mIU/L; FT<sub>4</sub> with a competitive ECLIA method (reference limits 9,3-17,0 ng/L) and TPOAb with a competitive ECLIA method (reference limits <34 IU/mL).

3. *Urinary iodine concentration is determined.* The pregnant women gave a single portion of morning fresh midstream urine ~20 ml using clean plastic cups to test iodine. The samples were immediately transported at room temperature in neutral monocuvets to the Central Laboratory (for transport shorter than 8 h, they were transported a room temperature, which does not influence their quality) and the aliquots of all urine samples were frozen at -20° until analysis.

The next day the frozen samples were transported in special containers to the accredited Limbach laboratory in Heidelberg, Germany. The analysis was performed using the accredited inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS) method with the following characteristics: linearity in the range of 0 – 4000 µg/l, precision in the series at 304 mcg/l RSD 0,8%, inter-assay SNU = 304 µg/l, 15 shifts, RSD 4,5%; accuracy percentage deviation from adjusted nominal value of the certified reference material Seronorm<sup>TM</sup> Trace Elements urine (SNU) (304 µg/l): 4,0% (data set = 4x12), recovery 104%. The results are presented in µg/L.

**The statistical analysis** was performed using standard SPSS 13.0 for Windows: descriptive statistics (mean, medians, standard deviation), correlation analysis and analysis of variance (ANOVA, post-hoc test - with Bonferroni alpha correction), using parametrical and non-parametrical methods, including - Chi-Square Test, Fisher's Exact Test, Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk Tests, Levene's Test for Equality of Variances, Student's t-test, Kruskal-Wallis test and Mann-Whitney test. All quantitative variables were presented as mean with standard deviation, median or percentage (unless specified otherwise), p values below 0,05 were accepted as statistically significant.

## Results

### A) Study of urine iodine concentration

The mean level of urine iodine concentration for the whole group of pregnant women (n=537) was 181,60±93,97 µg/L, and the median urinary iodine concentration (mUIC) was 170 µg/L (95% CI: 161-177), which is presented in Table 1, including the 20<sup>th</sup> and 80<sup>th</sup> percentiles (Table 1).

Pregnant women were divided into three main groups (by number and percentage) according to the accepted criteria for the level of UIC (15) - low: 1-149 µg/L (n=221, 41,2%), normal: 150-249 µg/L (n=211, 39,3%) and over-optimal: 250-497 µg/L (n=105, 19,6%).

Table 2 shows UIC by trimester. A significantly lower level of iodine in urine in the third trimester was found compared with the first (p<0,012) and the second trimester (p<0,001) (Table 2).

For the whole group of studied pregnant women (n=537) the median urinary iodine concentration (mUIC) was 170 µg/L (95% CI: 161-177), which documented a normal and adequate level of iodide, a substrate for the synthesis of thyroid hormones. This was illustrated by the normal TSH level for the whole group, as well as at the three levels of urinary iodine concentration - reduced, normal, over-optimal. The additionally measured volume of the thyroid gland was also

**Table 1.**

Summary mUIC data in the study population of 537 pregnant women.

	Parameter	Values
1	Number	537
2	Median	170 µg/L
3	20 <sup>th</sup> percentille	102 µg/L
4	80 <sup>th</sup> percentille	248 µg/L
5	<100 µg/L	19,0%
6	<50 µg/L	4,28%
7	<20 µg/L	0,37%

**Table 2.** Mean values and median of urinary iodine concentration by trimesters of pregnancy of the study population.

Trimester	Mean (µg/L)	Number	Standart Deviation	Median	Minimum	Maximum
First	185,28*	109	94,094	166,00	21	476
Second	195,13**	269	97,682	185,00	11	482
Third	156,97*/**	159	81,864	145,00	29	497
Total	181,88	537	93,849	170,50	11	497

\* $P < 0,012$ ; \*\* $p < 0,001$

proof of the normal level of iodide in our country. The volume was normal for the whole group, but it was without significant dynamics at the three levels of urinary iodine concentration.

### B) Examination of thyroid hormones (TSH, FT<sub>4</sub>) and TPOAb

The mean TSH level was  $2,77 \pm 1,83$  mIU/L (Percentiles 2,5<sup>th</sup> - 0,36; 95<sup>th</sup> - 5,54; 97,5<sup>th</sup> - 6,41), median 2,51 mIU/L (0,020-24,15), Percentiles (2,5<sup>th</sup> - 0,36; 95<sup>th</sup> - 5,53; 97,5<sup>th</sup> - 6,29). Figure 1 shows the frequency of different TSH levels in the group of 537 pregnant women (Fig. 1).

The mean level of FT<sub>4</sub> was  $11,030 \pm 1,930$  ng/L (Percentiles 2,5<sup>th</sup> - 7,88; 95<sup>th</sup> - 14,54; 97,5<sup>th</sup> - 15,11), median 10,880 (Percentiles 2,5<sup>th</sup> - 7,88; 95<sup>th</sup> - 14,54; 97,5<sup>th</sup> - 15,11).

The level of TSH as well as the volume of the thyroid gland in the groups with different urinary iodine concentration were examined and the results are presented in Table 3 (Table 3).

The examined thyroid hormones (TSH, FT<sub>4</sub>) were

distributed by trimesters and a significant difference was found between their levels (Table 4). Compared to the first trimester, TSH increased significantly in the second  $2,62 \pm 2,81$  mIU/L vs  $2,85 \pm 1,64$  mIU/L ( $p < 0,004$ ) and the third  $2,62 \pm 2,81$  mIU/L vs  $2,73 \pm 1,23$  mIU/L ( $p < 0,006$ ), while FT<sub>4</sub>, on the contrary, significantly decreased in the indicated trimesters ( $p < 0,001$ ).

### TPOAb

In the present study, 55 pregnant women were with positive TPOAb [TPOAb (+)] or a frequency of 10,1% was identified. The mean level was  $137,68 \pm 118,77$  IU/mL (Percentiles 15<sup>th</sup> - 50,80; 30<sup>th</sup> - 66,14; 45<sup>th</sup> - 81,36; 60<sup>th</sup> - 132,96; 90<sup>th</sup> - 223,14), median 90,89.

The mean level of TPOAb in euthyroid pregnant women ( $n=350$ ) was  $21,37 \pm 46,10$  IU/mL, and in hypothyroid ( $n=144$ ) -  $33,63 \pm 73,63$  IU/mL. The results of the Mann-Whitney U test showed that there was a statistically significant difference between the TPOAb levels of euthyroid (mean rank 238,18) and hypothyroid pregnant women (mean rank 270,16),  $p < 0,023$ .

In women ( $n=55$ ) who were TPOAb (+) the mean TSH level was  $3,18 \pm 2,37$  mIU/L, median 2,78 (minimum 0,01, maximum 15,05), and in women ( $n=492$ ) who were TPOAb (-) the mean level of TSH was  $2,72 \pm 1,76$  mIU/L, median 2,49 (minimum 0,01, maximum 24,15), NS.

In pregnant women with hypothyroidism TPOAb (+) were present in 15,2% ( $n=22/144$ ), while in euthyroid pregnant women - in 9,1% ( $n=32/350$ ),  $p=0,05$  (Fisher's Exact Test).

Of the euthyroid pregnancies, 53 had adequate replacement therapy, and the remaining 297 were euthyroid without treatment. It turned out that 121 pregnant women were newly diagnosed with hypothyroidism and untreated. When comparing these

**Table 3.**

TSH level and thyroid volume at the three levels of urinary iodine concentration – low, normal and over-optimal.

Level of urinary iodine concentration	Parameter (mIU/mL)	TSH (µIU/ml)	Volume of thyroid gland (mL)
<b>0-149 µg/L</b>			
Number		221	221
	Mean	2,640	8,199
	Standart deviation	1,434	2,572
	Median	2,460	7,810
	Minimum	0,05	1,43
	Maximum	9,890	21,63
<b>150-249 µg/L</b>			
Number		211	211
	Mean	2,926	7,962
	Standart deviation	2,327	2,367
	Median	2,495	7,700
	Minimum	0,02	0,26
	Maximum	24,150	20,14
<b>250-497 µg/L</b>			
Number			105
	Mean	2,774	7,890
	Standart deviation	1,330	2,139
	Median	2,605	7,790
	Minimum	0,32	3,49
	Maximum	7,220	18,38

two groups of untreated pregnant women with the Mann-Whitney U test, it was found that there was a statistically significant difference between the level of TPOAb (+) of euthyroid – 15,11±24,83 IU/mL (mean rank 198,80) against 36,59±79,93 IU/mL (mean rank 234,25) in hypothyroid pregnant women (subclinical and clinical), p=0,006.

TPOAb (+) pregnant women were significantly more often with hypoechoic structure of the thyroid gland on ultrasound examination compared to TPOAb (-) pregnant women – 36% (27/75) vs 5,9% (28/472), p<0,001. The results were similar in the two groups of pregnant women with inhomogeneous structure of the thyroid gland – 34,7% (41/118) in TPOAb (+) vs 3,3% (14/429) TPOAb (-) women, p<0,001 (Mann-Whitney).

### Discussion

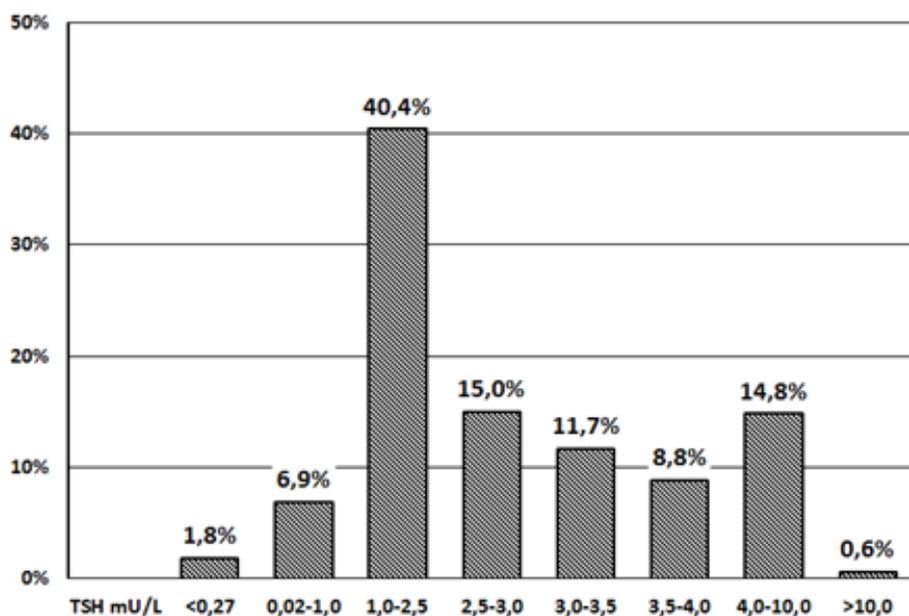
International thyroid recommendations advise that thyroid function be assessed on the basis of the 2,5<sup>th</sup> and 97,5<sup>th</sup> percentiles of hormones in a population with optimal iodine intake (16). This is the reason why our analysis of the main thyroid parameters begins with the presentation of the iodine status in the population of pregnant women in our country.

The recommendation is that a mUIC of 150–249 µg/L might be expected in an iodine-sufficient pregnancy (17-19). The cut-off of 150 µg/L was chosen as this is the recommended level for iodine supplementation during pregnancy in many countries, as well as in Bulgaria (10, 20, 21). For the whole group of 537 examined pregnant women, mUIC was 170 µg/L

**Table 4.**

Dynamics in TSH and FT<sub>4</sub> levels during the three trimesters of pregnancy

Trimester		TSH (mIU/L)	FT <sub>4</sub> (ng/L)
<b>First</b>	Mean	2,62	12,72
	Number	110	110
	Standard deviation	2,81	1,87
	Median	2,14	12,75
	Minimum	0,01	
	Maximum	24,15	
<b>Second</b>	Mean	2,85	10,94
	Number	276	276
	Standard deviation	1,64	1,79
	Median	2,60	10,78
	Minimum	0,01	
	Maximum	15,05	
<b>Third</b>	Mean	2,73	10,03
	Number	161	161
	Standard deviation	1,23	1,34
	Median	2,63	9,99
	Minimum	0,36	
	Maximum	7,01	

**Figure 1.**

Frequency of different TSH levels in the study group of 547 pregnant women.

(95% CI: 161-177), which documents a normal and adequate level of iodide in Bulgaria. The significantly lower level of iodine in the urine during the third trimester of pregnancy compared to the first ( $p < 0,012$ ) and the second trimester ( $p < 0,001$ ) may be related to the development of the fetal thyroid gland and the increased iodine needs for the synthesis of thyroid hormones, both from the mother and now from the fetus. A similar decline in the third trimester was noted in the publication of *Brander L. et al.* (2003) (22).

The additional analysis did not reveal a significant difference in the value of TSH or the volume of the thyroid gland at the three main levels 0 low, normal and over-optimal urine iodine concentration. A similar finding was found by *Shi X. et al.* (2015), who found that low urine iodine levels had no effect on serum TSH or  $FT_4$  concentrations (23).

Thyroid hormones regulate many metabolic processes that are important for the development of a normal pregnancy. For the whole studied group it can be summarized that the average level of TSH is normal and it undergoes physiological changes in the three trimesters of pregnancy – low in the first and significantly higher in the second ( $p < 0,004$ ), respectively third trimester ( $p < 0,006$ ), which is related to the dynamics in the level of hCG. The reciprocal dynamics in the level of  $FT_4$  is quite natural. As already noted, in the early stages of pregnancy, hCG increases significantly and stimulates the TSH receptor, thereby increasing  $FT_4$  levels and decreasing TSH levels (2). It turns out that thyroperoxidase antibody (TPOAb)-positive women have an impaired response to hCG stimulation (3). It has been found that even in TPOAb (-) pregnant women, an impaired hCG response may also be observed and in these cases it is assumed that this may be due to positive thyroglobulin antibody (TgAb). They occur in about 25%

of cases of thyroid autoimmunity (4). In our material, a statistically significant difference was found between the TPOAb levels of euthyroid (mean rank 238,18) and hypothyroid pregnant women (mean rank 270,16),  $p < 0,023$ . It was also found that in hypoechoic and inhomogeneous ultrasound structure of the thyroid gland there was significantly more often elevated TPOAb,  $p < 0,001$ . On the other hand, in the group of 55 pregnant women who were TPOAb (+), the mean TSH level did not differ significantly from the mean TSH level in the group of 492 pregnant women who were TPOAb (-). It should be noted that we did not study the level of TgAb.

In another study of ours comprising of 1887 men and women, with a previously unknown thyroid condition (aged 20-80 years), individuals were examined to look for a link between TPOAb, thyroid function, and ultrasound structure of the thyroid gland (24). TPOAb (+) was found to be present in 23% of women, and hypothyroidism was prevalent in TPOAb (+) individuals with a hypoechoic inhomogeneous structure (35% of both sexes).

## Conclusion

In screening population studies it is necessary to first clarify the level of urinary iodine concentration and only with a proven normal median of ioduria, can a correct assessment of thyroid function in the same population be made. At low or high median urine iodine concentrations, a correct assessment of thyroid function in the study population cannot be made. Examination of individual urine iodine concentration is irrelevant and is denied in all current recommendations. Urine iodine concentration is determined only by population. In addition to iodine, another additional factor that affects thyroid function is the presence of TPOAb (+).

## References

1. Glinoe D, de Nayer P, Bourdoux P, Lemone M, Robyn C, van Steirteghem A, et al. Regulation of maternal thyroid during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71 (2): 276–287.
2. Korevaar TI, Steegers EA, Pop VJ, Broeren MA, Chaker L, de Rijke YB, et al. Thyroid autoimmunity impairs the thyroidal response to human chorionic gonadotropin: two population-based prospective cohort studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102 (1): 69–77.
3. Teuwen CP, Korevaar TI, Coolen RL, van der Wel T, Houck CA, Evertz R, et al. Frequent atrial extrasystolic beats predict atrial fibrillation in patients with congenital heart defects. *Europace* 2018; 20, 25–32.
4. Unuane D, Velkeniers B, Anckaert E, Schiettecatte J, Tournaye H, Haentjens P, Poppe K. Thyroglobulin autoantibodies: is there any added value in the detection of thyroid autoimmunity in women

- consulting for fertility treatment? *Thyroid* 2013; 23 (8): 1022–1028.
5. Korevaar TI, Steegers EAP, Chaker L, Medici M, Jaddoe VVW, Visser TJ, et al. Thyroid Function and Premature Delivery in TPO Antibody Negative Women: The Added Value of hCG. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 3360–3367.
6. Haddow JE, Knight GJ, Palomaki GE, McClain MR, Pulkkinen AJ. The reference range and within-person variability of thyroid stimulating hormone during the first and second trimesters of pregnancy. *J Med Screen* 2004; 11: 170–174.
7. Panesar NS, Li CY, Rogers MS. Reference intervals for thyroid hormones in pregnant Chinese women. *Ann Clin Biochem* 2001; 38: 329–332.
8. Weeke J, Dybkjaer L, Granlie K, Eskjaer J S, Kjaerulff E, Laurberg P, Magnusson B. A longitudinal study of serum TSH

and total and free iodothyronines during normal pregnancy. *Acta Endocrinologica* 1982; 101 (4): 531-537.

9. **Sapin R, D'Herbomez M, Schlienger JL.** Free thyroxine measured with equilibrium dialysis and nine immunoassays decreases in late pregnancy. *Clin Lab* 2004; 50: 581-584.

10. **Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al.** 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and the postpartum. *Thyroid* 2017; 27 (3): 315-389.

11. **World Medical Association** „Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects“. *JAMA* 2013; 310 (20): 2191-2194.

12. **Soldin OP.** Controversies in urinary iodine determinations. *Clin Biochem* 2002; 35: 575-579.

13. **Brunn J, Block U, Ruf G, Bos I, Kunze WP, Scriba PC.** Volumetric analysis of thyroid lobes by real-time ultrasound. *Dtsch Med Wochenschr* 1981; 106: 1338-1340.

14. **Zimmermann MB, Hess SY, Molinari L, de Benoist B, Delange F, Braverman LE, et al.** New reference values for thyroid volume by ultrasound in iodine sufficient school children: a World Health Organization/Nutrition for Health and Development Iodine Deficiency Study Group Report. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 231-237.

15. **World Health Organization.** Urinary iodine concentrations for determining iodine status in populations.

*VMNIS (Vitamin and Mineral Nutrition Information System 2013).*

16. **Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B.** 2014 European Thyroid Association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J* 2014; 3 (2): 76-94.

17. **Delange F.** Optimal iodine nutrition during pregnancy, lactation and the neonatal period. *Int J Endocrinol Metab* 2004; 2: 1-12.

18. **Zimmerman MB.** The adverse effects of mild-to-moderate iodine deficiency during pregnancy and childhood: a review. *Thyroid* 2007; 17: 829-835.

19. **The Public Health Committee of the American Thyroid Association.** Iodine supplementation for pregnancy and lactation—United States and Canada: recommendations of the American Thyroid Association. *Thyroid* 2006; 16: 949-951.

20. **Review of Progress towards Sustained Optimal Iodine Nutrition in Bulgaria.** Report by a team of experts on behalf of the Network for Sustained Elimination of Iodine Deficiency, ed by Tz. Timcheva, *SMART Publ.* 2006. pp32.

21. **Ivanova LB, Ivanova RB, Kovacheva R, Lozanov BS.** Urinary Iodine Excretion in Pregnant Women after the Introduction of Universal Salt Iodization in Bulgaria. *Endocrinologia* 2013; 1 (18): 5-11 (In Bulgarian) [Иванова Л Б, Иванова Р Б, Ковачева Р, Лозанов БС. Йодурия при бременни жени след въвеждане на универсално йодиране на готварската сол в България. *Ендокринология* 2013; 1 (18): 5-11].

22. **Brander L, Als C, Buess H, Haldimann F, Harder M, Hanggi W, et al.** Urinary iodine concentration during pregnancy in an area of unstable dietary iodine intake in Switzerland. *J Endocrinol Invest* 2003; 26: 389-396.

23. **Shi X, Han C, Li C, Mao J, Wang W, Xie X, et al.** Optimal and safe upper limits of iodine intake for early pregnancy in iodine-sufficient regions: a cross-sectional study of 7190 pregnant women in China. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 1630-1638.

24. **A Shinkov, Borissova A-M, Vlahov J, Dakovska L, Blajeva E.** Male Gender Differences in the Thyroid Ultrasound Features, Thyroid Peroxidase Antibodies and Thyroid Hormone Levels: A Large Population-Based Study. *J Endocrinol* 2014; 37 (3): 269-276.

# 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

## Случай на деструктивен тиреоидит при пациент с електрокардиографски промени, наподобяващи остър коронарен синдром

Станчев, Павел Е.<sup>1</sup>, Станчева, Ася А.<sup>2</sup>, Бечева, Елена А.<sup>1</sup>, Костов, Ганчо Г.<sup>3</sup>, Орбецова, Мария М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Свети Георги“ ЕАД, Катедра по Ендокринология, МФ, МУ, Пловдив

<sup>2</sup> Клиника по Инвазивна Кардиология, МБАЛ „Света Кариджа“ ЕАД, Пловдив

<sup>3</sup> Клиника по Хирургия, УМБАЛ „Каспела“, Катедра по Специална хирургия, МФ, МУ, Пловдив

### Адрес за кореспонденция:

г-р Павел Станчев

Клиника по Ендокринология и болести на обмяната,

УМБАЛ „Св. Георги“ ЕАД,

Пловдив 4000, бул. „Васил Априлов“ 15А

e-mail: dr.p.stanchev@abv.bg

Постъпване: 14. 06. 2020

Ревизиране: 08. 07. 2020

Приемане: 20. 08. 2020

### Резюме

Тиреотоксичната кардиомиопатия се характеризира с трайни ритъмни нарушения, намален кардиопулмонален функционален капацитет при натоварване, задух и други прояви на сърдечна недостатъчност, кардиодилатация, наличие на трети тон, белодробна хипертония и дилатативна кардиомиопатия. Описани са случаи на тиреотоксикоза с клинични и електрокардиографски (ЕКГ) данни за остър миокарден инфаркт, наподобяващи синдрома на Takotsubo (стрес кардиомиопатия) при липса на оклузия или спазъм на коронарните артерии.

Описаният случай се отнася за мъж на 28 години, хоспитализиран по повод на остър коронарен синдром с ангинозен статус и ЕКГ данни за ST-елевации в долно-латерални отвеждания II, III, AVF, V5-V6. От проведените в спешен порядък селективна коронарна ангиография (СКАГ) и левостранна вентрикулография (ЛВГ) се установяват гладки епикардни коронарни артерии без стенотични лезии при наличие на сегментни кинетични нарушения по типа на стрес-индуцирана кардиомиопатия. От проведените изследвания се установява тиреотоксикоза с деструктивен характер и данни за цитомегаловирусни (CMV) антитела – CMV IgG. При пациента е обсъдено наличие на предизвикана от CMV деструктивна тиреотоксикоза с индуцирана тиреотоксична кардиомиопатия или CMV миокардит и успоредно протичащ деструктивен тиреоидит.

След започване на симптоматична терапия и приложение на глюкокортикоиди при пациента се отчита субективно подобрение, нормализиране на тиреоидните хормони, пълно възстановяване на глобалната левокамерна функция и нормализиране на електрокардиографските промени.

**Ключови думи:** деструктивен тиреоидит, цитомегаловирусна инфекция, тиреотоксична кардиомиопатия, остър коронарен синдром, синдром на Takotsubo

## Въведение

От известните досега повече от 200 херпесни вируса, 8 предизвикват заболявания при хората (HSV1, HSV2, VZV, CMV, EBV, HHV6, HHV7, HHV8). Цитомегаловирус (CMV) инфекцията е една от най-разпространените инфекции с различна честота в различните региони на света и в тясна зависимост от социално-икономическия статус на населението (1). Клиничните особености на цитомегаловирусната инфекция варират от безсимптомно протичане до развитие на тежки конгенитални увреждания, водещи до смърт, преждевременно раждания, микроцефалия, изоставане в умственото и психичното развитие, интерстициална пневмония, хореоменингит, глухота или други по-леки и по-тежки увреждания на централна нервна система. Мониторингът на разпространението е важно, поради очакваното влияние на инфекцията върху рисковите групи пациенти под имunosупресия, имунокомпрометираните лица, бременните жени и новородените деца.

Терминът тиреотоксикоза е сборен и обединява клиничните, физиологичните и биохимичните промени настъпващи в тъканите и органите, когато са изложени и отговарят на действието на повишени нива на тиреоидни хормони в циркулацията. В Европа честотата на тиреотоксикозата е средно 1 на 2000 случая. Тиреотоксикозата е синдром, който може да възникне вследствие редица причини, но логично основна от тях остава трайно повишеното производство на тиреоидни хормони от самата щитовидна жлеза – тиреотоксикоза с хипертиреозидизъм. Понякога, в резултат на възпалителни или туморни процеси, водещи до деструкция на тиреоидния паренхим, в циркулацията се отделя повишени количества тиреоидни хормони – тиреотоксикоза без хипертиреозидизъм или деструктивна тиреотоксикоза.

Смята се, че вирусна инфекция или пост-вирусен възпалителен процес може да причини тиреоидит, тъй като много пациенти имат анамнеза за инфекция на горните дихателни пътища преди началото, и клъстери от случаи са се появили във връзка с епидемии на коксакивирус или други ентеровируси (2). Вирусните инфекции могат да доведат до подостър, тих тиреоидит и също така да предизвикат директна цитотоксичност на тиреоидния паренхим с изява на преходна деструктивна тиреотоксикоза. При представения пациент има анамнеза за преболедувана остра вирусна ин-

фекция (гърлобол, температура, кашлица) около 20 дни преди хоспитализацията.

Представен е клиничен случай на преболедувана цитомегаловирусна инфекция при имунокомпетентен млад мъж с изява на деструктивна тиреотоксикоза и ЕКГ промени, наподобяващи остър коронарен синдром, който представлява интерес от клинична гледна точка, тъй като повечето описани в литературата случаи на CMV инфекция са наблюдавани при имунокомпрометирани пациенти и при деца. Описаният случай се изявява с тежка тиреотоксична кардиомиопатия, при която острият хормонален тиреоиден ексцес, обусловил екстремни кислородни нужди, е основна причина за атипично възникнала тежка миокардна исхемия, наподобяваща ЕКГ-промените при остър миокарден инфаркт.

## Описание на клиничния случай

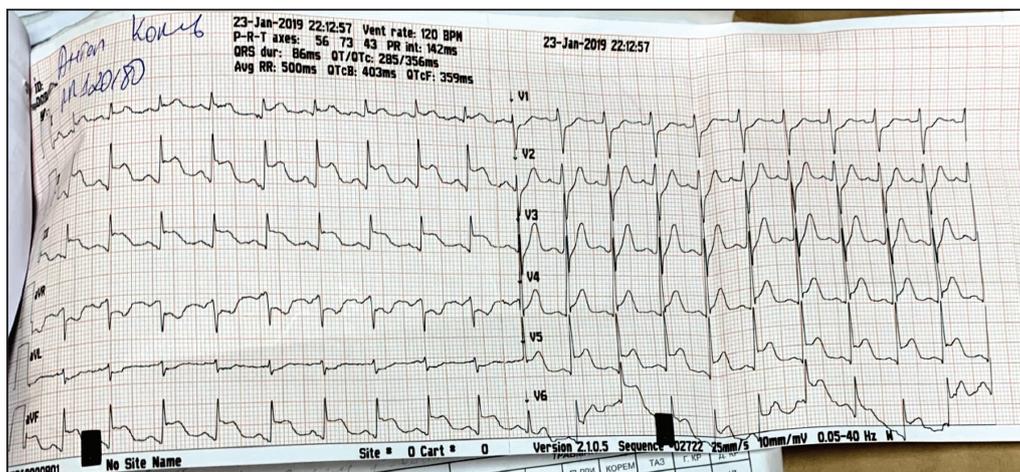
Мъж на 28 години постъпва в Спешно приемно отделение на МБАЛ „Света Каригага“, Пловдив поради персистираща болка в сърдечната област с продължителност >2 часа. Транспортиран е от екип на Център за Спешна Медицинска Помощ. Съобщава за преумора, сънна депривация и употреба на енергийни напитки през последните 5 дни. Преболедувал остра вирусна инфекция преди около 20 дни, изразяваща се с фебрилитет, гърлобол и кашлица. Не съобщава за персистиращо изпотяване и редуция на телесното тегло.

Физикалните изследвания показват бледа и изпотена кожа. Установява се везикуларно дишане двустранно, без хрипова находка с данни за тахипнея. Сърдечната дейност е ритмична с честота 118-120 уд./мин. Артериалното налягане е 120/80 mmHg. Аускултаторно се установява Т3-галопен ритъм. Коремът е мек, неболезнен с физиологична перисталтика. Черен гроб и слезка не се палпират. Няма данни за отоци по подбедриците.

Проведена е ЕКГ с данни за синусов ритъм, индиферентна позиция с данни за ST-елевация в долно-латералните отвеждания II, III, AVF, V5-V6 (Фиг. 1.). Ехокардиографията показва нормален клапен апарат с фракция на изтласкване (ФИ) 50% и латерална хипокинезия (Фиг. 2). От проведените лабораторни изследвания липсват данни за анемичен синдром и левкоцитоза, регистрират се нормални стойности на СУЕ, показатели от йонограмата, кръвна захар, креатинин, ЛДХ, общ и директен билирубин. Установяват се повишени стойности на АСАТ – 128 U/L, АЛАТ – 55 U/L, КФК-МВ – 137,2 U/L, тропонин – 23,03 pg/mL и С-реактивен протеин – 24,4 mg/dL.

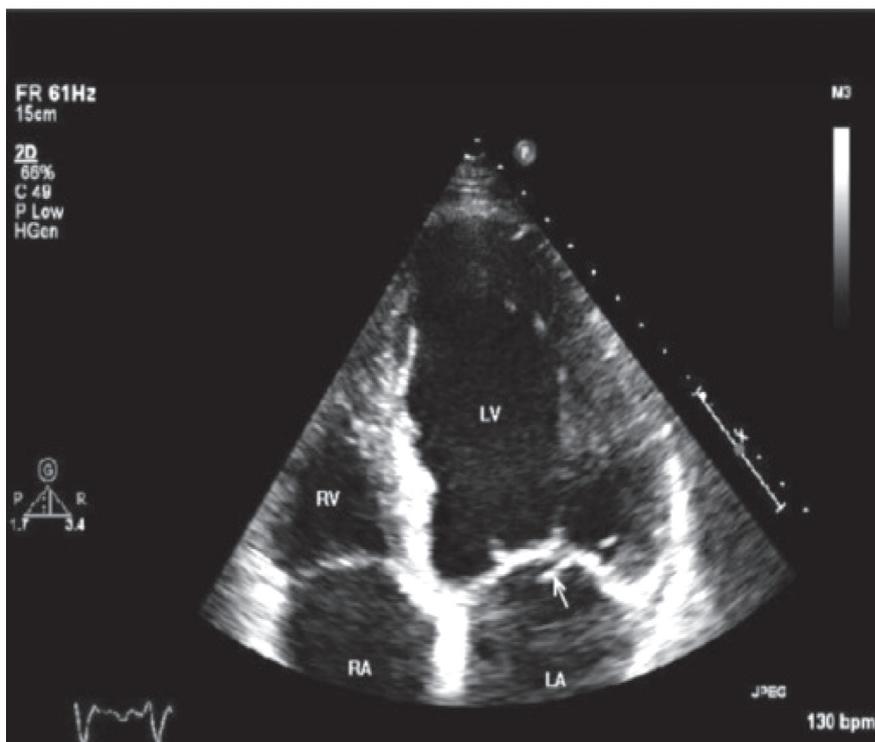
**Фигура 1.**

ЕКГ при постъпване в Спешно приемно отделение – суспекция за остър миокарден инфаркт – ST-елевация в долно-латерални отвеждания – II, III, AVF, V5-V6.



**Фигура 2.**

Ехокардиография при хоспитализация в Инвазивна кардиология – данни за латерална хипокинезия.



При пациента е обсъдено развитие на остър коронарен синдром и е хоспитализиран в Клиника по Инвазивна кардиология на МБАЛ „Света Каригад“. Проведена е селективна коронарна ангиография (СКАГ) по спешни показания, показваща нормална коронарна анатомия – гладки и без стенотични промени коронарни съдове. Левостранната вентрикулография

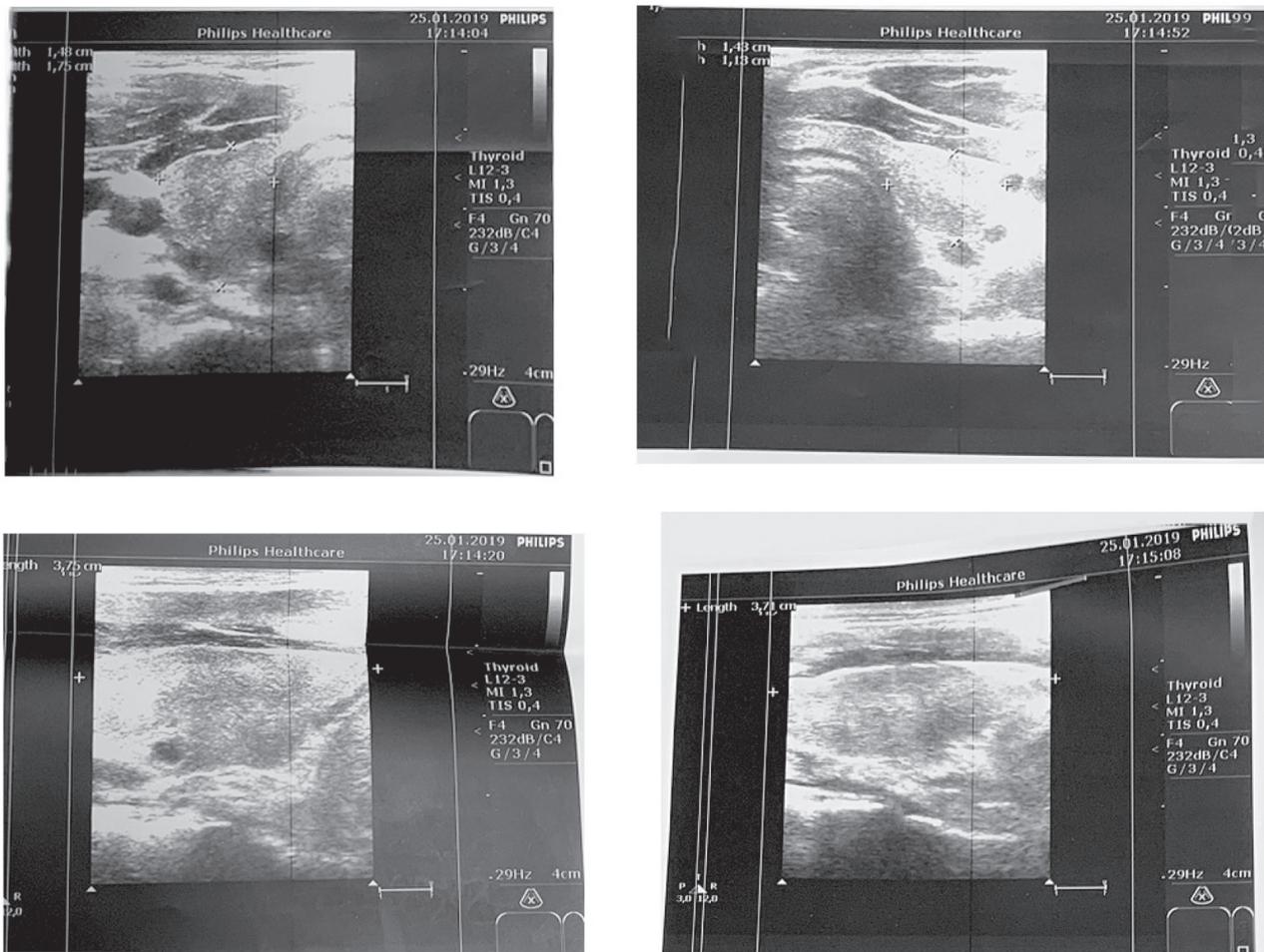
(ЛВГ) отчита ограничена върхова акинезия и латерална хипокинезия. На базата на данните от проведеното инвазивно изследване е отхвърлен остър миокарден инфаркт и в диференциална диагноза е изследвана тиреоидна функция и са извършени серологични анализи (Табл. 1). Не е имало възможност за изследване на тиреоглобулин.

**Таблица 1.**

Хормонални и имунологични показатели на щитовидната жлеза.

Показател	Резултат	Референтни стойности
TSH	0,02 U/mL	0,27-4,2 U/mL
FT <sub>4</sub>	81,130 pmol/L	11,45-22,13 pmol/L
FT <sub>3</sub>	19,88 pmol/L	1,86-6,43 pmol/L
TPOAb	0,06 U/mL	<3,2 U/mL
TRAb	0,1 U/mL	0-1,5 U/mL

При ехографско изследване на щитовидна жлеза последната се представя с нормална форма, разположение и големина и дискретно хипоехогенна ехографска структура, без убедителни данни за аутоимунно zaangażиране на тиреоидния паренхим. Не се визуализират увеличени шийни лимфни възли (Фиг. 3).



**Фигура 3.** Ехография на щитовидна жлеза

Наличието на негативни титри на тиреопероксидазните антитела (TPOAb) и на тиреотропинрецепторните антитела (TRAb), както и ехографският образ насочват към тиреотоксикоза без хипертиреоидизъм. При пациента не е проведена тънкоиглена аспирационна биопсия (ТАБ) поради липса на огнищни лезии, както и на абсолютни индикации в условията на спешност. Извършването на евентуално сцинтиграфско изследване на щитовидната жлеза в случая е компрометирано поради йодното натоварване при СКАГ.

От проведените серологични изследвания няма данни за остро протичаща вирусна инфекция. Установеният завишен титър на CMV IgG насочват към преболедувана цитомегаловирусна инфекция. Данните от серологичните изследвания са представени в Таблица 2.

**Таблица 2.** Серологични изследвания проведени в Инвазивна кардиология.

Показател	Резултат	Референтни стойности
Цитомегаловирус IgM (CMV)	0,236 COI Отрицателен	(<0,7-отр.); (0,7-1,0-сива зона); (>1,0-пол.)
Цитомегаловирус IgG (CMV) - Eclia	<b>1634 U/ml</b> <b>Положителен</b>	(<0,5-отр.); (0,5-1,0-сива зона); (>1,0-пол.)
EBV VCA IgG - ELISA	18,1 S/CO	(<9-отр.); (9-11-сива зона); (>11-пол.)
EBV VCA IgM - ELISA	0,3 S/CO	(<9-отр.); (9-11-сива зона); (>11-пол.)
Грун/Influenza A IgG	28,1	(<9-отр.); (9-11-сива зона); (>11-пол.)
Грун/Influenza A Ig A	1,2 COI	(<9-отр.); (9-11-сива зона); (>11-пол.)
Грун/Influenza B Ig A	1,5 COI	(<9-отр.); (9-11-сива зона); (>11-пол.)
HSV/Херпес симплекс IgM-гуп 1	1,6 S/CO	(<9-отр.); (9-11-сива зона); (>11-пол.)
HSV/Херпес симплекс IgG-гуп 1	131,0 S/CO	(<9-отр.); (9-11-сива зона); (>11-пол.)
Сохаксие Virus B IgM	1,4 S/CO	(<0,9-отр.); (0,9-1,1-сива зона); (>1,1-пол.)
Anti Parvovirus B 19 IgM	0,2 S/CO	(<0,8-отр.); (0,8-1,1-сива зона); (>1,1-пол.)
Anti Parvovirus B 19 IgG	0,6 S/CO	(<4-отр.); (4-5,5-сива зона); (>5,5-пол.)

При пациента е обсъдено наличие на предизвикана от CMV тиреотоксикоза и индуцирана от нея тиреотоксична кардиомиопатия или CMV миокардит и успоредно протичащ деструктивен тиреоидит. Назначена е терапия с Преднизолон Кортико – по схема с постепенно намаляване; Бизопролол – 5 мг гн. сутрин; Триметазидин – 2x35 мг гн.; Аспирин 100 мг гн. вечер. Насочен е за провеждане на магнитно-резонансна томография (МРТ) на сърце и са дадени насоки за проследяване на FT<sub>4</sub> и FT<sub>3</sub>.

В периода на проследяване пациентът е без субективни оплаквания, установява се обратно развитие на промените в ЕКГ, възстановяване на глобалната левокамерна функция, както и нормализиране на периферните тиреоидни хормони. МРТ на сърце не е проведена поради липса на съдействие от страна на пациента.

### Обсъждане

Интерес при описания клиничен случай предизвиква атипичното клинично протичане на тиреотоксикозата с изява основно на сърдечни прояви. Негативните титри на тиреоидните

автоантитела и ехографското изследване насочват към наличие на деструктивна тиреотоксикоза, въпреки че не разполагаме с данни за доплеров кръвоток, чието понижение (като индиректен белег на деструкция) би подкрепило диагнозата. Установява се преболедувана остра вирусна инфекция 20 дни преди хоспитализацията, най-вероятно цитомегаловирусна поради наличие на позитивни титри на CMV IgG. Негативните титри на CMV IgM отхвърлят наличието на остра цитомегаловирусна инфекция към момента на хоспитализацията.

Обикновено при имунокомпетентни възрастни лица цитомегаловирусната инфекция е или безсимптомна, или включва типично протичаща болест, или мононуклеозо-подобен синдром. Инфекцията рядко причинява тежки усложнения на конкретни органи, въпреки това има съобщения за остри стомашно-чревни, сърдечно-съдови, неврологични и/или чернодробни заболявания (1). V. Larouche и M. Tamilla (3) съобщават за 49 годишен имунокомпетентен мъж с оплаквания от висока температура, гърлобол, болка в шийната област, сърцебиене и загуба на 10 кг телесно тегло. От проведените изследвания се установяват

тиреотоксикоза, повишени стойности на трансаминази и С-реактивен протеин. Пациентът е с диагностициран подостър тиреоидит и са доказани положителни CMV IgM. Изказана е хипотеза за развитие на подостър тиреоидит при имунокомпетентен мъж в резултат на цитомегаловирусна инфекция. Пациентът е лекуван симптоматично с последващо подобрение на състоянието (3).

*А. Al Maawali и сътр.* (4) описват 18-месечно дете (момиче) с развитие на болезнен подостър тиреоидит, вторичен на цитомегаловирусна мононуклеоза. Детето е имало температура и лека болезненост в шията десностранно. Тиреоидната функция е била нормална, но са намалени високи левкоцити, С-реактивен протеин и CMV IgM. Ехографията на щитовидна жлеза е показала дифузни хипоехогенни зони в десен тиреоиден лоб. Установени са и високи нива на тиреоглобулин. Проведена е ТАБ и културелно изследване – негативно за Грам/-/ бактерии. Не са изследвани тиреостимулиращи рецепторни автоантитела и не е проведена сцинтиграфия на щитовидна жлеза. Инициално е започнато лечение с антибиотик – амоксицилин и клавулонова киселина, но по-късно е спряно и е детето е лекувано симптоматично (4).

Тиреотоксичната кардиомиопатия е тежко, живото-застрашаващо усложнение на тиреотоксикозата. Редица проучвания доказват, че същата е свързана с повишен кардио-васкуларен риск, включително при лица под 60 годишна възраст (5). Повишената смъртност поради сърдечно-съдови усложнения на тиреотоксикозата се установява при голямо ретроспективно проучване в Швеция, проведено при 10 000 пациента (6). Фатален изход е описан дори при млади пациенти без предшестващи или други, съпътстващи заболявания (7).

*Б. Лозанов и сътр.* (8) описват случай на жена на 52 годишна възраст с болест на Базедов с 6 годишна давност, некоректно контролирана. Поради остро влошаване на състоянието тя е хоспитализирана с прояви на тежка застойна сърдечна недостатъчност 4-ти функционален клас, синусова тахикардия и ЕКГ промени, суспектни за остър коронарен синдром – СТ елевация и негативни Т-вълни, проследени в динамика

– V1,V2,V3 и AVF. Селективната коронаграфия, предприета по спешни показания, установява нормален коронарен кръвоток на дясната, лявата и нисходящия клон на лявата коронарна артерия, без данни за оклузия или спазъм (синдром на Prinzmetal), както и такива за синдромна Takotsubo. След интензивно лечение с метимазол в дневна доза 50 мг дневно, небиволол 5 мг дневно, инфузии с водно-солеви разтвори, калиев хлорид и поддържаща кислородна терапия, ЕКГ промените отзвучават в течение на 2-3 седмици, кореспондиращо с бързо клинично подобрение и достигане на еутиреоидно състояние за 6 седмици (8).

В представения от нас клиничен случай изключихме коронарен вазоспазъм (синдром на Prinzmetal), какъвто е възможен в резултат на ексцесивен хормонален дистрес при тежка тиреотоксикоза (9). В диференциално-диагностично отношение имаме предвид и синдрома на Takotsubo, описан от японски автори при жени в менопауза, най-често настъпващ след тежък психострес – „стрес кардиомиопатия“ (10). Синдромът протича с картина на остър коронарен синдром и суспектни за остър миокарден инфаркт ЕКГ-промени.

Благоприятният изход в описания от нас клиничен случай е резултат от адекватната диагностика на деструктивната тиреотоксикоза и провеждане на симптоматична и глюкокортикоидна терапия и е доказателство за тежка, атипично протичаща тиреотоксична кардиомиопатия. Най-вероятно, острият хормонален дистрес, провокирал екстремно високи кислородни нужди на периферно и централно ниво, е основна причина за настъпилата миокардна исхемия при нормален коронарен кръвоток. От значение може да бъде също акцелерираният отговор на бета-адренергичните рецептори и пост-рецепторните G-протеини в миокарда към високите нива на тиреоидните хормони.

В **заключение**, познаването на етиопатогенетичните механизми при деструктивната тиреотоксикоза би спомогнало за адекватно терапевтично повлияване на високите нива на тиреоидни хормони и намаляване на сърдечно-съдовия риск.

## **A Case of Destructive Thyroiditis in a Patient with Electrocardiographic Changes Resembling Acute Coronary Syndrome**

**Stanchev, Pavel E.<sup>1</sup>, Stancheva, Asya A.<sup>2</sup>, Becheva, Elena A.<sup>1</sup>, Kostov, Gancho G.<sup>3</sup>, Orbetzova, Maria M.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Clinic of Endocrinology and metabolic diseases, „Sv. Georgy“ University Hospital, Department of Endocrinology, Medical Faculty, Medical University of Plovdiv

<sup>2</sup> Clinic of Invasive cardiology, „Sv. Caridad“ Hospital, Plovdiv

<sup>3</sup> Surgery Clinic, „Kaspela“ University Hospital, Department of Special Surgery, Medical Faculty, Medical University of Plovdiv

---

**Address for correspondence:**

Dr Pavel Stanchev,  
Clinic of Endocrinology and metabolic diseases,  
„Sv. Georgy“ University Hospital,  
4000 Plovdiv, 15A „Vasil Aprilov“ Blvd  
e-mail: dr.p.stanchev@abv.bg

*Submitted: 14. 06. 2020*

*Revised: 08. 07. 2020*

*Accepted: 20. 08. 2020*

### **Abstract**

Thyrotoxic cardiomyopathy is characterized by persistent arrhythmias, decreased cardiopulmonary functional capacity during exercise, shortness of breath and other manifestations of heart failure, cardiac dilatation, third heart sound, pulmonary hypertension and dilated cardiomyopathy. Cases of thyrotoxicosis have been reported with clinical and electrocardiographic (ECG) data for acute myocardial infarction, resembling Takotsubo syndrome (stress cardiomyopathy) in the absence of occlusion or spasm of the coronary arteries.

The case described here concerns a 28-year-old man hospitalized for acute coronary syndrome with anginal status and ST-elevations in low-lateral leads II, III, AVF, V5-V6.

From urgently performed selective coronary angiography (SCAG) and left ventriculography (LVG), smooth epicardial coronary arteries without stenotic lesions were found in the presence of segmental kinetic disorders of the type of stress-induced cardiomyopathy. Additionally, the studies revealed destructive thyrotoxicosis and the presence of cytomegalovirus (CMV) antibodies IgG. The patient was diagnosed to have CMV-induced destructive thyrotoxicosis, causing thyrotoxic cardiomyopathy or CMV myocarditis and concomitant destructive thyroiditis. After initiation of symptomatic treatment and glucocorticoids, the patient reported subjective improvement. Moreover, normalization of thyroid hormones, complete recovery of global LV function and also normalization of electrocardiographic changes were found.

---

**Key words:** destructive thyroiditis, cytomegalovirus infection, thyrotoxic cardiomyopathy, acute coronary syndrome, Takotsubo syndrome

## Introduction

More than 200 herpes viruses are known up to date. Eight of them cause diseases in humans (HSV1, HSV2, VZV, CMV, EBV, HHV6, HHV7, HHV8). Cytomegalovirus (CMV) infection is one of the most common infections with varying frequency in different regions of the world in close dependence of the socioeconomic status of the population (1). The clinical features of CMV infection range from asymptomatic to severe congenital disorders leading to death, preterm birth, microcephaly, mental retardation, interstitial pneumonia, choreomeningitis, deafness or other milder and more severe CNS disorders. Monitoring the spread is important because of the expected influence of the infection on the risk groups of immunosuppressed, immunocompromised patients, pregnant women and newborns.

The term thyrotoxicosis is collective and combines clinical, physiological and biochemical changes occurring in tissues and organs when they are exposed to the action of elevated levels of thyroid hormones in the circulation. In Europe, the frequency of thyrotoxicosis is 1 in 2,000 cases. Thyrotoxicosis is a syndrome that can occur due to a number of reasons, but logically the main one remains the permanently increased production of thyroid hormones by the thyroid gland itself - thyrotoxicosis with hyperthyroidism. Sometimes, as a result of inflammatory or tumor processes leading to destruction of the thyroid parenchyma, increased amounts of thyroid hormones are released in the circulation - thyrotoxicosis without hyperthyroidism or destructive thyrotoxicosis.

It is thought that a viral infection or post-viral inflammatory process can cause thyroiditis, because many patients have a history of upper respiratory tract infection before onset, and clusters of cases have emerged in connection with epidemics of Coxsackie virus or other enteroviruses (2). Viruses can cause subacute, silent thyroiditis and also direct cytotoxicity of the thyroid parenchyma with the manifestation of transient destructive thyrotoxicosis. Our patient reported a history of acute viral infection (sore throat, fever, cough) about 20 days before hospitalization.

We present a clinical case of CMV infection in an immunocompetent young man with destructive thyrotoxicosis and electrocardiographic changes resembling acute coronary syndrome, while most of the clinical cases described in the literature on CMV infection are in immunocompromised patients and children. The described case is presented with severe thyrotoxic cardiomyopathy, in which the acute thyroid hormone excess, causing extreme oxygen

needs, is the main reason for atypical severe myocardial ischemia, resembling electrocardiographic (ECG) changes in acute myocardial infarction.

## Case report description

A 28-year-old man was admitted to the Emergency Room of „Sv. Caridad“ Hospital, Plovdiv due to persistent chest pain lasting > 2 hours. He was transported by an emergency medical team. The patient complained of fatigue, sleep deprivation and also informed about use of energy drinks in the previous 5 days. He also reported having suffered an acute viral infection about 20 days previously, with fever, sore throat and cough. No persisting sweating or weight loss were reported.

Physical examinations showed pale and clammy skin. Vesicular breathing bilateral was found, without wheezing, with tachydyspnoea. The patient had a rhythmic heartbeat with a frequency of 118-120 beats/min and blood pressure 120/80 mmHg. During auscultation S3 gallop was found. Abdomen was soft, painless, with physiological peristalsis. Liver and spleen were not palpable. Without peripheral edema.

Electrocardiography (ECG) was performed providing the following information- sinus rhythm, normal electrical axis with ST-elevation in low-lateral leads - II, III, AVF, V5-V6. (Fig. 1). Echocardiography showed normal valve apparatus with 50% EF (ejection fraction) and lateral hypokinesia (Fig. 2). From the conducted laboratory tests without anemic syndrome and leukocytosis. Normal values of blood sugar, creatinine, ESR, electrolytes, LDH, total and direct bilirubin were registered. Elevated AST - 128 U/L, ALT - 55 U/L, CK-MB - 137,2 U/L, troponin - 23,03 pg/mL and C-reactive protein - 24,4 mg/dL were found.

The patient was suspected of having an acute coronary syndrome and was hospitalized in the Invasive Cardiology Clinic of „Sv. Caridad“ Hospital - Plovdiv.

On an emergency basis selective coronary angiography (SCAG) was performed and data for normal coronary anatomy - smooth and non-stenotic coronary arteries were found.

Left ventriculography (LVG) reported limited apical akinesia and lateral hypokinesia. Based on the data from the invasive procedures, acute myocardial infarction was excluded. During the discussion on differential diagnosis thyroid function and serology were examined (Table 1). Only thyroglobulin was not tested due to technical reasons.

Figure 1.

ECG on admission to the Emergency Room – suspicion of an acute myocardial infarction – ST-elevation in low-lateral leads – II, III, AVF, V5-V6.

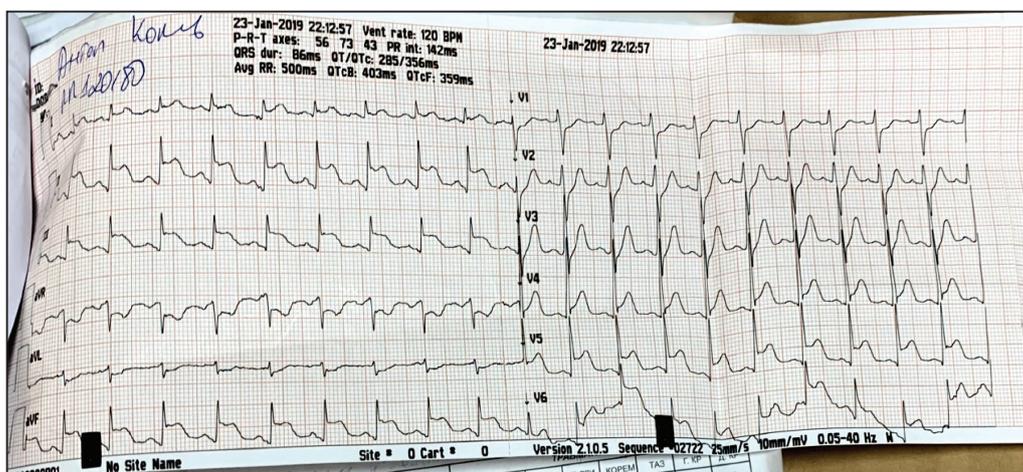


Figure 2.

Echocardiography at hospitalization in Invasive Cardiology Department – data for lateral hypokinesia.

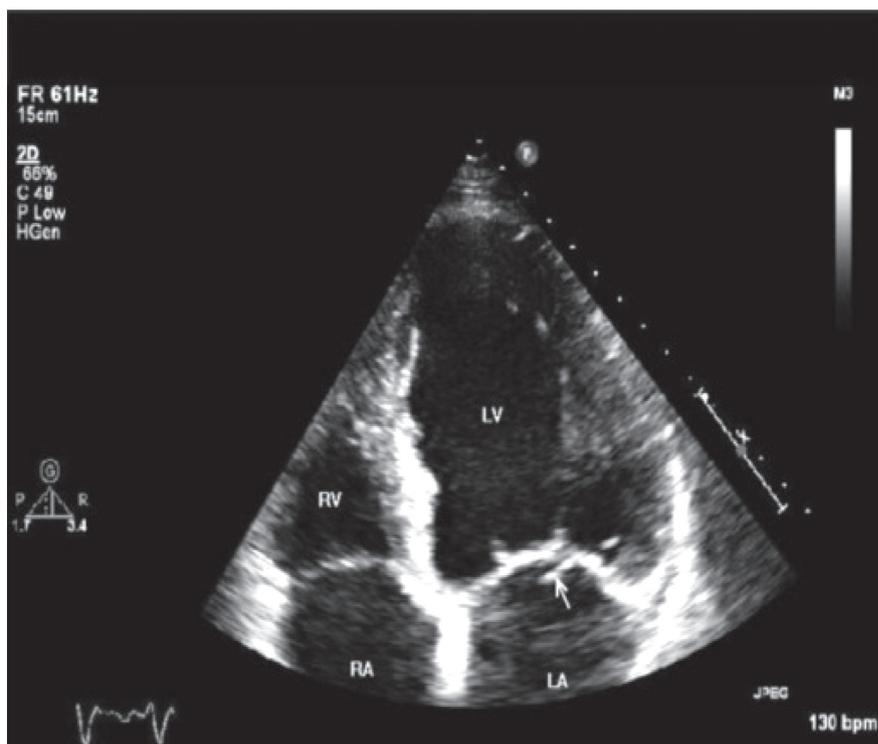
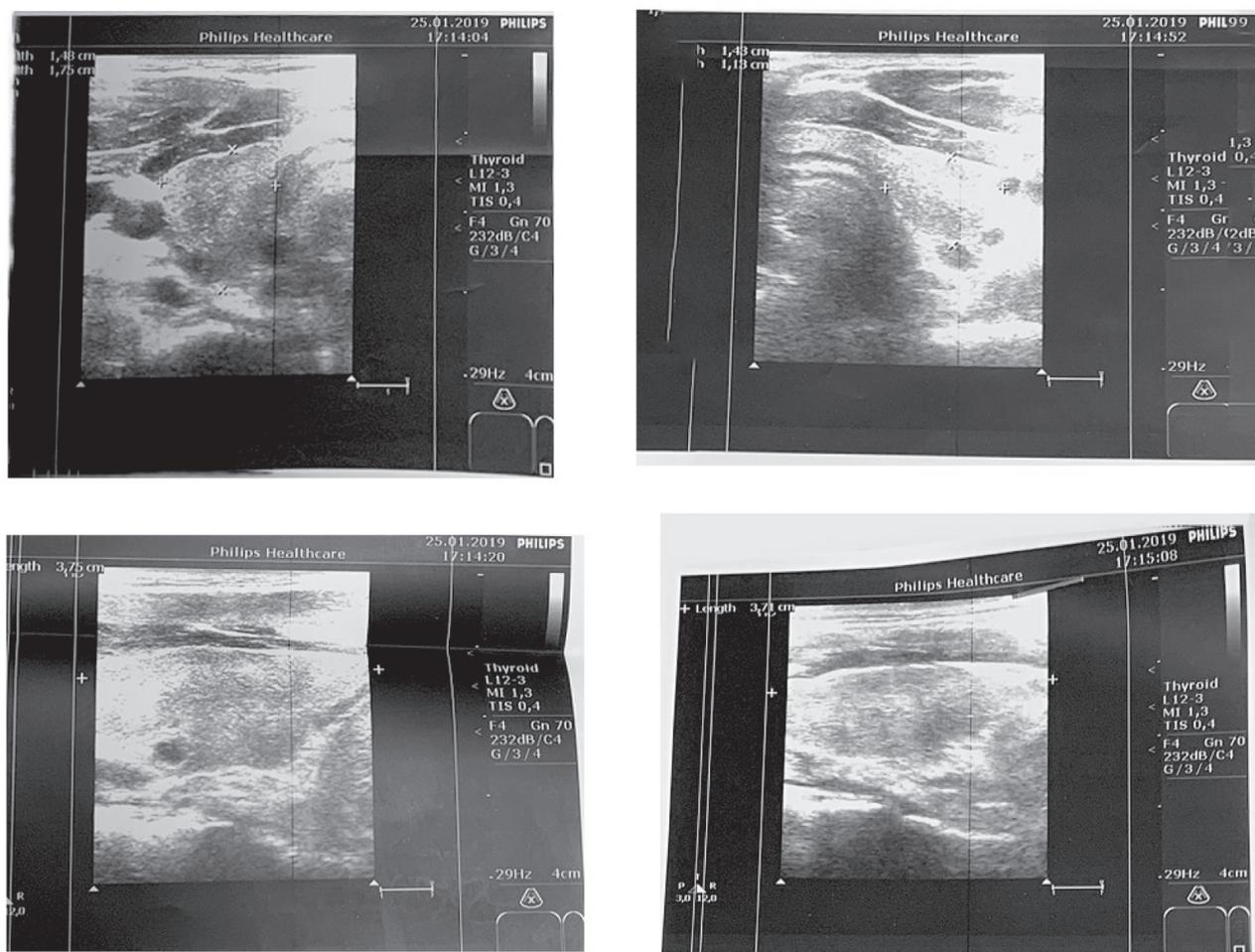


Table 1.

Hormonal and immunological thyroid parameters.

Parameter	Result	Reference range
TSH	0,02 U/mL	0,27-4,2 U/mL
FT <sub>4</sub>	81,130 pmol/L	11,45-22,13 pmol/L
FT <sub>3</sub>	19,88 pmol/L	1,86-6,43 pmol/L
TPOAb	0,06 U/mL	<3,2 U/mL
TRAb	0,1 U/mL	0-1,5 U/mL

Thyroid ultrasound was performed revealing the following data - normal shape, size, location of the thyroid gland, with discrete hypoechoic ultrasound structure, without autoimmune involvement of the thyroid parenchyma. No presence of enlarged lymph nodes (Fig. 3).



**Figure 3.** Thyroid ultrasound.

The negative titers of TRAb and TPOAb, as well as the current ultrasound image indicated the presence of thyrotoxicosis without true hyperthyroidism. The patient showed no indication for performing a fine-needle aspiration biopsy due to the lack of focal lesions and also because of the conditions of emergency. Thyroid scintigraphy was not considered as the result should be compromised due to the iodine load from SCAG.

From the conducted serological tests there were no data for acute viral infection. The detected elevated CMV IgG titer indicated past cytomegalovirus infection. The data are presented in *Table 2*.

The patient was diagnosed to have CMV-induced destructive thyrotoxicosis, causing thyrotoxic cardiomyopathy or CMV myocarditis and concomitant destructive thyroiditis. The following therapy was prescribed - Prednisolone Cortico - according to the scheme of drug intake; Bisoprolol - 5 mg in the morning; Trimetazidine - 2x35 mg; Aspirin 100 mg in the evening. The patient was advised to undergo cardiac magnetic tomography imaging (MRI). Moreover, medical advice for further monitoring of FT<sub>3</sub> and FT<sub>4</sub> was given.

During the follow-up period, the patient had no subjective complaints. Furthermore, normalization of thyroid hormones, complete recovery of global

**Table 2.** Serological tests performed in Invasive Cardiology Clinic.

Test	Result	Reference range
Cytomegalovirus IgM (CMV)	0,236 COI Negative	(<0,7-neg.); (0,7-1,0-gray zone); (>1,0-pos.)
Cytomegalovirus IgG (CMV) - Eclia	<b>1634 U/ml</b> <b>Positive</b>	(<0,5-neg.); (0,5-1,0-gray zone); (>1,0-pos.)
EBV VCA IgG - ELISA	18,1 S/CO	(<9-neg.); (9-11-gray zone); (>11-pos.)
EBV VCA IgM - ELISA	0,3 S/CO	(<9-neg.); (9-11-gray zone); (>11-pos.)
Influenza A IgG	28,1	(<9-neg.); (9-11-gray zone); (>11-pos.)
Influenza A Ig A	1,2 COI	(<9-neg.); (9-11-gray zone); (>11-pos.)
Influenza B Ig A	1,5 COI	(<9-neg.); (9-11-gray zone); (>11-pos.)
HSV/Herpes simplex IgM-mun 1	1,6 S/CO	(<9-neg.); (9-11-gray zone); (>11-pos.)
HSV/Herpes simplex IgG-mun 1	131,0 S/CO	(<9-neg.); (9-11-gray zone); (>11-pos.)
Coxackie Virus B IgM	1,4 S/CO	(<0,9-neg.); (0,9-1,1-gray zone); (>1,1-pos.)
Anti Parvovirus B 19 IgM	0,2 S/CO	(<0,8-neg.); (0,8-1,1-gray zone); (>1,1-pos.)
Anti Parvovirus B 19 IgG	0,6 S/CO	(<4-neg.); (4-5,5-gray zone); (>5,5-pos.)

LV function and also normalization of electrocardiographic changes were found. Cardiac MRI was not performed due to the patient's refusal for further examination.

### Discussion

Of interest in this case is the atypical clinical course of thyrotoxicosis with mainly cardiac manifestations. Laboratory tests and ultrasound examination indicate the presence of destructive thyrotoxicosis - a normal ultrasound image and negative titers of thyroid autoantibodies were found. The patient reported an acute viral infection 20 days before hospitalization. Negative CMV IgM titers exclude the presence of acute cytomegalovirus infection at the time of hospitalization.

Usually in immunocompetent adults, the infection is either asymptomatic, or with typical disease progression, or as a mononucleosis-like syndrome. The infection rarely causes severe complications of specific organs, however, acute gastrointestinal, cardiovascular, neurological and/or liver diseases have been reported (1).

V. Larouche and M. Tamilla (3) reported a 49-year-old immunocompetent man with complaints of fever, sore throat, neck pain, palpitations and weight loss of 10 kg. Laboratory tests showed thyrotoxicosis, elevated transaminases and C-reactive protein. The patient was diagnosed with subacute thyroiditis.

Moreover, a positive result for CMV IgM was found. A hypothesis was formed for the development of subacute thyroiditis as a result of cytomegalovirus infection in an immunocompetent man. The patient was treated symptomatically with subsequent improvement in the condition (3).

Al Maawali et al. (4) reports on an 18-month-old infant with painful subacute thyroiditis secondary to cytomegalovirus mononucleosis. She had a fever and mild pain in the right side of the neck. Her thyroid function was normal, but she had high leukocytes, C-reactive protein and CMV IgM. Ultrasound of the thyroid gland revealed diffuse hypoechoic areas in the right thyroid lobe. High levels of thyroglobulin were found. A fine-needle aspiration biopsy was performed. Negative culture for Gram +/- bacteria was found. Thyroid-stimulating receptor autoantibodies were not tested and thyroid scintigraphy was not performed. Initially, treatment was started with an antibiotic - amoxicillin and clavulanic acid, but later it was stopped and the patient was treated symptomatically (4).

Thyrotoxic cardiomyopathy is a severe, life-threatening complication of thyrotoxicosis. A number of studies have shown that it is associated with an increased cardiovascular risk, including people under the age of 60 (5). Increased mortality due to cardiovascular complications of thyrotoxicosis was found in a large retrospective study of 10,000 patients in Sweden (6).

A fatal outcome has been described even in young patients without previous or other comorbidities (7).

Lozanov B. et al. (8) described a case of a 52-year-old woman diagnosed with Graves' disease for 6 years, incorrectly controlled. Due to acute deterioration, she was admitted to hospital with severe congestive heart failure /IV class/, sinus tachycardia and ECG changes suspected of acute coronary syndrome - ST elevation and negative T-waves, dynamically traced - V1, V2, V3 and AVF. Selective coronary angiography performed on emergency indications revealed normal coronary blood flow to the right, left and left anterior descending coronary artery, with no evidence of occlusion or spasm (Prinzmetal's syndrome), as well as those of Takotsubo syndrome. After intensive treatment with methimazole at a daily dose of 50 mg, nebivolol 5 mg daily, infusions of saline solution, potassium chloride and oxygen therapy, the ECG changes resolved within 2-3 weeks, corresponding to rapid clinical improvement. Euthyroidism was restored after 6 weeks (8).

In our clinical case, we excluded coronary vasospasm (Prinzmetal's syndrome), which is possible as

a result of excessive hormonal distress in severe thyrotoxicosis (9). In terms of differential diagnosis, we also had in mind Takotsubo syndrome, described by Japanese authors in menopausal women, most often after severe psychostress - "Stress Cardiomyopathy" (10). The syndrome proceeds with a clinical picture of an acute coronary syndrome and ECG changes suspected of acute myocardial infarction.

The favorable outcome in the clinical case described by us is a result of adequate diagnosis of destructive thyrotoxicosis and symptomatic and corticosteroid therapy. Moreover, this case is an evidence of severe, atypically occurring thyrotoxic cardiomyopathy. Most likely, the acute hormonal distress, provoking extremely high oxygen needs for the tissues, is the main cause of myocardial ischemia with normal coronary blood flow. Accelerated response of beta-adrenergic receptors and post-receptor G-proteins in the myocardium to high levels of thyroid hormones may also be important.

**In conclusion**, knowledge of the etiopathogenetic mechanisms of destructive thyrotoxicosis would help to adequately treat high levels of thyroid hormones and reduce cardiovascular risk.

## References

1. Hurt C, Tammaro D. Diagnostic evaluation of mononucleosis-like illnesses. *Am J Med* 2007; 120:911.
2. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. American Thyroid Association Guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016; 26 1343-1421.
3. Larouche V, Tamilla M. CMV thyroiditis in an immunocompetent patient. *Endocrinol, Diab, Metab* 2017;17-0142.
4. Al-Maawali A, Al Yaarubi S, Al Futaisi A. An infant with cytomegalovirus-induced subacute thyroiditis. *J Pediatric Endocrinol Metab* 2008; 21:191-193.
5. Parker JLW, Lawson DH. Death from thyrotoxicosis. *Lancet* 1973; 7834: 894-895.
6. Parle J, Maisonneuve P, Sheppard MC, et al. Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study. *Lancet* 2001; 9285: 861-865.
7. Soh MC, Croxon M. Fatal thyrotoxic cardiomyopathy in a young man. *BMJ* 2008; 337: a531.
8. Lozanov B, Gergelcheva G, Dimov D, Lazarova G, Gasharova I. A case with thyrotoxic cardiomyopathy and ECG-Imaging Resembling an Acute Coronary Syndrome. *Endocrinologia* 2010; 15(4): 224-230. (In Bulgarian)[Лозанов Б, Гергелчева Ж, Димов Д, Лазарова Г, Гашарова И. Случай на тиреотоксична кардиомиопатия с електрокардиографски промени наподобяващи остър коронарен синдром. *Ендокринология* 2010; 15(4): 224-230].
9. Yoo SY, Kim JY. Recent insights into the mechanisms of vasospastic angina. *Korean Circ J* 2009; 39: 505-511.
10. Metz MD, Altman EJ, Spevack DM, Doddamani S, Travin MI, Ostfeld RJ. A case of Takotsubo cardiomyopathy mimicking an acute coronary syndrome. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006; 3(1): 53-56.

# Българско дружество по ендокринология *Bulgarian Society of Endocrinology*

Списание  
**ЕНДОКРИНОЛОГИЯ** ISSN 1310-8131

Journal  
**ENDOCRINOLOGIA** ISSN 1310-8131

**Адрес на редакционната колегия:**

Клиничен център – УСБАЛЕ  
„Акад. Иван Пенчев“ ул. „Здраве“ №2, 1431  
София;  
Проф. Мария Обецова, Главен редактор  
тел. (032) 602486;  
Мобилен: 0887771322,  
E-mail: morbetzova@abv.bg

**Editorial Board address for correspondence:**

Clinical Center of Endocrinology  
„Acad. Iv. Penchev“, University Hospital 2,  
Zdrave Str., 1431 Sofia, Bulgaria;  
Prof. Maria Orbetzova, *Editor in Chief*  
Tel (+359) 32602486;  
Mobile (+359) 887771322,  
E-mail: morbetzova@abv.bg

Списание „Ендокринология“, издание на Българското дружество по ендокринология, излиза в 4 книжки годишно. В него се отпечатват оригинални научни статии, описания на клинични случаи, обзори, рецензии, информация за проведени и предстоящи научни събития и други материали в сферата на клиничната ендокринология. Обзорните материали от български автори излизат на български език с резюме на български и английски език. Оригиналните статии и казуси се отпечатват едновременно на български и английски език. По усмотрение на авторските колективи и преценка на редакционната колегия въз основа характера на материала, някои оригинални статии могат да бъдат публикувани само на български език. Материалите, предоставени от чужди автори, се 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 се предоставя с превод на английски език (с изключение на обзорите) на e-mail на главния редактор с придружително писмо на адреса на редакцията, подписано от авторите, с което потвърждават съгласието си за участие и декларират, че материалът не е отпечатван в други научни списания, освен като резюме на съобщение, изнесено на научен форум.

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

Структурата на статиите трябва да отговаря на следните изисквания:

#### **Титулна страница**

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

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

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

#### **Резюме**

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

#### **Основен текст**

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

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

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

#### **Title page**

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

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

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

#### **Abstract**

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

#### **Main text**

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

#### **Tables and figures**

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

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

## Таблицы и илюстрации

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

## Книгопис

Книгописът се представя на отделна страница. Броят на цитираните източници е препоръчително да не надхвърля 25 (за обзорните статии 40) като следва да включва актуални източници от последните 5 години, както и публикации от български автори, работили по съответния проблем. Подреждането на източниците да става по реда на поява в текста. Книгописът се оформя съгласно Унифицираните изисквания за публикации в областта на биологията и медицината и е опростена версия на стил Ванкувър (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3142758/>). Всички автори се отбелязват с фамилно име, последвано от инициалите. При повече от шест автори, след шестия се поставя et al. Следва цялото заглавие на цитираната статия (с главна буква е само началната дума), название на списанието изписано съкратено според Index Medicus, година, том, брой на книгата в малки скоби (незадължителен при издания с непрекъснато

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

## References

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

## Examples

### Reference to a journal article:

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

### If the original cited paper is in Bulgarian:

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

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

### Примери:

#### Статия от списание:

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

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

#### Глава (раздел) от книга:

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

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

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

### References to a book chapter:

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

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

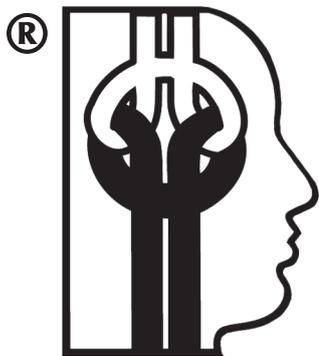
### Address for sending the manuscripts and other editorial correspondence

#### Editorial Board Address for Correspondence:

Clinical Center of Endocrinology,  
„Acad. Iv. Penchev“, University Hospital, 2  
Zdrave Str., 1431 Sofia, Bulgaria;  
Prof. Maria Orbetzova, *Editor in Chief*  
Tel (+359) 32 60 24 86;  
Mobile (+359) 887771322  
E-mail: morbetzova@abv.bg

#### Адрес на редакционната колегия:

Клиничен център – УСБАЛЕ,  
„Акад. Иван Пенчев“  
ул. „Здраве“ №2, 1431 София;  
Проф. Мария Орбецова, *Главен редактор*  
тел. (032) 602486;  
Мобилен: 0887771322,  
E-mail: morbetzova@abv.bg



# ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

## ENDOCRINOLOGIA

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

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

**Главен редактор**

Проф. г-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

**Адрес на редакционната колегия:**

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

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)**