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

Ендокринология
Endocrinologia

- Влияние на елементите селен, мед, цинк и магнезий върху функцията на щитовидната жлеза
  Effect of Selenium, Copper, Zinc and Magnesium on Thyroid Function
- Заболявания на щитовидната жлеза в напреднала и старческа възраст
  Diseases of the Thyroid Gland in the Elderly and Senile
- Сравнителен анализ на саркопения и нейните компоненти (мускулна сила, мускулна маса и физическо представяне) сред жени с новодиагностициран хипертиреоидизъм и такива, провеждащи тиреостатична терапия
  Comparative Analysis of Sarcopenia and its Components (Muscle Strength, Muscle Mass and Physical Performance) Between Women with Newly Diagnosed Hyperthyroidism and Those Undergoing Thyreostatic Drug Therapy
- Серумни нива на Анти-Мюлеров хормон при жени със захарен диабет тип 1
  Serum Levels of Anti-Müllerian Hormone in Women with Diabetes Mellitus Type 1
- Случай на инфундибуларен тумор с хипопитуитаризъм и инсипиден диабет и невроендокринен тумор на белите дробове
  Case of Infundibular Tumor with Hypopituitarism and Diabetes Insipidus and Neuroendocrine Lung Tumor

Българско дружество по ендокринология
Bulgarian Society of Endocrinology

4/2021

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

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ
ENDOCRINOLOGIA

Одобрено за печат 18 декември 2021

Главен редактор проф. М. ОРБЕЦОВА

Българско дружество по ендокринология

Том XXVI / Volume XXVI

Bulgarian Society of Endocrinology 4/2021

ISSN 1310-8131(Print) ISSN 2683-0787(Online)
списание **Ендокринология** том XXVI, книжка 4/2021

Съдържание

Journal **Endocrinologia** volume XXVI, number 4/2021

Contents

Българско дружество по ендокринология

Bulgarian Society of Endocrinology

Влияние на елементите селен, мед, цинк и магнезий върху функцията на щитовидната жлеза

Давчева, Деляна М.[1], Орбецова, Мария М.[2]
[1] Катедра по Клинична лаборатория, Фармацевтичен факултет, Медицински университет, Пловдив, Централна клинична лаборатория, УМБАЛ „Св. Георги“
[2] Катедра по Ендокринология, Медицински факултет, Медицински университет, Пловдив, Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Св. Георги“

Постъпване: 29. 09. 2021/Ревизиране: 10. 11. 2021/*Приемане: 16. 11. 2021*

Effect of Selenium, Copper, Zinc and Magnesium on Thyroid Function

Davcheva, Delyana M.[1], Orbetzova, Maria M.[2]
[1] Department of Clinical Laboratory, Faculty of Pharmacy, Medical University of Plovdiv, Central Clinical Laboratory, „Sv. Georgy“ University Hospital
[2] Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, Medical University of Plovdiv, Clinic of Endocrinology and Metabolic diseases, „Sv. Georgy“ University Hospital

Submitted: 29. *09. 2021*/Revised: 10. 11. 2021/*Accepted:* 16. *11. 2021*

Резюме

През последните 15-20 години интересът към биомониторирането на различни микроелементи нараства. Навлизането в лабораторната практика на високоспециализирани методи за елементен анализ дава възможност за по-задълбочено изучаване на биологичното значение и ролята като епигенетичен фактор на голяма част от олигоелементите. Обект на научен интерес са нови аспекти в патогенетичното и диагностично значение на елементните отношения при отделни заболявания, включително при тиреоидна дисфункция. Все повече се налага разбирането за т. нар. „персонализиран подход“ към пациента по отношение на суплементацията с микроелементи и минерали, поради липсата на консенсус за препоръчителния им дневен прием. Този подход би подпомогнал диагностиката, успешната профилактика и компенсиране на клинично значими олигоелементни дефицити.

Двойствената природа на някои есенциални микроелементи като мед (Cu), цинк (Zn) и селен (Se) като прооксиданти и антиоксиданти, и опасността от токсично въздействие при предозирането им, подчертават необходимостта от прецизиране на препоръките за допълнителен прием. През последното десетилетие обект на засилен научен интерес е оценката на ефекта

Abstract

During the last 15-20 years interest in the biomonitoring of various microelements is increasing. The implementation of highly specialized methods for elemental analysis in laboratory practice allows for a more in-depth study of the biological significance of various trace elements. New aspects in the pathogenetic and diagnostic significance of the elemental ratios in specific diseases including thyroid dysfunction are of scientific interest. The so-called „personalized approach“ to the patient in terms of micronutrient and mineral supplementation is of particular relevance, due to the lack of consensus on their reference daily intakes. This approach would support the diagnosis, the successful prevention, as well as the compensation of clinically significant trace element deficiencies.

The dual nature of some essential trace elements such as copper (Cu), zinc (Zn), and selenium (Se) as prooxidants and antioxidants and the danger of their toxic overdosage emphasize the need to refine the recommendations for additional intake of these elements. Over the last decade, the assessment of the effect of selenium supplementation on the general condition of patients with autoimmune thyroid diseases has been the subject of a number of clinical studies. Although

от приема на селенови препарати върху състоянието на пациенти с автоимунни тиреоидни заболявания. Въпреки доказаните ползи при лица с изходен селенов дефицит, въпросът за целесъобразността от суплементация с физиологични дози Se при определени рискови групи е все още дискутабилен. Основната причина за това е значимата вариабилност на селеновия статус на населението в различни географски области.

Настоящият обзор има за цел да предостави актуална информация за комплексната значимост на елементите Cu, Zn, Se и магнезий (Mg) за функцията щитовидната жлеза, както и за клиничното значение на тяхната дисхомеостаза при различни тиреодни заболявания.

Ключови думи:

есенциални микроелементи, селенопротеини, антиоксидантни ензими, оксидативен стрес, тиреоидни заболявания

some proved favourable effects of Se in individuals with basal deficiency of this element, the question of the appropriateness of supplementation with physiological doses of Se in certain risk groups is still debatable. The main reason for this is the significant variability of the selenium status of the population in different geographical areas.

The present review aims to provide up-to-date information on the complex significance of the elements Cu, Zn, Se, and magnesium (Mg) for thyroid function, as well as on the clinical significance of their dyshomeostasis in various thyroid diseases.

Key words:

essential trace elements, selenoproteins, antioxidant enzymes, oxidative stress, thyroid diseases

Въведение

През последните 15-20 години интересът към биомониторирането на различни микроелементи нараства. Навлизането в лабораторната практика на високоспециализирани методи за елементен анализ дава възможност за по-задълбочено изучаване на биологичното значение на голяма част от олигоелементите и ролята им на епигенетичен фактор. Обект на научен интерес са нови аспекти в патогенетичното и диагностично значение на елементните отношения при отделни заболявания. Все повече се налага разбирането за т. нар. „персонализиран подход" към пациента, включително и поради липсата на консенсус по отношение на препоръчителния дневен прием на есенциални микроелементи. Този подход би подпомогнал диагностиката, успешната профилактика и компенсиране на клинично значими олигоелементни дефицити.

Настоящият обзор има за цел да предостави актуална информация за комплексната значимост на елементите мед (Cu), цинк (Zn), селен (Se) и магнезий (Mg) за функцията на щитовидната жлеза, както и за клиничното значение на тяхната дисхомеостаза при различни тиреодни заболявания.

Цинк

Zn е есенциален микроелемент, втори по обща концентрация в организма след желязото, с многостранна биологична роля в човешкия организъм. С жизненоважно значение е за поддържане на активността на над 300 ензима, при които взема участие като структурен компонент или изпълнява каталитична функция, в качеството му на регулаторен йон с активиращо или инхибиращо действие. Цинк-съдържащите ензими контролират клетъчната репликация, мембранния интегритет, костообразуването, растежа, половото съзряване и развитието на плода. Zn образува комплекс с адренокортикотропен хормон и инсулин, участва във формирането на колагена и има отношение към зарастването на рани. Важен е за възприятията (вкус, мирис), за имунната и антиоксидантна защита на организма (1-5).

Приемът, обмяната, натрупването и отделянето на Zn от организма имат основно значение за поддържане на баланса между прооксидантните и антиоксидантните процеси в клетката. Zn изпълнява ролята на кофактор на един от най-биоактивните антиоксидантни ензими супероксид-дисмутаза (SOD): в молекулата на изоензимите екстрацелуларна супероксид-дисмутаза 3 (SOD3) и медно-цинкова супероксиддисмутаза 1 (Cu/ZnSOD1). Освен че е структурен компонент на SOD, Zn поддържа тъканната концентрация и повлиява регулаторното действие на металотионеина (MT) (6). MT е цинк-съдържащ нискомолекулен протеин с потенциална антиоксидантна активност по отношение на елиминирането на хидроксилни радикали и защита на протеините и ДНК от оксидативна увреда (7). В сравнение с глутатиона, който е най-разпространения антиоксидант в клетъчния цитозол, способността за реакция на MT с хидроксилните радикали е 300 пъти по-висока (8).

Експериментални проучвания доказват връзката на цинковия статус и метаболизма на тиреоидните хормони (9, 10). От една страна синте-

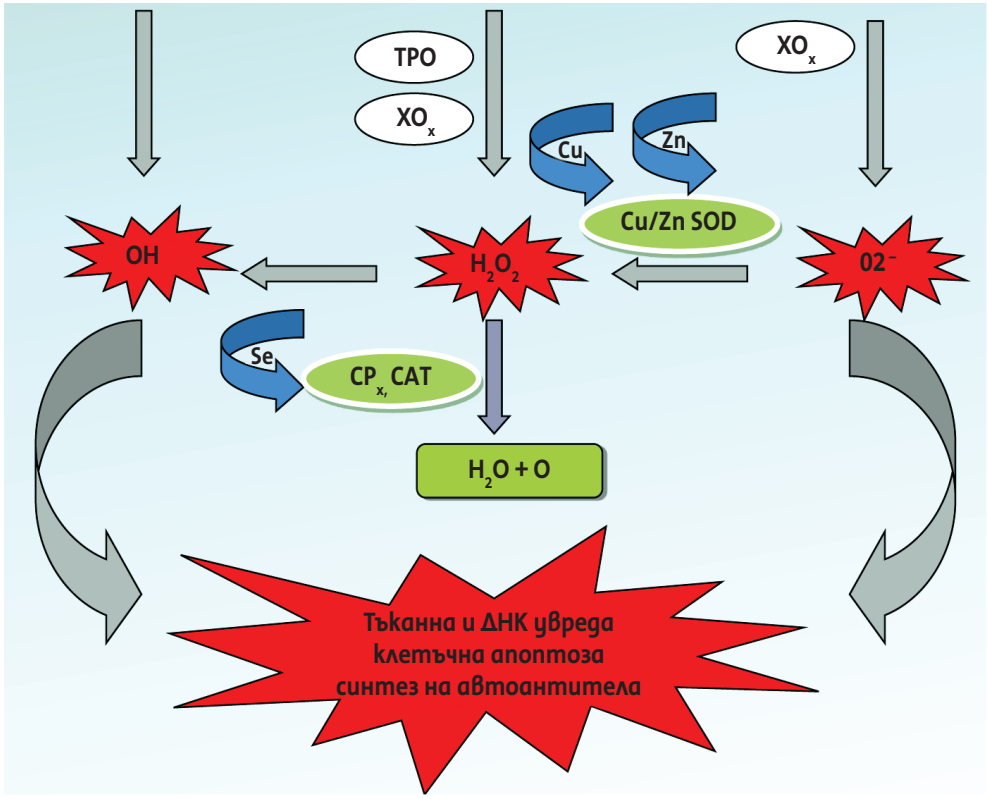
зът на тиреотропин-рилизинг хормона (TRH) и тиреоид стимулиращия хормон (TSH) се активира от Zn-зависимия ензим карбоксипептидаза, който превръща пре-TRH в про-TRH (11), а от друга Zn регулира активността на дейодиназните ензими (Dio1, Dio2) (12). Известно е, че Zn е структурен компонент както на T3 ядрените рецептори (13), така и на тиреоидния транскрипционен фактор 2, определящ транскрипцията на гените на тиреоглобулин и тиреопероксидаза (TPO)(14).

Zn е практически нетоксичен, неканцерогенен и немутагенен елемент за живите организми. Той не се депозира в организма, а повишеният прием води до потискане на чревната абсорбция и увеличаване на екскрецията (2). Препоръчителният дневен хранителен прием е 11 mg за мъже и 8 mg за жени. Прием на дози превишаващи 25 mg може да предизвика анемия и дефицит на Cu (15).

Патологичните състояния и специфичната симптоматика, свързана с дефицит на Zn са подробно проучвани през последните няколко десетилетия (16, 17). Почти една трета от населението на Земята страда от цинков дефицит, като този процент варира от 4% до 73% в различните региони (18). Разнообразната патология свързана с дисхомеостазата на Zn се основава патогенетично на една от основните му функции като есенциален компонент на Cu/Zn SOD и като антиоксидант, чрез контрол върху клетъчната сигнална трансдукция и регулация на ензимната активност. Хроничният дефицит на Zn се асоциира с нарушена антиоксидантна и имунна защита на организма (1, 19, 20).

Участието на Zn наред с микроелементите Cu и Se в разграждането на свободни радикали в клетката и механизмът, по който техният дефицит предизвиква оксидативен стрес, ДНК и тъканно увреждане, клетъчна апоптоза и синтез на автоантитела, са подробно обяснени във *Фигура 1*.

Синтез на тиреоидни хормони, възпаление, синтез на АТФ



Фигура 1.

Участие на микроелементите Cu, Zn и Se в образуването и разграждането на свободни радикали в клетката.

Реактивни свободни радикали (OH·, O2⁻) се генерират в резултат на синтеза на АТФ, както и при възпалителни процеси. H_2O_2 се образува от тиреопероксидазата в хода на синтез на тиреоидните хормони и пероксизомните оксидази (XOx). Хидропероксидите, формирани в този процес могат да бъдат разградени от ензима каталаза (CAT) и селенсъдържащите изоензими на глутатионпероксидазата (GPx), или да се превърнат в хидроксилни радикали (OH·). Супероксидните аниони (O_2^-), генерирани от пероксизомните оксидази, се елиминират от Cu/Zn SOD. При дефицит на есенциалните микроелементи Se, Cu и Zn намалява активността на антиоксидантните ензими GPx и Cu/Zn SOD, и се увеличава концентрацията на реактивни свободни радикали. Те преминават през клетъчната мембрана посредством липидна пероксидация на ненаситени мастни киселини и причиняват оксидативен стрес, последван от тъканно и ДНК увреждане, клетъчна апоптоза, и синтез на автоантитела (21-22).

Взаимозависимостта между оптималния цинков статус и метаболизма на тиреоидните хормони е обект на редица научни проучвания, които предоставят данни за серумен дефицит на Zn при пациенти с немалигнени заболявания на щитовидната жлеза с хипотиреоидна или хипертиреоидна изява (23-34). Комплексната роля на Zn за нормалната функция на щитовидната жлеза подчертава факта, че наблюдаваните промени в цинковата концентрация при тиреоидни заболявания не могат да бъдат обяснени само с антиоксидантните му ефекти. Изследвани са терапевтичните ползи от суплементацията с Zn върху нивата на щитовидните хормони при пациенти с тиреоидна дисфункция (35-39). Въпреки събраните данни за благоприятните ефекти върху функцията на щитовидната жлеза, са необходими мащабни клинични проучвания за задълбочена оценка и утвърждаване на този подход в терапията на различни тиреоидни заболявания.

Селен

Se е есенциален микроелемент, който участва в молекулната структура на група от 25 селенопротеини, съдържащи селеноцистеин. Голяма част от селенопротеините са с ензимна функция и ключово значение за антиоксидантната и имунна защита на организма, както и за еутиреоидното състояние на щитовидната жлеза (40, 41). Биологичните ефекти на Se по отношение на имунната защита на организма се асоциират с имуностимулиращо действие, чрез повлияване пролиферацията на активирани Т-лимфоцити, както и повишаване на лимфоцитно-медиираната туморна цитотоксичност и активност на NK - клетките (42-45). В щитовидната жлеза селен-зависимите йодтирониндейодиназни ензими (Dio1, Dio2) имат ключова роля в интратиреоидния йоден обмен и в превръщането на T_4 в активен хормон (T_3). От друга страна поддържането на ефективна локална антиоксидантна защита е пряко зависима от тъканното съдържание на Se в щитовидната жлеза. В тиреоцитите е доказана експресията на антиоксидантните изоензими на глутатион пероксидазата (GPx1, GPx3) и на тиоредоксин редуктазите (TxnR1, TxnR2). Те катализират реакции, свързани с елиминиране на излишъка от водороден пероксид, който наред с тирозин е естествен субстрат на ензима тиреопероксидаза в синтеза на тиреоидните хормони (41, 46, 47). GPx и TxRучастват в орган-специфичния имунен отговор на щитовидната жлеза (48, 49).

Селеновият дефицит се асоциира с понижена активност на защитните ензимни системи – GPx1, GPx3, TxnR1 и TxnR2 в тъканта на щитовидната жлеза. В условия на вътреклетъчен дефицит на селенопротеини цитотоксичните свободни радикали, получени в резултат от въздействието на водородния прекис инициират процесите възпаление и оксидативен стрес *(Фиг. 1)*. Те допринасят за тиреоидната увреда и фиброза (50) и са предиспозиция за нарушен метаболизъм и активност на тиреоидните хормони (51-55). Резултатите от редица проучвания са в подкрепа на хипотезата, че дефицитът на селен потенцира изявата на различни тиреоидни заболявания, вкл. автоимунен тиреоидит (АИТ), гушавост, рак на щитовидната жлеза и Базедова болест (56-62).

Селеновият статус на населението в различни региони е зависим основно от алиментарния прием чрез храни и хранителни добавки, както и от някои геохимични фактори, основно от почвения състав (63). Есенциалното значение на Se за щитовидната жлеза като самостоятелен фактор на околната среда е от особено голямо значение при индивиди с генетична предиспозиция за органспецифична автоимунност, при които дори лекостепенен селенов дефицит може да инициира или задълбочи АИТ (64). Мащабно проучване (n = 6152) (61) предоставя доказателства за връзката на селеновия статус и риска за автоимунен тиреоидит при адекватен прием на йод. Участниците в проучването са от две области на Китай със съпоставими условия на външната среда и генетични фактори, но с различен селенов статус. В групата със субоптимална серумна селенова концентрация е доказан сигнификантно по-висок шанс за автоимунен тиреоидит, субклиничен хипотиреоидизъм и гушавост, в сравнение с участниците с физиологична серумна концентрация. България също е сред селендефицитните райони на световния селенов атлас наред с други европейски държави (65). В две проучвания е доказана пряка корелация на гушавостта с ниски концентрации на Se в кръвта в условията на системна йодна профилактика (60, 66).

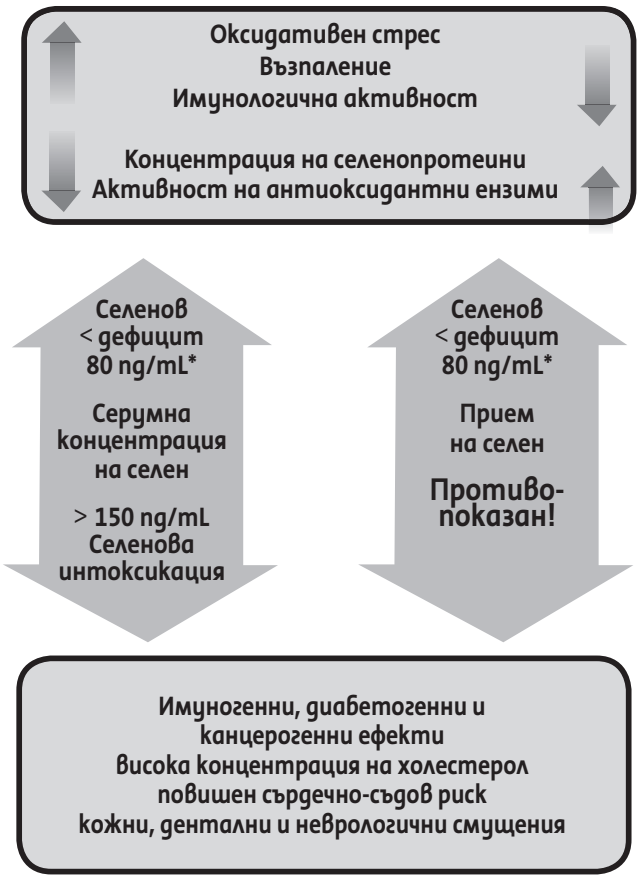
Влиянието на суплементацията със Se върху тиреоидната функция и морфология при автоимунна тиреоидна болест е обект на редица клинични проучвания през последните 20 години. Основните изводи за клиничните ползи от приложението на селенови аналози в комбинация с антитиреоидни лекарствени средства при лечението на автоимунни заболявания са обобщени в няколко систематични обзора. В рамките на различните клинични проучвания са оценени резултатите от приема на селен под формата на натриев селенит, селенометионин или органичен селен във вариабилни дози от 80 до 200 μg/d и приложение за период от 3 до 12 месеца. Въпреки хетерогенните резултати и големите разлики

в дизайна на проучванията е направено заключението, че в сравнение с групите на лечение с плацебо, при пациентите със суплементация на селен се наблюдава намалена възпалителната активност и експресия на TPO-антитела в тъканта на щитовидната жлеза. (58, 67-69). В последващ метаанализ обаче е направен изводът, че липсват категорични доказателства за влиянието на селеновата суплементация върху прогресията на заболяването и качеството на живот на пациентите (70).

Въпросът за целесъобразността от суплементация с физиологични дози Se (до 100 μg/d) при определени рискови групи е актуален, но все още дискутабилен. Счита се, че допълнителният прием на Se е от полза само при пациенти с дефицит на Se, а при индивиди с оптимална и висока изходна селенова концентрация е противопоказан *(Фиг. 2)* (64).

Фигура 2.

Влияние на селеновия дисбаланс и суплементацията на селен върху здравословния статус.



*Отразваща стойност за серумна концентрация на селен, свързана с максимална активност на GPx и селенопротеин P (74).

Селеновата интоксикация се асоциира с неблагоприятни имуногенни, диабетогенни и канцерогенни ефекти, висока холестеролова концентрация и повишен сърдечно-съдов риск (41, 71, 72). Тя може да се прояви с кожни, дентални, неврологични смущения, парализа и характерен дъх с миризма, наподобяваща чесън (63). Според настоящите препоръки на Европейската тиреоидна асоциация суплементация на Se е показана само пациенти с орбитопатия при Базедова болест (73). Прецизирането на приложимостта на този подход при други групи пациенти би било възможно след провеждане на клинични проучвания, базирани на индивидуалния селенов статус и генетичния профил (64). Най-често изследвания биомаркер, надеждно отразяващ както базовия селенов статус, така и активността на GPx и селенопротеин P е показателят серумна/ плазмена концентрация на селен *(Фиг. 2)* (74).

Мед

Медта е есенциален микроелемент, който изпълнява ролята на кофактор на група ензими, означавани като мед-съдържащи металоензими. По-важни от тях са церулоплазмин, Cu/ZnSOD, цитохром-с-оксидаза, лизилоксидаза, уриказа, допамин-бета-хидроксилаза, хефастин и др. Мед-съдържащите металоензими имат ключово значение за метаболизма на желязото и еритропоезата, за антиоксидантната и имунна защита на организма, за обезпечаване на процесите на невротрансмисия и меланосинтезата, за развитието на скелета, както и за енергийния метаболизъм, чрез образуване на АТФ в дихателните вериги в митохондриите (75-77). Медната хомеостаза повлиява също и функцията на щитовидната жлеза, както и синтеза на тиреоидните хормони. Ензимът Cu/Zn SOD има основно значение за локалната антиоксидантна защита в тъканта на щитовидната жлеза *(Фиг. 1)*. От друга страна тиреоидните хормони оказват влияние върху нивото на серумната мед чрез повлияване на чернодробния синтез и екскрецията в серума на специфичния за медта транспортен протеин церулоплазмин, посредством специфичния рецептор TRβ. Зависими от тези процеси са също така и нивата на mРНК на други мед-съдържащи ензими, като металотионеини 1 и 2 и SOD 1 (78, 79). Свързаните с меден дефицит негативни ефекти върху здравето са различни, в зависимост от възрастта и факторите, които ги предизвикват. По време на вътреутробното развитие недостатъчният хранителен прием на Cu може да причини нарушено развитие на сърдечно съдовата и нервната система, костни малформации,

както и нарушение на имунната функция (80, 81). Едно от редките патологични състояния, предизвикани от дефицит на Cu е болестта на Менке. При това Х-свързано генетично заболяване е компрометиран транспортът на Cu в резултат на генна мутация в ATP7A гена. Това води до натрупване на Cu в клетките на тънките черва и бъбреците, която не може да бъде ефективно екскретирана. За сметка на нарушеното разпределение в организма периферните тъкани изпадат в недостиг на Cu. Възникналият дефицит се проявява със симптоматика на нарушен растеж и развитие, умствена изостаналост и намален мускулен тонус (82). Дефицитът на Cu в организма може да се дължи на въздействие на външни фактори (наличност в почви и води), хранителни дефицити, генетична предиспозиция, неправилна суплементация с високи дози желязо и Zn, или вторично в резултат на други заболявания (83).

Дефицитът на Cu се свързва с повишен риск за натрупване на свободни радикали в тиреоцитите, като следствие от намалената активност на Cu/Zn SOD. Понижени нива на Cu са установени при пациенти с нодуларна гуша (84). Въпреки че някои проучвания установяват понижени серумни нива на Cu при някои бенигнени тиреоидни заболявания, в наскоро публикуван метаанализ от Talebi et al. се обобщава, че липсва сигнификантна разлика в нивата на серумна мед между хипотиреоидни пациенти и здрави контроли (85).

Както дефицитът, така и интоксикацията с Cu в организма се асоциира с редица патологични състояния. Подобно на други есенциални микроелементи, като Zn, Se и желязо, хроничната експозиция с Cu оказва вредно влияние върху тъканите и органите и повишава риска от канцерогенеза, вкл. рак на щитовидната жлеза (86). Повишената концентрация на Cu в кръвта може да настъпи при професионална експозиция, увеличен синтез на церулоплазмин, употреба на орални контрацептиви и естрогени и др. (87). Вече е известен потенциалът на металите за генериране на свободни радикали и промяна на окислително-редукционния статус на клетките. Счита се, че при изчерпен антиоксидантен капацитет, натрупването на окислителни радикали в различни тъкани, предизвиква оксидативни геномни увреждания и този процес е в основата на метал-индуцираната канцерогенеза (88, 89).

Все повече се акцентира върху значението на комплексния елементен баланс и потенциалното диагностично значение на отношението Cu/Zn и Cu/Se при различни тиреоидни заболявания (24, 78, 90). Необходимо е изясняване на причинно-следствената връзка на дисбаланса на антиоксидантните системи на организма и синергичния ефект между повишената медна концентрация и дефицитът на елементите Se и Zn, и при различни патологични състояния.

Магнезий

Mg е есенциален кофактор на повече от 600 ензима, които участват в гликолитичната верига и трансцелуларния йонен транспорт, мускулното съкращение, окислителното фосфорилиране и др. От значение е за нормалното изграждане на РНК и ДНК, за обмяната на високоенергийните фосфати и нервно-мускулната възбудимост.

Магнезиевата хомеостаза е тясно свързана с обмяната на калций и фосфор, а регулацията им се повлиява чрез три основни механизма: чревна абсорбция, бъбречна реабсорбция и екскреция, както и обмяна с резервните депа. Тези процеси са зависими от някои ендокринни фактори (91, 92). Доказано е, че 1,25-дихидроксивитамин Д [1,25(OH)2D] стимулира чревната абсорбция на Mg. От друга страна Mg хомеостаза също влияе върху концентрацията и активността на витамин Д. Превръщането на витамин Д в активната хормонална форма 1,25(OH)2D чрез последователно хидроксилиране в черен дроб и бъбреци е магнезий-зависим процес. Освен това Mg е кофактор в процеса на свързване на витамин Д със специфичния му транспортен протеин, витамин Д свързващ протеин (VDBP). Дефицитът на Mg води до намаляване на 1,25(OH)2D и нарушаване на компенсаторната секреция на паращитовидния хормон (PTH) при хипокалциемия, състояние известно като „магнезиево-зависим витамин Д-резистентен рахит“ (93). Важно е да се отбележи, че освен 1,25(OH)2D, определящо значение за чревната абсорбция на Mg има магнезиевия статус. Колкото по-ниска е магнезиевата концентрация, толкова по-висока е относителната чревна абсорбция. Бъбречната регулация е от решаващо значение за хомеостазата на магнезия. Серумната концентрация на Mg се контролира чрез екскрецията с урината и реабсорбцията в проксималните тубули. PTH увеличава тубулната реабсорбция, а алдостеронът и тиреоидните хормони стимулират бъбречната екскреция на Mg (92).

Концентрацията на магнезиевите йони в митохондриите е важна за енергийния клетъчен метаболизъм и антиоксидантния капацитет в различни тъкани, вкл. в щитовидната жлеза (94). Високият афинитет на магнезиевите катиони за свързване на неорганичен фосфат, АТФ и други фосфометаболити определят значимостта на този макроелемент за редица метаболитни реакции, особено тези, свързани с въглехидратния метаболизъм и клетъчната биоенергетика.

Свързването между АТФ и Mg2+ променя молекулната конформация на АТФ и улеснява преноса на фосфат (91).

В щитовидната жлеза магнезиевата АТФ-аза в митохондриите катализира синтеза на АТФ в тиреоцитите и влияе пряко върху активния транспорт на йод в щитовидната жлеза. Усвоеният чрез храната и окислен йод се свързва ковалентно с молекулите на тирозин и след това с тиреоглобулин, за да образува монойодтиронин с помощта на ензима тиреопероксидаза. Този процес се осъществява от натриево-йодиден симпортер чрез активен транспорт зависим от АТФ. В процеса на дейодиране Mg, паралелно с коензима флавин мононуклеотид, повишава активността на ензимите йодотиронин дейодиназа и йодотирозин дейодиназа, които катализират процеса на редукция, включващ електронна транспортна верига. Ролята на Mg като основен кофактор за генерирането на АТФ и активатор на дейодиназните ензими определя индиректното му участие в синтеза на тиреоидните хормони. (95).

Съществува хипотеза, според която придобитата митохондриална дисфункция, в резултат на комбиниран дефицит на Se, Mg и коензим Q10, е обединяващ патогенетичен фактор при различни тиреоидни заболявания, характеризиращи се както с хипертиреоидизъм, така и с хипотиреоидизъм. В проспективно проучване, проведено сред пациенти с бенигнени тиреоидни заболявания, поетапно е изследван и доказан благотворният ефект от суплементацията със Se, Mg и коензим Q10, върху морфологията и функцията на щитовидната жлеза, на фона на установен изходен дефицит на тези елементи (96).

Биологичните функции на магнезий са тясно свързани и с имунната система. Дефицитът на Mg се асоциира с прекомерна продукция на свободни радикали и инициране на възпалителен отговор, който води до левкоцитна и макрофагеална активация, увеличение на CRP, IL-6, както и на други възпалителни цитокини (97-99). В рамките на in vitro експерименти е изяснена ролята на свободните магнезиеви йони за активацията на Т-лимфоцитите и В-лимфоцитите. Във връзка с това вече е известно, че магнезиевите канали и транспортни протеини играят важна роля за поддържане на нормалните функции на имунната система (100, 101).

Корелацията между дефицита на магнезий и риска от повишаване на титъра на анти-тиреоглобулинови антитела (TgAb) и лимфоцитна активация е доказана съответно при пациенти с HT (102) и Базедова болест (103). Взаимозависимостта на магнезиевата хомеостаза с тиреоидната функция е в основата на наблюдаваните промени при пациенти с тиреоидит на Хашимото и нодуларна гуша (84, 104). Mg в качеството му на кофактор в генерирането на АТФ играе ключова роля за функцията на ендоплазмения ретикулум. Във връзка с това дефицитът на Mg води до синтез на тиреоглобулинови молекули с неправилна четвъртична структура, които индуцират производството на TgAb (105). Данните за влиянието на Mg, наред с микроелементите, Se, Zn и Cu върху функцията на щитовидната жлеза е в подкрепа на хипотезата, че дефицитите на тези елементи са възможни рискови фактори за тиреоидна дисфункция, а оценката на елементния баланс и параметрите на антиоксидантния капацитет имат ключово значение преди инициране на терапията (104).

Заключение

Двойствената роля на Cu, Zn и Se като прооксиданти и антиоксиданти в организма изисква задълбочено проучване на причинно-следствената връзка на елементния дисбаланс при различни патологични състояния. Не е напълно изяснена зависимостта на елементната дисхомеостаза с други показатели, които също имат отношение към антиоксидантната защита на организма. Едновременното им изследване при патологични състояния, патогенетично основаващи се на процеси като оксидативен стрес и възпаление, би допринесло за изясняване на значението им от една страна като диагностични маркери, и от друга – за избор на индивидуализиран терапевтичен подход при тези заболявания. Трудността да се поддържа баланс между рисковете и ползите от приложението на хранителни добавки изисква идентифицирането на надеждни биомаркери за определяне на елементния статус. Ниската концентрация на микроелементите от порядъка на ng/mL в кръвта обаче изисква високоспециализирани и скъпоструващи лабораторни методи за количественото им определяне. Поради това масовото им изследване в рутинната лабораторна практика е труднодостъпно. Проучването на комплексната значимост на Cu, Zn, Se и Mg при заболявания, свързани с оксидативен стрес е мотив за едновременното им определяне чрез високочувствителни инструментални техники за мултиелементен анализ, което би улеснило и надеждната интерпретация на елементните отношения.

References

1. **Mocchegiani E, Giacconi R, Muzzioli M, Cipriano C.** Zinc, infections and immunosenescence. *Mech Ageing Dev 2000;* 121 (1-3): 21-35.

2. **Jarosz M, Olbert M, Wyszogrodzka G, Młyniec K, Librowski T.** Antioxidant and anti-inflammatory effects of zinc. Zinc-dependent NF-κB signaling. *Inflammopharmacology 2017;* 25 (1): 11-24.

3. **Jung S, Kim MK, Choi BY.** The relationship between zinc status and inflammatory marker levels in rural Korean adults aged 40 and older. *PLoS One 2015;* 10(6): e0130016.

4. **Oteiza PI.** Zinc and the modulation of redox homeostasis. *Free Radic Biol Med 2012;* 53 (9): 1748-1759.

5. **von Bülow V, Dubben S, Engelhardt G, Hebel S, Plümäkers B, Heine H, et al.**Zinc-dependent suppression of TNF-alpha production is mediated by protein kinase A-induced inhibition of Raf-1, I kappa B kinase beta, and NF-kappa B. *J Immunol 2007;* 179(6): 4180-4186.

6. **Tapiero H, Tew KD.** Trace elements in human physiology and pathology: zinc and metallothioneins. *Biomed Pharmacother 2003;* 57(9): 399-411.

7. **Ruttkay-Nedecky B, Nejdl L, Gumulec J, Zitka O, Masarik M, Eckschlager T, Stiborova M, et al.** The role of metallothionein in oxidative stress. *Int J Mol Sci 2013;* 14(3): 6044-6066.

8. **Sato M, Bremner I.** Oxygen free radicals and metallothionein. *Free Radic Biol Med 1993;* 14(3): 325-337.

9. **Baltaci AK, Mogulkoc R, Belviranli M.** L-thyroxine-induced hyperthyroidism affects elements and zinc in rats. *Bratisl Lek Listy 2013;* 114(3): 125-128.

10. **Baltaci AK, Mogulkoc R, Belviranli M.** Serum levels of calcium, selenium, magnesium, phosphorus, chromium, copper and iron–their relation to zinc in rats with induced hypothyroidism. *Acta Clin Croat 2013;* 52(2): 151-156.

11. **Pekary AE, Lukaski HC, Mena I, Hershman JM.** Processing of TRH precursor peptides in rat brain and pituitary is zinc dependent. *Peptides 1991;* 12(5): 1025-1032.

12. **Kralik A, Eder K, Kirchgessner M.** Influence of zinc and selenium deficiency on parameters relating to thyroid hormone metabolism. *Horm Metab Res 1996;* 28(5): 223-226.

13. **Freake HC, Govoni KE, Guda K, Huang C, Zinn SA.** Actions and interactions of thyroid hormone and zinc status in growing rats. *J Nutr 2001;* 131(4): 1135-1141.

14.**Civitareale D, Saiardi A, Falasca P.** Purification and characterization of thyroid transcription factor 2. *Biochem J 1994; 304 (3):* 981-985.

15. **Daily Reference Intakes (DRI) reports,** see www.nap.edu.

16. **Cummings JE, Kovacic JP.** The ubiquitous role of zinc in health and disease. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio). 2009;* 19 (3): 215-240.

17. **Jurowski K, Szewczyk B, Nowak G, Piekoszewski W.** Biological consequences of zinc deficiency in the pathomechanisms of selected diseases. *J Biol Inorg Chem 2014;* 19 (7): 1069-1079.

18. **WHO WORLD HEATH REPORT:** Reducing Risks, *Promoting Healthy Life. 2002:* 1-230. http://www.who.int/whr/2002/en/whr02_en.pdf.

19. **Castro L, Freeman BA.** Reactive oxygen species in human health and disease. *Nutrition 2001;* 17 (2): 163-165.

20. **Lachance PA, Nakat Z, Jeong WS.** Antioxidants: an integrative approach. *Nutrition 2001;* 17 (10): 835-838.

21. **Lee SR.** Critical role of zinc as either an antioxidant or a prooxidant in cellular systems. *Oxid Med Cell Longev 2018;* 1-11.

22. **Verma P, Sharma AK, Shankar H, Sharma A, Rao DN.** Role of trace elements, oxidative stress and immune system: a triad in premature ovarian failure. *Biol Trace Elem Res 2017;* 184: 325-333.

23. **Ahmed RO, Abdrabo AA.** Levels of Serum zinc and manganese among sudanese patients with thyroid dysfunction. *J Med Biol Sci Res 2016;* 2 (2): 33-35.

24. **Khatun S, Santhini G, Malligai E, Kumar HV.** Evaluation of serum zinc, copper level and their correlation with Cu/Zn ratio and FT_3/FT_4 ratio in hypothyroidism. *J Clin Diagnostic Res 2019;* 13 (7): 13-15.

25. **Kravchenko VI, Andrusyshyna IM, Luzanchuk IA, Polumbryk MO, Tarashchenko YM.** Association between thyroid hormone status and trace elements in serum of patients with nodular goiter. *Biol Trace Elem Res 2020;* 196 (2): 393-399.

26. **Saeed AA, Ataitalla HA, Taha S, Elmukashfi A.** Evaluation of serum manganese and zinc in non-cancerous thyroid disorders in Khartoum State-Sudan. *JDDT 2019;* 9 (2-S): 497-499.

27. **Zaichick V, Zaichick S.** Possible role of inadequate quantities of intrathyroidal cobalt, rubidium and zinc in the etiology of female subclinical hypothyroidism. *Womens Health Sci J 2018; 291:* 000108.

28. **Baloch S, Memon AR, Hayat AS, Masood N.** Evaluation ofserum copper and zinc in hypothyroidism patients. *J Sci Technol 2013;* 3: 316–318;

29. **Khubchandani A, Parmar V, Solanki V, Jadav J, Gamit A, Gangwani S.** Comparison of serum zinc and serum copper in hypothyroid patients with normal subjects. *Int J Res Med 2014;* 3: 1–3.

30. **AroraM, Mahat R,Kumar S,Mustafa I, Sah S.** Study of trace elements in patients of hypothyroidism with special reference to zinc and copper. *Biomed J Sci&Tech Res 2018:* 6.

31. **Jinger S, Choudhary M, Vyas R.** Comparative study of trace elements in healthy controls and hypothyroidism patients in western Rajasthan. *GJRA 2015;* 4: 157–159.

32. **Salih SF, Hussen KR, Al-timimi DJ.** Status of serum zinc levels in females with thyroid dysfunction. *Duhok Med J 2019;* 13: 74–82;

33. **Al-Juboori IA, Al Rawi R, A Hakeim HK.** Estimation of serum copper, manganese, selenium, and zinc in hypothyroidism patients. *IUFS J Biol 2009;* 68 (2): 121-126.

34. **Mohammed HIY, Idrees OF, Ismail AM, Ahmed SA.** Evaluation of copper and zinc among hyper and hypothyroidism patients. *European Acad Res 2015;* 3(5): 5422-5434.

35. **Baltaci AK, Mogulkoc R, Kul A, Bediz CS, Ugur A.** Opposite effects of zinc and melatonin on thyroid hormones in rats. *Toxicology 2004;* 195 (1): 69-75.

36. **Dolev E, Deuster PA, Solomon B, Trostmann UH, Wartofsky L, Burman KD.** Alterations in magnesium and zinc metabolism in thyroid disease. *Metabolism 1988;* 37 (1): 61-67.

37. **Effraimidis G, Wiersinga WM.** Mechanisms in endocrinology: autoimmune thyroid disease: old and new players. *Eur J Endocrinol 2014;* 170 (6): R241-252.

38. **Mahmoodianfard S, Vafa M, Golgiri F, Khoshniat M, Gohari M, Solati Z, et al.** Effects of zinc and selenium supplementation on thyroid function in overweight and obese hypothyroid female patients: a randomized double-blind controlled trial. *J Am Coll Nutr 2015;* 34 (5): 391-399.

39. **Rabeh N.** Effect of iron, zinc, vitamin E and vitamin C supplementation on thyroid hormones in rats with hypothyroidism. *Int J Nutr Food Sci 2016;* 5(3): 201.

40. **Köhrle J, Jakob F, Contempré B, Dumont JE.** Selenium, the thyroid, and the endocrine system. Endocr Rev 2005; 26(7): 944-984.

41. **Rayman MP.** Selenium and human health. *Lancet 2012;* 379(9822): 1256-1268.

42. **Broome CS, McArdle F, Kyle JA, Andrews F, Lowe NM, Hart CA, et al.** An increase in selenium intake improves immune function and poliovirus handling in adults with marginal selenium status. *Am J Clin Nutr 2004;* 80 (1): 154-162.

43. **Carlson BA, Yoo MH, Shrimali RK, Irons R, Gladyshev VN, Hatfield DL, et al.** Role of selenium-containing proteins in T-cell and macrophage function. *Proc Nutr Soc 2010;* 69 (3): 300-310.

44. **Hawkes WC, Kelley DS, Taylor PC.** The effects of dietary selenium on the immune system in healthy men. *Biol Trace Elem Res 2001;* 81 (3): 189-213.

45. **Hoffmann FW, Hashimoto AC, Shafer LA, Dow S, Berry MJ, Hoffmann PR.** Dietary selenium modulates activation and differentiation of CD4+ T cells in mice through a mechanism involving cellular free thiols. *J Nutr. 2010;* 140 (6): 1155-1161.

46. **Köhrle J.** Selenium and the thyroid. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2015;* 22(5): 392-401.

47. **Schmutzler C, Mentrup B, Schomburg L, Hoang-Vu C, Herzog V, Köhrle J.** Selenoproteins of the thyroid gland: expression, localization and possible function of glutathione peroxidase 3. *Biol Chem 2007;* 388(10): 1053-1059.

48. **Taylor EW.** Selenium and cellular immunity. Evidence that

selenoproteins may be encoded in the +1 reading frame overlapping the human CD4, CD8, and HLA-DR genes. *Biol Trace Elem Res 1995;* 49(2-3): 85-95.

49. **Cheng W, Fu YX, Porres JM, Ross DA, Lei XG.** Selenium-dependent cellular glutathione peroxidase protects mice against a pro-oxidant-induced oxidation of NADPH, NADH, lipids, and protein. *FASEB J 1999;* 13(11): 1467-1475.

50. **Contempre B, Dumont JE, Denef JF, Many MC.** Effects of selenium deficiency on thyroid necrosis, fibrosis and proliferation: a possible role in myxoedematous cretinism. *Eur J Endocrinol 1995;* 133: 99–109.

51. **Ates I, Arikan MF, Altay M, Yilmaz FM, Yilmaz N, Berker D, et al.** The effect of oxidative stress on the progression of Hashimoto's thyroiditis. *Arch Physiol Biochem 2018;* 124 (4): 351-356.

52. **Rostami R, Aghasi MR, Mohammadi A, Nourooz-Zadeh J.** Enhanced oxidative stress in Hashimoto's thyroiditis: inter-relationships to biomarkers of thyroid function. *Clin Biochem 2013;* 46 (4-5): 308-312.

53. **Sur U, Erkekoglu P, Bulus AD, Andiran N, Kocer-Gumusel B.** Oxidative stress markers, trace elements, and endocrine disrupting chemicals in children with Hashimoto's thyroiditis. *Toxicol Mech Methods 2019;* 29 (9): 633-643.

54. **Mancini A, Di Segni C, Raimondo S, Olivieri G, Silvestrini A, Meucci E, et al.** Thyroid Hormones, Oxidative Stress, and Inflammation. *Mediators Inflamm 2016;* 2016: 6757154.

55. **Maouche N, Meskine D, Alamir B, Koceir EA.** Erratum to „Trace elements profile is associated with insulin resistance syndrome and oxidative damage in thyroid disorders: Manganese and selenium interest in Algerian participants with dysthyroidism". *J Trace Elem Med Biol 2015;* 32: 112-121.

56. **Moncayo R, Kroiss A, Oberwinkler M, Karakolcu F, Starzinger M, Kapelari K, et al.** The role of selenium, vitamin C, and zinc in benign thyroid diseases and of selenium in malignant thyroid diseases: Low selenium levels are found in subacute and silent thyroiditis and in papillary and follicular carcinoma. *BMC Endocr Disord 2008;* 8: 2.

57. **Nourbakhsh M, Ahmadpour F, Chahardoli B, Malekpour-Dehkordi Z, Nourbakhsh M, Hosseini-Fard SR.** Selenium and its relationship with selenoprotein P and glutathione peroxidase in children and adolescents with Hashimoto's thyroiditis and hypothyroidism. *J Trace Elem Med Biol 2016;* 34: 10-14.

58. **Santos LR, Neves C, Melo M, Soares P.** Selenium and Selenoproteins in Immune Mediated Thyroid Disorders. *Diagnostics (Basel) 2018;* 8(4): 70.

59. **Rasmussen LB, Schomburg L, Köhrle J, Pedersen IB, Hollenbach B, Hög A, et al.** Selenium status, thyroid volume, and multiple nodule formation in an area with mild iodine deficiency. *Eur J Endocrinol 2011;* 164(4): 585-590.

60. **Lozanov B, Tzachev K, Kirilov G, Aceva E, Vukov M.** Serum selenium concentration and thyroid status in pregnant women on the back ground of systemic iodine supplementation. *Endocrinologia 2008;* 13 (2): 56–64.

61. **Wu Q, Rayman MP, Lv H, Schomburg L, Cui B, Gao C, et al.** Low population selenium status is associated with increased prevalence of thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab 2015;* 100(11): 4037-4047.

62. **Bülow Pedersen I, Knudsen N, Carlé A, Schomburg L, Köhrle J, Jørgensen T, et al.** Serum selenium is low in newly diagnosed Graves' disease: a population-based study. *Clin Endocrinol (Oxf) 2013;* 79(4): 584-590.

63. **Johnson CC, Fordyce FM, Rayman MP.** Symposium on „Geographical and geological influences on nutrition": factors controlling the distribution of selenium in the environment and their impact on health and nutrition. *Proc Nutr Soc 2010;* 69 (1): 119–132.

64. **Rayman MP.** Selenium intake, status, and health: a complex relationship. *Hormones (Athens) 2020;* 19(1): 9–14.

65. **Krystev S, Angelova V, Zaprjanova P, Nankova M, Ivanov K.** Selenium content in soil and wheat grain in Bulgaria. *Acta Scientific Agriculture 2020;* 4 (9): 26–31.

66. **Losanov B, Tzachev K, Kirilov G, Kovatcheva R, Aceva E, Apostolova E, et al.** Selenium and Thyroid Status in Children Living in an Endemic Region with Adegvate Iodine Supplementation. *Endocrinologia 2006;* 11(4): 213-222.

67. **Fan Y, Xu S, Zhang H, Cao W, Wang K, Chen G, et al.** Selenium supplementation for autoimmunethyroiditis: a systematic review andmeta-analysis. *Int J Endocrinol 2014;* 2014: 904573.

68. **Wichman J, Winther KH, Bonnema SJ, Hegedüs L.** Selenium supplementation significantlyreduces thyroid autoantibody levelsin patients with chronic autoimmune thyroiditis:a systematic review and meta-analysis. *Thyroid 2016;* 26(12): 1681-1692.

69. **Zheng H, Wei J, Wang L, Wang Q, Zhao J, Chen S, et al.** Effects of selenium supplementation on Graves' disease: a systematic review and meta-analysis. Evid. Based Complement. Alternat. *Med 2018;* 2018: 3763565.

70. **Winther KH, Wichman JE, Bonnema SJ, Hegedüs L.** Insufficient documentation for clinical efficacy of selenium supplementation in chronic autoimmune thyroiditis, based on a systematic review and meta-analysis. *Endocrine 2017;* 55(2): 376–385.

71. **Stranges S, Marshall JR, Natarajan R, Donahue RP, Trevisan M, Combs GF.** Effects of long-term selenium supplementation on the incidence of type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med 2007;*147 (4): 217-223.

72. **YuanZ, XuX, YeH, Jin L, Zhang X, Zhu Y.** High levels of plasma selenium are associated with metabolic syndrome and elevated fasting plasma glucose in Chinese population: A case-control study. *J Trace Elem Med Biol 2015;* 32: 189-194.

73. **Bartalena L, Baldeshi L, Boboridis K, Eckstein A, Kahaly GJ, Marcocci Cet al.**; European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO). The 2016 European thyroid association/ European group on Graves' orbitopathy guidelines for the management of Graves' orbitopathy. *Eur Thyroid J 2016;* 5: 9–26.

74. **Thomson C.** Assessment of requirements for selenium and adequacy of selenium status: a review. *Eur J Clin Nutr 2004;* 58: 391–402.

75. **Bonham M, O'Connor JM, Hannigan BM, Strain JJ.** The immune system as a physiological indicator of marginal copper status? *Br J Nutr 2002;* 87 (5): 393-403.

76. **Scheiber IF, Mercer JFB, Dringen R.** Metabolism and functions of copper in brain. *Prog Neurobiol 2014;* 116: 33-57.

77. **Uriu-Adams JY, Keen CL.** Copper, oxidative stress and human health. *Mol Aspects Med 2005;* 26 (4-5 SPEC. ISS.): 268-298.

78. **Mittag J, Behrends T, Nordström K, Anselmo J, Vennström B, Schomburg L.** Serum copper as a novel biomarker for resistance tot hyroid hormone. *Biochem J 2012;* 443 (1): 103–109.

79. **Kim MJ, Kim SC, Chung S, Kim S, Yoon JW, Park YJ.** Exploring the role of copper and selenium in the maintenance of normal thyroid function among healthy Koreans. *J Trace Elem Med Biol 2020;* 61: 126558.

80. **Gambling L, McArdle HJ.** Iron, copper and fetal development. *Proc Nutr Soc 2004;* 63 (4): 553-562.

81. **Georgieff MK.** Nutrition and the developing brain: nutrient priorities and measurement. *Am J ClinNutr 2007;* 85 (2): 614S-620S.

82. **De Bie P, Muller P, Wijmenga C, Klomp LW.** Molecular pathogenesis of Wilson and Menkes disease: correlation of mutations with molecular defects and disease phenotypes. *J Med Genet 2007; 44* (11): 673-688.

83. **Bost M, Houdart S, Oberli M, Kalonji E, Huneau JF, Margaritis I.** Dietary copper and human health: Current evidence and unresolved issues. *J Trace Elem Med Biol 2016;* 35: 107-115.

84. **Kravchenko VI, Andrusyshyna IM, Luzanchuk IA, Polumbryk MO, Tarashchenko YM.** Association between thyroid hormone status and traceelements in serum of patients with nodular goiter. *BiolTraceElemRes 2020;* 196 (2): 393-399.

85. **Talebi S, Ghaedi E, Sadeghi E, Mohammadi H, Hadi A, Clark CCT, et al.** Trace element status and hypothyroidism: A systematic review and meta-analysis. *Biol Trace Elem Res 2020;* 197 (1): 1-14.

86. **Shen F, Cai WS, Li JL, Feng Z, Cao J, Xu B.** The association between serum levels of selenium, copper, and magnesium with thyroid cancer: a meta-analysis. *Biol Trace Elem Res 2015;* 167 (2): 225-235.

References

87. **Babić Ž, Tariba B, Kovačić J, Pizent A, Varnai VM, Macan J.** Relevance of serum copper elevation induced by oral contraceptives: a meta-analysis. *Contraception 2013;* 87 (6): 790-800.

88. **Lee JC, Son YO, Pratheeshkumar P, Shi X.** Oxidative stress and metal carcinogenesis. *Free Radic Biol Med 2012;* 53 (4): 742-757.

89. **Navarro Silvera SA, Rohan TE.** Trace elements and cancer risk: a review of the epidemiologic evidence. *Cancer Causes Control 2007;* 18 (1): 7-27.

90. **Przybylik-Mazurek E, Zagrodzki P, Kuźniarz-Rymarz S, Hubalewska-Dydejczyk A.** Thyroid disorders - assessments of trace elements, clinical, and laboratory parameters. *Biol Trace Elem Res 2011;*141(1-3): 65-75.

91. **Fiorentini, D.; Cappadone, C.; Farruggia, G.; Prata, C.** Magnesium: biochemistry, nutrition, detection, and social impact of diseases linked to its deficiency. *Nutrients 2021;* 13: 1136.

92. **Gröber U, Schmidt J, Kisters K.** Magnesium in prevention and therapy. *Nutrients 2015;* 7 (9): 8199-8226.

93. **Zittermann A.** Magnesium deficit? Overlooked cause of low vitamin D status? *BMC Med 2013;* 11: 229.

94. **Yamanaka R, Tabata S, Shindo Y, Hotta K, Suzuki K, Soga T, et al.** Mitochondrial Mg(2+) homeostasis decides cellular energy metabolism and vulnerability to stress. *Sci Rep 2016;* 6: 30027.

95. **Kolanu BR, Vadakedath S, Boddula V, Kandi V.** Activities of serum magnesium and thyroid hormones in pre-, peri-, and post-menopausal women. *Cureus. 2020;* 12(1): e6554.

96. **Moncayo R, Moncayo H.** The WOMED model of benign thyroid disease: Acquired magnesium deficiency due to physical and psychological stressors relates to dysfunction of oxidative phosphorylation. *BBA Clin 2014;* 3: 44-64.

97. **Kim DJ, Xun P, Liu K, Loria C, Yokota K, Jacobs DR Jr, et al.** Magnesium intake in relation to systemic inflammation, insulin resistance, and the incidence of diabetes. *Diabetes Care 2010;* 33 (12): 2604-2610.

98. **Mazur A, Maier JA, Rock E, Gueux E, Nowacki W, Rayssiguier Y.** Magnesium and the inflammatory response: potential physiopathological implications. *Arch Biochem Biophys 2007;* 458 (1): 48-56.

99. **Nielsen FH.** Magnesium deficiency and increased inflammation: current perspectives. *J Inflamm Res 2018;* 11: 25-34.

100. **Li FY, Chaigne-Delalande B, Kanellopoulou C, Davis JC, Matthews HF, Douek DC, et al.** Second messenger role for Mg2+ revealed by human T-cell immunodeficiency. *Nature 2011;* 475 (7357): 471-476.

101. **Chacko SA, Sul J, Song Y, Li X, LeBlanc J, You Y, et al.** Magnesium supplementation, metabolic and inflammatory markers, and global genomic and proteomic profiling: a randomized, double-blind, controlled, crossover trial in overweight individuals. *Am J Clin Nutr 2011;* 93 (2): 463-473.

102. **Wang K, Wei H, Zhang W, Li Z, Ding L, Yu T, et al.** Severely low serum magnesium is associated with increased risks of positive anti-thyroglobulin antibody and hypothyroidism: A cross-sectional study. *Sci Rep 2018;* 8 (1): 9904.

103. **Klatka M, Grywalska E, Partyka M, Charytanowicz M, Rolinski J.** Impact of methimazole treatment on magnesium concentration and lymphocytes activation in adolescents with Graves' disease. *Biol Trace Elem Res 2013;* 153 (1-3): 155-170.

104. **Rad N, Kalirad A, Zavar-reza J, Vakili M.** Estimation of oxidative stress and serum mineral (Ca, Mg, P) status in Hashimoto's thyroiditis patients. *Int J Pharm Clin Res 2016;* 8 (11): 1477-1482.

105. **Moncayo R, Moncayo H, Reisenzahn J.** Global view on the pathogenesis of benign thyroid disease based on historical, experimental, biochemical and genetic data, identifying the role of magnesium, selenium, coenzyme Q10 and iron in the context of the unfolded protein response and protein quality control of thyroglobulin. *J Transl Genet Genom 2020;* 4: 356-383.

Address for correspondence:

Д-р Деляна Давчева,

Катедра по Клинична лаборатория,
Фармацевтичен факултет, МУ, Пловдив,
Ул. „В. Априлов" 15А, 4000 – Пловдив
e-mail: d.davcheva@hotmail.com

Delyana Davcheva, MD

Department of Clinical Laboratory,
Faculty of Pharmacy, Medical University of Plovdiv,
15A „V. Aprilov" Str., 4000 – Plovdiv, Bulgaria
e-mail: d.davcheva@hotmail.com

Заболявания на щитовидната жлеза в напреднала и старческа възраст

Кисова, Стефанка З., Троев, Димитър М., Орбецова, Мария М.
Катедра по Ендокринология, Медицински факултет, Медицински университет, Пловдив

Постъпване: 20. 10. 2021/Ревизиране: 24. 11. 2021/*Приемане:* 01. 12. 2021

Diseases of the Thyroid Gland in the Elderly and Senile

Kisova, Stefanka Z., Troev, Dimitar M., Orbetzova, Maria M.
Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, Medical University, Plovdiv

Submitted: 20. 10. 2021/Revised: 24. 11. 2021/*Accepted:* 01. 12. 2021

Резюме

Заболяванията на щитовидната жлеза са най-масовите ендокринни нарушения в общата популация. Клиничният им ход при хората в напреднала и старческа възраст се различава съществено от този, наблюдаван в по-млада възраст, като симптомите могат да бъдат едва доловими и често са причислявани към процеса на нормално стареене. Последният влияе главно върху горната референтна граница на серумния TSH, а йодният статус е основният фактор, имащ отношение към разпространението на тиреоидната дисфункция при по-възрастните хора. Особеностите в протичането на състоянията с различна функционална активност на щитовидната жлеза във високите възрастови групи налагат индивидуализирано управление на съответните заболявания и адаптиране на класическия терапевтичен подход след цялостна гериатрична оценка. Важно е да се вземат под внимание ко-морбидностите и полипрагмазията, които оказват съществено влияние върху симптоматиката и замъгляват клиничната картина, често водещо до диагностично-терапевтични грешки.

В обзора са разгледани съвременните аспекти на диагностика, терапевтично поведение и проследяване при състояния на хипертиреоидизъм и хипотиреоидизъм, както и при нодозни промени и злокачествени заболявания на щитовидната жлеза в напреднала и старческа възраст.

Ключови думи:

заболявания на щитовидна жлеза, напреднала и старческа възраст, хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм, възли на щитовидната жлеза, диференциран тиреоиден карцином

Abstract

Thyroid diseases are the most common endocrine disorders in the general population. Their clinical course in elderly and senile individuals differs significantly from that observed at a younger age, as the symptoms can be barely perceptible and are often attributed to the process of normal ageing. The latter mainly affects the upper reference limit of serum TSH, and iodine status is a major factor relevant to the prevalence of thyroid dysfunction in the elderly. The peculiarities in the course of the conditions with different functional activity of the thyroid gland in the older age groups require individualized management of the respective diseases and adaptation of the classical therapeutic approach only after an overall geriatric assessment. It is important to take into account co-morbidities and polypragmasia, that have a significant impact on symptoms and obscure the clinical picture, often leading to diagnostic and therapeutic errors.

This review examines the current aspects of diagnosis, therapeutic approach and follow-up in conditions of hyperthyroidism and hypothyroidism, as well as in nodular changes and malignancies of the thyroid gland in the elderly and senile individuals.

Key words:

thyroid disease, elderly and senile age, hypothyroidism, hyperthyroidism, thyroid nodules, differentiated thyroid carcinoma

Въведение

Тиреоидните заболявания като масово разпространени имат важно медико-биологично значение. Често срещани са във всяка възраст, затова навременното и правилното им диагностициране и определяне на терапевтично поведение според възрастовата група са от ключово значение.

Ендокринната система и определени ендокринни органи, включително щитовидната жлеза, претърпяват важни функционални промени по време на стареенето. Разпространението на тиреоидните заболявания нараства с възрастта като е добре доказано, че в щитовидната жлеза настъпват редица морфологични и физиологични промени. Трябва да се подчертае, че клиничният ход на тиреоидните заболявания при хората в напреднала и старческа възраст се различава съществено от този, наблюдаван при по-младите, като симптомите могат да бъдат едва доловими и често са причислявани към процеса на нормално стареене. Субклиничните хипо- и хипертиреоидизъм, както и новообразуванията на щитовидната жлеза, изискват специално внимание при тази кохорта пациенти.

На всеки 10 години в периода между 40 г. и 69 г. горната граница на референтния диапазон на тиреостимулиращия хормон (TSH) се повишава с 0,3 mU/L, докато същата граница нараства с повече от 1,6 mIU/L или 3,2 mIU/L, респективно в групите на възраст между 70-80 години и над 80 години, в сравнение съответно с групите на възраст между 60–69 години (1). Клинични проучвания установяват също, че възрастта засяга главно горната граница на нормата за TSH. Ако се приложи специфичната за възрастта референтна стойност на горния интервал на TSH, вместо тази от общоприетия нормален обхват, разпространението на сенилен субклиничен и изявен хипотиреоидизъм ще намалее съответно от 19,87% на 3,3% и от 2,09% на 1,6%, докато разпространението на клиничен хипертиреоидизъм остава непроменено (2). Тенденцията в разпространението на хипертиреоидизма с напредване на възрастта е свързана с йодното състояние на населението (3). В райони с недостиг на йод разпространението на хипертиреоидизма се увеличава с възрастта, достигайки до 15% при хората над 70 години (4). Разпространението на хипертиреоидизъм при по-възрастни хора в богати на йод райони е по-ниско от това в общата популация, като около 65-75% от случаите са с леко протичане (5, 6).

Според горепосочените данни стареенето влияе главно върху горната референтна граница на серумния TSH, а йодният статус е основният фактор, имащ отношение към разпространението на тиреоидната дисфункция в напреднала възраст. Интересно е, че понижаването на функцията на щитовидната жлеза или постепенното нарастване на TSH с възрастта се асоциира с увеличаване продължителността на живота според някои проучвания (7).

Придружаващите заболявания при тиреоидна патология са множество хронични болести и гериатрични синдроми. Например, съчетанието от заболявания на щитовидната жлеза, метаболитен синдром, захарен диабет, хипертония и дислипидемия са доста чести при по-възрастните хора, особено при женския пол (8). Проучване, проведено през 2015–2016 г. в 24 ендокринни и гериатрични медицински центъра в Китай, установява, че при 23,79% от пациентите със захарен диабет тип 2 е установена дисфункция на щитовидната жлеза. Проучването също така показва, че честотата на субклиничен хипотиреоидизъм, изявен хипотиреоидизъм, субклиничен хипертиреоидизъм и изявен хипертиреоидизъм е съответно 4,89%, 9,3%, 1,13% и 3,16%. Сред пациентите, диагностицирани по-рано със „старчески" диабет тип 2, придружаващо заболяване на щитовидната жлеза е било открито в 20,88% от жените и 8,96% от мъжете (9). Ето защо трябва да се обърне сериозно внимание на скрининга за тиреоидни заболявания при пациенти със захарен диабет тип 2 в напреднала възраст. От своя страна свързаната с полиморбидността полипрагмазия крие сериозни рискове за здравето и качеството на живот при хората в уязвимата старческа възраст (9, 10). Препоръчва се при установяване на заболявания на щитовидната жлеза да бъде предприета цялостна гериатрична оценка както в клиничната практика, така и в клиничните проучвания, за да се оцени задълбочено цялостното въздействие на възрастта върху общото здравословно състояние и да се коригира терапевтичният подход, когато е необходимо (11).

Целта на обзора е да бъде разгледано клиничното протичане на най-често срещаните заболявания на щитовидната жлеза в напреднала възраст и да се обърне внимание върху необходимостта от адаптиране на класическия терапевтичен подход при състояния на различна функционална тиреоидна активност.

Скрининг за заболявания на щитовидната жлеза в напреднала възраст

Въпреки данните за широко разпространение, неспецифични симптоми и признаци и опасност за здравето при установяване на тиреоидни заболявания в напреднала възраст, все още

липсват базирани на доказателствата медицински препоръки за скрининг за заболявания на щитовидната жлеза в общата популация в напреднала възраст. Препоръчва се, обаче, скрининг за хипотиреоидизъм при постъпване в болница или друго здравно заведение, както и при рутинни медицински прегледи, особено при по-възрастни жени.

Активен скрининг е необходим в следните ситуации: анамнеза за облъчване в шийната област или лечение с ^{131}I, анамнеза за операция на щитовидната жлеза или установена нарушена функция на щитовидната жлеза, фамилна анамнеза за автоимунно заболяване на щитовидната жлеза, усложнения от други автоимунни заболявания, анемия, дислипидемия, хипертония, захарен диабет или други метаболитни заболявания, психични и когнитивни разстройства, сърдечно-съдови заболявания (ССЗ), белодробна хипертония, заболявания на храносмилателната система, остеопороза или саркопения, както и текущ прием на амиодарон, кетоконазол, литий, интерферон-α, интерлевкин-2, инхибитори на тирозин киназата и т.н.

Серумният TSH трябва да бъде предпочитан като скринингов показател. Ултразвуковият скрининг за възли на щитовидната жлеза не се препоръчва при хора в напреднала възраст.

Хипертиреоидизъм в напреднала и старческа възраст

Хипертиреоидизмът се определя като тиреотоксикоза, дължаща се на свръхпроизводство на тиреоидни хормони при свръхактивна щитовидна жлеза. Серумният TSH е намален или дори неоткриваем (при първичен хипертиреоидизъм), докато нивата на свободния трийодтиронин (FT_3) и/или свободния тироксин (FT_4) са повишени над нормалните граници.

Най-честите причини за ендогенен хипертиреоидизъм при възрастните хора са болестта на Базедов (ББ), токсичната мултинодуларна гуша (ТМНГ) и токсичните аденоми (ТА). Други редки причини включват TSH-секретиращи тумори на хипофизата, трофобластни тумори. ББ е основната причина за хипертиреоидизъм в старческа възраст в райони, богати на йод. Сенилният хипертиреоидизъм в зоните с йоден дефицит се проявява най-вече с ТМНГ (12). Хипертиреоидизмът, причинен от излишък на йод, е често срещан при по-възрастната популация, като рискът от йод-индуциран хипертиреоидизъм се увеличава след прилагане на контраст на йодна основа. Честотата на индуцираната от амиодарон тиреотоксикоза е 6-10%, като е по-разпространена в райони с йоден дефицит (13).

Хипертиреоидизмът в напреднала възраст в началото е завоалиран, поради липса на симптоми и признаци от страна на симпатикусовата нервна система. Първоначалните и най-често срещани симптоми са свързани със сърдечно-съдовата система като сърцебиене, предсърдно мъждене, повишено систолно кръвно налягане, голямо пулсово налягане, сърдечна недостатъчност и индуцирана стенокардия при пациенти с коронарна болест на сърцето (14, 15). Предполага се, че предсърдното мъждене се среща при 30-60% от хоспитализираните пациенти в напреднала възраст, страдащи от хипертиреоидизъм. Хипертиреоидизмът при възрастните хора е свързан още със симптоми като загуба на тегло, диария, анорексия, апатия, сънливост, нарушено внимание и концентрация, емоционален и когнитивен спад. Повишените серумни нива на FT_4 биха могли да предвидят новопоявила се деменция при мъже на възраст над 70 години (16). В допълнение, изявеният хипертиреоидизъм е добре познат рисков фактор за ниска костна минерална плътност и остеопоротични фрактури при много възрастните. Изявеният хипертиреоидизъм се свързва с повишена сърдечно-съдова смъртност и когнитивни разстройства.

Един от основните показатели за доказване на автоимунна етиология на хипертиреоидизма е изследването на TRAb. Сред новодиагностицираните пациенти с ББ в напреднала възраст 60-90% са TRAb положителни. Ултразвуковото изследване се използва много по-често от тиреосцинтиграфията във високите възрастови групи като по-лесно осъществим и икономически по–изгоден метод.

Както при останалите възрастови групи се прилагат и трите възможности за лечение: прилагане на тиреостатици, аблация на щитовидната жлеза с радиоактивен йод и тиреоидектомия. Последната е с относително по-ограничено приложение в съответствие с общия здравословен статус и повишения оперативен риск, поради което радикалното радиойод лечение е относително по-застъпено като алтернатива. За пациентите в напреднала възраст с хипертиреоидизъм е много важно бързо да се овладеят адренергичните симптоми и да се избегне тиреотоксична криза, към която са предразположени в по-голяма степен.

Първоначалното приложение на тиреостатици при по-възрастни хора изисква по-ниска доза. Препоръчителната дневна доза MMI е 5-20 mg или PTU 50-300 mg. Тиреостатиците трябва да се предписват за 12-18 месеца или да се използват като дългосрочна поддържаща терапия в режими с ниски дози. Те се предпочитат при леки

случаи на сенилен хипертиреоидизъм вследствие ББ без сърдечни усложнения. Тиреостатиците могат също да се използват като дългосрочна поддържаща терапия за по-възрастни пациенти с ТМНГ или ТА с ограничена преживяемост или противопоказани за радиойод терапия. Тежките нежелани лекарствени реакции на тези препарати включват агранулоцитоза и хепатоксичност, за които хората в напреднала възраст са изложени на по-висок риск (17,18). Преди и по време на прилагане на тиреостатици е необходимо изключително внимателно да се проследяват кръвна картина, диференциално броене и показатели на чернодробната функция *(Фиг. 1)*. Пациентите и близките им трябва да се информират за тези тежки нежелани лекарствени реакции и да се вземат предпазни мерки относно тях.

Хипотиреоидизъм в напреднала и старческа възраст

Хипотиреоидизмът е метаболитно състояние, причинено от недостатъчно производство на тиреоидни хормони или неадекватното им действие в прицелните тъкани. Разпространението и честотата на хипотиреоидизма са свързани с приетите референтни граници на TSH, възрастта, пола, расата и други фактори.

Най-често хипотиреоидизмът в напреднала възраст (повече от 99%) е първичен, като основна причина е хроничният автоимунен тиреоидит на Хашимото, последван от следпроцедурния – вследствие лечение с 131I или операция на щитовидната жлеза. Лекарствено индуцираният хипотиреоидизъм е също относително често срещан при по-възрастните хора. Може да бъде причинен от тиреостатици, амиодарон, литий, цитокини или антитуморни медикаменти. Амиодаронът като богато на йод антиаритмично лекарствено средство причинява хипотиреоидизъм в до 20% от случаите, т.е явява се най-честата причина за медикаментозно индуциран хипотиреоидизъм в напреднала възраст.

Хипотиреоидизмът при хората в напреднала и старческа възраст е коварно състояние с бавна прогресия. Симптомите и признаците често са неспецифични, като включват непоносимост към студ, лесна умора, суха кожа, подпухналост, сънливост или безсъние, депресия, нарушена памет, нестабилност на походката, наддаване на тегло, запек, болки в ставите и мускулите, като всичко това прилича на признаци на синдрома "старческа крехкост„, когнитивни или психологически разстройства, характерни за по-възрастните. Хипотиреоидизмът може да доведе до перикарден излив и повишен риск от ССЗ и силно корелира със заболеваемостта и прогресията на сърдечната недостатъчност. В допълнение, хипотиреоидизмът води до обструктивна сънна апнея – синдром на хипопнея, анемия и бъбречна дисфункция, задух и оток.

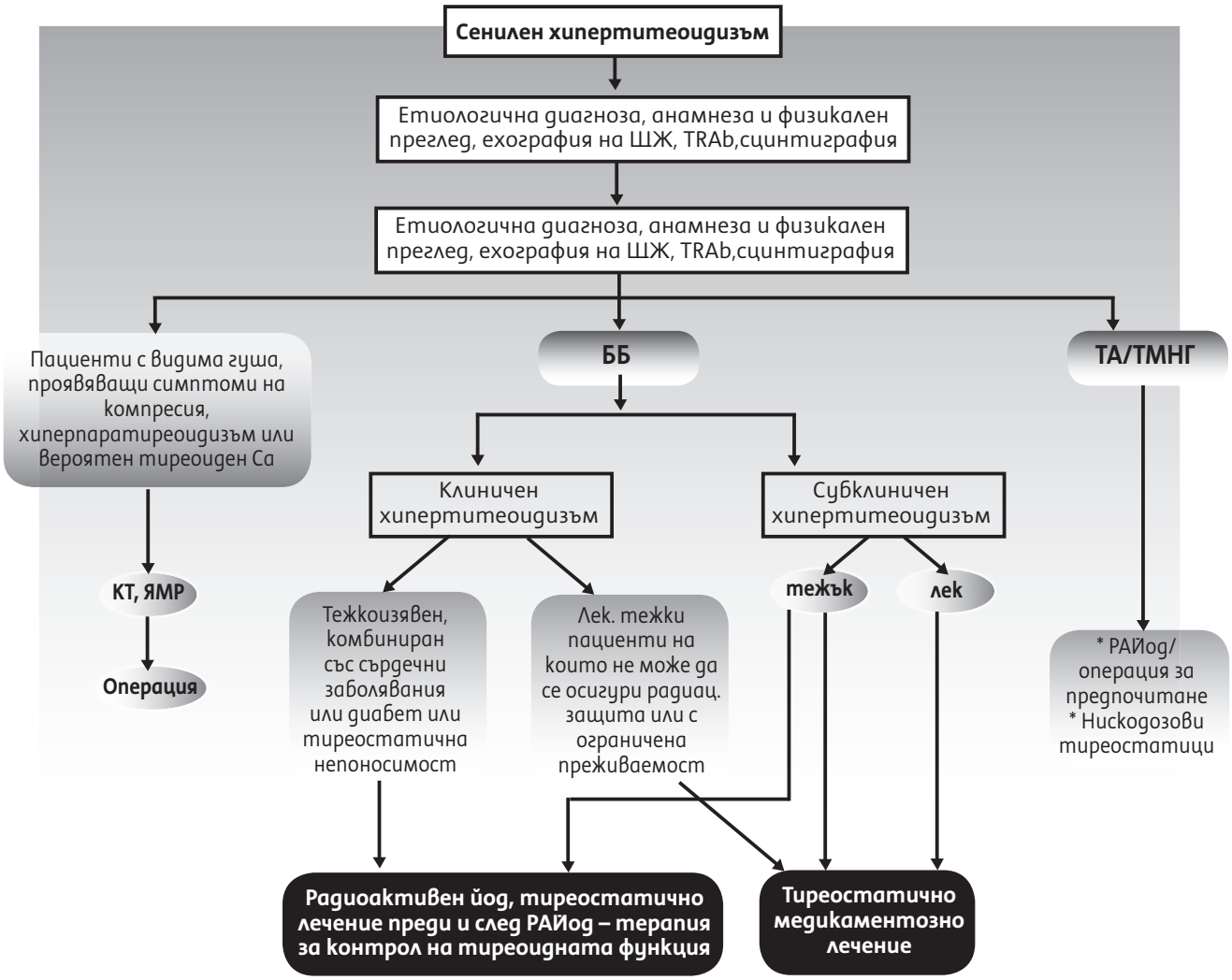
При пациенти в напреднала възраст микседемната кома като животозастрашаващо усложнение на хипотиреоидизма обикновено се предизвиква от съпътстващи заболявания. Основните прояви са летаргия, психоза, ступор, кома, бледа кожа, хипотермия, брадикардия, дихателна недостатъчност или сърдечна недостатъчност. Прогнозата в тази възраст е лоша с висока смъртност.

Диагнозата на хипотиреоидизма се основава на лабораторно изследване на серумните нива на TSH и тиреоидните хормони, като трябва да се отчитат посочените по-горе възрастово обусловени особености. Изявеният първичен хипотиреоидизъм се диагностицира чрез повишен TSH и трайно понижени тиреоидни хормони. Трябва да се внимава особено за наличие на централен хипотиреоидизъм в напреднала и старческа възраст, когато серумните нива на тиреоидните хормони са под долната референтна граница, а нивото на TSH остава несъответно ниско, дори и все още в нормалния обхват. За пациенти, при които се подозира централен хипотиреоидизъм, се налагат образни изследвания на хипоталамус/хипофиза, както и на оста хипоталамус-хипофиза-щитовидна жлеза. Щателна анамнеза за лекарствен прием е важна като скрининг за предполагаем медикаментозно-индуциран хипотиреоидизъм, тъй като полипрагмазията е често срещана при пациенти в напреднала възраст.

В напреднала и старческа възраст се препоръчва цялостна гериатрична оценка преди започване лечението на хипотиреоидизма. Актуална оценка на сърдечно-съдовия статус и евентуално извършване на коронарна ре-васкуларизация се препоръчват при пациенти с исхемична болест на сърцето преди започване на заместително лечение с хормони на щитовидната жлеза.

Терапевтичната цел на заместителното лечение е да се облекчат симптомите и да се избегне прогресирането до микседемна кома. Целевите нива на TSH трябва да бъдат индивидуализирани въз основа на възрастта, риска от ССЗ, наличието на остеопороза и фрактури. При пациенти на възраст между 60 и 70 години, без данни за сърдечни заболявания или свързани с тях рискове, трябва да се поддържат нива на TSH над 50% от горната граница на референтния диапазон, което е в съответствие с по-младите възрастови групи. Референтният диапазон на TSH за пациенти над 70 години трябва да бъде

Фигура 1. Диагностично-лечебен подход при сенилен хипертиреоидизъм.



4-6 mU/L или 6-7 mU/L за пациенти с висок риск от аритмия или остеопоротична фрактура.

Левотироксинът ($L\text{-}T_4$) е основен медикамент за хронично лечение на хипотиреоидизма. Първоначалната доза от 0,5–1,0 μg/kg/дневно и повишаването ѝ с по-бавни темпове се препоръчва за пациенти в напреднала възраст, като поддържащата доза също може да се наложи да бъде по-ниска. При пациенти с исхемична болест на сърцето се препоръчва начална доза от 12,5–25 μg/дневно и по-бавно титриране, за да се предотврати индуцирането на влошаване на миокардната исхемия и коронарен инцидент. Поддържащата доза също трябва да бъде по-ниска от тази при по-младите възрастови групи (19). Необходим е мониторинг на функцията на щитовидната жлеза на всеки 4-6 седмици и след това на интервали от 6-12 месеца до достигане на еутиреоидизъм.

Диагнозата *субклиничен хипотиреоидизъм* (СкХ) се поставя след многократно измерване на повишени нива на TSH при нормални нива на тиреоидните хормони в рамките на 2-3 месеца. Ниво на TSH между горната референтна граница и 10 mU/L е диагностично леко изявен СкХ, докато нива над 10 mU/L представляват тежък СкХ. Лекият СкХ е по-често срещан при по-възрастните хора. По подобие на изявения хипотиреоидизъм, хроничният автоимунент тиреоидит е основната причина за СкХ при по-възрастните хора, последван от предизвикания след терапия с ^{131}I или операция на щитовидната жлеза.

Съществуват противоречия около ползата от заместителното лечение с хормони на щитовидната жлеза при пациентите в старческа възраст със СкХ с оглед на сърдечно-съдовите рискове. В рандомизирано контролирано двойно-сляпо проучване върху пациенти в напреднала възраст със СкХ след лечение с $L\text{-}T_4$ в продължение на сред-

но 18,4 месеца не се наблюдават разлики в средната и минималната дебелина на каротидния интима-медиа слой и максималната каротидна плака между лекуваната група и плацебо-групата (20). В друго рандомизирано контролирано проучване върху пациенти със СкХ над 40 години със средно проследяване 7,6 години, се съобщава, че лечението с L-T_4 корелира с по-нисък риск от исхемична болест на сърцето, но не се наблюдава същата корелация при пациентите над 70 години (21). Също така остава спорно дали когнитивната функция ще се повлияе от заместителното лечение с хормони на щитовидната жлеза. Рандомизирано контролирано проучване, включващо 94 пациента със СкХ на възраст над 65 години, не съобщава за значително подобрение на когнитивните функции при пациенти, получаващи L-T_4 в продължение на 12 месеца (22). В проучването TRUST при включени 737 пациенти със СкХ (TSH: 6,40±2,0 mU/L) на възраст над 65 години не са наблюдавани благоприятни ефекти върху хипотиреоидните симптоми и умората, оценени по съответните скали, при средно проследяване от 1 година (23). Повечето проучвания до сега не предполагат, че L-T4 оказва видими ползи върху когнитивната функция и симптомите при възрастните хора със СкХ. Grossman и сътр. (24) установяват, че лечението с L-T_4 значително увеличава смъртността на пациенти със СкХ на възраст над 65 години. Jabbar и сътр. (25) съобщават, че лечението с L-T_4 няма значително благоприятно повлияване на фракцията на изтласкване при по-възрастни пациенти със СкХ и съпътстващ остър миокарден инфаркт.

Ползите от заместването с L-T_4 остават неясни, като се отбелязват неблагоприятните ефекти от прекомерното лечение. Следователно, терапевтичните решения при хора със СкХ в напреднала възраст трябва да се вземат с повишено внимание. Цялостната гериатрична оценка е особено необходима по отношение на прогресия към предсърдно мъждене, остеопороза, саркопения, синдрома на „старческа крехкост" и недохранване. Прицелната стойност на TSH и дозата на L-T_4 трябва да бъдат коригирани индивидуално, като се вземат предвид възрастта, очакваната продължителност на живота, потенциалните рискови фактори и съпътстващи заболявания.

Обобщено, при пациенти в старческа възраст над 80 години със СкХ не са доказани ползи от лечението с L-T_4, а дори повишеното ниво на TSH е свързвано с по-ниска смъртност в някои проучвания (26, 27). Следователно рутинното хормонално заместване не се препоръчва. Вместо това е препоръчително да се следи функцията на щитовидната жлеза на всеки 6 месеца.

• При пациенти със СкХ на възраст 70-80 години се приема, че тези с повишени нива на TSH над 10 mU/L, както и с клинични симптоми и сърдечно-съдови рискови фактори, трябва да бъдат лекувани. Обратно, при пациенти, чийто TSH е под 10 mU/L, се препоръчва внимателно проследяване и изследване на функцията на щитовидната жлеза.

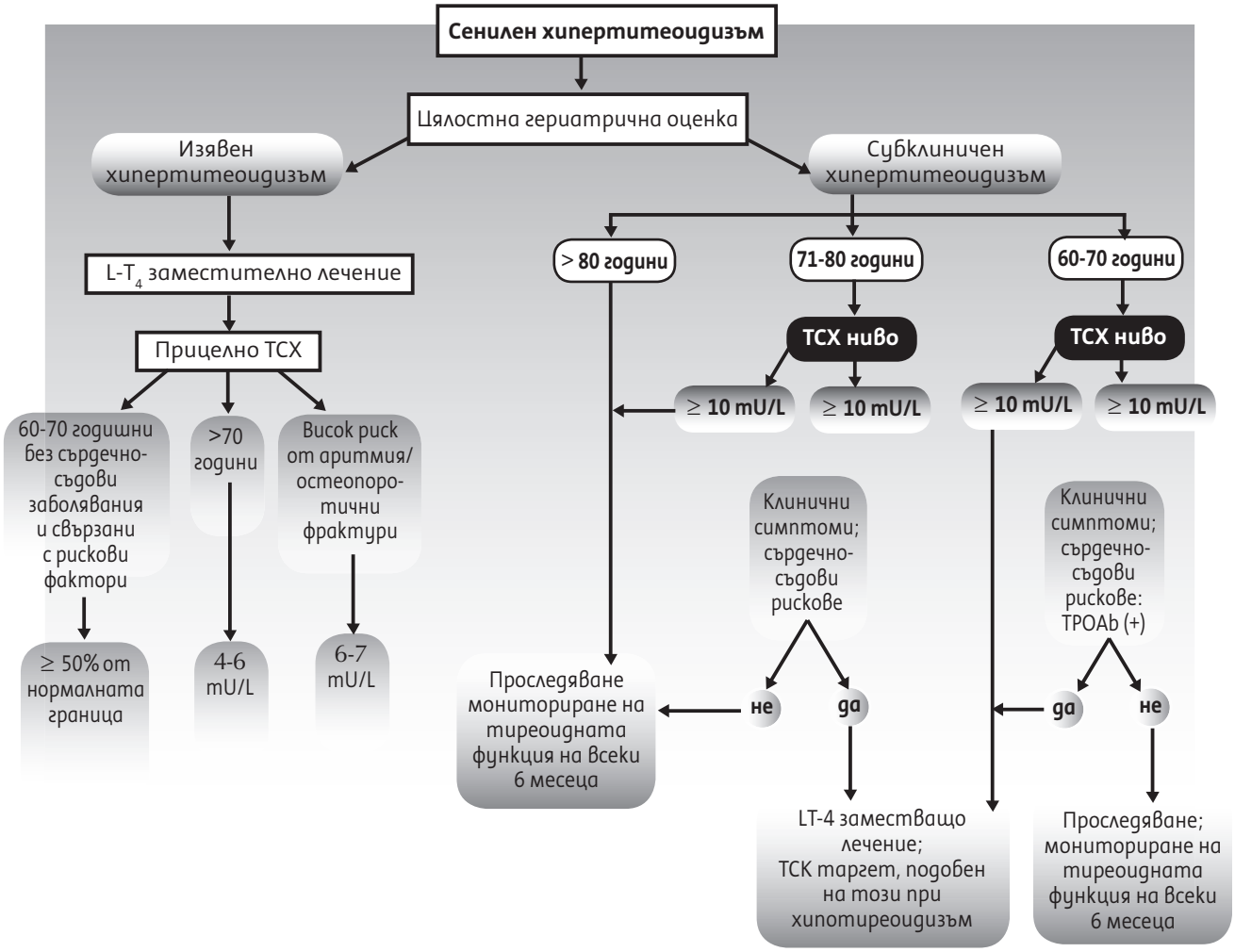
• При пациенти със СкХ на възраст между 60 и 70 години и нива на TSH под 10 mU/L лечението се обмисля само когато имат клинични симптоми, сърдечно-съдови рискове или положителни TPOAb. В противен случай се препоръчва рутинен мониторинг на функцията на щитовидната жлеза на всеки 6 месеца. Ако не се наблюдава клинично подобрение или дори се развият неблагоприятни ефекти 3-4 месеца след като се постигне еутиреоидно състояние, лечението трябва да се прекрати постепенно. Заместване с L-T_4 се препоръчва при пациенти с нива на TSH над 10 mU/L, както при тези с изявен хипотиреоидизъм *(Фиг. 2)*.

Възли на щитовидната жлеза и диференциран тиреоиден карцином в напреднала и старческа възраст

Щитовидният аденом се определя като анормален растеж на тиреоцитите, при който се образува „възел" в щитовидната жлеза. Честотата на малигнените възли при хората в напреднала възраст е около 10% – сходна или по-ниска от тази при младите. Доброкачествените процеси включват нодуларна гуша, кисти на щитовидната жлеза, фоликуларен аденом и еозинофилен аденом. Карциномът на щитовидната жлеза обхваща няколко патологични типа: папиларен карцином (ПТК), фоликуларен карцином (ФТК), Hurthle cell карцином (ХКК) и недиференциран/анапластичен карцином на щитовидната жлеза (АТК), като първите три са известни като диференциран карцином на щитовидната жлеза (ДТК). Срещат се и медуларен карцином на щитовидната жлеза, произхождащ от парафоликулярните клетки, лимфом или други метастатични ракови заболявания.

Според епидемиологично проучване на заболяванията на щитовидната жлеза в 31 провинции и градове в Китай, недостигът на йод е рисков фактор за поява на възли на щитовидната жлеза. Честотата на тиреоидните аденоми при жените е значително по -висока от тази при мъжете. Възрастта, наднорменото тегло и фамилната анамнеза също са рискови фактори за

Фигура 2. Диагностично-лечебен подход при сенилен хипотиреоидизъм.



възникването им (28). Следните признаци предполагат повишен риск от малигнизация: анамнеза за лъчетерапия в областта на главата и шията; фамилна анамнеза за медуларен карцином на щитовидната жлеза, множествена ендокринна неоплазия тип 2 или папиларен карцином на щитовидната жлеза; възраст <14 години или >70 години; мъжки пол; бързо растящ възел с твърда консистенция, подуване и фиксирани граници; постоянна дрезгавост, дисфагия или диспнея.

Хистологичните подтипове на карцинома на щитовидната жлеза се променят с възрастта. Ретроспективен анализ, проведен от Lin и сътр. (29) при хора в напреднала възраст (n=204) съобщава за 68% ДТК, 29% други видове (включително АТК, лимфом и метастатичен рак от другиизточници). Освен това сред ДТК, ПТК представлява 68%, ФТК заема 30%, а останалите 2% са ХКК. Girardi и сътр. (30) анализират 596 случая на карцином на щитовидната жлеза при лица в напреднала възраст. В сравнение с други възрастови групи, делът на ПТК при пациентите над 65 години с рак на щитовидната жлеза е най-нисък (71,9%), а делът на ФТК, МТК и АТК е най-висок – 12,3%, 5,6% и 7,8%, съответно. В допълнение, в сравнение с по-младите, пациентите над 65 години имат по-голям туморен обем с по-висок дял на IV стадий и по-висок дял на инвазия извън щитовидната жлеза и непапиларни хистологични типове (31). През 2018 г. базата данни SEER (Националния раков институт по епидемиология и крайни резултати) проследява процента на преживяемост на 59 892 пациенти и открива следните фактори, допринасящи за лоша прогноза в групата над 65 години: по-висок дял на мъжкия пол, напреднал туморен растеж, подтипове ФТК и напреднал туморен стадий (32).

Повечето пациенти с възли на щитовидната жлеза нямат симптоми. Симптоматичните пациенти обикновено се представят с дрезгав

глас, поради обструкция.

Изследват се следните лабораторни параметри:

• TSH: Проучванията потвърждават, че повишените серумни нива на TSH са свързани със злокачествени заболявания на щитовидната жлеза. Нивата на TSH трябва да бъдат изследвани при всички пациенти в напреднала възраст с възли на щитовидната жлеза. Когато TSH е потиснат, трябва да се има предвид възможността за наличие на автономно функциониращи възли на щитовидната жлеза.

• Тиреоглобулин (Tg), TgAb, TPOAb: Положителните TPOAb увеличават риска от злокачественост на тиреоидните възли (33). Повишените нива на Tg не помагат да се разграничат доброкачествените от злокачествените възли на щитовидната жлеза. Tg и TgAb могат да предскажат рецидив на ДТК. Трябва да се отбележи, че нивото на Tg може да бъде повлияно от положителни TgAb.

• Калцитонин: Калцитонинът трябва да се измерва при съмнение за медуларен карцином на щитовидната жлеза или множествена ендокринна неоплазия тип 2, или когато има съответна фамилна анамнеза.

Ултразвуково изследване: При оценката на възлите на щитовидната жлеза се предпочита ултразвуковото изследване с висока разделителна способност. Злокачествените възли се представят с хипоехогенност, неравномерни граници, микрокалцификати, по–висока, отколкото широка форма (съотношение на предно-задния/напречния диаметър ≥1) и наличие на анормални шийни лимфни възли.

Сцинтиграфията на щитовидната жлеза предоставя информация за функционалното състояние на възли с диаметър >1 cm при ниски нива на TSH.

КТ и *ЯМР* не превъзхождат ултразвуковото изследване при разграничаването на доброкачествени от злокачествени възли. Ролята на предоперативната КТ или ЯМР оценка е да визуализира контура на щитовидната жлеза спрямо околните й тъкани, както и да локализира суспектни възли. Ако е необходимо, се използва КТ с контраст. *18FDG-PET* не може точно да разграничи доброкачествени от злокачествени възли. Следователно, КТ, ЯМР и PET не се препоръчват рутинно за оценка на тиреоидните възли.

Тънкоиглена аспирационна биопсия: ТАБ се превърна в рутинен метод за откриване на злокачествени заболявания на щитовидната жлеза. Настоящите изследвания показват, че аспирацията с фина игла на възли на щитовидната жлеза (≥1 cm) при възрастни хора над 70 години е безопасна и полезна за идентифициране на злокачествени възли. Само 1,5% от резултатите потвърждават високорисков карцином на щитовидната жлеза (34). Следователно, цитологията е рентабилна и спестява ненужна операция на щитовидната жлеза.

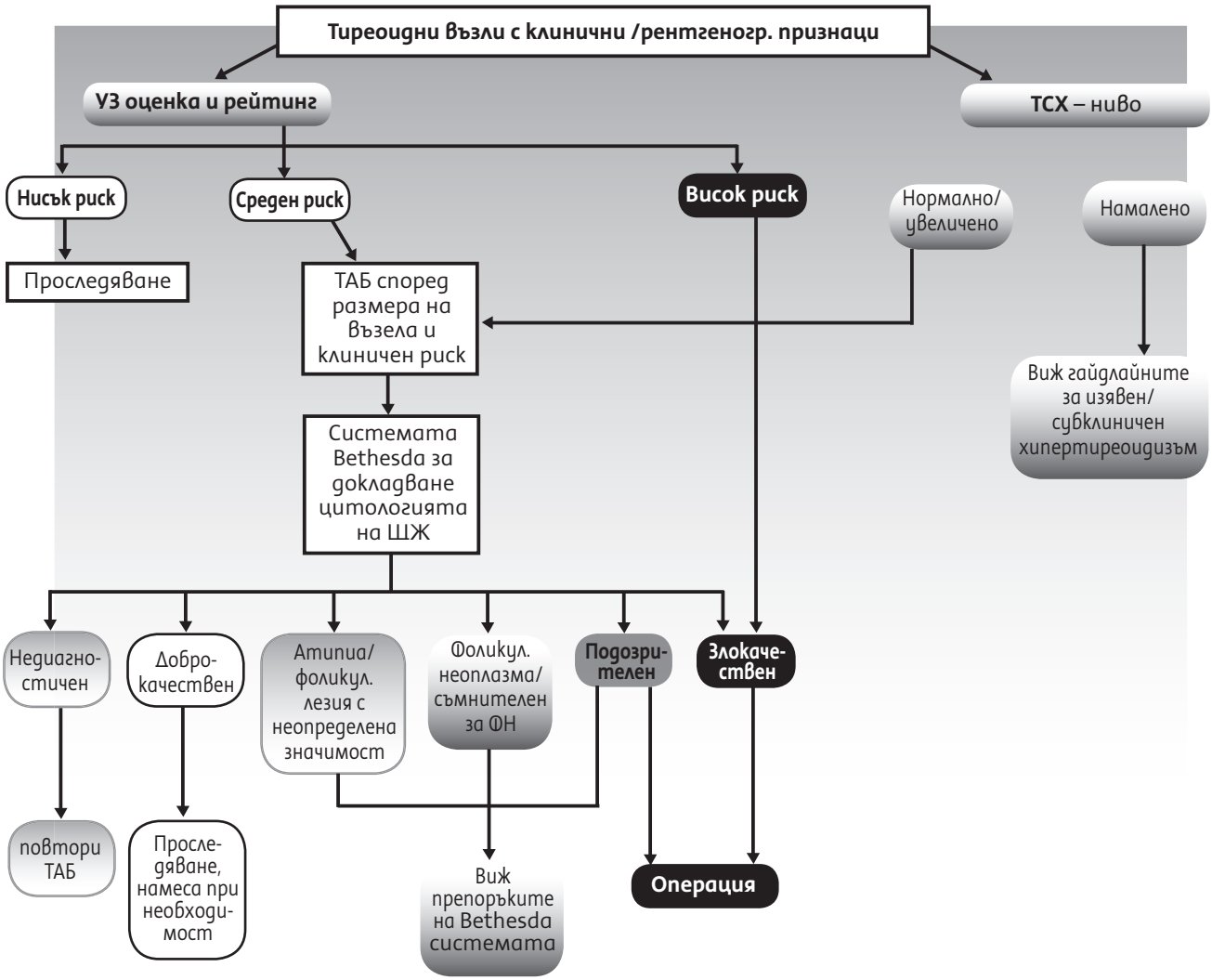
Тест за молекулярни маркери: За възли на щитовидната жлеза, които не могат да бъдат определени чрез ТАБ, молекулярните маркери за карцином на щитовидната жлеза могат да бъдат открити чрез пункционната проба. Текущите проучвания показват висока специфичност на мутацията BRAFV600E при диагностицирането на лица в напреднала възраст с ПТК. Мутацията BRAFV600E се среща и при малък брой пациенти с АТК, по-често при по-възрастните, отколкото в общата популация.

Пациентите в старческа възраст с доброкачествени възли на щитовидната жлеза могат да бъдат проследявани дълго време. Общият период на проследяване е 12 години (35, 36). По време на проследяването трябва да се предприеме ТАБ, ако възелът бързо нараства значително или се представя с нови ултразвукови характеристики, характерни за малигнизация *(Фиг. 3)*.

Лечение на диференциран карцином на щитовидната жлеза в напреднала възраст

Активното наблюдение може да бъде алтернатива на незабавната операция при някои по-възрастни пациенти с нискорисков ДТК, особено тези с нискорисков папиларен микрокарцином (ПМК). През 2014 г. Ito и сътр. (37) провеждат анализ на 1235 души с диагноза ПМК с нисък риск, при които се предприема активно наблюдение за 18–227 месеца (средно 75 месеца). Съобщава се, че малък процент от по-възрастните пациенти имат прогресия. Степента на нарастване на тумора, новопоявили се метастази в лимфните възли и прогресия на клиничното заболяване са съответно 2,2%; 0,4% и 1,6% при пациентите на възраст над 60 години, които се явяват значително по-ниски от тези в другите възрастови групи. Tuttle и сътр. (38) установяват, че диагностицирането на ПМК в по-млада възраст (<40 години) се свързва с по-бързи темпове на растеж на тумора. Скорошен мета-анализ, включващ пет проучвания от Япония, Южна Корея и САЩ, показва, че рискът от уголемяване на тумора и метастази в лимфните възли при пациенти с ПМК, диагностицирани над 40 годишна възраст при предприето активно наблюдение, е по-нисък от този при по-млади пациенти (39). Като цяло процентът на прогресия на нискорисковия ПМК при по-възрастните хора е по-нисък от този при хората на средна възраст. Следователно, пациенти с ПМК в напреднала възраст са подходящи

Фигура 3. Диагностично-лечебен подход при възли в щитовидната жлеза.



за провеждане на активно наблюдение. Първоначалният период на наблюдение е 3-6 месеца, а след това периодът на проследяване се определя според състоянието. Пациентите, които са оставени на активно наблюдение, при прогресия на заболяването се подлагат на операция. Също така е необходима индивидуална оценка на ко-морбидностите и предполагаемата продължителност на живота при пациенти в напреднала възраст с ДТК при вземането на решение за оперативна интервенция и за определяне на обхвата ѝ. Мета–анализ показва значително по-висок риск от постоперативен рецидив, далечни метастази и следоперативни усложнения при пациенти в старческа възраст с ДТК (40). Следователно тоталната тиреоидектомия е подходящ вариант за повечето пациенти в напреднала възраст. Анализът на данните от SEER показва, че 5 и 10-годишната специфична за заболяването преживяемост (DSS) на пациентите на възраст 66 години или повече със стадий T1N0M0, на които е направена тотална тиреоидектомия или лобектомия, са съответно 98,9% и 98,3% и нито тоталната тиреоидектомия, нито лечението с ^{131}I може да подобри DSS (41). Следователно, лобектомията е предпочитана при по-възрастните пациенти с нискорисков ДТК, особено при тези в тежко общо състояние и размер на тумора <2 cm.

При пациенти с ДТК със среден и висок риск от рецидив след операция трябва да се обмисли терапия с ^{131}I. Показанията за пациенти в напреднала възраст са подобни на тези за по-млади възрастови групи. Трябва да се отбележи, че физиологичният спад на бъбречната функция може да повлияе клирънса на ^{131}I. Дозата радиойод обикновено се задържа по време на адювантната терапия. Затова трябва да се обмисли по-ниска доза при лечението на метастатично заболяване, което обикновено изисква висока доза ^{131}I.

Пациентите в старческа възраст с ДТК обикновено имат добра поносимост към терапията с ^{131}I, но съществува риск от гадене, дисфункция на слюнчените жлези и вторичен тумор.

Терапия за потискане на TSH

Цели на TSH: Тиреоидната хормонална заместителна терапия обикновено е наложителна след операция, за да се избегне хипотиреоидизъм и чрез потискане на TSH да се предотврати повторната поява на ДТК. Курсът на заместителното лечение е разделен на начален и последващ етап въз основа на целите за TSH. През 2015 г. Американската тиреоидна асоциация (ATA) определи целите за контрол на TSH съответно на 0,5–2,0 mU/L; 0,1–0,5 mU/L и <0,1 mU/L, съответно за нисък, среден и висок риск от рецидив след операция на ДТК (36). Преди да бъде започната терапия с L-T_4, трябва да се оцени сърдечната функция и състоянието на костната минерална плътност при пациенти в старческа възраст с ДТК, както и да се извърши цялостна гериатрична оценка. Следоперативният TSH <0,35 mU/L е свързан със значително по-висок риск от аритмии при по-възрастните пациенти с ДТК. Mazziott и сътр. (42) установяват, че по време на лечението с L-T_4 рискът за фрактура на гръбначния стълб е значително по-висок при пациенти с TSH <0,5 mU/L, отколкото при пациенти с TSH 0,5–1 mU/L или >1 mU/L. Появата на странични ефекти е още по-честа при пациенти със съпътстваща аритмия или остеопороза. Според системата за оценка на двойния риск, TSH в началния етап на лечение може да се поддържа в или малко под долната граница на референтния диапазон. В дългосрочен план рискът от рецидив трябва да се оценява динамично въз основа на отговора към терапията и едновременно с това трябва да се вземат предвид и рисковете от странични ефекти, свързани с потискането на TSH.

Следоперативна оценка

Следоперативната стратификация на риска за ДТК включва динамична оценка на риска от смърт от рак на щитовидната жлеза, риск от персистиране/рецидив и отговор на терапията. След доказване, че възрастта при диагностициране на ДТК е независим предиктор на DSS, който повлиява риска от следоперативна смъртност, при стадиране по TNM Американският съвместен комитет по рака (AJCC) повишава граничната възраст от 45 години на 55 години (43). Tam и сътр. (44) показват, че 10-годишната преживяемост на пациенти на ≥ 55 години сДТК е 93%, а рискът от смърт, свързана с рак, е четири пъти по-голям от този при пациенти с ДТК под 55 години. Ретроспективно проучване върху 1235 пациенти с ПМК, проведено от Wang и сътр. показва, че пациентите над 65 години имат по-кратка преживяемост без рецидив. Възрастта, метастазите в централните шийни лимфни възли и туморът с диаметър > 5 cm са независими рискови фактори за рецидив на ПМК в по-късна възраст (45). След като по-възрастните пациенти с ДТК бъдат идентифицирани с локален рецидив и/или отдалечени метастази, рискът от тумор-специфична смъртност може да достигне 20%. Следователно, рискът от персистиране/рецидив на заболяването след първоначалното лечение трябва да бъде оценен според степента на локална инвазия, хистологията, наличието на локални или отдалечени метастази, хирургичните методи, следоперативното ниво на серумния Tg. Рутинният мониторинг на Tg и/или TgAb се препоръчва 3–4 седмици след операцията или лечението с ^{131}I, за да се оцени рискът от рецидив на тумора. Пациентите с нестимулиран Tg над 0,2 ng/mL, стимулиран Tg над 2–5 ng/mL, продължително повишени Tg или TgAb при провеждане на супресираща терапия, са показани за по-нататъшна оценка. В този случай е необходимо диагностично уточняване с ултразвук на шията, сцинтиграфия или PET-CT за откриване на остатъчна тиреоидна тъкан или непълна хирургична резекция.

Заключение

Заболяванията на щитовидната жлеза са най-масовите ендокринни нарушения в общото население. В повечето случаи те са доброкачествени състояния, които могат да бъдат олиго- до асимптоматични. Тъй като те често представляват хронични заболявания, тяхното разпространение се увеличава с възрастта и достига най-високите нива при хората в напреднала и старческа възраст.

Възлите на щитовидната жлеза са често срещана клинична находка. Повечето пациенти с възли на щитовидната жлеза имат малко или нямат симптоми. Възлите на щитовидната жлеза по-често са нефункциониращи. Въпреки това, при по-възрастните хора токсичната мултинодуларна гуша е най-честата причина за спонтанен хипертиреоидизъм и често тя се развива коварно на фона на нетоксична мултинодуларна гуша.

Въпреки че автоимунният тиреоидит е най-честата причина за хипотиреоидизъм, при пациенти в напреднала възраст често се наблюдават и други причини като лекарства, лъчетерапия в шийната област, тиреоидектомия или ра-

диойод терапия. Малка подгрупа лекарства, включително допаминови агонисти, глюкокортикоиди и соматостатинови аналози, повлияват функцията на щитовидната жлеза чрез потискане на TSH. Други лекарства, които могат да повлияят нивата на TSH, са метформин, антиепилептични лекарства, литиев карбонат и йодсъдържащи лекарства. Някои медикаменти могат да променят абсорбцията на T_4, транспорта на T_4 и T_3 в серума и метаболизма на T_4 и T_3, като напр.инхибитори на протонната помпа и антиацциди, естрогени, митотан и флуороурацил, фенобарбитал и рифампицин. Приложението на амиодарон е свързано с тиреотоксикоза или хипотиреоидизъм.

Ракът на щитовидната жлеза има сходни характеристики при старите хора както при общата популация, но честотата на агресивните форми като анапластичният хистотип е по-висока при по-възрастните, отколкото при по-младите.

Диагностиката на заболяванията на щитовидната жлеза включва изчерпателна анамнеза и физикален преглед и подходящи лабораторни изследвания. Правилното диагностициране на заболяванията на щитовидната жлеза при възрастни хора е от решаващо значение за правилното лечение, което се състои в премахване на лекарствата, които могат да променят функцията на щитовидната жлеза, в използването на левотироксин в случай на хипотиреоидизъм, тиреостатици в случай на хипертиреоидизъм и/или оперативно лечение, радиойод терапия и перкутанни аблативни процедури в избрани случаи.

Обобщено, заболяванията на щитовидната жлеза при пациенти над 60 години заслужават внимание от различни гледни точки: разпространението е различно в сравнение с по-младите; симптомите са по-завоалирани и затрудняват диагнозата; възрастта и коморбидностите често налагат определен терапевтичен избор и могат да ограничат безопасността и ефикасността на терапията. И накрая, при пациентите в напреднала и старческа възраст, за които е необходима специфична терапия, се препоръчва по-постепенен и внимателен терапевтичен подход и стриктно проследяване, за да се сведат до минимум промените във функцията на щитовидната жлеза, предизвикани от полипрагмазията, често срещана в клиничната практика.

References

1. **Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al.** Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab 2002;* 87(2): 489-499.

2. **Zhai X, Zhang L, Chen L, Lian X, Liu C, Shi B, et al.** An age-specific serum thyrotropin reference range for the diagnosis of thyroid diseases in older adults: a cross-sectional survey in China. *Thyroid 2018;* 28(12):1571-1579.

3. **Laurberg P, Cerqueira C, Ovesen L, Rasmussen LB, Perrild H, Andersen S, et al.** Iodine intake as a determinant of thyroid disorders in populations. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2010;* 24(1): 13-27.

4. **Biondi B, Bartalena L, Cooper DS, Hegedüs L, Laurberg P, Kahaly GJ, et al.** The 2015 European thyroid association guidelines on diagnosis and treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism. Eur Thyroid J 2015; 4(3): 149-163.

5. **Boelaert K.** Thyroid dysfunction in the elderly. *Nat Rev Endocrinol 2013;* 9(4): 194-204.

6. **Li Y, Teng D, Ba J, Chen B, Du J, He L, et al.** Efficacy and safety of long-term universal salt iodization on thyroid disorders: epidemiological evidence from 31 provinces of mainland China. *Thyroid 2020;* 30(4): 568-579.

7. **Gesing A, Lewiński A, Karbownik-Lewińska M.** The thyroid gland and the process of aging; what is new? *Thyroid Res 2012;*5(1):16.

8. **Meng Z, Liu M, Zhang Q, Liu L, Song K, Tan J et al.** Gender and age impacts on the association between thyroid function and metabolic syndrome in Chinese. *Medicine (Baltimore) 2015;* 94(50): e2193.

9. **Zhu Y, Xu F, Shen J, Liu Y, Bi C, Liu J et al.** Prevalence of thyroid dysfunction in older Chinese patients with type 2 diabetes-A multicenter cross-sectional observational study across China. *PLoS One 2019;*14(5): e0216151.

10. **Chen Z.** Guidelines for the Management of Geriatric Syndromes. *Beijing: Peking Union Medical College Publisher; 2010.*

11. **Wang YJ, Liu YS.** Longevity and thyroid dysfunctions in the elderly. *Chin J Endocrinol Metab 2014;* 30(11):1031-1034.

12. **Boelaert K.** Thyroid dysfunction in the elderly. *Nat Rev Endocrinol 2013;* 9(4): 194-204.

13. **Cohen-Lehman J, Dahl P, Danzi S, Klein I.** Effects of amiodarone therapy on thyroid function. *Nat Rev Endocrinol 2010;* 6(1): 34-41.

14. **Nordyke RA, Gilbert FI Jr, Harada AS.** Graves' disease. Influence of age on clinical findings. *Arch Intern Med 1988;* 148(3): 626-631.

15. **Boelaert K, Torlinska B, Holder RL, Franklyn JA.** Older subjects with hyperthyroidism present with a paucity of symptoms and signs: a large cross-sectional study. *J Clin Endocrinol Metab 2010;* 95(6): 2715-2726.

16. **Yeap BB, Alfonso H, Chubb SA, Puri G, Hankey GJ, Flicker L et al.** Higher free thyroxine levels predict increased incidence of dementia in older men: the Health in Men Study. *J Clin Endocrinol Metab 2012;* 97(12): E2230-2237.

17. **Pearce SH.** Spontaneous reporting of adverse reactions to carbimazole and propylthiouracil in the UK. *Clin Endocrinol (Oxf) 2004;* 61(5): 589-594.

18. **Wang MT, Lee WJ, Huang TY, Chu CL, Hsieh CH, et al.** Antithyroid drug-related hepatotoxicity in hyperthyroidism patients: a population-based cohort study. Br J Clin Pharmacol. 2014; 78(3): 619-629.

References

19. **Lillevang-Johansen M, Abrahamsen B, Jorgensen HL, Brix T, Hegedüs L, et al.** Over- and under-treatment of hypothyroidism is associated with excess mortality: a register based cohort study. *Thyroid 2018;* 28(5): 566-574.

20. **Blum MR, Gencer B, Adam L, Feller M, Collet TH, Costa BR, et al.** Impact of thyroid hormone therapy on atherosclerosis in the elderly with subclinical hypothyroidism: a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab 2018;* 103(8): 2988-2997.

21. **Razvi S, Weaver JU, Butler TJ, Pearce SHS.** Levothyroxine treatment of subclinical hypothyroidism, fatal and nonfatal cardiovascular events, and mortality. *Arch Intern Med 2012;* 172(10): 811-817.

22. **Parle J, Roberts L, Wilson S, Pattison H, Roalfe A, Haque MS, et al.** A randomized controlled trial of the effect of thyroxine replacement on cognitive function in community-living elderly subjects with subclinical hypothyroidism: the Birmingham Elderly Thyroid study. *J Clin Endocrinol Metab 2010;* 95(8): 3623-3632.

23. **Stott DJ, Rodondi N, Kearney PM, Ford I, Westendorp RG, Mooijaart SP, et al.** Thyroid hormone therapy for older adults with subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med 2017;* 376(26): 2534-2544.

24. **Grossman A, Feldhamer I, Meyerovitch J.** Treatment with levothyroxin in subclinical hypothyroidism is associated with increased mortality in the elderly. *Eur J Intern Med 2018;* 50: 65-68.

25. **Jabbar A, Ingoe L, Junejo S, Carey P, Addison C, Thomas H, et al.** Effect of levothyroxine on left ventricular ejection fraction in patients with subclinical hypothyroidism and acute myocardial infarction: a randomized clinical trial. *JAMA 2020;* 324(3): 249-258.

26. **Mooijaart SP, Du Puy RS, Stott DJ, Kearney PM, Rodondi N, Westendorp RGJ, et al.** Association between levothyroxine treatment and thyroid-related symptoms among adults aged 80 years and older with subclinical hypothyroidism. *JAMA 2019;* 322: 1-11.

27. **Gussekloo J, van Exel E, de Craen AJ, Meinders AE, Frölich M, Westendorp RGJ, et al.** Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA 2004;* 292(21): 2591-2599.

28. **Li Y, Teng D, Ba J, Chen B, Du J, He L, et al.** Efficacy and safety of long-term universal salt iodization on thyroid disorders: epidemiological evidence from 31 provinces of mainland China. *Thyroid 2020;* 30(4): 568-579.

29. **Lin JD, Chao TC, Chen ST, Weng HF, Lin KD, et al.** Characteristics of thyroid carcinomas in aging patients. *Eur J Clin Invest 2000;* 30(2):147-153.

30. **Girardi FM.** Thyroid carcinoma pattern presentation according to age. *Int Arch Otorhinolaryngol 2017;* 21(1): 38-41.

31. **Park HS, Roman SA, Sosa JA.** Treatment patterns of aging Americans with differentiated thyroid cancer. *Cancer 2010;* 116(1): 20-30.

32. **Shi LY, Liu J, Yu LJ, Lei YM, Leng SX, Zhang HY, et al.** Clinic-pathologic features and prognostic analysis of thyroid cancer in the older adult: a SEER based study. *J Cancer 2018;* 9(15): 2744-2750.

33. **Silva de Morais N, Stuart J, Guan H, Wang Z, Cibas ES, Frates MC, et al.** The impact of Hashimoto thyroiditis on thyroid nodule cytology and risk of thyroid cancer. *J Endocr Soc 2019;* 3(4): 791-800.

34. **Wang Z, Vyas CM, Van Benschoten O, Nehs MA, Moore Jr FD, Marqusee E, et al.** Quantitative analysis of the benefits and risk of thyroid nodule evaluation in patients ≥70 years old. *Thyroid 2018;* 28(4): 465-471.

35. **Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, Hoang JK, Berland LL, Teefey SA, et al.** ACR thyroid imaging, reporting and data system (TI-RADS): white paper of the ACR TI-RADS committee. *J Am Coll Radiol 2017;* 14(5): 587-595.

36. **Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al.** 2015 American thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American thyroid association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid 2016;* 26(1):1-133.

37. **Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Higashiyama T, Kobayashi K, Miya A et al.** Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation. *Thyroid 2014;* 24(1):27-34.

38. **Tuttle RM, Fagin JA, Minkowitz G, Wong RJ, Roman B, Patel S, et al.** Natural history and tumor volume kinetics of papillary thyroid cancers during active surveillance. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2017;* 143(10): 1015-1020.

39. **Koshkina A, Fazelzad R, Sugitani I, Miyauchi A, Thabane L, Goldstein DP, et al.** Association of patient age with progression of low-risk papillary thyroid carcinoma under active surveillance: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2020;* 146(6): 552-560.

40. **Joseph KR, Edirimanne S, Eslick GD.** Thyroidectomy for thyroid cancer in the elderly: a meta-analysis. *Eur J Surg Oncol 2019;* 45(3): 310-317.

41. **Zambeli-Ljepovic A, Wang F, Dinan MA, Hyslop T, Roman SA, Sosa JA, et al.** Low-risk thyroid cancer in elderly: total thyroidectomy/RAI predominates but lacks survival advantage. *J Surg Res 2019;* 243:189-197.

42. **Mazziotti G, Formenti AM, Frara S, Olivetti R, Banfi G, Memo M, et al.** High prevalence of radiological vertebral fractures in women on thyroid-stimulating hormone-suppressive therapy for thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab 2018;* 103(3): 956-964.

43. **Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al.** The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more „personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin 2017;* 67(2): 93-99.

44. **Tam S, Boonsripitayanon M, Amit M, Fellman BM, Li Y, Busaidy NL, et al.** Survival in differentiated thyroid cancer: comparing the AJCC cancer staging seventh and eighth editions. *Thyroid 2018;* 28(10): 1301-1310.

45. **Wang X, Lei J, Wei T, Zhu J, Li Z.** Clinicopathological characteristics and recurrence risk of papillary thyroid microcarcinoma in the elderly. *Cancer Manag Res 2019;* 11: 2371-2377.

Address for correspondence:

Д-р Стефанка Кисова

Катедра по Ендокринология,
Медицински факултет, МУ, Пловдив,
Ул. „В. Априлов" 15А, 4000 – Пловдив
e-mail: stefka_kisova@abv.bg

Dr. Stefanka Kisova

Department of Endocrinology,
Faculty of Medicine, MU, Plovdiv,
15A „V. Aprilov" Str., 4000 – Plovdiv
e-mail: stefka_kisova@abv.bg

Сравнителен анализ на саркопения и нейните компоненти (мускулна сила, мускулна маса и физическо представяне) сред жени с новодиагностициран хипертиреоидизъм и такива, провеждащи тиреостатична терапия

Тошева, Гергана М.[1], Сидерова, Мира В.[1, 2]
[1]Втора катедра по вътрешни болести, УНС по Ендокринология и болести на обмяната, Медицински университет, Варна
[2]Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, Университетска болница „Св. Марина“, Варна

Адрес за кореспонденция:
Д-р Гергана Тошева Маринова,
Втора катедра по вътрешни болести
Медицински университет „Проф. д-р П. Стоянов“
Ул. „Марин Дринов“55
9002 Варна, България Тел. 0035952/978361
e-mail: gergana_tosheva@abv.bg

Постъпване: 04. 10. 2021
Ревизиране: 10. 11. 2021/ 16. 11. 2021
Приемане: 24. 11. 2021

Резюме

Саркопенията е основен предиктор за повишена заболеваемост и смъртност сред възрастните хора. Тиреотоксикозата може да бъде допринасящ за нейното развитие фактор.

Целта на този сравнителен анализ е да оцени и сравни физическото благосъстояние между жени с новодиагностициран хипертиреоидизъм и такива, провеждащи тиреостатична терапия, достигнали еутиреоидизъм, както и да определи риска за развитие на саркопения сред тях.

Материали и методи: Изследвани са 60 жени с доказана тиреотоксикоза на възраст над 40 години. Пациентките са разделени на 2 групи: Група А (n=30) жени с новодиагностицирана тиреотоксикоза и Група Б (n=30) пациентки, при които е започнато медикаментозно лечение. За оценка на мускулната сила се използва измерването на силата на захват; мускулната маса е изчислена на базата на скелетно-мускулната маса на крайниците към ръста на квадрат (СММК/ръст^2), а физическото представяне - чрез скоростта на ходене.

Резултати: Не се установява асоциация между нивата на тиреоидните хормони и това на силата на захват, скоростта на вървене или СММК/ръст^2. Въпреки че мускулната сила не достига праговите нива за саркопения, показателите са по-ниски сред пациентките от група А, докато сред група Б се отчита нормализиране на стойностите. Същата тенденция се наблюдава при мускулната маса и скоростта на ходене. Сред осем от жените с новооткрита тиреотоксикоза се диагностицира саркопения, докато това се наблюдава при само една пациентка от група Б.

Заключение: Нелекуваната тиреотоксикоза може да бъде рисков фактор за намалени мускулна сила, мускулно количество и физическо представяне, както и да бъде причина за развитието на вторична саркопения.

Ключови думи: хипертиреоидизъм, саркопения, мускулна сила, мускулна маса, физическо представяне

Въведение

Честотата на явния хипертиреоидизъм сред жените в Европа е 0,75% (1). Излишъкът на щитовидни хормони води до ускорен катаболизъм, редукция на тегло, нервност, тревожност, тремор, сърцебиене, умора и мускулна слабост. Един от основните таргетни органи на тези хормони е скелетната мускулатура. Известно е, че пациентите, страдащи от тиреотоксикоза, се оплакват главно от миопатни симптоми и астено-адинамия, което може да бъде обяснено с намалената мускулна маса и сила (2). Olson и съавт. съобщават за отслабване на силата на захват сред засегнатите лица (3). Като се има предвид фактът, че ниската сила на захват и намалената мускулна маса са също така компоненти и на саркопенията, е важно да се изследва връзката между тиреотоксикозата и мускулното качество и количество.

Саркопенията е гериатричен синдром, описан първоначално от Розенберг през 1989 г. (4). Последната дефиниция е от 2018 година, съставена от Европейската Работна Група за Саркопения при Възрастните Хора (EWGSOP2). Базира се на три основни критерия: намалена мускулна сила, ниско мускулно качество и количество, слабо физическо представяне. Ако е налична единствено намалена мускулна сила, саркопенията се счита за вероятна. Диагнозата се потвърждава при наличие и на втория критерий, а при едновременното откриване и на трите – тя се степенува като тежка (5).

Саркопенията, както и всеки от критериите ѝ за диагностика, се асоциират с повишен риск от падания, инвалидизация, загуба на независимост, имобилизация, заболеваемост, както и повишен риск за смъртност поради всякакви причини (6, 7). Въпреки, че се счита за синдром, свързан със застаряването, много допълнителни фактори, включително ендокринни нарушения като тиреотоксикозата, могат да допринесат за по-ранното ѝ развитие (8, 9). Щитовидните хормони стимулират превръщането на мускулните влакната от бавен тип към такива от бърз и по този начин могат да бъдат асоциирани с участие в саркопеничния процес (10). За съжаление, има броени проучвания, изследващи промените в мускулната маса, сила и физическите показатели при пациенти с тиреотоксикоза.

Целта на това изследване е да оцени физическото състояние на жени с тиреотоксикоза (преди и след започване на терапия), измервайки силата на захват на ръката, скоростта на вървене и скелетно-мускулна маса на крайниците, ко-ригирана спрямо височината на квадрат (СММК/ръст^2) и по този начин да определи риска за саркопения сред тях.

Материали и методи

В проучването са включени 60 жени над 40-годишна възраст, страдащи от тиреотоксикоза с различна генеза. На пациентите е предоставена информационна брошура и е получено писмено съгласие за участие им.

Антропометричните параметри като ръст, телесно тегло, индекс на телесна маса (ИТМ), обиколка на талията и ханша са измерени, използвайки стандартни методи. Според критериите на EWGSOP2 мускулната сила се оцени чрез силата на захват. Използва се калибриран ръчен динамометър, като пациентите са позиционирани в седнало положение с флексирана лакетната става на 90 градуса – по 3 опита за всяка ръка с почивка от 30 секунди между тях. Като резултат се използва най-високата измерена стойност. За оценка на физическото представяне е проведен тестът за изминаване на 4 метра с нормален ход. Анализите на телесния състав и количеството на мускулите са измерени чрез биоелектрически импеданс анализатор (БИА).

За оценка на мускулното количество и маса се използва измерването на скелетно-мускулна маса на крайниците върху височината на квадрат (СММК/ръст^2) (5). Саркопенията се диагностицира при наличието едновременно и на двата критерия: сила на захват <16 кг и СММК/ръст^2 <6 кг/м^2, а се степенува като тежка при скорост на ходене по-малко от 0,8 м/сек (5).

Изследвани са следните лабораторни параметри за тиреоидна функция: тирео-стимулиращия хормон (ТСХ), свободен T_3 (СТ3), свободен T_4 (СТ4), тиреопероксидазни антитела (ТПО Ат) и ТСХ-рецепторни антитела (TRAb), както и клиничните характеристики на пациентите. Използваните референтни стойности са: ТСХ 0,4-4,0 mU/l; СТ4 10,3-24,0 pmol/l; СТ3 2,8-6,5 pmol/l; ТПО-Ат (до 34,0 IU/ml) и TRAb (до 1,58 IU/L).

След като сравнихме хормоналните показатели със силата на захват, скоростта на ходене и СММК/ръст^2, разделихме жените в две групи: Група А: жени с ново-диагностицирана тиреотоксикоза преди назначаване на терапия и Група Б: жени, започнали медикаментозно лечение, преди не повече от 6 месеца, достигнали еутиреоидно състояние.

Статистическият анализ е извършен с помощта на SPSS версия 19.0 за Windows. Пост-хок тест по метода ANOVA е използван за открива-не на разлики между групите, а статистическа значимост е приета при p<0,05. Използва се коефицентът на Pearson за оценка на корелационните зависимости.

Резултати

Всички изследвани параметри на участващите лица са представени в *Таблица 1*.

И в двете групи разпределението на пациентите е еквивалентно: 20 от всяка група са диагностицирани с Базедова болест и по 10 с токсична нодозна гуша. Средната сила на захват на всички участници в проучването е 25,75±10,677 кг, СММК/ръст^2 е 6,46±1,28 кг/м^2, а скоростта на вървене 0,84±0,14 м/сек. С намаляване стойността на ТСХ отслабват силата на захват, СММК/ръст^2 и скоростта на вървене, като тази връзка е слаба и не достига статистическа значимост. Наблюдава се единствено статистически значима позитивна корелация между ТПО Ат и СММК/ръст^2 (r=0,697; p=0,008).

Според критериите на EWGSOP2, вероятната саркопения се идентифицира, благодарение на намалената мускулна сила. И въпреки, че не достига сигнификантност, в нашето изследване се установява, че пациентките от Група А имат по-ниски стойности от нормалните по възрасти пол на силата на захват (19,29 кг), които достигат нормални нива сред жените от Група Б (31,86 кг) (11). На *Фигура 1* е онагледена силата на захват сред двете изследвани групи.

Същата тенденция се наблюдава за мускулната маса и скоростта на вървене – по-ниски стойности за Група А, увеличаващи се в Група Б. Измерванията на СММК/ръст^2 са представени на *Фигура 2*, а тези на скоростта на вървене – на *Фигура 3*.

Сред жените с новодиагностицирана тиреотоксикоза 8 отговарят на критериите за поставянето на диагноза саркопения (26,6% от лицата в Група А). При 2 от тях (6,6%) тя бива степенувана като тежка чрез наличието допълнително на ниско мускулно качество и лошо физическо представяне. Само една пациентка, провеждаща лечение има данни, насочващи към саркопения.

Дискусия

С възстановяване на еутиреоидното състояние се увеличават обиколката на талията и ханша, теглото, както и ИТМ. Сходни резултати се наблюдават сред проучванията и на други автори (12, 13).

Сред изследваните от нас лица, жените с новодиагностицирана тиреотоксикоза са с по-ниски стойности на всеки един от компонентите на саркопения, в сравнение с тези, възстановили еутиреоидното състояние. И въпреки че не всички от тях достигат прагови стойности на показателите за поставяне на диагнозата, 21 са със сила на захват по-ниска от тази, отговаряща на възрастовите норми (8, от които биват диагностицирани със саркопения). По-слаба сила

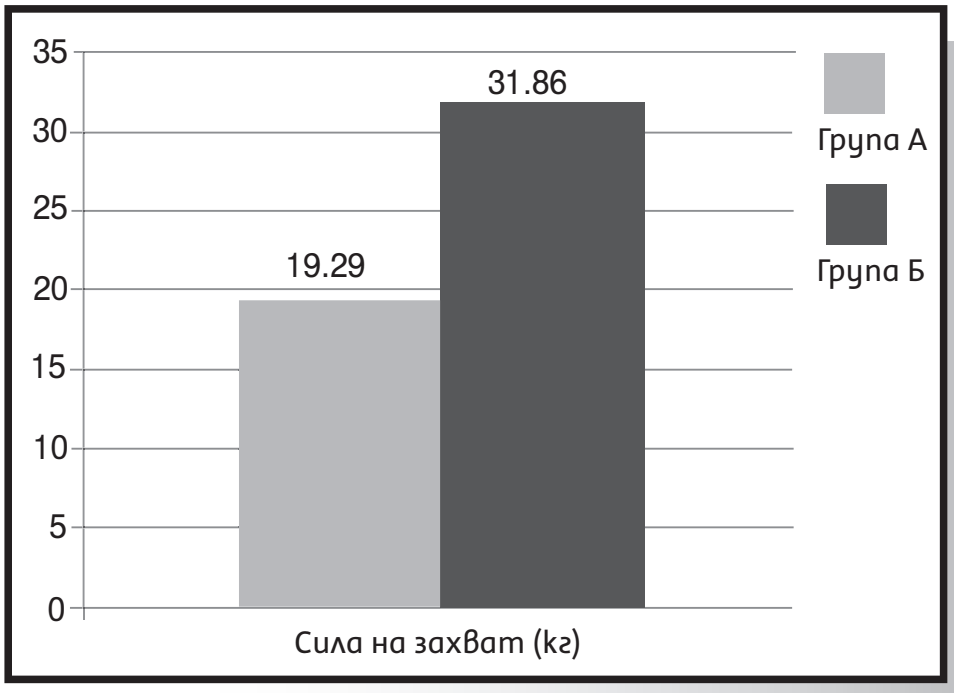
Таблица 1.

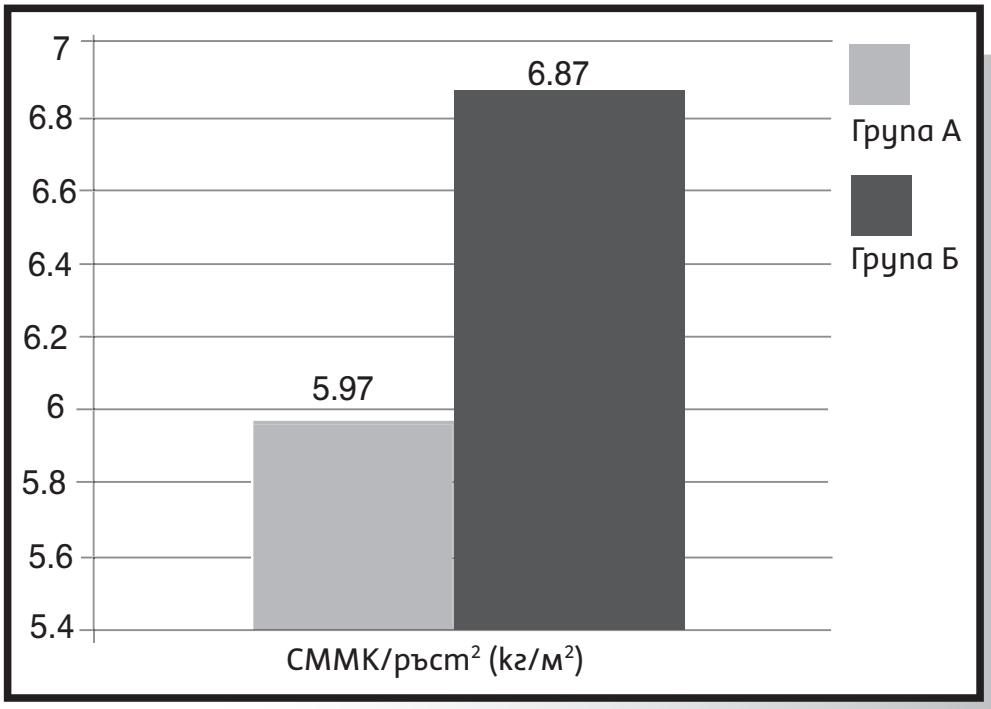
Антропометрични, хормонални и параметри, измерващи мускулното качество и количество сред изследваните лица.

Параметри	Група А (n=30)	Група Б (n=30)	p
Възраст	64,00 (±9,38)	65,5 (±12,34)	0,83
Тегло (кг)	65,33 (±14,05)	84,71 (±24,19)	0,11
ИТМ (кг/м^2)	26,16 (±6,58)	30,84 (±8,38)	0,29
Талия (см)	89,33 (±11,44)	92,71 (±9,48)	0,57
Ханш (см)	108,33 (±15,06)	111,71 (±10,3)	0,64
ТСХ (mU/l)	0,09 (±0,08)	1,79 (±1,97)	0,06
СТ3 (pmol/l)	8,56 (±7,42)	6,01 (±0,89)	0,5
СТ4 (pmol/l)	24,30 (±23,67)	23,69 (±8,33)	0,95
ТПО Ат (IU/ml)	229,30 (±395,24)	164,64 (±316,82)	0,74
TRAb (IU/L)	6,44 (±8,27)	3,17 (±4,31)	0,41
Сила на захват (кг)	19,29(±10,291)	31,86 (±10,10)	0,09
СММК/ръст^2(кг/м^2)	5,97 (±1,08)	6,87 (±1,38)	0,22
Скорост на вървене (м/сек)	0,79 (±0,12)	0,88 (±0,14)	0,31

Фигура 1.

Измерване на силата на захват сред двете групи лица



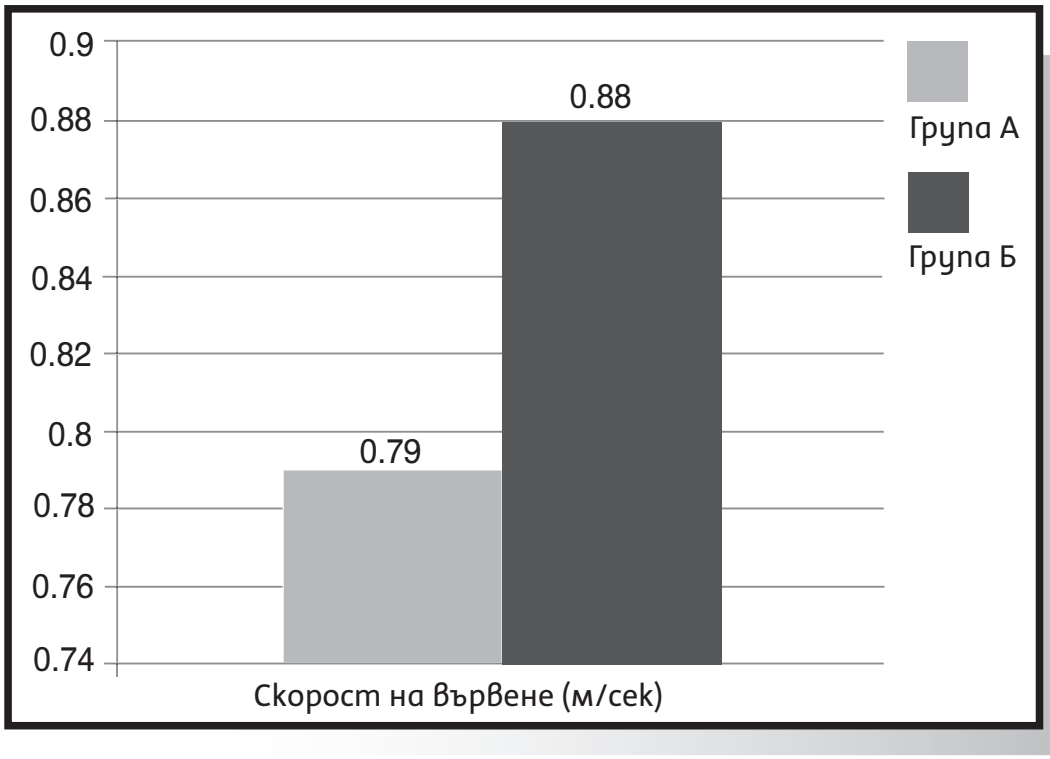


Фигура 2.

Измерване на СММК/ръст2

на захват от нормалната за възрастта се среща сред само 6 (19,8 %) от жените в Група Б, като само 1 от тях отговаря на критериите за диагностика на саркопения. Възрастта на жената от Група Б е 71 години, поради което не може да се изключи наличието на първична саркопения. Скоростта на ходене не е под праговата норма за степенуване на процеса като тежък. Поради факта, че това проучване е пилотно за България с малък брой включени лица, изследваните параметри не достигат статистическа значимост.

Гореспоменатите показатели ни дават основание да предположим, че нелекуваната тиреотоксикоза може да бъде рисков фактор за развитието на вторична саркопения. Wu и съавт. обобщават информацията от 12 студия, като



Фигура 3.
Измерване на скоростта на вървене

правят заключението, че отслабването на силата на захват дори само с 5 кг, увеличава сърдечно-съдовия риск (7). Пет от диагностицираните 8 пациента със саркопения, са на възраст под 65 години, като най-младата жена е на 42 години, което предполага развитието на вторична саркопения в много по-ранна възраст. Тези данни са в синхрон с описаната от доц. Бонева и съавт. промяна в отношението мастна към слаба телесна маса, започващо след 40-45 годишна възраст (14).

Скоростни данни потвърждават, че лечението на Базедова болест води до увеличение, както на слабата телесна маса, така и на мастната тъкан (12). В допълнение към това са резултатите от проучване на група датски изследователи, които установяват, че са необходими средно между 5 и 9 месеца от началото на медикаментозната терапия по повод тиреотоксикоза за да започне възстановяване на мускулната маса и функция (15).

Към момента са публикувани само няколко труда, изучаващи връзката между тиреотоксикозата и саркопенията с разнопосочни резултати. Един от тях, подкрепя данните от нашето изследване, подчертавайки, че дори младите пациенти с хипертиреоидизъм са с повишен риск за развитие на вторична саркопения (16). Известен е фактът, че тиреотоксикозата засяга скелетно-мускулната система - оплаквания като мускулна слабост, тремор и загуба на тегло са често срещани сред тези пациенти (2, 17). Ruurd Duyff и сътр. обобщават, че 67% от пациентите с повишено ниво на тиреоидни хормони съобщават за мускулни симптоми (18).

Хипертиреоидизмът ускорява катаболитните процеси, предизвиквайки редукция не само на мастната тъкан, но и на мускулната (12). В проучване на Flavia F. Bloise и съавт. се докладва, че тиреоидните хормони може да участват в развитието на саркопения, обсъждайки връзката между тиреоидните нарушения и някои миопатии (19).

Всички посочени данни окуражават набирането на повече информация за честотата на саркопенията и на нейните компоненти сред пациентите с тиреотоксикоза.

Заключение

Това е единственото проучване в България, демонстриращо честотата на саркопенията и всеки от нейните компоненти сред жени с тиреотоксикоза. Основните му недостатъци са малкият брой изследвани лица, както и тяхното нехомогенно разпределение. Въпреки това, може да направим извода, че нелекуваната тиреотоксикоза е рисков фактор за намалена мускулна сила, мускулно количество и лошо физическо представяне и по този начин може да предизвика вторична саркопения. За диагностиката на последната липсват възприети критерии. Допълвайки, че това ново заболяване е рисков фактор за редица неблагоприятни здравни последици сред засегнатите лица, е необходимо набирането на повече информация, свързана с проблема.

Comparative Analysis of Sarcopenia and its Components (Muscle Strength, Muscle Mass and Physical Performance) Between Women with Newly Diagnosed Hyperthyroidism and Those Undergoing Thyreostatic Drug Therapy

Tosheva, Gergana M.[1], Siderova, Mira V. [1, 2]
[1] Second department of internal diseases, ES Endocrinology and metabolic diseases, Medical University, Varna
[2] Clinic of Endocrinology and metabolic diseases, University Hospital „St. Marina“, Varna

Address for correspondence:
Gergana Tosheva Marinova, MD,
Medical University „Prof. Dr. Paraskev Stoyanov“
9002 Varna, Bulgaria
55 Marin Drinov str Tel. 0035952/978334
e-mail: gergana_tosheva@abv.bg

Submitted: 04. 10. 2021
Revised: 10. 11. 2021/ 16. 11. 2021
Acepted: 24. 11. 2021

Abstract

Sarcopenia is one of the risk factors for morbidity and mortality among adults. Thyrotoxicosis may contribute to its development.

The ***aim*** of this study was to assess the physical well-being among women with thyrotoxicosis- prior to and during drug therapy, and to determine the risk of sarcopenia among them.

Materials and methods: 60 women over 40 years of age with thyrotoxicosis took part in this study. They were divided in groups: Group A (n=30) – patients with newly diagnosed thyrotoxicosis and Group B (n=30) – patients who had started treatment. Grip strength was used to assess muscle strength. Appendicular skeletal muscle mass, adjusted for body size was used to asses muscle quantity. Physical performance was measured by the gait speed test.

Results: We found no association between thyroid hormone levels and grip strength, gait speed or ASM/height^2. While the muscle strength didn‘t reach the cut-off point for sarcopenia, it was lower in group A (19,29 ± 10,291 kg). It tended to increase and reached normal levels in group B (31,86 ±10,107 kg). The same tendency was observed for muscle mass and gait speed- they were lower in Group A and increased in Group B. Eight of the patients in Group A were diagnosed with sarcopenia. Only one of the women in Group B met the criteria for sarcopenia.

Conclusions: Untreated thyrotoxicosis is a risk factor for decreased muscle strength, quantity and physical performance and could cause secondary sarcopenia.

Key words: hyperthyroidism, sarcopenia, muscle strength, muscle mass, physical performance

Introduction

The prevalence of overt hyperthyroidism among women in Europe is reported to be 0,75% (1). An excess of thyroid hormones leads to accelerated whole body catabolism, loss of weight, nervousness, anxiety, tremor, palpitations, fatigue and muscle weakness. One of the major targets for thyroid hormones is skeletal muscles. It is well known that patients, suffering from thyrotoxicosis, complain about myopathic symptoms and fatigue which could be explained by decreased muscle mass and strength (2). Olson et al. also report a decreased grip strength among affected individuals (3). Considering the fact that low grip strength and decreased muscle mass are also components of sarcopenia it is important to investigate the relationship between thyrotoxicosis and

muscle quantity and quality.

Sarcopenia is a geriatric syndrome, which was first described by Rosenberg in 1989 (4). The latest definition dates from 2018, created by the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP2). It is based on three criteria: low muscle strength, low muscle quantity or quality and low physical performance. If only the first one is met, the syndrome is probable, if there is an additional documentation of low muscle quantity or quality- the diagnosis is confirmed and if all the criteria are met- sarcopenia is severe (5).

Sarcopenia and each one of its diagnostic components are associated with an increasing risk of falls, disability, loss of independence, immobilization, morbidity and higher all-cause mortality rates (6, 7). Although sarcopenia is considered to be an age-related syndrome, many additional factors, including endocrine disorders like thyrotoxicosis, may contribute to its earlier development (8, 9). Thyroid hormones induce the transition from a slower fiber type into a faster one and could be involved in the sarcopenic process (10). Unfortunately there are only a few studies investigating the changes in muscle mass, strength and physical performance in patients with thyrotoxicosis.

The *aim* of this cross-sectional study was to assess the physical well-being by measuring hand grip strength, gait speed and appendicular skeletal muscle mass adjusted for body size (ASM/height^2) among women with thyrotoxicosis (before and after an initiation of drug therapy) and thus to determine the risk of sarcopenia among these individuals.

Materials and Methods

Sixty women over 40 years of age with thyrotoxicosis took part in this study. A patient information leaflet was provided and written informed consent was obtained from all the patients.

Anthropometric parameters such as height, body weight, body mass index (BMI), waist and hip circumferences were measured using standard methods. According to EWGSOP2 criteria muscle strength was assessed by grip strength measurement. A properly calibrated handheld dynamometer was used, with the participant in a sitting position with the elbow flexed at 90 degrees- 3 times for each hand with 30 seconds rest between each attempt. The highest measurement was used in the survey. Physical performance was assessed by testing 4-meters walking speed.

Body composition and muscle quantity analyzes were performed using bioelectrical impedance analysis (BIA). As recommended by EWGSOP2, appendicular skeletal muscle mass adjusted for body size (ASM/height^2) was used to assess muscle quantity and mass (5). Sarcopenia is identified and confirmed by both of the criteria: grip strength <16 kg and ASM/height^2 <6 kg/m^2 and is considered to be severe having gait speed ≤0,8 m/s (5).

We evaluated the results of the following laboratory tests for thyroid function: thyroid-stimulating hormone (TSH), free T_4 (FT_4) and free T_3 (FT_3), thyroperoxidase antibodies (TPO-Ab) and thyrotropin receptor antibodies (TRAb) as well as the clinical characteristics of the patients. The following reference values were used: TSH 0,4-4,0 mU/l; FT_4 10,3-24,0 pmol/l; FT_3 2,8-6,5 pmol/l; TPO-Ab (up to 34,0 IU/ml) and TSHR-Ab (up to 1,58 IU/L).

After comparing thyroid tests for grip strength, gait speed and ASM/height^2 we divided the women in two groups: group A- patients with newly diagnosed thyrotoxicosis prior to treatment and group B- patients who had already started treatment.

Statistical analysis was performed by using SPSS version 19,0 for Windows. A Post Hoc Test of the ANOVA method was used to detect differences between groups and a statistically significant difference was accepted at p <0,05. A Pearson correlation coefficient test was performed to evaluate the correlation of assessed parameters.

Results

Demographic and all the other evaluated parameters of the participants are presented in *Table 1*.

Twenty of the women in Group A were diagnosed with Graves' disease and 10- with toxic goiter, the same tendency was observed among the women in Group B - 10 with toxic goiter and 20 with Graves' disease. The mean grip strength was 25,75 ± 10,677 kg, ASM/height^2 6,46 ± 1,28 kg/m^2 and gait speed 0,84 ± 0,14 m/s. As the TSH value decreased, so did the levels of grip strength, gait speed and ASM/height^2. This is a weak correlation with no significance. A statistically significant positive correlation was only established between TPO-Ab and ASM/height^2 (r 0,697; p 0,008).

Although insignificant, a tendency for decreasing values of muscle strength in Group A compared to Group B was observed. Probable sarcopenia is identified by low muscle strength and while it didn't reach the cut-off point for sarcopenia, it was lower in the women in Group A (19,29 kg). It tended to increase and reached normal levels in Group B (31,86 kg) (11) *(Figure1)*.

The same tendency was observed for muscle mass and gait speed – they were lower in Group A and increased in Group B *(Fig. 2, Fig. 3)*.

Eight of the patients in Group A had a grip strength of less than 16 kg (26, 6 %). Two of them (6, 6%) were diagnosed with severe sarcopenia by additional documentation of low muscle quantity and low physical performance. Only one of the women in group B met the criteria for sarcopenia *(Fig. 2)*.

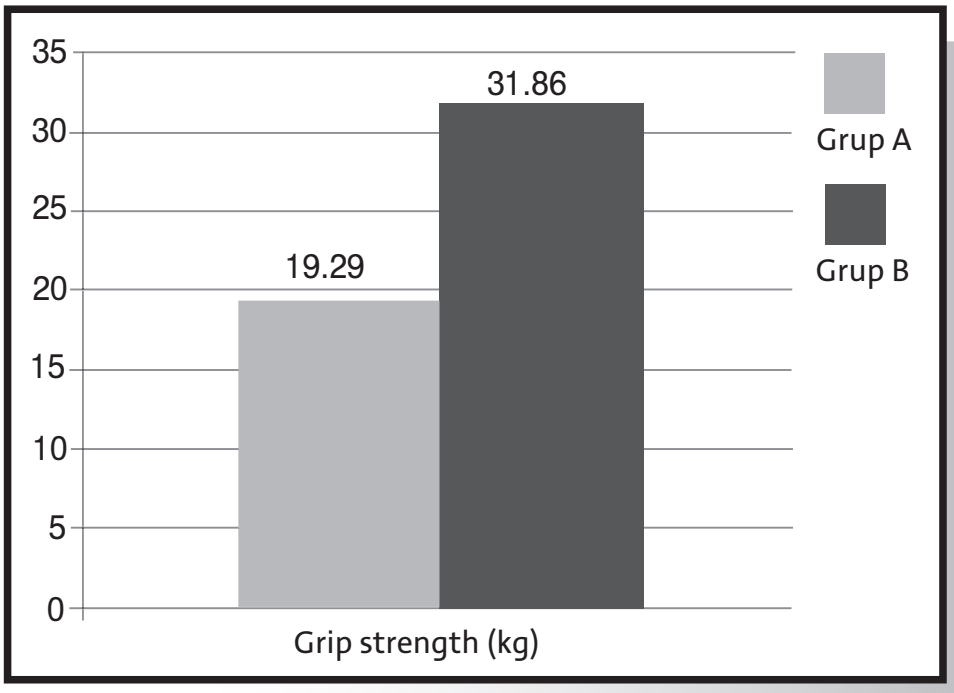
Table 1.

Anthropometric, hormonal and muscular quantity and quality parameters of the hyperthyroid patients.

Parameters	Group A (n=30)	Group B (n=30)	p
Age	64,00 (±9,38)	65,5 (±12,34)	0,83
Weight (kg)	65,33 (±14,05)	84,71 (±24,19)	0,11
BMI (kg/m²)	26,16 (±6,58)	30,84 (±8,38)	0,29
Waist (cm)	89,33 (±11,44)	92,71 (±9,48)	0,57
Hip (cm)	108,33 (±15,06)	111,71 (±10,3)	0,64
TSH (mU/l)	0,09 (±0,08)	1,79 (±1,97)	0,06
FT3 (pmol/l)	8,56 (±7,42)	6,01 (±0,89)	0,5
FT4 (pmol/l)	24,30 (±23,67)	23,69 (±8,33)	0,95
TPO-Ab(IU/ml)	229,30 (±395,24)	164,64 (±316,82)	0,74
TRAb (IU/L)	6,44 (±8,27)	3,17 (±4,31)	0,41
Grip strength (kg)	19,29(±10,291)	31,86 (±10,10)	0,09
ASM/height² (kg/m²)	5,97 (±1,08)	6,87 (±1,38)	0,22
Gait speed (m/s)	0,79 (±0,12)	0,88 (±0,14)	0,31

Figure 1.

Measurment of grip strength in the different groups of patients



Discussion

After restoring the euthyroid state, the levels of waist circumference, hip circumference, weight and BMI increase. Similar results have been reported by other researchers (12, 13).

The results in our study showed low values of all the components of sarcopenia among women with a newly diagnosed thyrotoxicosis compared to those with a restored euthyroid state during treatment. Twenty one of the women in Group A had a grip strength below the age-related levels (8 of them were diagnosed with sarcopenia). Only six (19, 8 %) of the women in Group B had the same results with just one patient not

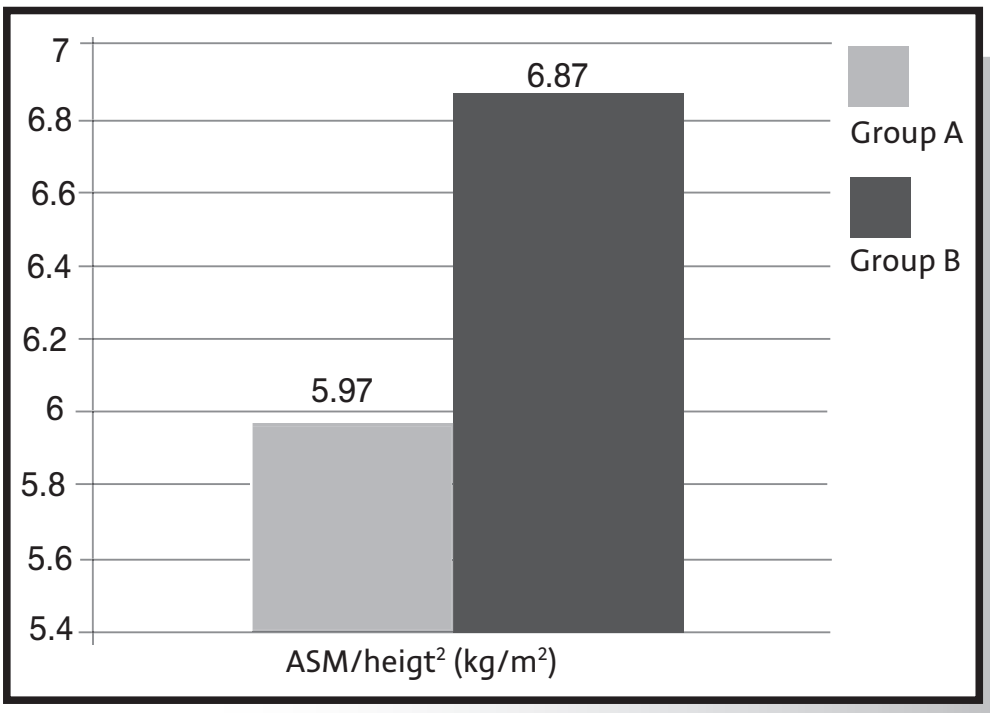


Figure 2.
Measurment of ASM/height² in the different groups of patients

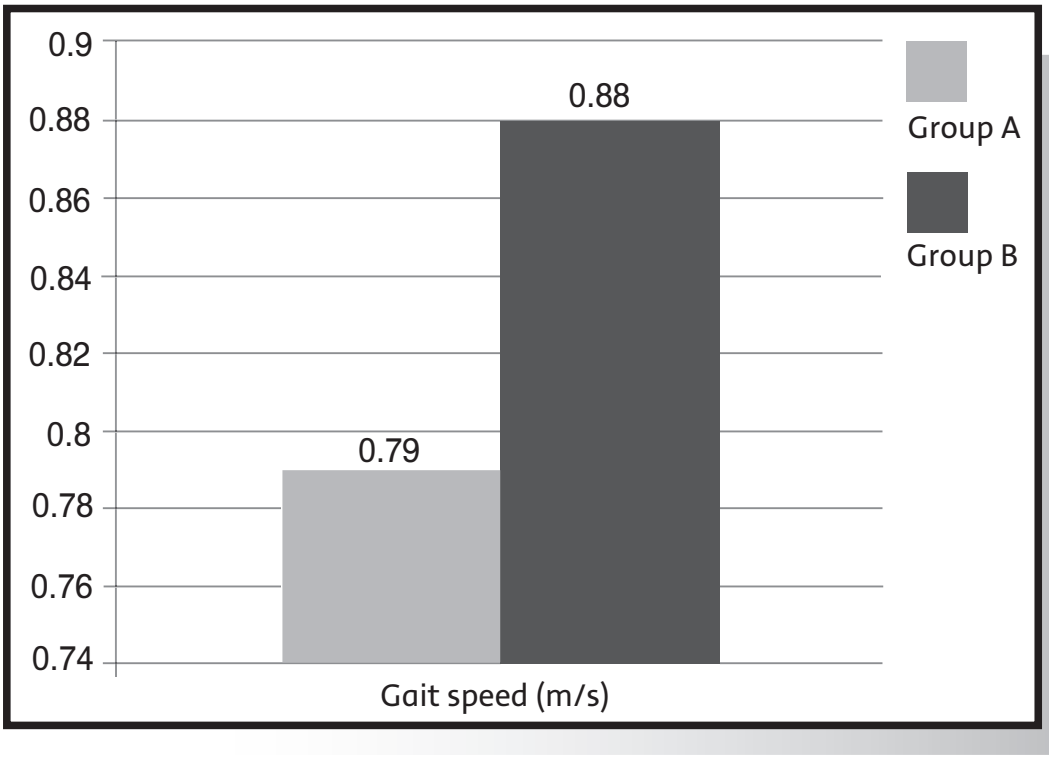


Figure 3.
Measurment of gait speed in the different groups of patients

meeting the criteria for sarcopenia. She was 71 years of age and her age could not exclude primary sarcopenia. The syndrome is not severe because of the normal gait speed. The youngest sarcopenic patient in Group A was 42 years old which may be a sign for earlier development of secondary sarcopenia. Because this was a pilot study for Bulgaria with a small number of involved patients, the parameters did not reach statistical significance.

These results could lead us to the conclusion that untreated thyrotoxicosis may be a risk factor for the development of secondary sarcopenia. Wu et al., processing the information from 12 studies, report that even a 5 kg decrease in grip strength leads to an increased risk of cardiovascular disease (7). Five of the eight women,

diagnosed with sarcopenia in group A were younger than 65 years of age. These data correspond to that described by Boneva et al. transition in the proportion of fat to lean body mass, starting at 40-45 years of age (14).

Recent data confirm that treatment of Graves' disease leads to an increase in both lean and fat mass (12). Additionally, a group of researchers from Denmark suggest that between 5 and 9 months are needed after treatment for recovery of muscle mass and function (15).

There are only few studies exploring the relationship between thyrotoxicosis and sarcopenia all with conflicting data. One of them pays attention to the fact that even young patients with hyperthyroidism are with increased risk of secondary sarcopenia (16). It is well known that hyperthyroidism affects the musculoskeletal system- muscle weakness, tremor and weight lossare common among patients with overt hyperthyroidism (2, 17). Ruurd F Duyff et al. in a prospective cohort study demonstrate that 67% of the hyperthyroid patients have muscle symptoms (18).

Hyperthyroidism leads to accelerated body catabolism, resulting in weight loss and reduction not only in body fat mass, but also in muscle mass (12). Flavia F. Bloise et al. report that thyroid hormones may play a role in the development of sarcopenia, discussing the relation between thyroid disorders and some myopathies (19).

All of these data encourage investigation into the frequency of sarcopenia and its components among patients with thyrotoxicosis.

Conclusion

This study is the only one in Bulgaria which demonstrates the frequency of sarcopenia and its components among women suffering from thyrotoxicosis. Its major limitations are the small sample size and their inhomogeneous distribution. Despite this, we can conclude that untreated thyrotoxicosis is a risk factor for decreased muscle strength, muscle quantity and physical performance and thus could cause a secondary sarcopenia. Considering the fact that there are no well-defined criteria for secondary sarcopenia and the risk for adverse outcomes among these patients, further studies are needed.

Книгопис

References

1. **Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, Gutierrez-Buey G, Lazarus JH, Dayan CM, et al.** Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol 2018;*14(5):301-316.

2. **Ginsberg J.** Diagnosis and management of Graves' disease. *CMAJ 2003;* 168(5): 575-585.

3. **Olson BR, Klein I, Benner R, Burdett R, Trzepacz P, Levey GS.** Hyperthyroid myopathy and the response to treatment. *Thyroid 1991;* 1(2):137-141.

4. **Rosenberg IH.** Summary comments: epidemiologic and methodologic problems in determining nutritional status of older persons. *Am J Clin Nutr 1989;* 50: 1231–1233.

5. **Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al.** Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing 2019;* 48(1): 16-31. *Erratum in: Age Ageing 2019;* 48(4): 601.

6. **Landi F, Calvani R, Cesari M, Tosato M, Martone AM, Ortolani E, et al.** Sarcopenia: An Overview on Current Definitions, Diagnosis and Treatment. *Curr Protein Pept Sci 2018;* 19(7): 633-638.

7. **Wu Y, Wang W, Liu T, Zhang D.** Association of Grip Strength With Risk of All-Cause Mortality, Cardiovascular Diseases, and Cancer in Community-Dwelling Populations: A Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. *J Am Med Dir Assoc 2017;* 18(6): 551.

8. **Borba VZC, Costa TL, Moreira CA, Boguszewski CL.** MECHANISMS OF ENDOCRINE DISEASE: Sarcopenia in endocrine and non-endocrine disorders. *Eur J Endocrinol 2019;* 180(5): R185-R199.

9. **Ovcharoff V.** Aging-related changes in the skeletal muscles. *Social Medicine 2018;* 3(4): 21-23. (In Bulgarian) [**Овчаров Вл.** Възрастови промени в скелетните мускули. *Социална медицина 2018;* 3(4): 21-23].

10. **Salvatore D, Simonides WS, Dentice M, Zavacki AM, Larsen PR.** Thyroid hormones and skeletal muscle–new insights and potential implications. *Nat Rev Endocrinol 2014;* 10(4): 206-214.

11. **Greenlund LJ, Nair KS, Brennan MD.** Changes in body composition in women following treatment of overt and subclinical hyperthyroidism. *Endocr Pract 2008;* 14(8): 973-978.

12. **Chng CL, Lim AY, Tan HC, Kovalik JP, Tham KW, Bee YM, et al.** Physiological and Metabolic Changes During the Transition from Hyperthyroidism to Euthyroidism in Graves' Disease. *Thyroid 2016;* 26(10): 1422-1430.

13. **Boneva Zh, Boyanov M, Christov V.** Assessment of Body Composition Changes in a Group of Adult Bulgarians by Bio-electrical Impedance. *Endocrinologia 2007;* 12(4): 218-225. (In Bulgarian) [**Бонева Ж, Боянов М, Христов В.** Оценка на измененията в телесния състав на група от възрастната българска популация с помощта на биоелектрически импеданс. *Ендокринология 2007;* 12(4): 218-225].

14. **Nørrelund H, Hove KY, Brems-Dalgaard E, Jurik AG, Nielsen LP, Nielsen S, et al.** Muscle mass and function in thyrotoxic patients before and during medical treatment. *Clin Endocrinol (Oxf) 1999;* 51(6): 693-699.

15. **Liu Z, Xia F, Zhao X, Zhou D.** Relevant Factors for Sarcopenia in Hyperthyroidism Patients. *Open Access Library Journal 2018;* 5: 1-9.

16. **Brennan MD, Powell C, Kaufman KR, Sun PC, Bahn RS, Nair KS.** The impact of overt and subclinical hyperthyroidism on skeletal muscle. *Thyroid 2006;* 16(4): 375-380.

17. **Duyff RF, Van den Bosch J, Laman DM, van Loon BJ, Linssen WH.** Neuromuscular findings in thyroid dysfunction: a prospective clinical and electrodiagnostic study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000;* 68(6): 750-755.

18. **Bloise FF, Oliveira TS, Cordeiro A, Ortiga-Carvalho TM.** Thyroid Hormones Play Role in Sarcopenia and Myopathies. *Front Physiol 2018;* 9: 560.

Серумни нива на Анти-Мюлеров хормон при жени със захарен диабет тип 1

Илиева-Герова, Мария И. [1], Орбецова, Мария М. [1], Няголова, Пресияна В. [1], Колева-Тютюнджиева, Даниела И. [1], Райчева, Ралица Д[2]., Денева, Таня И. [3]

[1] Клиника по Ендокринология и болести на обмяната,
УМБАЛ „Св. Георги“, Катедра по Ендокринология, МФ, Медицински Университет, Пловдив
[2] Катедра Социална Медицина и Обществено здраве, ФОЗ, Медицински Университет, Пловдив
[3]Централна Клинична лаборатория, УМБАЛ „Св. Георги“, ФФ, Медицински Университет, Пловдив

Адрес за кореспонденция:

Д-р Мария Илиева-Герова,
Клиника по Ендокринология и болести на обмяната,
УМБАЛ „Св. Георги“, МУ – Пловдив
Бул. „Васил Априлов“ 15А Пловдив – 4000,
e-mail: mimilieva@yahoo.com

Постъпване: 10. 12. 2021
Приемане: 16. 12. 2021

Резюме

При жените със захарен диабет тип 1 (ЗДт1) се открива по-висока честота на менструални и репродуктивни нарушения, като проучвания от последните години показват повишена честота на PCOS-подобен фенотип. Синдромът на поликистозни яйчници (PCOS) от своя страна е водеща причина за овулаторна дисфункция при жени в репродуктивно активна възраст. Анти-Мюлеровият хормон (АМХ) е ценен диагностичен показател за PCOS и най-широко използваният биомаркер за овариален резерв в клинична практика. Определянето на нивата му при жени със ЗДт1 би допринесло за изясняване на патогенетичните механизми, водещи до овариална дисфункция.

Цел на проучването: да се извърши сравнителен анализ на нивата на АМХ при жени със ЗДт1 и съответни по възраст и ИТМ клинично здрави жени в репродуктивно активна възраст, както и да се оцени връзката на хормона с анамнестични, клинични и хормонални показатели.

Материали и методи: Проучването обхваща 37 жени със ЗДт1 и 38 клинично здрави жени, служещи за контролна група. Жените със ЗДт1 са разделени в 2 подгрупи – с PCOS (n=15) и без PCOS (n=22). Снета е подробна анамнеза по отношение на давност на ЗД, прилагани инсулини, обща дневна доза инсулин, гинекологична анамнеза: възраст на менархе, продължителност на менструален цикъл (МЦ), дисменорея, бременности, раждания, аборти. При всички участнички в проучването са изследвани антропометрични показатели и базални нива на АМХ, тестостерон (Т), тиреостимулиращ хормон (TSH), серумен пролактин. Изчислени са индекс на телесна маса (ИТМ), обща дневна доза инсулин/кг телесно тегло (ОДД/кг).

Резултати: В групата със ЗДт1 серумните нива на АМХ, както и на Т са сигнификатно по-високи спрямо здравите контроли (p=0,01, респ. p<0,001) при сходни средна възраст (p=0,26) и среден ИТМ (p=0,57). При подразделянето на групата ЗДт1 на две подгрупи – с и без PCOS и сравняването им със здравите контроли, се запазва липсата на сигнификантна разлика по отношение възраст и ИТМ (p=0,20 срещу p=0,85), серумните нива на АМХ и Т остават сигнификантно по-високи само в подгрупата с PCOS (p<0,001), докато в подгрупата без PCOS са съпоставими с тези в контролната група (p=0,96, респ. p=0,34). Жените със ЗДт1 се представят с по-голям брой бременности (p=0.005), раждания (p=0,03) и аборти (p=0,03). Но, само в подгрупата на ЗДт1 без PCOS честотата на бременности (p=0,036) и раждания (p=0,033) се запазва по-голяма спрямо здравите контроли. Относителният дял на жените с дисменорея е по-висок при ЗДт1 (51,4%) спрямо контролите (23,7%) (z-тест, p<0,05). В групата със ЗДТ1 се доказват позитивни корелации на АМХ с Т (p<0.0010), наличие на дисменорея (p=0,003) и интервала на МЦ (p=0,01). Липсва статистически значима разлика по отношение наличието на дисменорея и интервала на МЦ между жените със ЗДт1 без PCOS и здравите контроли, като в тази патологична подгрупа се доказва позитивна зависимост между двата показателя (r=0,445, p=0,04).

Заключение: АМХ е повишен при жените със ЗДт1 само при наличие на PCOS-подобен фенотип. Жените със ЗДт1 без PCOS не показват сигнификантни разлики по отношение на овариален резерв, дори имат по-голям брой бременности и раждания в сравнение със здравите контроли. Резултатите от настоящото проучване обуславят необходимостта от задълбочена оценка на развитието на хиперандрогенно състояние при жени със ЗДт1 в хода на лечение, което да доведе до репродуктивни нарушения.

Ключови думи: Анти-Мюлеров хормон, тестостерон, захарен диабет тип 1, PCOS, дисменорея.

Въведение

Анти-Мюлеровият хормон (АМХ) е хомодимерен гликопротеин, който принадлежи към семейството на трансформиращ растежен фактор β (TGF-β) и се продуцира от овариалните гранулоза клетки от 36 г.с. вътреутробно до менопаузата (1, 2). Преантралните и малките антрални фоликули 2-8 мм са с най-висока експресия на хормона. С навлизането в ФСХ–зависимите фази на развитие (8-10 мм), синтезата на хормона се преустановява и в големите антрални и преовулаторни фоликули нивата на АМХ са недоловими (2). Липсата на продукция на АМХ от големите антрални фоликули над 9 мм е важно условие за селекцията на доминантен фоликул (3), т.е. АМХ е важен регулатор на фоликулогенезата в яйчниците и е основен биомаркер на овариалния резерв (4). Ето защо клиничните показания за изследване нивата на АМХ са широки – при контролирана овариална стимулация, за предвиждане възрастта на настъпване на менопауза, за диференциране на нарушенията в половото развитие, при хипогонадотропен хипогонадизъм, гранулозо-клетъчни тумори, преждевременна овариална недостатъчност, автоимунни заболявания (ревматоиден артрит), носителки на BRCA-мутации, жени със ЗД тип 1 (2).

ЗД тип 1 е автоимунно хронично метаболитно заболяване, при което е нарушена продукцията на инсулин от панкреаса в резултат на бета-клетъчна деструкция. Инсулинопенията оказва редица системни ефекти върху целия организъм – белтъчна, мастна и въглехидратна обмени, не на последно място и върху репродуктивната система. Множество проучвания показват по-висока честота на репродуктивни нарушения при жени със ЗД тип 1 – късно менархе и ранна менопауза, хипоталамична ановулация, олиго-/аменорея, полименорея, автоимунни нарушения (повишена честота на овариални антитела и преждевремнно отпадане на яйчникова функция), PCOS-подобен фенотип (хиперандрогенизъм и ановулация) (5).

PCOS е най-често срещаното ендокриннонарушение, засягащо 5-10% от жените в репродуктивна възраст и е водеща причина за овулаторна дисфункция (6). Въпреки подчертано хетерогененната фенотипна изява, 3 са основните характеристики на синдрома – излишък на андрогени, ановулация и морфологично поликистозни яйчници. Типична особеност е голямото количество антрални фоликули с размери под 8 мм. Тъй като растежът на фоликулите е прекратен и фоликуларното развитие е нарушено, а ФСХ е супресиран, селекцията на доминантен фоликул е невъзможна (7). Повишеният брой на преантрални и малки антрални фоликули, произвеждащи АМХ, води от 2 до 4 пъти по-високи нива на хормона при жените с PCOS в сравнение със здравата популация. Така, АМХ се явява не само маркер за фоликуларен брой, а пряк участник в патогенезата на PCOS (8).

Оценката на нивата на АМХ при жени със ЗДт1 и PCOS е въпрос на засилен научно-изследователски интерес, предвид повишаващата се честота на жените със ЗДт1 в световен мащаб и докладваните нарушения в гонадната функция на тях.

Целта на нашето проучване е да се извърши сравнителен анализ на нивата на АМХ при жени със ЗДт1 и съответни по възраст и ИТМ клинично здрави жени в репродуктивно активна възраст, както и да се оцени връзката му с изследваните анамнестични, клинични и хормонални показатели.

Материали и методи

Настоящото проучване представлява трансверзално, обсервационно, тип случай-контрола проучване при 37 жени със ЗДт1 и 38 метаболитно здрави жени. Проучването е проведено в Клиника по Ендокринология и болести на обмяната при УМБАЛ „Св. Георги“ – Пловдив в период м. януари 2018 г. – м. декември 2020 г. Всички участнички са декларирали своето писмено съгласие в съответствие с Декларацията от Хелзинки, като изследването е одобрено от Комисията поНаучна етика към съвета по Научно-изследователска дейност при Медицински Университет, Пловдив.

Критерии за включване в проучването са липса на: доказан ЗД тип 2, бременност и лактация, наличие на сърдечна, дихателна, бъбречна или чернодробна недостатъчност, пролиферативна ретинопатия, диабетна макроангиопатия, наличие на остра декомпенсация на метаболитното заболяване към момента на провеждане на изследванията, прием на хормонална (контрацептивна) терапия по-малко от 3 м. преди стартиране на изследването, лечение на хронична съпътстваща патология, което би могло да повлияе хормоналните показатели.

Всички участнички са интервюирани относно давност на заболяването, вид на прилагани инсулини, обща дневна доза инсулин; снета е подробна гинекологична анамнеза касаеща възраст на менархе, продължителност на менструалния цикъл, данни за дисменорея, бременности и аборти. Извършени са следните антропометрични измервания: тегло, ръст, изчислен е индекс на телесна маса по стандартната формула (9).

Диагнозата PCOS е поставяна съгласно Ротердамските критерии (Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 2003), наличие на 2 от следните 3 характеристики: 1. Олиго- и/или ановулация; 2. Клинична и/или биохимична хиперандрогения; 3. Установени на ултразвуково изследване поликистозни яйчници (10-12 фоликули с диаметър 2–9 mm и/или обем >10 cm^3).

При всички участнички в проучването са изследвани антропометрични показатели и базални нива на АМХ, тестостерон (Т), тиреостимулиращ хормон (ТСХ), серумен пролактин (Прл).

Венозната кръв за лабораторните изследвания е взимана при стандартни условия – сутрин рано, след $12^{-часов}$ период на нощно гладуване, във фоликулярна фаза на МЦ ($2^{-ри}$–$5^{-ти}$ ден след спонтанен МЦ). Венозните проби са изследвани в Централна Клинична Лаборатория при УМБАЛ „Св. Георги“ – Пловдив. Серумни концентрации на Т и Прл са изследвани чрез имуноензимен анализ с хемилуминисцентна детекция, анализатор: Access 2 Immunoassay System, Beckman Coulter, Inc., US. Серумната концентрация на ТСХ е изследвана чрез конкурентен имунохимичен анализ на хемилуминисцентен принцип (CLIA), анализатор: Access 2 Immunoassay System, Beckman Coulter, Inc., USA. Нивата на Анти-Мюлеров хормон (серумна концентрация) са определени с парамагнитен имуноензимен анализ с хемилуминисцентна детекция (CLIA), анализатор: Access 2 Immunoassay System, Beckman Coulter, Inc., USA, граница на детекция – ≤ 0,02 ng/ml, граница на чувствителност – ≤ 0,08 ng/ml/.

Данните са представени с методи на дескриптивната и инферентна статистики. Първоначално количествените променливи са тествани за нормалност на статистическото разпределение чрез теста на Шапиро-Уилк. Всички с нормално разпределение са описани със средна аритметична ± стандартно отклонение (SD). Сравненията между две групи са анализирани с t-тест за независими извадки, сравненията между три независими извадки са анализирани с ANOVA, с корекция на Бонферони за сравнения по двойки. При липса на нормално разпределение данните са описани с медиана и интерквартилен размах (IQR). Сравненията между групите са извършени с помощта на непараметричните тестове на Ман-Уитни за две независими групи или на Крускъл-Уолис за сравнение на трите независими групи. Тестът за множествени сравнения на Dunn е приложен при наличие на значими разлики. Качествените променливи са представени като абсолютни/относителни честоти (брой/%). Хи-квадрат тестът е използван за анализиране на връзката между две качествени променливи, а z-тестът е приложен за доказване на разлика в относителните дялове между групите. По отношение на данните без параметрично разпределение, коефициентът на корелация на Спирмън (rho) е използван за анализ на връзката между АМХ и други клинични или лабораторни находки, когато липсва нормално разпределение, а корелационният коефициент на Пирсън (r) е изчислен, при тези с нормално разпределение. Извършена е множествена линейна регресия за прогнозиране на АМХ в групата жени със ЗДт1. Статистическият анализ на данните е извършен с помощта на SPSS v.26 за Windows (IBM Corp.,2019 г. Армонк, Ню Йорк: IBM Corp). За всички тестове p-стойност < 0,05 се отчита като статистически значима.

Резултати

Резултатите от проведените анамнестични и хормонални изследвания са показани в *Таблица 1.* Средната възраст на изследваните лица в настоящото проучване е 30,04±5,8 г. като не се установява статистически значима разлика между пациентките със ЗДт1 и контролната група (30,81±5,91 г. срещу 29,29±5,62 г., p=0,26). Не се установява статистически значима разлика и по отношение ИТМ на изследваните лица (23,31±4,93 г. срещу 22,15±6,20 г., p=0,57). Регистрира се еутиреоидна функция и нормопролактинемия при всички 75 участнички. При жените със ЗДт1 АМХ е значимо по-висок спрямо здравите контроли (p=0,01). Жените в групата със ЗДт1 имат и статистически значимо по-високи нива на Т спрямо здравите контроли (p=0,000).

Очаквано, HbA_{1C} е по-висок при жените със

ЗДт1 (p=0.000), но показва добра до задоволителна компенсация на заболяването в момента на изследването. Средната продължителност на ЗДт1 е 13,78±8,30 *г.*, средна ОДД 54,27±17,27Е и изчислена средна доза/*кг* – 0,85±0,21.

В настоящето проучване липсва сигнификантна разлика във възрастта на настъпване на менархе при жените със ЗДт1 спрямо контролната група жени (p=0,69). Сравнявайки групата на ЗДт1 и здравите контроли се наблюдава тенденция за удължен МЦ при жените със ЗДт1, без достигане статистическа значимост (p=0,07). Оказа се, че в групата със ЗДт1 е по-голям броят бременности (p=0,005), раждания (p=0.03) и аборти (p=0,03) спрямо здравите контроли.

Съществува асоциация между дисменореята и разглежданите групи (chi-square – 6,134, p=0,01). Доказа се статистически значима разлика между относителния дял на жени със ЗДт1 и дисменорея – 51,4% спрямо здравите контроли с дисменорея – 23,7% (z-тест, p<0,05).

При жените със ЗДт1 по отношение на АМХ се доказаха следните значими позитивни зависимости: с Т (r=0,645, p=0,000), с наличие на дисменорея (r=0.468, p=0,003) и с интервала на МЦ (r=0,419, p=0,01), който е удължен. По отношение на Т, се доказа сигнификантна зависимост с дисменореята (r=0,508, p=0,001) и с интервала на МЦ (r=0,634, p=0,000), което е очаквано. Установява се и позитивна значима зависимост между дисменореята и интервала на МЦ (r=0,542, p=0,001).

В групата жени със ЗДТ1 е извършен и множествен регресионен анализ за прогнозиране повлияването на АМХ от възрастта, ИТМ, гликирания хемоглобин, PCOS, ТСХ, тестостерон и пролактин. Използван е поетапен метод за включване на променливите в модела. Променливите, значими за този модел, са възрастта и PCOS. Тези променливи статистически значимо предсказват АМХ – F(2, 34)=16,840, p<0,000, R2=0,705. Вариациите във възрастта и PCOS обясняват в 71% вариацията на АМХ, измерена в групата със ЗДт1.

Предвид липсата на статистически значима разлика във възрастта, за да изключим влиянието на PCOS върху нивата на АМХ разделихме пациентките със ЗДт1 на две подгрупи: ЗДт1 и PCOS (n=15) и ЗДт1 без PCOS (n=22). Резултатите от така разделените групи са показани в *Таблица 2.* Отново не се наблюдава статистически значима разлика във възрастта при сравнение на жените със ЗДт1 и PCOS, ЗДт1 без PCOS и контролната група (29,20±4,63 срещу 31,91±6,52 срещу 29,29±5,62; p=0,20). Не се открива сигнификантна разлика между трите сравнявани групи и по отношение на ИТМ (23,39±4,79 кг/м^2; 22,88±5,45 кг/м^2; 22,15±6,20 кг/м^2; p=0.85). Не се наблюдават значими разлики в нивата на HbA_{1C}

Таблица 1.

Антропометрични, анамнестични и хормонални показатели на жените със ЗДт1 и здравите контроли

	ЗДт1 (n=37)	**Контроли (n=38)**	**P - value**
	Median; IQR	Median; IQR	
Възраст (години)*	30.81±5.91	29.29±5.62	0.26 °
ИТМ (кг/м^2)	23.31;4.93	22.15;6.20	0.57 ¹
HbA1C (%)*	7.83±1.45	4.77±0.24	**0.000** °
АМХ (ng/ml)	4.21;4.09	3.08;2.07	**0.01** ¹
Тестостерон (mg/ml)	0.60;0.42	0.46;0.20	**0.000** ¹
ТСХ (mU/l)	2.21;1.79	1.61;1.25	**0.047** ¹
Пролактин (mU/l)	210.57;126	218.55;108.33	0.55 ¹
Менархе (години)	13;2	13;2	0.69 ¹
МЦ (дни)*	32.73±5.9	30.29±2.53	0.07 °
Бременности (брой)	1;2	0.0;1	**0.005** ¹
Раждания (брой)	1;1	0.0;1	**0.03** ¹
Аборти (брой)	0.0;1	0.0;0.0	**0.03** ¹
Давност ЗД (години)	13.78±8.30	–	–
ОДД (единици)	54.27±17.27	–	–
Доза/кг	0.85±0.21	–	–

*mean±SD
° – T-test;
¹ – Mann-Withey U test

Таблица 2. Антропометрични, анамнестични и хормонални показатели на жените със ЗДт1 – със PCOS и без PCOS и здравите контроли

	ЗДт1 с PCOS (n=15)	ЗДт1 без PCOS (n=22)	Контроли (n=38)	P - value
	Median; IQR	Median; IQR	Median; IQR	
Възраст (години)*	29,20±4,63	31,91±6,52	29,29±5,618	0,20 °
ИТМ (кг/м²)	23,39;4,79	22,88;5,45	22,15;6,20	0,85 ¹
HbA_{1c} (%)*	7,82±1,66 aaa	7,83±1,34 bbb	4,77±0,24	**0,000** °
AMX (ng/ml)	7,18;4,74 aaa	3,16;2,34 ccc	3,08;2,07	**0,000** ¹
Тестостерон (ng/ml)	0,96;0,31 aaa	0,57;0,18 ccc	0,46;0,20	**0,000** ¹
ТСХ (mU/l)	2,32;1,37 a	1,87;1,85	1,61;1,25	**0,049** ¹
Пролактин (mU/l)	210.57;116.37	208,21;169,78	218,55;108,33	0,71 ¹
Менархе (години)	13;4	13;2	13;2	0,89 ¹
МЦ (дни)	38;3 aaa	29;4 ccc	30;3	**0,000** ¹
Бременности (брой)	1;2	1;2 b	0,0;1	**0,018** ¹
Раждания (брой)	0,0;1	1;2 b	0,0;1	**0,039** ¹
Аборти (брой)	0,0;1 a	0,0;1	0,0;0	**0,026** ¹
Давност ЗД (години)*	11,87±6,60	15,09±9,20	–	0,25 °
ОДД (единици)*	0,82±0.24	0,86±0,20	–	0,76 °
Доза/кг*	53,20±18,63	55±16,68	–	0,56 °

*mean±SD; ° – Anova test; ¹ – Kruskall-Wallis test

[a] – наличие на статистически значима разлика между ЗДт1 с PCOS и здрави контроли:

[a] – P<0,05, [aaa] – P<0.001

[b] – наличие на статистически значима разлика между ЗДт1 без PCOS и здрави контроли

[b] – P<0.05, [bbb] – P<0,001

[c] – наличие на статистически значима разлика между ЗДт1 с PCOS и ЗДт1 без PCOS:

[c] – P<0,05, [ccc] – P<0,001

между двете подгрупи със ЗДт1 (p=0.90) като остават по-високи при жените със ЗДт1 в сравнение с контролната група (p<0,001).

Жените със ЗДт1 и PCOS са със сигнификантно по-високи нива на AMX спрямо тези без PCOS и здравите контроли (p<0,001). В групата на ЗДт1 без PCOS нивата на AMX са съпоставими с контролната група жени (p=0,96) *(Фиг. 1)*. По отношение нивата на общ серумен Т – те са статистически значимо по-високи при жените със ЗДт1 и PCOS, спрямо пациентките без PCOS и здравите контроли (p<0,001). Липсва статистически значима разлика в нивата на Т между жените без PCOS и здравите контроли (p=0,34) *(Фиг. 2)*.

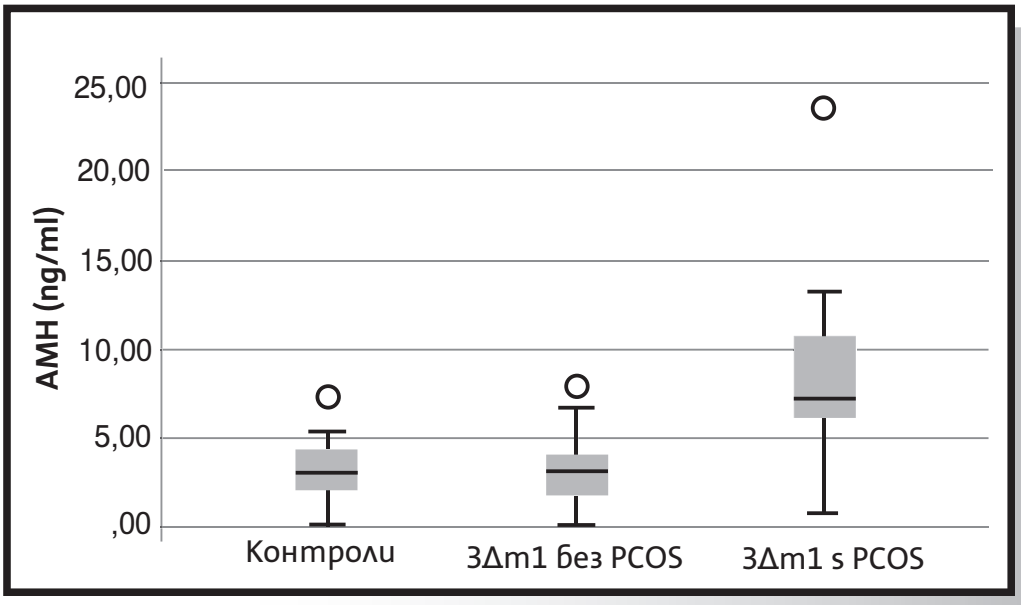
При междугруповия анализ жените със ЗДт1 и PCOS са с по-голям интервал на МЦ спрямо тези без PCOS и здравите контроли (p<0,001), при липса на статистически значима разлика в групите жени със ЗДт без PCOS и здрави контроли (p=0,94). Жените със ЗДт1 без PCOS са с по-голяма честота на броя бременности (p=0,036) и раждания (p=0,033) спрямо здравите контроли. За разлика от тях жените със ЗДт1 и PCOS са с по-висока честота на броя аборти спрямо здравите контроли (p=0,022), без да се достигна до статистически значима разлика между двете подгрупи жени със ЗДт1 (p=0,40).

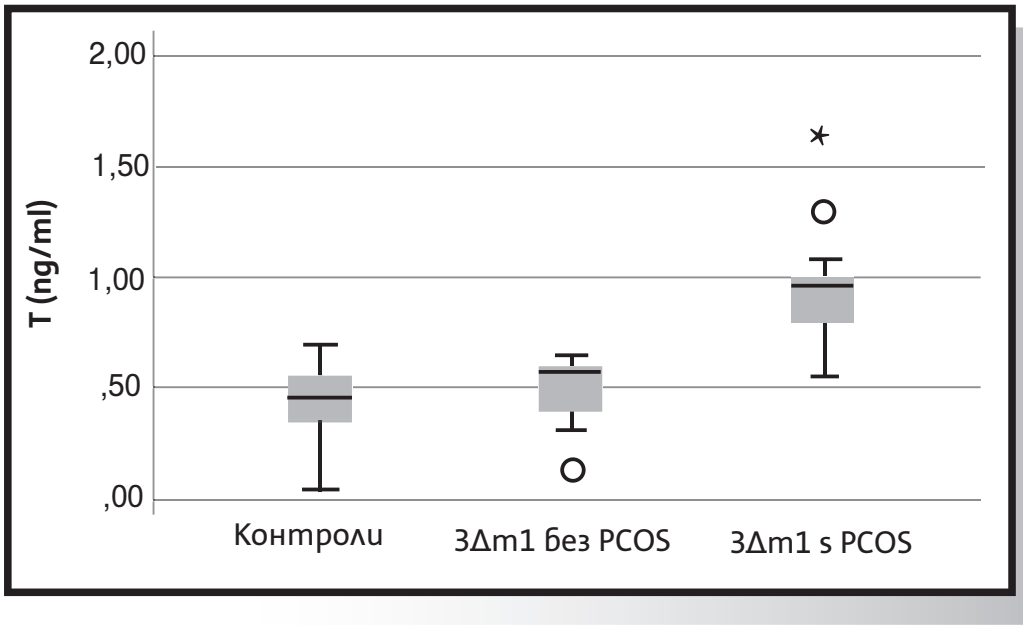
Доказва се асоциация и по отношение на дисменореята с трите изследвани групи (chi-square – 25,138, p= 0,000) – като в групата със ЗДт1 с PCOS относителният дял на жените с дисменорея е статистически значимо по-висок (93,3%) в сравнение с този в групата без PCOS – 22,7% и здравите контроли – 23,7% (z-тест, p=<0,05).

Жените със ЗДт1 без PCOS и тези с PCOS не се различават сигнификантно по показателите давност на ЗДТ1 (p=0,25), ОДД (p=0.76) и доза/кг телесно тегло (p=0,56). В групата ЗДт1 без PCOS се доказва позитивна корелация на дисменореята с интервала на МЦ (r=0,445, p=0,04).

Фигура 1.

АМХ при жени със ЗДт1 с PCOS и без PCOS и здрави контроли.





Фигура 2.

Тестостерон при жени със ЗДт1 с PCOS и без PCOS и здрави контроли

Обсъждане

В нашето проучване жените със ЗДТ1 имат по-високи нива на АМХ спрямо здравите контроли, но при изключване влиянието на развития PCOS-фенотип върху нивата на хормона, тази зависимост не се запазва – пациентките само със ЗДТ1 имат съпоставими със здравите контроли нива на АМХ. Не се наблюдават значими корелации на хормона с останалите изследвани хормонални показатели.

Al Khafaji и сътр. (10) доказват сигнификантно по-ниски нива на АМХ при диабетички (p=0,000) и по-висок гликиран хемоглобин (p=0,000) спрямо здрави контроли, а ЗДт1 се явява независим рисков фактор за ниските нива на хормона при жени в репродуктивно активна възраст в тяхното проучване. С подобни резултати е и проучването на Kadiroğulları и сътр. (11) от 2019 г. Изследвани са 42 жени със ЗДт1 и 65 здрави контроли. Нивата на АМХ и антрален фоликуларен брой (AFC) са по-ниски при жени със ЗД тип 1 (p=0,001) като лошият гликемичен контрол оказва сигнификатно влияние върху АМХ (11). В крос-секционно проучване Kim и сътр. (12) изследват нивата на АМХ сред 321 пациентки със ЗД тип 1 и 376 контроли, при които не е извършвана хистеректомия, овариектомия, и не е настъпила ранна менопауза към периода на изследване (12).

Установени са нива на АМХ, сигнификантно по-ниски при жените със ЗД тип 1 във възрастта до 35 години.

Нашите резултати не показват статистически значими разлики в нивата на общ серумен тестостерон и характеристиките на МЦ при жените със ЗДт1 без PCOS спрямо здравите контроли. В проучването на Soto и сътр. (13) от 2009 г. жените със ЗД тип 1 се презентират с по-чести нарушения в МЦ, по-високи нива на тестостерон и андростендион и по-ниски стойности на АМХ във възрастта над 33 години спрямо здравите контроли. ЗДт1 е независим рисков фактор за нивата на АМХ (13).

Въпреки докладваната в литературата по-ниска раждаемост и намалена фертилност при жени със ЗДт1 (14, 15), в нашето проучване те са с по-висок брой бременности и раждания спрямо здравите контроли. Ранното изследване на репродуктивния статус при жени със ЗДт1 има значение за адекватното планиране на бъдеща нормално протичаща бременност, избор на подходяща контрацепция, своевременно подобряване на гликемичния контрол и по този начин намаляване броя на спонтанните аборти. Вероятно това е и основната причина за по-добрите репродуктивни резултати в нашата извадка жени със ЗДт1 без развитие на хиперандрогенно състояние. В тази насока е необходимо увеличаване обема на извадката.

При подразделяне на жените със ЗДт1 в нашето проучване на двете подгрупи спрямо развитието на PCOS-подобен фенотип, намираме, че жените със ЗДт1 и PCOS са със статистически значимо по-високи нива на АМХ и тестостерон спрямо тези без синдрома и здравите контроли.

През 2007 г. Codner и сътр. (16) провеждат крос-секционно проучване с цел определяне нивата на АМХ и стероидни хормони сред 17 жени със ЗДт1 и PCOS, 20 пациентки с PCOS без ЗД и 35 клинично и хормонално здрави контроли. При повишени нива на общ серумен тестостерон жените със ЗДт1 и PCOS имат съпоставими на АМХ спрямо здравите контроли, въпреки поликистозната морфология. Не е намерена колерация между инсулинова доза/кг и нивата на АМХ при ЗДт1. И в трите групи нивата на АМХ корелерират позитивно с антралния фоликуларен брой (16).

Позовавайки се на цитираното проучване, през 2016 г. Łebkowska и сътр. (17) сравняват нивата на АМХ при 37 жени със ЗДт1 (16 с PCOS и 21 без PCOS), 36 жени с доказан PCOS без ЗД и 16 съответни по възраст и ИТМ здрави контроли. Резултатите сочат значително повишени нива на АМХ при жените със ЗД тип 1 и PCOS спрямо ЗДт1 без PCOS ($p<0,001$), при липса на статистически значими различия в двете PCOS групи – с или без ЗДт1, което е в унисон с нашите данни. Липсват съществени различия в овариалния обем и антралния фоликуларен брой между жените с PCOS – диабетички или не, но и двата показателя са сигнификантно по-високи спрямо здравите контроли. Докладвана е позитивна корелация на АМХ с ЛХ, тестостерона и броя антрални фоликули. При извършения регресионен анализ, АМХ е посочен като единствен предиктор за PCOS при жените със ЗДт1 (OR=1,73; 95% CI 1,07-2,79, $p=0,023$). Авторите заключават, че жените със ЗД тип 1 и PCOS имат хормонален профил, подобен на този при класическия синдром (17).

През 2000 г. Escobar-Morreale и сътр. (18) установяват хиперандрогенизъм в 38,8% при жени със ЗД тип 1 – 18,8% от които отговарят на критериите за PCOS, а 20% се презентират с хирзутизъм при нормо-овулаторна цикличност. Жените със ЗД тип 1 и PCOS имат значително повишени нива на свободен тестостерон и андростендион спрямо здравите контроли и нормо -андрогенните диабетички. Възрастта на откриване на заболяването, гликемичният контрол, средната инсулинова доза и продължителността на заболяването не повлияват статистически резултатите (18). Тези данни съвпадат и с нашите наблюдения.

Редица проучвания от края на миналия и началото на 21 век установяват по-късна възраст на настъпване на менархе при подрастващи момичета със ЗДт1 (19,20), особено при диагностициране на заболяването преди 10 г.в. (21,22). В нашето проучване не се доказва статистически значима разлика във възрастта на менархе при жени със ЗДТ1 поради ниския брой на лица с поставена диагноза ЗДт1 преди възрастта на настъпване на менархе.

Известни са нарушенията в МЦ при жени със ЗДт1 – олигоменорея, аменорея (23,24). В нашето проучване се наблюдава тенденция за удължен МЦ при жените със ЗДт1, при липса на достигната статистическа значимост спрямо здравите контроли. При междугруповия анализ жените със ЗДт1 и PCOS са с по-голям интервал на МЦ спрямо тези без PCOS и здравите контроли. Въпреки липсата на докладвана връзка между дисменореята и ЗДт1, в нашето прочуване се установява статистически значима разлика между относителния дял на жени със ЗДт1 и дисменорея – 51,4% спрямо здравите контроли с дисменорея – 23,7%. Ето защо подробната гинекологична анамнеза е важна част от диагностичния подход към жени със ЗДт1 и допълва лабораторните и хормонални изследвания.

Пролактинът е сходен между пациентките от двете подгрупи със захарен диабет и здравите контроли и не може да окаже влияние върху

репродуктивните параметри и менструалния цикъл. ТСХ по-висок в подгрупата със ЗДт1 и PCOS спрямо здравите контроли, като остава напълно в референтни граници, а значимостта на разликата е гранична – p=0,049. Явното клинично и хормонално еутиреоидно състояние в настояща извадка жени със ЗДт1 и липсата на корелации на ТСХ с АМХ не предполага връзка между щитовидната функция и АМХ. Но, намерената разлика налага по-задълбочено търсене на връзка в тази насока с изследване на тиреоидни хормони и антитела, особено имайки впредвид асоциацията на ЗДт1 с автоимунно тиреоидно заболяване.

В заключение, АМХ е повишен при жените със ЗДт1 спрямо здравите контроли само при наличие на PCOS-подобен фенотип. В нашето проучване наличието на ЗДт1, давността и дозата на инсулина не оказват влияние върху нивата на АМХ. Жените със ЗДт1 без PCOS не показват сигнификантни разлики по отношение на овариален резерв, дори имат по-голям брой бременности и раждания в сравнение със здравите контроли в настоящата извадка. Имайки впредвид средната възраст на подгрупите, последният факт, в допълнение към липсата на хиперандрогенно състояние с нарушена овулаторен цикъл, може спекулативно да се тълкува като желание за по-ранно възпроизводство при добър гликемичен контрол поради опасения за нарушение на репродуктивната функция от захарния диабет. С оглед доказаната роля на АМХ като важен биомаркер на овариален резерв и предиктивното му значение за добър фертилитет, резултатите от настоящото проучване обуславят необходимостта от задълбочена оценка на развитието на хиперандрогенно състояние при жени със ЗДт1 в хода на инсулинолечение, което да доведе до репродуктивни нарушения във времето.

Serum Levels of Anti-Müllerian Hormone in Women with Diabetes Mellitus Type 1

Ilieva-Gerova, Maria I.[1], Orbetzova, Maria M.[1], Nyagolova, Presiyana V.[1], Koleva-Tyutyundzhieva, Daniela I.[1], Raycheva, Ralitsa D.[2], Deneva Tanya I.[3]

[1] Clinic of Endocrinology and metabolic diseases, „Sv. Georgy", University Hospital, Department of Endocrinology, Faculty of medicine, MU, Plovdiv

[2] Department of Social Medicine and Public Health, Faculty of Public Health, MU, Plovdiv

[3] Central Clinical Laboratory, University Hospital „Sv. Georgy", Faculty of Pharmacy, MU, Plovdiv

Address for correspondence:
Dr. Maria Ilieva-Gerova,
Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, „Sv. Georgy" University Hospital, MU - Plovdiv, 15A „Vasil Aprilov" Blvd,
Plovdiv - 4000
e-mail: mimilieva@yahoo.com

Received: 10. 12. 2021.
Accepted: 16. 12. 2021.

Abstract

Women with type 1 diabetes mellitus (DMt1) have a higher incidence of menstrual and reproductive disorders with recent studies showing an increased incidence of the PCOS-like phenotype. Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a leading cause of ovulatory dysfunction in women of active reproductive age. The Anti-M llerian Hormone (AMH) is a valuable diagnostic tool for PCOS and the most widely used biomarker for ovarian reserve in clinical practice. Determining its levels in women with DM1 would contribute to the better understanding of the pathogenetic mechanisms leading to ovarian dysfunction.

Aim of the study: to perform a comperative analysis of AMH levels in women with DMt1 and clinically healthy women of similar reproductive age and BMI, as well as to assess the relation of the hormone with anamnestic, clinical and hormonal indices.

Materials and methods: The study included 37 women with DMt1 and 38 clinically healthy women serving as a control group. The women with DMt1 were divided into 2 subgroups – with PCOS (n = 15) and without PCOS (n = 22). A detailed anamnesis was taken regarding the duration of diabetes, insulin administered, total daily insulin dose, gynecological history: including age at menarche, duration of the menstrual cycle (MC), dysmenorrhea, pregnancies, births, miscarriages. Anthropometric measurements and basal levels of AMH, testosterone (T), thyroid-stimulating hormone (TSH) and serum prolactin were studied in all participants. Body mass index (BMI), total daily insulin dose per kg body weight (TDD / kg) were calculated.

Results: Serum levels of AMH as well as T were significantly higher in the DMt1 group compared to healthy controls (p=0,01, resp. p<0,001) at similar mean age (p = 0,26) and mean BMI (p = 0,57). When subdividing the group with DM1 into two subgroups – with and without PCOS and comparing them with healthy controls, there was again no significant difference in age and BMI (p = 0,20 vs. p = 0,85), serum levels of AMH and T remained significantly higher only in the subgroup with PCOS (p <0,001), while in the subgroup without PCOS they were comparable with those in the control group (p = 0,96, respectively p = 0,34). Women with DMt1 presented with a higher number of pregnancies (p = 0,005), births (p = 0,03) and miscarriages (p = 0,03). Only in the subgroup of DMt1 without PCOS, however, the frequency of pregnancies (p = 0,036) and births (p = 0,033) remained higher compared to the healthy controls. The relative share of women with dysmenorrhea was higher in the DMt1 group (51,4%) compared to controls (23,7%) (z-test, p <0,05). The group with DMt1 demonstrated positive correlations of AMH and T (p <0,0010), the presence of dysmenorrhea (p = 0,003) and the MC interval (p = 0,01) Although there is no statistically significant difference in the presence of dysmenorrhea and the interval of MC between women with DMt1 without PCOS and healthy controls, in this pathological subgroup there is still a positive relationship between the two variables (r=0,445, p=0,04).

Conclusion: AMH was elevated in women with DMt1 only in the presence of a PCOS-like phenotype. Women with DMt1 without PCOS did not show significant differences in ovarian reserve and even had a higher number of pregnancies and births compared to healthy controls. The results of the present study determine the need for an in-depth assessment of the development of hyperandrogenic condition in women with DMt1 in the course of the insulin treatment leading to reproductive disorders.

Key words: Anti-Mullerian hormone, testosterone, type 1 diabetes, PCOS, dysmenorrhea.

Introduction

Anti-Mullerian hormone (AMH) is a homodimeric glycoprotein that belongs to the transforming growth factor β (TGF-β) family and is produced by ovarian granulosa cells from the 36-th g.w. to menopause (1, 2). The preanthral and small antral follicles, 2-8 mm in size, have the highest expression of the hormone. With the entry into the FSH-dependent phases of development (8-10 mm), hormone synthesis is arrested in the large antral and preovulatory follicles and AMH levels become undetectable (2). The lack of AMH production from large antral follicles over 9 mm is an important condition for the selection of a dominant follicle (3), ie. AMH is an important regulator of folliculogenesis in the ovaries and is a major biomarker of ovarian reserve (4). Thus, the clinical indications for assessment of AMH levels are broad finding application in controlled ovarian stimulation, in predicting the age of menopause, in the differentiation of sexual development disorders, in hypogonadotropic hypogonadism, granulosa cell tumors, premature ovarian failure, autoimmune disorders (rheumatoid arthritis), carriers of BRCA mutations, women with type 1 diabetes mellitus (2).

Type 1 diabetes mellitus is a chronic autoimmune metabolic disease, characterised by a lack in insulin production from the pancreas as a result of beta-cell destruction. Insulinopenia causes a number of systemic effects on the every aspect of human health, in terms of its protein, fat and carbohydrate metabolism and not least on the reproductive system. Numerous studies have shown a higher incidence of reproductive disorders in women with type 1 diabetes such as late menarche and early menopause, hypothalamic anovulation, oligo-/amenorrhea, polymenorrhea, autoimmune disorders (greater frequency of ovarian antibodies and premature ovarian failure), PCOS-like phenotype (hyperandrogenism and anovulation) (5).

PCOS is the most common endocrine disorder, affecting 5-10% of women of active reproductive age and is the leading cause of ovulatory dysfunction (6). Despite the markedly heterogeneous phenotypic manifestation there are 3 main characteristics of the syndrome - excess androgens, anovulation and morphologically polycystic ovaries. A typical feature is the large number of antral follicles smaller than 8 mm. Since follicle growth is arrested, follicular development is disrupted and FSH is suppressed, the selection of a dominant follicle is not possible (7). The increased number of preantral and small antral follicles producing AMH leads to 2 to 4 times higher hormone levels in women with PCOS compared to the healthy population. Thus, AMH is not only a marker of ovarian follicle count, but actively takes part in the pathogenesis of PCOS (8).

The assessment of AMH levels in women with DMt1 and concomitant PCOS is a matter of particular research interest, given the increasing incidence of women with DMt1 worldwide and reported gonadal dysfunction.

The aim of our study is to perform a comparative analysis of AMH levels in women with DMt1 and clinically healthy women in active reproductive age of similar age and BMI, as well as to assess its relationship with the studied anamnestic, clinical and hormonal indices.

Materials and methods

We performed a transversal, observational, case-control study in 37 women with DMt1 and 38 metabolically healthy women. The study was conducted in the Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases at the University General Hospital „Sveti Georgi", Plovdiv in the period January 2018 – December 2020. All participants have given their written consent in accordance with the Declaration of Helsinki, as the study was approved by the Scientific Ethics Board of the Research Council at the Medical University, Plovdiv.

Inclusion criteria for the study were lack of: type 2 diabetes, pregnant and lactating women, the presence of heart, respiratory, renal or hepatic failure, proliferative retinopathy, diabetic macroangiopathy, the presence of acute decompensation of metabolic disease at the time of the study, hormonal (contraceptive) therapy less than 3 months prior to the start of the study, treatment of chronic concomitant pathology that could affect hormonal indices.

All participants were interviewed on the folllowing: disease duration, type of insulin administered, total daily insulin dose; a detailed gynecological history was taken concerning the age at menarche, the duration of

the menstrual cycle, evidence of dysmenorrhea, pregnancy and miscarriage. The following anthropometric measurements were performed: weight, height, and body mass index was calculated according to the standard formula (9).

The diagnosis of PCOS was made according to the Rotterdam Criteria (Rotterdam ESHRE / ASRM-Sponsored 2003), the presence of 2 of the following 3 characteristics: 1. Oligo- and / or anovulation; 2. Clinical and / or biochemical hyperandrogenism; 3. Morphologically polycystic ovaries (10-12 follicles with a diameter of 2–9 mm and / or a volume> 10 cm2). Anthropometric indicators and basal levels of AMH, testosterone (T), thyroid-stimulating hormone (TSH), serum prolactin (PRL) were studied in all study participants.

Blood samples for laboratory tests were collected under standard conditions – early in the morning, after a 12^{-hour} period of night fasting, in the follicular phase of MC (2^{nd}-5^{th} day after spontaneous MC). The venous samples were studied in the Central Clinical Laboratory at the University general Hospital „Sveti Georgy", Plovdiv.

Serum concentrations of T and PRL were studied by enzyme-linked immunosorbent assay with chemiluminescent detection, analyzer system: Access 2 Immunoassay System, Beckman Coulter, Inc., US. Serum TSH concentration was tested by competitive chemiluminescent immunochemical analysis (CLIA), analyzer system: Access 2 Immunoassay System, Beckman Coulter, Inc., USA. Anti-Müllerian hormone levels (serum concentration) were determined by chemiluminescent detection paramagnetic enzyme analysis (CLIA), analyzer system: Access 2 Immunoassay System, Beckman Coulter, Inc., USA, detection limit – ≤ 0,02 ng / ml, sensitivity limit – ≤ 0,08 ng/ml/.

Descriptive and inferential statistics were performed. Continuous variables were first tested for normality of statistical distribution by Shapiro–Wilk test. All normal distribution measurement data are expressed as the mean±standard deviation (SD). Comparisons between two groups were analysed with Student's t-tests for independent samples, comparisons among three independent samples were analysed by ANOVA, with Bonferroni correction for pairwise comparisons. The non-normally distributed data were expressed as median and interquartile range. Comparisons between groups were carried out with use of the nonparametric Mann-Whitney test for two independent groups or Kruskal-Wallis test for comparison of the three independent groups. Dunn's multiple-comparison post hoc test was used if significant differences were found. Categorical variables were presented as absolute/relative frequencies (counts/%). The Chi-square test was employed to analyse the association between two categorical variables and if proven z-test was applied to test for difference of relative parts between the groups. Regarding the data without a parametric distribution, Spearman's rho correlation coefficient was used for analysis of the relationship between AMH and other clinical or laboratory findings when non-normally distributed and Pearson correlation (r) was applied when they were normally distributed. Multiple linear regression was run to predict AMH in the group of women with DMt1. Statistical analysis of the data was performed using SPSS v.26 for Windows (IBM Corp. Released 2019. Armonk, NY: IBM Corp). For all tests p-value < 0,05 indicated the statistical significance.

Results

The anamnestic and clinical data and hormonal results are given in *Table 1*. The mean age of the subjects in the present study was 30,04 ± 5,8 years and no statistically significant difference was found between the patients with DMt1 and the control group (30,81 ± 5,91 years versus 29,29 ± 5,62 years, p = 0,26). There was as well no statistically significant difference in terms of BMI (23,31 ± 4,93 years versus 22,15 ± 6,20 years, p = 0,57). Euthyroid function and normoprolactinaemia were reported in all 75 participants. In women with DMt1 AMH was significantly higher than in healthy controls (p = 0,01). Women in the DMt1 group also had statistically significantly higher T levels than healthy controls (p=0,000).

As expected, HbA_{1C} was higher in women with DMt1 (p = 0,000), showng satisfactory metabolic control at the time of the study. The average duration of DMt1 was 13,78 ± 8,30 years, the average TDD of insulin was 54,27 ± 17,27 E, and the average calculated insulin dose per kg was 0,85 ± 0,21 E/kg.

In the present study, there was no significant difference in the age at menarche in women with DMt1 compared to the control group (p=0,69). Comparing the participants with DMt1 and healthy controls, there was a tendency for prolonged MC in women with DMt1, without reaching statistical significance (p = 0,07). It turned out that in the group of DMt1 there was a higher number of pregnancies (p = 0,005), births (p = 0,03) and miscarriages (p = 0,03) compared to healthy controls.

There was an association between dysmenorrhea and the groups under consideration (chi-square – 6,134, p=0,01). There was a statistically significant difference between the relative proportion of diabetic women with dysmenorrhea (51,4%) compared to healthy controls with dysmenorrhea (23,7%) (z-test, p<0,05).

In women with DM1, the following significant positive correlations of AMH were demonstrated: with T (r = 0,645, p = 0,000), with the presence of dysmenorrhea (r = 0,468, p = 0,003) and with the MC interval which was extended (r = 0,419, p = 0,01). With respect to T, a significant relationship was found with dysmenorrhea (r = 0,508, p = 0,001) and with the MC interval (r = 0,634,

p = 0,000), which was expected. There was also a positive significant relationship between dysmenorrhea and the interval of MC (r=0,542, p=0,001).

In the group of women with DMt1 a multiple regression was run to predict AMH influence by age, BMI, glycated hemoglobin, PCOS, TSH, T and prolactin. Stepwise method for inclusion of this variables in the model was used. The variables significant to the model were age and PCOS. These variables statistically significantly predicted AMH – F (2, 34) = 16,840, p<0,000, R2=0,705. Age and PROS variations explained in 71% the variation of AMH, found in the DMt1 group.

Given the lack of a statistically significant difference in age and BMI, in order to exclude the effect of PCOS on AMH levels, we further divided patients with DMt1 into two subgroups: DMt1 with PCOS (n = 15) and DMt1 without PCOS (n = 22). The results are shown in Table 2. Again, there was no statistically significant difference in age when comparing women with DMt1 and PCOS, DMt1 without PCOS and the control group (29,20 ± 4,63; 31,91 ± 6,52; 29,29 ± 5,62; p = 0,20). There was no significant difference between the three compared groups in terms of BMI (23,39 ± 4,79 kg / m^2; 22,88 ± 5,45 kg / m^2; 22,15 ± 6,20 kg / m^2; p = 0,85). No significant differences in HbA_{1C} levels were observed between the two subgroups with DTt1 (p = 0,90), still remaining higher in the women with DMt1 compared to the control women (p<0,001).

Women with DMt1 and PCOS had significantly higher AMH levels than the ones without PCOS and the healthy controls (p <0,001). In the DMt1 group without PCOS, AMH levels were comparable to those in the control group (p = 0,96) *(Fig. 1)*. Regarding the levels of total serum T - they were significantly higher in the women with DMt1 and PCOS, compared to those without PCOS and the healthy controls (p<0.001). There was no statistically significant difference in T levels between the women without PCOS and the healthy controls (p=0,34) *(Fig. 2)*.

When performing intergroup analysis, the women with DMt1 and PCOS had a longer MC interval than those without PCOS and the healthy controls (p <0.001), while there wasn't a statistically significant difference in the groups of women with DMt1 without PCOS and healthy controls (p=0.94). Women with DMt1 without PCOS had a higher number of pregnancies (p = 0,036) and births (p = 0,033) compared to healthy controls. In contrast, women with DMt1 and PCOS had a higher number of miscarriages than healthy controls (p = 0,022), without reaching a statistically significant difference between the two subgroups of women with DMt1 (p=0,40).

There was also an association with dysmenorrhea in all the three studied groups (chi-square –25,138, p = 0,000) as in the group with DM1 and PCOS the relative share of women with dysmenorrhea was statistically significantly higher (93,3%) compared to that in the group without PCOS – 22,7% and healthy controls

Table 1.

Anthropometric, anamnestic and hormonal parameters in women with DMt1 and healthy controls

	DMt1 (n=37)	**Controls (n=38)**	**P - value**
	Median; IQR	Median; IQR	
Age*	30.81±5.91	29.29±5.62	0.26 °
MI (kg / m^2)	23.31;4.93	22.15;6.20	0.57 ¹
HbA_{1C} (%)*	7.83±1.45	4.77±0.24	**0.000** °
AMH (ng/ml)	4.21;4.09	3.08;2.07	**0.01** ¹
Testosterone (mg/ml)	0.60;0.42	0.46;0.20	**0.000** ¹
TSH (mU/l)	2.21;1.79	1.61;1.25	**0.047** ¹
Prolactin (mU/l)	210.57;126	218.55;108.33	0.55 ¹
Age at menarche	13;2	13;2	0.69 ¹
MC (days)*	32.73±5.9	30.29±2.53	0.07 °
Pregnancies (number)	1;2	0.0;1	**0.005** ¹
Births (number)	1;1	0.0;1	**0.03** ¹
Miscarriages (number)	0.0;1	0.0;0.0	**0.03** ¹
DMt1 duration (years)	13.78±8.30	–	–
TDD insulin (units)	54.27±17.27	–	–
Insulin dose/kg	0.85±0.21	–	–

*mean±SD
° – T-test;
¹ – Mann-Withey U test

Table 2. Anthropometric, anamnestic and hormonal parameters in women with DMt1 – with PCOS and without PCOS and healthy controls

	DMt1 with PCOS (n=15)	DMt1 without PCOS (n=22)	Controls (n=38)	P - value
	Median; IQR	Median; IQR	Median; IQR	
Age*	29,20±4,63	31,91±6,52	29,29±5,618	0,20 °
BMI (kg/m²)	23,39;4,79	22,88;5,45	22,15;6,20	0,85 ¹
HbA_{1C} (%)*	7,82±1,66 aaa	7,83±1,34 bbb	4,77±0,24	**0,000** °
AMH (ng/ml)	7,18;4,74 aaa	3,16;2,34 ccc	3,08;2,07	**0,000** ¹
Testosterone (ng/ml)	0,96;0,31 aaa	0,57;0,18 ccc	0,46;0,20	**0,000** ¹
TSH (mU/l)	2,32;1,37 a	1,87;1,85	1,61;1,25	**0,049** ¹
Prolactin (mU/l)	210.57;116.37	208,21;169,78	218,55;108,33	0,71 ¹
Age at menarche	13;4	13;2	13;2	0,89 ¹
MC (days)	38;3 aaa	29;4 ccc	30;3	**0,000** ¹
Pregnancies (number)	1;2	1;2 b	0,0;1	**0,018** ¹
Births (number)	0,0;1	1;2 b	0,0;1	**0,039** ¹
Miscarriages (number)	0,0;1 a	0,0;1	0,0;0	**0,026** ¹
Duration of DM (years)*	11,87±6,60	15,09±9,20	–	0,25 °
TDD insulin (units)*	0,82±0.24	0,86±0,20	–	0,76 °
Insulin Dose/kg*	53,20±18,63	55±16,68	–	0,56 °

*mean±SD; ° – Anova test; ¹ – Kruskall-Wallis test
[a] – presence of a significant difference between DMt1 with PCOS and healthy controls:
[a] – P<0,05, [aaa] – P<0,001
[b] – presence of a significant difference between DMt1 without PCOS and healthy controls
[b] – P<0,05, [bbb] – P<0,001
c – presence of a significant difference between DM1 with PCOS and DM1 without PCOS :
[c] – P<0,05, [ccc] – P<0,001

- 23,7% (z-test, p = <0,05).

Women with DMt1 without PCOS and those with PCOS did not differ significantly in terms of duration of the disease (p = 0,25), TDD (p = 0,76) and insulin dose/kg body weight (p = 0,56). In the DMt1 group without PCOS, a positive correlation of dysmenorrhea with the interval of MC was also demonstrated (r=0,445, p=0,04).

Discussion

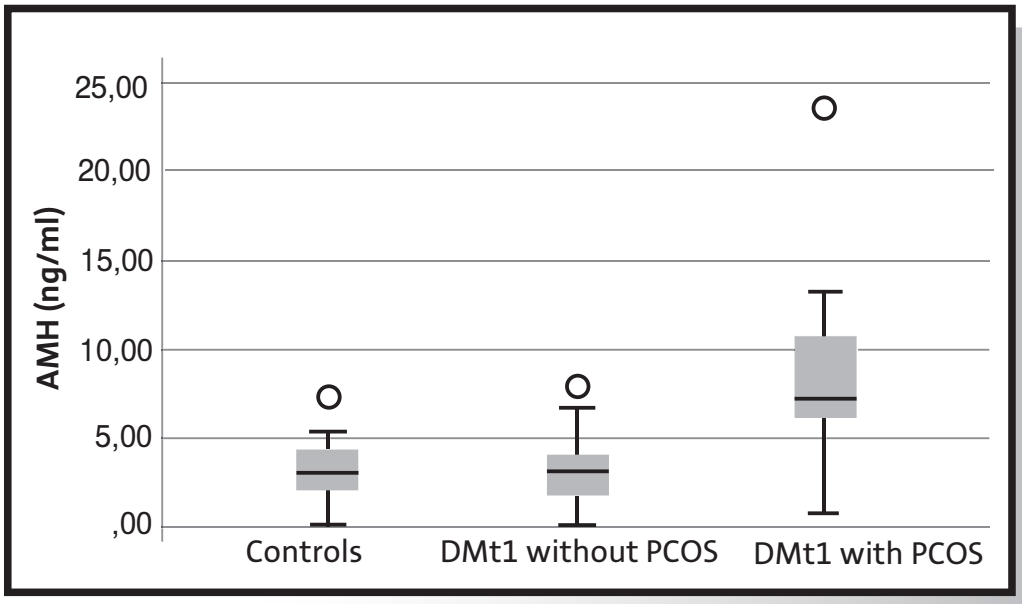
In our study, the DMt1women had higher AMH levels compared to the healthy controls. But when eliminating the effect of the PCOS phenotype on AMH levels, this dependence did not persist – women with DMt1only without PCOS had AMH levels comparable to those of healthy controls. No significant correlations of the latter with the other studied parameters were observed.

Al Khafaji et al. (10) registered significantly lower AMH levels (p = 0,000) and higher glycated hemoglobin (p = 0,000) in diabetics compared to healthy controls. In their study DMt1 was an independent risk factor for AMH levels in women of active reproductive age (10). The study of Kadiroğulları et al. (11) from 2019 showed similar results. 42 women with DMt1 and 65 healthy controls were studied. AMH levels and AFC (antral follicular count) were lower in diabetic women (p = 0,001) and the poor glycemic control had a significant effect on AMH levels (11). In a cross-sectional study, Kim et al. (12) studied AMH levels among 321 patients with type 1 diabetes and 376 controls who did not undergo hysterectomy, ovariectomy, and did not experience early menopause at the time of the study. AMH levels had been found to be significantly lower in women with type 1 diabetes up to the age of 35 (12).

Our results did not show statistically significant differences in total serum testosterone levels and the characteristics of MC in women with DMt1 without PCOS compared to the healthy controls. In the study by Soto

Figure 1.

AMH in women with DMt1 and PCOS and without PCOS and healthy controls.



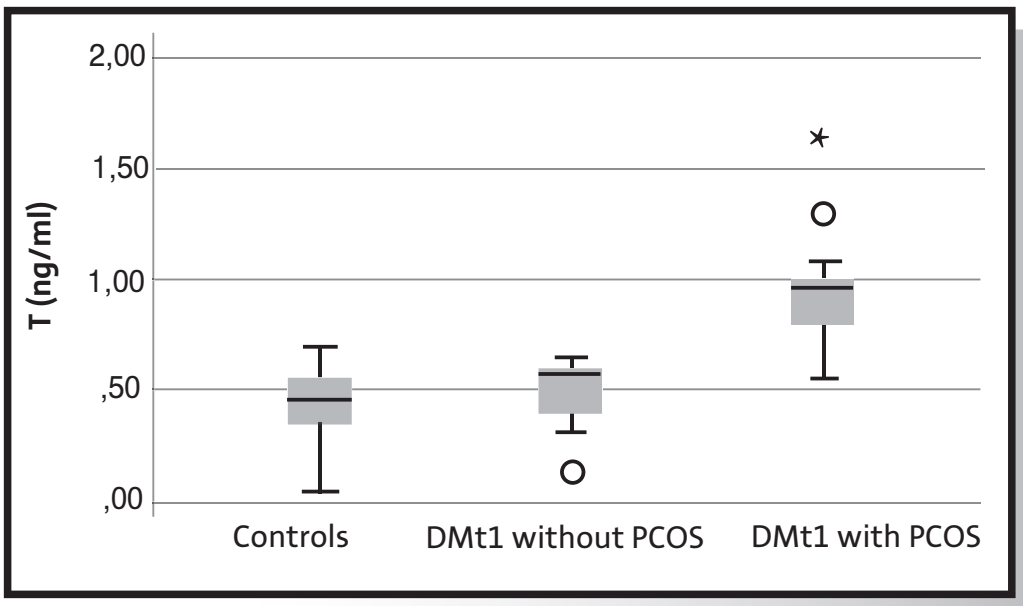


Figure 2.

Testosterone in women with DMt1 with PCOS and without PCOS and healthy controls

et al. (13) from 2009, women with type 1 diabetes presented with more frequent MC disorders, higher testosterone and androstenedione levels, and lower AMH levels over the age of 33 compared to healthy controls. DMt1 was an independent risk factor for AMH levels (13).

Despite the reported lower birth rates and reduced fertility in women with DMt1 (14, 15), in our study women with DTt1 had a greater number of pregnancies and births compared to the healthy controls. Early assessment of reproductive status in women with DMt1 is found to be important for adequate planning of future normal pregnancy, selection of appropriate contraception, improvement of glycemic control and thus reducing the number of miscarriages. Probably this was the main reason for the better reproductive results in the women with DMt1 without a hyperandrogenic state in our study. Further purposeful studies with higher number of participants are needed to elucidate the observed fact.

When dividing women with DMt1 in two subgroups according to the PCOS-like phenotype state, we found that DMt1 women with PCOS had significantly higher levels of AMH and testosterone compared to those not exhibiting the syndrome and the healthy controls.

In 2007, Codner et al. (16) conducted a cross-sectional study to determine AMH and steroid hormone levels among 17 women with DMt1 and PCOS, 20

patients with PCOS with no concomitant DM, and 35 clinically and hormonally healthy controls. Showing elevated levels of total serum testosterone, women with DMt1 and PCOS were comparable to healthy controls in terms of AMH, despite the polycystic morphology. No correlation was found between insulin dose / kg and AMH levels in DMt1. In all three groups, AMH levels correlated positively with the antral follicular count (16).

Referring to the cited study, in 2016 Łebkowska et al. (17) compared AMH levels in 37 women with DMt1 (16 with PCOS and 21 without PCOS), 36 women with proven PCOS without DM, and 16 matched for age and BMI-healthy controls. The results showed significantly increased levels of AMH in women with DMt1 and PCOS compared to DMt1 without PCOS ($p < 0.001$), in the absence of statistically significant differences between the two PCOS groups – with or without DMt1, which is in accordance with our results. There were no significant differences in ovarian volume and antral follicular count between women with PCOS – diabetic or not, but both parameters were significantly higher compared to healthy controls. A positive correlation of AMH and LH, testosterone, and antral follicle count was reported. When performing regression analysis, AMH was indicated as the only predictor of PCOS in the women with DMt1 (OR = 1,73; 95% CI 1,07-2,79, p = 0,023). The authors concluded that women with DMt1 and PCOS had a hormonal profile similar to that of the women with PCOS syndrome. (17).

In 2000, Escobar-Morreale et al. (18) found hyperandrogenism in 38,8% of women with DMt1, 18,8% of whom met the criteria for PCOS, and 20% presented with hirsutism in normo-ovulatory cycles. Women with DMt1 and PCOS had significantly elevated levels of free testosterone and androstenedione compared to healthy controls and normo-androgenic diabetics. Age of disease detection, glycemic control, mean insulin dose, and disease duration did not significantly affect the results (18). These data also coincide with our observations.

A number of studies from the end of the last and the beginning of the 21st century have established a later age at menarche in adolescent girls with DMt1 (19, 20), especially when diagnosing the disease before 10 years of age. (21, 22). Our study did not show a statistically significant difference in the age of menarche in the women with DMt1 due to the low number of participants diagnosed with DMt1 before the age of menarche.

Menstrual cycle disorders such as oligomenorrhea, amenorrhea are well known in women with DMt1 (23, 24). In our study there was as a tendency for prolonged MC in the women with DMt1, in the absence of achieved statistical significance compared to the healthy controls. When the intergroup analysis was performed, women with DMt1 and PCOS had a longer MC interval than those without PCOS and the healthy controls. Despite the lack of a reported association between dysmenorrhea and DMt1, our study found a statistically significant difference between the
relative proportion of diabetic women with dysmenorrhea – 51,4% compared to healthy controls with dysmenorrhea – 23,7%. This is what makes the detailed gynecological anamnesis an important part of the diagnostic approach to women with DMt1 in addition to the biochemical and hormonal tests.

Serum prolactin levels were similar between patients in the two subgroups with diabetes and healthy controls, so cannot affect reproductive parameters and the menstrual cycle duration. TSH was higher in the subgroup with DMt1 and PCOS compared to healthy controls, remaining completely within the reference range, and the significance of the difference was marginal – p = 0,049. The apparent clinical and hormonal euthyroid status in the current sample of women with DM1 and the lack of correlations of TSH with AMH do not suggest a relationship between thyroid function and AMH. However, having in mind the borderline difference we have found in our study there is a need of a more detailed search for possible relation of both thyroid hormones and antibodies with AMH, especially given the association of DMt1 with autoimmune thyroid disease.

In conclusion, AMH was elevated in our women with DMt1 compared to the healthy controls only in the presence of a PCOS-like phenotype. In our study, the presence of DMt1, its duration and the dose of insulin did not affect AMH levels. Women with DMt1 without PCOS did not show significant differences in ovarian reserve, and even had a higher number of pregnancies and births than the healthy controls in the current sample. Given the average age of the subgroups, the latter fact, in addition to the lack of hyperandrogenic condition associated with an impaired ovulatory cycle, can be speculatively interpreted as a desire for earlier reproduction when the glycaemic control is still satisfactory given concerns about impairement of the reproductive function with progression of the disease. In view of the proven role of AMH as an important biomarker of ovarian reserve and its predictive importance for good fertility, the results of the present study necessitate an in-depth assessment of the development of a hyperandrogenic status in women with DMt1 in the course of insulin treatment leading to reproductive disorders in time.

References

1. **Jamil Z, Fatima SS, Ahmed K and Malik R.** Anti-Mullerian Hormone: Above and Beyond Conventional Ovarian Reserve Markers. *Disease Markers 2016;* 2016:5246217.

2. **Oh SR, Choe SY, Cho YJ.** Clinical application of serum anti-Müllerian hormone in women. *Clin Exp Reprod Med 2019;* 46(2): 50-59.

3. **Pellatt L, Hanna L, Brincat M, Galea R, Brain H, Whitehead S, Mason H.** Granulosa cell production of anti-Müllerian hormone is increased in polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab. 2007;* 92(1):240-245.

4. **Moolhuijsen LME, Visser JA.** Anti-Müllerian Hormone and Ovarian Reserve: Update on Assessing Ovarian Function. *J Clin Endocrinol Metab 2020;* 105(11): 3361–3373.

5. **Codner E, Cassorla F.** Puberty and ovarian function in girls with type 1 diabetes mellitus. *Horm Res 2009;* 71(1): 12-21.

6. **Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group.** Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril 2004;* 81:19-25.

7. **Kamenov Z, Orbetzova M, Gateva A.** Polycystic ovary syndrome. Sofia 2010; „ZIP" Publishing House; 2010 ISBN 978-954-9369-17-5. (In Bulgarian) [**Каменов З, Орбецова М., Гатева А.** Синдром на поликистозните яйчници. *София 2010; ИК „ЗИП"* ЕООД, 2010 ISBN 978-954-9369-17-5].

8. **Abbara A, Eng PC, Phylactou M, Clarke SA, Hunjan T, Roberts R et al.** Anti-Müllerian hormone (AMH) in the Diagnosis of Menstrual Disturbance Due to Polycystic Ovarian Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne) 2019;*10: 656.

9. **Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC.** Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia 1985;* 28: 412–419.

10. **Al Khafaji MM, Al-Taee HA, Al-Shaikh SF.** Assessment of anti-Mullerian hormone level in reproductive age group women with diabetes mellitus type one. *Middle East Fertil Soc J 2017*; 22(4): 269-272.

11. **Kadiroğulları P, Demir E, Bahat PY, Kıyak H, Seckin KD**. Evaluation of relationship between HbA1c levels and ovarian reserve in patients with type 1 diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol 2020;* 36(5): 426-430.

12. **Kim C, Karvonen-Gutierrez C, Kong S, Arends V, Steffes M, McConnell DS, et al.** Antimüllerian hormone among women with and without type 1 diabetes: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study and the Michigan Bone Health and Metabolism Study. *Fertil Steril 2016;* 106(6): 1446-1452.

13. **Soto N, Iñiguez G, López P, Larenas G, Mujica V, Rey RA, Codner E.** Anti-Mullerian hormone and inhibin B levels as markers of premature ovarian aging and transition to menopause in type 1 diabetes mellitus. *Hum Reprod 2009;* 24(11): 2838-2844.

14. **Wiebe JC, Santana A, Medina-Rodríguez N, Hernández M, Nóvoa J, Mauricio D, Wägner AM;** T1DGC. Fertility is reduced in women and in men with type 1 diabetes: results from the Type 1 Diabetes Genetics Consortium (T1DGC). *Diabetologia. 2014;* 57(12):2501-2504.

15. **Sjöberg L, Pitkäniemi J, Haapala L, Kaaja R, Tuomilehto J.** Fertility in people with childhood-onset type 1 diabetes. *Diabetologia. 2013;* 56(1):78-81.

16. **Codner E, Iñíguez G, Villarroel C, Lopez P, Soto N, Sir-Petermann T, et al.** Hormonal profile in women with polycystic ovarian syndrome with or without type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab 2007;* 92(12): 4742-4746.

17. **Łebkowska A, Adamska A, Karczewska-Kupczewska M, Nikołajuk A, Odziomek E, Milewski R, et al.** Serum anti-Müllerian hormone concentration in women with polycystic ovary syndrome and type 1 diabetes mellitus. *Metabolism 2016;* 65(5): 804-811.

18. **Escobar-Morreale HF, Roldán B, Barrio R, Alonso M, Sancho J, de la Calle H, García-Robles R.** High prevalence of the polycystic ovary syndrome and hirsutism in women with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab 2000;* 85(11): 4182-4187.

19. **Rohrer T, Stierkorb E, Heger S, Karges B, Raile K, Schwab KO, Holl RW**; Diabetes-Patienten-Verlaufsdaten (DPV) Initiative. Delayed pubertal onset and development in German children and adolescents with type 1 diabetes: cross-sectional analysis of recent data from the DPV diabetes documentation and quality management system. *Eur J Endocrinol 2007;* 157(5):647-653.

20. **Schweiger BM, Snell-Bergeon JK, Roman R, McFann K, Klingensmith GJ.** Menarche delay and menstrual irregularities persist in adolescents with type 1 diabetes. *Reprod Biol Endocrinol 2011;* 9: 61

21. **Deltsidou A.** Age at Menarche and Menstrual Irregularities of Adolescents with Type 1 Diabetes. *J Pediatr and Adolesct Gynecol 2010;* 23: 162-167.

22. **Yeshaya A, Orvieto R, Dicker D, Karp M, Ben-Rafael Z.** Menstrual characteristics of women suffering from insulin-dependent diabetes mellitus. *Int J Fertil Menopausal Stud 1995;* 40(5): 269-273.

23. **Zarzycki W, Zieniewicz M.** Reproductive disturbances in type 1 diabetic women. *Neuro Endocrinol Lett 2005;* 26(6): 733-738.

24. **Dorman J, Steenkiste A, Foley TP, Stotmeyer ES, Burke JP, Kuller LH, Kwoh CK.** Menopause in Type 1 Diabetic Women Is it Premature. *Diabetes 2001;* 50: 1857-1861.

Случай на инфундибуларен тумор с хипопитуитаризъм и инсипиден диабет и невроендокринен тумор на белите дробове

Станчев, Павел Е., Бечева, Елена А., Орбецова, Мария М.
Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Св. Георги“,
Катедра по Ендокринология, Медицински факултет, Медицински университет, Пловдив

Адрес за кореспонденция:
Д-р Павел Станчев,
Клиника по Ендокринология и болести на обмяната,
УМБАЛ „Св. Георги“, МФ, МУ, Пловдив
бул. „Васил Априлов“ 15А, Пловдив, 4000
e-mail: dr.p.stanchev@abv.bg

Постъпване: 10. 11. 2021
Ревизиране: 09. 12. 2021
Приемане: 12. 12. 2021

Резюме

Представеният случай се отнася за 66 годишен мъж с диагностициран хипопитуитаризъм и централен инсипиден диабет по повод консумативен, астено-адинамичен и полидипсо-полиуричен синдром. Проведената магнито-резонансна томография (МРТ) на хипоталамо-хипофизарна област визуализира аденом в инфундибуларната област с редукция на паренхима на аденохипофизата. Заместителната терапия с антидиуретичен хормон, глюкокортикоиди и левотироксин води до известно подобрение на общото състояние. По повод шийна лимфаденомегалия и изява на бронхо-пулмонален синдром в хода на лечението се провежда ексцизия на лимфен възел с имунохистохимично изследване, показващо метастаза от невроендокринен белодробен карцином. При компютърна томография (КТ) на бели дробове се установява тумор с лимфни метастази. При пациента се започва лечение с полихимиотерапия (проведени 6 курса с Паклитаксел и Карбоплатин), на фона на което получава мозъчен инсулт, довел до летален изход. В диференциално-диагностичен план се обсъжда съчетание на невроендокринен тумор (НЕТ) с питуицитом или НЕТ на бял дроб с метастаза в хипофизна жлеза.

Ключови думи:

хипопитуитаризъм, централен инсипиден диабет, питуицитом, невроендокринен тумор на бял дроб

Въведение

Хипопитуитаризмът е заболяване, което се характеризира с дефицит на един или повече хипофизарни хормони. Най-честата причина за хипопитуитаризъм са хипофизарните тумори, следвани от кисти в хипоталамуса и инфундибулума, инфилтративни, възпалителни, съдови или други нарушения, както и радиотерапия (1). Метастазите в хипофизната жлеза представляват 1% от туморите на хипофизата и се откриват в 3,6% от аутопсираните пациенти с метастатично злокачествено заболяване (2). Те се появяват най-често при възрастни пациенти, особено в шестото или седмото десетилетие, без разлика между половете (3). Повечето случаи на метастази в хипофизата се откриват чрез образна диагностика (4) и биват безсимптомни (5). Най-честите първични източници за метастази в хипофизата са карцином на гърдата, белодробен карцином, неоплазми на щитовидна жлеза и бъбречно-клетъчен карцином.

Карциномът на белия дроб е водещата причина за смърт от злокачествено заболяване в световен мащаб и често се диагностицира в напредналите стадии, като най-честите места за метастазиране са нервната система, костите, черния дроб, дихателната система и надбъбречната жлеза (6). Невроендокринните тумори на белите дробове обхващат от 1 до 6% от всички белодробни неоплазми. Характерно за последните е ектопичната хормонална секреция.

Питуицитомите са редки първични тумори,

произхождащи от така наречените питуициты – специализирани глиални клетки в неврохипофизата и инфундибулума (7). Питуицитомите показват сходни хистологични характеристики с нормалната неврохипофиза (7). Характеристиките на тези тумори при невроизобразяващи изследвания не са специфични, като диагнозата се основава главно на хистологичните находки. Диференциалната диагноза включва интра- и супраселарни лезии: астроцитоми, гранулозо-клетъчни тумори, менингиоми, ганглиоглиоми, саркоидоза, аденоми на хипофизата, герминативно-клетъчни тумори, краниофарингеом и метастатични тумори. Най-често срещаните тумори в тази област са аденомите на хипофизата и гранулозо-клетъчните тумори (8).

Настоящият случай представя мъж на 66 години с диагностициран хипопитуитаризъм и централен инсипиден диабет. Проведената магнито-резонансна томография (МРТ) на хипоталамо-хипофизарна област визуализира аденом в инфундибуларната област с редукция на паренхима на аденохипофизата. В хода на дагностично-терапевтичния процес се открива невроендокринен тумор на белите дробове в стадий на метастазиране.

Описание на клиничния случай

Касае е се за мъж на 66 години, първично хоспитализиран в Инфекциозна клиника на УМБАЛ „Св. Георги" – Пловдив по повод на субфебрилитет, астено-адинамичен, консумативен и полидипсо-полиурични синдром (диуреза 6-7 л/24 ч.). По време на болничния престой е отхвърлено инфекциозно заболяване, проведена е консултация с ендокринолог и при поставена диагноза инсипиден диабет въз основа на клинични и лабораторни данни е започната терапия с антидиуретичен хормон (АДХ) с последваща хоспитализация в Клиника по Ендокринология и болести на обмяната за диагностично уточняване. По анамнестични данни оплакванията на пациента са с давност около 3 месеца. Не е приемал системно медикаменти, отрича вредности.

Физикалните изследвания показват бледа и суховата кожа. Хабитусът е нормостеничен (Р - 150 см; Тегло – 54 кг; ИТМ – 24 кг/м^2). Открива се двустранна шийна лимфаденомегалия, която е неболезнена. Дишането е двустранно везикуларно, без хрипова находка. Сърдечната дейност е ритмична с честота 80 уд./мин., артериалното налягане е 120/80 mmHg. Коремът е мек, неболезнен, с физиологична перисталтика. Черен дроб и слезка – неувеличени при палпация. Палпират се нормални пулсации на периферните артерии. Липсват отоци по подбедриците.

При проведените лабораторни изследвания се установяват нормални нива на остатъчни азотни тела, креатинин и електролити, няма данни за анемичен синдром, левкоцитоза, промени в чернодробните ензими и др. патологични отклонения. Проведените хормонални изследвания доказват хипопитуитаризъм с хипогонадизъм, хипокортицизъм, хипотиреоидизъм, хипосоматотропизъм и умерено повишен пролактин *(Табл. 1)*.

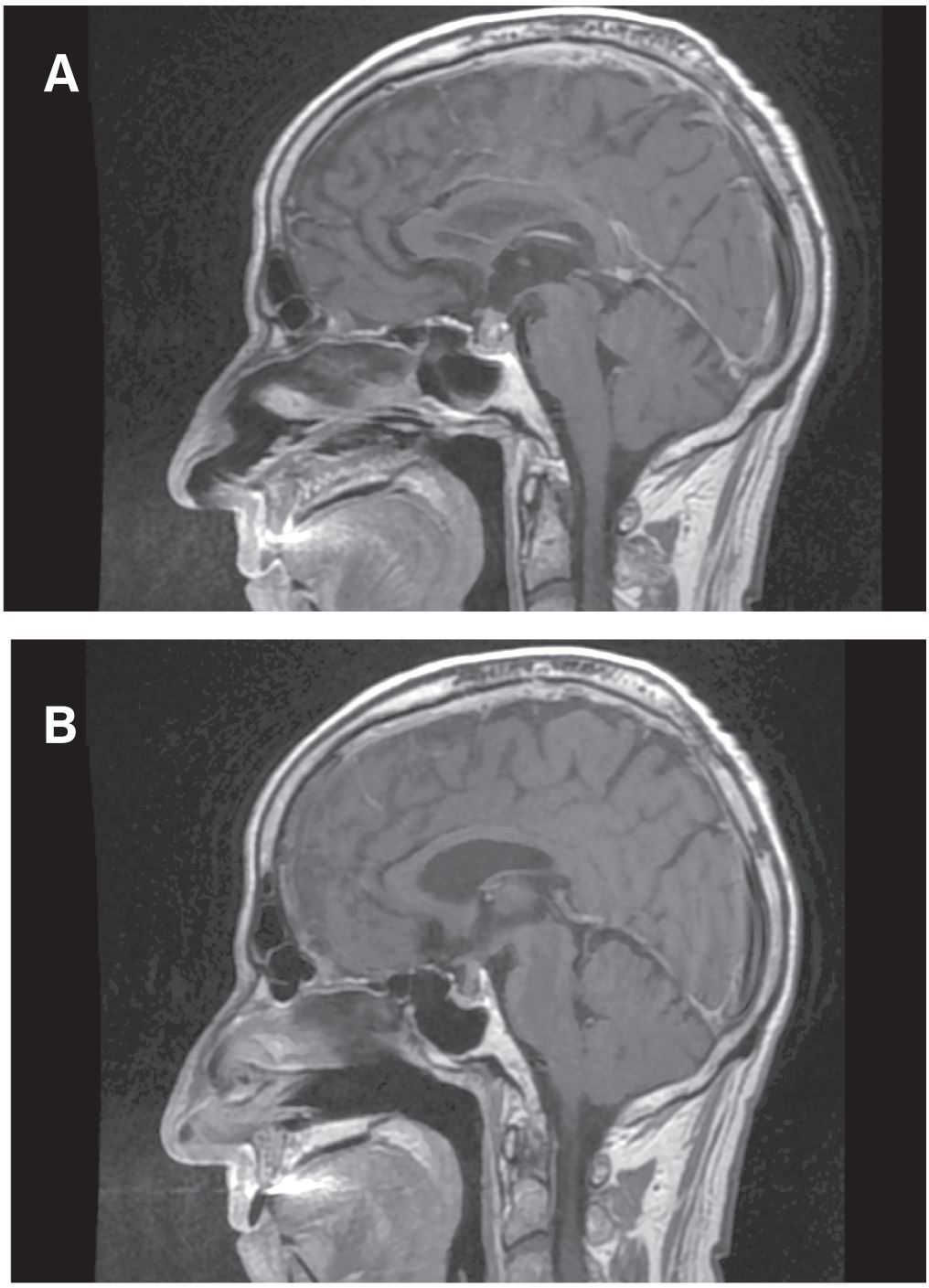
Таблица 1.

Базални хормонални изследвания.

Хормон	Резултат	Референтни граници
LH (IU/L)	0,0	1,24 – 8,62
FSH (IU/L)	0,04	1,27- 19,26
Testosterone (ng/ml)	0,0	1,75- 7,81
ACTH (pg/ml)	11,79	5,0 – 47
Cortisol – 8 h (nmol/l)	33,53	154-624
Cortisol – 23 h (nmol/l)	24,79	–
TSH (mU/l)	1,411	0,34-5,6
FT$_4$ (pmol/l)	4,04	7,86- 14,41
FT$_3$ (pmol/l)	2,86	3,8-6,0
STH (ng/ml)	0,11	0,05-3,0
Prolactin (mU/l)	465,13	55 – 280

Фигура 1.

Сагитален срез в Т1 – хипоталамо-хипофизарна област постконтрастно (А) и нативно (В).



След диагностициране на хипопитуитаризма се започна заместителна терапия инициално с глюкокортикоиди и левотироксинов препарат в допълнение към АДХ. При офталмологично изследване, вкл. компютърна периметрия не се установяват отклонения. Хематологичната консултация е с препоръка за ексцизия на лимфен нодул и имунохистохимично изследване за уточняване на лимфаденомегалията при липса на повлияване от антибиотично лечение.

Ехографията на шийна област визуализира щитовидна жлеза с нормално разположение, форма, големина и нормоехогенна ехографска структура без нодозни формации. Двустранно се установяват увеличени шийни лимфни възли, суспектни за лимфо-пролиферативен процес.

При МРТ на хипоталамо-хипофизарна област се регистрира изоинтензна във всички измервания солидна „маса“, органносвързана с инфундибулума, която манифестно повишава интензната си характеристика след апликация на контрастна материя. Налице е известна редукция на паренхима на

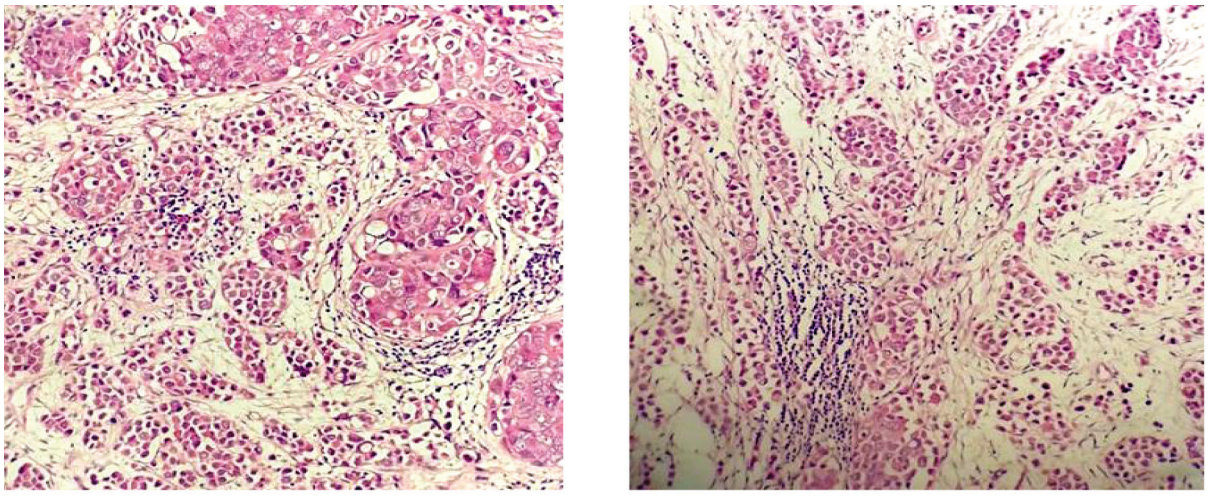
аденохипофизата, а неврохипофизата не се изобразява на типичното си място с характерния хиперинтензитет в Т1 измерванията. Самият инфундибулум се представя разширен, с неравни контури и релативно хомогенна интралезионна характеристика, като дорзално от него, по хода на средната му трета е налице окръглена, хиперинтезна в Т1 зона с диаметър 3,5-4 мм, която в измерването с мастна сатурация не се визуализира – мастна капка. Уплътнен и разширен се представя дорзум селе.

Заключение – Питуицитом/инфундибулом. Ретроинфундибуларен липом. Редукция на паренхима на хипофизата *(Фиг. 1)*.

След провеждане на антибиотичен курс и липса на повлияване на лимфаденомегалията, пациентът беше насочен към хирургична клиника за ексцизия на лимфен възел. След провеждане на интервенцията се появява бронхо-пулмонален синдром. Препоръчаната от пулмолог и кардиолог антибиотична и симптоматична терапия са без значим клиничен ефект.

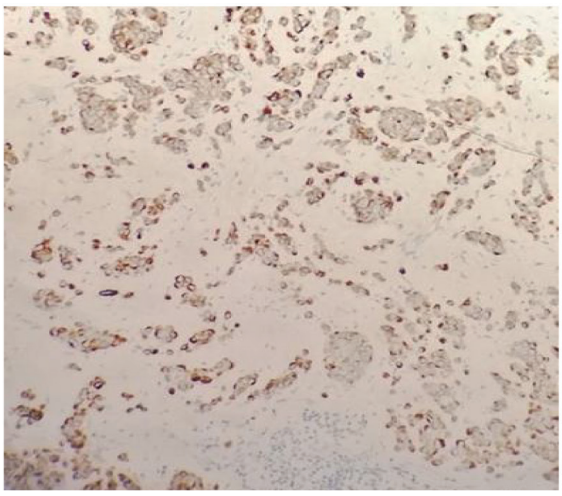
Имунохистохимичното изследване показва лимфен възел с метастаза от недиференциран карцином. Туморът е изграден от гнезда и повлекла от атипични клетки с еозинофилна цитоплазма и хиперхромни ядра с изразена митотична активност. Туморните клетки са позитивни за panCK, CK 7, Chromogranin A и са негативни за CK20, p63, S-100. Морфологичната картина и имунохистохимичният профил са в подкрепа на метастаза от невроендокринен тумор (НЕТ) на белия дроб *(Фиг. 2 и 3)*.

Фигура 2. Лимфен възел с метастаза – оцветяване хематоксилин-еозин. Повлекла от атипични клетки с еозинофилна цитоплазма и хиперхромни ядра с изразена митотична активност.

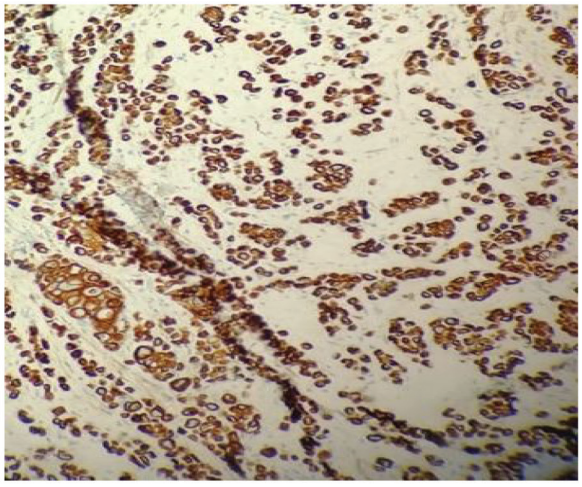


Фигура 3. Лимфен възел с метастаза – имунохистохимия. Позитивни туморни клетки на Chromogranin A и CK7.

Chromogranin A

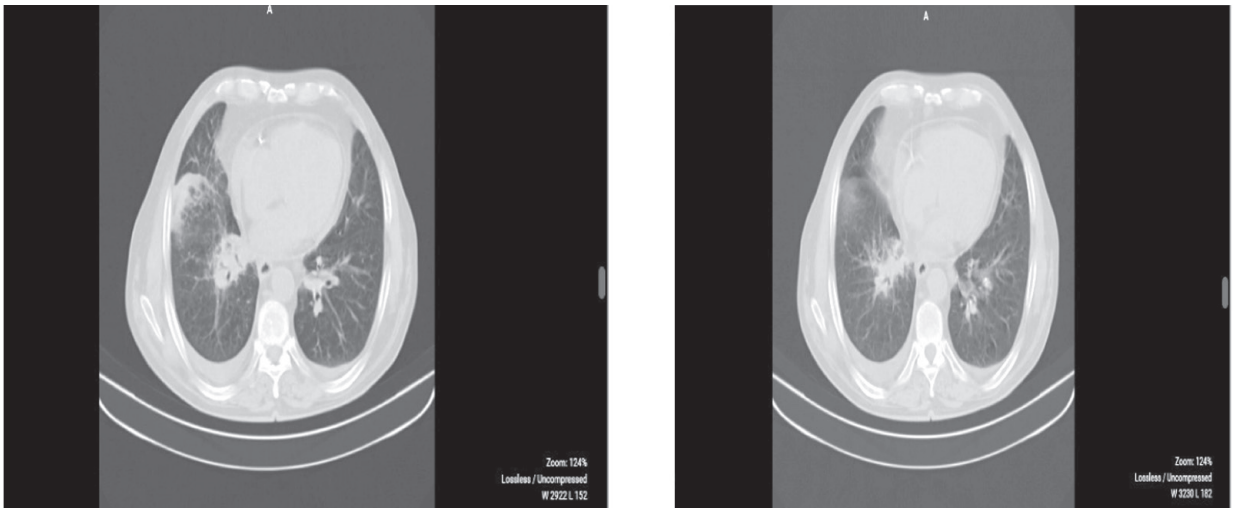


CK 7

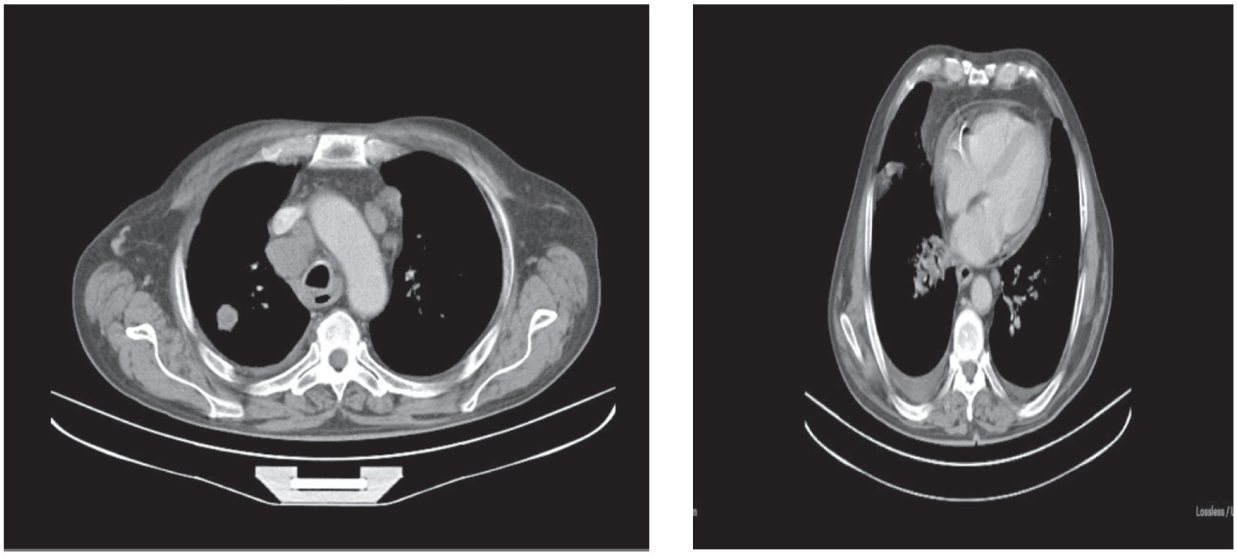


С оглед на тази находка се проведе компютърна томография (КТ) на гръден кош с контрастно усилване *(Фиг. 4 и 5)*. Описание на КТ: Десен бял дроб – около долно лобарния бронх и началните му сегментни разклонения, се установяват неправилни перибронхиални уплътнения с нерезки очертания към съседния паренхим – уместно изключване на неопластичен процес, в диференциално диагностичен план инфилтративен процес от друго естество. Наличие на огнищна лезия в областта на втори сегмент с диаметър 20 мм и плътностна характеристика след контрастиране до 39ХЕ – вторичен нодул или кръгъл инфилтрат. Ляв бял дроб – без огнищни и/или инфилтративни промени. Медиастинум – на всички нива са налице множество уголемени лимфни възли, като по-големите по размер са разположени в дясно. Десни паратрахеални лимфни възли с диаметър до 30 мм, аортопулмонални – до 15 мм, субкаринални – до 22 мм, десен хилусен – 31 мм. Двустранни малки плеврални и перикарден изливи. Торакс – без доловими вторични изменения. Горна трета на абдомен – данни за поддиафрагмална лимфаденопатия.

Фигура 4. КТ на бели дробове – наличие на лезия в десен бял дроб с полициклични очертания, наподобяващи спикули към паренхима.



Фигура 5. КТ на бели дробове – данни за парааортални лимфни възли.



На базата на проведените хормонални, имунохистохимични и образни изследвания се прие диагнозата хипопитуитаризъм, централен инсипиден диабет и НЕТ на белите дробове. В диференциално диагностичен план на хипофизарната находка се обсъди метастатичен процес в инфундибулума. Неврохирургичната консултация не препоръча провеждане на оперативно лечение на хипофизарния тумор на този етап на лечение. Пациентът беше насочен към Онкологична клиника за провеждане на специализирано лечение. При продължаващото проследяване след около 6 месеца лечение с полихимиотерапия (проведени 6 курса с Паклитаксел и Карбоплатин) пациентът получава мозъчен инсулт, довел до летален изход. Няма налично аутопсионно досие.

Обсъждане

В описания от нас случай се представя мъж на 66 години с диагностициран хипопитуитаризъм и безвкусен диабет в съчетание с невроендокринен тумор на белите дробове в стадии на метастазиране, без да е доказано естеството на процеса в хипоталамо-хипофизарната област. При представения пациент не беше възможно да се верифицира суспекцията за питуицитом, тъй като не е проведено оперативно отстраняване на тумора с хистологичен анализ. Дискутабилно е естеството на тумора, довел до развитие на хипопитуитаризъм с хиперпролактинемия и инсипидния диабет – първичен питуицитом или метастатичен процес в инфундибулума от доказания процес в белия дроб.

Невроендокринните тумори на белите дробове обхващат от 1 до 6% от всички белодробни неоплазми. Метастази в хипофизата обикновено се откриват при пациенти с напреднало злокачествено заболяване, но те най-често остават без изява, защото обичайно други метастази на злокачествения процес съкращават времето на живот на пациентите (9). По-рядко метастазите се откриват поради признаци и/или симптоми на увреждане на хипофизарната област, предхождащи диагнозата на първичния тумор (2, 10), както в представения от нас случай. Най-честите първични източници на хипофизарни метастази са злокачествените процеси на млечните жлези при жените и на белите дробове при мъжете (5), като тези две локализации представляват около две трети от всички случаи, следвани от малигномите на простата и бъбрек (2). Невроендокринните неоплазми също могат да показват агресивно поведение, а участието на хипофизата е изключително рядко (11).

В скорошен обзор са събрани около 15 случая на метастази в хипофизата от невроендокринна неоплазия, като дребноклетъченият белодробен карцином е често срещан (12). Pedro Freire de Siqueira и сътр. (13) описват клиничен случай на жена на 64 години, пациентка в Спешно отделение с анамнеза за апатия, астения, сомнолентност, полиурия и никтурия от около 3 месеца и оплаквания от гадене, повръщане, главоболие, двойно виждане и замъглено зрение с бърза прогресия до двустранна амавроза. От проведените хормонални изследвания пациентката е с данни за хипопитуитаризъм, диагостициран е и централен безвкусен диабет. Посредством МРТ с контраст се визуализира експанзивна формация в селарната област със засягане на съседни структури. При пациентката се провежда транссфеноидална частична резекция на формацията, като патолого-анатомичният анализ е с данни за метастаза от НЕТ на белите дробове. Провежда се насочена КТ на бели дробове с цел търсене на първично огнище и се визуализира туморна формация в долния лоб на десен бял дроб. При пациентката е назначена терапия с глюкокортикоиди, левотироксин, антидиуретичен хормон като е насочена за провеждане на радиотерапия на централна нервна система и последваща системна химиотерапия (13).

Описаният клиничен случай от PF de Siqueira и сътр. наподобява в голяма степен презентирания от нас случай – данни за хипопитуитаризъм и централен безвкусен диабет, симптомите на хипопитуитаризъм предшестват симптомите на първичния злокачествен процес, диагностицира се НЕТ на белите дробове. В нашия клиничен случай няма възможност за категорични данни само от образните изследвания за характера на процеса в хипоталамо-хипофизарната област (първичен или метастатичен), докато при горецитирания хистологичните данни потвърждават метастатичен тумор в селарната област.

Kelsey E. Sheahan и сътр. (14) описват случай на жена на 52 години, постъпваща в Спешно отделение по повод загуба на зрението за дясно око. Пациентката съобщава и за поява на умора, ежедневно главоболие, виене на свят, периодично гадене и аменорея от около 3 месеца. Проведена е МРТ на главен мозък с данни за селарна и супраселарна туморна формация, ангажираща и десен кавернозен синус. При провеждане на КТ на гръден кош, корем и таз с данни за туморна формация в горен лоб на ляв бял дроб, лезии в слезка, надбъбречни жлези и ретроперитонеално увеличени лимфни възли. От проведените хормонални изследвания с данни за хипопитуитаризъм. При пациентката е проведена по спешност транс-

сфеноидална резекция на туморната формация и декомпресия на зрителните нерви, като хистологичният анализ е в насока метастаза от аденокарцином на бял дроб. Постоперативно е с изява на централен безвкусен диабет. Назначена е терапия с глюкокортикоиди, левотироксин и антидиуретичен хормон като пациентката е насочена за радио и имуно-химиотерапия с Карбоплатин, Пеметрексед и Пембролизумаб (14).

J. Chu и сътр. (15) представят случай на жена на 45 години с оплаквания от намалено зрение за ляво око, датиращи от 1 година, хоспитализирана в болнично заведение с данни за полиурия и пресъхване на устата. Съобщава също за поява на главоболие от около 2 месеца. Неврологичните изследвания установяват битемпорална хемианопсия. От проведените хормонални изследвания без данни за хипопитуитаризъм. При провеждане на МРТ на хипофизарната област се открива формация, ангажираща инфундибулума – хипоинтензна в Т1 и хиперинтензна в Т2 образите. Туморната маса с размери 1,0 х 0,8 см е тотално резецирана като хистопатологичният анализ в този случай показва питуицитом (15).

Клиничните симптоми при инфундибуларен тумор обикновено се дължат на локалните му ефекти и следователно зависят от размера и местоположението му. Например, компресията на оптичната хиазма може да причини битемпорална хемианопсия, компресията на хипофизата може да доведе до главоболие и хипопитуитаризъм, инфундибуларната компресия може да доведе до нарушения на доставката на допамин от хипоталамуса, предизвиквайки хиперпролактинемия, аменорея и сексуална дисфункция. Продължителността на симптомите преди диагнозата варира от няколко месеца до няколко години (16).

В описания от нас случай основните клинични прояви на евентуален питуицитом са хипопитуитаризъм с хиперпролактинемия и безвкусен диабет, като няма главоболие и данни за нарушения в зрителните полета. От описаните в литературата случаи на пациенти с питуицитом около 21,8% имат диагностициран хипопитуитаризъм и около 3,8% имат централен безвкусен диабет (17).

В заключение, презентираният от нас клиничен случай представлява съчетание на инфундибуларен аденом, изявяващ се с хипопитуитаризъм, хиперпролактинемия и централен безвкусен диабет с наличие на дисеминиращ невроендокринен тумор на белите дробове. На базата на проведените хормонални, образни и имунохистохимични изследвания се обсъжда много рядка съчетана патология на 2 първични тумора или метастатичен процес в хипофизата от невроендокринен белодробен тумор.

Case of Infundibular Tumor with Hypopituitarism and Diabetes Insipidus and Neuroendocrine Lung Tumor

Stanchev, Pavel E., Becheva, Elena A., Orbetzova, Maria M.
Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, University Hospital „Sveti Georgy“,
Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, Medical University of Plovdiv

Address for dorrespondence:
Dr. Pavel Stanchev,
Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases,
University Hospital „Sveti Georgy“,
15A „Vasil Aprilov“ blvd. Plovdiv – 4000
e-mail: dr.p.stanchev@abv.bg

Received: 10. 11. 2021
Revised: 09. 12. 2021
Accepted: 12. 12. 2021

Abstract

The case presented concerns a 66-year-old man diagnosed with hypopituitarism and central diabetes insipidus due to consumptive, astheno-adynamic and polyuria-polydipsia syndromes.

Magnetic resonance imaging (MRI) of the hypothalamic-pituitary region showed an adenoma in the infundibular region with reduction of the parenchyma of the adenohypophysis. Replacement therapy with antidiuretic hormone, glucocorticoids and levothyroxine led to some improvement in the general condition. Due to the development of cervical lymphadenomegaly and manifestation of bronchopulmonary syndrome in the course of treatment, a lymph node excision with immunohistochemical examination was performed showing metastasis of pulmonary neuroendocrine carcinoma. Computed tomography (CT) of the lungs revealed a tumor with lymphatic metastases. The patient was treated with polychemotherapy (6 cycles of Paclitaxel and Carboplatin), during which treatment he suffered a stroke, leading to a fatal outcome. A combination of neuroendocrine tumor (NET) with pituicytoma or NET of the lung with pituitary metastasis was discussed in the differential diagnostic plan.

Key words:

hypopituitarism, central diabetes insipidus, pituicytoma, pulmonary neuroendocrine tumor

Introduction

Hypopituitarism is a disorder characterized by a deficiency of one or more pituitary hormones. The most common causes of hypopituitarism are pituitary tumors, followed by cysts in the hypothalamus and infundibulum, infiltrative, inflammatory, vascular or other disorders, and radiotherapy (1). Pituitary metastases account for 1% of pituitary tumors and are found in 3.6% of autopsied patients with metastatic malignancies (2). They occur most often in adult patients, especially in the sixth or seventh decade, regardless of gender (3). Most cases of pituitary metastases are detected by imaging methods (4) and are asymptomatic (5). The most common primary sources of pituitary metastases are breast cancer, lung cancer, neoplasms of the thyroid gland and renal cell carcinoma.

Lung carcinoma is the leading cause of malignant disease death worldwide and is often diagnosed in its later stages, with the most common sites of metastasis being the nervous system, bones, liver, respiratory system and adrenal glands. (6). Neuroendocrine lung tumors vary from 1 to 6% of all lung neoplasms. Ectopic hormone secretion is characteristic of the latter.

Pituicytomas are rare primary tumors derived from the so-called pituicytes – specialized glial cells in the neurohypophysis and infundibulum (7). Pituicytomas show histological features similar to the normal neurohypophysis (7). The characteristics of these tumorsin

neuroimaging studies are not specific, and the diagnosis is based mainly on histological findings. The differential diagnosis includes intra- and suprasellar lesions: astrocytomas, granulosa-cell tumors, meningiomas, gangliogliomas, sarcoidosis, pituitary adenomas, germ-cell tumors, craniopharyngiomas and metastatic tumors. The most common tumors in this area are the pituitary adenomas and granulosa cell tumors. (8).

The present case concerns a 66-year-old man diagnosed with hypopituitarism and central diabetes insipidus. Magnetic resonance imaging (MRI) of the hypothalamic-pituitary region showed an adenoma in the infundibulum region with reduction of the parenchyma of the adenohypophysis. In the course of the diagnostic-therapeutic process a neuroendocrine tumor of the lungs was detected in a metastatic stage.

Case study description

We present a 66-year-old man, initially hospitalized in the Clinic of Infectious diseases at the „Sveti Georgy" University Hospital in Plovdiv suffering from subfebrile, astheno-adynamic, consumptive and polyuria-polydipsia syndromes (diuresis rate 6-7 L/24 hours). During the hospital stay an infectious disease was ruled out, an endocrinologist was consulted, and in the case of diabetes insipidus based on clinical and laboratory data antidiuretic hormone therapy (ADH) was initiated with subsequent hospitalization in the Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases for diagnostic clarification. According to anamnestic data, the patient's complaints started about 3 months prevoiusly. He had not taken medication systematically and denied any harmful habits.

Physical examinations showed pale and dry skin with normosthenic habitus (Height –150 cm; Weight – 54 kg; BMI – 24 kg/m^2). Painless bilateral cervical lymphadenomegaly was found. Bilateral vesicular breathing sounds, with no wheezing. The heart rate was rhythmic with a rate of 80 beats/min., arterial blood pressure is 120/80 mmHg. The abdomen was soft, painless, with physiological peristalsis. Liver and spleen – not enlarged on palpation. Normal pulsations of the peripheral arteries were palpable. There was no swelling in the lower legs.

Laboratory tests revealed normal levels of residual nitrogen, creatinine and electrolytes, no evidence of anemic syndrome, leukocytosis, changes in liver enzymes or other pathological abnormalities. Hormonal studies showed hypopituitarism with hypogonadism, hypocorticism, hypothyroidism, hyposomatotropism and moderately elevated prolactin. *(Table. 1).*

Table 1.

Basal hormonal studies.

Hormone	Result	Reference values
LH (IU/L)	0,0	1,24 – 8,62
FSH (IU/L)	0,04	1,27- 19,26
Testosterone (ng/ml)	0,0	1,75- 7,81
ACTH (pg/ml)	11,79	5,0 – 47
Cortisol – 8 h (nmol/l)	33,53	154-624
Cortisol – 23 h (nmol/l)	24,79	–
TSH (mU/l)	1,411	0,34-5,6
FT$_4$ (pmol/l)	4,04	7,86- 14,41
FT$_3$ (pmol/l)	2,86	3,8-6,0
STH (ng/ml)	0,11	0,05-3,0
Prolactin (mU/l)	465,13	55 – 280

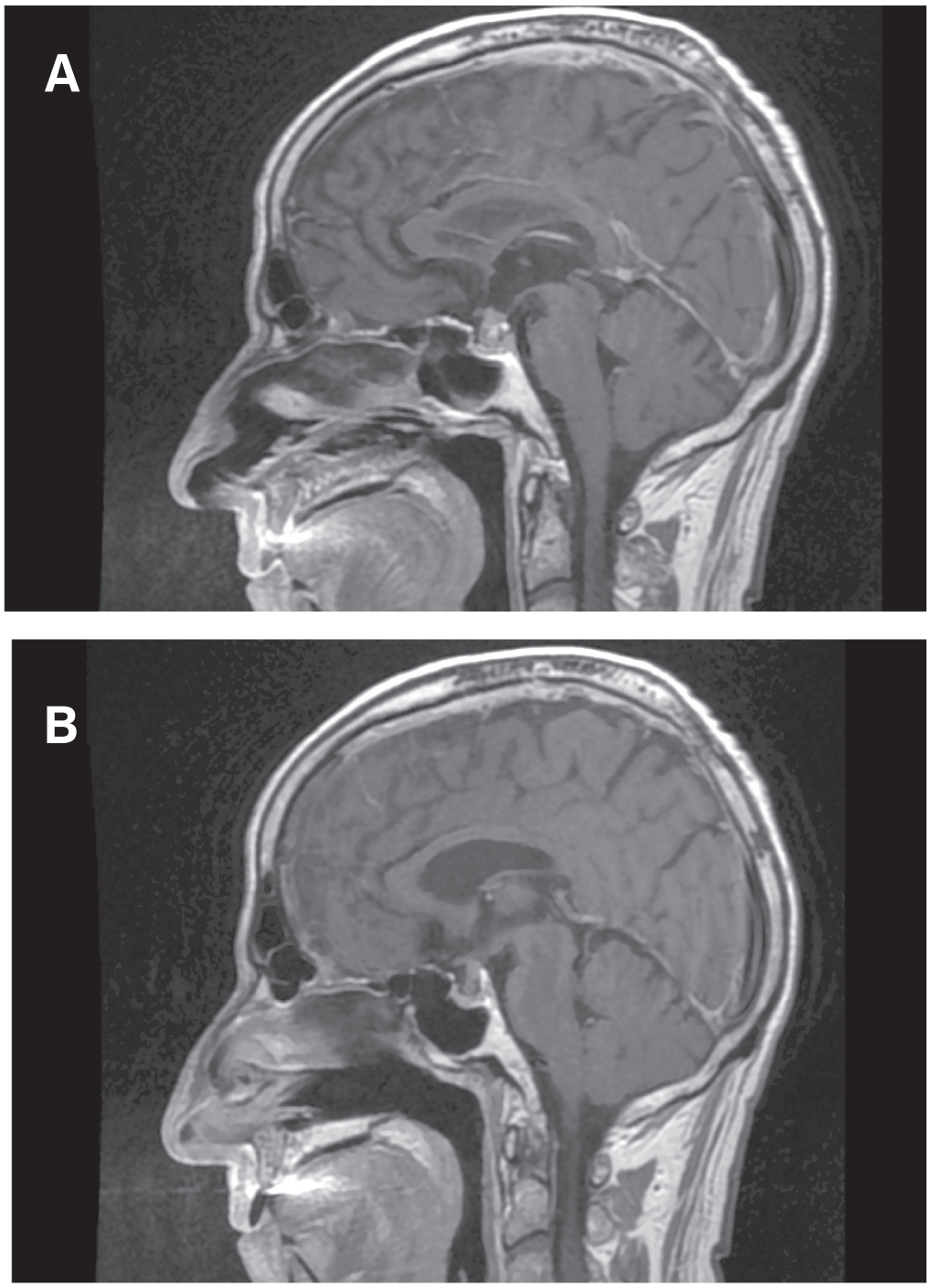
Replacement therapy with glucocorticoids and levothyroxine in addition to ADH was initially instituted following the diagnosis of hypopituitarism. No abnormalities were detected during an ophthalmological examination, including computer perimetry. Haematological consultation led to a recommendation for lymph node excision and immunohistochemical examination to determine lymphadenomegaly in the absence of any response to antibiotic treatment.

Echography of the cervical region showed a thyroid gland with normal location, shape, size and normoechoic ultrasound structure without nodular formations. Enlarged cervical lymph nodes suspicious of lymphoproliferative process were found on both sides.

MRI of the hypothalamic-pituitary region shows isointensive, in all measurements, solid „mass“, organ-related to the infundibulum, which markedly increases its intense characteristic after application of contrast medium. There is some reduction in the parenchyma of the adenohypophysis, and the neurohypophysis is not shown in its typical location with the characteristic hyperintensity in T1 measurements. The infundibulum itself is enlarged, with uneven contours having a relatively homogeneous intralesional characteristics, and dorsally from it, in the course of its middle third there is a rounded, hyperintensive in T1 with a diameter of 3,5-4 mm, which is not evident under the fat saturation method – a fat drop. The dorsum sellae is hardened and expanded. Conclusion – pituicytoma/infundibuloma. Retroinfundibular lipoma. Reduction of the pituitary parenchyma *(Fig. 1)*.

Figure 1.

T1 Sagittal section– hypothalamic-pituitary region with contrast enhancement (A) without contrast enhancement (B).



Following a course of antibiotics and no effect on lymphadenomegaly, the patient was referred to a surgery clinic for lymph node excision. Bronchopulmonary syndrome occurred after the operation. The antibiotic and symptomatic therapy recommended by a pulmonologist and a cardiologist had no significant clinical effect.

Immunohistochemical examination showed a lymph node metastasis from an undifferentiated carcinoma. The tumor is composed of clusters and strands of atypical cells with eosinophilic cytoplasm and hyperchromic nuclei with marked mitotic activity. Tumor cells are positive for pan CK, CK 7, Chromogranin A and negative for CK20, p63, S-100. The morphological presentation and the immunohistochemical profile support metastasis of neuroendocrine tumor (NET) of the lung *(Fig. 2 and 3)*.

Figure 2. Lymph node with metastasis – hematoxylin-eosin staining. Strands of atypical cells with eosinophilic cytoplasm and hyperchromic nuclei with marked mitotic activity.

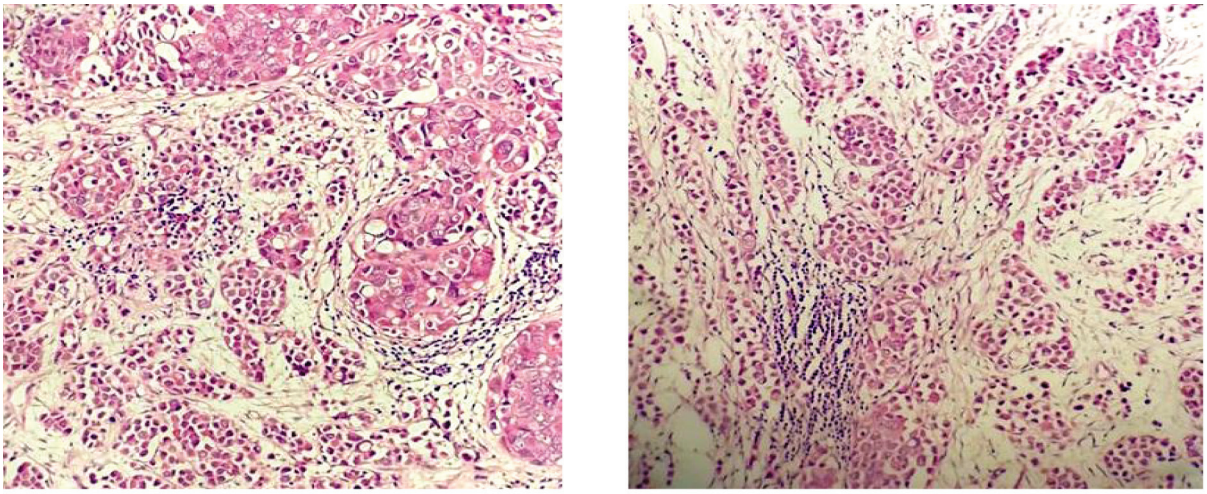
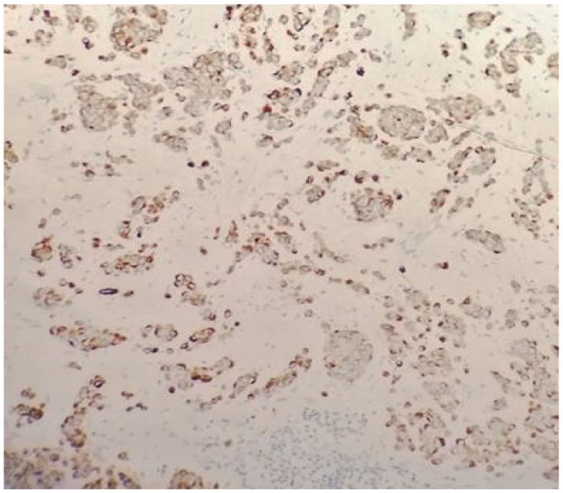
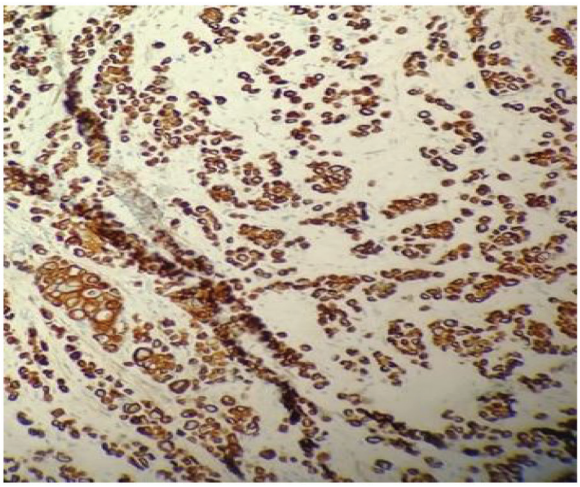


Figure 3. Lymph node with metastasis - immunohistochemistry. Cells positive for Chromogranin A and CK7.

Chromogranin A



CK 7



Considering this finding, computed tomography (CT) of the chest was performed with contrast enhancement *(Fig. 4 and 5)*. Description of CT: Right lung – around the lower lobar bronchus and its initial segmental branches, irregular peribronchial hardening with blurred outlines to the adjacent parenchyma was found – ruling out a neoplastic process, differentially diagnostic infiltrative process of another nature. Presence of a focal lesion in the area of the second segment with a diameter of 20 mm and density characteristics after contrast up to 39XE – secondary nodule or round infiltrate. Left lung – no focal and/or infiltrative changes. Mediastinum – there are many enlarged

lymph nodes at all levels, the larger ones are located on the right. Right paratracheal lymph nodes up to 30 mm in diameter, aortopulmonary ones – up to 15 mm, subcarinal ones – up to 22 mm, right hylar – 31 mm. Bilateral small pleural effusions and a pericardial effusion. Thorax – no noticeable secondary changes. Upper third of the abdomen – evidence of subphrenic lymphadenopathy.

Figure 4. CT of the lungs – presence of a lesion in the right lung with polycyclic outlines resembling spicula toward the parenchyma.

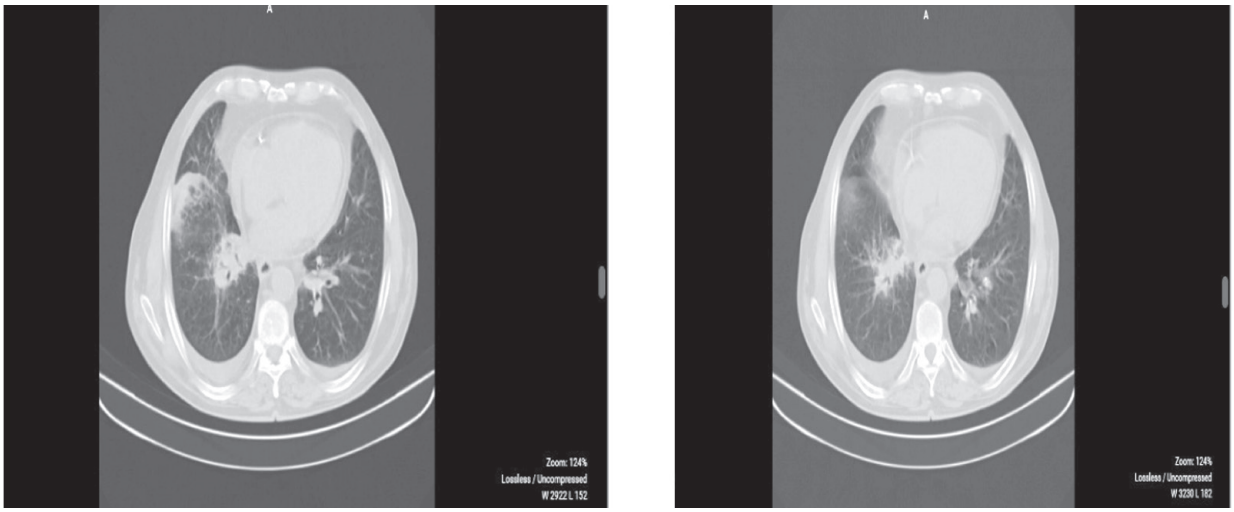
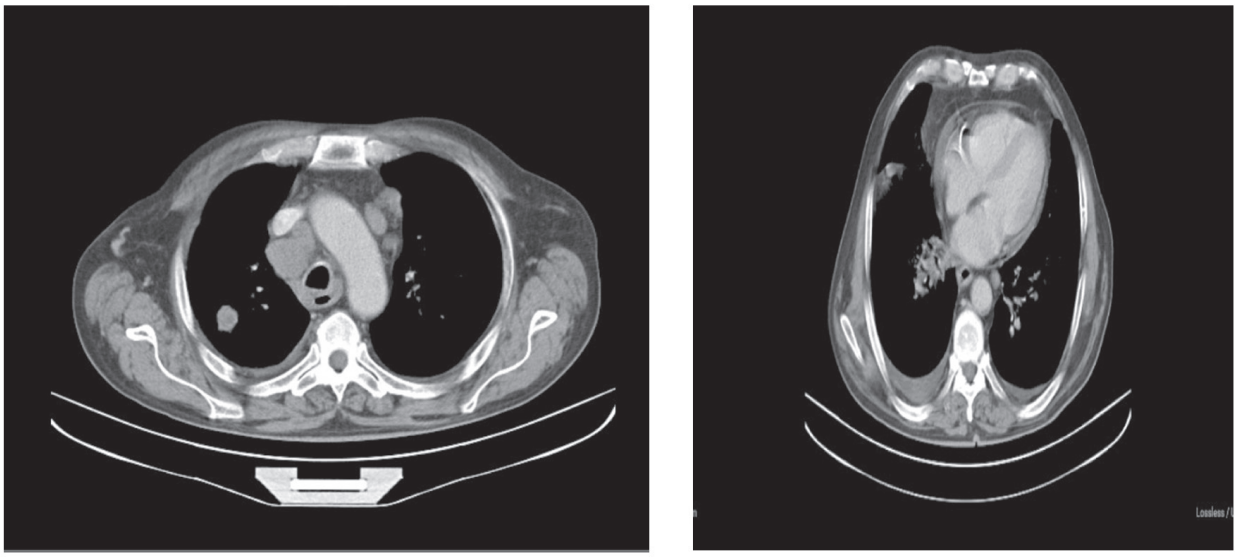


Figure 5. CT of the lungs – evidence of paraaortic lymph nodes.



Based on the performed hormonalonal, immunohistochemical and imaging studies, the diagnosis of central diabetes insipidus and NET of the lungs was confirmed. A metastatic process in the infundibulum was discussed in the differential diagnostic plan of the pituitary finding. The neurosurgical consultation did not recommend surgical treatment of the pituitary tumor at this stage of treatment. The patient was referred to the Oncology Clinic for specialized treatment. With continued follow-up after approximately 6 months of polychemotherapy (6 courses of Paclitaxel and Carboplatin), the patient suffered a fatal stroke. No autopsy data are available.

Discussion

In the case described, a 66-year-old man is diagnosed with hypopituitarism and diabetes insipidus in combination with a neuroendocrine tumor of the lungs in the metastatic stage, without proof of the nature of the process in the hypothalamic-pituitary area. It was not possible to verify the suspicion for a pituicytoma in the presented patient, as no surgical removal of the tumor followed by histological analysis was performed. The nature of the tumor, which led to the development of hypopituitarism with hyperprolactinemia and diabetes insipidus is debatable - primary pituicytoma or metastatic process in the infundibulum of the proven process in the lung.

Neuroendocrine lung tumors cover 1 to 6% of all lung neoplasms. Pituitary metastases are usually found in patients with advanced malignancy, but they often go unnoticed because other malignant metastases usually shorten the life expectancy of patients. (9). Rarely, metastases are detected due to signs and/or symptoms of pituitary damage prior to the diagnosis of the primary tumor (2, 10), as in the case. The most common primary sources of pituitary metastases are mammary malignancies in women and lung cancer in men (5), with these two sites accounting for about two-thirds of all cases, followed by prostate and kidney malignancies (2). Neuroendocrine neoplasms may also exhibit aggressive behaviour, and pituitary involvement is extremely rare. (11).

About 15 cases of pituitary metastases from neuroendocrine neoplasia have been collected in a recent review, with small cell lung cancer being common (12). Pedro Freire de Siqueira et al. (13) described a clinical case of a 64-year-old woman in the Emergency Department with a history of apathy, asthenia, somnolence, polyuria and nocturia of approximately 3 months and complaints of nausea, vomiting, headache, double vision and blurred vision with rapid progression to bilateral amaurosis. From the performed hormonal studies the patient has evidence of hypopituitarism, and central diabetes insipidus has been diagnosed. Contrast-enhanced MRI is used to visualize an expansive formation in the sellar region involving adjacent structures. The patient underwent partial transsphenoidal resection of the formation, and the pathological and anatomical analysis showed evidence of metastasis of lung NET. Targeted CT of the lungs is performed in order to search for the primary focus and a tumor formation is visualized in the lower lobe of the right lung. The patient was prescribed glucocorticoid, levothyroxine and antidiuretic hormone therapy and was referred to radiotherapy of the central nervous system and subsequent systemic chemotherapy (13).

The case described by PF de Siqueira et al. largely resembles the case presented by us – evidence of hypopituitarism and central diabetes insipidus, the symptoms of hypopituitarism precede the symptoms of the primary malignant process, NET of the lungs is diagnosed. In our case study there is no possibility for definite evidence on the nature of the process in the hypothalamic-pituitary region (primary or metastatic) since it is limited to imaging investigations, while in the above mentioned case histological evidence confirmed a metastatic tumor in the sellar region.

Kelsey E. Sheahan et al. (14) described a case of a 52-year-old woman admitted to the Emergency Department on the occasion of loss of vision in her right eye. The patient also reported fatigue, daily headache, dizziness, intermittent nausea and amenorrhea for about 3 months. MRI of the brain was performed showing evidence of sellar and suprasellar tumor formation involving the right cavernous sinus. When performing CT of the chest, abdomen and pelvis evidence of tumor formation in the upper lobe of the left lung, lesions in the spleen, adrenal glands and retroperitoneally enlarged lymph nodes were found. Hormonal studies show evidence of hypopituitarism. The patient underwent emergency transsphenoidal resection of the tumor formation and decompression of the optic nerves, where the histological analysis was aimed at proving a pulmonary adenocarcinoma metastasis. Central diabetes insipidus was manifested postoperatively. Therapy with glucocorticoids, levothyroxine and antidiuretic hormone was prescribed and the patient was referred for radio- and immunochemotherapy with Carboplatin, Pemetrexed and Pembrolizumab. (14).

J. Chu et al. (15) presented a case of a 45-year-old woman with complaints of reduced vision in her left eye for a year, hospitalized with evidence of polyuria and dry mouth. She also reported headache which she had for about 2 months. Neurological examinations revealed bitemporal hemianopsia. Hormonal studies showed no evidence of hypopituitarism. MRI of the pituitary region revealed a formation involving the infundibulum - hypointense in T1 and hyperintense in T2 images. The tumor mass measuring 1.0 x 0.8 cm was totally resected as histopathological analysis in this case proved a pituicytoma (15).

The clinical symptoms of an infundibular tumor are usually due to its local effects and therefore depend on its size and location. For example, compression of the optic chiasm can cause bitemporal hemianopsia, compression of the pituitary gland can lead to headache and hypopituitarism, infundibular compression can lead to impaired dopamine supply from the hypothalamus, causing hyperprolactinemia, amenorrhea and sexual dysfunction. Symptom duration prior to diagnosis varies from several months to several years (16).

In the case described by us, the main clinical manifestations of possible pituitary disease are hypopituitarism with hyperprolactinemia and diabetes insipidus,

with no headache and no evidence of visual impairment. About 21,8% of patients with pituicytoma described in the literature have been diagnosed with hypopituitarism and about 3,8% have central diabetes insipidus. (17).

In conclusion, the clinical case presented by us is a combination of infundibular adenoma, manifested by hypopituitarism, hyperprolactinemia and central diabetes insipidus with the presence of disseminating neuroendocrine lung tumor. Based on the performed hormonal, imaging and immunohistochemical studies, a very rare combined pathology of 2 primary tumors or a metastatic process in the pituitary gland from a neuroendocrine lung tumor is discussed.

References

1. **Higham CE, Johannsson G, Shalet SM.** Hypopituitarism. *Lancet 2016;* 388: 2403–2415.

2. **Scully RE, Mark EJ, McNeely WF, Shepard JO, Ebeling SH, Ellender SM, et al.** Case records of the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med 2001;* 345(20): 1483-1488.

3. **Hsiao CH, Wang CY, Chung MT, Yang MS.** Diabetes insipidus due to pituitary metastasis in a woman with lung adenocarcinoma: a case report. *Central Eur J Med 2011;* 6(4): 475-479.

4. **Prodam F, Pagano L, Belcastro S, Golisano G, Busti A, Samà M, et al.** Pituitary metastases from follicular thyroid carcinoma. *Thyroid 2010;* 20(7): 823-830.

5. **He W, Chen F, Dalm B, Kirby PA, Greenlee JD.** Metastatic involvement of the pituitary gland: a systematic review with pooled individual patient data analysis. *Pituitary 2015;* 18(1): 159-168.

6. **Riihimaki M, Hemminki A, Fallah M Thomsen H, Sundquist K, Sundquist,J, Hemminki K.** Metastatic sites and survival in lung cancer. *Lung Cancer 2014;* 86: 78–84.

7. **Brat DJ, Scheithauer BW, Staugaitis SM, Holtzman RN, Morgello S, Burger PC.** Pituicytoma: A distinctive low-grade glioma of the neurohypophysis. *Am J Surg Pathol 2000;* 24: 362–368.

8. **Hurley TR, D Angelo CM, Clasen RA, Wilkinson SB, Passavoy RD.** Magnetic resonance imaging and pathological analysis of a pituicypoma: case report. *Neurosurgery 1994;* 35: 314-317.

9. **Matsuda R, Chiba E, Kawana I, Kihara M, Tomiyama M, Ebira H, et al.** Central diabetes insipidus caused by pituitary metastasis of lung cancer. *Intern Med 1995;* 34(9): 913-918.

10. **Ozturk MA, Eren OO, Sarikaya B, Aslan E, Oyan B.** Pituitary metastasis of colon adenocarcinoma: a rare occurrence. *J Gastrointest Cancer 2014;* 45 Suppl 1: 85-87.

11. **Goglia U, Ferone D, Sidoti M, Spaziante R, Dadati P, Ravetti JL, et al.** Treatment of a pituitary metastasis from a neuroendocrine tumour: case report and literature review. *Pituitary 2008;* 11(1): 93-102.

12. **Moshkin O, Rotondo F, Scheithauer BW, Soares M, Coire C, Smyth HS, et al.** Bronchial carcinoid tumors metastatic to the sella turcica and review of the literature. *Pituitary 2012;* 15(2): 160-165.

13. **de Siqueira PF, Mathez ALG, Pedretti DB, Abucham J.** Pituitary metastasis of lung neuroendocrine carcinoma: case report and literature review. *Arch Endocrinol Metab 2015;* 59/6: 548-553.

14. **Sheahan KH, Huffman GC, DeWitt JC, Gilbert MP.** Metastatic Lung Cancer Presenting as Monocular Blindness and Panhypopituitarism Secondary to a Pituitary Metastasis. *Am J Case Report; 2020;* 21: e920948

15. **Chu J, Yang Z, Meng Q, Yang J.** Pituicytoma: case report and literature review. *Br J Radiol 2011;* 84 (999): e055–e057.

16. **Yang X, Liu X, Li W, Chen D.** Pituicytoma: A report of three cases and literature review. *Oncol Lett 2016;* 12(5): 3417-3422.

17. **Figarella-Branger D, Dufour H, Fernandez C, Bouvier-Labit C, Grisoli F, Pellissier JF.** Pituicytomas, a mis-diagnosed benign tumor of the neurohypophysis: Report of three cases. *Acta Neuropathol 2002;* 104: 313-319.

Българско Дружество по Ендокринология (БДЕ)

СЪОБЩЕНИЕ

Напомняме на нашите колеги-членове на БДЕ:

❶ Да преведат по банковата сметка на БДЕ годишния си членски внос за 2020 г. – 50 лева и за 2021 г. – 50 лева или общо 100 лв.

(в членския внос е включен и годишният абонамент за сп. Ендокринология за 2020 и 2021 година)

Банкова сметка на която да се направи преводът е:

Булбанк, IBAN – BG06UNCR76301076254999

за БДЕ членски внос за 2020 и 2021 г. от ..... (име, фамилия)

Размер на Членския внос за Сдружението, съгласно Решение на Общото събрание на БДЕ от 2007 г:

✓ 50,00 лв. за специалист (30,00 лв. се превеждат на сп. Ендокринология и 20,00 лв. остават в БДЕ)

✓ 25,00 лв. за специализант/докторант (15,00 лв. се превеждат на сп. Ендокринология и 10,00 лв. остават в БДЕ).

❷ Колегите, които са променили адресната си регистрация, да изпратят най-подробна информация с актуален адрес за получаване на сп. Ендокринология, вкл. пощенски код на селището, жк ..., блок ..., етаж ..., апартамент ..., име ...

на e-mail: *anmarbor@abv.bg - проф. Борисова*

❸ Специализантите, които успешно са положили държавния изпит по ендокринология, да сканират и изпратят сканираната си диплома, за да бъдат пререгистрирани като ендокринолози в базата-данни на БДЕ.

С това съществено се променя статутът им.

❹ Има нови специализанти по ендокринология, които не са членове на БДЕ, но желаят да получават сп. Ендокринология.

Редът за оформяне на членство е следният:

а) Влиза се в Интернет страницата на БДЕ – www.endo-bg.com, с бутон Регистрация се изважда Регистрационна карта, която се попълва най-подробно в Word формат, съхранява се и се изпраща. Така най-лесно информацията се въвежда в базата-данни на БДЕ.

б) Вторият документ е писмо-уверение от началника на Клиниката/Отделението, където специализират, или от Управителя на лечебното заведение. Така се удостоверява административно началото на специализацията по ендокринология.

в) След потвърдена редовна регистрация

се прави банков превод на членски внос от 25,00 лв. за съответната календарна година по посочената банкова сметка.

Българско Дружество по Ендокринология (БДЕ)

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 поместват на английски език с цялостен или подбран превод на български език по преценка на редакционната колегия.

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

The journal of the Bulgarian Society of Endocrinology „Endocrinologia“ is published in 4 issues per year. It accepts for publication original research papers, case reports, short communications, reviews, opinions on new medical books, commentaries and announcements for past of future scientific events (congresses, symposia, etc.) in all fields of clinical Endocrinology.

The reviews are published in Bulgarian language with an abstract both in Bulgarian and English. The original papers and case reports are published also in both languages. Some original research papers may be published in Bulgarian only, depending on the content and the decision of the authors and the editors. Papers of non-Bulgarian authors are published in English with full of partial translation into Bulgarian, provided by the Editorial board.

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

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

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

Структурата на статиите трябва да отговаря на следните изисквания:

Титулна страница

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

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

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

Резюме

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

Основен текст

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

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

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

Title page

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

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

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

Abstract

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

Main text

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

Tables and figures

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

Таблици и илюстрации

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

Книгопис

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

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

References

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

Examples

Reference to a journal article:

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

If the original cited paper is in Bulgarian:

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

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

Примери:

Статия от списание:

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

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

Глава (раздел) от книга:

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

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

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

References to a book chapter:

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

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

Address for sending the manuscripts and other editorial correspondence

Editorial Board Address for Correspondence:

Clinical Center of Endocrinology,
„Acad. Iv. Penchev", University Hospital, 2
Zdrave Str., 1431 Sofia, Bulgaria;
Prof. Maria Orbetzova, *Editor in Chief*
Tel (++359) 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

ISSN 1310-8131

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ
ENDOCRINOLOGIA

Списание
на Българското дружество
по ендокринология
към СНМД в България

Journal
of the Bulgarian Society
of Endocrinology (BSE)

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

Списание „Ендокринология“ се индексира в следните база-данни/the journal „Endocrinologia“ is indexeded by:
- **SCOPUS Elsevier Bibliographic Databases** ***(2001-2017)***
- **EMBASE**
- **Bulgarian Citation Index** ***(since 1996)***
- **EBSCO** ***(since 2019)***

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