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

Ендокринология
Endocrinologia

- **Автоимунни коморбидности при тиреоидит на Хашимото и възрастта като фактор за изявата им**
  Autoimmune Comorbidities in Hashimoto's Thyroiditis and the Age as a Factor for Their Developing
- **Ролята на ендокринолога в бариатричния екип – предоперативна оценка и подготовка**
  The Role of the Endocrinologist in the Bariatric Team – Preoperative Assessment and Preparation
- **Ролята на ендокринолога в бариатричния екип – следоперативен контрол и грижа**
  The Role of the Endocrinologist in the Bariatric Team – Postoperative Control and Care
- **Малигнен феохромоцитом: диагностични предизвикателства**
  Malignant Pheochromocytoma: Diagnostic Challenges
- **Серумни нива на BDNF при жени с метаболитен синдром и метаболитно здрави жени със затлъстяване**
  Serum Levels of BDNF in Women with Metabolic Syndrome and Metabolically Healthy Obese Women

Българско дружество по ендокринология
Bulgarian Society of Endocrinology

3/2022

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

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ
ENDOCRINOLOGIA

Българско дружество по ендокринология

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

Том XXVII / Volume XXVII

Bulgarian Society of Endocrinology 3/2022

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

списание **Ендокринология** том XXVII, книжка 3/2022

Съдържание

Обзори

Оригинални статии

Journal **Endocrinologia** volume XXVII, number 3/2022

Contents

Reviews

Original articles

Българско дружество по ендокринология

Bulgarian Society of Endocrinology

Автоимунни коморбидности при тиреоидит на Хашимото и възрастта като фактор за изявата им

Троев, Димитър М., Кисова, Стефанка З., Орбецова, Мария М.
Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Св. Георги“,
Катедра по Ендокринология, МФ, МУ, Пловдив

Постъпване: 06. 09. 2022г./ *Приемане:* 06. 09. 2022г.

Autoimmune Comorbidities in Hashimoto's Thyroiditis and the Age as a Factor for Their Developing

Troev, Dimitar M., Kisova, Stefanka Z., Orbetzova, Maria M.
Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, „Sv. Georgy“ University Hospital,
Department of Endocrinology, Medical Faculty, Medical University of Plovdiv

Submitted: 06. 09. 2022 /*Accepted:* 06. 09. 2022

Резюме

Тиреоидитът на Хашимото (ТХ) в световен мащаб е най-разпространеното автоимунно заболяване на щитовидната жлеза във всяка възраст като честотата му се увеличава през последните десетилетия. Концепцията за автоимунна диатеза е широко застъпена и в редица проучвания е намерено, че лицата с автоимунни тиреоидни заболявания (АиТЗ) имат повишен относителен риск от развитие на полиавтоимунитет, по този начин подчертавайки ролята на споделената генетична предразположеност. Съчетаването на различни нетиреоидни автоимунни заболявания (НТАиЗ) при лицата с АиТЗ може да бъде обусловено и от други фактори като пол и възраст, специфични хромозомопатии, фактори от околната среда (степен на снабдяване с йод, инфекции, стрес), променен състав на чревния микробиот, които тригерират имунната модулация. Лицата с ТХ се представят с широк и разнороден спектър от симптоми, някои от които могат да се дължат не на самото заболяване, особено при еутиреоидно състояние, а на налични коморбидности, които трябва да се търсят целенасочено. ТХ влиза с различна честота в състава на автоимунните полигландуларни синдроми (АПС), като е основен за АПС тип 3.

Abstract

Hashimoto's thyroiditis (HT) is the most common autoimmune thyroid disease of any age worldwide and its incidence has been increasing in recent decades. The concept of an autoimmune diathesis is widely accepted and a number of studies have suggested that individuals with autoimmune thyroid diseases (AITDs) have an increased relative risk of developing polyautoimmunity, thus emphasizing the role of a shared genetic predisposition. The combination of different non-thyroid autoimmune diseases (NTAIDs) in individuals with AITDs may be determined by other factors such as gender and age, specific chromosomal pathologies, environmental factors (iodine supply, infection, stress) and altered composition of the gut microbiota which all can trigger immune modulation. Individuals with HT present with a wide and heterogeneous spectrum of symptoms, some of which may be not due to the disease itself, especially if the state is euthyroid, but of available comorbidities that should be purposefully searched for. HT is included with varying frequency in the composition of autoimmune polyglandular syndromes (APS), it being the main component of APS type 3.

Обзорът разглежда характеристиките на ТХ като прототип на органоспецифично автоимунно заболяване, при което фактори на околната среда и екзистенциални такива предизвикват развитието на имунен отговор срещу тиреоидни антигени при генетично податливи индивиди. ТХ е свързан с полигенетична чувствителност, като един от гените е HLA. Широко геномните асоциативни проучвания (GWAS) допълват списъка с локусите, свързани с HLA-системата, като гените PTPN22, CTLA4, FCRL3 и FOXE1 са открити при съчетания на автоимунни заболявания. Представени са проучвания, анализиращи най-честите автоимунни коморбидности при пациенти с ТХ, сравнени при различни възрастови кохорти, както и такива, изучаващи появата на тиреоиден автоимунитет при други НТАиЗ. Обзорът е насочен и към дискутиране ролята на календарната възраст като фактор за поява и обуславяне на клъстери от асоциирани автоимунни процеси при ТХ.

Ключови думи:

автоимунни заболявания, тиреоидит на Хашимото, календарна възраст, коморбидности

This review presents the characteristics of HT as a prototype of an organ-specific autoimmune disease in which environmental and existential factors trigger the development of an immune response against thyroid antigens in genetically susceptible individuals. HT is associated with polygenetic susceptibility, one of the genes being HLA. Genome-wide association studies (GWAS) have added to the list of loci associated with the HLA-system, with the genes PTPN22, CTLA4, FCRL3 and FOXE1 found in combinations of autoimmune diseases. This summary presents data of studies analyzing the most common autoimmune comorbidities in patients with HT compared in different age cohorts, as well as those studying the occurrence of thyroid autoimmunity in other NTAIDs. The review is also aimed at discussing the role of age as a factor in the occurrence and conditioning of clusters of associated autoimmune processes in HT.

Key words:

autoimmune diseases, Hashimoto's thyroiditis, age, comorbidity

Въведение

Хроничният автоимунен лимфоцитарен тиреоидит - тиреоидитът на Хашимото, в световен мащаб е най-разпространеното автоимунно заболяване на щитовидната жлеза във всяка възраст и честотата му се увеличава през последните десетилетия. Съобщаваното разпространение на ТХ в западните страни достига до 5% от общото население (1, 2).

ТХ е описан за първи път от японския лекар д-р Хакару Хашимото през 1912 г. (3), но автоимунитетът при заболяването е демонстриран едва през 50-те години на миналия век. Концепцията за автоимунна диатеза е широко застъпена и по отношение на антоимунните тиреоидни заболявания (АиТЗ), като при редица проучвания е документирано, че лицата с АиТЗ имат повишен относителен риск от развитие на полиавтоимунитет, по този начин подчертавайки ролята на споделената генетична предразположеност за множество ендокринни заболявания (4–6).

По-нови съобщения показват, че натрупването на различни нетиреоидни автоимунни заболявания (НТАиЗ) при пациенти с АиТЗ може да бъде обусловено и от други присъщи фактори, като пол, възраст (7) и връзка със специфични хромозомопатии (8-10), извън генетичната предразположеност, както и фактори от околната среда (степен на снабдяване йод, инфекции, стрес), променен състав на чревния микробиот, които тригерират имунната модулация. Други особености на тиреоидния автоимунитет включват тясната връзка между ТХ и Базедова болест и флуктуациите във функцията на щитовидната жлеза от хипо- до хипертиреоидизъм или обратно, които понякога могат да се появят при лицата с АиТЗ (11, 12).

Пациентите с ТХ се представят с широк и разнороден спектър от симптоми, като някои от тях могат да се дължат не на самото заболяване, особено при еутиреоидно състояние, а на налични коморбидности.

Характеристика на тиреоидита на Хашимото като автоимунно заболяване

Етиологията на ТХ все още не е напълно известна (2). Сега се приема като прототип на органоспецифично автоимунно заболяване, при което фактори на околната среда и екзистенциални фактори предизвикват развитието на имунен отговор срещу тиреоидни антигени при генетично податливи индивиди (13-16). Сложното взаимодействие между генетичния фон и екзистенциалните/екологичните фактори също влияе върху изхода на заболяването, което обикновено произтича от основна автоимунна диатеза, характеризираща се с производство на антитиреоидни автоантитела, с еволюция от субклиничен впоследствие към явен хипотиреоидизъм, въпреки че протичането на ТХ може да се характеризира и с преходна тиреотоксикоза – Хашитоксикоза в 3-5% от случаите (1, 17-19).

ТХ е по-разпространен при лицата на средна възраст (между 45 и 65 години). Понастоящем се разглежда и като най-масовото ендокринно заболяване и най-честата причина за спонтанен хипотиреоидизъм в регионите без йоден дефицит (1, 20). ТХ се явява и най-честото придобито заболяване на щитовидната жлеза в детска възраст.

Жените имат 10- до 20-пъти по-висок риск от развитие на заболяването в сравнение с мъжете, особено в популации от Кавказки и Азиатски произход (1, 2). Това показва, че основните механизми, водещи до заболяването, могат да бъдат различни между половете. Така, причините за силното преобладаване на женския пол при автоимунните заболявания са само частично разгадани – предложени са както генетични, така и негенетични фактори. Съществуват малки разлики в начина, по който мъжете и жените реагират към често срещаните инфекции, като се наблюдава по-силен клетъчен и хуморален отговор при жените (21, 22). За обяснение, наред с другите механизми, също се предлагат такива, свързани с действието на половите хормони, инактивиране на Х-хромозома и микрохимеризъм (прехвърляне на клетки от плода към майката и обратно по време на бременност) (22), но нетният ефект по отношение разликата в разпространението на автоимунните заболявания при двата пола понастоящем не е известен.

ТХ се причинява от автоимунно предизвикана лимфоцитна инфилтрация и разрушаване на щитовидната жлеза. Прекомерно стимулираните Т CD4+ клетки и техните диференцирани клетки (ThH1, Th2, Th17, Treg), както и различни провъзпалителни цитокини - интерферон и интерлевкин (IL)-17 играят важна роля в патогенезата на ТХ (23, 24). Основният фон на патологичната автоимунна реакция към щитовидната жлеза се счита за многофакторен (25), като фактори от околната среда - степента на снабдяване с йод, инфекциите и стресът са тригери на имунната модулация (26-28). Чревният микробиот също се обсъжда като възможна допълнителна причина за повлияване на имунитета на щитовидната жлеза и развитието на ТХ (29). Различни проучвания намират променен състав на чревния микробиот при пациенти с ТХ в сравнение със този при здрави контроли, което показва вероятно влияние върху реактивността на имунната система и развитието на ТХ (30-33). Необходими са допълнителни целенасочени проучвания в тази връзка, за да се определи дали чревната дисбиоза може да окаже влияние върху развитието на ТХ (16, 18, 34).

В допълнение, генетични фактори, свързани с HLA системата, различни имунорегулаторни гени (CD25, CD40, FOXP3, CTLA4, PTPN22) и специфични за щитовидната жлеза гени (тиреоиден стимулиращ хормонален рецептор, тиреоглобулин) също играят ключова роля (35). Така, подобно на Базедовата болест се открива сигнификантна, но слаба връзка на ТХ с HLA-DR3, и може би с HLA-DR5 (36) и някои DQ алели (37). За разлика от ситуацията при автоимунния захарен диабет тип 1, при АиТЗ е трудно да се демонстрира връзка със специфични антигени от системата за хистосъвместимост. При Кавказка популация е намерена асоциация с HLAB8/DR5. Алелът DR5 е свързан с продукция на стимулиращи растежа антитела, затова носителите му са предразположени да развият хипертрофична форма на заболяването. Атрофичният вариант е асоцииран с HLAB8/DR3. Фактът, че тиреоидните клетки могат да експресират HLA-DR антигени, поне като вторичен феномен, показва потенциалната роля на тези клетки в поддържането на имунния отговор и може да бъде свързан със склонността към АиЗ при определени HLA-DR подгрупи (38). ТХ почти сигурно е свързан с полигенетична чувствителност, като един от гените е HLA.

Полагат се усилия за идентифициране на гените за предразположеност към ТХ, които не са свързани с HLA, в семейства с АиТЗ. В тази връзка, например, полиморфизмите в CTLA4 се асоциират със склонност към образуване на тиреоидни автоантитела (39) и от своя страна могат да бъдат важен рисков фактор за самото заболяване (40). По-нови проучвания за скачени и кандидат-гени показват относителен успех при

идентифициране на локусите за предразположеност към АиТЗ. Два централни генни варианта - за имунна регулация и за тиреоидна функция се свързват с повишен риск от заболяване (41). Широко геномните асоциативни проучвания (GWAS), навлизащи в последните две десетилетия, са спомогнали за валидиране на предишни открития и са допълнили списъка с локусите, свързани с HLA-системата, като в допълнение гени като PTPN22, упоменатият CTLA4, FCRL3 и FOXE1 са открити при най-чести ендокринни АиЗ в повече от едно проучване тип GWAS (35).

Началото на развитие на автоимунния процес се характеризира с инфилтрация на лимфоцити в щитовидната жлеза с последваща клетъчна цитотоксичност, апоптоза и производство на антитела. Производството на цитокини от инфилтриращите лимфоцити допълнително подхранва възпалението и способства за разрушаване архитектурата на щитовидната жлеза (42). Деструкцията на фоликуларните клетки на щитовидната жлеза може да доведе до дифузното й разрастване, често резултиращо във видима гуша и типично хипоехогенно изображение при ултразвуково изследване.

Антителата срещу тиреоидната пероксидаза (TPOAb) или анти-тиреоглобулиновите антитела (TgAb) служат като клиничен маркер за откриване на автоимунни тиреоидни заболявания (АиТЗ), основно ТХ (43, 44). Въпреки че и двата вида автоантитела – към TPO и към Tg могат да бъдат комплемент-фиксиращи и цитотоксични, щитовидната жлеза е инфилтрирана както от В-клетки, така и от Т-клетки. Последните притежават Fas лиганд и са способни да унищожават клетките на щитовидната жлеза, експресиращи Fas чрез апоптоза (45, 46). В допълнение, могат да бъдат включени и други пътища на клетъчна смърт (47). Fas-експресията върху клетките на щитовидната жлеза може да бъде вторична на продукцията на различни цитокини от Т-клетките, които претърпяват бластна трансформация, когато са изложени на действието на тиреоидни антигени (TSH-рецептор, TPO и Tg), което предполага, че клетъчно-медиирани автоимунни механизми са включени в патогенезата на заболяването. И наистина, наличието на Т-клетъчен клон, специфично цитотоксичен за автоложни тироидни клетки при лица с ТХ, напомня животинските модели на цитотоксични Т-клетки, свързани с експериментален автоимунен тиреоидит (48).

Тези прояви на автоимунитет при ТХ и други автоимунни заболявания на щитовидната жлеза отразяват наследствената предразположеност към заболяване на щитовидната жлеза, което позволява преживяването и продължителното наличие на В-клетки и Т-клетки, насочени срещу антигени от щитовидната жлеза (49). Фактът, че инфузия на интерлевкин-2 (IL-2) и лимфокин-активирани клетки убийци води до прогресия или развитие на хипотиреоидизъм при пациенти с налични TPOAb е допълнително доказателство за автоимунната природа на това заболяване.

Трябва да се обърне внимание, че TPOAb и TgAb могат да бъдат намерени и в приблизително 20% от общата популация (50).

Тиреоидит на Хашимото и нетиреоидни автоимунни заболявания

Известно е, че ТХ се асоциира с редица други автоимунни, както и неавтоимунни заболявания – ендокринни и неендокринни. Редица проучвания съобщават за повишено разпространение и относителен риск от други АиЗ при пациенти с ТХ и техните родственици, като основно се подчертава важността на общата генетична предразположеност (4, 5, 51). Така, по различен начин във връзка с ТХ е описан широк спектър от АиЗ, вариращи от въвличане на ендокринни или неендокринни органи, специфични или системни заболявания (4, 51-54). Твърдо е установена такава асоциация с някои заболявания (напр. злокачествена анемия), поради което се прави препоръки за необходимост от скрининг (5), докато за други, напр. различни ревматологични и кожни заболявания се съобщава за асоциираност с различна честота (51-54). Но, повечето проучвания, оценяващи различни констелации от АиЗ, са изследвали разпространението на ТХ при НТАиЗ, а не обратното (5, 52-54). Освен споделеното генетично предразположение, факторите на околната среда и вътрешни фактори могат да бъдат от решаващо значение за детерминиране на разнообразието от автоимунни прояви (5).

Концепцията за наличие на нарушения едновременно в няколко ендокринни жлези е изкристализирала дълъг път на клинични наблюдения и експериментални проучвания, за да достигне до окончателно оформяне през 80-те години на миналия век с въвеждане на различните типове *автоимунни полигландуларни синдроми (АПС)*. Тиреодитът на Хашимото в качеството си на автоимунно тиреоидно заболяване е основен компонент на АПС тип 3 в съчетание със *захарен диабет тип 1* (III A), *пернициозна анемия* (III B) и *витилиго/алопеция* (III C), развива се относително рядко при АПС тип 1, чиито основни

компоненти са *кожно-лигавична кандидоза, хипопаратиреоидизъм и първична надбъбречна недостатъчност* и е по-чест от *захарния диабет тип 1* в състава на АПС тип 2 със задължителен компонент *Адисонова болест*. АПС не са механичен сбор от няколко болестни единици, а представляват съвкупни, динамични системи, които могат да се повлияват като взаимно, така и от факторите на околната среда (55).

Едно от първите целенасочени проучвания за коморбидитет при АиТЗ е многоцентровото изследване в Обединеното кралство на Boelaert и сътр. (4), оценяващо разпространението и относителния риск от развитие на автоимунни заболявания при добре характеризирана кохорта от 3286 лица в зряла възраст от Кавказката раса (ср. възраст 43 г.) с ТХ (n=495) или Базедова болест (n=2791). Намереното разпространение на друго НТАиЗ при лицата с ТХ е 14,3%, а при случаите с Базедова болест е 9,67%, като относителният риск за всички съпътстващи АиЗ е значително увеличен и при двете АиТЗ (над 10 за *пернициозна анемия, системен лупус еритематозус, болест на Addison, цьолиакия и витилиго*). В тази кохорта, дори при изразеното преобладаване на женския пол (2744 жени спрямо 542 мъже), не се откриват значими разлики в разпространението на асоциираните НТАиЗ между мъжете и жените. Не се откриват разлики във възрастта при поставяне на диагнозата между лицата с ТХ с или без асоциирани НТАиЗ, докато лицата с Базедова болест със съпътстващи ревматоиден артрит и пернициозна анемия са по-възрастни от случаите без асоциирани НТАиЗ (4).

Проучването на Boelaert и сътр. предоставя ценна информация и убедителни доказателства за значима асоциация на ТХ и Базедова болест с други АиЗ. Авторите подчертават важността на скрининга за други автоимунни процеси при лицата с АиТЗ, които се представят с нови или неспецифични симптоми. В това проучване, обаче, няма пряко сравнение на клиничните характеристики между цялата група пациенти с различни асоциирани НТАиЗ и тези без други АиЗ, извън тиреоидните (4).

В едно широкомащабно национално ретроспективно проучване на населението от Тайван (14 883 пациенти с витилиго, 59 532 контроли) е потвърдена сигнификантна връзка между витилиго и други автоимунни заболявания, в т.ч. ТХ (42). Daneshpazhooh и сътр. (57) откриват в свое проучване (94 пациенти с витилиго, 96 пациенти без витилиго) TPOAb при 18,1% от пациентите, засегнати от витилиго, спрямо 7,3% при контролите без витилиго. Според това проучване позитивен титър на TPOAb е значително по-чест при пациенти с витилиго в сравнение с контролите ($p<0.025$), особено при млади жени (57). Две други проучвания оценяват връзката между витилиго и заболяване на щитовидната жлеза при деца и юноши, показвайки, че ХТ при пациенти с витилиго е 1,7–2,5 пъти по-чест, отколкото в контролната група. Подобно на други (43), и в това проучване се доказва, че витилигото обикновено се появява преди развитието на заболявания на щитовидната жлеза (58, 59). Следователно, тъй като витилигото често предхожда дисфункцията на щитовидната жлеза (57-59), редовният скрининг за тиреоидни заболявания и тироидни автоантитела при пациенти, страдащи от витилиго, изглежда разумен, за да се открие свързаната тиреоидна патология на ранен етап.

Възможно е, освен генетичния произход, автоимунните разстройства да споделят общи екзогенни фактори, които потенциално участват в развитието и прогресирането на АиТЗ като дефицит на витамин D, повишен оксидативен стрес, дисбиоза на чревната микробиота, чиято роля в автоимунитета е интензивно обсъждана (60-63). Има все повече доказателства за ролята на микробиома при различни, свързани с възрастта разстройства, включително *ревматоиден артрит и спондилоартрит* (63). Тази хипотеза може да обясни високата степен на връзката между ХТ и *ревматични заболявания*.

Така, Soy и сътр. в проучване, изследващо честотата на *ревматичните заболявания* при пациенти, страдащи от АиТЗ, различни такива са открити при 62% от пациентите с ТХ, основните две от които са витилиго и ревматоиден артрит (64). Авторите заключават, че трябва да се препоръча първоначална оценка и редовно изследване в насока поява на ревматични заболявания при лицата с АиТЗ, поради по-високата честота на последните при тях. Michou и сътр. пък съобщават, че най-честите АиЗ сред родините на пациентите с ревматоиден артрит са АиТЗ и витилиго (65).

Обратно, в сръбско проучване на D. Kerimović-Morina (66) е установено, че дисфункцията на щитовидната жлеза е 3 пъти по-разпространена при жени с *ревматоиден артрит*, отколкото при жени с невъзпалителни ревматични заболявания (66). Данните от систематичен преглед, анализиращ резултатите от 54 проучвания, които изследват констелацията от АиЗ в индивидуален план и 9 проучвания, които изследват фамилните асоциации, подкрепят повишено разпространение на АиТЗ сред пациентите с ревматоиден артрит (67).

Тройно съчетание – *ревматоиден артрит* и *витилиго* при жена с ТХ представят и Melikoğlu и сътр. (68), които на база на представени в литературата отделни казуси и проучвания правят предположение, че е малко вероятно наличието на тези три АиЗ при един и същи пациент да е случайно събитие (68). Патогенетична връзка между тези заболявания обсъждат и други автори (69).

Въпреки че патогенезата на съвместната поява на различни АиЗ при един и същ пациент все още не е изяснена, най-вероятно са замесени генетични, инфекциозни и имунологични фактори, като са описани аномалии както в хуморалния, така и в клетъчно-медиирания имунитет (70). Генетичната предразположеност на индивида изглежда е силната връзка между тези АиЗ. Сходни фактори от околната среда при генетично предразположен индивид могат да доведат до съвместна поява на различни АиЗ. Няколко кандидат генетични връзки, като HLA B8 фенотип, гените DR3 и DR5 или взаимодействия между алотип на GM и KM имуноглобулини и HLA-антигени са предложени като потенциални свързващи фактори за съчетание ревматоиден артрит, АиТЗ и витилиго (69, 71).

Emmungil и сътр. (72) намират значително по-високо разпространение на АиТЗ при пациенти с *анкилозиращ спондилит* – хронично, системно, автоимунно възпалително заболяване, което характерно засяга сакроилиачните стави и гръбначния стълб. Честотата на паренхимна хетерогенност при УЗД (30 срещу 11,3%, p=0,045), позитивност на тироидни автоантитела (13.8 срещу 2,5 %, p=0,017) и съпътстваща диагнозаТХ (10 срещу 1,3 %, p=0,034) са значително по-високи в групата с анкилозиращ спондилит в сравнение със здравите контроли (72).

В проучване при 281 пациента със *системен лупус еритематозус* Linzmeyer и сътр. (73) изследват автоимунния коморбидитет. В това проучване най-честата наблюдавана асоциация е с ТХ от орган-специфичните АиЗ и синдром на Sjögren – от системните АиЗ, които се появяват съответно при 11.7% и 7.1% от изследваните (73). Подобна силна асоциация с ТХ е наблюдавана и от Rojas-Villarraga и сътр., които изследват 1083 лица със заболявания на съединителната тъкан, между които 335 със системен лупус (74).

Разпространението на *синдром на Sjögren* при АиТЗ е търсено в годините в редица хетерогенни проучвания и варира от 3% до 32% (64, 75, 76). Biro и сътр. (53) оценяват разпространението на синдром на Sjögren при 426 пациенти с АиТЗ и установяват такъв в 17% при ТХ и в 5% при Базедова болест. По същия начин, Lu и сътр. (77) отбелязват, че рискът от развитие на синдром на Sjögren при пациенти с ТХ е 3.6 пъти по-висок, отколкото при лица без ТХ (77).

Тези и редица други данни за АиТЗ и синдрома на Sjögren като най-честите съпътстващи АиЗ в едно лице предполагат, че явно са налице общи генетични, имунологични и биологични фактори, които да доведат до съвместното съществуване на тези две автоимунни заболявания (78). На първо място двете заболявания се характеризират със сходни хистологични характеристики – тъканен инфилтрат, който се състои предимно от CD4+ Т лимфоцити и възможно образуване на зародишни центроподобни структури, неразкриващи активиране на В-клетките (78). Второ, от генетична гледна точка, двете АиЗ имат сходна природа, като клетките на щитовидната жлеза и епителните клетки експресират същия II клас HLA молекули: HLA-B8 и HLA-DR3 (78). По-специално, HLA-B8 и -DR3 хаплотипове са намерени в по-висока честота и при синдром на Sjögren, и при АиТЗ, докато генни полиморфизми на цитотоксичния Т лимфоцитен антиген 4 (CTLA4) са докладвани по-често при пациенти с АиТЗ и други НТАиЗ, в т.ч. ревматоиден артрит (75). Трети момент, който трябва да се вземе предвид, са експериментални модели мишки (NOD.H-2h4), които спонтанно развиват едновременно синдром на Sjögren и АиТЗ относително рано, които след това персистират през целия живот (79). Друг фактор, засилващ патогенетичната връзка между АиТЗ и синдрома на Sjögren, представляват епителните клетки с решаващата си роля в процеса на тъканното възпаление и участието на няколко регулаторни хемокини, като напр. IFN-γ–индуцируемия протеин 10 (IP-10/CXCL10) в инициирането и поддържането на автоимунен процес. CXCL10 упражнява своята функция чрез свързване с хемокинов (C-X-C motif) рецептор 3 (CXCR3) и неговата продукция се стимулира от IFN-γ и TNF-α, чието производство на свой ред се осигурява от Т-хелперни клетки тип 1 (Th1) (80). При АиТЗ е доказано, че CXCL10 може да бъде маркер за по-силен и по-агресивен възпалителен отговор, което впоследствие води до разрушаване на щитовидната жлеза и хипотиреоидизъм (80). Очевидно по същия начин епителните клетки при пациенти със синдром на Sjögren произвеждат и CXCL9, и CXCL10, докато повечето от CD3+ лимфоцитите в перидукталните огнища експресират CXCR3, като по този начин допринасят до увреждане на слюнчените жлези (81).

Освен това, както при синдрома на Sjögren, така и при АиТЗ може с по-голяма честота да се развие *не-Ходжкинов лимфом*, подчертавайки на

личие на сходни пътища за поява на автоимунитет и лимфопролиферация (82, 83). Тази тройна асоциация може да се обясни с един друг цитокин, който играе основна роля в патогенезата както на АиТЗ, така и на синдрома на Sjögren – В-клетъчният активиращ фактор (BAFF), който изглежда е особено важен за оцеляването на автореактивните В клетки (84). Серумните концентрации на В-клетъчен активиращ фактор са значително по-високи при АиТЗ и корелират със серумните тиреоглобулинови антитела (85). BAFF се асоциира също с активността и тежестта на синдрома на Sjögren и играе ключова роля за развитие на лимфопролиферативни усложнения (86, 87). Затова не е изненадващо, че както АиТЗ, така и синдромът на Sjögren могат да се съчетаят с В-клетъчни не-Ходжкинови лимфоми на слюнчените жлези и щитовидната жлеза с честота 0,5, респ. 5% (82). Докладвани са случаи на пациенти с АиТЗ, синдром на Sjögren и не-Ходжкинов лимфом, като обаче по-голямата част от проучванията изглежда подкрепят наличие на по-нисък риск от развитие на не-Ходжкинов лимфом при пациентите със синдрома на Sjögren и АиТЗ в сравнение с тези със синдрома на Sjögren без АиТЗ (88, 89).

Понастоящем остава отворен въпросът дали съчетанието със синдрома на Sjögren при пациентите с АиТЗ може да увеличи риска от тиреоиден лимфом. Поразителната връзка между синдрома на Sjögren, АиТЗ и не-Ходжкиновия лимфом дава ценна информация за връзката между развитието на автоимунитет и лимфопролиферативни процеси. В този многоетапен процес ключовите играчи са хроничното възпаление и непрекъснатата антигенна стимулация, които очевидно са способни да потенцират В-клетъчната активация и пролиферация. Нещо повече, имунната дисрегулация понякога промотира пролиферацията на В-клетките, медиирана от инфекциозни агенти (т.е. потискане/дисрегулация на Т-клетките, водещо до пролиферация на В-клетки, задвижвана от вирусен агент) (90, 91). В крайна сметка, синдромът на Sjögren и АиТЗ изглежда се характеризират с широк спектър от генетични и молекулярни аномалии, които кулминират в неконтролирана В-клетъчна активация, пролиферация и неопластична трансформация (92).

Календарната възраст като фактор за изява на автоимунни коморбидности при тиреоидит на Хашимото

Понастоящем е известно, че нарастването на възрастта и женският пол са свързани с по-висок риск от развитие на автоимунни заболявания (5, 16), но има оскъдни данни за тяхната възможна роля в обуславянето на отделните групи асоциирани автоимунни заболявания. Възниква въпросът дали календарната възраст при диагностициране на ТХ може сама по себе си да повлияе върху изявата на автоимунни ко-морбидности.

В срезово проучване на Ruggeri и сътр. (7) върху 1053 новодиагностицирани пациенти с ТХ - 500 лица в зряла възраст (ср. възраст 40,2±13,7 г.), от които 467 жени, и 553 лица в детска и юношеска възраст (ср. възраст 11,1±3,0 г.), от които 449 момичета, са анализирани често срещаните НТАиЗ чрез щателна анамнеза, клиничен преглед и изследване на определени антитела. Лица, засегнати от някакво синдромно заболяване (тризомия 21, синдром на Търнър, синдром на Клайнфелтер, АПС тип 1 и тип 2), са изключени. Редица пациенти вече са били диагностицирани с НТАиЗ преди изявата на ТХ, но и двете заболявания са диагностицирани в един и същи период от живота (зряла възраст или детство/юношество). Пациенти, при които ТХ е открит в зряла възраст, а захарен диабет тип 1 или цьолиакия, са били диагностицирани в детска възраст, са изключени от анализите *(Табл. 1)*.

Женският пол преобладава и в двете възрастови кохорти, но по-изразено в зряла възраст (P<0,0001). Що се отнася до функционалния статус на щитовидната жлеза, повече от половината пациенти са били еутироидни при първата оценка и около 40% са били хипотиреоидни, без разлики между двете кохорти. Въпреки това, средният TSH е значително по-висок при деца/юноши, отколкото при възрастни, тъй като честотата на изявен хипотиреоидизъм значително надвишава честотата на субклиничен хипотиреоидизъм при първите (P<0,0001). Също така трябва да се имат предвид по-широките референтни интервали на серумен TSH за детската възраст.

В педиатричната кохорта са налице 36 пациента (6,5%) с преходна тиреотоксикоза (Хашитоксикоза) при представянето. При такива пациенти серумните TRAbs остават неоткриваеми през целия период на проследяване, докато серумните нива на TPOAb са положителни и разрешаването на хипертиреоидизма настъпва

Таблица 1.

Обща характеристика на изследваната популация (по 7).

Параметри	Възрастни (n=500)	Деца/подрастващи (n=55)	P
Възраст (г.) средна±S.D.	40,22±13,72 (19–80)	11,11±2,96 (3–18)	–
Пол			
Жени	467 (93,4%)	449 (81,2%)	<0,0001
Мъже	33 (6,6%)	104 (18,8%)	
Съотношение Ж:М	14,5:1	4,3:1	
Функционален статус (n (%))			
Еутиреоиден	285 (57%)	300 (54,3%)	0,413
Хипотиреоиден	215 (43%)	217 (39,2%)	0,234
Субклиничен	146 (29,2%)	95 (17,20%)	<0,0001
Изявен	69 (13,8%)	122 (22%)	
Хипертиреоиден	0	36 (6,5%)	–
TSH (μIU/L)	5,75±13,03, 2,48	13,02±29,07, 4,0	<0,0001
FT4 (pmol/L)	13,87±3,55, 14,0	13,85±6,53, 13,3	0,952
Tg-Ab (IU/L)	899,95±3448,25, 165,0	826,86±2041,40, 237,0	0,673
TPO-Ab (IU/L)	7444,85±92176,49, 216,50	1237,71±2622,60, 554,0	0,114

спонтанно в рамките на 3-18 месеца, без рецидиви. В кохортата на възрастните не са открити индивиди с хипертиреоидизъм.

В обобщение, при диагностициране на ТХ както еутироидното, така и хипотиреоидното състояние са еднакво чести в двете кохорти, но пропорциите на субклиничния и изявения хипотиреоидизъм са различни, тиреотоксикоза е открита само в педиатричната група.

Разпространението на асоциираните НТАиЗ се открива значително по-високо при възрастната популация с ТХ, отколкото при педиатричната (P<0,0001). В допълнение, броят на лицата взряла възраст с 2 или повече асоциирани НТАиЗ е сигнификантно по-висок от този при децата и юношите (P <0,0001) *(Табл. 2)*.

Важно е, че епидемиологичното разпределение на НТАиЗ силно се различава в двете кохорти. Всъщност, при възрастните пациенти най-честите придружаващи заболявания са артропатии, предимно *псориатичен артрит* и *ревматоиден артрит*, и заболявания на съединителната тъкан, най-вече *синдром на Sjögren*. В педиатричната/юношеска популация тези нарушения липсват или се откриват рядко, а най-разпространените автоимунни съпътстващи заболявания са *цьолиакия* и *захарен диабет тип 1*. Кожните заболявания имат сходна честота и в двете кохорти, като витилигото е най-често срещаното. Също така, болест на Addison се наблюдава в сходен процент в двете групи. *(Табл. 2)*.

Авторите стигат до заключението, че възрастта при диагностициране на ТХ може да повлияе на клъстерирането на АиЗ, благоприятствайки асоциацията с определени НТАиЗ в различни периоди от живота. Освен това, връзката между ТХ и НТАиЗ се усилва с възрастта (7).

Такова различно групиране спрямо възрастта е още по-очевидно, когато се разделят всички пациенти с ТХ по възраст (среден и интерквартилен диапазон) във връзка със спектъра на ко-морбидностите. При сравняване на средната възраст при диагностициране на ТХ, тези със съпътстващи артропатии са значително по-възрастни в сравнение с пациентите без съпътстващи

Таблица 2.

Разпространение на асоциираните НТАиЗ при лица с ТХ в зряла и детско-юношеска възраст (по 7).

Нетиреоидни автоимунни заболявания	**Възрастни лица 147/500 (29.4%)§**	**Деца/юноши 104/553 (18.8%)§**	**P-ниво**
Артропатии	**65 (13%)**	**1 (0.18%)**	**<0.0001**
Спондилартрит	40 (8%)	0	**<0.0001**
Псориатричен артрит	29 (5.8%)	0	-
Други спондилартрити	11 (2.2%)	0	-
Ревматоиден артрит	25 (5%)	1 (0.18%)	**<0.0001**
Болести на съединителната тъкан	**48 (9.6%)**	**1 (0.18%)**	**<0.0001**
Синдром на Sjogren	28 (5.6%)	0	**<0.0001**
Системен лупус еритематозус	7 (1.4%)	0	0.062
Полимиозит	1 (0.2%)	0	-
Системна склеродермия	1 (0.2%)	0	-
Недиференцирани болести	10 (2%)	0	**0.017**
Васкулит	1 (0.2%)	1 (0.18%)	0.636
Кожни заболявания	**29 (5.8%)**	**25 (4.5%)**	0.507
Витилиго	14 (2.8%)	15 (2.7%)	0.319
Хронична уртикария	5 (1%)	1 (0.18%)	0.408
Псориазис	4 (0.8%)	2 (0.36%)	0.991
Еритема нодозум	3 (0.6%)	0	-
Алопеция	1 (0.2%)	5 (0.9%)	0.091
Лишей	2 (0.4%)	0	-
Атопичен дерматит	0	2 (0.36%)	-
Захарен диабет тип 1	**2 (0.4%)**	**38 (6.9%)**	**<0.0001**
Болест на Addison	**5 (1%)**	**4 (0.7%)**	0.487
Мултиплена склероза	**3 (0.6%)**	**0**	0.381
Стомашно-чревни заболявания	**15 (3%)**	**40 (7.23%)**	**<0.0001**
Цьолиакия	9 (1.8%)	40 (7.23%)	**<0.0001**
Автоимунен хепатит	4 (0.8%)	0	-
Улцеративен колит	2 (0.4%)	0	-

§ - 40 възрастни и 7 педиатрични пациенти са с 2 или повече асоциирани НТАиЗ (P <0,0001).

Таблица 3.

Средна възраст при диагностициране на ТХ и интерквартилен диапазон (год.) при всички пациенти (възрастни + деца/юноши) във връзка с най-често срещаните коморбидности (по 7).

Придружаващо НТАиЗ	Пациенти n	Средна възраст на изява	Среден диапазон
Псориатричен артрит	29	46	37–57
Ревматоиден артрит	26	50,5	40,7–63
Синдром на Сьогрен	28	49	42,2–60,5
Системен лупус еритематозус	7	32	20–34
Недиференцирана съединителнотъканна болест	10	41,5	35–50
Витилиго	29	12,9	9,2–38
Хронична уртикария	6	33	18,4–46
Цьолиакия	49	14,6	11,4–16,8
Захарен диабет тип 1	40	11,9	9–14
Псориазис	6	15,5	9,4–21
Алопеция	6	12	10,2–14,8
Без коморбидности	802	14,6	10,8–36

автоимунни заболявания (P<0.00001), както и в сравнение с тези, страдащи от захарен диабет тип 1, витилиго, алопеция или цьолиакия (P<0,0001). По същия начин лицата, засегнати от съединителнотъканни заболявания, са били по-възрастни в сравнение с тези без съпътстващо автоимунно заболяване (P<0,001) и с тези със захарен диабет тип 1 или цьолиакия (P<0,001) *(Табл. 3)*. Пациентите с ТХ и съпътстващи заболявания като цяло са по-възрастни от тези без друго автоимунно заболяване (P<0,0001).

Интересни са данните от цитираното проучване на Ruggeri и сътр. и по отношение времето на поява на другите автоимунни заболявания при пациентите с ТХ от двете възрастови кохорти. ТХ предшества диагнозата на другите НТАиЗ при 77 (52%) възрастни и 29 (28%) деца/юноши (χ^2 = 14,98; P < 0,0001). НТАиЗ предшества диагностицирането на ТХ при 70 лица в зряла възраст (16 спондиалтрит, 14 ревматоиден артрит, 7 склеродермия, 4 системен лупус еритематозус, 1 полимиозит, 5 недиференцирана съединителнотъканна болест, 10 витилиго, 1 хроничен уртикария, 1 псориазис, 2 еритема нодозум, 1 множествена склероза, 5 цьолиакия, 1 улцеративен колит) и при 75 деца/юноши (36 захарен диабет тип 1, 29 цьолиакия, 8 витилиго, 2 алопеция). Кожните заболявания са диагностицирани преди или след ТХ в еднаква степен и при деца (P=0,2363), и при възрастни (P=0,9484), без разлики между възрастовите групи (P=0,3899).

Сравнявайки във всяка кохорта пациентите с ТХ с и без НТАиЗ се очертават някои възрастово обусловени разлики. По отношение на функционалния статус на щитовидната жлеза, хипотиреоидизъм е открит при по-висок процент от възрастни в сравнение с деца/юноши с придружаващи заболявания (41,5% срещу 26,9%; P=0,025). В зряла възраст лицата с асоциирани НТАиЗ са значително по-възрастни отколкото тези без (43,40±14,13 срещу 38,9±13,35 г., P<0,0001), съотношение жени:мъже 28:1 при първите и 12:1 при вторите. При деца/юноши между лицата с или без НТАиЗ няма разлика във възрастта при поставяне на диагнозата, но съотношението момичета:момчета е значително по-ниско при първите (2,8:1 срещу 4,9:1; P=0,046), т.е. съпътстващи НТАиЗ се наблюдават по-често при момчетата с ТХ (7).

Данните в обобщение показват, че възрастните с ТХ и съпътстващи заболявания са по-често жени и на по-висока възраст, отколкото тези без НТАиЗ, който факт има практическо значение.

Като извод от кохортното проучване се очертава, че жените с ТХ с напредване на възрастта по-често се засягат от автоимунни съпътстващи заболявания. Такъв превес на женския пол обаче не е очевиден при млади лица. Под осемнадесетгодишна възраст съотношението жени: мъже е значително по-ниско при пациенти с ТХ и НТАиЗ в сравнение с тези без, което предполага, че свързаните с пола фактори са по-малко важни при обуславянето на агрегацията на автоимунни заболявания в по-млада възраст. Съответно не се открива никаква разлика в разпространението на НТАиЗ при подразделянето на подрастващите според техния пубертетен статус.

Възможно обяснение за увеличаването на автоимунните заболявания със стареенето е намаляването на имунната толерантност и като цяло намаляването на интегритета на имунната система, включващо както вродени, така и адаптивни имунни отговори, процес, известен *катоимуносенесценция* (93). Въпреки че редицата патофизиологични пътища, участващи в развитието на имунната толерантност, не са напълно изяснени, интересни резултати са докладвани в проучване на Duggal и сътр. (94), които предполагат, че свързаният с възрастта спад в броя и функцията на специфични подтипове В клетки и последващото намаляване на тяхната регулаторна роля за имунния отговор, може да допринесе за намаления имунен толеранс и повишения автоимунитет, наблюдаван със стареенето (94).

Подобни възрастово обусловени находки са докладвани и при друго органно-специфично автоимунно заболяване – *цьолиакия* (95). В ретроспективно кохортно проучване в Нидерландия, включващо повече от 400 пациенти с цьолиакия, Spijkerman и сътр. откриват поява на друго автоимунно заболяване при 25.2% от пациентите - най-разпространени са захарен диабет тип 1, автоимунен колит и автоимунни заболявания на щитовидната жлеза, а възрастта на диагнозата е значително по-висока при лицата със съпътстващо автоимунно заболяване в сравнение с тези само с цьолиакия (P=002). Диагностицирането на цьолиакията в по-напреднала възраст е независим предиктор за наличие на съпътстващо автоимунно заболяване. Авторите предполагат, че диагностицирането на заболяването на по-късен етап, т.е. вероятно продължителното възпаление, може да благоприятства появата на придружаващи автоимунни заболявания (95).

Един метаанализ на Aversa и сътр. от 2019 г. (96) обхваща проучвания за ко-морбидност с НТАиЗ при АиТЗ, в т.ч. ТХ и Базедова болест при деца и юноши. В *Таблица 4* са обобщени данните от обхванатите проучвания при популациите с ТХ *(Табл. 4)* (96).

Данни относно разпространение на НТАиЗ сред италианското население при различни възрастови групи са обобщени в кохортен метаанализ и скринингов Европейски проект (100, 101). Повечето от НТАиЗ се срещат с по-висока честота при пациенти с ТХ, отколкото в общата популация: псориатичен артрит – 5.8% срещу 1%; ревматоиден артрит – 5% срещу 1%; синдром на Sjogren – 5,6% срещу 3%; системен лупус еритематозус – 1,4% срещу 0,07%; захарен диабет тип 1 при деца/юноши – 6,8% срещу 1,5%; цьолиакия - 1,8% срещу 0,7% при възрастни; 7.2% срещу 1,25% при деца/юноши; витилиго – 2,8% при възрастни и 2.7% при деца/юноши срещу 2,0% в общата популация. Резултатите изцяло подкрепят наличието на истинска, неслучайна асоциация на заболяванията и повишен риск от коморбидности при пациенти с ТХ – основно заболявания на съединителната тъкан в зряла възраст, захарен диабет тип 1 в педиатричната популация, цьолиакия и витилиго и в двете възрастови групи.

Авторите на цитирания по-горе метаанализ Aversa и сътр. обръщат внимание, че при деца с ТХ, както и при тези с Базедова болест (10), фенотипната експресия на допълнителен автоимунитет може да бъде значително модифицирана от асоциацията със *синдрома на Down* (96). Всъщност, честотата на НТАиЗ, докладвана от De Luca и сътр. (102) е също значително по-висока при по-млади изследвани лица със синдрома на Down (32,1%), отколкото при техните връстници без тази хромозомопатия (12,8%). Освен това, докато 33,3% от децата със синдрома на Down и асоциирани НТАиЗ са засегнати от поне 2 екстратиреоидни АиЗ, всички без синдрома имат само едно допълнително АиЗ. В групата със синдрома на Down най-честото НТАиЗ е цьолиакията (28,6%), докато в групата без синдрома на Down най-често се наблюдава витилиго (102).

Тези констатации като цяло подкрепят мнението, че наличието на синдрома на Down може само по себе си да доведе до свръхекспресия на автоимунни явления (10), въпреки че лежащите в основата механизми не са изяснени (103). Хипотезата за свръхизразен автоимунитет при носителите на синдрома на Down се подкрепя допълнително от честото съчетанието на няколко АиЗ в един и същи индивид в проведени целенасочени проучвания (104–106).

Синдромът на Turner е друга често срещана хромозомопатия, за която се съобщава, че е свързана с повишен риск от различни АиЗ, но особено ТХ и Базедова болест (107,108). Доказано е, че връзката със синдрома на Turner има

Таблица 4.

Проучвания, оценяващи връзката между АиТЗ и НТАиЗ при деца и юноши с ТХ (по 96).

Проучвания	Брой пациенти, вид АиТЗ и възраст при оценката *	Честота на съчетание на АиТЗ и НТАиЗ (%)	Честота на асоциирани НТАиЗ (%)
Ruggeri и сътр. (7)	553 ТХ (11,11 ± 2,96 г.)	18,8	7,2% цьолиакия 6,9% ЗД тип 1 2,7% витилиго 0,7% болест на Addison 0,18% ревматоиден артрит 0,18% васкулит
Sattar и сътр. (97)	302 ТХ–ББ (3,1–24,9 г.)	6,6	4,3% ЗД тип 1 при ТХ 1,9% цьолиакия при ТХ
Gómez López и сътр. (98)	29 ТХ (11; 5–15 г.)	13,7	6,9% цьолиакия 3,4% алопеция 3,4% витилиго
Aversa и сътр. (9)	146 ТХ и с-м на Down (6,5 ± 4,8 г.)	58,2	11,4% алопеция 11% цьолиакия 3,4% ЗД тип 1
	553 контроли с ТХ (11,1 ± 3,0 г.)	18,8	7,2% цьолиакия 6,9% ЗД тип 1 0,9% алопеция
Aversa и сътр. (10)	174 ТХ и с-м на Down (6,1; 1–18 г.)	56,3	27% алопеция 14,3% цьолиакия 13,2% витилиго 4% ЗД тип 1
	678 контроли с ТХ (11,2; 2,5–18 г.)	17,8	6,9% ЗД тип 1 6% цьолиакия 2,8% витилиго 0,9% алопеция
Aversa и сътр. (99)	12 ТХ-ББ и с-м на Down (3–13,5 г.)	12	41,6% цьолиакия 25% ЗД тип 1 8,3% ревматоиден артрит

* Възрастта е отчетена като ср.възраст ± SD или медиана и диапазон, както в статиите.

отрицателни последици върху еволюцията на функцията на щитовидната жлеза с течение на времето при засегнати момичета (109-111), което налага стриктно наблюдение, за да се разпознае навреме възможно влошаване от еутиреоидно състояние до хипо- или хипертиреоидизъм (111, 112). Асоциацията със синдрома на Turner, обаче, изглежда, че не може да модифицира съчетанието с други НТАиЗ при момичетата с ТХ (111).

В ***заключение,*** редица клинични проучвания потвърждават широкото разпространение на нетиреоидни автоимунни заболявания при болните с тиреоидит на Хашимото като се очертават различни модели на асоцииране във връзка с възрастта. Възрастта при изява на тиреоидита на Хашимото може да повлияе върху появата и съчетанието на различни автоимунни процеси, благоприятствайки развитието на специфични такива като захарен диабет тип 1 и цьолиакия предимно при деца и юноши и на ревматични заболявания в зряла възраст. Проучванията доказват, че по-възрастните пациенти имат по-висок риск от поява на съпътстващи нетиреоидни автоимунни процеси в сравнение с подрастващите и по-младите възрастови групи. Ето защо, в клиничната практика при всички пациенти с тиреоидит на Хашимото диагностичният процес трябва да бъде насочен към търсене на други автоимунни заболявания, имайки предвид възрастово обусловения спектър и усилването на асоциацията с напредване на възрастта.

References

1. **Caturegli P, De Remigis A, Rose NR.** Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev 2014;* 13: 391–397.

2. **McLeod DS, Cooper DS.** The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity. *Endocrine 2015;* 42: 252–265.

3. **Hahsimoto H. Zur Kenntniss der lymphomatösen Veränderung der Schilddrüse** (Struma lymphomatosa). *Arch Klin Chir 1912;* 97: 219–248.

4. **Boelaert K, Newby PR, Simmonds MJ, Holder RL, Carr-Smith JD, Heward JM, Manji N.** Prevalence and relative risk of other autoimmune diseases in subjects with autoimmune thyroid disease. *Am J Med 2010;* 123:183.e1–183.e9.

5. **Weetman AP.** Diseases associated with thyroid autoimmunity: explanations for the expanding spectrum. *Clin Endocrinol 2011;* 74: 411–418.

6. **Antonelli A, Benvenga S.** Editorial: The association of other autoimmune diseases in patients with thyroid autoimmunity. *Front Endocrinol 2018;* 9: 540.

7. **Ruggeri RM, Trimarchi F, Giuffrida G, Certo R, Cama E, Campennì A, Alibrandi A.** Autoimmune comorbidities in Hashimoto's thyroiditis: different patterns of association in adulthood and childhood/adolescence. *Eur J Endocrinol 2017;* 176: 133–141.

8. **Valenzise M, Aversa T, Corrias A, Mazzanti L, Cappa M, Ubertini G, Scarano E.** Epidemiology, presentation and long-term evolution of Graves' disease in children, adolescents and young adults with Turner syndrome. *Horm Res Paediatr 2014;* 81:245–250.

9. **Aversa T, Salerno M, Radetti G, Faienza MF, Iughetti L, Corrias A, Predieri B**. Peculiarities of presentation and evolution over time of Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents with Down's syndrome. *Hormones 2015;* 14: 410–416.

10. **Aversa T, Valenzise M, Corrias A, Salerno M, Iughetti L, Tessaris D, Capalboet D.** In children with autoimmune thyroid diseases the association with Down syndrome can modify the clustering of extra-thyroidal autoimmune disorders. *J Pediatr Endocrinol Metab 2016;* 29: 1041–1046.

11. **Troisi A, Novati P, Sali L, Colzani M, Monti G, Cardillo C, Tesauro M.** Graves' thyrotoxicosis following Hashimoto's thyroiditis. *Res Rep Endocr Disord 2013;* 3: 13–15.

12. **Mathew RP, Moore DJ.** Autoimmune alternating hypo- and hyperthyroidism in children. *Clin Pediatr 2011;* 50: 1040–1044.

13. **Weetman AP.** The genetics of autoimmune thyroid disease. *Horm Metabol Res 2009;* 41: 421–425.

14. **Effraimidis G, Wiersinga WM.** Mechanisms in endocrinology: autoimmune thyroid disease: old and new players. *Eur J Endocrinol 2014;* 170: R241–R252.

15. **Giovinazzo S, Vicchio TM, Certo R, Alibrandi A, Palmieri O, Campennì A, Cannavò S.** Vitamin D receptor gene polymorphisms/haplotypes and serum 25(OH)D3 levels in Hashimoto's thyroiditis. *Endocrine 2017;* 55(2): 599-606.

16. **Ajjan RA, Weetman AP.** The pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis: further developments in our understanding. *Horm Metabol Res 2015;* 47: 702–710.

17. **Wasniewska M, Corrias A, Salerno M, Mussa A, Capalbo D, Messina MF, Aversa T.** Thyroid function patterns at Hashimoto's thyroiditis presentation in childhood and adolescence are mainly conditioned by patients' age. *Horm Res Paediatr 2012;* 78: 232–236.

18. **Aversa T, Valenzise M, Corrias A, Salerno M, Mussa A, Capalbo D, Salzano G.** Subclinical hyperthyroidism when presenting as initial manifestation of juvenile Hashimoto's thyroiditis: first report on its natural history. *J Endocrinol Invest 2014;* 37: 303–308.

References

19. **Wasniewska M, Corrias A, Salerno M, Lombardo F, Aversa** *T, Mussa A, Capalbo D. Outcomes of children with hashitoxicosis. Horm Res Paediatr 2012;* 77: 36–40.

20. **Golden SH, Robinson KA, Saldanha I, Anton B, Ladenson PW.** Clinical review: prevalence and incidence of endocrine and metabolic disorders in the United States: a comprehensive review. *J Clin Endocrinol Metab 2009;* 94: 1853-1878.

21. **Klein SL, Flanagan KL.** Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol 2016;* 16(10): 626-638.

22. **Ngo ST, Steyn FJ, McCombe PA.** Gender differences in autoimmune disease. *Front Neuroendocrinol 2014;* 35(3): 347-369.

23. **Pyzik A, Grywalska E, Matyjaszek-Matuszek B, Roliński J.** Immune disorders in Hashimoto's thyroiditis: what do we know so far? *J Immunol Res 2015;* 2015: 979167.

24. **Li D, Cai W, Gu R, Zhang Y, Zhang H, Tang K, Xu P.** Th17 cell plays a role in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis in patients. *Clin Immunol 2013;* 149: 411–420.

25. **Eschler DC, Hasham A, Tomer Y.** Cutting edge: the etiology of autoimmune thyroid diseases. *Clin Rev Allergy Immunol 2011;* 41:190–197.

26. **Wiersinga WM.** Clinical relevance of environmental factors in the pathogenesis of autoimmune thyroid disease. *Endocrinol Metab (Seoul) 2016;* 31: 213–222.

27. **Mori K, Yoshida K.** Viral infection in induction of Hashimoto's thyroiditis: a key player or just a bystander. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2010;* 15: 418–424.

28. **Song H, Fang F, Tomasson G, Arnberg FK, Mataix-Cols D, Cruz LF, Almqvist C.** Association of stress-related disorders with subsequent autoimmune disease. *JAMA 2018;* 319: 2388–2400.

29. **Mori K, Nakagawa Y, Ozaki H.** Does the gut microbiota trigger Hashimoto's thyroiditis? *Discov Med 2012;* 14: 321–326.

30. **Docimo G, Cangiano A, Romano RM, Pignatelli MF, Offi C, Paglionico VA, Galdiero M.** The human microbiota in endocrinology: implications for pathophysiology, treatment, and prognosis in thyroid diseases. *Front Endocrinol (Lausanne) 2020;* 11: 586529.

31. **Penhale WJ, Young PR.** The influence of the normal microbial flora on the susceptibility of rats to experimental autoimmune thyroiditis. *Clin Exp Immunol 1988;* 72: 288–292.

32. **Ishaq HM, Mohammad IS, Guo H, Shahzad M, Hou YJ, Ma C, Naseem Z.** Molecular estimation of alteration in intestinal microbial composition in Hashimoto's thyroiditis patients. *Biomed Pharmacother 2017;* 95: 865–874.

33. **Zhao F, Feng J, Li J, Zhao L, Liu Y, Chen H, Jin Y.** Alterations of the gut microbiota in Hashimoto's thyroiditis patients. *Thyroid 2018;* 28: 175–86.

34. **Virili C, Fallahi P, Antonelli A, Benvenga S, Centanni M.** Gut microbiota and Hashimoto's thyroiditis. *Rev Endocr Metab Disord 2018;* 19: 293–300.

35. **Hwangbo Y, Park YJ.** Genome-Wide Association Studies of Autoimmune Thyroid Diseases, Thyroid Function, and Thyroid Cancer. *Endocrinol Metab (Seoul) 2018;* 33(2): 175-184.

36. **Stenszky V, Kozma L, Balazs C, Rochlitz S, Bear JC, Farid NR, et al.** The genetics of Graves' disease: HLA and disease susceptibility. *J Clin Endocrinol Metab 1985;* 61: 735-740.

37. **Shi Y, Zou M, Robb D, Farid NR.** Typing for major histocompatability complex class II antigens in thyroid tissue blocks: association of Hashimoto's thyroiditis with HLA-DQA0301 and DQB0201 alleles. *J Clin Endocrinol Metab 1992;* 75: 943-946.

38. **Bottazzo GF, Pujol Borrell R, Hanafusa T, Feldmann M.** Role of aberrant HLA-DR expression and antigen presentation in induction of endocrine autoimmunity. *Lancet 1983;* 2: 1115-1119.

39. **Tomer Y, Greenberg DA, Barbesino G, Concepcion E, Davies TF.** CTLA-4 and not CD28 is a susceptibility gene for thyroid autoantibody production. *J Clin Endocrinol Metab 2001;* 86: 1687-1693.

40. **Nistico L, Buzzetti R, Pritchard LE, Auwera BV, Giovannini C, Bosi E, Larrad MT.** The CTLA-4 gene region of chromosome 2q33 is linked to, and associated with, type 1 diabetes. Belgian Diabetes Registry. *Hum Mol Genet 1996;* 5: 1075-1080.

41. **Simmonds MJ.** GWAS in autoimmune thyroid disease: redefining our understanding of pathogenesis. *Nature Reviews Endocrinology 2013;* 9(5): 277-287.

42. **Radetti G.** Clinical aspects of Hashimoto's thyroiditis. *Endocr Dev 2014:* 26: 158–170.

43. **Brčić L, Barić A, Gračan S, Brdar D, Lovrić VT, Vidan N, Zemunik T.** Association of established thyroid peroxidase autoantibody (TPOAb) genetic variants with Hashimoto's thyroiditis. *Autoimmunity 2016;* 49: 480–485.

44. **Cogni G, Chiovato L.** An overview of the pathogenesis of thyroid autoimmunity. *Hormones 2013;* 12: 19–29.

45. **Giordano C, Stassi G, De Maria R, Todaro M, Richiusa P, Papoff G, Ruberti G.** Potential involvement of Fas and its ligand in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *Science 1997;* 275: 960-963.

46. **Stassi G, Di Liberto D, Todaro M, Zeuner A, Ricci-Vitiani L, Stoppacciaro A, Ruco L.** Control of target cell survival in thyroid autoimmunity by T-helper cytokines via regulation of apoptotic proteins. *Nat Immunol 2000;* 1: 483-488.

47. **Phelps E, Wu P, Bretz J, Baker JR Jr.** Thyroid cell apoptosis: a new understanding of thyroid autoimmunity. *Endocrinol Metab Clin North Am 2000;* 29: 375-388.

48. **Doniach D, Botttazo GF, Russell RCG.** Goitrous autoimmune thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf) 1979;* 8: 63-80.

49. **Martin A, Davies TF.** T cells and human autoimmune thyroid disease: emerging data show lack of need to invoke suppressor T-cell problems. *Thyroid 1992;* 2: 247-261.

50. **Massoudi MS, Meilahn EN, Orchard TJ, Foley Jr TP, Kuller LH, Costantino JP, Buhari AM.** Prevalence of thyroid antibodies among healthy middle-aged women. findings from the thyroid study in healthy women. *Ann Epidemiol 1995;* 5: 229–233.

51. **Cooper GS, Bynum ML, Somers EC.** Recent insights in the epidemiology of autoimmune diseases: improved prevalence estimates and understanding of clustering of diseases. *J Autoimmunity 2009;* 33: 197–207.

52. **Punzi L, Betterle C.** Chronic autoimmune thyroiditis and rheumatic manifestations. *Joint Bone Spine 2004;* 71: 275–283.

53. **Biró E, Szekanecz Z, Czirják L, Dankó K, Kiss E, Szabó NA, Szucs G.** Association of systemic and thyroid autoimmune diseases. *Clin Rheumatol 2006;* 25: 240–245.

54. **Acay A, Ulu MS, Ahsen A, Eroglu S, Ozuguz U, Yuksel S, Acarturk G.** Assessment of thyroid disorders and autoimmunity in patients with rheumatic diseases. *Endocr Metab Immune Disord: Drug Targets 2014;* 14: 182–186.

55. **Orbetzova M.** Autoimmune polyglandular syndromes. Section "Endocrinology". In „Internal Diseases" *Ed. F. Nikolov. „LaxBook" Publishing House, Plovdiv,* 2020; ISBN 978-619-189-145-0: pp. 681-684 (In Bulgarian) [**Орбецова М.** Автоимунни полигландуларни синдроми. *Раздел „Ендокринология". В „Вътрешни болести" Ред. Ф. Николов. Издателство „ЛаксБук", Пловдив, 2020;* ISBN 978-619-189-145-0: стр. 681-684.]

56. **Chen YT, Chen YJ, Hwang CY, Lin MW, Chen TJ, Chen CC, Chu SY.** Comorbidity profiles in association with vitiligo: a nationwide population-based study in Taiwan. *J Eur Acad Dermatol Venereol 2015;* 29: 1362–1369.

57. **Daneshpazhooh M, Mostofizadeh GM, Behjati J, Akhyani M, Robati RM.** Anti-thyroid peroxidase antibody and vitiligo: a controlled study. *BMC Dermatol 2006;* 6:3.

58. **Prćić S, Djuran V, Katanić D, Vlaški J, Gajinov Z.** Vitiligo and thyroid dysfunction in children and adolescents. *Acta Dermatovenerol Croat 2011;* 19: 248–254.

59. **Kakourou T, Kanaka-Gantenbein C, Papadopoulou A, Kaloumenou E, Chrousos GP.** Increased prevalence of chronic autoimmune (Hashimoto's) thyroiditis in children and adolescents with vitiligo. *J Am Acad Dermatol 2005;* 53: 220–223.

60. **Giovinazzo S, Vicchio TM, Certo R, Alibrandi A, Palmieri O, Campennì A, et al.** Vitamin D receptor gene polymorphisms/haplotypes and serum 25(OH)D3 levels in Hashimoto's thyroiditis. *Endocrine 2017;* 55(2) :599-606.

61. **Ruggeri RM, Vicchio TM, Cristani M, Certo R, Caccamo D, Alibrandi A, et al.** Oxidative stress and advanced glycation end products in Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid 2016;* 26: 504–511.

62. **Rosser EC, Mauri C.** A clinical update on the significance of the gut microbiota in systemic autoimmunity. *J Autoimmun 2016;* 74:85-93.

63. **Costello ME, Robinson PC, Benham H, Brown MA.** The intestinal microbiome in human disease and how it relates to arthritis and spondyloarthritis. *Best Practice and Research Clinical Rheumatology 2015;* 29: 202–212.

64. **Soy M, Guldiken S, Arikan E, Altun BU, Tugrul A.** Frequency of rheumatic diseases in patients with autoimmune thyroid disease. *Rheumatol Int 2007;* 27: 575-577.

65. **Michou L, Rat AC, Lasbleiz S, Bardin T, Cornélis F.** Prevalence and distribution of autoimmune diseases in 368 rheumatoid arthritis families. *J Rheumatol 2008;* 35: 790-796.

66. **Kerimović-Morina D.** Autoimmune thyroid disease and associated rheumatic disorders. *Srp Arh Celok Lek 2005;* 133 Suppl 1: 55-60.

67. **Somers EC, Thomas SL, Smeeth L, Hall AJ.** Autoimmune diseases co-occurring within individuals and within families: a systematic review. *Epidemiology 2006;* 17: 202-217.

68. **Melikoğlu MA, Melikoğlu M, Karatay S, Uğur M, Şenel K.** A coincidence of rheumatoid arthritis, autoimmune thyroid disease and vitiligo in a single patient: a possible pathogenetic linkage. *Eurasian J Med 2008;* 40(1): 42-44.

69. **Humbert P, Dupond JL.** Multipl autoimmune syndromes. *Ann Med Interne 1988;* 139: 159-168.

70. **Mohan MP, Ramesh TC.** Multiple autoimmune syndrome. Indian *J Dermatol Venereol Leprol 2003;* 69: 298-299.

71. **Dugoujon JM, Cambon-Thomsen A.** Immunoglobuline allotypes (GM and KM) and their interactions with HLA aitigenes in autoimmune diseases: a review. *Autoimmunity 1995;* 22: 245-260.

72. **Emamifar A, Hangaard J, Jensen Hansen IM.** Thyroid disorders in patients with newly diagnosed rheumatoid arthritis is associated with poor initial treatment response evaluated by disease activity score in 28 joints-C-reactive protein (DAS28-CRP): An observational cohort study. *Medicine (Baltimore) 2017;* 96(43): e8357.

73. **Linzmeyer GFA, Miyake FK, Gomes Dos Santos TAFC, Skare Thelma L.** Serum immunoglobulin a deficiency and autoimmune comorbidities: a crossectional study in 281 patients with systemic lupus erythematosus. *Rev Assoc Med Bras 2020;* 66(6): 752-756

74. **Rojas-Villarraga A, Amaya-Amaya J, Rodriguez-Rodriguez A, D Mantilla R, Anaya JM.** Introducing polyautoimmunity: secondary autoimmune diseases no longer exist. *Autoimmune Dis 2012;* 2012: 254319.

75. **Lazurova I, Benhatchi K, Rovensky J, Kozáková D, Wagnerová H, Tajtáková M, Shoenfeld Y.** Autoimmune thyroid disease and autoimmune rheumatic disorders: a twosided analysis. *Ann N Y Acad Sci 2009;* 1173: 211–216.

76. **Tektonidou MG.** Presence of other autoimmune diseases in subjects with autoimmune thyroid disease. *Am J Med 2010;* 123(10): e23.

77. **Lu MC, Yin WY, Tsai TY, Koo M, Lai NS.** Increased risk of primary Sjogren's syndrome in female patients with thyroid disorders: a longitudinal population-based study in Taiwan. *PLoS One 2013;* 8(10): e77210.

78. **Amador-Patarroyo MJ, Arbelaez JG, Mantilla RD, Rodriguez-Rodriguez A, Cárdenas-Roldán J, Pineda-Tamayo R, Guarin MR.** Sjogren's syndrome at the crossroad of polyautoimmunity. *J Autoimmun 2012;* 39(3): 199–205.

79. **Kayes TD, Weisman GA, Camden JM, Woods LT, Bredehoeft C, Downey EF, Cole J.** New murine model of early onset autoimmune thyroid disease/hypothyroidism and autoimmune exocrinopathy of the salivary gland. *J Immunol 2016;* 197(6): 2119–2130.

80. **Antonelli A, Ferrari SM, Giuggioli D, Ferrannini E, Ferri C, Fallahi P .** Chemokine (C-X-C motif) ligand (CXCL)10 in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev 2014;* 13(3): 272–280.

81. **Ogawa N, Ping L, Zhenjun L, Takada Y, Sugai S.** Involvement of the interferongamma-induced T cell-attracting chemokines, interferon-gamma-inducible 10-kd protein (CXCL10) and monokine induced by interferon-gamma (CXCL9), in the salivary gland lesions of patients with Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum 2002;* 46(10): 2730–2741.

82. **Teixeira Mendes LS, Wotherspoon A.** Marginal zone lymphoma: associated autoimmunity and auto-immune disorders. *Best Pract Res Clin Haematol 2017;* 30(1–2): 65–76.

83. **Baldini C, Pepe P, Luciano N, Ferro F, Talarico R, Grossi S, Tavoni A.** A clinical prediction rule for lymphoma development in primary Sjogren's syndrome. *J Rheumatol 2012;* 39(4): 804–808.

84. **Sjostrand M, Johansson A, Aqrawi L, Olsson T, Wahren-Herlenius M, Espinosa A.** The Expression of BAFF is controlled by IRF transcription factors. *J Immunol 2016;* 196(1): 91–96.

85. **Lin JD, Wang YH, Fang WF, Hsiao CJ, Chagnaadorj A, Lin YF, Tang KT.** Serum BAFF and thyroid autoantibodies in autoimmune thyroid disease. *Clin Chim Acta 2016;* 462: 96–102.

86. **Youinou P, Daridon C, Saraux A, Devauchelle V, Pers JO et al.** Is B-cell the conductor of the lymphocyte orchestra in the salivary glands of patients with primary Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol 2006;* 24(5): 491–492.

87. **Carubbi F, Cipriani P, Di Benedetto P, Ruscitti P, Alunno A, Gerli R, Giacomelli R.** Persistence of focal lymphocytic sialadenitis in patients with primary Sjogren's syndrome treated with rituximab: a possible role for glandular BAFF. *Clin Exp Rheumatol 2016;* 3(2): 152–156.

88. **Androulaki A, Syriou V, Lazaris AC, Paterakis T, Pikazis D, Papathomas T, Anapliotou M.** Maltoma of the thyroid and Sjogren's syndrome in a woman with Hashimoto's thyroiditis. *Endocr Pathol 2006;* 17(1): 89–94.

89. **Mazur-Roszak M, Litwiniuk M, Lacka K.** [Lymphoma of the thyroid in a patient with autoimmune thyroiditis and Sjogren's syndrome – case report]. *Pol Merkur Lekarski 2008;* 25(146): 155.

90. **Adem J, Eray M, Eeva J, Nuutinen U, Pelkonen J et al.** Advantages of targeting B cell receptor complex to treat B-cell derived autoimmune diseases and lymphomas. *Mol Immunol 2017;* 88: 135–137.

91. **Pers JO, Lahiri A, Tobon GJ, Youinou P.** Pathophysiological cytokine network in primary Sjogren's syndrome. *Presse Med 2012;* 41(9 Pt 2): e467–e474.

92. **Baldini C, Ferro F, Mosca M, Fallahi P, Antonelli A.** The Association of Sjögren syndrome and autoimmune thyroid disorders. *Front Endocrinol 2018;* 9:1–5.

93. **Lindstrom TM, Robinson WH.** Rheumatoid arthritis: a role for immunosenescence? *J Am Geriatr Soc 2010;* 58: 1565–1575.

94. **Duggal NA, Upton J, Phillips AC, Sapey E, Lord JM.** An age-related numerical and functional deficit in CD19+ CD24hi CD38hi B cells is associated with an increase in systemic autoimmunity. *Aging Cel 2013;* 12: 873–881.

95. **Spijkerman M, Tan IL, Kolkman JJ, Withoff S, Wijmenga C, Visschedijk MC, Weersma RK.** A large variety of clinical features and concomitant disorders in celiac disease – a cohort study in the Netherlands. *Digest Liver Dise 2016;* 48: 499–505.

References

96. **Aversa T, Corica D, Zirilli G, Pajno GB, Salzano G, De Luca F, Wasniewska M.** Phenotypic Expression of Autoimmunity in Children With Autoimmune Thyroid Disorders. *Front Endocrinol 2019;* 10: 476.

97. **Sattar N, Lazare F, Kacer M, Aguayo-Figueroa L, Desikan V, Garcia M, Lane A.** Celiac disease in children, adolescents, and young adults with autoimmune thyroid disease. *J Pediatr 2011;* 158: 272–275.

98. **Gómez López E, Nso-Roca AP, Juste Ruiz M, Cortés Castell E.** Hashimoto's disease in a cohort of 29 children and adolescents. Epidemiology, clinical course, and comorbidities in the short and long term. *Arch Argent Pediatr 2018;* 116: 56–58.

99. **Aversa T, Valenzise M, Salerno M, Corrias A, Iughetti L, Radetti G, De Luca F.** Metamorphic thyroid autoimmunity in Down Syndrome: from Hashimoto's thyroiditis to Graves' disease and beyond. *Ital J Pediatr 2015;* 41:87.

100. **Bruno G, Maule M, Merletti F, Novelli G, Falorni A, Iannilli A, Iughetti L, Altobelli E, d'Annunzio G & Piffer S et al.** Age-period-cohort analysis of 1990-2003 incidence time trends of childhood diabetes in Italy: the RIDI study. *Diabetes 2010;* 59: 2281–2287.

101. **Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, Fabiani E, Heier M, McMillan S, et al.** Coeliac EU Cluster Project Epidemiology. The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project. *Annals Med 2010;* 42: 587–595.

102. **De Luca F, Corrias A, Salerno M, Wasniewska M, Gastaldi R, Cassio A, Mussa A.** Peculiarities of Graves' disease in children and adolescents with Down's syndrome. *Eur J Endocrinol 2010;* 162: 591–595.

103. **Giménez-Barcons M, Casteràs A, Armengol Mdel P, Porta E, Correa PA, Marín A, et al.** Autoimmune predisposition in Down syndrome may result from a partial central tolerance failure due to insufficient intrathymic expression of AIRE and peripheral antigens. *J Immunol 2014;* 193: 3872–3879.

104. **Kinik ST, Ozçay F, Varan B.** Type I diabetes mellitus, Hashimoto's thyroiditis and celiac disease in an adolescent with Down syndrome. *Pediatr Int 2006;* 48: 433–435.

105. **Lämmer C, Weimann E.** Early onset of type I diabetes mellitus, Hashimoto's thyroiditis and celiac disease in a 7-yr-old boy with Down's syndrome. *Pediatr Diabetes 2008;* 9: 423–425.

106. **Salzano G, Lombardo F, Arrigo T, Sferlazzas C, Wasniewska M, Valenzise M, De Luca F.** Association of five autoimmune diseases in a young woman with Down's syndrome. *J Endocrinol Invest 2010;* 33: 202–203.

107. **Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, Dekkers OM, Geffner ME, O Klein K, Lin AE.** Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol 2017;* 177: G1–70.

108. **Jørgensen KT, Rostgaard K, Bache I, Biggar RJ, Nielsen NM, Tommerup N, Frisch M.** Autoimmune diseases in women with Turner's syndrome. *Arthritis Rheum 2010;* 62: 658–666.

109. **Aversa T, Lombardo F, Valenzise M, Messina MF, Sferlazzas C, Salzano G, De Luca F.** Peculiarities of autoimmune thyroid diseases in children with Turner or Down syndrome: an overview. *Ital J Pediatr 2015;* 41: 39.

110. **Wasniewska M, Aversa T, Salerno M, Corrias A, Messina MF, Mussa A, Capalbo D.** Five-year prospective evaluation of thyroid function in girls with subclinical mild hypothyroidism of different etiology. *Eur J Endocrinol 2015;* 173: 801–808.

111. **Aversa T, Messina MF, Mazzanti L, Salerno M, Mussa A, Faienza MF, Scarano E.** The association with Turner syndrome significantly affects the course of Hashimoto's thyroiditis in children, irrespective of karyotype. *Endocrine 2015;* 50: 777–782.

112. **Wasniewska M, Salerno M, Corrias A, Mazzanti L, Matarazzo P, Corica D, Aversa T.** The Evolution of Thyroid Function after Presenting with Hashimoto Thyroiditis Is Different between Initially Euthyroid Girls with and Those without Turner Syndrome. *Horm Res Paediatr 2016;* 86: 403–409.

Address for correspondence:

Проф. д-р Мария М. Орбецова
Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Св. Георги“, МУ
Бул. „В. Априлов“ 15А,
Пловдив 4000, България
e-mail: maria.orbetzova@abv.bg

Prof. Dr. Maria M. Orbetzova
Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases,
„Sv.Georgy“ University Hospital, MU, Plovdiv,
15A „V. Aprilov“ Blvd,
Plovdiv 4000, Bulgaria
e-mail: maria.orbetzova@abv.bg

Ролята на ендокринолога в бариатричния екип – предоперативна оценка и подготовка

Бонева, Живка А.[1], Асьов, Явор С.[2]
[1]Клиника по Ендокринология – Медицински Институт, МВР, София;
[2] Клиника по Ендокринология, УМБАЛ „Александровска“

Постъпване: 11. 09. 2022 /*Ревизиране:* 13. 09. 2022 / *Приемане:* 15. 09. 2022

The Role of the Endocrinologist in the Bariatric Team – Preoperative Assessment and Preparation

Boneva, Zhivka A.[1], Assyov, Yavor S.[2]
[1]Department of Endocrinology, Medical Institute of the Ministry of Interior;
[2]Clinic of Endocrinology, University Hospital „Alexandrovska“, Medical University, Sofia

Submitted: 11. 09. 2022 / *Revised:* 13. 09. 2022/*Accepted:* 15. 09. 2022

Резюме

Метаболитната хирургия е ефективно средство за постигане на значителна и трайна загуба на тегло при хора със затлъстяване. Бариатричната хирургия се осъществява от високо-квалифицирани, с достатъчен опит в тази сфера хирурзи, но не подлежи на съмнение, че реализирането ѝ може да е само във високо специализирани центрове, където грижата за пациента се реализира от мултидисциплинарен екип.

Настоящият обзор обръща внимание на някои важни аспекти в предоперативната грижа за пациентите, на които предстои такава операция, като основният акцент е върху ендокринните насоки от нея. Ефективната пре-бариатрична подготовка е гаранция за по-успешни пост-бариатрични резултати.

Ключови думи:

бариатрична/метаболитна хирургия; предоперативна подготовка; затлъстяване; постоперативен контрол.

Abstract

Metabolic surgery is an effective means of achieving significant and sustained weight loss in obese individuals. Bariatric surgery is performed by highly qualified surgeons with extensive experience in this field, but there is no doubt that it can only be performed in highly specialized centers where patient care is performed by a multidisciplinary team.

This review pays attention to some important aspects in the preoperative care of patients who are about to have such an operation, with the main emphasis being on the endocrine guidelines. Effective pre-bariatric work-up is a guarantee of successful post-bariatric results.

Key words:

bariatric/metabolic surgery; preoperative preparation; obesity; postoperative control.

Въведение

Процедурите, общо означавани като *бариатрични* (от гръцките думи *baros* [тегло] и *iatrikos* [медицина]) или *метаболитни* (когато целта е намаляване на кардио-метаболитния риск) са сред най-ефективните методи за лечение на затлъстяването. Интересът към хирургичните методи за намаление на теглото е много древен. Съществуват исторически данни за една от първите бариатрични операции, проведена в Испания още през 10 век, когато Санчо I, цар на Леон, губи трона си поради екстремно затлъстяване. Операцията, осъществена от известния по онова време еврейски лекар - Hasdai Ibn Shaprut, представлявала зашиване на устните на царя, което позволявало прием само на течна храна, съдържаща териак – смес от билки, включително и опиум, чийто ефект стимулирал загубата на тегло (1). В литературата от втората половина на XX век се съобщават различни отворени хирургични процедури, целящи намаляване на теглото, последвани в годините от минимално инвазивните техники. Първата лапароскопска операция за стомашен байпас е извършена през 1994 г., а развитието на лапароскопските техники до наши дни ги превръща в златен стандарт в това направление (2–4).

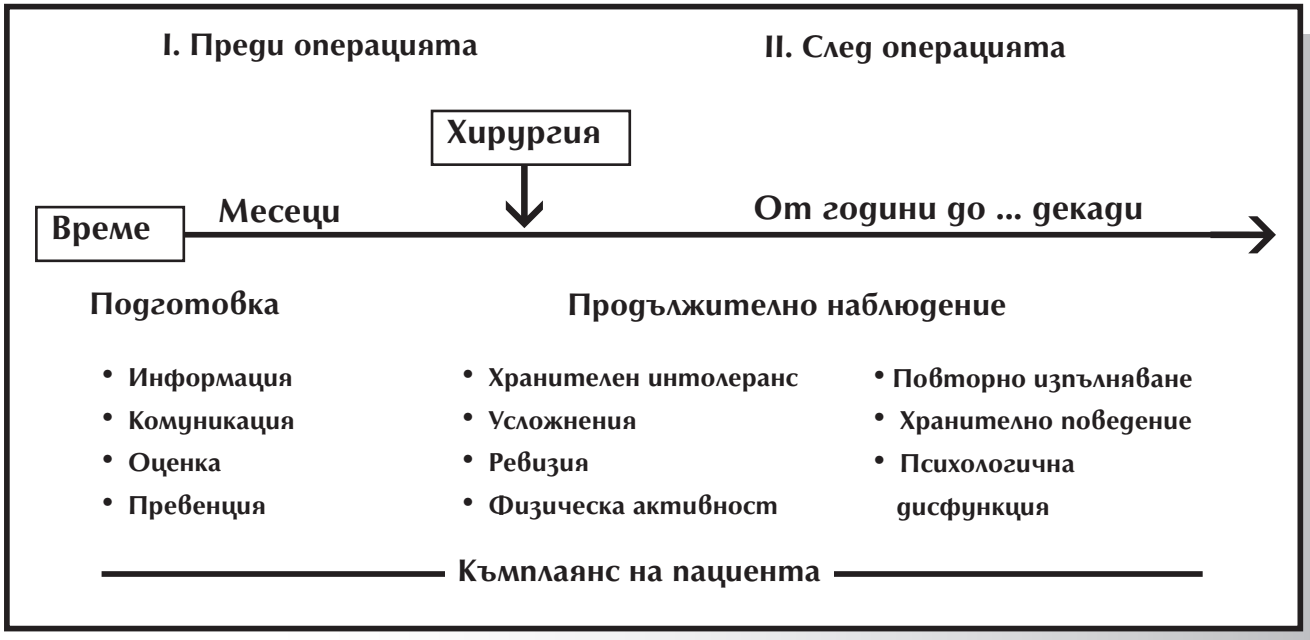
Още през 1991 г. на конференция на Националния институт по здравеопазване (NIH) в САЩ са утвърдени първите индикации за бариатрична хирургия, базирани на индекса на телесна маса (ИТМ) (3–5). През 2007 г. е проведена първата среща на високо равнище, касаеща въпроса „Диабет – хирургия“, която разглежда наличните клинични данни и препоръчва по-широко проучване на механизмите, както и провеждане на рандомизирани клинични изпитвания, определящи ролята на гастроинтестиналната хирургия в лечението на диабета и затлъстяването (6). През следващите години понятието „метаболитна хирургия“ вече е широко разпространено в академичните среди, а най-големите световни бариатрични хирургични организации включват и думата „метаболитна“ в имената си (1, 7, 8). Осъзнаването на необходимостта от информираност на здравните специалисти за ползите и ограниченията на метаболитната хирургия, води допровеждане на втората среща на високо ниво „Диабет-хирургия“ (Diabetes Surgery Summit II [DSS-II]), в която се включват 53 национални дружества, както и водещи международни диабетни организации: Международната диабетна федерация (IDF), Европейската асоциация за изучаване на диабета (EASD), Американската асоциация на клиничните ендокринолози (AACE), Американската диабетна асоциация (ADA), както и диабетните организации на редица други държави. Основната цел на тази консенсусна конференция е преразглеждане на наличните доказателства с цел разработване на глобални препоръки, които да интегрират медикаментозното и хирургично лечение в алгоритъм за рационално лечение на тип 2 захарен диабет (Т2ЗД) (9, 10).

През последните години в световен мащаб броят на бариатричните операции се увеличава (10, 11). Шестият доклад на глобалния регистър, изготвен от Международната федерация по хирургия на затлъстяването и метаболитните заболявания (IFSO), съобщава за 507 298 операции за 2021 г., проведени в 50 държави. Това е по-малък брой, в сравнение с 2019 г., което се свързва с ефектите на промени в законите за поверителност в някои държави и на Covid-19 пандемията върху елективните операции. За сравнение през 2014 г. този брой е 100 092, проведени в едва 18 държави. Съобщеният брой операции в този регистър за България е 170, в сравнение със 73 операции за 2019 г., проведени в 2 клинични центъра (11-13).

Бариатричната хирургия се осъществява от високо-квалифицирани, с достатъчен опит в тази сфера хирурзи, но не подлежи на съмнение, че реализирането ѝ може да е само във високо специализирани центрове, където грижата за пациента се реализира от мултидисциплинарен екип. Добрите резултати и прогноза в лечението на затлъстяването зависят в голяма степен от предоперативната подготовка и следоперативната грижа, които се провеждат от компетентни и подготвени интернисти, ендокринолози, диетолози, анестезиолози, кинезитерапевти, психолози, а също при необходимост – от кардиолози, пулмолози, гастроентеролози и други. Не случайно мотото на Международната Федерация по Хирургия на Затлъстяването (IFSO) е „Един за всички, всички за един“ – тъй като лечението започва много преди разреза на скалпела и не приключва с извеждането на пациента от операционната, а в повечето случаи продължава много години след това *(Фиг. 1)* (14, 15).

Настоящият обзор обръща внимание на някои важни аспекти в предоперативната грижа за бариатричните пациенти, като основният акцент е върху ендокринните насоки от нея. Ефективната предбариатрична подготовка е гаранция за по-успешни пост-бариатрични резултати. Основните аспекти на предоперативен, интраоперативен и постбариатричен подход при пациентите са добре разписани от ръководствата на няколко международни организации: IFSO,

Фигура 1. Времева скала за медицинско наблюдение и лечение, независимо от вида на използваната бариатрична процедура. *(По European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care, 2019)* (15)



2016; Европейската Асоциация по Ендоскопска Хирургия (EAES, 2020), Дружеството за подобрено възстановяване след Хирургия (ERAS, 2021); Европейската Асоциация за изучаване на затлъстяването (EASO, 2017) и др. (5, 8, 10, 16–19).

I. **Селекцията на пациентите** е първа стъпка към метаболитната хирургия с внимателна оценка на показанията и противопоказанията.

Показания

Индикациите за хирургично лечение при високостепенно затлъстяване са очертани за първи път от Националния институт по здравеопазване на САЩ през 1991 г. и са ревизирани от Американското дружество по бариатрична хирургия през 2004 г. Понастоящем повечето международни асоциации, занимаващи се с проблема, както и Българското Дружество по Ендокринология (БДЕ) имат сходни индикации, с минимални различия, както по отношение на показанията, така също и в критериите за добър отговор към лечението (20). Така бариатричната хирургия е показана при пациенти на възраст над 18 години със следните характеристики:

1. ИТМ ≥40 kg/m^2; или

2. ИТМ ≥35 kg/m^2 и придружаващи заболявания, при които се очаква подобрение от хирургично-предизвиканото понижение на теглото; или 3. ИТМ≥30 kg/m^2 и Т2ЗД, при непостигнат адекватен гликемичен контрол въпреки оптималното медикаментозно лечение с орални или инжекционни средства (включително инсулин), може да се обсъжда като възможност метаболитната хирургия на базата на индивидуална преценка (5, 8, 9, 16, 19-21).

Най-често възприеманите придружаващи състояния, за които се очаква да се подобрят или да преминат в ремисия при наличието на ефективна и продължителна загуба на тегло са: сърдечно-съдови (артериална хипертония; атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване; застойна сърдечна недостатъчност; сърдечни аритмии); метаболитни (Т2ЗД; дислипидемии; неалкохолна стеатоза/стеатохепатит); белодробни (обструктивна сънна апнея) (22).

Противопоказания

Следните ситуации се възприемат от Интердисциплинарното Европейско ръководство по Метаболитна и Бариатрична хирургия, в което вземат участие водещи експерти от IFSO и EASO като контраиндикации за операция (10)

• Пациенти, които не са в състояние да участват в дългосрочно медицинско проследяване;

• Неоптимално контролирани психични за-

болявания, хранителни разстройства или разстройства на личността (освен ако не е препоръчана от психиатър с опит в областта на затлъстяването);

• Злоупотреба с алкохол и/или зависимост от наркотици;

• Тежки сърдечни заболявания с висок риск при анестезията;

• Тежка коагулопатия;

• Болести, застрашаващи живота в краткосрочен план;

• Пациенти, които не са в състояние да се грижат сами за себе си; нямат дългосрочна семейна подкрепа или социално положение, което може да гарантира подобни грижи;

• Специфични изключващи критерии при лечение на диабет са вторичен диабет; позитивни анти-GAD или анти-ICA или C-peptide на гладно < 1 ng/ml *или* неадекватно покачващ се в хода на тест със смесена храна (10)

Въпреки че в редица ръководства от близкото минало се посочва горна възрастова граница 60 години, то съвременните експерти считат, че бариатричната хирургия не трябва да бъде отричана единствено по възрастови причини. Изборът за такова лечение трябва да бъде направен индивидуално, като се осигурят доказателства, че ползата надвишава риска, а първичната цел е подобрение на здравето и качеството на живот. За сега няма налични данни коя е оптималната хирургична процедура при хората в напреднала възраст и преценката се прави индивидуално (5, 8, 10, 18, 20, 21, 23–25).

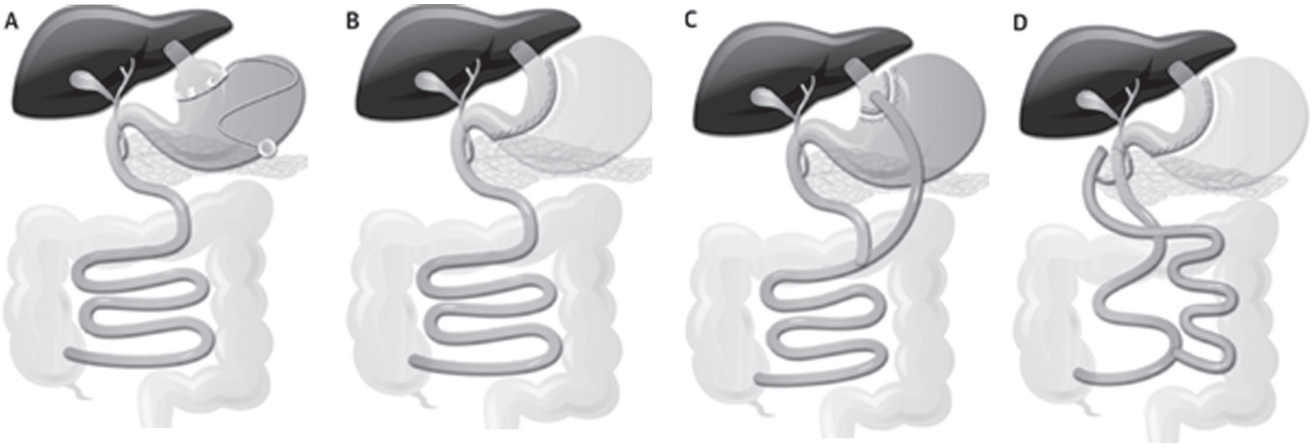
II. <u>Избор на бариатрична процедура</u>

Над 95% от извършваните в света операции са от следните 4 вида, представени схематично на *Фигура 2*: поставяне на регулируем стомашен пръстен (laparoscopic adjustable gastric banding – LAGB); вертикална ръкавна гастректомия (vertical sleeve gastrectomy – VSG); стомашен байпас с Y-бримка по Roux (Roux-en-Y gastric bypass - RYGB) и билиопанкантичен байпас със или без дуоденало шънтиране (biliopancreatic diversion with duodenal switch – BPDDS).

Стомашният байпас е златен стандарт в бариатричната хирургия, като най-често осъществяваната операция до преди 10 години е била по Roux. Нова модификация на стомашния байпас е мини гастралния байпас (MGB - байпас с анастомоза на стомаха към червата) и неговият вариант One-Anastomosis Gastric Bypass (OAGB). Въведен е от Rutledge в САЩ през 1997 г., а през 2015 г. се превръща в третата най-разпространена бариатрична операция в международен план *(Фиг. 3)* (7, 19, 22, 24, 28) Шестият доклад на IFSO (2021) посочва, че над 99% от тези операции са лапароскопски (29). Преди 25 години този факт не би могъл да се прогнозира, тъй като тогава се е считало, че затлъстяването е рисково за лапароскопска хирургия. Днес Препоръките на Европейската Асоциация за Ендоскопска Хирургия – Clinical practice guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES, 2020) потвърждават лапароскопския метод като златен стандарт в бариатричната хирургия (17, 29, 30).

Доскоро бариатричните операции се разделяха на три основни типа – рестриктивни, малабсорбционни и комбинирани в зависимост от

Фигура 2. Анатомична схема на най-често използваните бариатрични процедури по Piche: A) LAGB; B) VSG; C) RYGB; D) BPDDS (23, 26, 27).

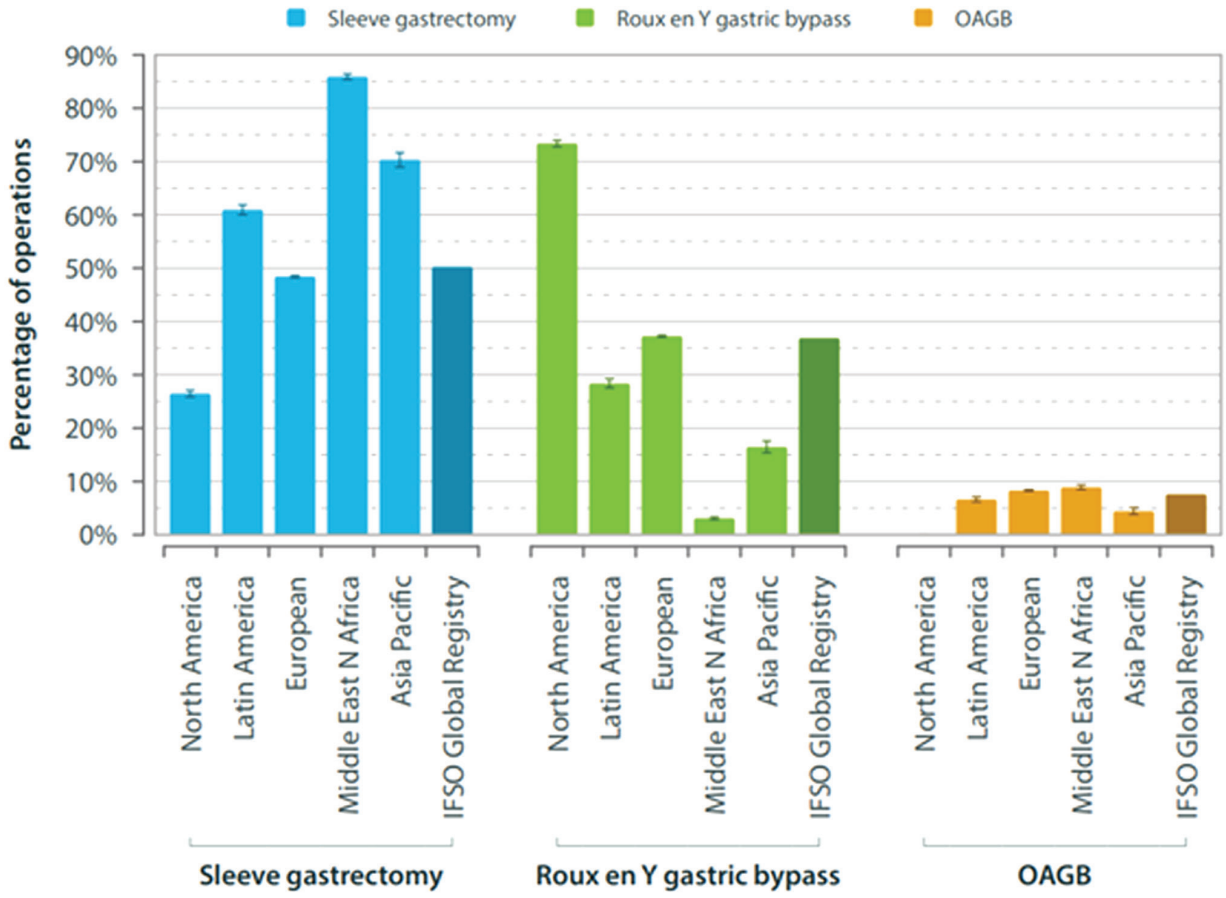


основния механизъм, водещ до редукция на тегло. В основата на ефекта от рестриктивните оперативни интервенции лежи намаляване на обема на стомаха и всъщност те представляват рязък преход към свръх-нискокалорийна диета, поради факта, че малкият стомашен остатък води до по-ранно усещане за настъпване на ситост и поява на дискомфорт при по-голям хранителен прием. В основата на малабсорбтивните и комбинирани операции стои шунтирането на определени части на тънкото черво от хранителния поток, което води до значително нарушение на абсорбцията на микро- и макронутриенти, а от там – намаляване на телесната маса, но и значителни дефицитина незаменими за организма вещества. Поради тази причина класическите малабсорбтивни операции, като йеюноилеален байпас и билиопанкреатичен байпас се използват сравнително рядко.

Днес вече е доказано, че метаболитната хирургия постига ефектите си и посредством сложни невро-хуморални и хормонални механизми. Доказателство за тях е фактът, че нормализирането на кръвната глюкоза и на други метаболитни отклонения се постига още през първите седмици след операцията, т.е. много по-рано от намалението на телесната маса (30).

Най-често прилаганите процедури варират в различните държави, подбрани според индивидуализирани терапевтични цели (загуба на тегло и/или повлияване на специфични усложнения на затлъстяването); опита на центъра (квалифицирани хирурзи, специалисти по затлъстяване, институция); предпочитания на пациента и персонализирана стратификация на риска (8, 10, 18).

Фигура 3. Разпределение по вид на процедурите за 2016-2020 г. в отделните региони *(по IFSO Global Registry 2021)* (29)



III. Предоперативна оценка и контрол

Таблица 1 сумира основните насоки на предоперативна оценка на пациентите-кандидати за метаболитна хирургия. Нито една сфера от

изброените в Таблица 1 диагностични и терапевтични предоперативни процедури не трябва да бъде пренебрегната и неглижирана, но в настоящия обзор ще бъде обърнато внимание на някои от аспектите на тази подготовка.

1. Предоперативна консултация и лечение от диетолог

Мета-анализ на три рандомизирани контролирани проучвания показа, че има непоследователни данни в подкрепа или опровергаване на предоперативната промяна в храненето (16). Вероятна причина може да бъде голямата хетерогенност във вида и продължителността на прилаганите хранителни режими. В едно проучване на Di Lorenzo и сътр. (2020) се установява, че постоперативната загуба на телесно тегло е значително по-голяма при пациентите получили екстензивна предоперативна консултация за режима на хранене (SMD 0,4, 95% CI 0,03-0,78) (17). Същевременно голямо, многоцентрово ретроспективно обсервационно проучване при 106 577 пациенти, подложени на бариатрична хирургия, установи, че ~6% от тях са имали хранителни дефицити предоперативно, рефлектиращо в повишен риск от смърт, сериозна заболеваемост, 30-дневен процент нарехоспитализация или психични разстройства след операцията (10, 31, 32). Някои автори считат, че стратегиите за предоперативно повлияване на теглото не постигат желаните цели вероятно поради липса на целенасочени и последователни опити (33). Въпреки това както в Актуализираните насоки за клиничната практика на Европейската асоциация по ендоскопска хирургия (EAES, 2020), одобрени от IFSO EC и EASO, така и в последната позиция на Американското Дружество по Метаболитна и Бариатрична Хирургия (ASMBS) се посочва, че диетологичните консултации от сертифициран диетолог са силно препоръчителни при предстояща бариатрична операция. Счита се, че те са безопасни, изискват минимални средства, помагат да се създаде връзка с бариатричния екип и да се подготви пациента за необходимите промени в начина на живот след операцията. Консултациите следва да включват информация за динамиката на телесното тегло, оценка на хранителните и двигателни навици, на телесния състав, на метаболитната скорост в покой и на микронутриентите (16). Parrott J и сътр. (2017), посочват, че кандидатите за метаболитни процедури имат най-малко един дефицит на микронутриенти (34).

Предоперативната оценка често се ограничава с изследване единствено на желязото и феритина, но редица пациенти имат необходимост от допълнителни тестове, вкл. на фолати, тиамин, витамин B12 (особено при продължителен прием на метформин и/или инхибитори на протонната помпа), калций, витамини A, E, D, K при необходимост. Идентифицирането и заместването им преоперативно ще подпомогне постбариатричното възстановяване и поддържане на нивата им. Трябва да се отбележи, че дооперативното заместване с на витамини Д трябва да започне няколко месеца преди операцията, а приложението на мултивитаминен комплекс с витамин B1 – най-малко един месец преди нея (16, 19, 34).

2. Предоперативна редукция на тегло?

Въпросът трябва ли предоперативно пациентът да постигне редукция на тегло понастоящем е под дебати. Метаанализ на Livhits M (2012), посочва, че факторите, положително свързани със загубата на тегло след операция, включват задължително предоперативно отслабване, докато отрицателно свързани са предоперативният ИТМ и разстройства на личността (35). Два скорошни мета-анализа не успяха да докажат предимствата на диетата върху постоперативните заболеваемост и телесна редукция (2, 36). Американското Дружество по Метаболитна и Бариатрична Хирургия (2021), на базата на съществуващите понастоящем данни посочва, че „тъй като предоперативното отслабване не е силно свързано със следоперативната телесна редукция и с дългосрочните резултати, то невъзможността за предоперативно намаление на теглото не трябва да изключва бариатричната хирургия“ (29).

Ефектът от предоперативната загуба на тегло при пациенти със затлъстяване и тип 2 захарен диабет не е специално разгледан в нито едно рандомизирано клинично или голямо ретроспективно проучване (19).

Същевременно мета-анализ на Roman M. и сътр. (2019) съобщава за статистически значимо (27%) по-голямо намаление на теглото при пациенти, подложени на предоперативна загуба на тегло (37). Резултатите от този анализ, както и съобщенията от редица обсервационни проучвания са основание в Ръководството на ERAS - Enhanced Recovery After Surgery Society (2021) да сепрепоръча предоперативно отслабване посредством ниско-калорийни или много ниско-калорийни диети (ниво на доказателственост – „умерено“; клас на препоръка – „висок“) (19).

Множество бариатрични центрове използват приложението на ниско-енергийни диети

Таблица 1.

Предоперативна оценка на бариатричните пациенти.
Адаптирано по AACE/ASMBS (2013); EASO/ AACE (2020); EASO (2017); EAES (2020); ERAS (2021).

Пълна анамнеза и физикален статус	Вкл. причини за затлъстяване; съпътстващи усложнения; предходни опити за отслабване, способност за придържане към диета и двигателна активност; придружаващи заболявания и състояния, отнасящи се към оперативния риск
Рутинни лабораторни изследвания	Вкл. кръвна захар; гликиран хемоглобин; липиден панел; бъбречна, чернодробна функция; албумин; коагулация и кръвна група; урина
Витамини и електролити	Изследване на желязо, феритин, калций, нива на витамин В 12, фолиева киселина и 25OHD3 (по преценка хомоцистеин, метилмалонова киселина, витамини А и Е); разширен пакет при предстоящи малабсорбтивни процедури
Кардио-пулмонална оценка; оценка на риска от дълбока венозна тромбоза	Скрининг за сънна апнея; ЕКГ; ЕхоКГ; рентгенография на бял дроб и консултации със специалисти
Гастроентерологична оценка	Абдоминална ехография (холелитиаза); по преценка – скрининг/ерадикация за H. Pylori и фиброгастроскопия*
Психологична оценка	Оценка на поведението; психични заболявания
Информация за зависимости	Алкохол; наркотици; спиране на тютюнопушене
Скрининг за малигнитети	От общопрактикуващ лекар
Ендокринна оценка	Скрининг за диабет/предиабет: HbA_{1c} /ОГТТ; TSH; изследване за хиперкортизолизъм, хипогонадизъм при мъже и дисфункция на гонадите при жени или други хормоналните тестове - само при клинично подозрение
Оптимизиране на гликемичния контрол	От диабетолог/ендокринолог
Оценка на хранене и хранително поведение	От диетолог; преоперативна редукция на тегло?
Информирано съгласие; финансова информация; информация относно семейна подкрепа	Задължителни
Консултация относно бременност	Предоставяне на пълна информация относно планиране, възможности и срокове

25OHD3 (25 хидрокси вит. Д); ЕКГ (електрокардиография); ЕхоКГ (ехокардиография); HbA_{1c} (гликиран хемоглобин); ОГТТ (орален глюкозо-толерансен тест); ТСХ (тирео-стимулиращ хормон)

(*Повечето ръководства не препоръчват рутинна ерадикация на H. pylori преди бариатрична хирургия, но разглеждат езофагогастроскопията като рутинен диагностичен тест) (16, 17, 28, 29).

(НЕД: 900–1200 kcal/d) или много ниско-енергийни диети (МНЕД: <800 kcal/d), най-често 2 до 12 седмици преди операцията. Оптималният състав на предоперативния нискокалоричен режим не е уточнен и съществува разнообразие от диетични протоколи и продължителност на приложението им (22, 33, 34).

Според редица експерти от една страна този подход спомага за пребариатрично изграждане на здравословен хранителен и двигателен стереотип, което може да е от полза след хирургията. От друга страна е установено, че намаляването на обема на черния дроб, на висцералното депо и обиколката на шията може да улесни техническите хирургични и анестезиологични аспекти; може да намали периоперативните усложнения и продължителността на хоспитализацията, а в редица случаи – да увеличи постоперативната телесна редукция. Други експерти не приемат изброените ползи за категорично доказани, като считат, че са необходими допълнителни наблюдения за уточняване ролята на предоперативното отслабване. Не подлежи на съмнение, обаче чемодификацията на поведението, обучението за придържане към здравословни хранителни и двигателни навици за определен период преди операцията е реалистичен и разумен подход, който би донесъл полза след нея (33).

3. Ендокринна оценка

Европейското Дружество по Ендокринология в своето ръководство – Clinical Practice Guideline: Endocrine work-up in obesity през 2020 г. подчертава двупосочната връзка между затлъстяването и ендокринната система, а също, че затлъстяването може да бъде и причина, и следствие на хормоналните промени. Ето защо се препоръчва да се изследва функцията на щитовидната жлеза при всички пациенти със затлъстяване, като се има предвид голямото разпространение на хипотиреоидизма при затлъстяване. Известно е, че съществува корелация между нивата на тиреостимулиращия хормон (ТСХ), но не и на свободния Т4 и ИТМ, дори при хора, които са клинично еутиреоидни. Наличието на изявен хипотиреоидизъм трябва да бъде компенсирано предоперативно.

За търсене на хиперкортизолизъм, хипогонадизъм при мъже и дисфункция на гонадите при жени, както и за други ендокринни болести, хормоналните изследвания се препоръчват само при клинично подозрение след внимателна оценка (28, 38). Насоченото търсене на ендокринопатиие важна стъпка в предоперативния период, защото ако са налице и не са контролирани метаболитната хирургия няма да даде желания ефект.

Използването на контрацептиви или хормонално-заместителна терапия значимо увеличава риска от венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) постоперативно, като затлъстяването и напредването на възрастта се явяват съществен утежняващ фактор. AACE и ASMBS препоръчват предоперативно спиране на лекарствата, съдържащи естрогени в т. ч. орални контрацептиви за най-малко един цикъл и хормонално-заместителна терапия за над 3 седмици, тъй като те могат да повишат риска от ВТЕ. Все още няма достатъчно доказателства, за да се препоръча подходящото време за подновяване на тази терапия след операцията (AACE, ASMBS). Няма достатъчно данни, които да оправдаят оценката на костната минерална плътност с двойно-енергийна рентгенова абсорбциометрия или с маркери за костен обмен преди процедурата, като тези изследвания трябва да се съобразяват с ръководствата на международните асоциации по остеопороза (21, 32).

4. Предоперативен контрол на хората с тип 2 захарен диабет

Пациентите, на които предстои оперативна интервенция трябва да имат преоперативно изследване на гликиран хемоглобин и кръвна захар на гладно като скрининг за предиабет/диабет. 20%–40% от пациентите, които преживяват метаболитна хирургия имат захарен диабет тип 2 (16). Известно е, че лошият предоперативен гликемичен контрол може да доведе до повишен риск от периоперативни усложнения, а някои изследвания посочват, че оптималният контрол на глюкозата преди операцията може да повиши шансовете за ремисия на диабета след нея. Подходът при наличен диабет има известни различия в препоръките на различните международни организации. През 2020 г. Американската асоциация на клиничните ендокринолози, съвместно с Американското дружество за метаболитна и бариатрична хирургия и Американското дружество на анестезиолозите (ASA) публикува ръководство за периоперативен, нехирургичен подход при бариатричните пациенти. В него се посочва, че разумни цели за предоперативен гликемичен контрол са стойности на HbA_{1C} от 6,5% до 7,0% и нива на кръвната захар от 4,4 до 10mmol/l, които може да бъдат свързани с по-кратък болничен престой и по-добри резултати от лечението. По-либерални цели, като HbA_{1C} от 7% до 8%, се препоръчват при пациенти с напреднали микросъдови или макросъдови усложнения, коморбидни състояния или дългогодишен диабет. При пациенти с HbA_{1C} над 8% (неконтролиран диабет), клиничната индивидуална преценка определя времето до извършването на бариатрич-

ната процедура (8, 23, 26). ASMBS през 2021 г. потвърждава периоперативните указания на AACE, но не подкрепя отлагането или отмяната на бариатрична хирургия до постигане на конкретна цел за HbA_{1C}. Експертите посочват, че при пациенти с повишен HbA_{1C}, избягването на перипоративна и особено постоперативна хипергликемия може да подобри резултатите (16, 39).

Съобразно Шестия доклад на глобалния регистър, изготвен от IFSO 22-30% от пациентите, на които предстои метаболитна хирургия приемат антидиабетни медикаменти (с вариации 7,4–63,2% между отделните държави) (29). При пациенти, лекувани с нискокалорийна диета преди операцията, трябва да се обсъжда прекратяване на сулфонилурейния препарат и/ или другите инсулинови секретагози за избягване на риска от хипогликемия. В доминиращияброй случаи нуждите от базален инсулин се понижават до 50% и се налага намаление или преустановяване на бързодействащия инсулин при стриктно мониториране на гликемията. Инхибиторите на натриево-глюкозния ко-транспортер 2 трябва да бъдат спрени, докато пациентът е на много ниско-енергийна диета поради риск от диабетна кетоацидоза. Глитазоните, глинидите и дипептидил-пептидаза-4 инхибиторите (DDP4i) трябва да се преустановят 24 часа преди операцията; дозата на базалния инсулин да се намали до 0,3 U/kg телесно тегло, а метформинът да се спре в деня на операцията (8, 40).

5. Някои допълнителни неендокринни предоперативни оптимизации

„Прехабилитация“

Концепцията за *„прехабилитацията“* или предварителната рехабилитация е въведена през 40-те години на миналия век, първоначално включваща мерки за подобряване на двигателната активност преди големи коремни или ортопедични операции. Днес в това понятие се включват множество предоперативни мерки за промяна в начина на живот като двигателни и хранителни програми, редукция на стреса, спиране на тютюнопушенето и алкохолната злоупотреба и др. (41). Все още няма категорично становище за обем и вид на процедурите, включени в предварителната рехабилитация, както и за тяхната продължителност, която варира в отделните проучвания от 2 до 12 седмици (19). Съществуват съобщения, че пациентите подложени на „прехабилитация“ преди големи елективни операции са имали 20-40 % подобрена преживяемост и качество на живот, а също понижени постоперативни усложнения (42).

Въпреки че прехабилитацията е обещаващ подход за подобряване на общия физически и респираторен капацитет, все още липсват достатъчно данни за резултатите ѝ при бариатрична хирургия.

Преустановяване на тютюнопушене и алкохолен прием

Спирането на тютюнопушенето най-малко 4–8 седмици преди небариатрични операции е доказано, че намалява постоперативните усложнения, специално зарастване на раните, сърдечно-съдови и белодробни проблеми. В бариатрията тютюнопушенето се свързва с повишен риск от инфекциозни и респираторни усложнения, образуване на стриктури и маргинални язви. За последните допринася фактът, че никотинът потенцира секрецията на солнакиселина и пепсин, увеличава рефлукса на жлъчни соли, повишава риска от инфекция с H. pylori и намалява синтеза на простагландин, на лигавичния кръвен поток и стомашната слуз (6, 43). Усложнения, свързани с излагане на тютюнопушене, могат да се появят средно около 14 месеца след операцията (21). Понастоящем липсват рандомизирани клинични проучвания, адресирани към спиране на тютюнопушенето преди бариатрична хирургия. Скорошен систематичен преглед на 28 нерандомизирани проучвания съобщава за намаляване на постоперативната болестност. Оптималното време за спиране остава неизвестен, но 4 седмици преди операцията, включително използването на никотинова заместителна терапия се счита за положителен подход (6).

Високата хронична алкохолна консумация също може да увеличи риска от следоперативни усложнения – главно инфекциозни и свързани със заздравяване на раните. Положителният ефект от предоперативно спиране на алкохола е доказан в три рандомизирани контролирани проучвания при пациенти, преживяли колоректална или ортопедична операция. Препоръките на ERAS за пациентите с алкохолна зависимост е да имат 1-2 години документиран период на въздържание от алкохол. Въпреки съществуващите препоръки, постигане на трайно прекратяване и на двете зависимости е трудно, особено в дългосрочен план и развитие на „синдром на отнемането“ е много вероятен (19).

Профилактика на подагрозен пристъп

Хиперурикемията е по-честа при хора със затлъстяване, като след операция рискът от подагрозен пристъп се увеличава. Romero-Talam H. и сътр. (44) съобщават за 33,3% повишена честота на подагрозни атаки в рамките на 6 месеца след стомашен байпас. Механизмът на подагроз-

ните атаки в постоперативния период не е напълно ясен, като се спряга участието на стреса от операцията, последващото катаболно състояние, дехидратацията. След съществена загуба на тегло, серумните нива на пикочната киселина намаляват и се стабилизират, водещо до понижен риск от подагрозни пристъпи. Данните за увеличена честота на пристъпите постоперативно оправдава стартиране на профилактиката им още преди операцията при анамнеза за хиперурикемия и подагра (16, 44).

Освен всичко гореизброено, пациентът трябва да бъде добре информиран за предстоящата процедура и постоперативни действия и да получи отговор на всичките си въпроси. От друга страна лекуващият екип трябва да се увери, че пациентът е мотивиран за промяна, че добре е осмислил нужния режим след операцията, че ще спазва стриктно постбариатричните визити и че ще може да си осигури необходимата храна и витамини. Ако тези условия не бъдат спазени, тогава работата на хирурга може да бъде компрометирана.

References

1. **Faria GR.** A brief history of bariatric surgery. *Porto Biomed J 2017;* 2(3): 90–92.

2. **Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, Schauer PR, Alberti KG, Zimmet PZ, et al.** Metabolic Surgery in the Treatment Algorithm for Type 2 Diabetes: A Joint Statement by International Diabetes Organizations. *Diabetes Care 2016;* 39(6): 861–877.

3. **Thorell A, MacCormick AD, Awad S, Reynolds N, Roulin D, Demartines N, et al.** Guidelines for Perioperative Care in Bariatric Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations. *World J Surg 2016;* 40(9): 2065–2083.

4. **Thorell A, Hagström-Toft E.** Treatment of Diabetes Prior to and after Bariatric Surgery. *J Diabetes Sci Technol 2012;* 6(5): 1226–1232.

5. **Mechanick JI, Apovian C, Brethauer S, Garvey WT, Joffe AM, Kim J, et al.** Clinical Practice Guidelines For The Perioperative Nutrition, Metabolic, and Nonsurgical Support of Patients Undergoing Bariatric Procedures – 2019 Update: Cosponsored By American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology, The Obesity Society, American Society For Metabolic & Bariatric Surgery, Obesity Medicine Association, and American Society of Anesthesiologists. *Endocr Pract 2019;* 25: 1–75.

6. **Chow A, Neville A, Kolozsvari N.** Smoking in bariatric surgery: a systematic review. *Surg Endosc 2021;* 35(6): 3047–3066.

7. **Thorell A, MacCormick AD, Awad S, Reynolds N, Roulin D, Demartines N, et al.** Guidelines for Perioperative Care in Bariatric Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations. *World J Surg 2017; 30*(10): 1099.

8. **Mechanick JI, Youdim Adrienne, Jones DB, Garvey WT, Hurley DL, McMahon MM, et al.** Clinical Practice Guidelines For The Perioperative Nutritional, Metabolic, And Nonsurgical Support Of The Bariatric Surgery Patient2013 Update: Cosponsored By American Association Of Clinical Endocrinologists, *The Obesity Society, And American Society For Metabolic & Bariatric Surgery. Endocr Pract 2013;* 19(2): 337–372.

9**. American Diabetes Association Professional Practice Committee.** Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care 2022; 45(Supplement_1):* S113–S124.

10. **Fried M, Yumuk V, Oppert JM, Scopinaro N, Torres A, Weiner R, et al** On behalf of International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders—European Chapter (IFSO-EC) and European Association for the Study of Obesity (EASO) - Interdisciplinary European Guidelines on Metabolic and Bariatric Surgery. *Obes Surg 2014;* 24(1): 42–55.

11. **Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, Ramos A, Shikora S, Kow L.** Bariatric Surgery Survey 2018: Similarities and Disparities Among the 5 IFSO Chapters. *Obes Surg 2021;* 31(5): 1937–1948.

12. **Cummings DE, Rubino F.** Metabolic surgery for the treatment of type 2 diabetes in obese individuals. *Diabetologia 2018;* 61(2): 257–264.

13. **Akpinar EO, Marang- van de Mheen PJ, Nienhuijs SW, Greve JWM, Liem RSL.** National Bariatric Surgery Registries: an International Comparison. *Obes Surg 2021;* 31(7): 3031–3039.

14. **Busetto L, Dicker D, Azran C, Batterham RL, Farpour-Lambert N, Fried M, et al.** Practical Recommendations of the Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity for the Post-Bariatric Surgery Medical Management. *Obes Facts 2017;* 10(6): 597–632.

15. **Durrer Schutz D, Busetto L, Dicker D, Farpour-Lambert N, Pryke R, Toplak H, et al.** European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care. *Obes Facts 2019;* 12(1): 40–66.

16. **Carter J, Chang J, Birriel TJ, Moustarah F, Sogg S, Goodpaster K, et al.** ASMBS position statement on preoperative patient optimization before metabolic and bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis 2021;* 17(12): 1956–1976.

17. **Di Lorenzo N, Antoniou SA, Batterham RL, Busetto L, Godoroja D, Iossa A, et al.** Clinical practice guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) on bariatric surgery: update 2020 endorsed by IFSO-EC, EASO and ESPCOP. *Surg Endosc 2020;* 34(6): 2332–2358.

18. **Frühbeck G, Busetto L, Dicker D, Yumuk V, Goossens GH, Hebebrand J, et al.** The ABCD of Obesity: An EASO Position Statement on a Diagnostic Term with Clinical and Scientific Implications. *Obes Facts 2019;* 12(2): 131–136.

19. **Stenberg E, dos Reis Falcão LF, O'Kane M, Liem R, Pournaras DJ, Salminen P, et al.** Guidelines for Perioperative Care in Bariatric Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations: A 2021 Update. *World J Surg 2022;* 46(4): 729–751.

20. **Bulgarian Society of Endocrinology.** Recommendations for good clinical practice in obesity. 2019 (In Bulgarian) [Българско Дружество по Ендокринология. *Препоръки за добра клинична практика при затлъстяване. 2019*];

21. **Garneau P, Glazer S, Jackson T, Sampath S, Reed K, Christou N, et al.** Guidelines for Canadian bariatric surgical and medical centres: a statement from the Canadian Association of Bariatric Physicians and Surgeons. *CJS 2022; 65(2):* E170–E177.

22. **Wolfe BM, Kvach E, Eckel RH.** Treatment of Obesity: Weight Loss and Bariatric Surgery. *Circ Res 2016;*118(11): 1844–1855.

23. **Mechanick JI, Hurley DL, Garvey WT.** Adiposity-Based Chronic Disease as a new Diagnostic Term: The American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Position Statement. *Endocr Pract 2017;* 23(3): 372–378.

24. **De Luca M, Angrisani L, Himpens J, Busetto L, Scopinaro N, Weiner R, et al.** Indications for Surgery for Obesity and Weight-Related Diseases: Position Statements from the International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO). *Obes surg 2016;* 26(8): 1659–1696.

25. **Vallois A, Menahem B, Alves A.** Is Laparoscopic Bariatric Surgery Safe and Effective in Patients over 60 Years of Age?" an Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Obes surg 2020;* 30(12): 5059–5070.

26. **Garvey WT, Mechanick JI.** Proposal for a Scientifically Correct and Medically Actionable Disease Classification System (ICD) for Obesity. *Obesity 2020;* 28(3): 484–492.

27. **Holderbaum M, Casagrande DS, Sussenbach S, Buss C.** Effects of very low calorie diets on liver size and weight loss in the preoperative period of bariatric surgery: a systematic review. *Surg Obes Relat Dis 2018;* 14(2): 237–244.

28. **Pasquali R, Casanueva F, Haluzik M, van Hulsteijn L, Ledoux S, Monteiro MP, et al.** European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline: Endocrine work-up in obesity. *Eur J Endocrinol 2020;*182(1): G1–G32.

29. **Brown W, Kow L, Shikora S, Liem R, Welbourn R, Dixon J, et al.** 6th IFSO Global Registry Report, 2021. available at https://www.ifso.com/pdf/ifso-6th-registry-report-2021.pdf.

30. **Edholm D, Kullberg J, Haenni A, Anders Karlsson F, Ahlström A, Hedberg J, et al.** Preoperative 4-Week Low-Calorie Diet Reduces Liver Volume and Intrahepatic Fat, and Facilitates Laparoscopic Gastric Bypass in Morbidly Obese. *Obes Surg 2011;* 21(3): 345–350.

31. **Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al.** Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab 2011;* 96(7): 1911–1930.

32. **Bray GA, Heisel WE, Afshin A Jensen MD, Dietz WH, Long M, et al.** The Science of Obesity Management: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrine Reviews 2018;* 39(2): 79–132.

33. **Tewksbury C, Williams NN, Dumon KR, Sarwer DB.** Preoperative Medical Weight Management in Bariatric Surgery: a Review and Reconsideration. *Obes Surg 2017;* 27(1): 208–214.

34. **Parrott J, Frank L, Rabena R, Craggs-Dino L, Isom KA, Greiman L.** American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Integrated Health Nutritional Guidelines for the Surgical Weight Loss Patient 2016 Update: Micronutrients. *Surg Obes Relat Dis 2017;* 13(5): 727–741.

35. **Livhits M, Mercado C, Yermilov I, Parikh JA, Dutson E, Mehran A, et al.** Preoperative Predictors of Weight Loss Following Bariatric Surgery: Systematic Review. *Obes Surg 2012;* 22(1): 70–89.

36. **Sahin TT, Kutluturk K.** Preoperative evaluation of the morbidly obese patients for bariatric surgery. *Ann Laparosc Endosc Surg 2021;* 6:49–49.

37. **Roman M, Monaghan A, Serraino GF, Miller D, Pathak S, Lai F, et al.** Meta-analysis of the influence of lifestyle changes for preoperative weight loss on surgical outcomes. *Brit J Surg 2019;* 106(3): 181–189.

38. **Quidley AM, Bland CM, Bookstaver PB, Kuper K.** Perioperative management of bariatric surgery patients. *Am J Health Syst Pharm 2014;* 71(15): 1253–1264.

39. **O'Brien PE, Hindle A, Brennan L, Skinner S, Burton P, Smith A, et al.** Long-Term Outcomes After Bariatric Surgery: a Systematic Review and Meta-analysis of Weight Loss at 10 or More Years for All Bariatric Procedures and a Single-Centre Review of 20-Year Outcomes After Adjustable Gastric Banding. *Obes Surg 2019;* 29(1): 3–14.

40. **Mancini MC.** Bariatric surgery – An update for the endocrinologist. *Arq Bras Endocrinol Metab 2014;* 58(9): 875–888.

41. **Wynter-Blyth V, Moorthy K.** Prehabilitation: preparing patients for surgery. *BMJ 2017;* j3702.

42. **Lundberg M, Archer KR, Larsson C, Rydwik E.** Prehabilitation: The Emperor's New Clothes or a New Arena for Physical Therapists? *Phys Ther 2019;* 99(2): 127–130.

43. **Endoh K, Leung FW.** Effects of smoking and nicotine on the gastric mucosa: A review of clinical and experimental evidence. *Gastroenterology 1994;* 107(3): 864–878.

44. **Romero-Talamás H, Daigle CR, Aminian A, Corcelles R, Brethauer SA, Schauer PR.** The effect of bariatric surgery on gout: a comparative study. *Surg Obes Relat Dis 2014;* 10(6): 1161–1165.

Address for correspondence:

Доц. Живка Бонева, д.м.,
Медицински Институт – МВР
Клиника по Ендокринология;
Бул. „Скобелев" 79, София, 1006;
e-mail: zhbonevaa@abv.bg

Assoc. prof. Zhivka Boneva, MD, PhD
Medical Institute - Ministry of the Interior
Clinic of Endocrinology
79 Skobelev Blvd, Sofia – 1006;
e-mail: zhbonevaa@abv.bg

Ролята на ендокринолога в бариатричния екип – следоперативен контрол и грижа

Бонева, Живка А.[1], Асьов, Явор С.[2], Ганева, Илиана Г.[1]
[1] Клиника по Ендокринология – Медицински Институт, МВР, София;
[2] Клиника по Ендокринология, УМБАЛ „Александровска“

Постъпване: 19. 09. 2022 /*Приемане:* 20. 09. 2022

The Role of the Endocrinologist in the Bariatric Team – Postoperative Control and Care

Boneva, Zhivka A.[1], Assyov, Yavor S.[2], Ganeva, Iliana G.
[1] Department of Endocrinology, Medical Institute of the Ministry of Interior;
[2] Clinic of Endocrinology, University Hospital „Alexandrovska“, Medical University, Sofia

Submitted: 19. 09. 2022 /*Accepted:* 20. 09. 2022

Резюме

Бариатричната хирургия може да постигне значима загуба на телесно тегло, което повлиява в голяма степен всички органи и системи в организма. От една страна настъпват положителни ефекти, свързани с анатомичните промени на тялото, намаление на апетита, промени в чревната микрофлора, чревните и редица други хормони в организма, резултиращо в подобрение на инсулиновата резистентност и гликемичния контрол, чернодробната стеатоза, гонадната ос, сърдечно-съдовия риск, белодробната функция и много други. Същевременно могат да настъпят и редица неблагоприятни промени в организма като дефицит на микро- и макронутриенти, постбариатрична хипогликемия, влошаване на костното здраве. Те трябва да бъдат очаквани и профилактирани, навреме разпознати и адекватно лекувани. Изявата на тези странични ефекти зависи от вида на приложената процедура и уменията на хирурга, но също от адекватността на предоперативната подготовка на пациента, от придружаващите му заболявания и способността на бариатричния екип да ги управлява правилно.

Целта на настоящия обзор е да обърне внимание на някои положителни и отрицателни последици след бариатрична операция и специално на ендокринните аспекти от тях, както и на ролята на ендокринолога в мониторирането и овладяването им.

Abstract

Bariatric surgery can achieve significant weight loss that greatly affects all organs and systems in the body. On the one hand, there are positive effects associated with the anatomical changes of the body, a decrease in appetite, changes in the intestinal microflora, in the intestinal and a number of other hormones in the body, resulting in an improvement in insulin resistance and glycemic control; of hepatic steatosis; the gonadal axis; cardiovascular risk; lung function and many others. At the same time, a number of unfavorable changes in the body can occur, such as micro and macronutrient deficiency, post-bariatric hypoglycemia and deterioration of bone health. They must be expected and prevented, recognized in time and adequately treated. The appearance of these side effects depends not only on the type of procedure performed and the skill of the surgeon, but also on the adequacy of the patient's preoperative preparation, on his co-morbidities and the ability of the bariatric team to manage them properly.

The purpose of this review is to pay attention to some positive and negative consequences following bariatric surgery and especially to the endocrine aspects of them, as well as to the role of the endocrinologist in their monitoring and control.

Ключови думи:

бариатрична/метаболитна хирургия; затлъстяване; постоперативен контрол.

Key words:

bariatric/metabolic surgery; obesity; postoperative control

Въведение

Натрупаният вече значителен опит с бариатричните процедури позволи да има структурирани препоръки за подход при провеждането им от редица международни организации. Базирани на доказателства са указанията, касаещи периоперативния период, които са обект на хирургичните и анестезиологичните екипи: вид на анестезията; висока или стандартна доза антитромботична профилактика; избор на бариатрична процедура; оценка за ревизионна хирургия; подход при възникнали хирургични усложнения. Добре разписани от Европейската Асоциация за изучаване на затлъстяването заедно с Международната Федерация по Хирургия на Затлъстяването (EASO/IFSO,2018), Американската Асоциация на Клиничните Ендокринолози и Американското Дружество по Метаболитна и Бариатрична Хирургия (AACE/ASMBS,2020), Европейската Асоциация по Ендоскопска Хирургия (EAES, 2020), Дружеството за подобрено възстановяване след Хирургия (ERAS, 2021) са препоръките за постбариатричен подход спрямо придружаващите затлъстяването заболявания (захарен диабет, артериална хипертония, дислипидемия, обструктивна сънна апнея и др.), краткосрочни и дългосрочни усложнения (дефицити на макро и микронутриенти, рецидивно увеличение на теглото; остеопороза), а така също необходимото внимание към употребата на определени лекарства, препоръки спрямо планиране на бременност и т.н.

Някои от тези препоръки ще бъдат разгледани в настоящия обзор.

I. Положителни ефекти на бариатричната хирургия

1. Редукция на телесно тегло

Първичната крайна точка на бариатричната хирургия е загубата на тегло, която в литературата бива оценявана по няколко различни начина:

- В медицинската литература загубата на тегло се отчита като процент от действителното телесно тегло. В ретроспективно проучване на над 65 000 пациенти в National Patient-Centered Clinical Research Network (PCORnet) на САЩ едногодишната средна процентна обща загуба на тегло е 31,2 % (95% CI 31,1-31,3) за RYGB (стомашен байпас с Y-бримка по Roux); 25.2% (95% CI 25,1-25,4) за SG (вертикална ръкавна гастректомия) и 13,7 % (95% CI 13,3-14,0) за AGB (поставяне на регулируем стомашен пръстен); петгодишната средна процентна обща загуба на тегло е 25,5% (95% CI 25,1-25,9) за RYGB; 18,8% (95% CI 18,0-19,6) за SG и 11,7% (95% CI 10,2-13.,1) за AGB (1).
- В хирургическата литература загубата на тегло най-често се отчита като процент от „излишното телесно тегло“ или „свръхтеглото“. Излишното телесно тегло се определя като количеството тегло, което надвишава идеалното телесно тегло (Настоящо тегло – Идеално тегло = Свръхтегло). Идеалното телесно тегло обикновено се определя от Metropolitan Life Height-Weight Tables или метода на Devine (2-4). Така, процентът от загубата на свръхтеглото (% of excess weight loss - % EWL) се изчислява по формулата:

% EWL= (Изходно тегло - Текущо тегло/ Свръхтегло) X 100

Наличието на два метода за оценка на загубеното телесно тегло създава затруднения при сравняване на резултатите от различните проучвания, а също за статистическата оценка от редукцията на отделните бариатрични процедури. Все повече автори считат, че е по-правилно да се използва процентът от общата загуба на телесно тегло, отколкото процент от загубата на „свръхтеглото“. Причината от една страна е да се поддържа съответствие с медицинската литература, която на практика не използва термина „излишно телесно тегло“, а от друга страна – да се избягва използването на термина идеално телесно тегло, който е непоследователно дефиниран от множество съществуващи в литературата формули (на Broca, Devine, Robinson, Millller и др.).

Колектив от експерти от Michigan Bariatric Surgery Collaborative (2021) с подкрепата на IFSO разработи публично достъпен калкулатор (the Michigan Bariatric Surgery Calculator - MBSC) за оценка на резултатите от отслабването след операция, използвайки глобален регистър от бариатрични данни. Калкулаторът, използва над 30 променливи за изчисляване на **предсказуемата**

индивидуалната загуба на тегло на първата година след операцията, както и за прогнозиране на процента на усложненията постоперативно. Променливите включват тип на процедурата (AGB; RYGB; SG и билиопанкреатичен байпас с или без дуоденало шънтиране – BPD/DS); демографски данни; множество придружаващи заболявания (гастроезофагеална рефлуксна болест, херния, чернодробно нарушение, хиперлипидемия, уринарна инконтиненция, холелитиаза, язвена болест, психично разстройство, сънна апнея, нарушение на бъбречната функция, мускулно-скелетно заболяване, периферна съдова болест, нарушение на сърдечния ритъм, хронична сърдечна недостатъчност, хипертония, заболяване на коронарните артерии, хронична обструктивна белодробна болест, астма, използване на кислород, инсулинозависим диабет, неинсулинонезависим диабет); други рискови фактори (използване на помощни средства за придвижване; анамнеза за венозен тромбоемболизъм и тютюнопушене). Авторите считат, че първоначална оценка на темпа на отслабване трябва да бъде направена на шестия месец от операцията и препоръчват „правилото на шестиците": на шестия месец процентът от загубата на свръхтеглото трябва да е над 66% (5).

Вече има достатъчно доказателства, че бариатричната хирургия води до по-голяма дългосрочна загуба на тегло, отколкото най-добрите налични нехирургични интервенции за лечение на затлъстяването, независимо от използваната бариатрична процедура (1). Предимството на бариатричната хирургия пред нехирургичното лечение е добре илюстрирано от изследването на шведските пациенти със затлъстяване (Swedish Obese Subjects trial – SOS). При 4047 пациенти с индекс на телесна маса (ИТМ) >34 kg/m^2 на двадесетата година от операцията средната обща загуба на телесно тегло е 26% след стомашен байпас, 18% след гастропластика, 13% след поставяне на регулируем стомашен пръстен и 1% след нехирургично лечение (1,6). Метаанализ на Gloy и сътр. (2013) сравнява бариатричната хирургия спрямо нехирургични методи за отслабване, като включва 11 рандомизирани клинични проучвания от 6 държави, при 796 пациента с изходен ИТМ 30-52 kg/m^2, с период на проследяване от 6 месеца до 2 години. Установява се, че лекуваните с бариатрична хирургия, са загубили повече телесно тегло (средна разлика – 26 kg; 95% CI -31 до -21)) в сравнение с нехирургично лечение; имат по-висок процент на ремисия на захарен диабет тип 2 (относителен риск 22,1 – 3,2 до 154,3); по-голямо подобрение в качеството на живот и намаляване на употребата на лекарства (7).

Първоначалната загуба на тегло е силно променлива сред различните бариатрични процедури. Проучванията, които ги сравняват, показват, че пациентите, подложени на RYGB и SG, имат сходна загуба на тегло, докато те двете водят до по-голяма загуба от AGB. BPD в повечето публикувани серии осигурява най-значително отслабване, но също така и най-висок процент на усложнения като по-дълго оперативно време, по-голяма загуба на кръв, по-дълъг болничен престой и по-голяма честота на ранна повторна операция. При пациенти, подложени на RYGB или SG, загубата на тегло настъпва бързо през първите 6 месеца (средно 4,5 до 7 kg/месец), след което продължава с по-бавен темп през следващата година до година и половина (средно 2 до 4 kg/месец), докато загубата на тегло достигне плато. Общата загуба на тегло достига пик около 12-ия месец след операцията – средно 45 до 54 kg (8-11).

2. Положителни метаболитни ефекти при захарен диабет тип 2 (ЗД тип 2) и предиабет

Захарен диабет тип 2

Още през 90-те години на миналия век въз основа на хирургичния си опит Pories и сътр. изказват становището, че „ЗД тип 2 е хирургично заболяване". Причината за тази смела теория са отличните резултати в контрола на диабета, постигнати след бариатрична хирургия (12).

Съществуват множество доказателства с висока степен на достоверност, според които метаболитната хирургия е ефективно средство в лечението на ЗД тип 2 и може да индуцира ремисия на заболяването (13, 14). Подобрението на глюко-метаболитния профил се свързва не само с редукцията на тегло и намалената абсорбция на хранителни вещества, тъй като то настъпва много скоро след операцията, още преди отслабването. Счита се за доказана ролята на повишението в концентрациите на циркулиращите чревни хормони – инкретини, подобрението на инсулиновата чувствителност и бета-клетъчната функция, подобрение на чревната микрофлора, промени в профила на адипокините и понижение на нискостепенното хронично възпаление, позитивни промени в метаболизма на жлъчните киселини и фибробластните растежни фактори 19 и 21, участващи в регулирането на чернодробния глюкозен и липиден метаболизъм (15, 16).

Съобразно Интердисциплинарния Европейски гайдлайн по метаболитна и бариатрична хирургия (2014) **по отношение на ЗД тип 2 хирургичното лечение се счита за ефективно,** ако след интервенцията:

– инсулиновата доза е с ≥25% по-ниска от предоперативната;

– дозата на антидиабетните медикаменти е с ≥50% по-ниска от предоперативната;

– нивото на HbA_{1c} е с повече от 0,5% по-ниско от предоперативното в рамките на последващите 3 месеца или достига ниво <7,0% (17).

Критериите за ремисия на ЗД тип 2 са:

- **Частична ремисия** – HbA_{1c} >6%, но <6,5% и плазмена глюкоза на гладно 5,6–6,9 mmol/l, без фармакологично лечение в продължение над 1 година от интервенцията;
- **Пълна ремисия** – HbA_{1c} <6,0% и плазмена глюкоза на гладно < 5,6 mmol/l, без фармакологично лечение в продължение над 1 година от интервенцията;
- **Продължителна ремисия** – пълна ремисия с продължителност над 5 години.

За **оценка на общия ефект** от приложените бариатрични процедури същото Ръководство посочва следните критерии, които са заложени и в Ръководството на Българското Дружество по Ендокринология (2019):

- редукция на телесното тегло с > 15%;
- ниво на HbA_{1C} ≤ 6% без хипогликемии;
- общ холестерол < 4 mmol/l, LDL < 2 mmol/l;
- триглицериди < 2,2 mmol/l;
- артериално налягане < 135/85 mmHg;

Или

- понижаване на HbA_{1C} > 20%;
- LDL < 2,3 mmol/l и
- АН < 135/85 mmHg и намаляване на медикаментите, използвани предоперативно (17,14).

Няколко големи, дългосрочни обсервационни проучвания показват, че пациенти със затлъстяване и ЗД тип 2, подложени на бариатрична хирургия, демонстрират по-голямо подобрение в телесното тегло, гликемичния контрол, ремисия на диабета, както и редукция на други сърдечно-съдови рискови фактори, микроваскуларни усложнения, честота на инфаркти, инсулти и на редица карциноми, в сравнение с нехирургично лекуваните. Девет проучвания регистрират намаление в честотата на смърт по всякакви причини сред пациентите, подложени на метаболитна хирургия, включително 92% понижение на смъртността, свързана с диабет (18, 19). Тъй като тези проучвания не са рандомизирани, възникват притеснения относно потенциални фактори, които биха довели до замъгляване на резултатите. Например, вероятността хората, които се подлагат на интервенция, да са по-мотивирани в придържането към здравословен начин на живот – диета, физическа активност, преустановяване на тютюнопушенето, прием на медикаменти и проследяване при лекар (19).

Мета-анализ на Buchwald и сътр., който включва близо 5000 пациенти със ЗД тип 2, съобщава за честота на ремисия на диабета от 56,7% след AGB и 80,3% след RYGB. Степента на ремисия след SG е подобна на тази след RYGB. Налице са, обаче, разлики в дефинициите за ремисия на диабета между отделните проучвания, включени в мета-анализа, както и фактът, че много от тях имат малък брой пациенти и са с краткосрочно проследяване, което обуславя и разлики в постигнатите резултати. При строгите критерии за пълна ремисия (HbA_{1c} <6% и плазмена глюкоза на гладно <5,6 mmol/l за повече от 1 година при отсъствие на антидиабетна медикация), регистрираният процент на ремисия в едно от проучванията е около 40,6% след RYGB. Според друго голямо кохортно проучване, което използва същите критерии за ремисия на захарния диабет, 68,2 % от 4434 пациенти са показали ремисия в рамките на 5 години след проведен стомашен байпас, но при около една трета от тях се регистрира рецидив на диабета за същия период (16).

Степента на ремисия зависи и от фенотипа на пациентите. В тази връзка Still и сътр. (2014) въвеждат в практиката скорова система за предсказване на постоперативна диабетна ремисия (DiaRem score). Тази система е използвана първоначално при RYGB, но по-късно се възприема като надежден инструмент за прогнозиране на ремисия на диабета и сред останалите бариатрични процедури (20) *(Фиг.1)*. Ниски стойности на DiaRem скор показват по-голям шанс за постигане на ремисия на диабета (20, 21). Според резултатите от мета-анализа на Gloy и сътр., съществува значително по-голям шанс за постигане на ремисия на диабета при пациенти, лекувани с метаболитна хирургия, в сравнение с не-хирургично третирани контроли (относителен риск: 22,1; 95% CI: 2,3 до 154,3; p=0,002) (7). Скорошен обобщен анализ от рандомизирани контролирани проучвания, включващи пациенти със ЗД тип 2, показва по-голямо понижение с 1,14% на HbA_{1c} след хирургично лечение спрямо медикаментозната терапия (p<0,001) (22).

В обсервационното проучване Swedish Obese Subjects (SOS), процентът на ремисия за ЗД тип 2 е 72% на 2-рата година и 36% на 10-тата година от хирургичната интервенция, спрямо 21% и 13%, съответно, за пациентите с нехирургично лечение (p<0,001) (23). Скорошен анализ за оценка на дългосрочната редукция на сърдечно-съдовите рискови фактори след бариатрична хирургия включва 73 проучвания и 19 543 пациенти. Проследяването от средно 57,8 месеца, показва средна стойност на загуба на мастна тъкан от 54% при всички видове хирургични процедури; 63% ремисия/подобрение на артериалната хипертония, 73% – на ЗД тип 2 и 65% – на хиперлипидемията. Проучването регистрира още двойно по-висока честота на микроваскуларните усложнения на

диабета в контролната спрямо хирургичната група (41,8 срещу 20,6 случая на 1000 пациенто-години), докато съответната честота на макроваскуларни усложнения (инсулт и/или инфаркт на миокарда) е 44,2 случая на 1000 пациенто-години в контролната и 31,7 случая на 1000 пациенто-години в хирургичната група (22, 24, 25). Проспективни проучвания предполагат, че диабетната нефропатия може да се повлияе в рамките на 1 година, но диабетната ретинопатия и невропатията остават стабилни в продължение на година (14,22). Изследване на Schauer и сътр. регистира подобрение с 64% на албуминурията след RYGB (p=0,04), въпреки намаление в дозата на прилаганите ренин-ангиотензин-алдостеронови блокери, което предполага,

ЗД тип 2 и среден ИТМ 37,0 kg/m^2 в 2 групи: след проведен AGB или на конвенционално лечение за намаление на теглото, като ги проследяват за период от 2 години. Ремисия на диабета (кръвна захар на гладно < 7,0 mmol/l и HbA_{1c}<6,2% без прием на антидиабетни медикаменти) е наблюдавана при 73% в групата, подложена на хирургично лечение и при 13% в конвенционално лекуваната група. Загубата на тегло е 20,7% в първата група, спрямо едва 1,7% за втората (26).

Рандомизираното контролирано проучване STAMPEDE (Surgical treatment and medications potentially eradicate diabetes efficiently), което изследва ролята на метаболитната хирургия в диабетна популация, проследява 150 пациенти с лош контрол на ЗД тип 2 (HbA_{1c} 9%) и ИТМ 27-43 kg/m^2, рандомизирани в групи, в които е осъществена

Фигура 1. Фигура 1. Определяне на DiaRem скор (по Still C, 2014);
* СУП – сулфанилуреен препарат (20)

Фактор		Точки	Пример
Възраст (години)	Възраст < 40 г.	0	
	Възраст 40 – 49 г.	1	
	Възраст 50 – 59 г.	2	2
	Възраст 60 +	3	
HbA1c (%)	HbA1c < 6.5	0	
	HbA1c < 6.5 – 6.9	2	
	HbA1c 7.0 – 8.9	4	4
	HbA1c >9	6	
Медикаментозно лечение	Без прием на СУП* или друг медикамент, повлияващ инсулиновото действие, различен от метформин	0	3
	Прием на СУП* или друг медикамент, повлияващ инсулиновото действие, различен от метформин	3	
Инсулинолечение	Без лечение с инсулин	0	
	Лечение с инсулин	10	10
	DiaRem скор (сбор)		19

DiaRem скор	Вероятност за ремисия
0-2	88 %– 99 %
3-7	64 % - 88 %
8-12	23 % – 49%
13-17	11 % – 33 %
18-22	2% – 16 %

че бариатричната хирургия може да оказва роля в предотвратяването на по-нататъшно паренхимно бъбречно увреждане (22).

Dixon и сътр. рандомизират 60 пациенти със

RYGB, SG или интензивно медикаментозно лечение. През първата година 12% от пациентите в групата на медикаментозна терапия са постигнали $HbA_{1c} \leq 6,0\%$, в сравнение с 42% в група-

та, при която е проведен RYGB (p=0.002) и 37% в групата с SG (p=0,008). Продължителното проследяване на третата година от хирургичната интервенция показва нива на ремисия на ЗД тип 2 в групата на интензивно медикаментозно лечение от 5% в сравнение с 38% за групата с RYGB и 24% в SG-групата, със сигнификантно по-ниски дози на антидиабетните медикаменти при хирургично лекуваните. Проучването не установява разлика в оценката на ретинопатията и зрителната острота (p=0,84) между двете групи на втората година от проследяването (16).

Предиабет

Възможните ефекти на бариатричната хирургия за лечението и превенцията на ЗД тип 2 представляват сериозен интерес, тъй като средно 3% от индивидите с ИТМ>35 кг/м^2, развиват ЗД тип 2 всяка година. Данните в литературата, касаещи ефекта на бариатричната хирургия като средство за превенцията на диабета, са относително малко. В проучването Swedish Obese Subjects (SOS) при 1658 индивида без диабет, проследени за период от 15 години след извършване на бариатрична интервенция, се наблюдава редукция на заболеваемостта от ЗД тип 2 с приблизително 76%. В друго голямо, популационно проучване при пациенти със затлъстяване, на които е извършена бариатрична интервенция, рискът за развитие на ЗД тип 2 е бил намален с 80% за период на проследяване от 7 години в сравнение с контроли, които не са се подложили на такава манипулация. Проучване на Азиатски автори при пациенти с предиабет показва, че 91% от подложените на бариатрична хирургия лица са възстановили нормален глюкозен толеранс, което се е запазило до третата година от проследяването при 87,5% от тях и нито един пациент не е развил ЗД тип 2. При конвенционалната група развитието на ЗД тип 2 е било 44,4% на третата година от проследяването (27, 28).

Захарен диабет тип 1

Приложението на метаболитна хирургия при пациенти със захарен диабет тип 1 (ЗД тип 1) е много по-малко проучено, отколкото при ЗД тип 2. Проучване на Kirwan и съмр. (2016), включващо 107 пациенти със ЗД тип 1 и умерено до тежко затлъстяване (ИТМ>35 kg/m^2) показва значителна загуба на тегло (понижение на ИТМ приблизително с 10 kg/m^2), намалени инсулинови нужди и подобрение в HbA_{1c} (намаление с 0,5%) (29). Регистрирана е честота на следоперативна диабетна кетоацидоза от 20% до 25%, както и значително по-чести прояви на хипогликемия, което налага необходимостта от стриктен постоперативен мониторинг и контрол на кръвната захар. Състояния, свързани с нарушения в мотилитета на гастро-интестиналния тракт, като постоперативен илеус, гадене и повръщане и остра стомашна дилатация, са докладвани с по-висока честота при пациентите със ЗД тип 1, в сравнение с тези със ЗД тип 2. Този факт се обяснява най-вече с честотата на автономната невропатия и гастропареза при пациенти със ЗД тип 1 (29). Стойността на гликиран хемоглобин и постоперативните инсулинови дози са важни параметри за оценка на гликемичния контрол при пациенти със ЗД тип 1 след метаболитна хирургия. Проучване на Hussain A. (2018), включващо 78 пациента, показва подобрение в HbA_{1C} (p=0,40), инсулиновите дози (p=0,0001) и ИТМ (p=0,00001) след проведена бариатрична интервенция, като промяната в HbA_{1c} не достига статистическа значимост. Следователно, намалението на инсулиновите дози и подобрението в HbA_{1c} скоро след операцията не е изцяло свързано със загубата на тегло. Обяснение за тези резултати се търси в инкретините, но не се изключват и други потенциални фактори, които контролират глюкозния метаболизъм (30). Необходими са допълнителни данни за да се определи ролята и мястото на бариатричната хирургия при ЗД тип 1.

При провеждане на бариатрична операция на пациенти със ЗД тип 2 се препоръчва интра-/периоперативно интравенозно инсулинолечение за поддържане на желани стойности на кръвната захар между 7,8 и 10 mmol/l. В отделенията за интензивно лечение също трябва да се използва венозно инсулинолечение с бързодействащ инсулин, като част от стандартната инсулинова терапия в такива сектори. При хоспитализирани в неинтензивни клиники, които изискват инсулинолечение е уместно използването на базално-болусен подкожен инсулинов режим за постигане на гликемичните цели (7,8–10 mmol/l). В ранния постбариатричен период (7–10 ден след хирургията), когато калорийният прием е минимален под формата на течности, се препоръчва чест контрол на кръвната захар, като целта е тя да бъде 5,6-7,8 mmol/l на гладно и до 10 постпрандиално. Предоперативната орална антидиабетна терапия не е нужно да се възстановява при целеви стойности на глюкозата. Употребата на всички инсулинови секретагози (сулфонилурейни и меглитиниди), инхибитори на натриево-глюкозен котранспортер-2 и тиазолидиндиони трябва да бъдат прекратени, а инсулиновите дози трябва да бъдат коригирани за минимизиране на риска от хипогликемия (поради ниския калориен прием). При необходимост и при съхранена бъбречна функция, метформинът може да се възстанови от третия постоперативен ден. Трябва да се има предвид, че след стомашен байпас бионали-

чността му е повишена с 50%, изискващо корекция на дозата. При непоносимост към метформин може да се използват ниски дози базален инсулин. При постпрандиални хипергликемии може да се обсъждат DPP4 инхибитори или прандиален инсулин. Повишено внимание се изисква за избягване на хипогликемии, особено през нощта, поради това титрирането на инсулина следва протокол с възможно най-ниски начални дози. Инкретин-базираните терапии може да продължат след операцията до продължително клинично отзвучаване на ЗД тип 2 доказано чрез нормализирани гликемични цели (включително кръвна захар на гладно и постпрандиално и HbA_{1C}). След дехоспитализацията пациентите трябва да бъдат обучени за стриктен самоконтрол на кръвната захар с глюкомер или с продължително глюкозно мониториране и регулярен контрол от лекуващия екип (17, 31-33).

В литературата остава все още дискутабилен въпросът кога в еволюцията на ЗД тип 2 съотношението полза/риск от бариатрията е най-високо: дали да е много рано в хода на заболяването, за да се превентират усложненията, или трябва операцията да се избере за пациенти, които не са адекватно контролирани с максималната фармакологична стратегия? Задълбочен обзор на Luca Busetto (2015), посочва че бариатричната хирургия може да постигне сигнификантна редукция на новите случаи на диабет; при малко-давностен диабет може да постигне ремисия на болестта и намаление на усложненията; но при голяма давност на диабета и настъпили усложнения само малко на брой проучвания показват възможна регресия на някои микро- и макроваскуларни усложнения. Авторът прави заключението, че наличните доказателства силно подкрепят прилагането на бариатрична хирургия в ранната фаза на тази еволюция (в преддиабетните или в много ранните диабетни стадии), докато „запазването“ на операцията за по-напредналите и усложнени етапи на заболяването изглежда дава по-малко ползи за клиничния ход на диабета и носи по-висок риск от усложнения (34).

II. Някои странични ефекти и рискове след бариатрична хирургия

1. Постбариатричната хипогликемия (ПБХ) типично настъпва 1 до 3 часа след прием на въглехидрати с висок гликемичен индекс (ГИ) и може сериозно да повлияе качеството на живот. Обичайно е последица на ръкавната гастректомия или на RYGB и засяга с различна тежест до 30% от оперираните. За разлика от дъмпинг-синдрома, който често се появява скоро след операция и се подобрява с времето, ПБХ обикновено се изявява >1 година след хирургията. Симптомите варират от изпотяване, тремор, тахикардия и повишено чувство на глад, нарушена когнитивна способност, по-рядко – загуба на съзнание, и гърчове (33). Механизмите ѝ са инсулин-зависими и инсулин-независими. След прием храната бързо попада в проксималните тънки черва и бързо (за 15-30 минути) повишава кръвната глюкоза (понякога над 11,1 mmol/l). Втори ефект е значимо стимулиране на секрецията на инкретините, вкл. GLP-1 (glucagon-like peptide-1). Хипергликемията и GLP-1 стимулират инсулиновата секреция, водещо да намаление на кръвната захар с надир между 90-180 минута след храненето. Типичните хипогликемични симптоми трябва да се потвърдят с изследване на кръвната захар, като най-често се препоръчва използване на глюкомер или дори понякога продължително глюкозно мониториране, но не и орален глюкозо-толерансен тест. Важно е да се отбележи, че ПБХ не настъпва на гладно и нощем, а ако е така, трябва да се търси друга причина за нея (инсулином, друга функционална или хормонална етиология) (31, 33). От основно значение за преодоляването на ПБХ е правилното хранене и консултации от диетолог с опит в тази посока.

Интересен подход за превенцията ѝ предлага екип от Harvard Medical School (2017) чрез т. нар. 10 точков хранителен план:

1. Контролиране на въглехидратите в порциите (30 грама/основно хранене, 15 грама/междинна закуска); 2. Избор на въглехидрати с нисък гликемичен индекс (ГИ); 3. Избягване на въглехидрати с висок ГИ; 4. Оптимален прием на протеини; 5. Включване на здравословни мазнини при всяко хранене (15 грама/основно хранене, 5 грама/лека закуска); 6. Консумиране на малки порции през 3–4 часа; 7. Избягване консумация на течности с храна; 8. Избягване на алкохол; 9. Избягване на кофеин; 10. Придържане към препоръчания постбариатричен прием на витамини и минерали (35).

2. Повторно напълняване след бариатрична операция

Независимо от процедурата, определен процент от пациентите възстановяват част от загубеното тегло с течение на времето. Както беше описано по-горе, максималната загуба на тегло е около втората година след операцията. Най-голямо повторно напълняване се отчита около година след този надир на теглото и е около 9,5% от максималната телесна загуба, а на петата година е средно 26,8% от нея и се забавя във времето (36).

В проучването Swedish Obese Subjects (SOS), общата загуба на тегло намалява от 32 на 25 процента в рамките на 10 години след RYGB, а в проучването Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (LABS) промяната е от 35 на 28 процента в рамките на седем години след RYGB (37, 38).

Въпреки че известно възстановяване на теглото след бариатрична хирургия е често срещано, то към настоящия етап липсва еднозначно определение за статистически значимо повторно напълняване. Използват се различни критерии като: процент от възстановяване на „свръхтеглото“ (напр. >25 или 50% наддаване на тегло от надира); процент от възстановяване на общото телесно тегло (напр. >15 процента наддаване на общо телесно тегло от надира); повторно повишение на ИТМ (напр. >5 kg/m^2 увеличение на ИТМ от надира или възстановяване на ИТМ>35 kg/m^2 след предходна загуба) и др. Някои определения за възстановяване на теглото са свързани с влошаване на свързаното със здравето качество на живот или съпътстващи заболявания, но само при специфични популации пациенти (39-41). В мета-анализ на 51 проучвания, които оценяват повторното напълняване като индикация за ревизионна хирургия, 31 проучвания не дават конкретни критерии за повторна операция, седем проучвания цитират <50% загуба на „свръхтегло“ на 18-ти месец и шест проучвания посочват <25% загуба на „свръхтеглото“ като критерий (42).

Причините за рецидивното повишение на теглото не са цялостно уточнени, но не подлежи на съмнение, че етиологията е многофакторна. Редица автори ги разделят на: ***непроменими*** (по-често при по-млади хора, при жени, при липса на коморбидитети, при генетични синдроми; по-дълго време след операцията); ***поведенчески*** (неправилно хранене; лошо придържане към препоръките за режим и проследяване; липса на движение, водещо до значима загуба на мускулна маса); ***психологични*** (промени в хранителното поведение; депресии; алкохолна или друга зависимост); ***ендокринни*** (повишение на грелина; неконтролирана тиреоидна дисфункция или други ендокринопатии; инсулинова резистентност; намаление на пептид YY, на GLP-1, на холецистокинина, на серотонина; постбариатричната хипогликемия и др.); хирургични (свързани с вида на процедурата, хирургични усложнения и др.).

Честите срещи на пациента с лекуващия мултидисциплинарен екип може да спомогнат навреме да се установи голяма част от изброените фактори и те да се коригират. Лекуващият екип трябва да се увери, че пациентът спазва предписания хранителен план – без храни с висока енергийна плътност и висок гликемичен индекс, без прости захари, с достатъчно фибри и белтъчини, с адекватно заместване на витамини и микроелементи. Внимателен преглед на всички медикаменти, които пациентът приема за придружаващите си заболявания е от съществено значение, тъй като редица антидиабетни, антихипертензивни, антиалергични, антипсихотични, а също имуномодулиращи лекарства водят до повишение на теглото. В определени случаи трябва да се обмисли използването на някои от медикаментите, разрешени за лечение на затлъстяването, като GLP-1 рецепторни агонисти.

Препоръката за постепенно изграждане на адекватна двигателна активност, при съобразяване с придружаващите заболявания на пациента е много важно. Известно е, че обездвижването при отслабване се свързва със значима загуба на нетлъстинна телесна маса, което пък води до намаление на метаболитната скорост в покой и е съществена причина за ефекта на платото или за рецидивно напълняване. Редовната двигателна активност се насърчава след бариатрична хирургия, която трябва да започне след възстановяването от операцията. Подходящо начало е ходенето, а при пациентите с дегенеративни ставни заболявания – водните упражнения. Препоръчва се да се изгради постепенно минимум 150 минути/седмично умерена аеробна физическа активност с цел достигане до 300 минути/седмично и добавяне на силови тренировки 2-3 пъти в седмицата (31, 32, 43).

3. Влияние върху костното здраве

Въпреки че хората със затлъстяване обикновено са с по-висока костна маса, то пациентите, претърпели бариатрична хирургия, са с повишен риск от остеопороза и фрактури. Последните са с около 1,2 пъти по-висока честота поради костна загуба (основно при малабсорбционните процедури), свързана с дефицити на протеини, калций, витамин D и евентуално мед и витамин K, но също негативни промени в костната микроархитектоника (независима от костната маса и свързана предимно с механични натоварвания, обездвижване и различни хормонални и хуморални фактори).

Вторичният хиперпаратироидизъм може да да бъде важен фактор за постбариатричната костна резорбция (31, 32). Wei и сътр. (2018) при 1470 пациенти, подложени на различни бариатрични процедури, показват че общото разпространение на вторичен хиперпаратироидизъм е 21.0% преди операцията, 35,4% на първата година след операцията и 63,3% на петата година. Разпределението му по вид на процедурата на петата година от интервенцията е като следва: 73,6% след OAGB, 56.6% след RYGB, 38,5% след LAGB и 41,7% след SG. (44). Ето защо, за да се профилактира рискът от фрактури е много важно да не се пропуска постоперативния скрининг и подходящо лечение на вторичния хиперпаратироидизъм и остеопороза. Ако липсва друга

индикация, костната минерална плътност се препоръчва да се измери на втората година от операцията, а последващото измерване е съобразно клиничните показания. Лечението на налична остеопороза трябва да започне след адекватно заместване с калций и витамин D, като изборът на антирезорбтивен медикамент пада върху парентералните бифосфонати и денозумаб, тъй като съществува риск от анастомозна язва при перорално приложение (33, 45).

4. Някои ефекти на бариатричната хирургия върху репродуктивното здраве

Бременност не се препоръчва през първите 12-18 месеца след бариатрична операция, като е оптимално тя да бъде планирана след необходимите консултации и изследвания. Заместването с микронутриенти трябва да следва още по-стриктен план както преди забременяването, така и през цялата бременност. Скрининг за гестационен диабет е необходимо посредством чест контрол на гликемията, но не и чрез използване на орален глюкозо-толерансен тест (31, 32).

Контрацепцията след операция при жените в репродуктивна възраст трябва да бъде внимателно дискутирана. От една страна заради необходимостта от значимо отстояние от бариатричната процедура, а от друга - заради избора на метод, който не може да бъде орален контрацептив поради ненадеждната абсорбция. Алтернатива може да бъдат парентералните хормонални контрацептиви или интраутеринни методи, но всеки отделен случай трябва да се решава и дискутира индивидуално (32, 45).

Синдромът на поликистозни яйчници (PCOS) е налице при 30-70% от обезните жени в репродуктивна възраст и се свързва с повишен риск от инфертилитет. Известно е, че редукцията на тегло може да подобри хиперандрогенния профил и инсулиновата резистентност при тези пациентки. Въз основа на няколко малки обсервационни проучвания, жените със затлъстяване, които ефективно са постигнали загуба на тегло след RYGB, са възстановили менструалния си цикъл приблизително три до четири месеца след операцията, постигнали са подобрение на инсулиновата резистентност, намаляване на хирзутизма и хиперандрогенемията на осмия месец и е регистрирана повишена честота на фертилитет в рамките на две години след операцията (46-48). Проучване на Butterworth и сътр. (2016) обаче установи, че RYGB съкращава фоликулната фаза и подобрява женската сексуална функция, без да променя овулацията или клиничния хиперандрогенизъм. Все още няма достатъчно последователни данни за влиянието на AGB и SG при жени с PCOS (49).

Голямо обсервационно кохортно проучване (Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery) посочва, че приблизително половината от хората, които не са били удовлетворени от сексуалния си живот преди бариатричната хирургия, са имали подобрение в удовлетворението след пет годишно проследяване (50).

5. Макро и микронутриенти

Типът на хранителния режим при пациентите зависи от вида на приложената процедура и здравословния статус на пациента, като задължително изисква мониториране от квалифициран диетолог (52). Пациентите, подложени на RYGB или SG процедура, са инструктирани да приемат бистри бульони и течности през първите две седмици след изписването. Приемът на течности не трябва да се пренебрегва, тъй като дехидратацията е често срещана причина за рехоспитализации. През следващите две седмици пациентите се съветват да консумират пюрирана диета и „мека“ диета за два месеца. От третия следоперативен месец се преминава към редовна диета с препоръката храненето да е бавно, да се сдъвква добре храната и да не се приемат течности по време на хранене (52-54). Насърчава се приемът на достатъчно вода между храненията, но да се избягват газирани напитки и използване на сламки, което води до подуване на стомаха. Прекомерен прием на кофеинови напитки трябва да се избягва поради диуретичния ефект. В дългосрочен план всички пациенти се препоръчва да избягват концентрираните въглехидрати и подсладени напитки, защото увеличават приема на калории, а също носят риск от постбариатрична хипогликемия. Насърчава се консумацията на качествени протеини, която при AGB, GBSG и RYGB трябва да е най-малко 60–80 g/ден или 1,0–1,5 g/kg идеално телесно тегло (ИТТ). При малабсорбтивните процедури протеинният прием трябва да е по-висок – най-малко 90 g/ден или до 2,1 g/kg на ИТТ (31, 32)

Дефицитът на микронутриенти и свързаните с него усложнения настъпват с вариабилна честота в зависимост от типа на процедурата и изискват строго мониториране и заместване (31-33).

Необходимостта от добавяне на витамини и минерали трябва да се проверява при всяка регулярна визита на пациента. На *Таблица 1* е представен минималния набор от изследвания и срокове на проследяване за да се избегне недостиг на микроелементи (32, 51).

Таблица 1. Минимално периодично наблюдение за хранителни дефицити след бариатрична хирургия. *(Адаптирано по Practical Recommendations of the Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity for the Post-Bariatric Surgery Medical Management)* (32, 51).

Следоперативно проследяване	**LAGB**	**SG**	**RYGB**	**BPD/DS**
Ранно следоперативно проследяване				
✓ Телеметрично мониториране най-малко 24 часа при пациенти с висок риск от инфаркт на миокарда	✓	✓	✓	✓
✓ Поетапно захранване по протокол, контролирано от диетолог	✓	✓	✓	✓
✓ Обучение за здравословно хранене от диетолог				
✓ Мултивитамини + минерали *(брой таблетки за покриване на дневните нужди)*	1	2	2	2
✓ Елементарен калций (като калциев цитрат)	1200-1500	1200-1500	1200-1500	1800-2400
✓ Витамин D, поне 3000 единици/ден, титриране до >30 ng/ml	✓	✓	✓	✓
✓ Витамин B12, необходим за постигане на нормални нива	✓	✓	✓	✓
✓ Адекватна хидратация (обикновено >1,5 l/d per os)	✓	✓	✓	✓
✓ Контрол на кръвната захар при пациенти с диабет или хипогликемични симптоми	✓	✓	✓	✓
✓ Белодробен тоалет, спирометрия, профилактика на дълбока венозна тромбоза	✓	✓	✓	✓
✓ Ако пациента е нестабилен, проверка за белодробна емболия (БЕ) или инсуфициенция на анастомозата (ИА)	БЕ	БЕ	БЕ/ИА	БЕ/ИА
✓ При съмнение за рабдомиолиза, изследване на CPK	✓	✓	✓	✓
Проследяване				
✓ Посещения: първоначално, интервал до стабилизиране и след стабилизиране (месеци)	1, 1-2, 12	1, 3, 6, 12	1, 3, 6-12	1, 3, 6
✓ Оценка на загубата на тегло и данни за настъпили усложнения при всяко посещение	✓	✓	✓	✓
✓ Биохимични показатели, ПКК/тромбоцити при всяко посещение (желязо изходно, а след това при необходимост)	✓	✓	✓	✓
✓ Избягване на нестероидни противовъзпалителни лекарства	✓	✓	✓	✓
✓ Корекция на приеманите следоперативно медикаменти				
✓ При подходящи пациенти преценка за профилактика на подагра и камъни в жлъчката	✓	✓	✓	✓
✓ Оценка необходимостта от антихипертензивна терапия при всяко посещение	✓	✓	✓	✓

Следоперативно проследяване	LAGB	SG	RYGB	BPD/DS
Проследяване				
✓ Оценка на липидите на всеки 6-12 месеца въз основа на риска и терапията	✓	✓	✓	✓
✓ Оценка на придържането към препоръките за физическа активност	✓	✓	✓	✓
✓ Оценка на необходимостта от включване в групи за подкрепа	✓	✓	✓	✓
✓ Костна плътност (DXA) на 2 години	✓	✓	✓	✓
✓ 24-часова екскреция на калций в урината на 6 месеца и след това ежегодно*	x	x	✓	✓
✓ B12 (годишно; метилмалонова киселина (MMA) и хомоцистеин по избор; след това на 3-6 месеца, ако се суплементира)	✓	✓	✓	✓
✓ Фолиева киселина, изследване на желязо, 25-OH витамин D, iPTH	x	x		
✓ Витамин A (първоначално и всеки 6-12 месеца след това)	x	x	възможно	✓
✓ Оценка на мед, цинк, селен	x	x		
✓ Оценка на тиамин	✓	✓	✓	✓
✓ Обмисляне на възможна операция за контуриране на тялото	✓	✓	✓	✓
✓ Оценка на начина на живот: индекс на здравословно хранене; сърдечно-съдов капацитет; тренировки за сила; хигиена на съня (продължителност и качество); настроение; употреба на алкохол; злоупотребата с наркотични вещества; социална ангажираност	✓	✓	✓	✓
✓ Оценка на хемоглобин A1C, TSH при дългосрочно проследяване	✓	✓	✓	✓

*Това изследване трябва да се обмисли при всеки пациент след бариатрична процедура на 6 месеца, а след това ежегодно при анамнеза за камъни в бъбреците.
(l/d – литра на ден; CPK – креатин фосфокиназа; ПКК – пълна кръвна картина; DXA – двойно енергийна рентгенова абсорбциометрия; MMA – метилмалонова киселина; iPTH – интактен паратиреоиден хормон; TSH – тирео-стимулиращ хормон)

Тиамин. Човешкото тяло има малък капацитет за съхранение на водоразтворимия тиамин (витамин B1), поради което тиаминов дефицит може да настъпи още в първите седмици след операцията, особено при упорито повръщане, диария или липса на заместване. Симптоматичен дефицит на тиамин е описан също като последица от механични проблеми като стеноза на стомата след стомашен байпас, прекомерно стягане или изплъзване на пръстена след AGB и стомашен оток с нарушено хранене след ръкавна гастректомия или BPDDS. Периферна невропатия или енцефалопатия на Wernicke и психозите на Корсаков са типичните прояви на дефицита на тиамин. Тези неврологични симптоми бързо се влошават и могат да причинят трайно неврологично увреждане. Ето защо парентерално (100 mg/ден), а след 1-2 седмици и орално заместване с тиамин трябва да се обмисли и започне при всеки бариатричен пациент, страдащ от персистиращо повръщане, което пречи на редовното хранене (31, 32, 52).

Калций и витамин D. Абсорбцията на калций

се извършва предимно в дванадесетопръстника и проксималния йеюнум и се улеснява от витамин D в кисела среда. Усвояването на калция е намалено след всяка бариатрична процедура, понижаваща производството на стомашна киселина и редуцираща нивата на витамин D. Последният е мастноразтворим и се абсорбира предимно в йеюнума и илеума. Добре известно е, че дефицит на витамин D има при значителен процент от затлъстелите хора предбариатрично и достига 80% следоперативно.

Препоръчително е заместването с елементарен калций 1200–1500 mg/ден за SG и RYGB и 1800–2400 mg/ден за BPD/DS и поне 2000 до 3000 IU витамин D. Адекватността на заместването се проверява при всички пациенти, с редовен контрол на 25-хидроксивитамин D, титриран до терапевтични нива >30 ng/ml (>75 nmol/l), при нормокалциемия и при липса на хиперпаратиреоидизъм, а съобразно някои ръководства – и контрол на маркерите за костен минерален метаболизъм (алкална фосфатаза и/или остеокалцин) и 24-часовата екскреция на калций в урината (31, 32, 45).

Кобаламин. Скрининг за дефицит на B12 се препоръчва изходно и след това ежегодно след RYGB, SG или BPD/DS. По често (на 3 месеца през първата постоперативна година) е уместно изследването при прием на лекарства, повишаващи риска от дефицит на B12: неомицин, метформин, колхицин, инхибитори на протонната помпа и антиконвулсанти. Тъй като серумният B12 не винаги е адекватен за идентифициране на дефицита, може да се обмисли изследване на серумната метилмалонова киселина, със или без хомоцистеин при симптоматични пациенти или съществуваща невропатия. Препоръчва се заместване сублингвално с 350–500 μg/ден, а като алтернатива интрамускулно – 1 mg/месец или 3 mg/6 месеца или назално 500 μg/седмично (31, 32).

Други дефицити. Добавяне на *фолиева киселина* (400-800 μg/ден) трябва да бъде част от рутинния мултивитаминен-мултиминерален препарат и да се добавя допълнително (1000 μg/ден), когато се подозира състояние на дефицит, както и при жени в детеродна възраст (800–1000 μg/ден) за намаляване на риска от дефекти на невралната тръба на плода (32). Добавка на *цинк* и *мед* се съдържа в ежедневния поливитаминен препарат след операция, но изследването им в серума и респ. допълнително заместване се практикува при съответни показания. За сега няма достатъчно доказателства в подкрепа за рутинен скрининг на *селен* или добавки след операция. Нивата на селен обаче могат да бъдат проверени при симптоми на необяснима умора или анемия, персистираща диария, кардиомиопатия, или метаболитно костно заболяване. Нивата на желязото се проследяват при всички пациенти на третия месец след операцията, след което на всеки 3-6 месеца до първата година и впоследствие – ежегодно при всички пациенти, а според някои ръководства при съответни показания. Заместителното лечение включва перорален железен сулфат, фумарат или глюконат, осигуряващи 150 до 200 mg елементарно желязо дневно, като добавянето на витамин C повишава абсорбцията на желязото. Важно е пациентите да са обучени да не приемат едновременно железния и калциевия препарат, поради блокиране на абсорбцията. Венозни инфузии на желязо може да са необходими при пациенти с непоносимост към орален прием или рефрактерен дефицит поради тежка малабсорбция на желязо. Усвояването на всички *мастноразтворим витамин (A, E, K, D)* е намалено след бариатрични процедури, причиняващи малабсорбция на мазнини и стеаторея (BPD/DS), но е често и при останалите. Заместителните дози зависят от приложената бариатрична процедура и наличието на дефицит преоперативно (17, 31, 32, 55).

6. Фармакотерапия след бариатрична операция

Бариатричните операции предизвикват значителни анатомични и физиологични промени в стомашно-чревния тракт и в другите системи на пациентите, което може да повлияе фармакокинетиката на медикаментите в различни посоки. Преди всичко е засегната резорбцията на лекарствата, но също тъканното им разпределение, метаболизма и елиминирането. Загубата на тегло също влияе върху бионаличността на лекарствата. Важно да се отбележи, че отделните процедури се отразяват по различен начин на лекарствения метаболизъм, но също че съществуват значителни между- и дори интра-индивидуални вариации в усвояването на лекарствата с течение на времето (17, 31, 32).

При пациенти на заместителна терапия с *тиреоидни хормони*, нивата на TSH трябва да се наблюдават много стриктно и често с адекватна корекция на дозата. Последната може да изисква намаление, свързано с редукцията на тегло, но може да изисква и увеличение, свързано с намалената абсорбция. Орални течни форми на левотироксин може да се имат предвид при тези пациенти, които имат затруднено преглъщане на таблетките след бариатрични процедури или със значителна малабсорбция (31).

Антидиабетното лечение е необходимо да

бъде подложено на съществена преоценка с оглед избягване на хипогликемии, както е описано по-горе. Трябва да се избягват лекарства с удължено освобождаване, а като алтернатива да се предпочитат течни или с бързо освобождаване лекарства за да имат оптимална абсорбция (31,56).

Ефектът от загубата на тегло върху дислипидемията е променлив и непълен, поради което *антилипемичните медикаменти* не трябва да се спират непосредствено след операцията, а оценявани съобразно постоперативния липиден профил.

Необходимостта от *антихипертензивна терапия* трябва да се оценява многократно и често по време на активната фаза на отслабване. Тъй като ефектът на отслабването върху артериалното налягане е променлив, непълен и понякога преходен, дозите на антихипертензивните лекарства трябва да се титрират съобразно необходимостта.

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) и салицилати трябва да се избягват след бариатрични процедури ако възможно, защото те (и стероидите в по-малка степен) спомагат развитието на анастомозни язви и перфорации. Ако употребата им е неизбежна, в лечебната схема трябва да се включи и инхибитор на протонната помпа. Трябва да се подхожда с повишено внимание при предписване на диуретици след операцията поради повишен риск от дехидратация в съчетание с постоперативното състояние. Приложението на *антикоагуланти, антиепилептици, лекарства за болестта на Паркинсон* и някои *имуномодулатори* изискват чест клиничен контрол, а при необходимост изследване на плазмените нива (31, 56, 57).

В заключение, безопасността на метаболитната хирургия се подобри значително в годините с усъвършенстване на минимално инвазивните (лапароскопски) техники, изискването за провеждането и от сертифицирани и опитни хирурзи и участието на мултидисциплинарни екипи. Съобщаваната периоперативна смъртност обикновено е 0,1–0,5%, а големите постоперативни усложнения възникват при 2–6% от пациентите – подобни на тези при обичайните коремни процедури като холецистектомия или хистеректомия. Малки усложнения и необходимост от реоперации и рехоспитализации възникват в до 15% от случаите, като освен от уменията на хирурга зависят от правилното управление на пре-, пери- и постбариатричния период (33). Ето защо метаболитната хирургия трябва да бъде извършвана в комплексни специализирани центрове с мултидисциплинарни екипи, които имат опит в лечението на диабета, затлъстяването и стомашно-чревните операции.

References

1. **Arterburn DE, Telem DA, Kushner RF, Courcoulas AP.** Benefits and Risks of Bariatric Surgery in Adults: A Review. *JAMA 2020;* 324: 879.

2. **Metropolitan** Life tables for women and men. Available at: https://halls.md/met-life-ideal-weight/ *(Accessed on August 29, 2013).*

3. **Peterson CM, Thomas DM, Blackburn G, Heymsfield S.** Universal equation for estimating ideal body weight and body weight at any BMI. *Am J Clin Nutr 2016;* 103: 1197–1203.

4. **Bhumika S, Kathrn S, Clarie B.** Comparison of Ideal Body Weight Equations and Published Height-Weight Tables With Body Mass Index Tables for Healthy Adults in the United States. *Nutritional Diabetics 2006;* 1(3): 312-319.

5. **Varban O, Bonham A, Stricklen A, Ross R, Carlin A, Finks J, et al.** Am I on Track? Evaluating Patient-Specific Weight Loss After Bariatric Surgery Using an Outcomes Calculator. *Obes Surg 2021;* 31, 3210–3217.

6. **Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, Sjöström C, Karason K, Wedel H, et al.** Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. *JAMA 2012;* 307:56.

7. **Gloy VL, Briel M, Bhatt DL, Kashyap SR, Schauer PR, Mingrone G, et al.** Bariatric surgery versus non-surgical treatment for obesity: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ 2013;* 347: f5934.

8. **Courcoulas AP, Christian NJ, Belle SH, Berk PD, Flum DR, Garcia L, et al.** Weight change and health outcomes at 3 years after bariatric surgery among individuals with severe obesity. *JAMA 2013;* 310: 2416.

9. **Salminen P, Helmiö M, Ovaska J, Juuti A, Leivonen M, Peromaa-Haavisto P, et al.** Effect of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy vs Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass on Weight Loss at 5 Years Among Patients With Morbid Obesity: The SLEEVEPASS Randomized Clinical Trial. *JAMA 2018;* 319: 241.

10. **Kang JH, Le QA.** Effectiveness of bariatric surgical procedures: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore) 2017;* 96: e8632.

11. **Nelson DW, Blair KS, Martin MJ.** Analysis of obesity-related outcomes and bariatric failure rates with the duodenal switch vs gastric bypass for morbid obesity. *Arch Surg 2012;* 147: 847.

12. **Poirier P, Auclair A.** Role of bariatric surgery in diabetes. *Curr Cardiol Rep 2014:* 16(2): 444.

13. **Schauer P, Bhatt D, Kirwan J, Wolski K, Aminian A, Brethauer S, Navaneethan S et al.** Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes – 3 year outcomes. *N Engl J Med 2017;* 376(7): 641-651.

14. **Guidelines for good clinical practice in obesity, Bulgarian Society of Endocrinology, 2019** (In Bulgarian) [Препоръки за добра клинична практика по затлъстяване, БДЕ 2019].

15. **Kashyap SR, Bhatt DL, Wolski K, Watanabe R, Abdul-Ghani M, Abood B, et al.** Metabolic effects of bariatric surgery in patients with moderate obesity and type 2 diabetes: analysis of a randomized control trial comparing surgery with intensive medical treatment. *Diabetes Care 2013;* 36: 2175–2182.

16. **Pareek M, Schauer PR, Kaplan LM, Leiter L, Rubino F, Bhatt D.** Metabolic surgery,weight loss,diabetes and beyond. *JACC 2018* (6): 670– 687.

17. **Fried M, Yumuk V, Oppert JM, Scopinaro N, Torres A, Weiner R, et al** On behalf of International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders—European Chapter (IFSO-EC) and European Association for the Study of Obesity (EASO) - Interdisciplinary European Guidelines on Metabolic and Bariatric Surgery. *Obes Surg 2014;* 24(1): 42–55.

18. **Adams TD, Gress RE, Smith SC, Halverson R, Simper S, Rosamond W, et al.** Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med 2007;* 357: 753–761.

19. **Cummings DE, Rubino F.** Metabolic surgery for the treatment of type 2 diabetes in obese individuals. *Diabetologia 2018;* 61: 257–264.

20. **Still C, Wood C, Benotti P, Petrick A, Gabrielsen J, Strodel W, et al.** A probability score for preoperative prediction of type 2 diabetes remission following RYGB surgery. *Lancet Diabetes Endocrinol 2014;* 2(1): 38–45.

21. **Guerron A, Perez J, Risoli T, Lee H, Portenier D, Corsino L.** Performance and improvement of the DiaRem score in diabetes remission prediction: a study with diverse procedure types. *Surg Obes Relat Dis 2020;* 16(10): 1531-1542.

22. **Schauer PR, Mingrone G, Ikramuddin S, Wolfe B.** Clinical outcomes of metabolic surgery: efficacy of glycemic control, weight loss, and remission of diabetes. *Diabetes Care 2016;* 39: 902–911.

23. **Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, Ahlin S, Andersson-Assarsson J, Anveden A, et al.** Association of bariatric surgery with long-term remission of type 2 diabetes and with microvascular and macrovascular complications. *JAMA 2014;* 311: 2297–304.

24. **Koliaki C, Liatis S, le Roux CW, Kokkinos A.** The role of bariatric surgery to treat diabetes: current challenges and perspectives. *Endocr Disord 2017;* 17: 50.

25. **Vest AR, Heneghan HM, Agarwal S, Schauer P, Young J, et al.** Bariatric surgery and cardiovascular outcomes: a systematic review. *Heart 2012;* 98: 1763–1777.

26. **Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J, Chapman L, Schachter L, Skinner S, et al.** Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA 2008;* 299: 316–323.

27. **Booth H, Khan O, Prevost T, Reddy M, Dregan A, Charlton J, et al.** Incidence of type 2 diabetes after bariatric surgery: population-based matched cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol 2014;* 2(12): 963-968.

28. **Carlsson LM, Peltonen M, Ahlin S, Anveden A, Bouchard C, Carlsson B et al.** Bariatric surgery and prevention of type 2 diabetes in Swedish obese subjects. *N Engl J Med 2012;* 23; 367(8): 695-704.

29. **Kirwan JP, Aminian A, Kashyap SR, Burguera B, Brethauer S, Schauer P, et al.** Bariatric surgery in obese patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care 2016;* 39: 941–948.

30. **Hussain A.** The effect of metabolic surgery on type 1 diabetes: meta-analysis. *Arch Endocrinol Metab 2018;* 62(2): 172-178.

31. **Busetto L, Dicker D, Azran C, Batterham RL, Farpour-Lambert N, Fried M, et al.** Practical Recommendations of the Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity for the Post-Bariatric Surgery Medical Management. *Obes Facts 2017;* 10(6): 597–632.

32. **Mechanick JI, Apovian C, Brethauer S, Garvey WT, Joffe AM, Kim J, et al.** Clinical Practice Guidelines For The Perioperative Nutrition, Metabolic, and Nonsurgical Support of Patients Undergoing Bariatric Procedures – 2019 Update: Cosponsored By American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology, The Obesity Society, American Society For Metabolic & Bariatric Surgery, Obesity Medicine Association, and American Society of Anesthesiologists. *Endocr Pract 2019;* 25: 1–75.

33. **American Diabetes Association Professional Practice Committee.** 8. Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care 2022;* 45(Supplement_1): S113–124.

34. **Busetto L.** Timing of bariatric surgery in people with obesity and diabetes. *Ann Transl Med 2015;* 3(7): 94.

35. **Suhl E, Anderson-Haynes S, Mulla C, Patti M.** Medical Nutrition Therapy for Post-Bariatric Hypoglycemia: Practical Insights. *Surg Obes Relat Dis 2017;* 13(5): 888–896.

36. **Ghaferi A, Varban O.** Setting Appropriate Expectations After Bariatric Surgery EvaluatingWeight Regain and Clinical Outcomes. *JAMA 2018;* 320(15): 1543-1547.

37. **Sjöström L.** Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial - a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med 2013;* 273: 219.

38. **Courcoulas AP, King WC, Belle SH, Berk P, Flum D, Garcia L, et al.** Seven-Year Weight Trajectories and Health Outcomes in the Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (LABS) Study. *JAMA Surg 2018;* 153: 427.

39. **Voorwinde V, Steenhuis IHM, Janssen IMC, Monpellier V, Van Stralen M.** Definitions of Long-Term Weight Regain and Their Associations with Clinical Outcomes. *Obes Surg 2020;* 30: 527.

40. **Lauti M, Lemanu D, Zeng ISL, Su'a B, Hill A, MacCormick A.** Definition determines weight regain outcomes after sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis 2017;* 13: 1123.

41. **Nedelcu M, Khwaja HA, Rogula TG.** Weight regain after bariatric surgery-how should it be defined? *Surg Obes Relat Dis 2016;* 12: 1129.

42. **Mann JP, Jakes AD, Hayden JD, Barth JH.** Systematic review of definitions of failure in revisional bariatric surgery. *Obes Surg 2015;* 25: 571.

43. **Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D, Toplak H, et al.** Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity: European guidelines for obesity management in adults. *Obes Facts 2015;* 8: 402–424.

44. **Wei JH, Lee WJ, Chong K, Lee Y, Chen S, Huang P, et al.** High incidence of secondary hyperparathyroidism in bariatric patients: comparing different procedures. *Obes Surg 2018; 28:* 798–804.

45. **Shiau J, Biertho L.** Canadian Adult Obesity Clinical Practice Guidelines: Bariatric Surgery: Postoperative Management. *Downloaded from: https://*obesitycanada.ca/guidelines/ postop.

References

46. **King WC, Chen JY, Bond DS, Belle S, Courcoulas A, Patterson E, et al.** Objective assessment of changes in physical activity and sedentary behavior: Pre- through 3 years post-bariatric surgery. *Obesity (Silver Spring) 2015;* 23: 1143.

47. **Vrbikova J, Hainer V.** Obesity and polycystic ovary syndrome. *Obes Facts 2009;* 2: 26.

48. **Gosman GG, King WC, Schrope B, Steffen K, Strain G, Courcoulas A et al.** Reproductive health of women electing bariatric surgery. *Fertil Steril 2010;* 94: 1426.

49. **Butterworth J, Deguara J, Borg CM.** Bariatric Surgery, Polycystic Ovary Syndrome, and Infertility. *J Obes 2016;* 2016: 1871594.

50. **Ahmadi S, Teixeira L, Domingues J, Chacon-Mikahil M, Cavaglieri C, Gutierrez G.** Quality of life, sexual function, and bariatric surgery: a systematic review. *Obes Metab 2020;* 17(1): 64-72.

51. **Parrott J, Frank L, Rabena R, Craggs-Dino L, Isom KA, Greiman L.** American Society for Metabolic and Bariatric Surgery integrated health nutritional guidelines for the surgical weight loss patient 2016 update: micronutrients. *Surg Obes Relat Dis 2017;* 13: 727–741.

52. **Stenberg E, dos Reis Falcão LF, O'Kane M, Liem R, Pournaras DJ, Salminen P, et al.** Guidelines for Perioperative Care in Bariatric Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations: A 2021 Update. *World J Surg 2022;* 46(4): 729–751.

53. **Di Lorenzo N, Antoniou S, Batterham R, Busetto L, Godoroja D, Iossa A, et al.** Clinical practice guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) on bariatric surgery: update 2020 endorsed by IFSO-EC, EASO and ESPCOP. *Surg Endosc 2020;* 34: 2332–2358.

54. **Quilliot D, Coupaye M, Ciangura C, Czernichow S, Sallé A, Gaborit B, et al.** Recommendations for nutritional care afterbariatric surgery: Recommendations forbest practice and SOFFCO-MM/AFERO/SFNCM/expert consensus. *J Visc Surg 2021;* 158: 51-61.

55. Schutz D, Busetto L, Dicker D, Farpour-Lambert N, Pryke R, Toplak H, et al. European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care. *Obes Facts 2019;* 12(1): 40-66.

56. **Mancini M.** Bariatric surgery – An update for the endocrinologist. *Arq Bras Endocrinol Metab 2014;* 58/9: 875-879.

57. **Mechanick JI, Youdim A, Jones DB, Garvey WT, Hurley DL, McMahon MM, et al.** Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient-2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. *Obesity (Silver Spring) 2013;* 21 Suppl 1: S1-27.

Address for correspondence:

Доц. Живка Бонева, д.м.,
Медицински Институт, МВР
Клиника по Ендокринология;
Бул. „Скобелев" 79, София – 1006;
e-mail: zhbonevaa@abv.bg

Assoc. prof. Zhivka Boneva, MD, PhD
Medical Institute - Ministry of the Interior
Clinic of Endocrinology
79 Skobelev Blvd, Sofia – 1006;
e-mail: zhbonevaa@abv.bg

Малигнен феохромоцитом: диагностични предизвикателства

Еленкова, Атанаска П.
Катедра по Ендокринология, Медицински Университет – София

Постъпване: 19. 09. 2022/*Приемане:* 19. 09. 2022

Malignant Pheochromocytoma: Diagnostic Challenges

Elenkova, Atanaska P.
Department of Endocrinology, Medical University – Sofia

Submitted: 19. 09. 2022/*Accepted:* 19. 09. 2022

Резюме

Феохромоцитомът (PPGL) е рядък невроендокринен тумор, който произхожда предимно от надбъбречната медула (PC) и рядко е екстраадренален (параганглиом; PGL). Малигнените варианти са средно около 10%, но при генетичните форми този процент варира в зависимост от подлежащата мутация. Освен с класическата симптоматика, малигнените PPGL могат да се представят с кахексия, паранеопластични ендокринни синдроми и симптоматика от метастазите. До момента не са установени надеждни клинични, хистологични, имунохистохимични и циркулаторни биохимични маркери за малигнен характер на тумора.

В опит за разграничаване на малигнените от бенигнените варианти са създадени няколко скорови системи, две от които са се наложили в рутинната практика: PASS (Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scored Scale) и GAPP (Grading System for Adrenal Pheochromocytoma and Paraganglioma). Съобразно класификацията на СЗО от 2017г. всички PPGLs трябва да се смятат за потенциално малигнени, но дефинитивната диагноза малигнен PPGL се поставя само на базата на доказани хематогенни метастази в органи, в които физиологично липсва хромафинна тъкан (черен дроб, кости, бели дробове, лимфни възли). Според препоръките на ESMO-EURACAN малигнен характер на феохромоцитома трябва да се подозира при наличието на поне един от следните критерии:

Abstract

Pheochromocytoma (PPGL) is a rare neuroendocrine tumor that originates predominantly from the adrenal medulla (PC) and is very rarely extra-adrenal. (paraganglioma; PGL). Malignant variants average about 10%, but regarding the genetic forms this percentage varies depending on the underlying mutation. In addition to the classic symptoms, malignant PPGL can present with cachexia, paraneoplastic endocrine syndromes and symptoms of metastases. To date, no reliable clinical, histological, immunohistochemical and circulatory biochemical markers for malignancy have been established.

In an attempt to distinguish malignant from benign variants, several scoring systems have been created, two of which have become established in routine practice: PASS (Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scored Scale) and GAPP (Grading System for Adrenal Pheochromocytoma and Paraganglioma). According to the 2017 WHO classification, all PPGLs should be considered potentially malignant, but a definitive diagnosis of malignant PPGL is made only on the basis of proven hematogenous metastases in organs that physiologically lack chromaffin tissue (liver, bones, lungs, lymphnodes). According to the ESMO-EURACAN recommendations, a malignant PPGL should be suspected in the presence of at least one of the fol-

1) размер на тумора над 5 см; 2) екстраадренална локализация (параганглиом); 3) доказана мутация в гена, кодиращ SDHB; 4) повишени плазмени нива на 3-МТ трикратно над горната граница на нормата.

Радикално лечение може да се постигне само с навременна хирургична интервенция, поради което ранната диагноза и доживотното проследяване са ключови за подобряване на прогнозата на пациентите с този рядък невроендокринен тумор.

lowing criteria: 1) tumor size greater than 5 cm; 2) extra-adrenal localization (paraganglioma); 3) proven mutation in the gene encoding SDHB; 4) increased plasma levels of 3-MT three times above the upper limit of normal.

A radical cure may only be achieved with timely surgical intervention, therefore early diagnosis and lifelong follow-up are crucial to improving the prognosis of patients with this rare neuroendocrine tumor.

Ключови думи:

малигнен феохромоцитом, малигнен параганглиом, PASS, GAPP

Key words:

malignant pheochromocytoma, malignant paraganglioma, PASS, GAPP

Увод

Феохромоцитомът е невроендокринен тумор, който в 90% от случаите произхожда от надбъбречната медула. В около 10% е с екстраадренален произход (параганглиом), предимно от симпатикусовите ганглии по протежение на трункус симпатикус (в гръдния кош, коремната кухина или малкия таз). Парасимпатиковите параганглиоми са най-редкият вариант, произлизат от глософарингеалните и вагусните нерви в областта на шията и в основата на черепа (1). Според хормоналната си продукция феохромоцитомите/параганглиомите (PPGL) се разделят на функционално активни (хормоносекретиращи) и функционално неактивни (хормононесекретиращи). Функционално активните синтезират и секретират в циркулацията катехоламини. Адреналните феохромоцитоми най-често имат смесена катехоламинова свърхпродукция с превалиране на норадреналина (NA), но могат да имат предимно адреналинова (A) секреция (в този случай трябва винаги да се подозира MEN2) или моносекреция на NA. Параганглиомите със симпатикусов произход могат да синтезират допамин и норадреналин, но не и адреналин поради липсата на ензима фенилетаноламин-N-метил-трансфераза (PNMT), който катализира последния етап от катехоламиновата синтеза – метилирането на норадреналин до адреналин. Само 4% от парасимпатикусовите параганглиоми са хормоносекретиращи (1, 2).

Епидемиология

Феохромоцитомът е много рядък тумор, със средна годишна заболеваемост приблизително 2-8 случая/млн. население. Сред лицата с артериална хипертония честотата възлиза на около 0,2-0,6% при възрастните и 1,7% при децата хипертоници. Липсата на насочено търсене на това рядко заболяване не рядко води до пропускане на диагнозата – проучванията на аутопсионни серии показват недиагностицирани феохромоцитоми/ параганглиоми (PPGL) при 0,05–0,1% от аутопсираните. От друга страна, 5-10% от т. нар. надбъбречни инциденталоми (случайно открити при образна диагностика надбъбречни формации) се оказват феохромоцитоми (3). Генетичните форми съставляват около 30-40% от всички случаи и се дължат на различни мутации в т. нар. предразполагащи към феохромоцитом гени (4). Феохромоцитомът е предимно бенигнен тумор, средно около 10% са малигнените варианти, но при генетичните форми този процент варира в зависимост от подлежащата мутация. По литературни данни малигнените форми на адреналните феохромоцитоми са 2-13%, а при параганглиомите – до 50% (1-4). В наше проучване, обхващащо 204 пациенти, диагностицирани и проследявани към Експертния център за редки ендокринни болести – София в периода 1978–2018 г. туморите класифицирани като малигнени на базата на критериите на СЗО от 2004 г., възлизат на 10,3% от всички болни с PPGL (5).

Патоморфология

Феохромоцитомът е много добре кръвоснабден тумор, чиито макроскопски характеристики включват неоднородна структура, често със зони на некроза, калцификати или вътретуморни кръвоизливи. ***Микроскопски*** се наблюдават плеоморфни туморни клетки с проминиращи ядра, подредени в гнезда и повлекла и поддържащи клетки с малки ядра и дендритни израстъци. За разлика от повечето тумори, патоморфологичното изследване трудно може да разграничи доброкачествените от злокачествените варианти. Хистологичното изследване трябва да се извършва от опитен патолог.

До момента не са установени надеждни клинични, хистологични, имунохистохимични и циркулаторни биохимични маркери за малигнен характер на тумора (6,7). Публикациите относно клиничния ход и преживяемостта на малигнените варианти на този изключително рядък тумор са много малко, базирани най-вече на малки извадки. Едно от най-големите ретроспективни проучвания проследява 272 пациенти със злокачествен феохромоцитом или параганглиом на възраст от 7 до 83 г., диагностицирани и лекувани в Mayo Clinic (Rochester) за период от 55 години (1960-2016 г.) (8). ***Размерът на тумора*** не е надежден предиктор за малигненост. В извадката на Mayo Clinic размерът на малигнените феохромоцитоми варира от 0,9 до 26,0 см. Големите тумори (над 6 см) все пак налагат повишено внимание и по-често проследяване („малигнени до доказване на противното“) (8). ***Хистологичните характеристики*** като повишена митотична активност, наличието на хиперцелуларитет, клетъчен и ядрен атипизъм и съдовата инвазия също не са индикатори за малигненост. Дори локалната инвазия на прилежащи до тумора тъкани и органи не са надежден предиктор за риск от метастазиране.

В опит за разграничаване на малигнените от бенигнените варианти на този тумор са създадени няколко скорови системи, две от които са се наложили в рутинната практика: PASS (Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scored Scale) и GAPP (Grading System for Adrenal Pheochromocytoma and Paraganglioma). ***PASS скоровата система*** е въведена през 2002 г. от Lester Thompson и е създадена за оценка на адреналните форми на феохромоцитом на базата на 12 различни хистопатологични показатели *(Табл. 1)*. Като cut-off за малигнен характер на тумора е приет общ скор ≥4, тъй като в оригиналното проучване нито един от пациентите с метастатичен феохромоцитом не е имал скор под 4 (сензитивност 100%) (9). Независимо от това, резултатите не бива да се възприемат еднозначно, тъй като извършените до момента около 30 проучвания върху тази система показват недостатъчно добра възпроизводимост на резултатите. ***GAPP системата*** оценява характера на PPGL на базата на 4 хистологични параметъра от PASS системата, 1 имунохистохимичен (Ki-67 индекс) и 1 клиничен (биохимичният профил на тумора) показатели *(Табл. 2)*. Този модел е създаден за оценка както на адреналните, така и на екстраадреналните форми и стратифицира PPGL в три класа: „високодиференциран“, „умерено диференциран“ и „нискодиференциран“ на базата на общия скор (10). Прогнозата и преживяемостта на пациентите кореспондират със степента на диференциация на тумора.

Според съвременната класификация на **СЗО от 2017 г.** всички PPGLs трябва да се смятат за потенциално малигнени, но дефинитивната диагноза малигнен феохромоцитом/параганглиом се поставя само на базата на доказани хематогенни метастази в органи, в които физиологично липсва хромафинна тъкан (черен дроб, кости, бели дробове, лимфни възли) (11).

Имунохистохимичното изследване за доказване на феохромоцитом се базира основно на изследване на маркерите хромогранин А, тирозин-хидроксилаза и синаптофизин.

Имунохистохимия се прилага и за доказване на протеини, кодирани от специфични гени (SDHx, TMEM127, MAX) – липсата на експресия на съответния протеин подсказва на кои гени да бъде направен генетичен анализ. До момента няма утвърден имунохистохимичен маркер за малигнен характер на PPGL (4,12).

Хормонална продукция

Хормоналната продукция също не е ориентир за поведението на PPGL. В изследването на Mayo Clinic почти 80% от пациентите с малигнени PPGL са били с катехоламинова свръхпродукция (8). По-стари студии определяха повишените допаминови нива като маркер за малигненост, обяснявайки този феномен с невъзможност за извършване на четирите етапа от катехоламиновата синтеза поради незрелостта на туморните клетки. Литературните данни показват, че *допамин и дихидроксифенилаланин* не са дискриминативни между бенигнените и малигнените варианти. Като по-надежден показател в клиничната практика навлезе допаминовият метаболит *3-methoxytyramine (3-MT)*.

Таблица 1.

PASS (Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score) хистологична скала за оценка на доброкачествен и злокачествен характер на феохромоцитома (по 9).

PASS < 3 – доброкачествен тумор;
PASS > 4 – вероятно злокачествен тумор

Признак	Точки
Дифузен растеж (големи гнезда; >10% от туморния обем)	2
Наличие на некрози	2
Хиперцелуларитет	2
Клетъчна монотонност (мономорфен клетъчен състав)	2
Вретеновидни клетки	2
Митотични фигури >3/10 HPF	2
Атипични митози	2
Инфилтрация в мастната тъкан	2
Съдова инвазия	1
Капсулна инвазия	1
Ядрен полиморфизъм	1
Хиперхромазия на ядрата	1

Таблица 2.

GAPP (Grading of Adrenal Pheochromocytoma and Paraganglioma) скорова система (по 10).

Хистологична структура	
малки гнезда (zellballen)	0
големи гнезда с неправилна форма	1
псевдороземки (дори и фокални)	2
Целуларитет	
нисък (<150 клетки/U)	0
умерен (150 – 250 клетки/U)	1
висок (>250 клетки/U)	2
Комедонекроза	
липсва	0
налична	2
Съдова или капсулна инвазия	
липсва	0
налична	1
Ki67 индекс (%)	
<1%	0
1-3%	1
>3%	2
Катехоламинов тип	
Нефункциониращ тип	0
Адреналинов тип (A или A+NA)	0
Норадреналинов тип (E или NA+DA)	1

Понастоящем 3-МТ се смята за най-точният биомаркер за метастатична болест при болни с феохромоцитом, който може да служи едновременно като независим предиктор за рецидив и преживяемост (3,13,14).

Метанефрините /уринни и плазмени/, златен стандарт за поставяне на диагнозата феохромоцитом, също не могат да бъдат дискриминативен тест, макар че при авансиралите метастазирали феохромоцитоми нивата обикновено са екстремно високи. ***Изследване на хромогранин А (CgA)*** в серум или плазма е допълнителен тест, който се позитивира при около 80% от пациентите с феохромоцитом/параганглиом. CgA е чувствителен, но неспецифичен показател, който може да бъде повишен при различни *невроендокринни тумори*. При назначаването на този тест, с цел избягване на преданалитична грешка, трябва да се вземат под внимание всички фактори, въздействащи върху циркулаторните му нива (нарушена гломерулна филтрация, прием на инхибитори на протонната помпа, сърдечна недостатъчност и др.). При пациентите, при които нивата му са повишени, CgA може да бъде използван като туморен маркер (15). Не се препоръчва изследване на ***ванилбадемова (ванилманделова) киселина и хомованилинова киселина*** поради ниската им информативна стойност.

Клинична картина

Малигнените феохромоцитоми в около 50% от случаите се представят с типичните симптоми на катехоламинова хиперсекреция (кризисна артериална хипертония, главоболие, палпитации), около 25% с болка и компресивна симптоматика от съседни структури и 25% са били случайно установени (инциденталоми) (1,16). Артериалната хипертония е водещ симптом при над 90% от болните с PPGL. Обикновено е с кризисен характер, с лабилно протичане, като в междукризисния период артериалното налягане може да бъде повишено или нормално. Често хипертонията е лошо контролирана на фона на конвенционалната антихипертензивна терапия, в някои случаи може да протича като малигнена или резистентна хипертония. Хипертоничните кризи обикновено са съпроводени от класическата за феохромоцитом триада (главоболие, сърцебиене, изпотяване) и богата вегетативна симптоматика (тремор, побледняване или почервеняване на лицето, тръпки, настръхване на кожата, замъглено зрение от мидриазата и т.н.). Болните често съобщават немотивирана загуба на тегло и субфебрилитет, а при 50% се наблюдават въглехидратни нарушения (предиабетни състояния или симптоматичен захарен диабет). В междукризисния период пациентите се оплакват от студени крайници, интолеранс към топлина, склонност към констипация и холелитиаза (1,3,16). Несекретиращите PPGL остават дълго време недиагностицирани, най-често се откриват случайно или се изявяват с компресивна симптоматика от съседни органи, когато са достигнали достатъчно големи размери.

Неразпознатият феохромоцитом крие риск от редица остри усложнения като стабилна и нестабилна ангина; ангина на Принцметал, остър миокарден инфаркт; мозъчен инсулт; остра левокамерна недостатъчност, такоцубо или инвертен такоцубо-кардиомиопатия, белодробен едем (кардиогенен или некардиогенен), мултисистемна катехоламинова криза (1,3). Катехоламиновата кардиомиопатия, дилатативна или хипертрофична, е често хронично усложнение на късно диагностицирания феохромоцитом и може да се изяви клинично със стенокардна симптоматика, прояви на сърдечна недостатъчност, ритъмна или проводна патология (17).

В 5-10% от случаите липсва клинична симптоматика – това са т.нар. *„тихи“ феохромоцитоми,* които са свързани с висок интраоперативен риск в случай че не бъдат разпознати и уточнени преди операцията и бъдат насочени погрешно като хормононесекретиращи адренални тумори, без предварителна предоперативна алфа-блокада. В базата данни на Експертния център по редки ендокринни болести – София са регистрирани 9 нормотензивни пациенти (4,4%), двама от които са изпратени за уточняване по повод на клинична смърт при въвеждане в анестезия за оперативна интервенция на неразпознати предоперативно феохромоцитоми (5). Туморите са установени случайно, поради липсата на клинична симптоматика не са уточнени с хормонални изследвания и директно са били насочени за хирургично лечение без предоперативна подготовка. Пациентите, изявили хипертензивна криза или ритъмни нарушения при въвеждане в анестезия са съмнителни за наличие на феохромоцитом. Другите рискови групи, при които трябва да се изключи това заболяване са: болни с кризисна хипертония с класическата триада; хипертония, изявила се преди 30-годишна възраст (да се търси симптоматична хипертония въобще); артериална хипертония с немотивиран субфебрилитет, редукция на тегло или въглехидратни нарушения; надбъбречен инциденталом; фамилна анамнеза за феохромоцитом или друг компонент на фамилните синдроми, включващи феохромоцитом (2,3).

Освен с класическата симптоматика, малигнените феохромоцитоми могат да се представят с паранеопластични ендокринни синдроми (ектопичен АСТН синдром, полиглобулия от ектопична секреция на еритропоетин от тумора и др.) и изразен кахектичен синдром, както и със симптоматика от метастазите (2,3,18,19). *Параганглиомите* в областта на главата и шията могат дълго време да останат асимптоматични, особено ако са нефункциониращи. Произхождащите от гломус каротикум могат да бъдат опипани случайно, но ако са с големи размери може да причинят дисфагия. Туморите на гломус тимпаникум обикновено се изявяват с шум в ушите, синхронен с пулса или намаляване на слуха от съответната страна (3,19).

Образна диагностика

Препоръчва се образните изследвания за търсене на PPGL да започнат, когато има ясни биохимични данни. От друга страна, не трябва да се забравя, че в някои случаи може да са налице т. нар. „тихи“ PPGL, които могат да бъдат открити само с образна диагностика. Образната диагностика е необходима и за стадиране при малигнените варианти на тумора. Преценката за метастатичен процес трябва да бъде много внимателна – при визуализиране на множествени лезии винаги трябва да се прави диференциална диагноза между метастази и множествени PPGLs, които не са рядка находка при генетичните форми на заболяването.

Компютърната томография (CT) се предлага като метод на първи избор поради по-голямата си достъпност и отличната си пространствена резолюция за гръден кош, коремна кухина и малък таз, където са локализирани над 99% от всички PPGL (3,20). ***Магнитно-резонансна томография (МРТ)*** се препоръчва при: пациенти с метастатични PPGL; за откриване на параганглиоми в областта на черепната основа и шията; при лица с хирургични клипсове, които причиняват артефакти при използване на CT (след предварително уточняване дали материалът, от който са направени позволява извършване на МРТ!); при болни с алергия към CT-контрасти и при пациенти, при които радиационното облъчване трябва да бъде ограничено (деца, бременни жени, пациенти с известни герминативни мутации, както и тези с прекомерно излагане на радиация) (3,20).

Според последните препоръки трябва да се прилага персонализиран подход при вземането на решение за насочване на пациентите с хромафинни тумори за функционална образна диагностика (21,22). На базата на литературните данни при пациенти с метастатичен PPGL се отдава предпочитание на някои радиофармацевтици – ^{18}F-флуородезоксиглюкозна (^{18}F-FDG), ^{18}F-флуорохидроксифенилаланин (^{18}F-FDOPA) и 68Gallium-маркиран somatostatin analogue (^{68}Ga-SSA) (23-26).

^{18}F-FDG-PET/CT се прилага при пациенти с метастатично заболяване поради високата си чувствителност (88%) спрямо доброкачествените варианти на тумора (58%). Методът е най-информативен при SDHB-позитивни PPGL. Противопоказан е при бременни жени (26-28).

^{123}I-метайодобензилгуанидин (MIBG) сцинтиграфия SPECT/CT се предлага при пациенти с метастатичен PPGL; когато се планира радиотерапия с използване на ^{131}I-MIBG; при някои пациенти с повишен риск за метастатично заболяване (голям размер на първичния тумор, екстраадренални или мултифокални тумори или рецидив на заболяването. Методът е с чувствителност (85-88%) и специфичност (70-100%) за откриване на адренални феохромоцитоми. За параганглиоми чувствителността е 56-75%, а специфичността 84-100%. Чувствителността за метастазиращите PPGL е по-ниска (56-83%), но изследването е показано при пациенти, при които хирургичното лечение не е опция, за преценка на предполагаемия ефект от лечение с ^{131}I-MIBG. Провеждането на изследването и интерпретацията на резултатите трябва да се извършват от опитни специалисти по нуклеарна медицина в специализирани центрове, където рутинно се извършва тази диагностика. Трябва да се има предвид, че натрупването на ^{123}I-MIBG може дабъде потиснато при прием на някои медикаменти (симпатикомиметици; блокери на серотониновия реуптейк; препарати с алфа- и бета-блокираща активност) и лечението с тях трябва да се преустанови поне 2 седмици преди извършване на изследването. Натрупването на ^{123}I-MIBG е значително намалено при некротичните тумори. Изследването е противопоказано при бременни жени. Основни недостатъци на метода са необходимостта от предварително блокиране на щитовидната жлеза с перхлорат преди изследването, продължителността на изследването (образи на 4^{-mu} и 24^{-mu} час) и взаимодействието на MIBG с някои медикаменти (21,22).

^{68}Ga-DOTATATE PET/CT демонстрира обнадеждаващи резултати в началната образна диагностика, стадирането и проследяването на пациенти с тумори, произхождащи от невралния гребен (невробластом, ганглионевробластом, феохромоцитом, параганглиом) (24).

Ултразвуковите методи на изследване не се препоръчват поради ниската си диагностична стойност при PPGL. От друга страна, част от туморите, особено „тихите“ феохромоцитоми с по-големи размери, се установяват случайно, при абдоминална ехография.

Генетично изследване

Към настоящия момент са потвърдени поне 20 гена, мутации в които предразполагат към развитие на феохромоцитом. Гените се категоризират в 3 основни молекулярни клъстера: псевдохипоксия клъстер 1 (1A и 1B), киназен сигнален път (клъстер 2) и Wnt-сигнален път (клъстер 3) (29). Мутациите могат да бъдат соматични или герминативни (обуславящи определени фамилни синдроми), срещат се и случаи на мозаицизъм. Малигненият потенциал на PPGL зависи от наличието и вида на подлежащата генетична мутация (3,4,6,13). С най-висок малигнен потенциал се свързват мутациите в гена за *SDHB* – над 40% от носителите на такива мутации развиват метастатична болест (3,6, 30-32). В литературата се описват и случаи на злокачествени PPGL с мутации в гените VHL, TMEM127 и MAX. Най-рядко докладвани са мутациите в NF-1, RET и SDHD гените (30-31).

Според съвременните препоръки при всеки пациент, диагностициран с феохромоцитом/параганглиом трябва да се обсъди извършване на генетично изследване поради следните причини:

1) поне 30% от всички пациенти с PPGL имат патогенни мутации, предразполагащи към това заболяване; 2) мутации на SDHB водят до метастатично заболяване при поне 40% от засегнатите пациенти; 3) установяването на наследствен синдром в пробанда може да доведе до по-ранна

диагностика и лечение на PPGL и други синдромни прояви при негови родственици (2,3,20,33).

Задължителен генетичен скрининг би трябвало да се извърши при: 1) положителна фамилна анамнеза за PPGL; 2) двустранен или мултифокален характер на тумора; 3) екстраадренална локализация (всички случаи на параганглиом); 4) ранна изява на заболяването (под 30 годишна възраст); 5) злокачествени PPGL; 6) наличие на други асоциирани симптоми или заболявания, характерни за определен фамилен синдром.

Препоръчва се генетична консултация преди извършването и след получаване на резултатите от генетичния анализ. Генетичните тестове трябва да се извършват в утвърдени сертифицирани генетични лаборатории.

Метастазиране

В проучването на Mayo Clinic една трета от случаите с малигнен PPGL (35%) са били със *синхронни метастази* (установени в момента на диагностицирането на първичния тумор или в рамките на първите 3 месеца от диагнозата), останалите 65% са изявили метахронни метастази (след третия месец от началната диагноза) в хода на следоперативното проследяване, като най-честите са били костните метастази (при 59% от болните), следвани по честота от метастазите в лимфните възли (47%), черния дроб (36%), белите дробове (38%), коремната кухина и малкия таз (32%) (8). Установена е изразена вариабилност в клиничното протичане на малигнените PPGL. При някои пациенти метастази са диагностицирани преди откриването на първичния тумор, докато при други се наблюдава поява на метастази десетилетия след началната диагноза. Мултивариационният анализ определя като независими предиктори за бърза туморна прогресия и повишена смъртност по-голямата възраст при диагностицирането, големият размер на тумора и наличието на синхронни метастази, като допълнителни фактори се изтъкват мъжкият пол, повишените допаминови нива и неизвършването на оперативна интервенция на първичния тумор. Медианната стойност на общата преживяемост е била 24,6 г., а 5-годишната преживяемост – 85,4% (79,2% за PC, 88,9% за PGL), 10-годишната преживяемост – 72,5% (64,2% за PC, 77,3% за PGL) и 15-годишна преживяемост 65,4% (8).

Локализацията на първичния тумор е допълнителен прогностичен показател. Малигнените параганглиоми в областта на черепната основа и шията изглежда имат по-индолентно протичане с по-голяма преживяемост. В проучването на Mayo Clinic средната 5-годишна преживяемост е 85,4% и 5-годишната специфична за заболяването преживяемост – 88,2% [8).

Заключение

Въпреки навлизането на по-прецизни лабораторни и образни методи в клиничната практика и значителния напредък в областта на генетиката в последните години, единственият сигурен белег на малигненост при феохромоцитом си остават хематогенните метастази, а това е твърде късен белег.

Според препоръките на **ESMO-EURACAN** малигнен характер на феохромоцитома трябва да се подозира при наличието на поне един от следните критерии:

1) размер на тумора над 5 см; 2) екстраадренална локализация (параганглиом); 3) доказана мутация в гена, кодиращ SDHB; 4) повишени плазмени нива на 3-МТ 3-кратно над горната граница на нормата (34). Радикално лечение може да се постигне само с навременна хирургична интервенция, поради което ранната диагноза и доживотното проследяване са ключови за подобряване на прогнозата на пациентите с този рядък невроендокринен тумор.

References

1. **Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K.** Phaeochromocytoma. *Lancet (London, England).2005;* 366(9486): 665-675.

2. **Eisenhofer G, Lenders JW, Pacak K.** Biochemical diagnosis of pheochromocytoma. *Front Horm Res 2004;* 31: 76-106.

3. **Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, et al,** Endocrine Society. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *JCEM 2014;* 99(6): 1915-1942.

4. **Favier J, Amar L, Gimenez-Roqueplo AP.** Paraganglioma and Phaeochromocytoma: From Genetics to Personalized Medicine. *Nat Rev Endocrinol 2015;* 11: 101–111.

5. **Elenkova A, Matrozova J, Vasilev V, Robeva R, Zacharieva S.** Prevalence and progression of carbohydrate disorders in patients with pheochromocytoma/paraganglioma: retrospective sin-gle-center study. *Ann Endocrinol (Paris) 2020;* 81(1): 3-10.

6. **Amar L, Fassnacht M, Gimenez-Roqueplo AP, Januszewicz A, Prejbisz A, Timmers H, Plouin PF.** Long-Term Postoperative Follow-up in Patients with Apparently Benign Pheochromocyto-ma and Paraganglioma. *Horm Metab Res 2012;* 44: 385–389.

7. **Garcia-Carbonero R, Matute Teresa F, Mercader-Cidoncha E, Mitjavila-Casanovas M, Robledo M, Tena I, et al.** Multidisciplinary Practice Guidelines for the Diagnosis, Genetic Counseling and Treatment of Pheochromocytomas and Paragangliomas. *Clin Trans. Oncol 2021;* 23: 1995–2019.

8. **Hamidi O, Young WF Jr, Iñiguez-Ariza NM, Kittah NE, Gruber L, Bancos C, et al.** Malignant Pheochromocytoma and Paraganglioma: 272 Patients Over 55 Years. *JCEM 2017; 102*(9): 3296-3305.

References

9. **Thompson LDR.** Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score (PASS) to separate benign from malignant neoplasms: a clinicopathologic and immunophenotypic study of 100 cases. *Am J Surg Pathol 2002;* 26: 551–566.

10. **Kimura N, Takayanagi R, Takizawa N, Itagaki E, Katabami T, Kakoi N, et al.** Pathological grading for predicting metastasis in phaeochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer 2014;* 21: 405–414.

11. **Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J.** WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. *Lyon, France: IARC; 2017*

12. **Cornu E, Belmihoub I, Burnichon N, Grataloup C, Zinzindohoué F, Baron S, et al.** Phaeochromocytoma and Paraganglioma. *Rev Med Interne 2019;* 40(11): 733-741.

13. **Eisenhofer G, Lenders JWM, Siegert G, Bornstein SR, Friberg P, Milosevic D, et al.** Plasma Methoxytyramine: A Novel Biomarker of Metastatic Pheochromocytoma and Paraganglioma in Relation to Established Risk Factors of Tumour Size, Location and SDHB Mutation Status. *Eur J Cancer 2012;* 48: 1739–1749.

14. **Rao D, Peitzsch M, Prejbisz A, Hanus K, Fassnacht M, Beuschlein F, et al.** Plasma Methoxytyramine: Clinical Utility with Metanephrines for Diagnosis of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Eur J Endocrinol 2017;* 177: 103–113.

15. **Rao F, Keiser HR, O'connor DT.** Malignant Pheochromocytoma Chromaffin Granule Transmitters and Response to Treatment. *Hypertension 2000;* 36: 1045–1052.

16. **Eisenhofer G, Bornstein SR, Brouwers FM, Cheung NKV, Dahia PL, de Krijger RR, et al.** Malignant Pheochromocytoma: Current Status and Initiatives for Future Progress. *Endocr Relat Cancer 2004;* 11: 423–436.

17. **Kassim TA, Clarke DD, Mai VQ, Clyde PW, Mohamed SA, Shakir KM.** Catecholamine-induced cardiomyopathy. *Endocr Pract 2008;* 14: 1137.

18. **Iñiguez-Ariza NM, Kohlenberg JD, Delivanis DA, Hartman RP, Dean DS, Thomas MA, et al.** Clinical, biochemical, and radiological characteristics of a single-center retrospective cohort of 705 large adrenal tumors. *Mayo Clin Proc Inn Qual Out 2018;* 2(1): 30-39.

19. **Tevosian SG, Ghayee HK.** Pheochromocytomas and Paragangliomas. *Endocrinol Metab Clin North Am 2019;* 48(4): 727-750.

20. **Plouin PF, Amar L, Dekkers OM, Fassnacht M, Gimenez-Roqueplo, Lenders JW, et al;** Guideline Working Group. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a phaeochromocytoma or a paraganglioma. *Eur J Endocrinol 2016;* 174(5): G1-G10.

21. **Taïeb D, Hicks RJ, Hindié E, Guillet BA, Avram A, Ghedini P, et al.** European Association of Nuclear Medicine Practice Guideline/ Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Procedure Standard 2019 for Radionuclide Imaging of Phaeochromocytoma and Paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging 2019;* 46 :2112–2137.

22. **Lenders JWM, Kerstens MN, Amar L, Prejbisz A, Robledo M, Taieb D, et al.** Genetics, Diagnosis, Management and Future Directions of Research of Phaeochromocytoma and Paraganglioma: A Position Statement and Consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of the European Society of Hypertension. *J Hypertens 2020;* 38: 1443–1456.

23. **Jha A, Patel M, Carrasquillo JA, Ling A, Millo C, Saboury B, et al.** Sporadic Primary Pheochromocytoma: A Prospective Intraindividual Comparison of Six Imaging Tests (CT, MRI, and PET/CT Using 68Ga-DOTATATE, FDG, 18F-FDOPA, and 18F-FDA. *Am J Roentgenol 2022;* 218: 342–350.

24. **Janssen I, Chen CC, Millo CM, Ling A, Taieb D, Lin FI, et al.** PET/CT comparing (68)Ga-DOTATATE and other radiopharmaceuticals and in comparison with CT/MRI for the localization of sporadic metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging 2016;* 43(10): 1784-1791.

25. **Taïeb D, Pacak K.** New Insights into the Nuclear Imaging Phenotypes of Cluster 1 Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Trends Endocrinol Metab 2017;* 28: 807–817.

26. **Timmers HJLM, Chen CC, Carrasquillo JA, Whatley M, Ling A, Havekes B, et al.** Comparison of 18F-Fluoro-L-DOPA, 18F-Fluoro-Deoxyglucose, And18F-Fluorodopamine PET and 123I-MIBG Scintigraphy in the Localization of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab 2009;* 94: 4757–4767.

27. **Timmers HJ, Chen CC, Carrasquillo JA, Whatley M, Ling A, Eisenhofer G, et al.** Staging and functional characterization of pheochromocytoma and paraganglioma by 18F-fluorodeoxyglucose (18F-FDG) positron emission tomography. *J Natl Cancer Inst 2012;* 104(9): 700-708.

28. **Timmers HJ, Kozupa A, Chen CC, Carrasquillo JA, Ling A, Eisenhofer G, et al.** Superiority of fluorodeoxyglucose positron emission tomography to other functional imaging techniques in the evaluation of metastatic SDHB-associated pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Oncol 2007;* 25(16): 2262-2269.

29. **Nölting S, Bechmann N, Taieb D, Beuschlein F, Fassnacht M, Kroiss M, et al.** Personalized Management of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Endocr Rev 2022;* 43: 199–239.

30. **Hamidi O.** Metastatic pheochromocytoma and paraganglioma: recent advances in prognosis and management. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2019;* 26(3): 146-154.

31. **Hescot S, Curras-Freixes M, Deutschbein T, van Berkel A, Vezzosi D, Amar L, et al.** Prognosis of Malignant Pheochromocytoma and Paraganglioma (MAPP-ProNO Study): A European Network for the Study of Adrenal Tumors Retrospective Study. *J Clin Endocrinol Metab 2019;* 104: 2367–2374.

32. **Brouwers FM, Eisenhofer G, Tao JJ, Kant JA, Adams KT, Linehan WM, Pacak K.** High Fre-quency of SDHB Germline Mutations in Patients with Malignant Catecholamine-Producing Paragangliomas: Implications for Genetic Testing. *J Clin Endocrinol Metab 2006;* 91: 4505–4509.

33. **Lee H, Jeong S, Yu Y, Kang J, Sun H, Rhee JK, Kim YH.** Risk of metastatic pheochromocytoma and paraganglioma in SDHx mutation carriers: a systemic review and updatedmeta-analysis. *J Med Genet 2020;* 57(4): 217-225.

34. **Fassnacht M, Assie G, Baudin E, Eisenhofer G, de la Fouchardiere C, Haak HR, et al on behalf of the ESMO Guidelines Committee.** Adrenocortical carcinomas and malignant phaeochromocytomas: ESMOeEURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol 2020;* 31(11): 1476-1490.

Address for correspondence:

Доц. Атанаска Еленкова,

УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“,
ул. „Здраве“ №2 София 1431
e-mail: atanaskae@gmail.com

Assoc. prof. Atanaska Elenkova

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

Серумни нива на BDNF при жени с метаболитен синдром и метаболитно здрави жени със затлъстяване

Колева-Тютюнджиева, Даниела Ив.[1], Орбецова, Мария М.[1], Денева, Таня И.[2]
[1] Клиника по Ендокринология и болести на обмяната,
[2] Централна клинична лаборатория,
УМБАЛ „Св. Георги“, Медицински факултет, МУ, Пловдив

Адрес за кореспонденция:
Клиника по Ендокринология и болести на обмяната,
УМБАЛ „Св. Георги“, МУ, Пловдив
бул. Васил Априлов 15А, Пловдив, 4000, България
e-mail: nelka_medicine@abv.bg

Постъпване: 10. 09. 2022
Приемане: 15. 09. 2022

Резюме

Увод: Доказано е, че мозъчният невротрофичен фактор (BDNF) подобрява системната глюкозна хомеостаза и инсулиновата чувствителност, изявяващ ползи при превенцията и овладяването на предиабетните и диабетни състояния. Потвърдено е, че активността на BDNF е тясно свързана не само с енергийния метаболизъм, усвояването на глюкозата и инсулиновата чувствителност, но и с процесите на хронично нискостепенно възпаление, синтеза на липопротеини и атеросклерозата.

Цел: Да се сравнят серумните нива на BDNF между жени с метаболитен синдром (МС) и метаболитно здрави жени със затлъстяване (МНО), както и да се оцени връзката им с определени клинични, метаболитни и атерогенни показатели.

Материал и методи: В настоящото проучване са обхванати общо 62 жени – 26 жени с потвърден метаболитен синдром (МС) и 36 съответстващи по възраст и тегло метаболитно здрави жени със затлъстяване (МНО), служещи като контролна група. Изследвани са ръст, тегло, обиколка на талия и ханш; серумна кръвна захар (GLU) и имунореактивен инсулин (IRI) на гладно и 120 минути след перорално приложение на 75 г глюкоза; общ холестерол (TC), HDL-холестерол (HDLc) и триглицериди (TGL); базални концентрации на BDNF; систолно и диастолно кръвно налягане. Изчислени са индекс на телесна маса (BMI), LDL-холестерол (чрез формулата на Friedewald), съотношение талия/ханш (WHR), хомеостазен модел на инсулинова резистентност (HOMA-IR), плазмен атерогенен индекс (AIP), рискови индекси на Castelli I (CRI I) и II (CRI II). Извършени са сравнителен и корелационен анализи.

Резултати: Не се наблюдават значими разлики във възрастта и стойности те на BMI, WHR, TC, LDLc, HDLc, TGL, CRI I и CRI II между двете изследвани групи. Установяват се по-високи нива на GLU 0‘, GLU 120‘, IRI 0‘ и IRI 120‘, HOMA-IR, AIP, SBP и DBP при жените с МС. Откриват се значително по-ниски нива на BDNF в групата с МС в сравнение с тази с МНО. Потвърждава се наличието на значителна положителна корелация между серумен BDNF и HDLc в цялата изследвана група жени.

Заключение: Нашите резултати показват вероятна роля на хипоневротрофинемията в развитието на разнообразни групи от метаболитни нарушения – затлъстяване, инсулинова резистентност, хипергликемия, дислипидемия, хронично нискостепенно възпаление. Наличието на спад в серумните нива на BDNF може да се свърже с появата на липидни нарушения, ускорен процес на атерогенеза и съответно – развитие на сърдечно-съдови заболявания (ССЗ) при жени с потвърден метаболитен синдром.

Ключови думи: BDNF, метаболитен синдром, метаболитно здрави обезни жени, сърдечно-съдова болест

Въведение

Известно е, че метаболитният синдром (МС) предизвиква разнообразие от нарушения, включващи абдоминален тип затлъстяване, хипергликемия, дислипидемия и хипертония, които обикновено възникват едновременно и повишават индивидуалния риск от коронарна съдова болест, мозъчно-съдова болест и захарен диабет тип 2 (ЗД 2). Доказано е, че МС води до увеличаване на смъртността с близо 1.6 пъти в сравнение с установената средна такава. Докладва се честота на МС между 8% до 84% по света, вариращa в зависимост от пол, етническа принадлежност, възраст и раса на населението, диагностични критерии (1-3).

Нервните растежни фактори или невротрофините са протеини, които повишават растежния потенциал на сетивните и симпатиковите нервни клетки. Мозъчният невротрофичен фактор (BDNF) е представител от семейството на невротрофичните фактори, играещ ключова роля в регулацията на съхранението, растежа и поддържането на невроните в централната и периферната нервна система (1, 4). Известно е, обаче, че неговата активност е тясно свързана с различни патофизиологични процеси като развитие на мастната тъкан, енергийния метаболизъм, усвояването на глюкоза, инсулиновата чувствителност, възпалението, липопротеиновия синтез и атеросклерозата (5). Установено е, че BDNF и неговите рецептори се синтезират в много извън-невронални тъкани и клетъчни типове, в т.ч. сърце (6), атеросклеротични съдове (7), макрофаги (8), ендотелни клетки (6) и съдови гладко-мускулни клетки (7) – факт, който може да обясни участието на този пептид в механизма на развитие на атеросклеротичните заболявания.

Предполага се, че BDNF подобрява системния глюкозен баланс и подобрява инсулиновата чувствителност, изявяващ ползи при превенцията и справянето с предиабета и ЗД 2. Съществуват различни проучвания, показващи антидиабетните и антилипидемични ефекти на BDNF. При експерименти с животински диабетни модели се съобщава, че прилагането на BDNF значително понижава кръвната захар, неестерифицираните свободни мастни киселини, общия холестерол и нивата на фосфолипидите (5). Постулира се, че BDNF влияе върху патобиологията на ЗД2 чрез модулиране на секрецията и действието на инсулин, грелин, невротрансмитери, пептиди, лептин и проинфламаторни цитокини, свързани с енергийната хомеостаза (9). Във връзка с гореспоменатите данни се предполага, че този невротрофин представлява бъдеща прицелна точка за разработване на нови антидиабетни терапии (9, 10).

Целта на нашето проучване е да се сравнят серумните нива на BDNF между жени с метаболитен синдром (МС) и метаболитно здрави жени със затлъстяване (МНО), както и да се оцени връзката им с определени клинични, метаболитни и атерогенни показатели.

Материал и методи

В настоящото проучване са обхванати общо 62 жени – 26 жени с потвърден метаболитен синдром (МС) и 36 съответстващи по възраст и тегло метаболитно здрави жени със затлъстяване (МНО), служещи като контролна група. Диагнозата МС е поставяна съгласно критериите на Международната Диабетна Федерация (IDF), съгласувани с тези на AHA/NHLBI през 2009 г. (11) по отношение на жени от Европеидната раса, а именно – наличие на задължителен компонент централно затлъстяване (обиколка на талията ≥ 80 см) в съчетание с 2 от следните нарушения: повишени триглицериди (TGL) > 1,7 ммол/л; понижен HDL-холестерол (HDLc) < 1,29 ммол/л или специфично лечение; повишено артериално налягане ≥ 130/85 mmHg или лечение на диагностицирана артериална хипертония; повишена плазмена глюкоза на гладно ≥ 5,6 ммол/л или диагностициран ЗД 2/нарушен глюкозен толеранс (НГТ). За метаболитно здрави жени с наднормено телесно тегло/затлъстяване са приемани лица с BMI между 30,0-39,9 кг/м^2 без налични други компоненти, типични за МС (12). Изключени са пациентки с бременност, прием на орални контрацептиви и/или друга ендокринна патология: синдром на Cushing, вродена надбъбречно-корова хиперплазия, пролактином, хипо-/хипертиреоидизъм, хипопитуитаризъм, хипогонадизъм, андроген секретиращи тумори и др.

При всички изследвани жени са оценени следните антропометрични, клинични и лабораторни показатели: ръст, тегло, обиколка на талия и ханш; серумна глюкоза (GLU) и имунореактивен инсулин (IRI) на гладно и 120 минути след перорално приложение на 75 g глюкоза; общ холестерол (TC), HDL-холестерол (HDLc) и триглицериди (TGL); базални концентрации на BDNF; систолно (SBP) и диастолно кръвно налягане (DBP). Изчислени са индекс

на телесна маса (BMI) = тегло(кг)/ръст(м)2, съотношение талия/ханш (WHR), LDL-холестерол (LDLc – чрез формулата на Friedewald), хомеостазен модел на инсулинова резистентност (HOMA-IR) = {(GLU 0′ x IRI 0′)/22,5}, плазмен атерогенен индекс (AIP) = {(logTGL)/HDLc}, рискови индекси на Castelli I (CRI I = TC/HDLc) и II (CRI II = LDLc/HDLc).

Обиколката на талията е определяна в хоризонталната равнина по средата между долния ръб на 12-то ребро и горния ръб на илиачните гребени. Обиколката на ханша е измервана по хоризонталната равнина около най-широката част на седалищните мускули.

Венозната кръв за изследванията е взимана рано сутрин след 12-часово гладуване и след подписане на информирано съгласие от всяка участничка в проучването. Кръвните проби за определяне на биохимични, вкл. хормонални показатели са изпращани в Централна Клинична Лаборатория при УМБАЛ „Св. Георги", Пловдив. Всички проби за оценка на BDNF са центрофугирани с цел отделяне на серум при 3000 rpm за 20 минути. До извършване на анализа серумът е съхраняван в аликвоти при T = -80°C. Инсулиновите концентрации са определяни чрез комерсиален кит за количествено определяне на имунореактивен инсулин на базата на микрочастичен имуноензимен анализ (MEIA) с помощта на AxSYM system (ABBOTT, USA) със следните характеристики: sensitivity, ≤ 0.8 mIU/ml; inter assay variation, CV% < 2,9; intra assay variation, CV% < 5,3. Серумните нива на кръвната захар са измервани с помощта на стандартен ензимен колориметричен (GOD-POD) метод със следните характеристики: линейност (dilution recovery) ≤ 20 ммол/л; inter assay variation, CV от 2,40 to 2,94%, intra assay variation, CV% < 1,2. Серумните концентрации на TC и TGL са определяни с помощта на ензимен (Триндер) метод, а тези на HDLc – чрез директен ензимно-колориметричен метод. Нивата на BDNF са отчитани количествено за всяка серумна проба с помощта на високочувствителен ELISA комплект (RayBio® ELISA комплекти, Norcross, GA), съгласно инструкциите на производителя.

Статистическият анализ е извършен с помощта на SPSS, версия 21.0, за Windows. Проведен е сравнителен анализ на горепосочените параметри между двете изследвани групи жени. Резултатите са представени като средна аритметична±SD. Допълнително е извършено изследване за наличие на корелации между BDNF и останалите показатели. Като ниво на значимост е взета стойност на P<0,05.

Резултати

Не се наблюдават значими разлики във възраст и стойности на тегло, ръст, BMI, обиколка на талия и ханш и WHR между двете изследвани групи жени *(Таблица 1)*. Установяват се значимо по-високи стойности на изходни и стимулирани GLU и IRI, HOMA-IR, AIP, SBP и DBP при жените с МС. Не се откриват разлики по отношение стойностите на TC, LDLc, HDLc, CRI I (TC/HDLc) и CRI II (TG/HDLc) между двете сравнявани групи. Регистрира се тенденция към по-високи нива на TGL при жените с МС, P=0,056 *(Таблица 2)*. Намираме значително по-ниски нива на BDNF при жените с МС в сравнение с тези при жените с МНО *(Таблица 2)*. Потвърждава се наличието на значителна положителна корелация между серумен BDNF и HDLc в цялата изследвана група жени (r= 0,254, P<0,05).

Обсъждане

Нашите научни данни, представящи по-ниски нива на BDNF в групата на жените с МС и значителна положителна корелация между серумен BDNF и HDLc, са в съответствие с резултатите на M. Jabbari и сътр. (1), които сравняват стойностите на редица клинични и метаболитни показатели, както и нивата на BDNF и грелин, между 43 жени в пременопауза с метаболитен синдром и 43 здрави контроли. Изследователите установяват, че жените с МС имат по-високи стойности на WHR, SBP и DBP и по-високи серумни нива на TGL, кръвна захар на гладно (FBG) и инсулин в сравнение с контролната група. Доказват са значително по-ниски серумни нива на грелин и BDNF при участничките с МС, отколкото при здравите жени от контролната група. Освен това се описва наличие на силна положителна корелация между нивата на серумния грелин и BDNF. Намира се, че BDNF корелира отрицателно с TGL, FBG, инсулин, HOMA-IR и положително с HDLc (1).

Както МС, така и ЗД 2 представляват типични примери на синдроми на инсулинова резистентност. През последните години се потвърждава връзката между плазмените нива на BDNF и наличието на системни или периферни инфламаторни състояния, каквито са острият коронарен синдром и ЗД 2 (13, 14). BDNF е обект на голямо научно внимание поради съществуващата му възможна роля при протекцията срещу прогресирането на

ЗД 2. В допълнение – редица проучвания показват, че BDNF може да бъде бъдещ таргет за разработване на нови антидиабетни терапевтични методи (15).

Подобни на нашите резултати са тези на R. Parveen и сътр., които доказват сигнификантно по-ниски серумни нива на BDNF при пациенти с доказан ЗД 2 в сравнение със здрави контроли, но липса на връзка между BDNF и показателите: HbA1c, кръвна захар на гладно (FBG) и продължителност на диабета (10). В унисон с посочените данни са и тези на Fujinami и сътр., които също откриват по-ниски нива на BDNF при диабетици в сравнение с контроли (16). Съществуват и редица други проучвания, които ясно демонстрират наличието на понижени нива на BDNF при пациенти със ЗД 2 в сравнение със здрави лица (9, 17, 18). Krebbe и сътр., например, намират значимо по-ниски нива на BDNF при 233 диабетици, съпроводени с намалено производство на BDNF от човешкия мозък, в резултат на физиологичното покачване на нивата на кръвната захар при здрави лица (4). В допълнение – съществува проучване с животински модели, показващо, че периодичното прилагане на BDNF би могло да протектира db/db мишките от развитието на ЗД 2 (15). Тези открития доказват, че състоянието на хипергликемия, както и самият ЗД 2, могат да окажат влияние върху нивата на BDNF по различни патофизиологични механизми, основно чрез модулиране на секрецията и ефектите на инсулина, различните адипокини, невротрансмитери и пептиди, свързани с енергийната хомеостаза. Освен това, други експериментални проучвания с животни показват, че BDNF може да повлияе инсулиновата резистентност и дислипидемията чрез потискане на PPAR-алфа и фибробластния растежен фактор, а това обяснява значението на неговите антидиабетни ефекти (19).

Вече става ясно, че състоянието на хипоневротрофинемия е основна характерна черта на МС (20). Описани са понижени нива на BDNF и връзка между тях и редица рискови за МС и ССЗ фактори при пациенти с остър коронарен синдром и МС (13, 21). В противоречие с това са наличните доказателства за по-високи нива на невротрофини при пациенти с МС и ЗД 2. Няколко случай-контрола проучвания показват по-високи нива на BDNF при пациенти със ЗД 2 в сравнение със здрави контроли (22-24). Suwa и сътр. откриват, че в сравнение с контролите, изследваните 24 пациентки с новодиагностициран ЗД 2, които преди това не са получавали никакви лекарства или интервенционална терапия, имат по-високи серумно ниво на BDNF (14). В тяхното проучване при лицата със ЗД 2 се установява значителна положителна корелация между серумните нива на BDNF и стойностите на BMI, процент на телесни мазнини, площ на подкожна мазнина, нива на триглицериди, нива на кръвна захар на гладно и HOMA-IR. Други подобни резултати са докладвани от Boyuk и сътр. (24). Те съобщават за значително по-високи серумни нива на BDNF при 88 пациенти с установен в миналото ЗД 2 в сравнение с 33 здрави контроли. Също така, авторите описват наличието на положителна корелация между BDNF и нивата на триглицеридите и HOMA-IR (24).

Известната през последните години невротрофична хипотеза на М. Христова и сътр. (25) предполага, че невротрофините играят разнопосочни роли през различните стадии на МС. Според нея нивата на невротрофините се повишават в отговор на инфламаторното състояние през ранните стадии на МС – доказателство за заболяване с леко, прогресиращо възпаление. Впоследствие невротрофините стимулират проявата на типичните отклонения в показателите при МС поради въздействието на провъзпалителните цитокини (20, 25). Изчерпването или намаляването на BDNF води до изявата на фенотип при миши модели, включващ затлъстяване, повишено телесно съдържание на мазнини, инсулинова резистентност, хиперинсулинемия, нарушения в глюкозния толеранс и липидния профил (26).

Известно е, че BDNF упражнява своите ефекти чрез свързване със специфичните си рецептори на клетъчната повърхност - p75 NT рецептор (p75NTR), който е представител от семейството на рецепторите на фактора на туморната некроза, и тирозин- киназния рецептор B (TrkB), принадлежащ към семейството на тропомиозин-свързаните кинази (27, 28). Напуи и сътр. успяват да изолират TrkB рецептори от Лангенхарсови островни клетки на миши модели. По този начин показат, че BDNF е способен да понижава секрецията на глюкагон от миши панкреатични алфа-клетки посредством TrkB, в резултат на което се редуцират нивата на плазмената глюкоза. Предполага се, че BDNF влияе върху метаболизма на глюкозата не само чрез известните централни регулаторни пътища, но и посредством периферния път на секреция на глюкагона (29).

Таблица 1. Възраст и антропометрични показатели при изследваните групи жени

Показатели	Групи		
	МС (n=26)	МНО (n=36)	P-value
Възраст (години)	34.46 ± 12.12	29.78 ± 9.23	0.100
Тегло (кг)	93.86 ± 18.84	90.36 ± 22.55	0.521
Ръст (м)	1.67 ± 0.05	1.66 ± 0.06	0.725
BMI (кг/м²)	33.93 ± 7.24	32.81 ± 8.35	0.586
Талия (cm)	99.08 ± 13.76	95.82 ± 17.59	0.445
Ханш (cm)	113.40 ± 11.95	114.09 ± 15.11	0.851
WHR	0.87 ± 0.07	0.84 ± 0.08	0.073

Таблица 2. Клинични и метаболитни показатели, атерогенни индекси и серумни нива на BDNF при изследваните групи жени

Показатели	Групи		
	МС (n=26)	МНО (n=36)	P-value
GLU 0'(ммол/л)	6.32 ± 1.09	4.84 ± 0.52	**< 0.001**
GLU 120'(ммол/л)	8.22 ± 2.04	5.67 ± 1.21	**< 0.001**
IRI 0'(μIU/ml)	14.36 ± 6.55	10.44 ± 5.87	**< 0.05**
IRI 120' (μIU/ml)	99.37 ± 55.92	50.06 ± 46.92	**= 0.001**
HOMA-IR	4.07 ± 2.03	2.29 ± 1.38	**< 0.001**
TC (ммол/л)	5.03 ± 0.91	4.85 ± 0.74	0.402
HDLc (ммол/л)	1.17 ± 0.29	1.26 ± 0.36	0.322
LDLc (ммол/л)	3.15 ± 0.95	3.02 ± 0.69	0.528
TGL (ммол/л)	1.54 ± 0.54	1.26 ± 0.59	*0.056*
CRI I	4.59 ± 1.49	4.16± 1.26	0.575
CRI II	2.94 ± 1.25	2.64 ± 1.1	0.695
AIP	0.16 ± 0.16	0.05 ± 0.16	**< 0.05**
SBP (mmHg)	124.62 ± 13.03	116.43 ± 13.21	**< 0.05**
DPB (mmHg)	79.04 ± 10.20	1.86 ± 9.08	**<0.01**
BDNF (нг/мл)	24.91 ± 4.41	27.20 ± 3.33	**< 0.05**

Tonra и сътр. показват, че системното приложение на BDNF намалява нивата на кръвната захар и води до редуциране на телесното тегло без значително повлияване на процеса на прием на храна при обезни, инсулинонезависими диабетни мишки (30). Едно друго проучване, обаче, изтъква ефекта на BDNF да индуцира намаляване на приема на храна. То доказва,че централното инжектиране на BDNF при гризачи в продължение на 3 седмици води до силно, зависимо от дозата потискане на апетита, причиняващо значителна

загуба на телесно тегло. Предполага се, че намаляването на апетита се постига чрез специфични хипоталамични серотонинергични механизми. Нещо повече, установено е, че BDNF корелира обратно-пропорционално с FBG и хомеостазния модел на инсулинова резистентност (HOMA2-IR) – косвена мярка за оценка на инсулиновата резистентност (31).

Проучване на Yeo и сътр. разкрива случаи на намалена функция на човешки TrkB рецептор с de novo missense мутация, свързана както с BDNF, така и с невротрофин – 4/5 и причиняваща развитие на тежко затлъстяване (32). При жени с ниска инсулинова чувствителност се наблюдават по-ниски нива на BDNF в сравнение с тези в групата жени с висока инсулинова чувствителност, като се отчита положителна взаимовръзка между BDNF и инсулиновата чувствителност. Освен това, в групата на жените с ниска инсулинова чувствителност се описва връзка между серумния BDNF и адипонектина (33). Тези резултати предполагат, че BDNF може да увеличи разхода на енергия, да подобри системния глюкозен баланс и инсулиновата чувствителност, показвайки ползи при превенцията и справянето със ЗД 2.

В заключение, изнесените противоречиви данни относно нивата на BDNF при пациенти с инсулинова резистентност подчертават необходимостта от извършването на по-прецизни бъдещи научни обследвания.

Изводи

Резултатите от настоящото проучване показват, че понижените концентрации на BDNF могат да бъдат биологично свързани с метаболитните отклонения в рамките на МС - абдоминално затлъстяване, инсулинова резистентност, хипергликемия, дислипидемия. В допълнение, взаимосвързаните хормонални и невротрофични промени могат да имат съществена роля в развитието на МС и появата на основните рискови фактори за ССЗ. Спадът в серумните нива на BDNF може да бъде пряко свързан с появата на липидни нарушения, ускорена атерогенеза и съответно – развитие на сърдечно-съдови заболявания при жени с потвърден метаболитен синдром.

Serum Levels of BDNF in Women with Metabolic Syndrome and Metabolically Healthy Obese Women

Koleva-Tyutyundzhieva, Daniela Iv.[1], Orbetzova, Maria M.[1], Deneva, Tanya I.[2]

[1] Clinic of Endcrinology and Metabolic Diseases,
[2] Central Clinical Laboratory, „Sv. Georgy" University Hospital, Faculty of Medicine,
Medical University of Plovdiv

Address for correspondence:
Daniela Koleva-Tyutyundzhieva, MD, PhD
Clinic of Endocrinology and metabolic diseases,
„Sv. Georgy" University Hospital, MU, Plovdiv
15A Vassil Aprilov Blvd, Plovdiv, 4000, Bulgaria
e-mail: nelka_medicine@abv.bg

Submitted: 10. 09. 2022
Accepted: 15. 09. 2022

Abstract

Background: Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) has been proved to ameliorate systemic glucose balance and to improve insulin sensitivity being useful in the prevention and management of prediabetic and diabetic states. It is confirmed that BDNF activity is closely associated not only with energy metabolism, glucose utilization and insulin sensitivity, but also with the processes of chronic low-grade inflammation, lipoprotein synthesis and atherosclerosis.

Aim: To compare the serum levels of BDNF between women with metabolic syndrome (MS) and metabolically healthy obese women (MHO), as well as to assess its relationship with certain clinical, metabolic and atherogenic parameters.

Material and methods: A total of 62 female patients were recruited in the present study – 26 women with confirmed metabolic syndrome (MS) and 36 age- and weight-matched metabolically healthy obese women (MHO), serving as a control group. We evaluated the values of weight, height, waist and hip circumferences; serum glucose (GLU) and immunoreactive insulin (IRI) in a fasting state and 120 minutes after an oral 75 g glucose administration; total cholesterol (TC), HDL-cholesterol (HDLc) and triglycerides (TGL); basal concentrations of BDNF; systolic and diastolic blood pressure. Body mass index (BMI), LDL-cholesterol (Friedewald equation), waist-to-hip ratio (WHR), homeostasis model assessment insulin resistance index (HOMA-IR), atherogenic index of plasma (AIP), Castelli's (CRI) I and (CRI) II risk indices were calculated. Both comparative and correlation analysis were performed.

Results: No significant differences in age, BMI, WHR, TC, LDLc, HDLc, TGL, CRI I and CRI II were observed between the two studied groups. Higher levels of GLU 0', GLU 120', IRI 0' and IRI 120', HOMA-IR, AIP, SBP and DBP were established in the MS women. We found significantly lower levels of BDNF in the group of MS women compared to those in the MHO subjects. A significant positive correlation between serum BDNF and HDLc was confirmed in the whole investigated cohort of women.

Conclusion: Our results revealed a possible role of hyponeurotrophinemia in the development of clusters of metabolic abnormalities – obesity, insulin resistance, hyperglycemia, dyslipidemia, and chronic low-grade inflammation. The decrease of serum BDNF levels might be associated with the occurrence of lipid disturbances, accelerated atherogenesis and cardiovascular disease development, respectively, in women with confirmed metabolic syndrome.

Key words: BDNF, metabolic syndrome, metabolically healthy obese, cardiovascular disease

Introduction

Metabolic syndrome (MS) is known to exert a variety of disturbances including abdominal obesity, hyperglycemia, dyslipidemia and hypertension that arise concurrently and enhance an individual's risk of coronary artery disease, cerebrovascular disease and type 2 diabetes mellitus (T2DM). It has been proved to increase the rate of mortality nearly 1.6 times the average. MS prevalence is reported to range from 8% to 84% around the world depending on gender, ethnicity, age and race of the population (1-3).

Nerve growth factors or neurotrophins are proteins that enhance the growth potentialities of sensory and sympathetic nerve cells. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is a member of the neurotrophic factor family which plays a key role in regulating the survival, growth and maintenance of neurons in the central and peripheral nervous system (1, 4). However, its activity is known to be closely associated with various pathophysiological processes such as development of adipose tissue, energy metabolism, glucose utilization, insulin sensitivity, inflammation, lipoprotein synthesis and atherosclerosis (5). It is confirmed that BDNF and its receptors are synthesized in many non-neuronal tissues and cell types including heart (6), atherosclerotic vessels (7), macrophages (8), endothelial cells (6) and vascular smooth muscle cells (7) – a fact that could explain why this peptide is thought to be involved in the mechanism of atherosclerotic diseases development. BDNF is supposed to ameliorate systemic glucose balance and to improve insulin sensitivity being useful in the prevention and management of prediabetes and T2DM. Different studies have reported the antidiabetic and antilipidemic effects of BDNF. In animal experiments, BDNF administration was reported to lower blood glucose, non-esterified free fatty acid, total cholesterol and phospholipid levels significantly in diabetic models (5). It has been postulated that BDNF influences T2DM pathobiology through modulating the secretion and actions of insulin, ghrelin, neurotransmitters, peptides, leptin, and proinflammatory cytokines related to energy homeostasis (9). In terms of the aforementioned data this neurotrophin has been suggested to be a future target for developing new antidiabetic therapies (9, 10). The aim of our study was to compare the serum levels of BDNF between women with metabolic syndrome (MS) and metabolically healthy obese women (MHO), as well as to assess its relationship with certain clinical, metabolic and atherogenic parameters.

Material and methods

A total of 62 female patients were recruited in the present study – 26 women with confirmed metabolic syndrome (MS) and 36 age- and weight-matched metabolically healthy obese women (MHO), serving as a control group. The diagnosis of MS was ruled in according to the criteria of the International Diabetes Federation (IDF), harmonized with those of AHA/NHLBI in 2009 (11) when central obesity as a mandatory component was present (waist circumference ≥ 80 cm for women Caucasians) in combination with two of the following abnormalities: elevated triglycerides >1,7 mmol/L; low HDL-C<1,29 mmol/L for women or specific treatment; high blood pressure ≥130/85 mmHg or treatment of diagnosed hypertension; increased fasting plasma glucose ≥ 5.6 mmol/L or diagnosed T2DM/impaired glucose tolerance. Metabolically healthy obese women were defined as individuals with a BMI ranging from 30,0 to 39,9 kg/m^2, lacking the aforementioned components of MS (12). We excluded patients with pregnancy, oral contraceptive pills intake, and/or other endocrine pathology: Cushing's syndrome, inherited adrenal hyperplasia, prolactinoma, hypo/hyperthyroidism, hypopituitarism, hypogonadism, androgen secreting tumors etc.

In all the studied women the following anthropometric, clinical and laboratory parameters were evaluated: weight, height, waist and hip circumferences; serum glucose (GLU) and immunoreactive insulin (IRI) in a fasting state and 120 minutes after oral 75 g glucose administration; total cholesterol (TC), HDL-cholesterol (HDLc) and triglycerides (TGL); basal concentrations of BDNF; systolic (SBP) and diastolic blood pressure (DBP). Body mass index (BMI) = weight(kg)/height(m)2, waist-to-hip ratio (WHR), LDL-cholesterol (Friedewald equation), homeostasis model assessment insulin resistance index (HOMA-IR) = (GLU 0' x IRI 0')/22,5), atherogenic index of plasma (AIP) = {(logTGL)/HDLc}, Castelli's I (CRI I = TC/HDLc) and II (CRI II = LDLc/HDLc) risk indices were calculated.

Waist circumference was determined using a standard method − after the act of expiration measuring the area between the bottom edges of the ribs and the iliac crests. The measurement of hip circumference was performed at the level of the greater trochanters.

When an informed consent was signed by each participant, venous blood was drawn early in the morning following a 12-hour fast. Venous blood samples for determination of GLU 0', IRI 0' and lipid parameters were taken to the Central

Clinic Laboratory of „Sv. Georgy" University Hospital, Plovdiv. Samples for BDNF evaluation were centrifuged to separate serum at 3000 rpm for 20 min. Serum was stored in aliquots and at −80°C until analysis. Insulin was tested using a commercial kit for quantitative determination of immunoreactive insulin on the basis of microparticular immunoenzyme analysis (MEIA) on an AxSYM system (ABBOTT, USA) with the following characteristics: sensitivity ≤ 0,8 mIU/ml; inter-assay variation, CV% < 2,9; intra-assay variation CV% < 5,3. Serum glucose levels were determined by a standard enzymatic colorimetric (GOD-POD) method with the following characteristics: dilution recovery ≤ 20 mmol/L; inter assay variation, CV from 2,40 to 2,94%, intra assay variation, CV% < 1,2. Serum levels of TC and TGL were established using the enzymatic (Trinder) method and those of HDLc – by a direct enzymatic colorimetric method, respectively. BDNF levels were quantified for each serum sample using a highly sensitive ELISA kit (RayBio® ELISA Kits, Norcross, GA), as per the manufacturer instructions.

The statistical analysis was performed by SPSS, version 21.0 for Windows. A comparative analysis of the aforementioned parameters was carried out between the two studied groups of women. The results are presented as mean±SD. Additionally, an investigation for the presence of correlations between BDNF and the other parameters was conducted. Statistical significance was taken at level of P<0,05.

Results

No significant differences concerning age, weight, height, BMI, waist and hip circumferences and WHR were determined between the two studied groups of women *(Table 1)*. Significantly higher values of fasting and stimulated GLU and IRI, HOMA-IR AIP, SBP and DBP were established in the MS women. No differences regarding the values of TC, LDLc, HDLc, CRI I (TC/HDLc) and CRI II (TG/HDLc) were seen between the two compared groups. There was a trend to higher levels of TGL in women with MS, p=0,056 *(Table 2)*. We found significantly lower levels of BDNF in the group of MS women compared to those in the MHO patients *(Table 2)*. A significant positive correlation between serum BDNF and HDLc was confirmed in the entire cohort of the studied women (r= 0,254, P<0,05).

Discussion

Our scientific data presenting lower levels of BDNF in the group of MS women and a significant positive correlation between serum BDNF and HDLc are in concordance with the reports of M. Jabbari and et al. (1) who compared the values of several clinical and metabolic parameters as well as the levels of BDNF and ghrelin between 43 premenopausal women with metabolic syndrome and 43 healthy controls. The investigators found that the individuals with MS had higher values of WHR, elevated SBP and DBP, and higher serum levels of TGL, fasting blood glucose (FBG) and insulin when compared with the control group. Serum ghrelin and BDNF levels were significantly lower in the participants with MS than in the healthier control subjects. Moreover, a presence of strong positive correlation between serum ghrelin and BDNF levels was described. BDNF was established to correlate negatively with TGL, FBG, insulin, HOMA-IR and positively with HDLc (1).

Both MS and T2DM represent typical examples of insulin resistance syndromes. In recent years, an association between plasma BDNF levels and systemic or peripheral inflammatory conditions, such as acute coronary syndrome and T2DM (13, 14), has been documented. BDNF has received attention, regarding a possible role in protection against the progression of T2DM. Furthermore, several studies suggest that BDNF could be a future target for developing new antidiabetic therapies (15).

Similar to our results are those of R. Parveen et al. who found significantly lower serum BDNF levels in patients with T2DM than in healthy controls but a lack of association between BDNF and HbA1c, FBG and duration of diabetes (10). In line with these findings are those of Fujinami et al. who also found lower levels of BDNF in diabetics as compared to controls (16). Additionally, some other studies exist which demonstrated decreased levels of BDNF in T2DM patients as compared to healthy individuals (9, 17, 18). Krebbe et al., for instance, found significantly lower BDNF levels in 233 diabetics and reduced output of BDNF from the human brain on elevation of blood glucose levels in healthy individuals (4). Moreover, an animal study has demonstrated that intermittent administration of BDNF might protect the development of T2DM in db/db mice (15). These findings indicate that the state of hyperglycemia and T2DM itself might influence the levels of BDNF by various pathophysiological mechanisms, basically by modulating the secretion and actions of insulin, different adipokines, neurotransmitters and peptides related to energy homeostasis. Furthermore, animal experiments have demonstrated that BDNF might facilitate insulin resistance and dyslipidemia by suppressing PPAR-alpha and fibroblast growth factor, resulting in the occurrence of its antidiabetic effects (19).

Table 1. Age and anthropometric parameters in the studied groups of women

Parameters	Groups		
	MS (n=26)	MHO (n=36)	P-value
Age (years)	34.46 ± 12.12	29.78 ± 9.23	0.100
Weight (kg)	93.86 ± 18.84	90.36 ± 22.55	0.521
Height (m)	1.67 ± 0.05	1.66 ± 0.06	0.725
BMI (kg/m²)	33.93 ± 7.24	32.81 ± 8.35	0.586
Waist (cm)	99.08 ± 13.76	95.82 ± 17.59	0.445
Hip (cm)	113.40 ± 11.95	114.09 ± 15.11	0.851
WHR	0.87 ± 0.07	0.84 ± 0.08	0.073

Table 2. Clinical and metabolic parameters, atherogenic indices and serum levels of BDNF in the studied groups of women

Parameters	Groups		
	MS (n=26)	MHO (n=36)	P-value
GLU 0'(mmol/l)	6.32 ± 1.09	4.84 ± 0.52	**< 0.001**
GLU 120'(mmol/l)	8.22 ± 2.04	5.67 ± 1.21	**< 0.001**
IRI 0'(μIU/ml)	14.36 ± 6.55	10.44 ± 5.87	**< 0.05**
IRI 120' (μIU/ml)	99.37 ± 55.92	50.06 ± 46.92	**= 0.001**
HOMA-IR	4.07 ± 2.03	2.29 ± 1.38	**< 0.001**
TC (mmol/l)	5.03 ± 0.91	4.85 ± 0.74	0.402
HDLc (mmol/l)	1.17 ± 0.29	1.26 ± 0.36	0.322
LDLc (mmol/l)	3.15 ± 0.95	3.02 ± 0.69	0.528
TGL (mmol/l)	1.54 ± 0.54	1.26 ± 0.59	*0.056*
CRI I	4.59 ± 1.49	4.16± 1.26	0.575
CRI II	2.94 ± 1.25	2.64 ± 1.1	0.695
AIP	0.16 ± 0.16	0.05 ± 0.16	**< 0.05**
SBP (mmHg)	124.62 ± 13.03	116.43 ± 13.21	**< 0.05**
DPB (mmHg)	79.04 ± 10.20	1.86 ± 9.08	**<0.01**
BDNF (ng/ml)	24.91 ± 4.41	27.20 ± 3.33	**< 0.05**

The state of hyponeurotrophinemia has been reported to be a major characteristic feature of MS (20). Decreased levels of BDNF and its relationship with several risk factors of MS and cardiovascular disorders have been shown in patients with acute coronary syndrome and MS (13, 21). Controversially, there is evidence for higher levels of neurotrophins in patients with MS and T2DM. Several case-control studies have demonstrated higher BDNF levels in T2DM patients as compared to healthy controls (22-24). M. Suwa et al. found increased serum BDNF level in 24 female patients with newly diagnosed T2DM who had not previously received either any medication or intervention therapy in comparison to the control subjects (14). In their study patients with T2DM showed significant positive correlation between serum BDNF level and BMI, percentage of body fat, subcutaneous fat area, triglycerides levels, fasting blood glucose levels, and HOMA-IR. Other similar results were observed by B. Boyuk et al. (24). They reported significantly higher serum levels of BDNF in 88 patients with previously established T2DM in comparison to 33 healthy controls. The authors also presented a positive correlation of HOMA-IR and triglycerides levels with BDNF (24).

Recently, the neurotrophic hypothesis of M. Hristova (25) proposes that neurotrophins might play versatile roles in the different stages of MS. According to it, neurotrophins levels increase in response to inflammation in the early stages of MS, therefore, proof of a disease with mild and progressive inflammation. Nevertheless, neurotrophins levels reduce the progression of the disease and increase MS parameters due to the impact of proinflammatory cytokines (20, 25). Depletion or reduction of BDNF leads to an obese phenotype, increased body weight and fat content, insulin resistance, hyperinsulinemia, impaired glucose tolerance and lipid profile in mice (26).

BDNF is known to exert its effects by binding with its specific cell surface receptors – p75 NT receptor (p75NTR), which is a member of the tumor necrosis factor receptor superfamily, and the tyrosine kinase receptor B (TrkB), a member of the tropomyosine-related kinase family (27,28). O. Hanyu et al. managed to detect TrkB in mouse islets of Langerhans, and thus showed that BDNF might downregulate glucagon secretion from mouse pancreatic alpha cells through TrkB, resulting in reduction of plasma glucose levels. It is supposed that BDNF affects glucose metabolism not only in central metabolic pathways but also in the peripheral glucagon secretion pathway (29).

J. Tonra et al. showed that systemic administration of BDNF decreased nonfasting blood glucose levels without significant reduction in food intake in obese, noninsulin-dependent diabetic mice with a concomitant decrease in body weight (30). Another study, however, confirmed the effect of BDNF-induced reduction of food intake. In this study, central injection of BDNF for 3 weeks led to severe, dose-dependent appetite suppression causing significant body weight loss in rodents. It was proposed that the appetite suppression was achieved via specific hypothalamic serotonergic mechanisms. Moreover, BDNF was found to correlate inversely with FBG and the homeostasis model assessment of insulin resistance score (HOMA2-IR) – an indirect measure of insulin resistance (31).

A study of G. Yeo et al. revealed cases of decreased function of human TrkB receptor with a de novo missense mutation, which is related to both BDNF and neurotrophin – 4/5 and causes severe obesity (32). In addition, decreased BDNF levels in women with low insulin sensitivity compared to those in the group of women with high insulin sensitivity and a positive correlation between BDNF and insulin sensitivity were observed. Moreover, in the group with low insulin sensitivity, a relationship between serum BDNF and adiponectin was also described (33). These results suggest that BDNF might enhance the energy expenditure, ameliorate systemic glucose balance, and improve insulin sensitivity, and it could be useful in the prevention and management of T2DM.

In conclusion, these controversial findings regarding the levels of BDNF in patients with insulin resistance highlight the need for further more precise scientific investigations.

Conclusion

The results of the current study suggest that lower concentrations of BDNF might be biologically associated with the metabolic abnormalities within the metabolic syndrome – abdominal obesity, insulin resistance, hyperglycemia, dyslipidemia. In addition, interrelated hormonal and neurotrophic changes may have an essential role in the development of MS and major CVD risk factors. The decrease of serum BDNF levels might be directly linked with the occurrence of lipid disturbances, accelerated atherogenesis and cardiovascular disease development, respectively, in women with confirmed metabolic syndrome.

References

1. **Jabbari M, Kheirouri S, Alizadeh M.** Decreased Serum Levels of Ghrelin and Brain-Derived Neurotrophic Factor in Premenopausal Women With Metabolic Syndrome. *Laboratory Medicine 2018;*49(2): 140–146.

2. **Sookoian S, Pirola CJ.** Metabolic syndrome: from the genetics to the pathophysiology. *Curr Hypertens Rep 2011;*13(2): 149–157.

3. **Kaur J.** A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract 2014;* 2014: 943162.

4. **Krabbe KS, Nielsen AR, Krogh-Madsen R, Plomgaard P, Rasmussen P, Erikstrup C, et al.** Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and type 2 diabetes. *Diabetologia 2007;*50(2): 431–438.

5. **Eyileten C, Kaplon-Cieslicka A, Mirowska-Guzel D, Malek L, Postula M.** Antidiabetic Effect of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Its Association with Inflammation in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res 2017;* 2017: 2823671.

6. **Donovan MJ, Lin MI, Wiegn P, Ringstedt T, Kraemer R, Hahn R, et al.** Brain derived neurotrophic factor is an endothelial cell survival factor required for intramyocardial vessel stabilization. *Development 2000;* 127: 4531-4540.

7. **Ejiri J, Inoue N, Kobayashi S, Shiraki R, Otsui K, Honjo T, et al.** Possible role of brain-derived neurotrophic factor in the pathogenesis of coronary artery disease. *Circulation 2005;* 112: 2114-2120.

8. **Cai D, Holm JM, Duignan IJ, Zheng J, Xaymardan M, Chin A, et al.** BDNF-mediated enhancement of inflammation and injury in the aging heart. *Physiol Genomics 2006;* 24: 191-197.

9. **He M, Wang J.** Decreased serum brain-derived neurotrophic factor in Chinese patients with Type 2 diabetes mellitus. *Acta Biochim Biophys Sin 2014;* 46(5): 426–427.

10. **Parveen R, Kapur P, Kohli S and Agarwal NB.** Attenuated brain derived neurotrophic factor and depression in type 2 diabetes mellitus patients: A case-control study. *Clin Epidemiol Global Health 2022;*15: 101016.

11. **Alberti K, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al.** Harmonizing the metabolic syndrome. A Joint Interim Statement of the IDF Task Force on Epidemiology and Prevention; NHLBI, AHA, WHF, International Atherosclerosis Society and International *Association for Study of Obesity. Circulation 2009;* 120: 1640-1645.

12. **Puri R.** Is it Finally Time to Dispel the Concept of Metabolically-Healthy Obesity? *J Am Coll Cardiol 2014;* 63(24): 2687-2688.

13. **Manni L, Nikolova V, Vyagova D, Chaldakov GN, Aloe L.** Reduced plasma levels of NGF and BDNF in patients with acute coronary syndromes. *Int J Cardiol 2005;* 102: 169–171.

14. **Suwa M, Kishimoto H, Nofuji Y, Nakano H, Sasaki H, Radak Z, et al.** Serum brain-derived neurotrophic factor level is increased and associated with obesity in newly diagnosed female patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism 2006;* 55: 852–857.

15. **Yamanaka M, Itakura Y, Tsuchida A, Nakagawa T, Taiji M.** Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) prevents the development of diabetes in prediabetic mice. *Biomed Res 2008;* 29(3): 147–153.

16. **Fujinami A, Ohta K, Obayashi H, Fukui M, Hasegawa G, Nakamura N, et al.** Serum brain-derived neurotrophic factor in patients with type 2 diabetes mellitus: relationship to glucose metabolism and biomarkers of insulin resistance. *Clin Biochem 2008;* 41(10-11): 812–817.

17. **Li B, Lang N, Cheng ZF.** Serum levels of brain-derived neurotrophic factor Are associated with diabetes risk, complications, and obesity: a cohort study from Chinese patients with type 2 diabetes. *Mol Neurobiol 2016;* 53(8): 5492–5499.

18. **Liu W, Han X, Zhou X, Zhang S, Cai X, Zhang L, et al.** Brain derived neurotrophic factor in newly diagnosed diabetes and prediabetes. *Mol Cell Endocrinol 2016;* 429: 106–113.

19. **Aschner P, Gagliardino JJ, Ilkova H, Lavalle F, Ramachandran A, Mbanya JC, et al.** High prevalence of depressive symptoms in patients with type 1 and type 2 diabetes in developing countries: results from the International diabetes management practices study. *Diabetes Care 2021;* 44(5): 1100–1107.

20. **Hristova MG.** Metabolic syndrome–from the neurotrophic hypothesis to a theory. *Med Hypothese. 2013;* 81(4): 627–634.

21. **Golden E, Emiliano A, Maudsley S, Windham BG, Carlson OD, Egan JM, et al.** Circulating brain-derived neurotrophic factor and indices of metabolic and cardiovascular health: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *PLoS One 2010;* 5(4): e10099.

22. **Tore F, Tonchev A, Fiore M, Tuncel N, Atanassova P, Aloe L, et al.** From adipose tissue protein secretion to adipopharmacology of disease. Immunol Endocr Metab Agents *Med Chem 2007;* 7: 149–155.

23. **Atanassova P, Hrischev P, Orbetzova M, Nikolov P, Nikolova J, Georgieva E.** Expression of leptin, NGF and adiponectin in metabolic syndrome. *Folia Biol (Krakow). 2014;* 62(4): 301–306.

24. **Boyuk B, Degirmencioglu S, Atalay H, Guzel S, Acar A, Celebi A, et al.** Relationship between levels of brain-derived neurotrophic factor and metabolic parameters in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Res 2014;* 2014: 978143.

25. **Hristova M, Aloe L.** Metabolic syndrome–neurotrophic hypothesis. *Med Hypotheses 2006;* 66(3): 545–549.

26. **Sha H, Xu J, Tang J, Ding J, Gong G, Ge X, et al.** Disruption of a novel regulatory locus results in decreased Bdnf expression, obesity, and type 2 diabetes in mice. *Physiol Genomics 2007;* 31(2): 252–263.

27. **Rodriguez-Tebar A, Dechant G, Barde YA.** Binding of brain-derived neurotrophic factor to the nerve growth factor receptor. *Neuron 1990;* 4: 487–492.

28. **Bartkowska K, Turlejski K, Djavadian RL.** Neurotrophins and their receptors in early development of the mammalian nervous system. *Acta Neurobiol Exp (Wars) 2010;* 70: 454–467.

29. **Hanyu O, Yamatani K, Ikarashi T, Soda S, Maruyama S, Kamimura T, et al.** Brain-derived neurotrophic factor modulates glucagon secretion from pancreatic alpha cells: its contribution to glucose metabolism. *Diab, Obes Metab 2003;* 5: 27–37.

30. **Tonra JR, Ono M, Liu X, Garcia K, Jackson C, Yankopoulos GD, et al.** Brain-derived neurotrophic factor improves blood glucose control and alleviates fasting hyperglycemia in C57BLKS-Lepr (db)/lepr(db) mice. *Diabetes 1999;* 48: 588–594.

31. **Pelleymounter MA, Cullen MJ, and Wellman CL.** Characteristics of BDNF -induced weight loss. *Exp Neurol 1995;* 131: 229–238.

32. **Yeo GS, Connie Hung CC, Rochford J, Keogh J, Gray J, Sivaramakrishnan S, et al.** A de novo mutation affecting human TrkB associated with severe obesity and developmental delay. *Nat Neurosci 2004;* 7(11): 1187–1189.

33. **Karczewska-Kupczewska M, Kowalska I, Nikolajuk A, Adamska A, Zielinska M, Kaminska N, et al.** Circulating brain-derived neurotrophic factor concentration is downregulated by intralipid/heparin infusion or high-fat meal in young healthy male subjects. *Diabetes Care 2012;* 35(2): 358–362.

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, за 2021 г. – 50 лева и за 2022 г. или общо 150 лв.

(в членския внос е включен и годишният абонамент за сп. Ендокринология за 2020, 2021 и 2022 г.)

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 Орбецова, *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