



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

# Ендокринология

## Endocrinologia

Българско дружество по ендокринология

- Първичен хиперпаратиреоидизъм (ПХПТ) и хипопаратиреоидизъм (хипоПТ) по време на бременност и кърмене  
*Primary Hyperparathyroidism (PHPT) and Hypoparathyroidism (hypoPT) in Pregnancy and Lactation*
- Инозитол – ролята му в човешкия организъм и при развитието на някои заболявания  
*Inositol – Its Role in Human Organism and in Development of Some Diseases*
- Роля на висцералната мастна тъкан и скелетната мускулатура в патогенезата на синдрома на поликистозни яйчници  
*The Role of Visceral Adipose Tissue and Skeletal Muscle in the Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome*
- Честота на Затлъстяване/Наднормено тегло и Артериална хипертония и връзката им с Хипергликемията сред бременни българки  
*Frequency of Obesity / Overweight and Hypertension and Their Relationship with Hyperglycemia among Pregnant Bulgarian Women*
- Спонтанно излекувана акромегалия с разгърнат панхипопитуитаризъм – клиничен случай  
*Spontaneous Resolution of Acromegaly with Marked Hypopituitarism – a Case Report*
- Клиничен случай на феохромоцитом, представящ се с декомпенсиран захарен диабет и кризисна хипертония  
*A Clinical Case of Pheochromocytoma Presenting with Decompensated Diabetes Mellitus and Paroxysmal Hypertension*

4/2022

Bulgarian Society of Endocrinology



# ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGIA

Списанието се индексирва от/The journal is indexed by:

- Elsevier Bibliographic Databases, (SCOPUS) Netherlands
- EMBASE • EBSCO
- Bulgarian Citation Index

## Editorial Board/Редакционна колегия и съвет

**Editor-in-Chief:** Maria ORBETZOVA

**Главен редактор:** Мария ОРБЕЦОВА

**Анелия Томова/Aneliya Tomova**

**Анна-Мария Борисова/**

Anna-Maria Borissova

**Атанаска Еленкова/Atanaska Elenkova**

**Георги Кирилов/Georgi Kirilov**

**Живка Бонева /Zhivka Boneva**

**Здравко Каменов/Zdravko Kamenov**

**Иван Цинликов/Ivan Tzinlikov**

**Калинка Коприварова/Kalinka Koprivarova**

**Катя Тодорова/Katia Todorova**

**Кирил Христов/Kiril Hristozov**

**Лидия Коева/Lidia Koeva**

**Малина Петкова/Malina Petkova**

**Митко Митков/Mitko Mitkov**

**Михаил Боянов/Mihail Boyanov**

**Нарцис Калева/Nartsis Kaleva**

**Пламен Попиванов/Plamen Popivanov**

**Радка Савова/Radka Savova**

**Русанка Ковачева/Roussanka Kovatcheva**

**Сабина Захариева/Sabina Zacharieva**

**Филип Куманов/Philip Kumanov**

**Цветалина Танкова/Tsvetalina Tankova**

## International Scientific Board/Международен научен съвет

**M. Nordio (Rome)/М. Нордио (Рим)**

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

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

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

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

**J. H. Lazarus (Cardif)/ Дж. Лазарус (Кардиф)**

**E. Nieschlag (Munster)/ Е. Нишлаг (Мюнстер)**

**S. Refetoff (Chicago)/ С. Рефетов (Чикаго)**

**M. Serrano Rios (Madrid)/ М. Серрано Риос (Мадрид)**

**Съдържание****Обзори**

- **Боянов, Михаил А.**  
Първичен хиперпаратиреоидизъм (ПХПТ) и хипопаратиреоидизъм (хипоПТ)  
по време на бременност и кърмене 207

---

- **Михалева, Ивелина Д.**  
Инозитол – ролята му в човешкия организъм и при развитието на някои заболявания 217

---

- **Кабакчиева, Пламена П., Каменов, Здравко А.**  
Роля на висцералната мастна тъкан и скелетната мускулатура в патогенезата на синдрома  
на поликистозни яйчници 222

**Оригинални статии**

- **Борисова, Анна-Мария Ив., Трифонова, Бояна Цв., Даковска, Лилия Н., Михайлова, Евгения К., Вуков, Мирчо Ив.** Честота на Затлъстяване/Наднормено тегло и Артериална хипертония и връзката им с Хипергликемията сред бременни българки 234

**Казус**

- **Шишков, Сави Р., Димитрова, Радина С., Хаджиева, Елица Г., Янева, Жанета А., Иванова, Ива В., Сидерова, Мира В., Христозов, Кирил Х.** Спонтанно излекувана акромегалия с разгърнат панхипопитуитаризъм – клиничен случай 246

---

- **Маркова, Мина М., Еленкова, Атанаска П., Захариева, Сабина З.**  
Клиничен случай на феохромоцитом, представящ се с декомпенсиран захарен  
диабет и кризисна хипертония 256

*Journal Endocrinologia* volume XXVII, number 4/2022

**Contents****Reviews**

- **Boyanov, Mihail A.**  
Primary Hyperparathyroidism (PHPT) and Hypoparathyroidism (hypoPT) in Pregnancy and Lactation 207

---

- **Mihaleva, Ivelina D.**  
Inositol – Its Role in Human Organism and in Development of Some Diseases 217

---

- **Kabakchieva, Plamena P., Kamenov, Zdravko A.**  
The Role of Visceral Adipose Tissue and Skeletal Muscle in the Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome 222

**Original articles**

- **Borissova, Anna-Maria I., Trifonova, Boyana C., Dakovska, Lilia N., Mihailova, Eugenia K, Vukov, Mircho I.**  
Frequency of Obesity / Overweight and Hypertension and Their Relationship with Hyperglycemia among  
Pregnant Bulgarian Women 240

**Casus**

- **Shishkov, Savi R., Dimitrova, Radina S., Hadzjjeva, Elica G., Yaneva, Zhaneta A., Ivanova, Iva V., Siderova, Mira V., Hristozov, Kiril H.**  
Spontaneous Resolution of Acromegaly with Marked Hypopituitarism – a Case Report 251

---

- **Markova, Mina M., Elenkova, Atanaska P., Zacharieva, Sabina Z.**  
A Clinical Case of Pheochromocytoma Presenting with Decompensated Diabetes Mellitus and  
Paroxysmal Hypertension 261



## Първичен хиперпаратиреозидизъм (ПХПТ) и хипопаратиреозидизъм (хипоПТ) по време на бременност и кърмене

Боянов, Михаил А.

Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Александровска“,  
Категра по вътрешни болести, Медицински университет, София

Постъпване: 13. 10. 2022 г. / Приемане: 20. 10. 2022 г.

## Primary Hyperparathyroidism (PHPT) and Hypoparathyroidism (hypoPT) in Pregnancy and Lactation

Boyanov, Mihail A.

Clinic of Endocrinology and Metabolism, University Hospital „Alexandrovka“,  
Department of Internal Medicine, Medical University, Sofia

Submitted: 13. 10. 2022 / Accepted: 20. 10. 2022

### Резюме

През време на бременността нараства концентрацията на 1,25(OH)<sub>2</sub> витамин D и нужният за фетуса калций постъпва основно от стомашно-чревния тракт. Към края на бременността нараства секрецията на ПТХ-свързан протеин (PTHrP), който осигурява извличане на калций от костите на майката по време на кърмене. Това води до физиологично потискане на ПТХ в първата половина на бременността. PTHrP също се свързва с рецептора за ПТХ тип 1 и допълнително усложнява хомеостазата.

През първия триместър нивата на ПТХ при здравите жени спадат с до 70% и после започват бавно да се повишават, за да достигнат средата на референтния интервал през трети триместър. Поставянето на диагноза първичен хиперпаратиреозидизъм (ПХПТ) по време на бременността е затруднено (високите нива на ПТХ са «маскирани»). При липса на лечение на първичен хиперпаратиреозидизъм, хиперкалциемията на майката активира калций-чувствителния рецептор на плода и причинява функционален хипопаратиреозидизъм. Рискът от послеродова тетания (хипопаратиреозидизъм на новороденото) е 15%, а рискът за мъртъв плод е около 2%. Други възможни усложнения са спонтанен аборт, ниско

### Abstract

During pregnancy the concentration of 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D increases and the calcium needed by the fetus comes mainly from the gastrointestinal tract. Towards the end of pregnancy, the secretion of PTH-related protein (PTHrP) increases, which ensures the extraction of calcium from the mother's bones during lactation. This leads to a physiological suppression of PTH in the first half of pregnancy. PTHrP also binds to the PTH type 1 receptor and further complicates the homeostasis.

Pregnancy is characterized by an increased production of PTH-related peptide, PTHrP, which would ensure calcium resorption from the maternal bone and would decrease urine calcium excretion. PTH is physiologically suppressed in pregnancy. PTHrP binds to the PTH type 1 receptor and affects the calcium homeostasis.

During the first trimester PTH can fall by up to 70% and it starts slowly rising to reach the reference midpoint in the third trimester. Diagnosing primary hyperparathyroidism during pregnancy can therefore be quite challenging (high PTH is blunted). If untreated, the maternal hypercalcemia activates the calcium-sensing receptor and causes

телесно тегло на плода и развитие на суправалвуларна аортна стеноза у новороденото.

При хипопаратиреоидизъм хипокалциемията (особено острата) може да причини аборт, преждевременно раждане или неонатална смърт. Хроничната хипокалциемия на майката води до компенсаторен хиперпаратиреоидизъм на плода със скелетни аномалии, фрактури, паратиреоидна хиперплазия и гръди. Обратно, прекомерното заместване на майката с последваща хиперкалциемия потискат ПТХ на плода и може да се развие тежка хипокалциемия на новороденото.

Представя се обзор по темата заболявания на паращитовидните жлези по време на бременност и кърмене с фокус върху клиничното проследяване и поведение.

### **Ключови думи:**

паращитовидни жлези, бременност, първичен хиперпаратиреоидизъм, хипопаратиреоидизъм

functional hypoparathyroidism in the fetus. The risk for neonatal tetany is as high as 15%, and for stillbirth – up to 2%. Other complications include abortion, low birth weight and supravulvar aortic stenosis in the newborn.

The hypocalcemia in hypoparathyroidism (especially if acute) can lead to abortion, pre-term delivery and neonatal death. Chronic maternal hypocalcemia is associated with fetal hyperparathyroidism with skeletal abnormalities, fractures and parathyroid hyperplasia. On the contrary, if the mother is over-replaced with calcium, this can induce severe neonatal hypocalcemia.

We present a clinical review on the topic of diseases of the parathyroids during pregnancy and lactation with a focus on clinical follow-up and optimal management.

### **Key words:**

parathyroid glands, pregnancy, primary hyperparathyroidism, hypoparathyroidism

### **Въведение**

Реализирането на успешна бременност е желаната цел на размножителната биология в рамките на човешкото съществуване. Дори и най-физиологично протичащата бременност подлага на повишено натоварване хомеостатичните механизми на майчиния организъм. Затова и се полагат толкова грижи евентуалните придружаващи заболявания и състояния да не смутят правилното развитие на плода и родоразрешението.

Настоящият обзор прави преглед на клиничните познания в областта на първичния хиперпаратиреоидизъм (ПХПТ) и хипопаратиреоидизма (хипоПТ) по време на бременност и кърмене.

### **Промени в калциево-фосфатната обмяна на майчиния организъм по време на бременност и кърмене**

Зрелият фетус има нужда от около 30 g калций, 20 g фосфати и 0,8 g магнезий за изграждане на скелетната система. Калцият постъпва през плацентата от майката, и то с активен транспорт – срещу концентрационен градиент (по-високи нива на калциемията у плода).

По време на бременността настъпват редица промени в калциево-фосфатната обмяна на майката в резултат на силно повишените серумни нива на естрогените и пролактина, плацентарния лактоген и проявяващото се към края на бременността влияние на синтезирания от гърдата и плацентата ПТХ-свързан (нарочан още ПТХ-сроден) протеин, РТНгР (1-3). Всички тези фактори, заедно с повишения серумен инсулин и инсулино-подобен растежен фактор 1 (IGF-1) стимулират силно бъбречната 1 $\alpha$ -хидроксилаза и водят до 3-кратно повишение концентрацията на активния метаболит на витамин D – 1,25(OH) $_2$  D $_3$  (4). Крайният резултат е повишена чревна резорбция на калция в храната и това е основният източник на калций за фетуса. Затова и през първия триместър на бременността нивата на ПТХ при здравите жени спадат с до 70% и после започват бавно да се повишават, за да достигнат средата на референтния интервал през трети триместър. Така, поставянето на диагноза ПХПТ по време на бременността е затруднено, защото високите нива на ПТХ са «маскирани». Друго затруднение възниква в резултат на релативната хипоалбуминемия при бременните жени, която води до понижаване на измервания общ серумен калций при неповлиян йонизиран или

албумин-коригиран калций (5). Ето защо и измерването на общия серумен калций не е достатъчно надежден критерий, а е необходимо да се изчисли албумин-коригиран калций или пък директно да се измери йонизираната му фракция. Промените в калциево-фосфатната обмяна на майчиния организъм по време на бременност са резюмирани в Таблица 1.

**Таблица 1.**

Промени в калциево-фосфатната обмяна на майчиния организъм по време на бременност (по 6).

Параметър	Посока на промяна
25 (ОН) vitamin D	↔
1,25(ОН) <sub>2</sub> vitamin D	Прогресивно ↑
ПТХ-свързан протеин (PTHrP)	Прогресивно ↑
Общ серумен Са	↓
Йонизиран Са <sup>++</sup>	↔
Уринен калций (калциурия)	↑
Парацитовиден хормон (iPTH)	↓ ↔
Калцитонин	↑

С отпадането на плацентата драстично намаляват нивата на естрогените и настъпва състояние на относителен хипогонадизъм, а концентрацията на 1,25(ОН)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> и чревната калциева абсорбция спадат до прекоцепционните си (обичайни) нива. Основният източник на калций се оказват костите, върху които влияят бързо нарастващата в резултат на кърменето концентрация на PTHrP и относителната липса на естрогени. Ежедневно от майката към кърмачето преминават 300-400 mg елементарен калций. Повишената костна резорбция може да доведе до костна загуба (до 10-15% от общата костна минерална плътност, КМП) и предимно прешленни фрактури (7). Затова след раждането калциемията може бързо да нарасне. В известна степен отпада и потискащото върху синтеза/секрецията на ПТХ въздействие на 1,25(ОН)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> и нивата на ПТХ може допълнително да нараснат.

В обобщение, бременността „крие“ хиперкалциемията, докато родоразрешението и особено рязкото спиране на кърменето бързо я „демаскират“. Обратно, бременността и кърменето могат да влошат налична хипокалциемия.

### ПХПТ по време на бременност и кърмене

По принцип се касае за много рядка диагноза, защото спорадичният ПХПТ се открива при по-възрастни жени. Около 1% от постменопаузните жени с остеопороза се очаква да имат

ПХПТ, което отговаря на обща честота до 3/1000 жени и годишна изява на нови случаи в до 3/10 000 жени (8). Данни за честотата и проявите на хиперпаратиреоидизма в българска популация се откриват в 2 скорошни проучвания (9,10). В проучването на БДЕ от 2012 год. е определена сборна честота на хиперпаратиреоидизъм – 3,59% (n=2032), без да е правена по-нататъшна

диференциация в посока ПХПТ (9). Смята се, че около 1% от жените с ПХПТ реализират бременност, тоест се касае за честота под 3-4/100 000 жени (11,12). В българските препоръки за добра клинична практика при заболявания на парацитовидните жлези (ПЦЖ) е цитирана честота от 8/100 000 бременности (13). Трябва да се има предвид, че синдромните и фамилни форми на ХПТ имат предилекция към по-млада възраст (14). Публикувани са и данни за честота на ПХПТ при 0,34% от бременностите с рецидивиращо недоизносване на плода (15).

### Диагностика при съмнение или предшестващ ПХПТ по време на бременност и кърмене

Диагностична оценка за ПХПТ при бременни жени се извършва при следните групи жени (16):

- анамнеза за подобно заболяване отпреди бременността;
- изразени гадене, повръщане, дехидратация, мускулна слабост (ΔΔ-хиперемезис гравидарум);
- нефролитиаза (особено двустранна);
- панкреатит (основно остър при липса на ясна група генеза);
- полихидрамнион

Като скрининг за евентуална хиперкалциемия е достатъчно еднократно измерване на албумин-коригиран или йонизиран калций на всички бременни (16). За да се постави диагнозата ПХПТ

е необходимо едновременно повишение на албумин-коригирания/ионизиран калций и *серумния ПТХ* (17).

Повишеният ПТХ без съпътстваща хиперкалциемия може да бъде изява на нормокалциемичен ПХПТ, но и на редица други състояния като недостатъчен хранителен прием на калций и витамин D, влошена абсорбция в червата, хипомагнезиемия, хронична бъбречна недостатъчност (обичайно при изчислена гломерулна филтрация,  $eGFR < 45 \text{ ml/min/m}^2$ ), нарушения във фосфатния метаболизъм, прием на някои медикаменти (например литий, инхибитори на SGLT2, на протонната помпа и други) и други редки причини (18). Тъй като високата калциемия е водещият патогенетичен заплашващ фактор, нормокалциемичните форми на ПХПТ не налагат предприемане на действия по време на бременността и кърменето, а формите на вторичния хиперпаратиреоидизъм остават извън обхвата на настоящия обзор.

В диференциалната диагноза на хиперкалциемията при млади жени на предно място излизат фамилната доброкачествена хипокалциурична хиперкалциемия (Familial Hypocalcaemic Hypocalcaemia, FHH), както и синдромите форми на ПХПТ (MEN-синдроми, фамилен изолиран ХПТ, ХПТ с тумори на челюстта) (14,19,20). FHH може да се подозира ако хиперкалциемията е открита в детска възраст и има родственици със същото заболяване. Калциурията е физиологично повишена при бременните жени и *уринното съотношение калций/креатинин* не е толкова надежден критерий за диагноза (би трябвало да бъде  $< 0,01$ ). Сигурната диагноза се поставя след генетичен анализ (20).

Локализационната диагностика се базира на ултразвуковото изследване на шията и може да се разшири с провеждане на *SPECT-CT* със сестамизиби (21). Смята се, че лъчевото натоварване на плода при тази процедура е минимално (22). Други алтернативи без йонизираща радиация са *PET-CT* с 18F-флуорохолон или метионин, както и контраст-усилена *4D MPT*. Приложението на стандартна контраст-усилена 4D компютърна томография е противоположано (високо облъчване!) (22). У нас вместо на второ образно изследване, потвърждаващо/допълващо резултата от ултразвуковото изследване, често се предпочитат извършването на *тънкоиглена аспирационна биопсия* на съмнителните за паратиреоидея фокуси с измерване концентрацията на ПТХ в *смива от биопсичната игла* и последващо цитологично изследване на аспирата (23,24).

### **Очаквани усложнения и терапевтично поведение при ПХПТ по време на бременност и кърмене**

При липса на лечение на изразен ПХПТ по време на бременността, хиперкалциемията на майката активира калций-чувствителния рецептор на плода и му причинява функционален хипопаратиреоидизъм. Рискът от послеродова тетания (хипопаратиреоидизъм на новороденото) е 15%, а рискът за мъртъв плод е около 2%. Други възможни усложнения от страна на майката са спонтанен аборт, преждевременно раждане (до 66%), мъртъв плод, прееклампсия (до 30%); нефролтиаза (до  $1/3$ ), панкреатит; а от страна на плода – ниско телесно тегло и развитие на суправулварна аортна стеноза у новороденото (25-27). Рискът за усложнения е в линейна зависимост с нивата на калциемията като опасност има главно при албумин-коригиран  $\text{Ca} > 2,85 \text{ mmol/l}$  или  $i\text{Ca}^{++} > 1,45 \text{ mmol/l}$  (16).

Ретроспективно проучване оценява датски болнични регистри за реализирани бременности за периода 1977 – 2010 год. (25). Включени са 1057 жени с ПХПТ и 3171 сходни контроли и не са открити разлики в живите раждания и абортите между двете подгрупи. Ако бременността е попадала в периода на първата година след поставяне на диагнозата, гължината на фетуса е била по-малка при пациентките с ПХПТ и е било налице по-често приложение на Цезарово сечение. Авторите заключават, че намаляване на риска от аборт не може да бъде първична цел на евентуална паратиреоидектомия през бременността, а начинът на родоразрешение следва да бъде внимателно обмислен (25).

Друго наблюдателно проучване документира 22 бременни жени с ПХПТ през периода 2000 – 2015 год., лекувани консервативно (27). Повечето от тях са имали незначителна хиперкалциемия ( $< 2,85 \text{ mmol/l}$ ) или пък диагнозата ПХПТ е била поставена през третия триместър. Все пак 30% от тях са развили прееклампсия, а раждането е било преждевременно при 66% от тях. Всички преждевременно родени бебета са имали някакви усложнения в резултат на незрялост, наложили прием в интензивни отделения. Това е било в контраст с 6 оперативно лекувани пациентки, които не са имали усложнения в резултат на паратиреоидна хирургия и са родили навреме (27).

*Терапевтичните опции* не се отличават съществено от публикуваните методични указания за лечение на хиперпаратиреоидизма в общата популация (28,29). Те са много ясно представени в съвременен европейски консенсус за поведение при ПХПТ (16). Патогенетично меди-

каментозно лечение реално е неприложимо – по време на бременност са противопоказани и бифосфонатите, и деносумаб (клас С) поради опасения за скелетни аномалии у фетуса. Синакалцет е високо рискова възможност (клас В) и приложението му следва да се допуска само при наличие на абсолютни индикации и липса на други алтернативи. Прилаганият по-широко в миналото калцитонин изчерпва бързо ефекта си, но може да се използва в първите няколко дни. Затова и поведението е основно подгържане на добра хидратация и проследяване на майката: йониизиран  $Ca^{++}$ , Р, креатинин, алкална фосфатаза – 1х месечно (при стабилен ход). Уместна е засилената суплементация с магнезий.

При наличие на показания и невъзможност за овладяване на хиперкалциемията до сравнително безопасни нива, паратиреоидектомията е лечението на избор – предпочитана се извършване през втори триместър (29-31). Такава се налага в около 1% от бременните с ПХПТ. Показание за такова лечение е симптоматичната хиперкалциемия: албумин-коригиран  $Ca > 2,85 \text{ mmol/l}$  или

В 228 случая са били налице данни за вида раждане, а в 351 – и данни за състоянието на бебето. В Таблица 2 са показани данните от този метаанализ, които показват убедително предимство на хирургичното пред консервативното лечение на ПХПТ през бременността.

### Поведение при ПХПТ post partum

След раждането и отделянето на плацентата хиперкалциемията бързо се влошава. Отпада протективното въздействие на естрогените върху костите. Започва да преобладава въздействието на отделяния от млечните жлези РТНrP на фона на нормализирана чревна абсорбция на калций, тоест калцият се извлича от костите (не от храната). Затова и при изразена хиперкалциемия не се препоръчва кърмене. Ако все пак такова е налице, е необходимо редовно проследяване на майката: серумен Са и eGFR на всеки 4-8 седмици след раждането. Синакалцет преминава в кърмата и приемът му представлява противопоказание за кърменето! Евентуална паратирео-

**Таблица 2.**

Предимства на хирургичното пред консервативното лечение на ПХПТ през бременността според метаанализа на Sandler, M.L. и сътр. (по 33).

	Оперирани	Консервативно
Раждане per vias naturales	75,0%	42,1%
Спонтанен аборт	2,4%	33,8%
Усложнения или смърт на бебето	9,1%	38,9%
Усложнения при бебето на безсимптомни майки	6,0%	35,6%

$iCa^{++} > 1,45 \text{ mmol/l}$ , а ако има спонтанни аборти – при нива с  $0,1 \text{ mmol/l}$  по-ниски (16). У нас за хирургична намеса е възприето ниво на калциемията  $> 3,0 \text{ mmol/l}$  (13). Избягва се оперативно лечение в първи триместър (опасност за органогенезата!) и в трети триместър (опасност от индукция на преждевременно раждане). Операцията може да се извърши и скоро след раждането (16). Препоръчително е оперативното лечение да се извърши в утвърден хирургичен център (с  $> 40$  операции на ПЦЖ годишно) и да се ползват минимално инвазивни техники (с възможност за избягване на общата анестезия) (17,32).

Налице са проучвания, които показват определени предимства на хирургичното пред медикаментозното лечение на ПХПТ по време на бременността. В скорошен метаанализ на 75 проучвания са идентифицирани 382 пациентки с ПХПТ и бременност, от които са оперирани 108 (28,3%), а останалите 274 (71,7%) са лекувани консервативно (33).

ишна операция може да се проведе няколко седмици след родоразрешението.

Калциемията на новороденото следва да се проследи (йониизиран  $Ca^{++}$ ) на всеки 1-2 дни от 2<sup>-руа</sup> ден до края на 2<sup>-ра</sup> седмица след раждането. Целта е да се уловят случаите с функционален хипоПТ и хипокалциемия. Като възможна профилактика на това състояние се предлага профилактика с 400 IU витамин D дневно; а при хипокалциемия – с Calcitriol или Alfacalcidol (16).

### Хипопаратиреоидизъм (хипоПТ) по време на бременност и кърмене

#### Епидемиология и диагностични проблеми при хипокалциемия / хипоПТ

ХипоПТ при бременност и кърмене е рядък ендокринен проблем поради малката честота на хроничния хипоПТ сред населението. Разпространението на хипоПТ сред възрастното население се оценява на 0,5 – 6,6% в различните източници

(17,34). Днес в клиничната практика се среща основно хирургичен хипоПТ – в >75% от случаите по литературни данни (35,36). При това се касае предимно за резекции на ЩЖ, не на ПЩЖ. По-висок риск за следоперативен хипоПТ съществува при операции на големи или рецидивни струми, Базедова болест, шийна експлорация при карцином на ЩЖ и някои други.

Бременността и кърменето подлагат на изпитание подгържаната с внос на калций и активен витамин D калциево-фосфорна хомеостаза на майката, защото през бременността постепенно нараства активният 1,25(OH)2D, произвеждан в плацентата, но значително нарастват и нуждите на майчиния организъм, което налага увеличаване на дозата на суплементацията с витамин D. С напредването на бременността и особено по време на кърменето в много тъкани започва производство на ПТХ-свързан протеин, РТНгР, който създава риск от хиперкалциемия. С отпадане на плацентата при раждането настъпва първият опасен момент за настъпване на хипокалциемия у майката. По време на кърменето дозата на метаболита на витамин D следва да се намали.

Особена трудност за клинициста създава откриването на хипокалциемия по време на бременността при иначе здрави жени (37,38). Важен признак е наличието на симптомите на Хвостек (чувствителност около 25% и специфичност около 96%) и Трусо (наличен в до 94% при албумин-коригиран калций <2,0 mmol/l) (39,40). Изследвания на първа линия, освен йонизираният калций, са серумните фосфати, магнезия и креатинина. Ниските фосфати биха насочили към дефицит

на витамин D или много нисък прием с храната на калций и фосфати. По-големите промени в магнезиемията могат да доведат до функционален хипоПТ – хипермагнезиемията чрез активиране на калций-чувствителния рецептор, а хипомагнезиемията – чрез потискане нарязването (splicing) на молекулата на ПТХ. Високите нива на креатинина насочват към хипокалциемия в рамките на ХБЗ (проявява се обичайно при eGFR < 30-45 ml/min/m<sup>2</sup>). Ако се изключат изброените вторични причини и се докажат ниски нива на йонизиран калций (<1,0 mmol/l) на фона на понижени или долно-гранични нива на ПТХ, може да се приеме, че се касае за хипоПТ. Следващата стъпка е да се потърси вероятната причина за изявения хипоПТ (виж Таблица 3) като най-честата остават операциите в областта на шията (16,41,42).

Особено внимание следва да се обърне на автоимунните форми на хипоПТ, защото е възможно да се касае за автоимунен полигландуларен синдром (APS), който да включва и недостатъчност на други ендокринни жлези (41,42).

#### Проследяване и поведение при хипоПТ по време на бременността, най-чести усложнения

Намесата на плацентарното производство на 1,25(OH)2D и това на РТНгР дебалансира калциемията на майката и повишават риска, както за хипокалциемия, така и за хиперкалциемия. Хипокалциемията (особено острата) може да причини аборт, преждевременно раждане или неонатална смърт (38,39,43). Хроничната хипокалциемия на майката води до компенсаторен хиперпаратирео-

**Таблица 3.** Най-чести причини за хипоПТ (39,41,42)

Водеща причина	Клинични форми
Агенезия на ПЩЖ	Изолирана или част от синдроми на развитието, напр. на DiGeorge
Разрушаване на ПЩЖ	Хирургични намеси в областта на шията Лъчелечение в областта на шията Инфилтрация от метастази или системни болести (хемохроматоза, амилоидоза, таласемия, болест на Уилсън)
Автоимунна	Изолиран автоимунен хипоПТ Част от автоимунния полигландуларен синдром (APS) тип 1
Понижена функция на ПЩЖ	Дефекти на гена за ПТХ Хипомагнезиемия Неонатална хипокалциемия (заради майчина хиперкалциемия) Болест на «жадните кости» (след паратиреоидектомия) Мутации на калций-чувствителния рецептор, CaSR

идизъм на плода и новороденото със скелетни аномалии, фрактури, паратиреоидна хиперплазия и други клинични усложнения (респираторен дистрес, хипотония и други). Обратно, прекомерното заместване на майката с последваща хиперкалциемия потискат ПЦЖ на плода и може да се развие тежка хипокалциемия на новороденото. Последниците от възможните колебания в калциемията на майката са обобщени в Таблица 4 (39).

предизвика сериозна майчина и фетална заболяемост поради повишен риск от недоизносване на плода, преждевременно раждане, деминерализация на феталния скелет, фрактури *in utero*, фетален респираторен дистрес и смърт. Данните в литературата по този въпрос са относително оскъдни и се основават главно на описание на отделни случаи или по-големи серии от случаи.

По-старите описания докладват разнообраз-

**Таблица 4.** Най-важни последици от колебанията на калциемията при майката с хроничен хипоПТ (39)

Майчин серумен Са	За плода	За майката
↑ майчин серумен Са	хипоПТ, полихиграмнион, тетанични гърчове	Хиперкалциурия и нефролитиаза / калциноза
↓ майчин серумен Са	хиперПТ, костна резорбция, интраутеринни фрактури, фиброкистичен остеит, респираторен дистрес	Аборт, преждевременно раждане, гърчове, аритмии

Лечението на бременните и кърмещите жени се извършва със същите принципи като при стандартен хроничен хипоПТ (44,45), но с по-чест контрол поради трудното предсказване на нужните дози калций и активен витамин D. Съвременните методични указания препоръчват проследяване на всеки 3-4 седмици през бременността (или  $iCa^{++}$ , фосфати,  $Mg^{++}$ , eGFR), както и 1 седмица преди раждането и 1-2 седмици след всяка промяна в дозите (16,38-40). Първичната цел на заместването е поддържането на стабилни нива на албумин-коригиран Са в диапазона 2,1–2,3 mmol/l. Серумените нива на 25(OH)D следва да се поддържат в диапазона 30-50 ng/ml.

Индивидуалните нужди от калций се предсказват трудно, тъй като са резултат от съчетание на много фактори: хранителен прием на калций и витамин D, степен на абсорбция в стомашно-чревния тракт, индивидуални нива на 1,25(OH)2D, PTHrP, плацентарния лактоген и др.; както и големината на фетуса. Обикновено не се налага промяна в дозата на калция. През 2-ри и 3-ти триместър евентуално се налага повишаване дозата на активния витамин D с 25%. Ако се е провеждало предшестващо лечение с рекомбинантен човешки ПТХ (rh-PTH), той се спира по време на бременността! (категория C). Ако за поддържане на калциемията са се ползвали тиазидни диуретици, те също трябва да се спрат (поне за 1<sup>-виз</sup> триместър) тъй като са субстанции категория В.

Ако не се лекува оптимално, хипоТ може да

ни усложнения. Така например доклад за 10 реализирани бременности от 6 жени с хипоПТ документира двукратни аборти в късните месеци на бременността при 3 от тях и трикратно недоизносване – при една от тях (46). При две от жените авторите докладват преждевременно раждане, а при една – поспартална хиперкалциемия с нива на калциемията 4,15 mmol/l (46).

Съвременен анализ на данните от шведски национален регистър идентифицира 97 жени с хроничен хипоПТ и 1030 контроли на същата възраст, които са родили 139 и съответно 1577 деца в периода 1997 – 2017 (47). Жените с хипоПТ са имали по-често захарен диабет и ХБЗ в сравнение с контролите. След корекция спрямо тези 2 фактора и възрастта на майката хроничният хипоПТ е бил асоцииран със значимо повишен риск за индуцирано раждане (съотношение на шансовете, OR = 1,82) и раждане на дете с ниско тегло (средно със 188 g). Не е имало разлика в перинатална смъртност или наличието на вродени малформации. Авторите заключават, че бременността при засегнатите жени преминава, общо взето, нормално и асоциираните с хипоПТ рискове са ниски (47).

### Проследяване и поведение при хипоПТ по време на кърмене

Повишените концентрации на PTHrP осигуряват калций чрез извличане от костите. Затова при кърмене намаляват нуждите от калций и витамин D и нараства опасността от хиперкалциемия. Това налага проследяване на майчиния серумен калций поне 1X седмично през 1<sup>-ви</sup> месец и после 1 път месечно, докато кърми (40). Следва да е налице готовност за понижаване на заместителните дози. Дозата на активния витамин D следва да се възстанови на преконачно ниво непосредствено след родоразрешението, с готовност за по-нататъшно намаляване при хиперкалциемия (48). Дозата на калциевата суплементация също би могла да се намали в такъв случай. При рязко спиране на кърменето нараства

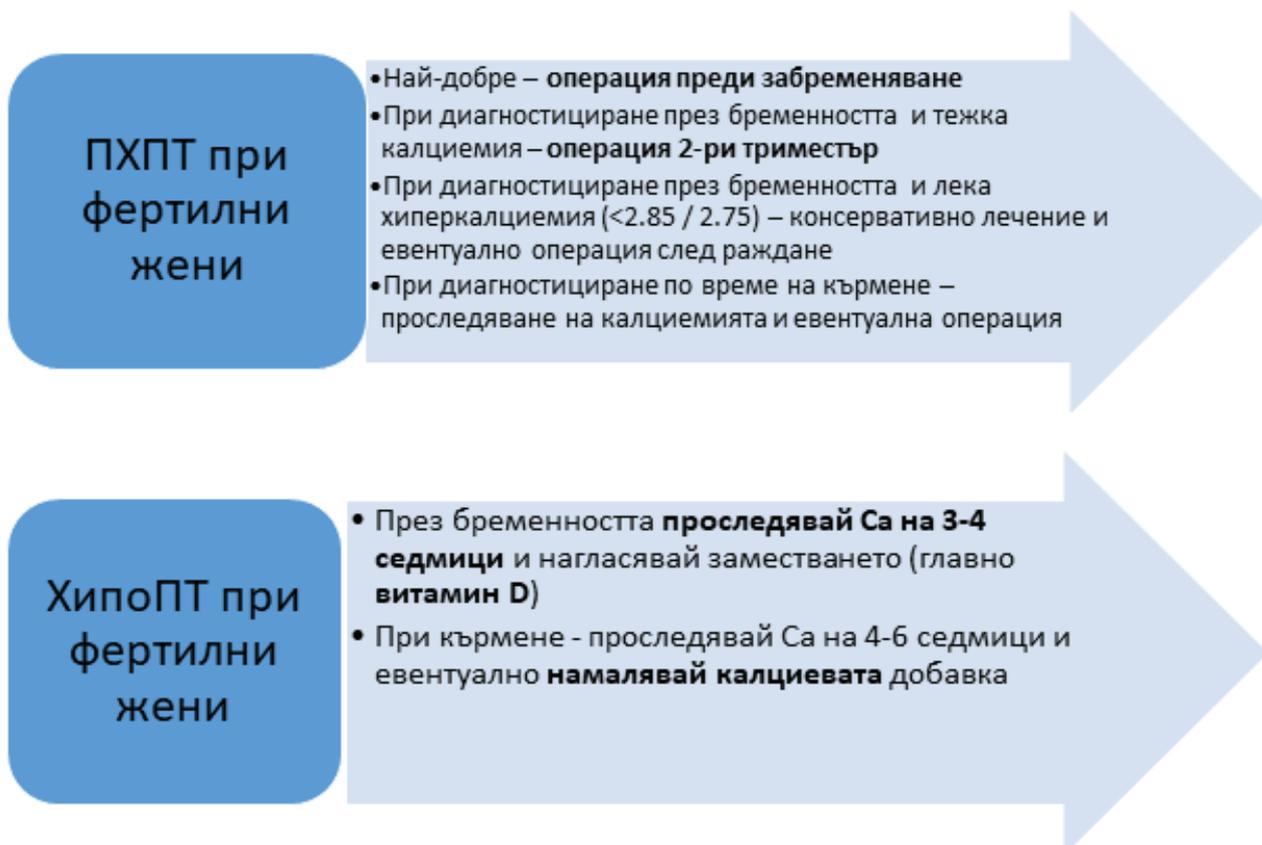
опасността от хипокалциемия поради това, че постепенно изчезва въздействието на секретирания от гърдата при кърмене PTHrP (16,49).

Новороденото също е изложено на риск от колебания в секрецията на ПТХ и калциемията като е по-голяма вероятността за хиперПТ и хиперкалциемия непосредствено след раждането. Това налага измерване на серумен Са на бебето на всеки 2<sup>-ри</sup> ден през 1<sup>-вата</sup> седмица, както и адекватно заместване с витамин D (16,39,40,48).

### Заклучение

Бременността води до известно дебалансиране на калциево-фосфатната хомеостаза на жената и това може да доведе до още по-значителни промени в присъствието на ПХПТ или хроничен хипоПТ. Обобщаващ алгоритъм за поведение при тази ситуация е показан на *Фигура 1*.

**Фигура 1.** Алгоритъм за поведение при бременни/кърмещи жени с ПХПТ или хипоПТ (по 17).



За допълнителни уточнения и подробности могат да се ползват и българските препоръки за добра клинична практика при заболявания на ПЩЖ, както и издаваните съвременни учебници в областта на калциево-фосфорната обмяна и болестите на ПЩЖ (50,51).

1. Kovacs CS, Kronenberg HM. Pregnancy and Lactation. In: Rosen CJ, editor. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 8<sup>th</sup> Edition. Ames, Iowa: John Wiley & Sons Inc.; 2013. p. 156-164.
2. Kovacs CS. Parathyroid Function and Disease during Pregnancy, Lactation, and Fetal/Neonatal Development. In: Bilezikian J, editor. *The Parathyroids. Basic and clinical concepts*. 3<sup>rd</sup> edition. London: Academic Press (Elsevier); 2015. p. 877-902.
3. Kovacs CS. Maternal mineral and bone metabolism during pregnancy, lactation, and post-weaning recovery. *Physiological Reviews* 2016; 96(2): 449-547.
4. Ryan BA, Kovacs CS. Maternal and fetal vitamin D and their roles in mineral homeostasis and fetal bone development. *J Endocrinol Invest* 2021; 44(4): 643-659.
5. Ryan BA, Kovacs CS. Calciotropic and phosphotropic hormones in fetal and neonatal bone development. *Semin Fetal Neonatal Med* 2020; 25(1): 101062.
6. Komarowska H, Bromińska B, Luftmann B, Ruchała M. Primary hyperparathyroidism in pregnancy - a review of literature. *Ginekol Pol* 2017; 88(5): 270-275.
7. Leere JS, Vestergaard P. Calcium Metabolic Disorders in Pregnancy: Primary Hyperparathyroidism, Pregnancy-Induced Osteoporosis, and Vitamin D Deficiency in Pregnancy. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2019; 48(3): 643-655.
8. Bilezikian JP. Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103(11): 3993-4004.
9. Borisova A-M, Vlahov YD, Krivoshev SG, Dakovska LN, Popov AG, Mihailov GK, Shinkov AD. Frequency of hyperparathyroidism in the Bulgarian population - analysis of an epidemiological study of the Bulgarian Society of Endocrinology (BDE) - 2012. *Endocrinologia* 2019; 24(4):202-212. [Борисова А-М, Влахов ЙД, Кривошев СГ, Дакowska ЛН, Попов АГ, Михайлов ГК, Шинков АД. Честота на хиперпаратиреозизма в българската популация - анализ на епидемиологично проучване на Българско дружество по ендокринология (БДЕ) - 2012 г. *Ендокринология* 2019; 24(4):202-212].
10. Makay Ö, Özçınar B, Şimşek T, Arıcı C, Güngör B, Özbaş S, et al. Regional Clinical and Biochemical Differences among Patients with Primary Hyperparathyroidism. *Balkan Med J* 2017; 34(1): 28-34.
11. Kamenický P, Lecoq AL, Chanson P. Primary hyperparathyroidism in pregnancy. *Ann Endocrinol (Paris)* 2016; 77(2): 169-71.
12. Davis C, Nippita T. Hyperparathyroidism in pregnancy. *BMJ Case Rep* 2020; 13(2): e232653.
13. Ministry of Health, Bulgarian Society of Endocrinology. *Recommendations for good clinical practice in parathyroid diseases*. Sofia 2019 (In Bulgarian) [Министерство на здравеопазването, Българско дружество по ендокринология. Препоръки за добра клинична практика при заболявания на паращитовидните жлези. София 2019].
14. Thakker RV. Familial and Hereditary Forms of Primary Hyperparathyroidism. In: Bilezikian J, editor. *The Parathyroids. Basic and clinical concepts*. 3<sup>rd</sup> edition. London: Academic Press (Elsevier); 2015. p. 341-363.
15. DiMarco A, Christakis I, Constantinides V, Regan L, Palazzo FF. Undiagnosed primary hyperparathyroidism and recurrent miscarriage: The first prospective pilot study. *World J Surg* 2018; 42(3): 639-645.
16. Bollerslev J, Rejnmark L, Zahn A, Heck A, Appelman-Dijkstra NM, Cardoso L, et al. 2021 PARAT Working Group. European Expert Consensus on Practical Management of Specific Aspects of Parathyroid Disorders in Adults and in Pregnancy: Recommendations of the ESE Educational Program of Parathyroid Disorders. *Eur J Endocrinol* 2022; 186(2): R33-R63.
17. Tsourdi E, Anastasilakis AD. Parathyroid Disease in Pregnancy and Lactation: A Narrative Review of the Literature. *Biomedicines* 2021; 9(5): 475.
18. Souberbielle JC, Cavalier E, Cormier C. How to manage an isolated elevated PTH? *Ann Endocrinol (Paris)* 2015; 76(2): 134-41.
19. Arnold A, Marx SJ. Familial Primary Hyperparathyroidism (Including MEN, FHH, and HPT-JT). In: Rosen CJ, editor. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 8<sup>th</sup> Edition. Ames, Iowa: John Wiley & Sons Inc.; 2013. p., 553-561.
20. Bertocchio JP, Tafflet M, Koumakis E, Maruani G, Vargas-Poussou R, Silve C et al. Pro-FHH: A risk equation to facilitate the diagnosis of parathyroid-related hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103(7): 2534-2542.
21. Scattergood S, Marsden M, Kyrimi E, Ishii H, Doddi S, Sinha P. Combined ultrasound and Sestamibi scintigraphy provides accurate preoperative localization for patients with primary hyperparathyroidism. *Ann R Coll Surg Engl* 2019; 101(2): 97-102.
22. Malheiro E, Chabbert-Buffet N, Talbot JN, Périé S. Hyperparathyroidism in pregnancy and 99mTc-MIBI scintigraphy. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2019; 136(6): 501-503.
23. Ketha H, Lasho MA, Algeciras-Schimmich A. Analytical and clinical validation of parathyroid hormone (PTH) measurement in fine-needle aspiration biopsy (FNAB) washings. *Clin Biochem* 2016; 49(1-2): 16-21.
24. Caleo A, Vitale M, Valvano L, Siano M, Angrisani B, Forlenza M, et al. Fine needle cytology pre-surgical differentiation of parathyroid neoplasms: Is it reliable? *Cytopathology* 2017; 28(4): 273-279.
25. Abood A, Vestergaard P. Pregnancy outcomes in women with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 2014; 171(1): 69-76.
26. Hirsch D, Kopel V, Nadler V, Levy S, Toledano Y, Tsvetov G. Pregnancy outcomes in women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(5): 2115-2122.
27. Rigg J, Gilbertson E, Barrett HL, Britten FL, Lust K. Primary Hyperparathyroidism in Pregnancy: Maternofetal Outcomes at a Quaternary Referral Obstetric Hospital, 2000 Through 2015. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104(3): 721-729.
28. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C, Potts JT Jr. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(10): 3561-3569.
29. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, Lee JA, Asa SL, Duh QY et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surg* 2016; 151(10): 959-968.
30. McCarthy A, Howarth S, Khoo S, Hale J, Oddy S, Halsall D, et al. Management of primary hyperparathyroidism in pregnancy: a case series. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2019; 2019: 19-0039.

31. Eremkina A, Bibik E, Mirnaya S, Krupinova J, Gorbacheva A, Dobрева E, Mokrysheva N. Different treatment strategies in primary hyperparathyroidism during pregnancy. *Endocrine* 2022; 77(3): 556-560.
32. Garimella V, Yeluri S, Alabi A, Samy AK. Minimally invasive video-assisted parathyroidectomy is a safe procedure to treat primary hyperparathyroidism. *Surgeon* 2012; 10(4): 202-205.
33. Sandler ML, Ho R, Xing MH, Gidumal S, Spitzer H, Levy JC, Chai RL. Primary Hyperparathyroidism During Pregnancy Treated With Parathyroidectomy: A Systematic Review. *Laryngoscope* 2021; 131(8): 1915-1921.
34. Cating-Cabral MTB, Clarke BL. Epidemiology of Hypoparathyroidism, In: Bilezikian J, editor. *The Parathyroids. Basic and clinical concepts. 3<sup>rd</sup> edition. London: Academic Press (Elsevier); 2015. p. 707-717.*
35. Orloff LA, Wiseman SM, Bernet VJ, Fahey TJ 3rd, Shaha AR, Shindo ML, et al. American Thyroid Association Statement on Postoperative Hypoparathyroidism: Diagnosis, Prevention, and Management in Adults. *Thyroid* 2018; 28(7): 830-841.
36. Tonelli F, Giudici F. Postoperative Hypoparathyroidism, In: Brandi L, Brown EM, editors. *Hypoparathyroidism. Milan, Italy: Springer-Verlag Italia, 2015. p. 231-248.*
37. Marcucci G, Altieri P, Benvenega S, Bondanelli M, Camozzi V, Cetani F, et al. „Hypoparathyroidism Working Group“ affiliated to the Italian Society of Endocrinology (S.I.E.). Hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism in pregnancy: an Italian retrospective observational study. *Orphanet J Rare Dis* 2021; 16(1): 421.
38. Cardot-Bauters C. Hypoparathyroidism and pregnancy. *Ann Endocrinol (Paris)* 2016; 77(2): 172-5.
39. Ali DS, Dandurand K, Khan AA. Hypoparathyroidism in Pregnancy and Lactation: Current Approach to Diagnosis and Management. *J Clin Med* 2021; 10(7):1378.
40. Khan AA, Clarke B, Rejnmark L, Brandi ML. Management of endocrine disease: Hypoparathyroidism in pregnancy: review and evidence-based recommendations for management. *Eur J Endocrinol* 2019; 180(2): R37-R44.
41. Husebye ES, Anderson MS, Kämpe O. Autoimmune Polyendocrine Syndromes. *N Engl J Med* 2018; 378(12): 1132-1141.
42. Kemp EH, Weetman AP. Autoimmune Hypoparathyroidism, In: Brandi L, Brown EM, editors. *Hypoparathyroidism. Milan, Italy: Springer-Verlag Italia, 2015. p. 177-188.*
43. Kovacs CS. Hypoparathyroidism During Pregnancy, Lactation, and Fetal/Neonatal Development, In: Brandi L, Brown EM, editors. *Hypoparathyroidism. Milan, Italy: Springer-Verlag Italia, 2015. p. 249-270.*
44. Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, Shoback DM, Sitges-Serra A, van Biesen W, et al. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur J Endocrinology* 2015; 173: G1-G20.
45. Khan AA, Koch CA, Van Uum S, Baillargeon JP, Bollerslev J, Brandi ML, et al. Standards of care for hypoparathyroidism in adults: a Canadian and International Consensus. *Eur J Endocrinol* 2019; 180(3): P1-P23.
46. Hatswell BL, Allan CA, Teng J, Wong P, Ebeling PR, Wallace EM, et al. Management of hypoparathyroidism in pregnancy and lactation - A report of 10 cases. *Bone Rep* 2015; 3: 15-19.
47. Björnsdóttir S, Clarke B, Mäkitie O, Sandström A, Tíblad E, Spelman T, et al. Women With Chronic Hypoparathyroidism Have Low Risk of Adverse Pregnancy Outcomes. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106(11): 3312-3319.
48. Sweeney LL, Malabanan AO, Rosen H. Decreased calcitriol requirement during pregnancy and lactation with a window of increased requirement immediately post partum. *Endocrine Practice* 2010; 16(3): 459-462.
49. Hartogsohn EAR, Khan AA, Kjaersulf LU, Sikjaer T, Hussain S, Rejnmark L. Changes in treatment needs of hypoparathyroidism during pregnancy and lactation: a case series. *Clin Endocrinol* 2020; 93(3): 261-268.
50. Borisova A-M. Disorders in mineral metabolism and bone metabolic diseases (monograph). *Sofia: Paradigm. 2011 (In Bulgarian) [Борисова А-М. Нарушения в минералната обмяна и костни метаболитни заболявания (монография). София: Парадигма. 2011].*
51. Boyanov M, Vlahov Y, Kundurjiev A, Nikolova M. Parathyroid glands, vitamin D and calcium-phosphorus metabolism - clinical basics. *Sofia: Central Medical Library - Sofia University. 2020 (In Bulgarian) [Боянов М, Влахов Й, Кундуржиев А, Николова М. Паращитовидни жлези, витамин D и калциево-фосфорна обмяна – клинични основи. София: Централна медицинска библиотека – МУ София. 2020].*

## Address for correspondence:

Проф. г-р Михаил Боянов,

Клиника по ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Александровска“ Катедра по вътрешни болести, МФ, МУ София  
Бул. Св. Г. Софийски 1, София 1431  
e-mail: mihailboyanov@yahoo.com

Prof. Dr. Mihail Boyanov,

Clinic of Endocrinology and Metabolism, University Hospital Alexandrovska, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Medical University 1, Sv. G. Sofijski str., Sofia 1431  
e-mail: mihailboyanov@yahoo.com

## Инозитол – ролята му в човешкия организъм и при развитието на някои заболявания

Михалева, Ивелина Д.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Медицински университет, София

<sup>2</sup> МЦ „Калимат“, София

Постъпване: 12. 11. 2022 г. / Приемане: 26. 11. 2022 г.

## Inositol – Its Role in Human Organism and in Development of Some Diseases

Mihaleva, Ivelina D.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Medical University of Sofia

<sup>2</sup> Kalimat Medical Centre, Sofia

Submitted: 12. 11. 2022 / Accepted: 26. 11. 2022

### Резюме

Инозитолът е карбоциклически захарен полиалкохол и се намира в множество тъкани при бозайниците като медиатора сигнално-клетъчна трансдукция, където най-често участва като вторичен посредник в отговор на различни хормони, невротрансмитери, растежни фактори и множество други процеси. Чрез епимеризация на хидроксилните му групи могат да се генерират 9 възможни стереоизомера, 2 от които са от голямо физиологично и клинично значение: мио-инозитол и D-хиро-инозитол.

Мио-инозитолът и D-хиро-инозитолът обикновено се съхраняват в бъбреците, мозъка и черния дроб и са необходими за функции като сигнална трансдукция, метаболитен поток, сигнализация на инсулина, регулиране на пропускливостта на йонните канали, реакция на стрес, а също така вземат участие и в ембрионалното развитие.

Дефицитът на инозитол участва в патогенезата на някои заболявания. Добавянето му като терапия при различни заболявания подобрява протичането на биологичните процеси и води до възстановяване на нарушените функции на организма.

### Ключови думи:

мио-инозитол, D-хиро-инозитол, вторични посредници

### Abstract

Inositol is a carbocyclic sugar polyalcohol and is found in many mammalian tissues mediating cellular signal transduction, where it is most often involved as a secondary messenger in response to various hormones, neurotransmitters, growth factors and many other processes. By epimerization of its hydroxyl groups, nine possible stereoisomers can be generated, two of which are of great physiological and clinical importance: myo-inositol and D-chiro-inositol.

Myo-inositol and D-chiro-inositol are normally stored in the kidney, brain and liver and are required for functions such as signal transduction, metabolic flux, insulin signaling, regulation of ion channel permeability, stress response, and also take involvement in embryonic development as well.

Inositol deficiency is involved in the pathogenesis of some diseases. Adding it as a therapy for various diseases improves the course of biological processes and leads to the restoration of the body's impaired functions.

### Key words:

myo-inositol, D-chiro-inositol, secondary messengers

### Въведение

Инозитолът е карбоцикличен захарен полиалкохол и се намира в множество тъкани при бозайниците като медира сигнално-клетъчна трансдукция в отговор на различни хормони, невротрансмитери, растежни фактори, а също така и участва в осморегулацията (1). Той се образува от глюкоза и бърбреците синтезират около 2-4 грама на ден. Други тъкани също биха могли да го образуват, като в най-голяма концентрация се открива в мозъка (2). Чрез епимеризация на хидроксилните му групи могат да се генерират девет възможни стереоизомера, два от които са от голямо физиологично и клинично значение: мио-инозитол и D-хиро-инозитол.

Мио-инозитолът и D-хиро-инозитолът обикновено се съхраняват в бърбреците, мозъка и черния дроб и са необходими за функции като сигнална трансдукция, метаболитен поток, сигнализация на инсулина, регулиране на пропускливостта на йонните канали, реакция на стрес, а също така вземат участие и в ембрионалното развитие.

Дефицитът на инозитол участва в патогенезата на заболявания като спина бифида (дефект на невралната тръба), синдром на поликистозни яйчници, захарен диабет (ЗД), в развитието на метаболитен синдром и много други (3).

### История на откриването на инозитол и установяване на неговата роля в инсулиновата резистентност

Инозитолът е изолиран за пръв път от Johannes Joseph Scherer през 1850 г. от мускулна тъкан - от древногръцки *is* („жила, влакно“), *-ose* (за възлехидрат), *-ite* („естер“), *-ol* („алкохол“). През 1964 г. Eisenberg и Bolden съобщават, че тестисите са много богати на свободен инозитол. Няколко години по-късно Voglmaуr и Amann, Lewin и Beer, и Ghafoorunissa откриват, че простатата, епидидимите и семенните мехурчета съдържат голямо количество мио-инозитол (4). Семенната течност е един от най-големите източници на инозитол като концентрацията му там е почти 3 пъти по-висока от тази в плазмата (5).

През 1988 г. Joseph Larner стига до заключението, че двата изомера на инозиолола – мио-инозитол и D-хиро-инозитол – са химични медиатори на инсулина като действат по различни

механизми (6). Larner първи открива намаляване на количеството на D-хиро-инозитол в урината и тъканите на хора и животински модели със ЗД тип 2. Намаляването на D-хиро-инозитол в урината се придружавало от повишаване на мио-инозитол (7). Допълнителни изследвания демонстрират, че променената инозитолова екскреция при хора е специфично свързана с подлежащата инсулинова резистентност, а не с типа на ЗД (8). За да обясни променения модел на отделяне на инозитол, наблюдаван в условията на инсулинова резистентност, Larner установява дефект в епимеризационния процес, който превръща мио-инозитол в D-хиро-инозитол, като тази реакция се стимулира от инсулин във физиологични условия. Той демонстрира, че превръщането на мио-инозитол в D-хиро-инозитол е силно намалено в инсулин-чувствителните тъкани като черен дроб, мускулна и мастна тъкан (9).

### Синтез на мио-инозитол и D-хиро-инозитол

Мио-инозитол се синтезира от глюкозо-6-фосфат в две стъпки като първо се изомеризира от инозитол-3-фосфат синтаза до мио-инозитол-1-фосфат, който впоследствие се дефосфорилира от инозитол монофосфатаза до свободен инозитол. Най-голямо количество инозитол се синтезира в бърбреците, следвано от тестисите, обикновено в количество от няколко грама на ден.

На периферно ниво мио-инозитол се превръща в D-хиро-инозитол от специфична епимераза като нейната активност е зависима от инсулин. Само малко количество мио-инозитол се превръща в D-хиро-инозитол като реакцията е необратима (1).

### Биологични функции на инозитол

Инозитол участва като вторичен посредник в различни вътреклетъчни сигнални трансдукционни пътища – инсулиновата сигнална трансдукция, формирането на цитоскелета, контрола върху вътреклетъчната калциева концентрация, електрическият потенциал на клетъчната мембрана, разграждането на мазнини, генната експресия и много други. Фосафатидилинозитол 4,5-бисфосфат се съхранява в мембраните на клетките до своето освобождаване и се

превръща в различни групи вторични посредници като диацилглицерол и инозитол трифосфат (10).

Мио-инозитол и D-хиро-инозитол като инозитолофосфогликани са вторични посредници на инсулин, но осъществяват различни функции. Мио-инозитол участва в активирането на транспортерите и глюкозната утилизация, докато D-хиро-инозитол играе роля основно в гликогеновите синтез и съхранение (11).

В яйчниците мио-инозитол медира глюкозното усвояване и сигнализирането на FSH, докато D-хиро-инозитол участва в инсулин-зависимия синтез на андрогени и в съхранението на глюкозата. В яйчниците на здрави жени 99% от вътреклетъчното съдържание на инозитол е мио-инозитол, а останалата част е представена от D-хиро-инозитол.

Друга съществена разлика между двата изомера е тяхното наличие и разпределение в тъканите. Установено е, че всяка тъкан регулира образуването им по такъв начин, че тяхното отношение да бъде точно определено (12).

### Роля на инозитол при различни заболявания

В психиатрията инозитол се е прилагал като подпомагаща стратегия при депресивни епизоди на пациенти с биполарно разстройство. Въпреки че е установена връзката му със серотониновите, допаминовите и глутаматните рецептори, повечето проучвания не показват статистическа значимост по отношение на неговата ефективност при депресия при биполарно разстройство (13). Изучавана е ролята на големи дози инозитол за лечение на депресия, но са необходими допълнителни проучвания за да се установи ефектът (14). Инозитол има умерен ефект при пациенти с паническо разстройство и обесивно-компулсивно разстройство (15).

Установено е, че мио-инозитол подпомага превенцията на дефекти на невралната тръба особено в комбинация с фолиева киселина (16). Високи нива на инозитол в церебро-спиналната течност се установяват при синдром на Down (17). Наличието на около 50% по-високи нива на мио-инозитол при синдром на Down предполага гозов ефект на гените на допълнителната 21<sup>-6a</sup> хромозома, където се намира генът за осморегулаторния натрий/мио-инозитол ко-транспортър (18).

Променени нива на инозитол са откривани в мозъка на пациенти, страдащи от болест на Алцхаймер, а също и при хора, преживяли инсулт, и при самоубийци (19). При експериментални животни мио-инозитолът сигнификантно намалява тежестта, честотата и продължителността на епилептичните пристъпи (20).

Мио-инозитолът намалява натрупването на триглицериди в черния дроб. Приложението му също така води до редуциране на холестероловите отлагания в миокарда и подобряване на сърдечната функция (21).

При пациенти със ЗД тип 2 по-високите нива на мио-инозитол и по-ниските на D-хиро-инозитол са резултат от нарушение в инозитоловия баланс. Дефицитът на D-хиро-инозитол и нарушеното отношение с мио-инозитол са директно свързани с инсулиновата резистентност (22).

Карциногенезата в различни органи би могла да се инхибира от миоинозитол. Сигнификантно потискане на чернодробната карциногенеза след преорално приложение на инозитол се наблюдава при гризачи (23). Добавянето на мио-инозитол към дексаметазон има адитивен ефект върху инхибирането на белодробни карциноми. Приложението на инозитол също така намалява размерите на аденокарциноми и би могло да се използва в превенцията на ранни пулмонални лезии (24).

Намаляване на броя и подвижността на сперматозоидите се наблюдава при олигоастенозооспермия. Мио-инозитол играе важна роля в осморегулацията на семенната течност като така подобрява мотилитета на сперматозоидите. Антиоксидантният му ефект също има отношение към образуването и регулирането им. Мио-инозитолът може да подобри митохондриалната функция на сперматозоидите и по този начин да се подобрят параметрите при пациентите с олигоастенозооспермия (25).

Инозитол се счита за безопасно и ефективно лечение при синдром на полицистозните яйчници (PCOS). Той подобрява инсулиновата чувствителност, което подпомага овариалната функция и намалява хиперандрогенизма. Благодарение на ролята на мио-инозитол като вторичен посредник на FSH, той възстановява отношението LH:FSH и регулира менструалния цикъл.

Ролята му на вторичен посредник на FSH води до подобряване на узряването на яйчниците фоликули и по-добро качество на ооцитите.

ме (25). От друга страна, D-хиро-инозитол може да наруши качеството на овоцитите по дозо-зависим начин. По-високото му ниво се свързва с инсулиновата резистентност, която се открива при около 70% от пациентките с PCOS (26). По този начин инсулинът стимулира необратимото превръщане на мио-инозитол в D-хиро-инозитол, което води до драстично редуциране на мио-инозитол. Скорошни данни сочат бързо подобрене на метаболитните и хормоналните параметри, когато двата изомера се прилагат в тяхното физиологично плазмено отношение, което е 40:1 в полза на мио-инозитол (27). При здрави жени отношението на мио-инозитол към D-хиро-инозитол във фоликуларната течност е 100:1 (28).

#### Източници на инозитол

Мио-инозитол се съдържа в най-високи концентрации в плодове, бобови и зърнени култури, и ядки като най-голямо е количеството в плодотелите, особено в портокалите и пъпешите. Съдържа също така и в енергийните напитки. В

бобовите, зърнените култури и ядките мио-инозитол е във фталатна форма, която не е биологично налична, ако не се трансформира от фитатни ензими (29). *Vacillus subtilis* образува фитатни ензими, които я превръщат в инозитол полифосфат в червата, която форма е биологично активна. От друга страна, *Bacteroides species* в червата секретират везикули с активен ензим, който превръща фитатните молекули във фосфор и инозитол полифосфат (30).

#### Заклучение

Инозитол участва като вторичен посредник в множество вътреклетъчни сигнални трансдукционни пътища и по този начин регулира различни процеси в организма. Поменени неговите концентрации се установяват при различни състояния. Добавянето му като терапия при различни заболявания подобрява протичането на биологичните процеси и води до възстановяване на нарушените функции на организма.

## References

1. Parthasarathy LK, Seelan RS, Tobias C, Casanova MF, Parthasarathy RN. Mammalian inositol 3-phosphate synthase: its role in the biosynthesis of brain inositol and its clinical use as a psychoactive agent. *Sub-cell biochem* 2006; 39: 293-314.
2. Croze ML, Soulage CO. Potential role and therapeutic interests of myo-inositol in metabolic diseases. *Biochimie* 2013; 95(10): 1811-1827.
3. Kiani AK, Paolacci S, Calogero AE, Cannarella R, Di Renzo GC, Gerli S, et al. From Myo-inositol to D-chiro-inositol molecular pathways. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2021; 25(5): 2390-2402.
4. Bizzarri M, Carlomagno G. Inositol: history of an effective therapy for Polycystic Ovary Syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; 18(13): 1896-1903.
5. Spector R, Lorenzo AV. The origin of myo-inositol in brain, cerebrospinal fluid and choroid plexus. *J Neurochem* 1975; 25(3): 353-354.
6. Larner J, Huang LC, Tang G, Suzuki S, Schwartz CF, Romero G, et al. Insulin mediators: structure and formation. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 1988; 53 Pt 2: 965-971.
7. Ortmeier HK, Bodkin NL, Lilley K, Larner J, Hansen BC. Chiroinositol deficiency and insulin resistance. I. Urinary excretion rate of chiroinositol is directly associated with insulin resistance in spontaneously diabetic rhesus monkeys. *Endocrinology* 1993; 132(2): 640-645.
8. Suzuki S, Kawasaki H, Satoh Y, Ohtomo M, Hirai M, Hirai A, et al. Urinary chiro-inositol excretion is an index marker of insulin sensitivity in Japanese type II diabetes. *Diabetes Care* 1994; 17(12): 1465-1468.
9. Pak Y, Paule CR, Bao YD, Huang LC, Larner J. Insulin stimulates the biosynthesis of chiro-inositol-containing phospholipids in a rat fibroblast line expressing the human insulin receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90(16): 7759-7763.
10. Steger DJ, Haswell ES, Miller AL, Wente SR, O'Shea EK. Regulation of chromatin remodeling by inositol polyphosphates. *Science* 2003; 299(5603): 114-116.
11. Unfer V, Nestler JE, Kamenov ZA, Prapas N, Facchinetti F. Inositol(s) from Bench to Bedside in Endocrinology and Gynecology. *Int J Endocrinol* 2017 ; 2017: 8515703.
12. Unfer V, Nestler JE, Kamenov ZA, Prapas N, Facchinetti F. Effects of Inositol(s) in Women with PCOS: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Int J Endocrinol* 2016; 2016: 1849162.
13. Bartoli F, Cavaleri D, Bachi B, Moretti F, Riboldi I, Crocarno C, et al. Repurposed drugs as adjunctive treatments for mania and bipolar depression: A meta-review and critical appraisal of meta-analyses of randomized placebo-controlled trials. *J Psych Res* 2021; 143: 230-238.

14. Taylor MJ, Wilder H, Bhagwagar Z, Geddes J. Inositol for depressive disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 (2): CD004049.
15. Fux M, Levine J, Aviv A, Belmaker RH. Inositol treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1996; 153(9): 1219-1221.
16. Cavalli P, Ronda E. Myoinositol: The Bridge (PONTI) to Reach a Healthy Pregnancy. *Int J Endocrinol* 2017; 2017: 5846286.
17. Acevedo LD, Holloway HW, Rapoport SI, Shetty HU. Application of stable isotope tracer combined with mass spectrometric detection for studying myo-inositol uptake by cultured neurons from fetal mouse: effect of trisomy 16. *J Mass Spectrom* 1997; 32(4): 395-400.
18. Huang W, Alexander GE, Daly EM, Shetty HU, Krasuski JS, Rapoport SI, et al. High brain myo-inositol levels in the prementia phase of Alzheimer's disease in adults with Down's syndrome: a 1H MRS study. *Am J Psychiatry* 1999; 156(12): 1879-1886.
19. Macri MA, D'Alessandro N, Di Giulio C, Di Iorio P, Di Luzio S, Giuliani P, et al. Regional changes in the metabolite profile after long-term hypoxia-ischemia in brains of young and aged rats: a quantitative proton MRS study. *Neurobiol Aging* 2006; 27(1): 98-104.
20. Tserava L, Kandashvili M, Margvelani G, Lortkipanidze T, Gamkrelidze G, Lepsveridze E, et al. Long-Term Effects of Myoinositol on Behavioural Seizures and Biochemical Changes Evoked by Kainic Acid Induced Epileptogenesis. *Biomed Res Int* 2019; 2019: 4518160.
21. McCrea HJ, De Camilli P. Mutations in phosphoinositide metabolizing enzymes and human disease. *Physiology (Bethesda)* 2009; 24: 8-16.
22. Lerner J, Brautigam DL, Thorner MO. D-chiro-inositol glycans in insulin signaling and insulin resistance. *Molec Med* 2010; 16(11-12): 543-552.
23. Nishino H, Murakoshi M, Masuda M, Tokuda H, Satomi Y, Onozuka M, et al. Suppression of lung and liver carcinogenesis in mice by oral administration of myo-inositol. *Anticancer Res* 1999; 19(5A): 3663-3664.
24. Kassie F, Kalscheuer S, Matise I, Ma L, Melkamu T, Upadhyaya P, et al. Inhibition of vinyl carbamate-induced pulmonary adenocarcinoma by indole-3-carbinol and myo-inositol in A/J mice. *Carcinogenesis* 2010; 31(2): 239-245.
25. Condorelli RA, La Vignera S, Mongioi LM, Vitale SG, Lagana AS, Cimino L, et al. Myo-inositol as a male fertility molecule: speed them up! *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017; 21(2 Suppl): 30-35.
26. Moghetti P. Insulin Resistance and Polycystic Ovary Syndrome. *Curr Pharm Des* 2016; 22(36): 5526-5534.
27. Facchinetti F, Bizzarri M, Benvenga S, D'Anna R, Lanzone A, Soulage C, et al. Results from the International Consensus Conference on Myo-inositol and d-chiro-inositol in Obstetrics and Gynecology: the link between metabolic syndrome and PCOS. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015; 195: 72-76.
28. Unfer V, Carlomagno G, Rizzo P, Raffone E, Roseff S. Myo-inositol rather than D-chiro-inositol is able to improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles. A prospective, controlled trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011; 15(4): 452-457.
29. Clements RS Jr, Darnell B. Myo-inositol content of common foods: development of a high-myo-inositol diet. *Am J Clin Nutr* 1980; 33(9): 1954-1967.
30. Stentz R, Osborne S, Horn N, Li AW, Hautefort I, Bongaerts R, et al. A bacterial homolog of a eukaryotic inositol phosphate signaling enzyme mediates cross-kingdom dialog in the mammalian gut. *Cell Rep* 2014; 6(4): 646-656.

### Address for correspondence:

Д-р Ивелина Михалева, гм  
 Медицински университет – София,  
 ул. Здраве 2, София 1431  
 e-mail: ivelina\_mbg@yahoo.com

Ivelina Mihaleva, MD, PhD  
 Medical University of Sofia,  
 2 Zdrave Str., 1431 Sofia  
 e-mail: ivelina\_mbg@yahoo.com

## Роля на висцералната мастна тъкан и скелетната мускулатура в патогенезата на синдрома на поликистозни яйчници

Кабакчиева, Пламена П.<sup>1,2</sup>, Каменов, Здравко А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Клиника по Ендокринология, УМБАЛ „Александровска“, Катедра по Вътрешни болести, Медицински университет, София

<sup>2</sup>Клиника по Вътрешни болести, Военноморска болница, Варна, Военномедицинска академия, София

Постъпване: 13. 11. 2022 / Приемане: 28. 11. 2022

## The Role of Visceral Adipose Tissue and Skeletal Muscle in the Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome

Kabakchieva, Plamena P.<sup>1,2</sup>, Kamenov, Zdravko A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinic of Endocrinology, Alexandrovska University Hospital, Department of Internal Medicine, Medical University, Sofia

<sup>2</sup>Clinic of Internal Diseases, Naval Hospital - Varna, Military Medical Academy, Sofia

Submitted: 13. 11. 2022 / Accepted: 13. 11. 2022

### Резюме

Инсулиновата резистентност (ИР) и компенсаторната хиперинсулинемия са сред доказаните патогенетични механизми за развитие на синдрома на поликистозни яйчници (СПЯ). В условията на системна ИР инсулинът стимулира в яйчника овариалната андрогенна продукция чрез разнообразни механизми и така повлиява много от най-често наблюдаваните клинични прояви: хиперандрогенизъм, менструални нарушения, поликистоза на яйчниците и инфертилитет.

От друга страна системната ИР увеличава риска от развитие на захарен диабет тип 2, дислипидемия, артериална хипертония и метаболитен синдром. Ключова роля за това играе висцералната мастна тъкан, която функционира като ендокринен орган, секретирайки различни адипокини. Буди интерес фактът, че ИР може да се наблюдава и сред незатлъстели пациентки със СПЯ. Водеща роля за това се счита, че има скелетната мускулатура. Тя е активен ендокринен орган, чиято функция включва синтеза и освобождаването в циркулацията на множество цитокини и други пептиди, наречени миокини.

### Abstract

Insulin resistance (IR) and compensatory hyperinsulinemia are among the confirmed pathogenic mechanisms for the development of polycystic ovary syndrome (PCOS). In conditions of systemic IR, insulin stimulates ovarian androgen production in the ovary through a variety of mechanisms and thus affects many of the most prevalent clinical manifestations: hyperandrogenism, menstrual disorders, polycystic ovaries and infertility.

On the other hand, systemic IR increases the risk of developing type 2 diabetes, dyslipidemia, arterial hypertension, and metabolic syndrome. A key role for this is played by visceral adipose tissue, which functions as an endocrine organ secreting various adipokines. Of interest is the fact that IR can also be observed in non-obese patients with PCOS, where skeletal muscles are considered to play a pivotal role. They function as an active endocrine organ mediating the synthesis and release of numerous cytokines and other peptides called myokines into circulation. The in-

Участието на определени адипокини и миокини е потвърдено в патогенезата на ИР при СПЯ, но при други тази взаимовръзка остава все още дискутабилна или неизследвана област.

Целта на настоящия обзор е да се анализират и систематизират натрупаните до момента литературни данни относно ролята на висцералната мастна тъкан и скелетната мускулатура в патогенезата на СПЯ и връзката им с ИР в контекста на синдрома. Фокусът допълнително е насочен към някои нови и по-малко проучени адипо- и миокини, имащи предполагаема роля в генезата на СПЯ.

### Ключови думи:

синдром на поликистозни яйчници, инсулинова резистентност, висцерална мастна тъкан, скелетна мускулатура, адипокини, миокини

involvement of certain adipokines and myokines in the pathogenesis of IR in PCOS has already been confirmed, but the role of others remains debatable revealing a whole unexplored area.

The aim of the present narrative review is to analyze and systematize the literature data accumulated to date regarding the role of visceral adipose tissue and skeletal muscle in the pathogenesis of PCOS and their relationship with insulin resistance in the context of the syndrome. The focus is additionally put on innovative and less studied adipo- and myokines with a putative role in the genesis of PCOS.

### Key words:

polycystic ovary syndrome, insulin resistance, visceral adipose tissue, skeletal muscle, adipokines, myokines

## Въведение

Синдромът на поликистозни яйчници (СПЯ) е едно от най-честите ендокринни нарушения сред жените в репродуктивна възраст. За пръв път през 1935 г. синдромът е описан от Stein и Leventhal като съчетание на поликистозни яйчници, олиго-/аменорея, хирзутизм и инфертилитет.

В последните десетилетия концепцията за СПЯ претърпя съществено развитие. Днес синдромът не се разглежда само като репродуктивно нарушение, проявяващо се клинично с хиперандрогенизъм, овулаторна дисфункция, поликистозни яйчници и инфертилитет, но и като метаболитна ендокринопатия (1). В сравнение със здрави жени, пациентките със СПЯ имат по-често затлъстяване и инсулинова резистентност (ИР) (2), което увеличава неколкостранно риска им от предиабет, захарен диабет тип 2, артериална хипертония, дислипидемия и метаболитен синдром. Тези състояния се асоциират с хронично нискостепенно възпаление (3, 4), което допълнително увеличава сърдечно-съдовия им риск. В най-голямото ретроспективно проучване в България Гатева и Каменов демонстрират, че затлъстяването е най-важният фактор за развитие на метаболитен синдром и оформящия се в резултат на това сърдечно-съдов риск профил на жените със СПЯ (5).

Целта на настоящия обзор е да се анализират и систематизират натрупаните до момента литературни данни относно ролята на висцералната мастна тъкан и скелетната мускулатура в патогенезата на СПЯ и връзката им с ИР в контекста на синдрома. Фокусът допълнително е насочен към някои нови и по-малко проучени адипо- и миокини, имащи предполагаема роля в генезата на СПЯ.

### Инсулинова резистентност и хиперинсулинемия

Молекулните механизми, които водят до ИР при СПЯ, са различни от тези при другите инсулин-резистентни състояния като затлъстяването и захарния диабет тип 2. Тя е селективна – засегнати са метаболитните ефекти на инсулина, докато митогенните му не са, което обяснява парадокса в персистиращите репродуктивни ефекти на инсулина на фона на системна ИР (1). Инсулинът стимулира овариалната андрогенна продукция по няколко механизма:

1. Директно – посредством овариалните инсулиновите рецептори;
2. Индиректно – посредством овариалните рецептори за инсулиноподобен растежен фактор – 1 (IGF-1);
3. Понижавайки нивата на свързващия протеин за IGF-1 (IGFBP-1);

4. Амплифицирайки медираната от лутенизиращия хормон (ЛХ) секреция на андрогени;

5. Повишавайки експресията на ЛХ и IGF-1 рецептори;

6. Сстимулирайки тека-клетъчна пролиферация;

7. Понижавайки нивата на SHBG, с което се увеличават индиректно нивата на биологично активния тестостерон;

8. Увеличавайки адренокортикотропен хормон (АКТХ)-медираната адrenalна андрогенна продукция (6-12).

Повлияването на ИР, посредством промени в начина на живот, употреба на сенсibiliзиращи инсулина лекарства или бариатрична хирургия, е важно както за намаляване на локалните и ефект на ниво яйчник, така и за облекчаване на последиците от нея, свързани с развитието на метаболитен синдром и сърдечно-съдови заболявания (13-15). Съгласно актуалния консенсус за диагностика и лечение на СПЯ, оценка на въглеродния обмен и наличието на ИР/хиперинсулинемия е препоръчително да се извършва при всички новодиагностициращи се жени със синдрома (16).

Разработени са няколко теста за количествено определяне на ИР. Някои от тези тестове са надеждни, но по-трудоемки за изпълнение, докато други са по-малко точни, но по-лесно приложими в клиничната практика поради по-малката инвазивност и по-лесния алгоритъм за изпълнение. Хиперинсулинемичната еугликемична кламп-техника е златен стандарт за директно определяне на инсулинова чувствителност, но е продължително, трудоемко, скъпо и технически възникателно изследване (17).

Хомеостатичният модел за оценка (Homeostatic Model Assessment, НОМА) използва нивата на кръвната захар и инсулина на гладно за определяне на ИР (НОМА-IR) и бета-клетъчната функция (НОМА-β-cell) чрез две математически формули (18). В идеалния вариант млад индивид на възраст под 35 години и с нормално телесно тегло би имал НОМА-IR = 1 и НОМА-β-cell = 100% (19).

$$\text{НОМА-IR} = (\text{инсулин на гладно (mU/ml)} \times \text{глюкоза на гладно (mmol/l)}) / 22,5$$

$$\text{НОМА-}\beta\text{-cell} = (20 \times \text{инсулин на гладно (mU/ml)}) / (\text{глюкоза на гладно (mmol/l)} - 3,5)$$

Количественият индекс за оценка на инсулиновата чувствителност (Quantitative insulin sensitivity check index, QUICKI) е друг инструмент за определяне на инсулиновата чувствителност,

използващ отново нивата на кръвната захар и инсулина на гладно (20, 21). Той е лесно изпълним, минимално инвазивен и евтин метод, който намира широко приложение в клиничните изследвания. Представлява стабилен и точен индекс, отразяващ инсулиновата чувствителност с положителна прогностична сила, корелиращ добре с инсулиновата чувствителност, оценена чрез еугликемична кламп техника (22). При жени със СПЯ обаче данните показват, че, подобно на НОМА, QUICKI не корелира в добра степен с кламп-техниката, която остава златен стандарт в оценката на инсулиновата чувствителност (23).

$$\text{QUICKI} = 1 / [\log (\text{Инсулин в } \mu\text{U/ml}) + \log (\text{Глюкоза в mg/dL})]$$

Оралният глюкозо-толерантен тест (ОГТТ) е лесно изпълнимо изследване, широко използвано в медицинската практика за диагностициране на предиабет или захарен диабет. След прием на 75 g глюкоза, концентрациите на глюкозата и инсулина в кръвта се измерват на 0, 60 и 120 минути. ОГТТ предоставя важна информация за глюкозния толеранс, но също така чрез измерване на инсулиновите нива дава допълнително информация за степента на хиперинсулинемията и качествена оценка за степента на ИР. Пикови инсулинови нива в хода на ОГТТ между 100-150 μU/mL са индикативни за лека ИР/хиперинсулинемия, нива на инсулина между 150-300 μU/mL – за умерена ИР/хиперинсулинемия и нива над 300 μU/mL – за тежка ИР/хиперинсулинемия (19).

Допълнителни критерии за обективизиране на ИР при СПЯ могат да бъдат повишените инсулинови нива на гладно или пониженото съотношение глюкоза/инсулин на гладно (под 6 при глюкоза в mg/dL или под 0,333 при глюкоза в mmol/L). В проучване Орбецова и съавтори (24) демонстрират сред 94 жени със СПЯ, че стойностите на глюкозата на втория час в хода на ОГТТ насочват към нарушен глюкозен толеранс (7,4%) и диабет (1,1%) или общо при 8,5% от жените със СПЯ, докато нивата ѝ на гладно показват нарушения само при 2,2% от тях. За разлика от гликемията, нивата на базалния инсулин остават в границите на нормата при по-голямата част от пациентките и не са предиктивни за реакцията на инсулина в хода на обременяването с глюкоза. С нарастването на телесното тегло, обаче, растат и нивата на инсулина на гладно. При над 2/3 от изследваните жени със СПЯ, включително и тези без затлъстяване, се наблюдава намалено съотношение глюкоза/инсулин, повишен НОМА-IR и свръхстимулация на инсулина. Въз основа на

тези резултати авторите на изследването заключват, че и трите критерия (намалено съотношение глюкоза/инсулин, повишен НОМА-IR и свръхстимулация на инсулина в хода на ОГТТ) са съпоставими и биха могли да се използват за диагностика на ИР (24).

Въпреки това международните препоръки са инсулинемията на гладно да се използва по-скоро за качествена оценка, а не за количествена оценка на ИР/хиперинсулинемията. Съотношението глюкоза/инсулин не се препоръчва да се използва с диагностична цел, защото стойностите му могат да варират в широки граници и не е валидиран метод при пациенти без затлъстяване. За разлика от тях НОМА индексите, QUICKI и инсулинемията в хода на ОГТТ корелират задоволително добре с резултатите от златния стандарт и същевременно са по-лесни за изпълнение, което ги прави подходящи методи в диагностиката на ИР при СПЯ (19).

### **Роля на затлъстяването и типа преразпределение на мастната тъкан**

Между затлъстяването и СПЯ съществува строга връзка. Все още причината не е напълно ясна, но данните сочат, че обезитет се установява при поне 30% от жените със СПЯ, а според други изследователи честотата може да достигне до 75% (25). От съществено значение за наблюдаваните метаболитни нарушения при СПЯ е типът на преразпределение на мастната тъкан.

Централният (андроиден) тип затлъстяване при жените със синдрома е по-често свързан с хормонални нарушения, менструални смущения и инфертилитет (26), спрямо периферния (гиноиден) тип разпределение на мазнините. Жените със СПЯ са предимно с андроиден тип на разпределение на мастната тъкан. Особено важно е да се подчертае, че подобна зависимост се наблюдава не само сред СПЯ-жените със затлъстяване, но и при тези от тях с наднормено или нормално тегло (27). Спрямо жените с периферен тип затлъстяване, сред андроидните-СПЯ жени се установяват по-ниски нива на sex hormone-binding globulin (SHBG) (28), по-високи на тестостерон и дихидротестостерон (29), независимо от индекса на телесна маса (ИТМ) (30).

Тези факти подчертават необходимостта от използване в клиничната практика на точни и надеждни индекси за оценка на висцерален тип затлъстяване. ИТМ е недостатъчно информативен показател за диференциация между мускулната маса и телесните мазнини (31). Съотношението талия/ханш (waist-to-hip ratio, WHR) е

един от най-често използваните антропометрични параметри за оценка на централно затлъстяване и за разлика от ИТМ напоследък се съобщава, че добре корелира със смъртността (32).

Данни от наскоро проведено наше проучване сред българска популация жени със СПЯ показват значима разлика между жени с андроиден и гиноиден тип преразпределение на мастната тъкан по отношение на редица антропометрични и метаболитни показатели. Пациентките с андроиден тип преразпределение на мастната тъкан имат значимо по-често затлъстяване, ИР и хиперинсулинемия, по-ниски нива на SHBG, както и по-изразен хирзутизъм и наличие на акантозис нигриканс спрямо пациентките с гиноиден тип (33).

Съгласно резултатите ни отношението талия/ръст (waist-to-height ratio, WHtR) и обиколката на талията (waist circumference, WC) са също подходящи показатели при оценка на сърдечно-съдовия риск и инсулиновата резистентност сред пациентите със СПЯ (34). В друго проучване показахме, че нивата на проинфламаторния цитокин – интерлевкин-18 (IL-18) са значимо по-високи сред пациентите със СПЯ с повишен WHtR ( $\geq 0,5$ ) спрямо тези с нормален WHtR ( $< 0,5$ ) (35).

Безспорно наличието на висцерален тип затлъстяване предопределя по-висок риск от наличие на инсулинова резистентност, хиперинсулинемия и нискостепенно възпаление спрямо периферния тип. Използваните маркери за оценка като WC, WHR и WHtR позволяват удобно и лесно от клинична гледна точка диференциране на жените с висок и нисък риск за метаболитни и сърдечно-съдови заболявания.

### **Висцералната мастна тъкан като ендокринен орган**

Висцералната мастна тъкан е депо за различни мастноразтворими стероиди, включителни и андрогени, в което протича интензивен метаболизъм на половите хормони. През последните десетилетия, изследванията в областта на затлъстяването постигнаха огромен напредък с откритието, че мастната тъкан, особено бялата (white adipose tissue WAT), действа като ендокринен орган и посредством различни сигнални молекули модулира метаболизма на другите органи (36). Адипоцитите секретират много хормони и различни цитокини (адипокини) (37), които участват в нарушеното действие и секреция на инсулин и съответно водят до инсулинова резистентност, ендотелна дисфункция, атеросклероза (38), и също така поддържат хронично нискостепенно възпаление.

Асоциацията между СПЯ и нискостепенно възпаление се потвърждава във все повече изследвания, установяващи повишени нива на различни възпалителни маркери, като С-реактивен протеин (CRP) (39, 40), интерлевкин-6 (41), интерлевкин-18 (35, 42-44), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) (45-47), както и наличието на ендотелна дисфункция (48, 49) и повишен оксидативен стрес (50). Дали обаче СПЯ *per se* е възпалително състояние или докладваната връзка между синдрома и нискостепенното възпаление се дължи на т. нар. замъгляващи фактори (confounding factors)?

Резултатите от проучването ни с IL-18 сред пациенти със СПЯ и здрави жени по-скоро подкрепят хипотезата, че връзката между синдрома и повишените нива на IL-18 зависи от замъгляващи фактори като затлъстяването и инсулиновата резистентност. Те влияят на нивата на цитокина и водят до нискостепенно възпаление при синдрома. В нашия анализ нивата на интерлевкина остават сходни между пациентки и контроли, но показват връзка с няколко индекса за генерализирано и висцерално затлъстяване и ИР в групата на СПЯ, където възрастта, обиколката на талията и инсулинемията на гладно определят в най-голяма степен серумните нива на този провъзпалителен биомаркер (35).

В опит да се разгърне и по-дълбоко анализира ролята на затлъстяването, ИР и участието на адипокините в етиопатогенезата на СПЯ, науката все още търси нови биомаркери, които да обогатят и развият познанията ни за сложните и комплексни механизми залегнали в синдрома. Броят на изследваните адипокини непрекъснато расте, като сред по-проучените и познати се нареждат: лептин, адипонектин, резистин, оментин, висфатин, апелин, ретинол-свързващ протеин 4 (RBP 4), грелин (51-54). По-малко проучени и изследвани сред жените със СПЯ са зонулин, follistatin-like protein-1 и meteorin-like protein.

### **Зонулин**

Зонулин е наскоро открит протеин, аналог на произвеждания от *Vibrio cholera* – *Zonula occludens* токсин, и участва в регулацията на пропускливостта на червата и вероятно в патогенезата на някои автоимунни заболявания (55). Установено е, че експресията на зонулин се повишава в чревните тъкани през острата фаза на цъолиакията (56).

Неотдавна се установи връзката между зонулин и метаболитните нарушения. Moreno-Navarrete и съавтори (57) изследват връзката между този протеин със затлъстяването и инсулиновата резистентност. В изследването се установява, че нивата на зонулин са значително

повишени сред пациентите със затлъстяване и предиабет, като положителна корелация е установена между ИР и възпалителните маркери като IL-6. Към днешна дата има само две проучвания, които изследват серумни нива на зонулин сред пациентки със СПЯ. Zhang и съавтори (58) докладват за значително повишени нива на зонулин сред жени със синдрома в сравнение с контролите и демонстрират силна корелация с ИР, затлъстяването, дислипидемията и тежестта на менструалните нарушения при СПЯ, спекулирайки че нарушеният пермеабилитет на червата може да играе роля в патофизиологията на СПЯ. Cetin и съавтори (59) съобщават за противоположни резултати. Те докладват за липса на сигнификантност в изследваните групи – здрави и жени със СПЯ, като в заключение авторите посочват, че зонулин не може да бъде надежден диагностичен маркер при жените със СПЯ и липса на метаболитен синдром.

### **Meteorin-like protein**

Meteorin-like protein (Metnl) е нов имунорегулиращ адипокин, широко експресиран от белите адипоцити, активираните моноцити и макрофаги (60, 61). Има данни, че той се секретира и от скелетната мускулатура (62), поради което днес се класифицира още като адипо-миокин. Той увеличава енергийния разход и подобрява инсулиновата чувствителност, индуцирайки експресията на гени, свързани с термогенезата на кафявата мастна тъкан при мишки (62). Това откритие създава хипотезата, че Metnl е възможно да играе роля в патофизиологичните процеси на метаболитните заболявания, в това число на захарния диабет тип 2.

Резултатите от публикуваните до момента проучвания показват, че серумните нива на Metnl са повишени при пациенти със захарен диабет (ЗД) тип 2, но съществуват и противоречиви данни. Lee и съавтори (63) и Zheng и съавтори (64) съобщават за по-ниски серумни нива на Metnl при пациенти с новодиагностициран ЗД тип 2, докато Chung и съавт. (65) установяват повишени серумни нива на Metnl. Също така, в предклинични проучвания ефектите на Metnl върху мастната тъкан при мишки показват, че експресията на Metnl от адипоцити може да увеличи чувствителността към инсулин чрез стимулиране на PPAR $\gamma$  рецепторите (66). От друга страна, свърхекспресията на Metnl има обратните ефекти – намалява липогенезата и инхибира експресията на PPAR $\gamma$  в човешките адипоцити, с което е възможно да доведе до хиперинсулинемия и инсулинова резистентност (67).

До този момент има само едно проучване, изследващо нивата на meteorin-like protein сред

жени със СПЯ. Резултатите от изследването показват, че нивата на цитокина са били сигнификантно по-ниски сред жените със СПЯ, спрямо здравите контроли. Metrnl негативно е корелирал с нивата на инсулина и кръвната захар на гладно сред СПЯ-групата и позитивно с ИТМ, нивата на адипонектина и хомоцистеина в контролната група (68).

### **Follistatin-Like-1 protein (FSTL-1)**

FSTL1 е секреторен гликопротеин, произвеждан главно от клетките с мезенхимен произход. Доказано е, че FSTL1 играе важна роля по време на ембриогенезата. Мишки с дефицит на FSTL1 умират при раждането в резултат на множество аномалии в развитието (69-71). През последното десетилетие FSTL1 е идентифициран като нов провъзпалителен протеин, засилващ синтеза на възпалителни цитокини и хемокини от имунни клетки в *in vitro* и *in vivo* условия. Предполагамото участие на FSTL1 в патогенезата на някои възпалителни заболявания у човека е демонстрирано за първи път при пациенти с ревматоиден артрит (RA), когато FSTL1 е клониран от синовиалната тъкан на засегнати лица с RA (72).

Понастоящем механизмът, по който FSTL1 проявява провъзпалителните си ефекти, е все още слабо прочен. FSTL1 се произвежда от различни видове клетки с мезенхимен произход, като кардиомиоцити, остеоцити, адипоцити, хондроцити и фибробласти (70, 71, 73-75). Ендотелните клетки и невроните също са способни да секретират FSTL1 (76, 77).

FSTL1 е възможно да играе ролята и на миокин. Sorgens и съавтори демонстрират, че FSTL1 се експресира и секретира от човешките първични мускулни клетки, като нивата му се повишават след физическо натоварване (78). В други доклади се установява, че FSTL1 може да стимулира консумация на кислород и усвояването на глюкоза в миокарда по пътя на AMP-активираната протеин киназа (AMPK) (79, 80).

Доказано е, че затлъстяването се асоциира с хронично нискостепенно възпаление, характеризиращо се с повишена инфилтрация на имунни клетки в мастната тъкан. В серума на пациенти с наднормено тегло или затлъстяване са установени повишени нива на FSTL1 (81). В отговор на стимулация с FSTL1 е демонстриран увеличен синтез на възпалителни цитокини от 3T3-L1 адипоцити, което предполага, че FSTL1 може да бъде потенциален медиатор на възпалителните реакции при затлъстяване (81). Противоречиви на предходните са резултатите, че при свръхзатлъстели индивиди циркулиращите нива на FSTL-1 са по-ниски от тези при

лица без затлъстяване (82). Хи и съавтори (83), от своя страна, съобщават, че циркулиращите нива на FSTL-1 сред новодиагностицирани със захарен диабет тип 2 пациенти, хора с наднормено тегло или затлъстяване са по-високи от тези при здрави и слаби лица. Нивата на FSTL-1 корелират с HOMA-IR, адипонектин и параметри, свързани със затлъстяването и метаболизма. В интервенционалната част на проучването е установено е, че 45-минутната физическа активност значително увеличава циркулиращия FSTL-1-нива при млади, здрави лица. Изследване при мишки показва, че експресията на FSTL-1 в мастната тъкан се повишава драматично в отговор на физическа активност. Хиперинсулинемията по време на хиперинсулинемична еугликемична кламп-техника и остро то повишаване на свободните мастни киселини, индуцирано от липидна инфузия, водят до значително намаляване на циркулиращите FSTL-1 нива. В заключение на този комплексен анализ се казва, че FSTL1 вероятно се асоциира с ИР, като нивата му сигнификантно са повишени сред тип 2 диабетици (83).

Независимо от обърканите и противоречиви резултати в някои от изследванията, FSTL-1 безспорно играе роля в метаболизма. До този момент няма провеждани изследвания на този адипо-миокин сред жени със СПЯ.

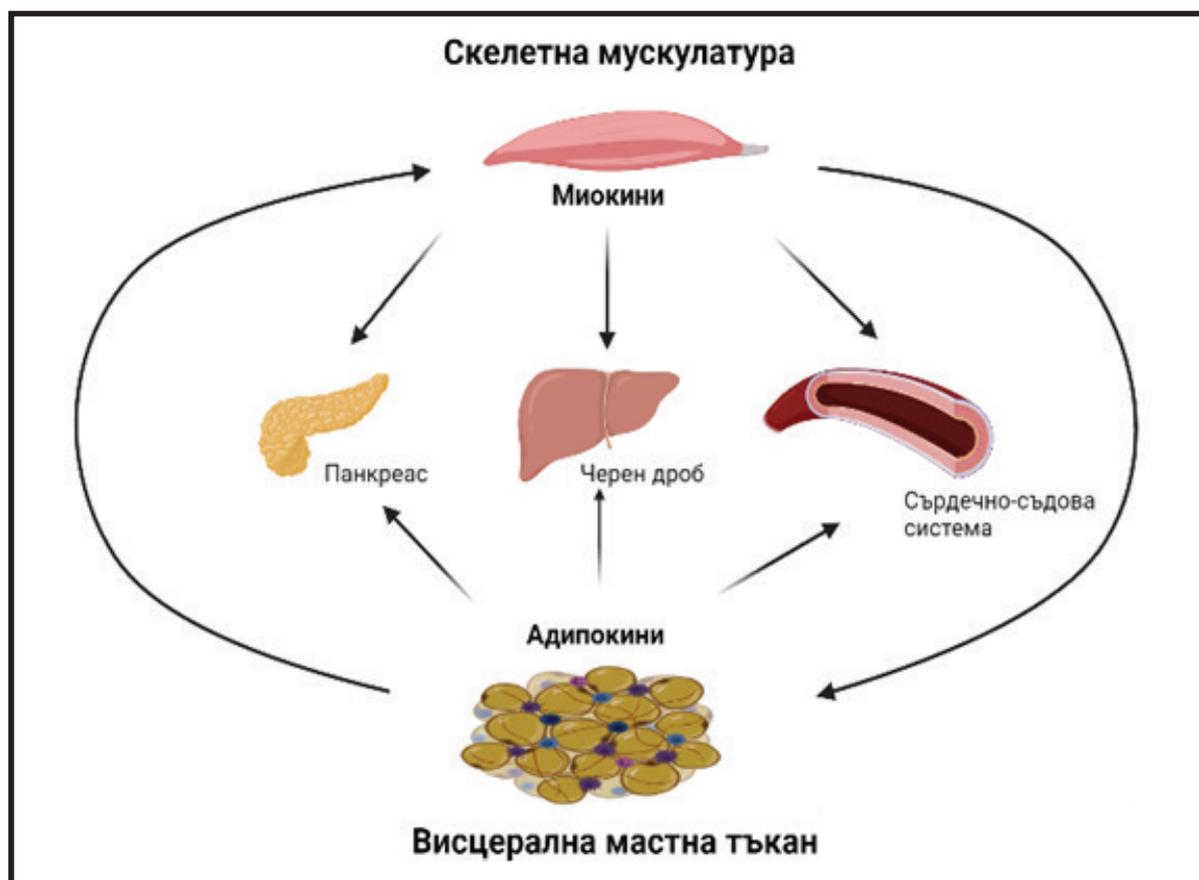
### **Мускулят като ендокринен орган**

Скелетната мускулатура е най-големият орган в тялото на незатлъстелите лица. Днес тя се възприема и като активен ендокринен орган поради функцията ѝ да синтезира и освобождава в циркулацията множество цитокини и групи пептиди, наречени миокини (84). Миокините са част от сложната комуникационна мрежа в тялото, която свързва скелетните мускули с други органи като мастната тъкан, черния дроб и панкреаса (84) (Фиг. 1).

Последните проучвания показват, че миокините като иризин, интерлевкин (IL)-13 и IL-15, са дълбоко ангажирани в метаболизма на глюкозата и липидите по автокринни, паракринни и ендокринни механизми (85-87). Предполага се, че посредством контракциите се осъществяват секреторните функции на скелетните мускули и така вероятно се проявяват здравословните ефекти на физическата активност (88).

Ролята на миокините в патогенезата на СПЯ остава по-малко изследвана област, но все пак в литературата има натрупани данни относно ролята на иризин, миостатин и IL-13 и по-малко проучени остават IL-15, мионектин и brain-derived neurotrophic factor (BDNF).

**Фигура 1.** Взаимовръзка между скелетната мускулатура, висцералната мастна тъкан, черния дроб, панкреаса и сърдечно-съдовата система. Миокините и адипокините, секретирани от мускулната и мастната тъкани, играят важна роля в метаболитните процеси, с което повлияват и функцията на панкреаса, черния дроб и сърдечно-съдовата система. Допълнително те имат важна роля в поддържането на балансирано съотношение между мускулния и мастния състав на тялото.



### Мионектин

Мионектинът е миокин, хомоложен по структура на адипонектина, който се експресира и секретира предимно от мускулните тъкани (89). Съобщава се, че експресията и плазмените нива на мионектина подлежат на метаболитен контрол (90). В проучване при мишки, Seldin и съавтори (91) установяват, че храненето след нощно гладуване повишава експресията и плазмените нива на мионектин. Допълнително инфузията на рекомбинантен мионектин *in vivo* понижава циркулиращите нива на свободни мастни киселини (free fatty acids, FFA), отчасти чрез насърчаване поглъщането на липиди от клетките и регулиране експресията на гени, участващи в усвояването на липидите (91).

Нивата на циркулиращия мионектин се увеличават значително при затлъстели/диабетни

животни (91, 92). Тези доклади предполагат, че мионектинът е цитокин, чиято регулация се повлиява от хранителни вещества и това може да има функционална роля при инсулиновата резистентност.

На този етап в литературата се намира едно проучване на миокина сред жени със СПЯ. Нивата на мионектина са били значително по-ниски при пациентки със СПЯ, в сравнение със здрави контроли. Мионектинът е показал обратна връзка с ИТМ, инсулинова резистентност, FAI и триглицеридите, докато позитивна връзка е установена само с HDL-C. Логистичен регресионен анализ разкрива, че с намаляване на нивата на мионектина се увеличава риска от развитие на синдрома. В заключение авторите посочват, че ниските нива на мионектин са свързани с метаболитните и хормонални нарушения при жени-

те със СПЯ, което предполага, че мионектинът може да играе роля в патофизиологията на синдрома (93).

### **IL-15**

IL-15 е миокин, член на семейството на IL-2, който се силно експресира в скелетните мускули и се секретира от първичните мускулни клетки. IL-15 се произвежда също и от много други клетки и тъкани (94). Секретираният от скелетните мускули IL-15 повлиява процесите в мастната тъкан, където стимулира редукцията на мастната маса, потиска адипогенезата и така намалява нивата триглицеридите и VLDL-холестерола в кръвта (95), главно чрез UCP и PPAR- $\delta$  сигнални пътища (96). Освен това, в скелетните мускули и черния дроб, IL-15 може да подобри инсулиновата чувствителност (97) и последващия транспорт и използване на глюкозата, като по този начин подобрява хомеостазата на глюкозата чрез активиране на GLUT4 чрез Jak3/STAT3 (98).

При животински модели и хора е доказано, че IL-15 подобрява метаболизма на липидите и глюкозата, инсулиновата чувствителност, засилва митохондриалната активност и намалява възпалението в бялата мастна тъкан (98). Плазмените нива на IL-15 са значително намалени при хора със затлъстяване (99) и отрицателно са корелирали с мастната маса (100). Счита се, че IL-15 може да бъде надежден терапевтичен таргетен метаболит за профилактика и лечение на затлъстяване, захарен диабет тип 2 и СПЯ, като до този момент изследвания сред жени със синдрома не са провеждани.

### **Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)**

BDNF е член от семейството на невротрофичните фактори, който се синтезира от скелетните мускули и секретира при тяхната контракция (101). BDNF регулира невроналната диференциация и синаптичната пластичност, а намалените му нива участват в патогенезата на болестта на Алцхаймер и други разстройства (102). Съобщава се, че BDNF увеличава фосфорилирането на AMP-activated protein kinase (AMPK) и ацетил КоА карбоксилазата, засилва окисляването на мазнините (103), регулира метаболизма на глюкозата и подобрява чувствителността към инсулин (104). При затлъстели мишки с диабет, BDNF намалява приема на храна и намалява нивата на кръвната захар (105).

В изследване сред хора плазмените нива на BDNF се установяват намалени сред лицата със затлъстяване и ЗД тип 2, като е наблюдавана негативна корелация между тях и нивата на свободните мастни киселини и инсулинова резистентност

(106). Освен това е установено, че по-ниските нива на BDNF са свързани със затлъстяване и диабетни усложнения (107). Доколкото ни е известно, проучванията относно метаболитните ефекти на BDNF сред жени със СПЯ до този момент не са провеждани.

Всъщност, ролята на невротрофина се оказва особено важна и във фоликулогенезата и овогенезата. Той се експресира в яйчиците и по-конкретно от гранулозните клетки на преовулаторните фоликули (108). Редица наблюдателни проучвания (109-111) предполагат, че BDNF вероятно е физиологичен регулатор на нормалното фоликуларно зреење (112). Измерван е и във фоликуларна течност. Плазмените нива на невротрофина са динамични през менструалния цикъл – по-високи са през лутеална фаза и по-ниски във фоликуларната фаза (113), като полуживотът му в кръвта подкрепя хипотезата, че това покачване на нивата му през лутеална фаза е свързано с повишената му продукция от яйчника (114). Още повече, по време на аменорея или в менопаузална възраст се отчита нарушение в лутеалното покачване на нивата му (113), докато хормонално-заместителна терапия е възможно да повиши изначално ниските нива на BDNF при менопаузални жени приблизително до тези, измервани във фоликуларна фаза (113-116). В друго изследване е докладвана сходна тенденция в плазмените нива на BDNF през фазите на менструалния цикъл (117).

В проучване, проведено сред жени със СПЯ и здрави контроли, са изследвани плазмени и фоликуларни нива на BDNF. Резултатите са показали, че при пациентките със СПЯ нивата на невротрофина са сигнификантно по-високи спрямо здравите контроли. Хипотезата на авторите е, че повишението им е свързано с повишеното съотношение ЛХ/ФСХ при жените със СПЯ, като вероятно високите нива на ЛХ повишават и секрецията на BDNF от гранулозните клетки. Допълнително се предполага, че повишените нива на невротрофина може да водят до пролиферация на гранулозните клетки и с това да имат отношение към фоликулогенезата (118).

### **Заклучение**

СПЯ е чест ендокринен проблем сред младите жени. Отвъд репродуктивните нарушения, днес все повече научният и клиничен фокус се насочва и към метаболитните прояви на синдрома. СПЯ увеличава риска от захарен диабет тип 2, дислипидемия, артериална хипертония, метаболитен синдром и сърдечно-съдови заболявания.

В литературата се натрупват все повече доказателства, свързващи СПЯ с хронично нискостепенно възпаление и за всичко това основна роля имат затлъстяването и по-конкретно висцералната мастна тъкан. Секретираните от мастните клетки адипокини имат проинфламаторен ефект и влошават инсулиновата секреция и действие, с което обуславят инсулинова резистентност. При СПЯ именно тя и съпътстващата я хиперинсулинемия се считат за най-предполагаемите патогенетични механизми.

В търсене на етиологичните фактори за ИП

и хиперинсулинемията при СПЯ се доказва ролята на редица адипокини и разкри мястото на скелетната мускулатура със секретираниите от нея миокини в сложната възлехидратна хомеостаза. В научно-изследователски план много въпроси остават все още отворени и разкриват перспективи за изследователска дейност, свързана с изясняване на точната роля на висцералната мастна тъкан и скелетната мускулатура чрез търсене на нови адипо-миокини, ангажирани в патогенезата на синдрома.

## References

1. Azziz R, Carmina E, Chen Z, Dunaif A, Laven JS, Legro RS, et al. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2:16057.
2. Poretsky L, Cataldo NA, Rosenwaks Z, Giudice LC. The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease. *Endocr Rev* 1999; 20(4): 535-582.
3. Hameed I, Masoodi SR, Mir SA, Nabi M, Ghazanfar K, Ganai BA. Type 2 diabetes mellitus: From a metabolic disorder to an inflammatory condition. *World J Diabetes* 2015; 6(4): 598-612.
4. Pedrinelli R, Dell'Omo G, Di Bello V, Pellegrini G, Pucci L, Del Prato S, et al. Low-grade inflammation and microalbuminuria in hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24(12): 2414-2419.
5. Gateva A, Kamenov Z. Cardiovascular Risk Factors in Bulgarian Patients with Polycystic Ovary Syndrome and/or Obesity. *Obstet Gynecol Int* 2012; 2012: 306347.
6. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev* 2012; 33(6): 981-1030.
7. Nestler JE, Jakubowicz DJ, de Vargas AF, Brik C, Quintero N, Medina F. Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositolglycan mediators as the signal transduction system. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(6): 2001-2005.
8. Munir I, Yen HW, Geller DH, Torbati D, Bierden RM, Weitsman SR, et al. Insulin augmentation of 17alpha-hydroxylase activity is mediated by phosphatidylinositol 3-kinase but not extracellular signal-regulated kinase-1/2 in human ovarian theca cells. *Endocrinology* 2004; 145(1):175-183.
9. Adashi EY, Hsueh AJ, Yen SS. Insulin enhancement of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone release by cultured pituitary cells. *Endocrinology* 1981; 108(4):1441-1449.
10. Moghetti P. Insulin Resistance and Polycystic Ovary Syndrome. *Curr Pharm Des* 2016; 22(36): 5526-5534.
11. Carmina E, Gonzalez F, Vidali A, Stanczyk FZ, Ferin M, Lobo RA. The contributions of oestrogen and growth factors to increased adrenal androgen secretion in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1999; 14(2): 307-311 .
12. Tosi F, Negri C, Brun E, Castello R, Faccini G, Bonora E, et al. Insulin enhances ACTH-stimulated androgen and glucocorticoid metabolism in hyperandrogenic women. *Eur J Endocrinol* 2011; 164(2): 197-203.
13. Spritzer PM. Polycystic ovary syndrome: reviewing diagnosis and management of metabolic disturbances. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2014; 58(2): 182-187.
14. Orbetsova M, Kamenov Z, Kolarov G, Zakharieva S, Khristov V, Atanasova I, et al. Effect of 6-month treatment with oral antiandrogen alone and in combination with insulin sensitizers on body composition, hormonal and metabolic parameters in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) in order to determine therapeutic strategy. *Akush Ginekol (Sofia)* 2006; 45(7): 16-28.
15. Orbetsova MM, Pehlivanov BK, Mitkov MM, Atanasova IB, Kamenov ZA, Kolarov GB, et al. Effect of short-term standard therapeutic regimens on neuropeptide Y and adipose tissue hormones in overweight insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome. *Folia Med (Plovdiv)* 2011; 53(3): 15-24.
16. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2018; 33(9): 1602-1618.
17. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979; 237(3): E214-E223.
18. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28(7): 412-419.
19. Azziz R. Evaluation for insulin resistance and comorbidities related to insulin resistance in polycystic ovary syndrome. In *Insulin Resistance and Polycystic Ovarian Syndrome* 2007. *Humana Press*. pp. 1-13.
20. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(7): 2402-2410.
21. Rabasa-Lhoret R, Bastard JP, Jan V, Ducluzeau PH, Andreelli F, Guebre F, et al. Modified quantitative insulin sensitivity check index is better correlated to hyperinsulinemic glucose clamp than other fasting-based index of insulin sensitivity in different insulin-resistant states. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(10): 4917-4923.
22. Chen H, Sullivan G, Quon MJ. Assessing the predictive accuracy of QUICKI as a surrogate index for insulin sensitivity using a calibration model. *Diabetes* 2005; 54(7): 1914-1925.
23. Diamanti-Kandarakis E, Kouli C, Alexandraki K, Spina G. Failure of mathematical indices to accurately assess insulin resistance in lean, overweight, or obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(3): 1273-1276.
24. Orbetsova M, Orbetsova V, Kamenov Z, Kolarov G, Andreeva M, Genchev G, et al. Comparative diagnostic characteristics

of carbohydrate metabolism disorders in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Akush Ginekolog (Sofia)* 2003; 42(4): 10-15.

25. **Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A.** Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev* 2012; 33(6): 981-1030.

26. **Gambineri A, Laudisio D, Marocco C, Radellini S, Colao A, Savastano S; Obesity Programs of nutrition, Education, Research and Assessment (OPERA) group.** Female infertility: which role for obesity? *Int J Obes Suppl* 2019; 9(1): 65-72.

27. **Pasquali R, Gambineri A, Pagotto U.** The impact of obesity on reproduction in women with polycystic ovary syndrome. *BJOG* 2006; 113(10): 1148-1159.

28. **Pasquali R, Vicennati V, Pagotto U.** Endocrine determinants of fat distribution. In: *Handbook of obesity*. 2003. CRC Press, pp 687-708.

29. **Kirschner MA, Samojlik E, Drejka M, Szmaj E, Schneider G, Ertel N.** Androgen-estrogen metabolism in women with upper body versus lower body obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70(2): 473-479.

30. **Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R.** Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26(7): 883-896.

31. **Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, Jensen MD, Thomas RJ, Squires RW, et al.** Diagnostic performance of body mass index to detect obesity in patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 2007; 28(17): 2087-2093.

32. **Coutinho T, Goel K, Corrêa de Sá D, Kragelund C, Kanaya AM, Zeller M, et al.** Central obesity and survival in subjects with coronary artery disease: a systematic review of the literature and collaborative analysis with individual subject data. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57(19): 1877-1886.

33. **Kabakchieva P, Gateva A, Velikova T, Georgiev T, Kamenov Z.** Anandamide is associated with waist-to-hip ratio but not with body mass index in women with polycystic ovary syndrome. *Minerva Endocrinol (Torino)*. 2022.

34. **Gateva A, Kamenov Z.** Markers of visceral obesity and cardiovascular risk in patients with polycystic ovarian syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012; 164(2): 161-166.

35. **Kabakchieva P, Gateva A, Velikova T, Georgiev T, Yamanishi K, Okamura H, et al.** Elevated levels of interleukin-18 are associated with several indices of general and visceral adiposity and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Arch Endocrinol Metab* 2022; 66(1): 3-11.

36. **Kershaw EE, Flier JS.** Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(6): 2548-2556.

37. **Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, et al;** American Heart Association; Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2006; 113(6): 898-918.

38. **Fantuzzi G, Mazzone T.** Adipose tissue and atherosclerosis: exploring the connection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27(5): 996-1003.

39. **Kelly CC, Lyall H, Petrie JR, Gould GW, Connell JM, Sattar N.** Low grade chronic inflammation in women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(6): 2453-2455.

40. **Escobar-Morreale HF, Luque-Ramírez M, González F.** Circulating inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: a systematic review and metaanalysis. *Fertil Steril* 2011; 95(3): 1048-1058.

41. **Alissa EM, Algarni SA, Khaffji AJ, Al Mansouri NM.** Impact of interleukin-6 on central obesity measures in women with polycystic ovarian syndrome. *J Obstet Gynaecol* 2020; 40(8): 1133-1137.

42. **Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JJ, Villuendas G, Sancho J, San Millán JL.** Serum interleukin-18 concentrations are increased in the polycystic ovary syndrome: relationship to insulin resistance and to obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(2): 806-811.

43. **Zhang YF, Yang YS, Hong J, Gu WQ, Shen CF, Xu M, Du PF, Li XY, Ning G.** Elevated serum levels of interleukin-18 are associated with insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Endocrine* 2006; 29(3): 419-423.

44. **Dawood A, Alkafrawy N, Saleh S, Noreldin R, Zewain S.** The relationship between IL-18 and atherosclerotic cardiovascular risk in Egyptian lean women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2018; 34(4): 294-297.

45. **González F, Rote NS, Minium J, Kirwan JP.** Evidence of proatherogenic inflammation in polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 2009; 58(7): 954-962.

46. **Glintborg D, Andersen M, Richelsen B, Bruun JM.** Plasma monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and macrophage inflammatory protein-1 $\alpha$  are increased in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) and associated with adiposity, but unaffected by pioglitazone treatment. *Clin Endocrinol* 2009; 71(5): 652-658.

47. **Hu W, Qiao J, Yang Y, Wang L, Li R.** Elevated C-reactive protein and monocyte chemoattractant protein-1 in patients with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 157(1): 53-56.

48. **Paradisi G, Steinberg HO, Hempfling A, Cronin J, Hook G, Shepard MK, et al.** Polycystic ovary syndrome is associated with endothelial dysfunction. *Circulation* 2001; 103(10): 1410-1415.

49. **Carmina E, Orio F, Palomba S, Longo RA, Cascella T, Colao A, et al.** Endothelial dysfunction in PCOS: role of obesity and adipose hormones. *Am J Med* 2006; 119(4): 356-e1.

50. **Sabuncu T, Vural H, Harma M, Harma M.** Oxidative stress in polycystic ovary syndrome and its contribution to the risk of cardiovascular disease. *Clin Biochem* 2001; 34(5): 407-413.

51. **Nyagolova P, Mitkov M, Orbetsova M.** Role Of Vitamin D And Adipose Tissue Hormones In Women With Reproductive Disorders. *Folia Med (Plovdiv)* 2015; 57(1): 5-10.

52. **Mitkov M, Pehlivanov B, Orbetsova M.** Serum ghrelin level in women with polycystic ovary syndrome and its relationship with endocrine and metabolic parameters. *Gynecol Endocrinol* 2008; 24(11): 625-630.

53. **Daan NM, Koster MP, de Wilde MA, Dalmeijer GW, Evelein AM, Fauser BC, et al.** Biomarker Profiles in Women with PCOS and PCOS Offspring; A Pilot Study. *PLoS One* 2016; 11(11): e0165033.

54. **Gateva A, Assyov Y, Tsakova A, Kamenov Z.** Classical (adiponectin, leptin, resistin) and new (chemerin, vaspin, omentin) adipocytokines in patients with prediabetes. *Horm Mol Biol Clin Invest* 2018; 34(1).

55. **Wang W, Uzzau S, Goldblum SE, Fasano A.** Human zonulin, a potential modulator of intestinal tight junctions. *J Cell Sci* 2000; 113 Pt 24:4435-4440.

56. **Fasano A, Not T, Wang W, Uzzau S, Berti I, Tommasini A, et al.** Zonulin, a newly discovered modulator of intestinal permeability, and its expression in coeliac disease. *Lancet* 2000; 355(9214): 1518-1519.

57. **Moreno-Navarrete JM, Sabater M, Ortega F, Ricart W, Fernández-Real JM.** Circulating zonulin, a marker of intestinal permeability, is increased in association with obesity-associated insulin resistance. *PLoS One* 2012; 7(5):e37160.

58. **Zhang D, Zhang L, Yue F, Zheng Y, Russell R.** Serum zonulin is elevated in women with polycystic ovary syndrome and correlates with insulin resistance and severity of anovulation. *Eur J Endocrinol* 2015; 172(1): 29-36.

59. Cetin Z, Kosem A, Can B, Baser O, Catak M, Turhan T, et al. Serum zonulin level is not elevated in patients with polycystic ovary syndrome without metabolic syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 2019; 300(6): 1785-1790.
60. Ushach I, Burkhardt AM, Martinez C, Hevezi PA, Gerber PA, Bühren BA, et al. METEORIN-LIKE is a cytokine associated with barrier tissues and alternatively activated macrophages. *Clin Immunol* 2015; 156(2): 119-127.
61. Li ZY, Zheng SL, Wang P, Xu TY, Guan YF, Zhang YJ, et al. Subfatin is a novel adipokine and unlike Meteorin in adipose and brain expression. *CNS Neurosci Ther* 2014; 20(4): 344-354.
62. Rao RR, Long JZ, White JP, Svensson KJ, Lou J, Lokurkar I, et al. Meteorin-like is a hormone that regulates immune-adipose interactions to increase beige fat thermogenesis. *Cell* 2014; 157(6): 1279-1291.
63. Lee JH, Kang YE, Kim JM, Choung S, Joung KH, Kim HJ, et al. Serum Meteorin-like protein levels decreased in patients newly diagnosed with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 135: 7-10.
64. Zheng SL, Li ZY, Zhang Z, Wang DS, Xu J, Miao CY. Evaluation of Two Commercial Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Kits for the Detection of Human Circulating Metrn1. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2018; 66(4): 391-398.
65. Chung HS, Hwang SY, Choi JH, Lee HJ, Kim NH, Yoo HJ, et al. Implications of circulating Meteorin-like (Metrn1) level in human subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 136:100-107.
66. Li ZY, Song J, Zheng SL, Fan MB, Guan YF, Qu Y, et al. Adipocyte Metrn1 Antagonizes Insulin Resistance Through PPAR $\gamma$  Signaling. *Diabetes* 2015; 64(12): 4011-4022.
67. Löffler D, Landgraf K, Rockstroh D, Schwartze JT, Dünzendorfer H, Kiess W, et al. METRN1 decreases during adipogenesis and inhibits adipocyte differentiation leading to adipocyte hypertrophy in humans. *Int J Obes (Lond)* 2017; 41(1): 112-119.
68. Fouani FZ, Fadaei R, Moradi N, Zandieh Z, Ansari-pour S, Yekaninejad MS, et al. Circulating levels of Meteorin-like protein in polycystic ovary syndrome: A case-control study. *PLoS One* 2020; 15(4): e0231943.
69. Chaly Y, Blair HC, Smith SM, Bushnell DS, Marinov AD, Campfield BT, et al. Follistatin-like protein 1 regulates chondrocyte proliferation and chondrogenic differentiation of mesenchymal stem cells. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(7): 1467-1473.
70. Geng Y, Dong Y, Yu M, Zhang L, Yan X, Sun J, et al. Follistatin-like 1 (Fstl1) is a bone morphogenetic protein (BMP) 4 signaling antagonist in controlling mouse lung development. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108(17): 7058-7063.
71. Sylva M, Li VS, Buffing AA, van Es JH, van den Born M, van der Velden S, et al. The BMP antagonist follistatin-like 1 is required for skeletal and lung organogenesis. *PLoS One* 2011; 6(8): e22616.
72. Tanaka M, Ozaki S, Osakada F, Mori K, Okubo M, Nakao K. Cloning of follistatin-related protein as a novel autoantigen in systemic rheumatic diseases. *Int Immunol* 1998; 10(9): 1305-1314.
73. Wilson DC, Marinov AD, Blair HC, Bushnell DS, Thompson SD, Chaly Y, et al. Follistatin-like protein 1 is a mesenchyme-derived inflammatory protein and may represent a biomarker for systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2010; 62(8): 2510-2516.
74. Oshima Y, Ouchi N, Sato K, Izumiya Y, Pimentel DR, Walsh K. Follistatin-like 1 is an Akt-regulated cardioprotective factor that is secreted by the heart. *Circulation* 2008; 117(24): 3099-3108.
75. Kawabata D, Tanaka M, Fujii T, Umehara H, Fujita Y, Yoshifuji H, et al. Ameliorative effects of follistatin-related protein/TSC-36/FSTL1 on joint inflammation in a mouse model of arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50(2): 660-668.
76. Liu S, Shen H, Xu M, Liu O, Zhao L, Liu S, et al. FRP inhibits ox-LDL-induced endothelial cell apoptosis through an Akt-NF- $\kappa$ B-Bcl-2 pathway and inhibits endothelial cell apoptosis in an apoE-knockout mouse model. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010; 299(3): E351-63.
77. Li KC, Zhang FX, Li CL, Wang F, Yu MY, Zhong YQ, et al. Follistatin-like 1 suppresses sensory afferent transmission by activating Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup>ATPase. *Neuron* 2011; 69(5): 974-87.
78. Görgens SW, Raschke S, Holven KB, Jensen J, Eckardt K, Eckel J. Regulation of follistatin-like protein 1 expression and secretion in primary human skeletal muscle cells. *Arch Physiol Biochem* 2013; 119(2): 75-80.
79. Seki M, Powers JC, Maruyama S, Zuriaga MA, Wu CL, Kurishima C, et al. Acute and Chronic Increases of Circulating FSTL1 Normalize Energy Substrate Metabolism in Pacing-Induced Heart Failure. *Circ Heart Fail* 2018; 11(1): e004486.
80. Shimano M, Ouchi N, Nakamura K, van Wijk B, Ohashi K, Asaumi Y, et al. Cardiac myocyte follistatin-like 1 functions to attenuate hypertrophy following pressure overload. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108(43): E899-906.
81. Fan N, Sun H, Wang Y, Wang Y, Zhang L, Xia Z, et al. Follistatin-like 1: a potential mediator of inflammation in obesity. *Mediators Inflamm* 2013; 2013: 752519.
82. Horak M, Kuruczova D, Zlamal F, Tomandl J, Bienertova-Vasku J. Follistatin-Like 1 Is Downregulated in Morbidly and Super Obese Central-European Population. *Dis Markers* 2018; 2018: 4140815.
83. Xu X, Zhang T, Mokou M, Li L, Li P, Song J, et al. Follistatin-like 1 as a Novel Adipomyokine Related to Insulin Resistance and Physical Activity. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105(12): dgaa629.
84. Eckardt K, Görgens SW, Raschke S, Eckel J. Myokines in insulin resistance and type 2 diabetes. *Diabetologia* 2014; 57(6): 1087-99.
85. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol* 2012; 8(8): 457-465.
86. Assyov Y, Gateva A, Tsakova A, Kamenov Z. Irisin in the Glucose Continuum. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2016; 124(1): 22-27.
87. Kamenov Z, Assyov Y, Angelova P, Gateva A, Tsakova A. Irisin and Testosterone in Men with Metabolic Syndrome. *Horm Metab Res* 2017; 49(10): 755-759.
88. Minokoshi Y, Kim YB, Peroni OD, Fryer LG, Müller C, Carling D, et al. Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature* 2002; 415(6869): 339-343.
89. Seldin MM, Lei X, Tan SY, Stanson KP, Wei Z, Wong GW. Skeletal muscle-derived myonectin activates the mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway to suppress autophagy in liver. *J Biol Chem* 2013; 288(50): 36073-36082.
90. Seldin MM, Wong GW. Regulation of tissue crosstalk by skeletal muscle-derived myonectin and other myokines. *Adipocyte* 2012; 1(4): 200-202.
91. Seldin MM, Peterson JM, Byerly MS, Wei Z, Wong GW. Myonectin (CTRP15), a novel myokine that links skeletal muscle to systemic lipid homeostasis. *J Biol Chem* 2012; 287(15): 11968-11980.
92. Park SY, Choi JH, Ryu HS, Pak YK, Park KS, Lee HK, et al. C1q tumor necrosis factor alpha-related protein isoform 5 is increased in mitochondrial DNA-depleted myocytes and activates AMP-activated protein kinase. *J Biol Chem* 2009; 284(41): 27780-27789.
93. Demir İ, Guler A. Association of decreased myonectin levels with metabolic and hormonal disturbance in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2020; 36(11): 947-950.
94. Grabstein KH, Eisenman J, Shanebeck K, Rauch C, Srinivasan S, Fung V, et al. Cloning of a T cell growth factor that interacts with the beta chain of the interleukin-2 receptor. *Science* 1994; 264(5161): 965-968.

95. Sun H, Liu D. Hydrodynamic delivery of interleukin 15 gene promotes resistance to high fat diet-induced obesity, fatty liver and improves glucose homeostasis. *Gene Ther* 2015; 22(4): 341-347.
96. Almendro V, Fuster G, Busquets S, Ametller E, Figueras M, Argilés JM, et al. Effects of IL-15 on rat brown adipose tissue: uncoupling proteins and PPARs. *Obesity (Silver Spring)* 2008; 16(2): 285-289.
97. Barra NG, Chew MV, Holloway AC, Ashkar AA. Interleukin-15 treatment improves glucose homeostasis and insulin sensitivity in obese mice. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14(2): 190-193.
98. Duan Y, Li F, Wang W, Guo Q, Wen C, Li Y, et al. Interleukin-15 in obesity and metabolic dysfunction: current understanding and future perspectives. *Obes Rev* 2017; 18(10): 1147-1158.
99. Barra NG, Reid S, MacKenzie R, Werstuck G, Trigatti BL, Richards C, et al. Interleukin-15 contributes to the regulation of murine adipose tissue and human adipocytes. *Obesity (Silver Spring)* 2010; 18(8): 1601-1607.
100. Nielsen AR, Hojman P, Erikstrup C, Fischer CP, Plomgaard P, Mounier R, et al. Association between interleukin-15 and obesity: interleukin-15 as a potential regulator of fat mass. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(11): 4486-4493.
101. Matthews VB, Aström MB, Chan MH, Bruce CR, Krabbe KS, Prelovsek O, et al. Brain-derived neurotrophic factor is produced by skeletal muscle cells in response to contraction and enhances fat oxidation via activation of AMP-activated protein kinase. *Diabetologia* 2009; 52(7):1409-1418.
102. Karczewska-Kupczewska M, Kowalska I, Nikolajuk A, Adamska A, Ziełńska M, Kamińska 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.
103. Pedersen BK. The diseasome of physical inactivity—and the role of myokines in muscle–fat cross talk. *J Physiol* 2009; 587(Pt 23): 5559-5568.
104. Tsuchida A, Nakagawa T, Itakura Y, Ichihara J, Ogawa W, Kasuga M, et al. The effects of brain-derived neurotrophic factor on insulin signal transduction in the liver of diabetic mice. *Diabetologia* 2001; 44(5): 555-566.
105. Ono M, Itakura Y, Nonomura T, Nakagawa T, Nakayama C, Taiji M, et al. Intermittent administration of brain-derived neurotrophic factor ameliorates glucose metabolism in obese diabetic mice. *Metabolism* 2000; 49: 129-133.
106. 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.
107. 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.
108. Seifer DB, Feng B, Shelden RM. Immunocytochemical evidence for the presence and location of the neurotrophin-Trk receptor family in adult human preovulatory ovarian follicles. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194(4): 1129-1134; discussion 1134-1136.
109. Seifer DB, Feng B, Shelden RM, Chen S, Dreyfus CF. Neurotrophin-4/5 and neurotrophin-3 are present within the human ovarian follicle but appear to have different paracrine/autocrine functions. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(10): 4569-4571.
110. Seifer DB, Feng B, Shelden RM, Chen S, Dreyfus CF. Brain-derived neurotrophic factor: a novel human ovarian follicular protein. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(2): 655-659.
111. Pan W, Banks WA, Fasold MB, Bluth J, Kastin AJ. Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. *Neuropharmacology* 1998; 37(12): 1553-1561.
112. Seifer DB, Lambert-Messerlian G, Schneyer AL. Ovarian brain-derived neurotrophic factor is present in follicular fluid from normally cycling women. *Fertil Steril* 2003; 79(2): 451-452.
113. Begliuomini S, Casarosa E, Pluchino N, Lenzi E, Centofanti M, Freschi L, et al. Influence of endogenous and exogenous sex hormones on plasma brain-derived neurotrophic factor. *Hum Reprod* 2007; 22(4): 995-1002.
114. Poduslo JF, Curran GL. Permeability at the blood-brain and blood-nerve barriers of the neurotrophic factors: NGF, CNTF, NT-3, BDNF. *Brain Res Mol Brain Res* 1996; 36(2): 280-286.
115. Cubeddu A, Giannini A, Bucci F, Merlini S, Casarosa E, Pluchino N, et al. Paroxetine increases brain-derived neurotrophic factor in postmenopausal women. *Menopause* 2010; 17(2): 338-343.
116. Cubeddu A, Bucci F, Giannini A, Russo M, Daino D, Russo N, et al. Brain-derived neurotrophic factor plasma variation during the different phases of the menstrual cycle in women with premenstrual syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 2011; 36(4): 523-530.
117. Lommatzsch M, Zingler D, Schuhbaeck K, Schloetcke K, Zingler C, Schuff-Werner P, et al. The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. *Neurobiol Aging* 2005; 26(1): 115-123.
118. Russo N, Russo M, Daino D, Bucci F, Pluchino N, Casarosa E, et al. Polycystic ovary syndrome: brain-derived neurotrophic factor (BDNF) plasma and follicular fluid levels. *Gynecol Endocrinol* 2012; 28(4): 241-244.

### Address for correspondence:

● Д-р Пламена Кабакчиева,  
 Клиника по ендокринология, УМБАЛ  
 „Александровска“, Катедра по вътрешни  
 болести, МФ, МУ, София  
 ● бул. „Г. Софийски“ №1  
 ● 1606 София, България  
 ● E-mail: plamenakabakchieva@yahoo.com

● **Plamena Kabakchieva, MD**  
 ● Clinic of Endocrinology, Alexandrovska  
 ● University Hospital, Department of Internal  
 ● Medicine, MF, MU, Sofia 1, „G. Sofiiski“ Blvd  
 ● 1606 Sofia, Bulgaria  
 ● E-mail: plamenakabakchieva@yahoo.com

## Честота на Затлъстяване/Наднормено тегло и Артериална хипертония и връзката им с Хипергликемията сред бременни българки

Борисова, Анна-Мария Ив., Трифонова, Бояна Цв., Даковска, Лилия Н., Михайлова, Евгения К., Вуков, Мирчо Ив.

Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, Университетска болница „Софиямед“, Медицински факултет, Софийски университет „Свети Климент Охридски“

### Адрес за кореспонденция:

Проф. Анна-Мария Борисова,

Университетска болница „Софиямед“,  
Софийски университет „Св. Климент Охридски“,  
Ул. „Димитър Моллов“ 10,  
1750 - София, България  
E-mail: anmarbor@abv.bg

Постъпване: 28.11. 2022

Ревизиране: 04. 12. 2022

Приемане: 05. 12. 2022

### Резюме

В България в последните десетилетия е изследвана в общата популация честотата на Захарен диабет, Затлъстяване респ. Наднормено тегло, Артериална хипертония, както и други болестни състояния, но липсват данни за субпопулацията на бременни жени.

**Целта** е да се анализира честотата на Затлъстяване/Наднормено тегло, Артериална хипертония по време на бременност и да се потърси връзката им с Хипергликемията чрез срезово многоцентрово популационно-базирано изследване в 84 населени места в България.

**Материал:** Изследвани са 547 бременни жени на средна възраст  $30 \pm 5$  години.

**Методи:** Изчислен е индексът на телесна маса (BMI в  $\text{kg}/\text{m}^2$ ) преди бременността и към момента на изследването. Извършен е класически оГТТ със 75 g глюкоза. Плазмената глюкоза е определена количествено с ензимен референтен метод с hexokinase (Roche reagent) в Централна лаборатория в геня на вземането на кръвта. Резултатите са в  $\text{mmol}/\text{l}$ . Статистическият анализ е извършен с помощта на стандартен SPSS 13.0 за Windows.

**Резултати:** Честотата на Хипергликемия при бременни жени е 14,4% (79/547). Със Захарен диабет по време на бременност (DIP – Diabetes in Pregnancy) са 7 бременни (8,9%), а с Гестационен захарен диабет (GDM – Gestational Diabetes mellitus) – 72 (91,1%). С Наднормено тегло са 19,7% ( $n=108$ ) и със Затлъстяване – 10,1% ( $n=55$ ) от бременните жени преди бременността. Бременните с Хипергликемия ( $n=79$ ) са със значимо по-висок BMI от тези с Нормогликемия ( $n=468$ ),  $26,1 \pm 6,6$  срещу  $22,8 \pm 4,5 \text{ kg}/\text{m}^2$ ,  $p < 0,0001$ . Артериална хипертония (АХ) преди бременността е установена при 4%, а по време на бременността – в 2,4%. Хипергликемията е значимо по-честа при хипертоничките – 30,8% срещу 8,6% при нормотоничките ( $p < 0,024$ ).

**Заключение:** Веднага след установяване на бременност, трябва да се извърши вербален скрининг за наличие на рискови фактори за Захарен диабет като първа стъпка при подбора на бременни жени за целенасочен скрининг на глюкозния толеранс с оГТТ за определяне на статуса им.

**Ключови думи:** хипергликемия, затлъстяване, наднормено тегло, хипертония, бременност

## Въведение

Anne Berghöfer et al. (2008 г.) цитират данни на International Association for the Study of Obesity (1). Тази международна организация отбелязва честота на затлъстяването през 1994 г. сред 1996 лица от българска популация (25-74 г. възраст) от 15,3% за мъже и 20,9% за жени (2).

Данните от National Center for Health Statistics (2013 г.) на САЩ за 2011-2012 г. при население над 20-годишна възраст показва честота на затлъстяването 34,9% (за мъже – 33,5%, за жени – 36,1%), но малко по-ниска е честотата за лицата от младата възрастова група (20-39 г.) – 30,3%. В същото време наднорменото тегло в тази популация е налице при 34% и това показва, че около 70% от американското население е с BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> (3).

През януари-февруари 2012 г. Българско дружество по ендокринология (БДЕ) проведе епидемиологично проучване за ендокринни заболявания, като в това число и на затлъстяването при 2032 лица от българската популация (956 мъже, 1076 жени), на средна възраст 49,30 $\pm$ 14,75 г. ( $\geq 20$ -80 г.). Целта бе да се актуализира разпространението на затлъстяването сред българската популация и да се изследва влиянието на някои фактори – пол, възраст и местоживеене. Установи се, че 70% от българската популация е с BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> (затлъстяване – 33% и наднормено тегло – 37%). При мъжете затлъстяването е при 39% от тях, а при жените – 28%. С възрастта честотата на затлъстяването нараства – от 26% при 20-44-годишните, 39% при 45-59-годишните и до 40% при  $\geq 60$ -годишните (4).

Анализът на резултатите от два скрининга на БДЕ – през 2006 г. и 2012 г. показва повишение в честотата на затлъстяването със 7%. През 2006 г. наднорменото тегло е при 37,1% и затлъстяването – при 25,8%. През 2012 г. наднорменото тегло е отново при 37,2%, но честотата на затлъстяването е нараснала и е налице вече при 32,7% (5).

Честотата на Артериалната хипертония (АХ) в българската популация е 38,9% (766/1967) и нараства с напредване на възрастта – от 20,3% при 20-44 г., до 45,3% за 45-59 г. и достига 63,6% при над 60-годишните. Разликата е значима между групата на младите и третата възраст,  $p < 0,001$ . Също така значимо по-рядко жените имат АХ в сравнение с мъжете – 33,5% срещу 45,1%,  $p < 0,001$  (4).

До този момент не са правени изследвания относно честота на Затлъстяване респ. Наднормено тегло, Артериална хипертония и връз-

ката им с Хипергликемията в популацията на бременните българки и това бе една от задачите при провеждане на скрининг на БДЕ през 2019 г. в този сегмент от популацията ни.

## Дизайн на проучването

Изследването е проведено като срезово многоцентрово популационно-базирано проучване и е изпълнено от 25 септември до 6 ноември 2019 г. в десет области на България (София, Самоков, Пирдоп, Смолян, Гоце Делчев, Габрово, Троян, Бургас, Стара Загора, Плевен) и прилежащите им градове и села или общо 84 населени места. Съдействие се получи от 104 ендокринолози и гинеколози, които поканиха над 630 бременни жени да участват в скрининга. От тях са участвали 547 бременни жени (86,8%).

## Материал

Изследвани са 547 бременни жени, на средна възраст 30 $\pm$ 5 г., медиана 30 г. (мин. 18 г. – макс. 47 г.) – 40% (28-32 години), 23,4% (33-37 години), 21% (23-27 години), 8,4% (38-42 години), 6% (18-22 години) и 1,1% (43-47 години).

Индексът на телесна маса (BMI- Body Mass Index) преди бременността е 23,36 $\pm$ 5,05 kg/m<sup>2</sup>, медиана 22,06 (минимум 15,24 – максимум 63,25), а BMI по време на скрининга е 25,91 $\pm$ 5,11 kg/m<sup>2</sup>, медиана 25,25 (минимум 16,51 – максимум 63,25).

Изследваните бременни жени са разпределени според броя на гестационните седмици (г.с.) на две групи преди и след 24 г.с. – 386 (70,6%) бременни жени преди 24 г.с. са включени в Група 1, а 161 (29,4%) бременни жени след 24 г.с. са включени в Група 2.

Всички участнички са подписали информирано съгласие, потвърдено от местната Етична комисия към УМБАЛ „Софиямед“, Софийски университет „Свети Климент Охридски“. То е изготвено в съответствие с етичните стандарти съгласно Хелзинската декларация – 1964г. и по-късните ѝ допълнения (6).

Всяка бременна жена е попълнила Въпросник със съдействието на специално определено медицинско лице от екипа „лице в лице“ с цел коректно събиране на данни относно анамнеза за бременност, здравната история, фамилна анамнеза за Диабет, Артериална хипертония, болести на щитовидната жлеза, хронични бъбречни и други заболявания, прием на лекарства в настоящето и миналото, тютюнопушене.

Всички участници бяха от бялата раса, без данни за хронично чернодробно или бъбречно заболяване или данни за малабсорбция.

## Методу

Първата задача бе да се измери тегло и височина на всяка бременна жена, за да се определи BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) – по време на бременност; получи се информация и за теглото преди настъпване на бременността, за да се оцени изходния BMI на жената. Артериално налягане е измервано в сегнато положение след 5-минутна почивка.

### Лабораторен анализ

Извършен е 8-часов тест за глюкозен толеранс – 75 g глюкоза през устата. Венозна кръв е вземана на 0, 60 и 120 минути в плазмени епруветки, съдържащи Na<sub>2</sub>EDTA и NaF, като инхибитор на гликолизата за стабилност на глюкозата в пробите. Материалите са транспортирани до лабораторията след центрофугиране. Всички проби са анализирани в една Централна лаборатория в деня на вземане на кръвта. Глюкозата е определена количествено с помощта на ензимен референтен метод с хексокиназа (Roche reagent) на анализатор Cobas e 501. Резултатите са в mmol/L. Установена е прецизността с помощта на проби и контроли:

1) Вътрешен анализ: Ниво 1 (n=6) CV=1,12%; Ниво 2 (n=6) CV=0,42%;

2) Вътрешен анализ: Ниво 1 (n=30) CV=1,25%; Ниво 2 (n=30) CV=1,58%;

3) Две нива на ежедневен вътрешнолабораторен контрол на качеството. Лабораторията участва в две EQA системи – българска EQAS и INSTAND и притежава сертификати по този параметър.

### Статистически анализ

Статистическият анализ е извършен с помощта на стандартен SPSS 13.0 за Windows: описателна статистика (средна стойност, медиана, стандартно отклонение), корелационен анализ и дисперсионен анализ (ANOVA, post-hoc тест – с алфа корекция на Bonferroni), с използване на параметрични и непараметрични методи, включително – Chi-Square Test, Fisher's Exact Test, Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk Tests, Levene's Test for Equality of Variances, Student's t-test, Kruskal-Wallis test и Mann-Whitney test. Всички количествени променливи са представени като средни със стандартно отклонение, медиана или процент (освен ако не е посочено друго); p стойности под 0,05 са приети като статистически значими.

## Резултати

### Хипергликемия по време на бременност

Плазмена гликемия по време на oГТТ при бременните българки (n=547) за целия срок на бременността определи 79 жени с Хипергликемия и 468 – с Нормогликемия. Така се установи честота на Хипергликемия при бременни българки в 14,4%, която е сравнима със съобщената от IDF в Diabetes Atlas, 2021 г. – 16,7% (7). Сред тези 79 бременни с Хипергликемия се обособи група от 7 жени (8,9%), които при oГТТ изпълниха критериите на СЗО (8) за Захарен диабет при небременни лица. Така се определиха две групи бременни с Хипергликемия – 7 жени (8,9%) с Диабет по време на бременност (DIP – Diabetes in Pregnancy) и останалите 72 бременни с Хипергликемия, отговаряща на критериите на NICE и FIGO (9) за Гестационен захарен диабет (GDM – Gestational Diabetes mellitus) – 91,1%.

### Затлъстяване / наднормено тегло

Анализът на данните за BMI преди настъпване на бременност показва, че 11% (n=60) от изследваните жени са били с нисък BMI, 59,2% (n=324) – с нормален BMI, 19,7% (n=108) са били с наднормено телесно тегло и 10,1% (n=55) – със затлъстяване (Фиг. 1).

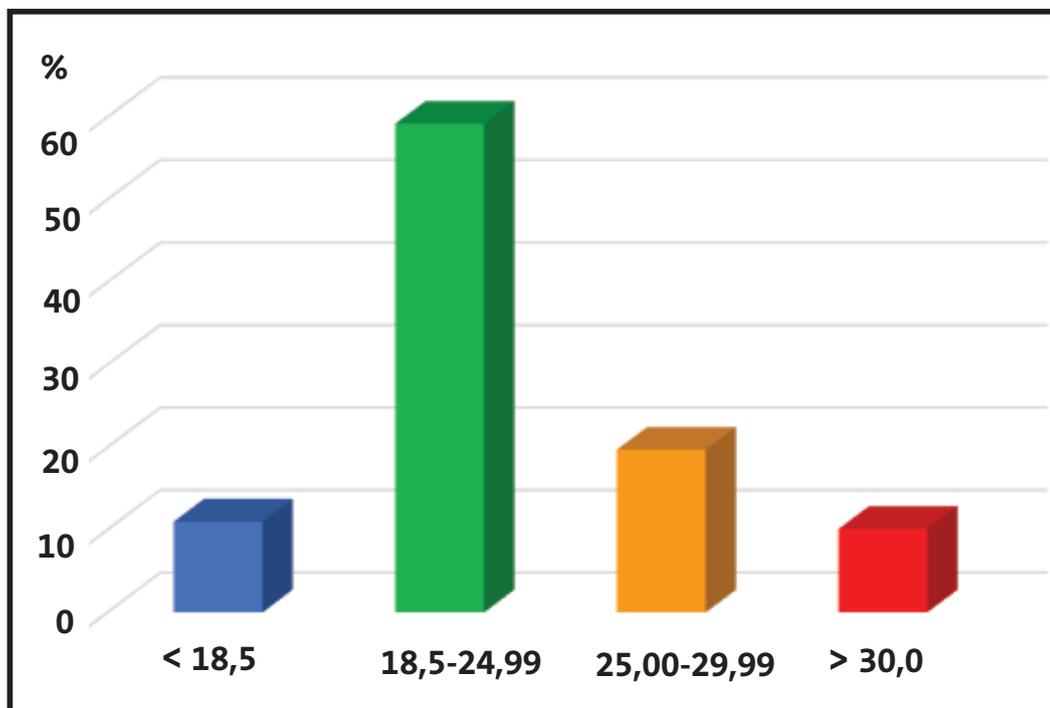
Ако обобщим данните, ще установим, че почти 30% от младите българки са с BMI  $\geq 25$   $\text{kg}/\text{m}^2$  преди настъпване на бременността им, т.е. те са били вече с наднормено тегло или затлъстяване (Фиг. 2).

Допълнителният анализ на групата бременни български със затлъстяване (n=55, 10,1%) ни показва, че 6 (1,1%) от бременните са били преди настъпване на бременността с BMI 35,00-40,00  $\text{kg}/\text{m}^2$  и 6 (1,1%) – са били с екстремно затлъстяване BMI  $>40$   $\text{kg}/\text{m}^2$ . С първа степен затлъстяване е най-многобройната група от 43 бременни (7,9%) с BMI 30,00-35,00  $\text{kg}/\text{m}^2$ . На Фигура 3 е дадено процентното им разпределение.

### Артериална хипертония преди и по време на бременност

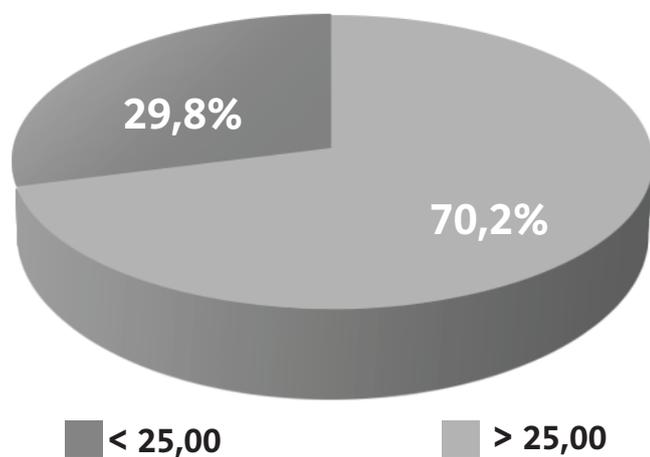
Артериална хипертония (АХ) преди настоящата бременност е открита при 4% (22/547) от всички скринирани бременни българки. В тази група жени с предшестваща АХ 18,2% (4/22) са имали Хипергликемия спрямо 14,3% (75/525) при жените без АХ преди настоящата бременност (NS). Не се намери връзка между двата показателя при анализа им преди и след 24 г.с. и следователно срокът на бременността не играе роля.

**Фигура 1.** Разпределение на бременните българки според BMI преди настъпване на бременност –  $<18,5 \text{ kg/m}^2$ ,  $18,5-24,99 \text{ kg/m}^2$ ,  $25-29,99 \text{ kg/m}^2$ ,  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$



**Фигура 2.**

Съотношение на българките с BMI под и над  $25,00 \text{ kg/m}^2$  преди бременността



При 2,4% (13/547) от скринираните бременни българки АХ се е появила по време на настоящата бременност. Установи се значима връзка между АХ и Хипергликемията при тях т.е. нарушен глюкозен толеранс. Докато 38,5% (5/13) от бременните жени с АХ имат Хипергликемия, то

тя е налице само при 13,9% (74/534) от жените без АХ,  $p < 0,028$ .

Хипергликемията преди 24 г.с. се установява при 7,7% (1/13) от бременните жени с АХ срещу 5,2% (28/534) от бременните без АХ, NS. Хипергликемия след 24 г.с. е установена в 30,8% (4/13) от бременни жени с АХ срещу 8,6% (46/534) от бременните жени без АХ,  $p < 0,024$ .

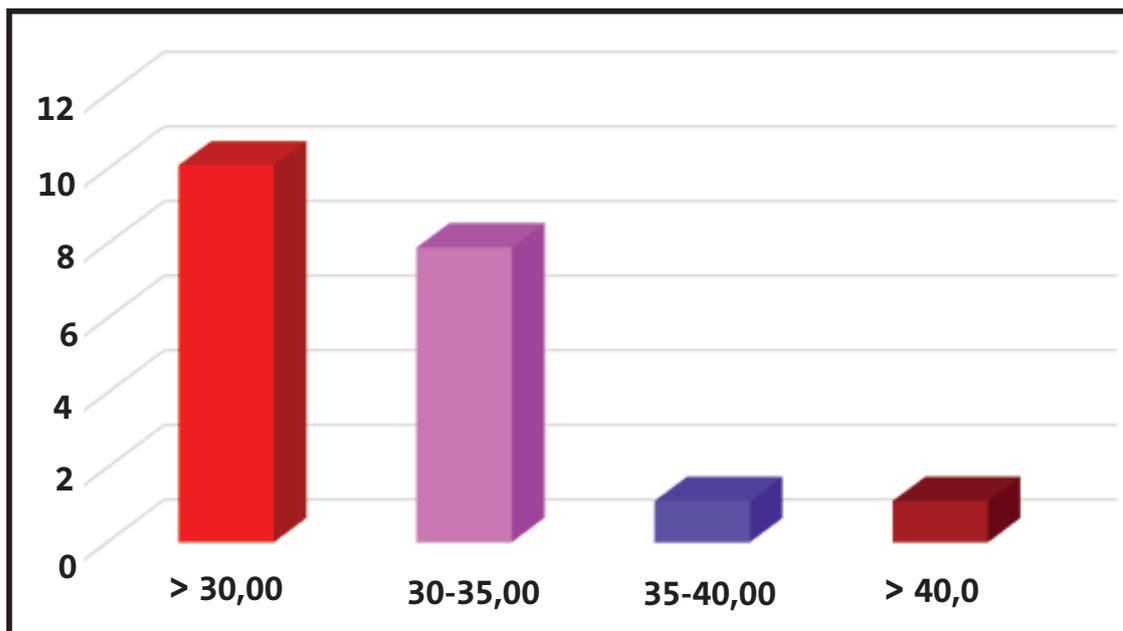
### Обсъждане

Хипергликемията установена за първи път по време на бременност трябва да бъде класифицираната като Гестационен захарен диабет (GDM) или като Диабет по време на бременост (DIP). Този тип диабет се диагностицира по критериите на СЗО за общата небременна популация при оГТТ за разлика от специалните критерии на международните организации за GDM.

В Препоръките на NICE (10) оГТТ трябва да се извърши между 10–16 г. с., за да се открие недиагностициран Захарен диабет. При нормални резултати при първия скрининг, оГТТ се извършва отново през 24–28 г. с. за диагностициране на GDM. Тези действия трябва да бъдат системно прилагани при всяка бременна жена с цел ранна диагностика на евентуалното нарушение в глюкозния толеранс и специално при жените

Фигура 3.

Бременни българки, които преди настъпване на бременността им са били със затлъстяване  $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$  и се разпределят, както следва – първа степен затлъстяване; втора степен затлъстяване; ексцесивно затлъстяване.



с установени рискови фактори при вербален скрининг. Сред рисковите фактори първостепенна роля играят затлъстяването и артериалната хипертония.

Както е добре известно, затлъстяването е свързано със системен ексцесивен калориен прием, който повишава инсулиновата продукция, нарушава се бета-клетъчната функция, повишава се инсулиновата резистентност (ИР), реализира се и глюкотоксичност върху бета-клетките.

Физиологично по време на бременност се развива инсулинова резистентност, свързана с хормоналните промени в този период. Затлъстяването обаче утежнява ИР. Тя надхвърля физиологичните граници и така се стига до Глюкозен интолеранс и Гестационен захарен диабет (GDM).

Затлъстяването респ. наднорменото тегло са първостепенен рисков фактор за Диабет сред общата популация, но също и за Хипергликемия по време на бременност според всички международни препоръки. Допълнителни причини за тази Хипергликемия са редица фактори – нарастващата възраст на бременните жени, епидемията от затлъстяване, епидемията от диабет, намалената физическа активност, други причини.

Оказа се, че цялата група бременни жени с Хипергликемия ( $n=79$ ) имат значимо по-висок  $\text{BMI}$

от тези с Нормогликемия ( $n=468$ ),  $26,1 \pm 6,6 \text{ kg/m}^2$  срещу  $22,8 \pm 4,5 \text{ kg/m}^2$ ,  $p < 0.0001$ . Допълнителният анализ показва още, че 57% от бременните жени с DIP са със затлъстяване.

По време на цялата бременност (преди и след 24 г. с.) връзката между високият  $\text{BMI}$  и Хипергликемията е силна и значима. Оказа се, че роля не играе фактът дали затлъстяването предшества бременността или е налице по време на бременността. Това са категорични доказателства за пряката и силна връзка между Затлъстяване и Хипергликемията при бременни жени.

Що се отнася до групия рисков фактор – Артериалната хипертония, то се оказа, че само АХ явила се по време на бременност има значим негативен ефект върху глюкозния толеранс – 38,5% от хипертоничките са с Хипергликемия срещу 13,9% от нормотоничките,  $p < 0,028$ . Трябва да се отбележи, че АХ явила се по време на бременност е рядко – само в 2,4% от бременните жени. Факторът срок на бременността играе съществена роля. След 24 г. с. Хипергликемия е налице при 30,8% от хипертоничките срещу 8,6% при нормотоничките,  $p < 0,024$ . Може да се обобщи, че АХ преди бременността не е значим фактор за появата на нарушения в глюкозния толеранс по време на бременност. В същото време макар и рядко да е налице АХ явила се по време на бремен-

ност (2,4%) е значим рисков фактор за появата на нарушения в глюкозния толеранс в този период.

За нас тази връзка не е изненадваща, като се имат данните от нашето популационно проучване от 2012 г. при 2032 лица (956 мъже, 1076 жени), на средна възраст  $49,30 \pm 14,75$  г. (20-80 г.). Установихме, след приложение на Multinomial Logistic Regression analysis за оценка на връзката между индивидуалния рисков фактор и клиничната изява на Захарния диабет, че сред българската популация АХ има значимо влияние – OR-4,585, 95% CI: 3,002-7,003 ( $p < 0,001$ ). В сравнение с останалите рискови фактори за Диабет (Затлъстяване, TGL, HDL-C) се оказа, че най-мощният рисков фактор за развитие на Диабет сред българската популация е именно АХ (5).

Прави впечатление при бременните българки по-силната връзка между Хипергликемията и Затлъстяване, отколкото между Хипергликемията и АХ. Възможно е отражение на дава далече по-високата честота на затлъстяването преди и по време на бременност (около 30% от жените) и много по-рядката АХ при младите жени (4% преди бременността и 2,4% по време на бременност).

**Заключение**, всички тези данни показват, че е задължително да се провежда вербален скрининг на бременните жени за идентифициране на рискови фактори за Диабет и да бъдат своевременно насочени за провеждане на oГТТ (11). Тези рискови фактори са:

1. Наднормено тегло или Затлъстяване преди бременността –  $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$
2. Първа степен роднини с Диабет
3. Възраст над 30 години
4. Артериална хипертония  $\geq 140/90 \text{ mmHg}$  или включено лечение
5.  $HDL-C < 0,9 \text{ mmol/L}$  или  $TGL > 2,8 \text{ mmol/L}$
6. Жени с Гестационен диабет при предишни бременности или раждане на едър плод
7.  $HbA_{1c} \geq 5,7\%$  или НГТ, респ. НГТ при предходни изследвания
8. Жени с поликистозни яйчници
9. Репродуктивни проблеми преди предходна бременност
10. Многоплодна бременност
11. Анамнеза за сърдечно-съдово заболяване

# www.endotext.org

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

# Frequency of Obesity / Overweight and Hypertension and Their Relationship with Hyperglycemia among Pregnant Bulgarian Women

Borissova, Anna-Maria I., Trifonova, Boyana C., Dakovska, Lilia N., Mihailova, Eugenia K, Vukov, Mircho I.

Clinic of Endocrinology, „Sofiamed“ University Hospital, Faculty of Medicine, Sofia University „St. Kliment Ohridski“, Sofia, Bulgaria

## Address for correspondence:

Prof. Anna-Maria Borissova,  
„Sofiamed“ University Hospital, Sofia University „St. Kliment Ohridski“  
10 Dimitar Mollov Str,  
1750 - Sofia, Bulgaria  
E-mail: anmarbor@abv.bg

Submitted: 28.11. 2022

Revised: 04. 12. 2022

Accepted: 05. 12. 2022

## Abstract

In Bulgaria, in recent decades, the frequency of Diabetes Mellitus, Obesity or Overweight, Arterial Hypertension, as well as other disease states, was studied in the general population but there is no data among the subpopulation of pregnant women.

The aim is to analyze the frequency of Obesity/Overweight, Arterial Hypertension during pregnancy and look for their relationship with Hyperglycemia by means of a cross-sectional multicenter population-based study in 84 settlements in Bulgaria.

**Material:** 547 pregnant women with a mean age of  $30 \pm 5$  years were studied.

**Methods:** Body mass index (BMI –  $\text{kg}/\text{m}^2$ ) was calculated before pregnancy and at the time of the study. A classic OGTT of 75 g was performed. Plasma glucose was determined quantitatively with an enzymatic reference method with hexokinase (Roche reagent), in the Central Laboratory on the day of blood collection. Results are in  $\text{mmol}/\text{l}$ . Statistical analysis was performed using standard SPSS 13.0 for Windows.

**Results:** The frequency of Hyperglycemia in pregnant women was 14,4% (79/547). There were 7 pregnant women (8,9%) with Diabetes in Pregnancy (DIP) and 72 (91,1%) with Gestational Diabetes Mellitus (GDM). Of the pregnant women, 19,7% ( $n=108$ ) were overweight and 10,1% ( $n=55$ ) were obese before pregnancy. Pregnant women with Hyperglycemia ( $n=79$ ) had a significantly higher BMI than those with Normoglycemia ( $n=468$ ),  $26,1 \pm 6,6$  vs.  $22,8 \pm 4,5$   $\text{kg}/\text{m}^2$ ,  $p < 0,0001$ . Arterial Hypertension (AH) before pregnancy was found in 4% of the women, and in 2,4% during pregnancy. Regarding AH, Hyperglycemia is significantly more common in Hypertensive women – 30,8% versus 8,6% in Normotensive women ( $p < 0,024$ ).

**Conclusion:** As soon as pregnancy is established, verbal screening for the presence of risk factors for Diabetes should be performed as the first step in selecting pregnant women for targeted glucose tolerance screening with OGTT to determine their status.

**Key words:** hyperglycemia, obesity, overweight, hypertension, pregnancy

## Introduction

Anne Berghöfer et al. (2008) cites data from the International Association for the Study of Obesity (1). This international organization noted a prevalence of obesity among 1996 persons from the Bulgarian population (25-74 years of age) of 15,3% for men and 20,9% for women in 1994 y (2).

Data from the National Center for Health Statistics (2013) of the USA for 2011-2012 in the population over the age of 20 shows a prevalence of obesity of 34,9% (for men – 33,5%, for women – 36,1%), but slightly less for persons from the younger age group (20-39 years) – 30,3%. Simultaneously, the percentage of overweight in this population is 34%, and this indicates that about 70% of the American population has a BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> (3).

In January-February 2012, the Bulgarian Society of Endocrinology (BSE) conducted an epidemiological study on endocrine diseases, including obesity in 2032 persons from the Bulgarian population (956 men, 1076 women), of mean age 49,30 $\pm$ 14,75 years ( $\geq 20$ -80 years). The aim was to update the prevalence of obesity among the Bulgarian population and to examine the influence of some factors – gender, age and place of residence. It was found that 70% of the Bulgarian population had a BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> (obesity – 33% and overweight – 37%). Among men, 39% are obese, and 28% for women. With age, the frequency of obesity increases – from 26% in 20-44-year-olds, 39% in 45-59-year-olds and up to 40% in  $\geq 60$ -year-olds (4).

Analysis of the results of two BSE screenings in 2006 and 2012 showed a 7% increase in the incidence of obesity. In 2006, overweight was at 37,1% and obesity at 25,8%. In 2012, overweight was again at 37,2%, but the frequency of obesity had increased and was already present at 32,7% (5).

The frequency of Arterial Hypertension (AH) in the Bulgarian population is 38.9% (766/1967) and increases with age – from 20,3% in 20-44 years, to 45,3% in 45-59 years and reaches 63.6% in over 60 years of age. The difference is significant between the young and the third age group,  $p < 0,001$ . Also, women are significantly less likely to have AH compared to men – 33,5% vs. 45,1%,  $p < 0,001$  (4).

Until now, no research has been done on the incidence of Obesity or Overweight, Arterial Hypertension and their relationship with Hyperglycemia in the population of pregnant Bulgarian women, and this was one of the tasks when conducting BSE screening in 2019 in this segment of our population.

## Study design

The study was conducted as a cross-sectional multicenter population-based study and was carried out from September 25 to November 6, 2019 in ten regions of Bulgaria (Sofia, Samokov, Pirdop, Smolyan, Gotse Delchev, Gabrovo, Troyan, Burgas, Stara Zagora, Pleven) and their adjacent towns and villages comprising a total of 84 settlements. Support was received from 104 endocrinologists and gynecologists who invited more than 630 pregnant women to participate in the screening. Of these, 547 pregnant women participated (86,8%).

## Material

547 pregnant women, average age 30 $\pm$ 5 years, median 30 years (min. 18 – max. 47 years) – 40% (28-32 years), 23.4% (33-37 years), 21% (23-27 years), 8,4% (38-42 years), 6% (18-22 years) and 1,1% (43-47 years).

Body mass index (BMI) before pregnancy was 23,36 $\pm$ 5,05 kg/m<sup>2</sup>, median 22.06 (minimum 15,24 – maximum 63,25) and BMI at screening was 25,91 $\pm$ 5,11 kg/m<sup>2</sup>, median 25,25 (minimum 16,51 – maximum 63,25).

The studied pregnant women were divided according to the number of gestational weeks (g.w.) into two groups before and after 24 g.w. – 386 (70,6%) pregnant before 24 g.w. are included in group 1, and 161 (29,4%) pregnant after 24 g.w. are included in group 2.

All participants signed an informed consent, confirmed by the Local Ethics Committee at the University Hospital Sofamed, Sofia University „Saint Kliment Ohridski“. It was prepared in accordance with ethical standards in the Declaration of Helsinki-1964 and later amendments (6). Each pregnant woman filled out a Questionnaire with the assistance of a specially designated medical person from the team „face-to-face“ in order to correctly collect data on pregnancy history, health history, family history of Diabetes, Hypertension, Thyroid, Chronic kidney and other diseases, current and past medication use and smoking. All subjects were Caucasian with no history of chronic liver or kidney disease or evidence of malabsorption.

## Methods

The first task was to measure the weight and height of each pregnant woman in order to determine the Body Mass Index (BMI – kg/m<sup>2</sup>) during pregnancy; information on pre-pregnancy weight was also obtained to estimate the woman's baseline BMI. Arterial pressure was measured in a sitting position after a 5-minute rest.

### **Laboratory analysis**

A two-hour glucose tolerance test was performed – 75 g of glucose orally. Venous blood was collected at 0, 60, and 120 min in plasma tubes containing Na<sub>2</sub>EDTA and NaF as a glycolysis inhibitor for glucose stability in the samples. The materials were transported to the laboratory after centrifugation. All samples were analyzed in the Central Laboratory on the day of blood collection. Glucose was quantified using an enzymatic reference method with hexokinase (Roche reagent) on a Cobas e501 analyzer. Results are in mmol/L. Precision was determined using samples and controls:

1) Internal assay: Level 1 (n=6) CV=1,12%; Level 2 (n=6) CV=0,42%;

2) Internal analysis: Level 1 (n=30) CV=1,25%; Level 2 (n=30) CV=1,58%;

3) Two levels of daily in-laboratory quality control. The laboratory participates in two EQA systems - Bulgarian EQAS and INSTAND and holds certificates for this parameter.

### **Statistical analysis**

The statistical analysis was performed using standard SPSS 13.0 for Windows: descriptive statistics (mean, medians, standard deviation), correlation analysis and analysis of variance (ANOVA, post-hoc test - with Bonferroni alpha correction), using parametrical and non-parametrical methods, including – Chi-Square Test, Fisher's Exact Test, Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk Tests, Levene's Test for Equality of Variances, Student's t-test, Kruskal-Wallis test and Mann-Whitney test. All quantitative variables were presented as mean with standard deviation, median or percentage (unless specified otherwise), p values below 0.05 were accepted as statistically significant.

## **Results**

### **Hyperglycemia during pregnancy**

Plasma glycaemia during OGTT in pregnant Bulgarian women (n=547) for the entire period of pregnancy identified 79 women with Hyperglycemia and 468 with Normoglycemia. Thus, the frequency of Hyperglycemia in pregnant Bulgarian women was found to be 14,4%, which is comparable to that reported by the IDF in the Diabetes Atlas, 2021 – 16,7% (7). Among these 79 pregnant women with Hyperglycemia, a group of 7 women (8,9%) stood out, who fulfilled the criteria of the WHO (8). for Diabetes mellitus in non-pregnant individuals. Thus, two groups of pregnant women with Hyperglycemia were determined – 7 women (8,9%) with Diabetes

in Pregnancy (DIP) and the remaining 72 pregnant women with Hyperglycemia meeting the criteria of NICE and FIGO for Gestational Diabetes Mellitus (GDM) – 91,1% (9).

### **Obesity / Overweight**

Analysis of pre-pregnancy BMI data showed that 11% (n=60) of the women studied had a low BMI, 59,2% (n=324) – a normal BMI, 19,7% (n=108) were overweight and 10,1% (n=55) – were obese (Fig. 1).

If we summarize the data, we will find that almost 30% of young Bulgarian women have a BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> before their pregnancy, i.e. they were already Overweight or Obese (Fig. 2).

The additional analysis of the group of pregnant Bulgarian women with obesity (n=55, 10,1%) showed us that 6 (1,1%) of the pregnant women had a pre-pregnancy BMI of 35,00-40,00 kg/m<sup>2</sup> and 6 (1,1%) – were with excessive obesity BMI >40 kg/m<sup>2</sup>. First degree obesity is the most numerous group of 43 pregnant women (7,9%) with BMI 30,00-35,00 kg/m<sup>2</sup>. Figure 3 shows their percentage distribution.

### **Arterial hypertension before and during pregnancy**

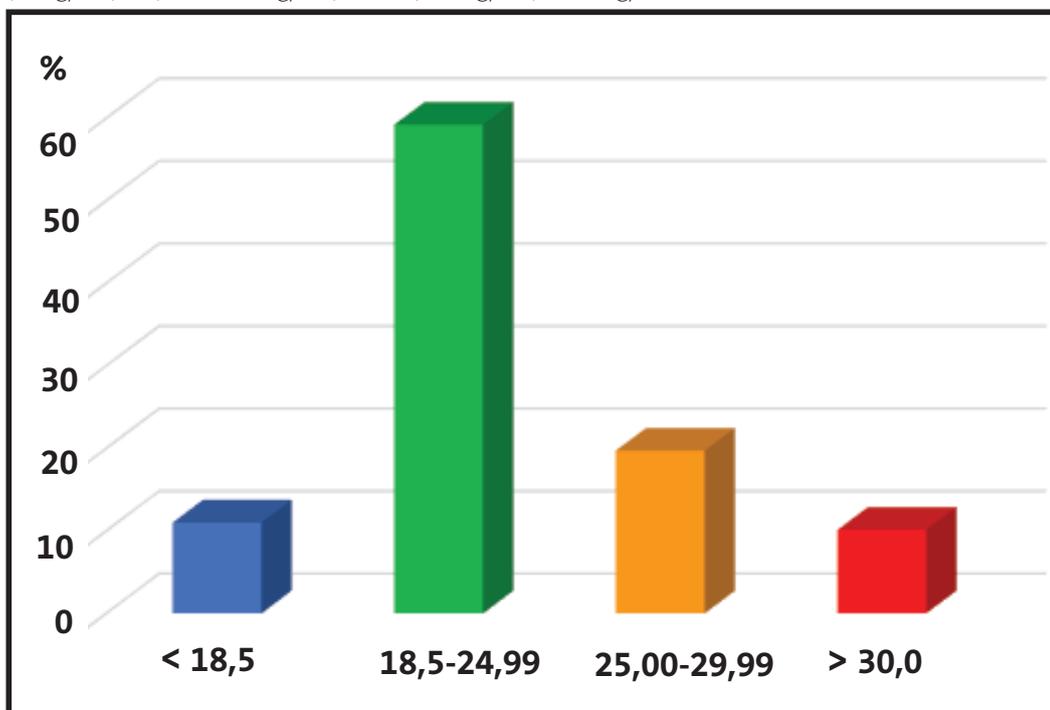
Arterial Hypertension (AH) before the current pregnancy was detected in 4% (22/547) of all screened Bulgarian pregnant women. In this group of women with prior AH, 18,2% (4/22) had Hyperglycemia compared to 14,3% (75/525) in women without AH before the current pregnancy (NS). No relationship was found between the two indicators when analyzing them before and after 24 g.w. and therefore the term of pregnancy does not play a role.

In 2,4% (13/547) of the screened Bulgarian pregnant women, AH appeared during the current pregnancy. A significant relationship was established between AH and Hyperglycemia in them. While 38,5% (5/13) of women with AH had Hyperglycemia, it was present in only 13,9% (74/534) of women without AH, p<0,028. Hyperglycemia before 24 g.w. was found in 7,7% (1/13) of pregnant women with AH versus 5,2% (28/534) of pregnant women without AH, NS. Hyperglycemia after 24 g.w. was found in 30,8% (4/13) of pregnant women with AH vs. 8,6% (46/534) of pregnant women without AH, p <0,024.

## **Discussion**

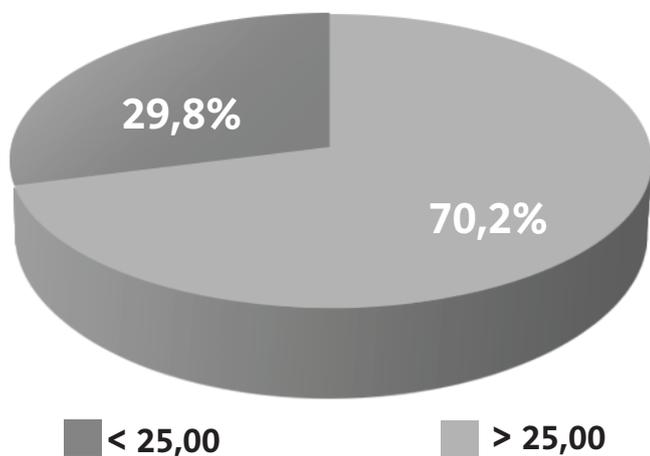
Hyperglycemia detected for the first time during pregnancy should be classified as Gestational Diabetes Mellitus (GDM) or Diabetes in Pregnancy (DIP). This type of diabetes is diagnosed according to the

**Figure 1.** Distribution of pregnant Bulgarian women according to BMI before pregnancy - <math><18,5 \text{ kg/m}^2</math>, <math>18,5-24,99 \text{ kg/m}^2</math>, <math>25,00-29,99 \text{ kg/m}^2</math>, <math>\geq 30 \text{ kg/m}^2</math>



**Figure 2.**

Proportion of Bulgarian women with a BMI below and above <math>25,00 \text{ kg/m}^2</math> before their pregnancy



WHO criteria for the general non-pregnant population in OGTT as opposed to the special criteria of International organizations for GDM.

In the NICE Recommendations (10) OGTT should be performed between 10–16 g.w. to detect undiagnosed Diabetes Mellitus. If results are normal at the first screening, OGTT is performed again at

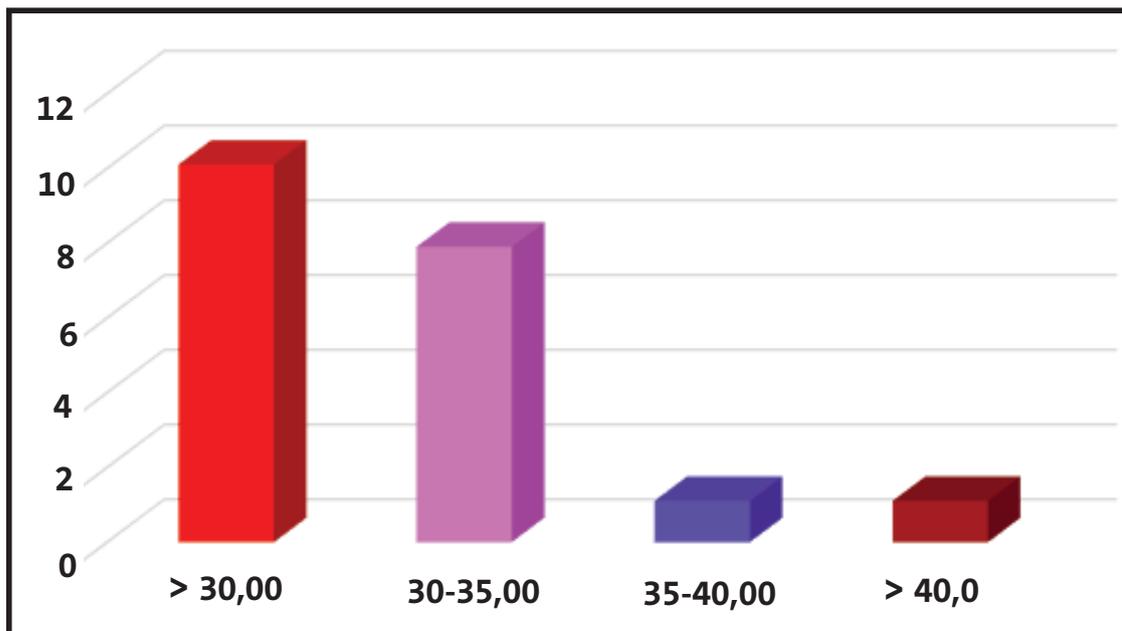
24–28 g.w. to diagnose GDM. These actions should be systematically applied to every pregnant woman with the aim of early diagnosis of the possible impairment in glucose tolerance and especially in women with established risk factors during verbal screening. Among the risk factors, Obesity and Arterial Hypertension play a primary role.

As is well known, obesity is associated with systemic excessive caloric intake, which increases insulin production, disrupts beta-cell function, increases Insulin Resistance (IR), and produces glucotoxicity on beta-cells.

Physiologically, insulin resistance develops during pregnancy, related to the hormonal changes during this period. However, obesity aggravates IR. It exceeds the physiological limits and thus leads to glucose intolerance and Gestational Diabetes Mellitus (GDM). Obesity or Overweight are a primary risk factor for Diabetes not only in the general population, but also for Hyperglycemia during pregnancy according to all international recommendations. Additional reasons for this Hyperglycemia are a number of factors - the growing age of pregnant women, the Obesity epidemic, the Diabetes epidemic, reduced physical activity, and other reasons.

**Figure 3.**

Pregnant Bulgarian women who before the onset of their pregnancy were obese BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> are distributed as follows – first degree obesity; second degree obesity; excessive obesity.



It turned out that the entire group of pregnant women with Hyperglycemia (n=79) had a significantly higher BMI than those with Normoglycemia (n=468),  $26,1 \pm 6,6$  vs.  $22,8 \pm 4,5$  kg/m<sup>2</sup>,  $p < 0,0001$ . Additional analysis also showed that 57% of pregnant women with DIP were obese.

Throughout pregnancy (before and after 24 g.w.), the association between high BMI and Hyperglycemia is strong and significant. It turned out that whether obesity preceded pregnancy or was present during pregnancy did not play a role. This is conclusive evidence of the direct and strong link between Obesity and Hyperglycemia in pregnant women.

As for the other risk factor – Arterial Hypertension, it turned out that only AH which occurred during pregnancy had a significant negative effect on glucose tolerance – 38,5% of Hypertensive women had Hyperglycemia against 13,9% of Normotensive women,  $p < 0,028$ . It should be noted that AH occurred during pregnancy is rare – only in 2,4% of pregnant women. The factor term of pregnancy plays an essential role. After 24 g.w. Hyperglycemia was present in 30,8% of Hypertensive women versus 8,6% in Normotensive women,  $p < 0,024$ . It can be concluded that AH before pregnancy is not a significant factor in the occurrence of Impaired glucose tolerance during pregnancy. At the same time,

although rarely present, AH occurred during pregnancy (2,4%) is a significant risk factor for the occurrence of Impaired Glucose Tolerance during this period.

For us, this relationship is not surprising, given our population studies from 2012 of 2032 people (956 men, 1076 women), with a mean age  $49,30 \pm 14,75$  years (20-80 years). We found, after applying Multinomial Logistic Regression analysis for assessment of the relationship between the individual risk factor and the clinical manifestation of diabetes mellitus, that among the Bulgarian population AH has a significant impact – OR-4,585, 95% CI: 3,002-7,003,  $p < 0,001$ . Compared with the other risk factors for Diabetes (Obesity, TGL, HDL-c) it turned out that the most powerful risk factor for development of diabetes among Bulgarian population is AH (5).

The stronger association between Hyperglycemia and Obesity than between Hyperglycemia and AH is striking. It may be a reflection of the far higher incidence of Obesity before and during pregnancy (about 30% of women) and the much less common AH in young women (4% before pregnancy and 2,4% during pregnancy).

**In conclusion**, all these data show that it is mandatory to conduct verbal screening of pregnant women to identify risk factors for Diabetes and to be

promptly referred for conducting oGTT (11). These risk factors are:

1. Overweight or Obesity before pregnancy – BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>
2. First degree relatives with Diabetes
3. Age over 30 years
4. Arterial hypertension  $\geq 140/90$  mmHg or included treatment
5. HDL-ch  $< 0,9$  mmol/L or TGL  $> 2,8$  mmol/L

6. Women with Gestational diabetes during previous pregnancies or the birth of a large fetus
7. HbA<sub>1c</sub>  $\geq 5,7\%$  or IGT resp. IFG in previous studies
8. Women with polycystic ovaries
9. Reproductive problems in previous pregnancy
10. Multiple pregnancy
11. History of cardiovascular disease

## References

1. **International Association for the Study of Obesity:** Global Obesity Prevalence in Adults. 2006 [http://www.iaso.org]. *International Association for the Study of Obesity*.
2. **Berghöfer A, Pischon T, Reinhold T, Apovian CM, Sharma AM, Willich SN.** Obesity prevalence from a European perspective: a systematic review. *BMC Public Health* 2008; 8: 200.
3. **Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM.** Prevalence of Obesity Among Adults: United States, 2011–2012. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES Centers for Disease Control and Prevention. *National Center for Health Statistics, 2013*.
4. **Borissova A-M, Shinkov A, Vlahov J, et al.** Epidemiology of Endocrine disorders in Bulgaria 2006-2012. *PARADIGMA Ltd. 2016* ISBN 978-954-326-291-5.
5. **Borissova A-M, Shinkov A, Kovatcheva R, Vlahov J, Dakovska L, Todorov T.** Changes in the Prevalence of Diabetes Mellitus in Bulgaria, 2006–2012. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes* 2015; 8: 41-45.
6. **World Medical Association.** „Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects“. *JAMA* 2013, 310 (20): 2191–2194.doi: 10.1001/jama.2013.28105.
7. **International Diabetes Federation** *Diabetes Atlas, 2021*, 10th edition.
8. **World Health Organization.** *Classification of Diabetes mellitus 2019*. ISBN 978-92-4-151570-2.
9. **Hod M, Kapur A, Sacks DA, Hadar E, Agarwal M, Di Renzo GC, et al.** The International Federation of Gynecology and Obstetrics. Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care. *Int J Gynaecol Obstet* 2015; 131:S173–S211.
10. **NICE.** Diabetes in Pregnancy: management from preconception to the postnatal period, 2015.
11. **B. Trifonova, A-M. Borissova, L. Dakovska, E. Mihailova, M. Vukov.** Obesity before and during pregnancy – a powerful risk factor for Hyperglycemia in pregnant Bulgarian women. *National symposium „Endocrine problems of pregnancy“, 6-8 October 2022, Plovdiv (In Bulgarian)* [Трифонова Б, А-М. Борисова, Л. Даковска, Е. Михайлова, М. Вуков. Затлъстяване преди и по време на бременност – мощен рисков фактор за хипергликемия при бременни българки. *Национален симпозиум „Ендокринни проблеми на бременността“, 6-8 октомври 2022, Пловдив*].

## Спонтанно излекувана акромегалия с разгърнат панхипопитуитаризъм – клиничен случай

Шишков, Сави Р., Димитрова, Рагина С., Хаджиева, Елица Г., Янева, Жанета А., Иванова, Ива В., Сигерова, Мира В., Христов, Кирил Х.

Клиника по Ендокринология и болести на обмяната  
УМБАЛ „Света Марина“, Медицински Университет, Варна

### Адрес за кореспонденция:

Проф. д-р Кирил Христов Христов, гм,  
Клиника по Ендокринология,  
УМБАЛ „Св. Марина“, Варна  
Бул. „Хр. Смирненски“ 1, 9010 Варна  
e-mail: k.hristozov@abv.bg

Постъпване: 06.12. 2022 г.

Приемане: 06.12. 2022 г.

### Резюме

Акромегалията е заболяване, причинено от хронична свръхпродукция на растежен хормон. Над 95% от случаите се дължат на хипофизарен аденом. Целите при лечението на заболяването са отстраняване на туморната маса или контрол върху растежа на тумора с възстановяване на хормоналните параметри до нива, които намаляват риска от повишена смъртност в сравнение с общата популация. Метод на първи избор при лечението е трансфеноидалната аденомектомия. Лъчелечението се прилага при иноперабилни и високорискови болни. За нормализиране на хормоналните параметри влиза в съображение и медикаментозно лечение. В редки случаи обаче е възможно спонтанно излекуване на акромегалията. То може да се наблюдава вследствие на хипофизарна апоплексия (ХА), която протича с варираща клинична симптоматика.

Представеният клиничен случай е на пациент с белези за акромегалия при клинични и лабораторни данни за хипопитуитаризъм. Магнитно-резонансната томография (МРТ) разкрива „празно турско седло“. От медицинската документация става ясно, че пациентът е с реализиран исхемичен мозъчен инсулт. Освен това е лекуван за туберкулозен менингит. Предвид миналите заболявания допускаме, че спонтанното излекуване на соматотропинома би могло да се дължи на асимптоматична апоплексия на хипофизарен аденом, но не изключваме и туберкулозата в етиопатогенезата.

Независимо от точния механизъм по който се е стигнало до пълна загуба на хипофизарна тъкан, съчетанието от „празно турско седло“ и клинични белези на акромегалия е необичайно. От друга страна, в терапевтичен план остава отворен въпросът дали пациентите с дефицит на растежен хормон след излекувана акромегалия могат да имат ползи от заместването му.

**Ключови думи:** акромегалия, хипопитуитаризъм, празно турско седло

## Въведение

Хипопитуитаризмът е добре известен синдром. Тежестта му зависи от степента на тъканна увреда. Началото може да е остро или латентно. Най-често се развива вследствие на доброкачествен аденом или радиотерапия (1). В по-редки случаи причина може да е апоплексия в неизвестен до тогава селарен тумор. По литературни данни хипофизарният инфаркт е най-чест във функционално неактивни аденоми, въпреки че са описани случаи и в хормон-продуциращи лезии (2). Клиничната изява на апоплексията би могла да варира от асимптоматична до такава с драматично влошаване в състоянието.

С настоящия клиничен случай представяме пациент с видими белези на акромегалия при установен панхипопитуитаризъм и косвени данни за асимптоматично протекла хипофизарна апоплексия. Допълнително следва да се обсъдят обаче и други предполагаеми механизми за самоизлекувалата се акромегалия.

## Клиничен случай

Представяме случай на мъж, който на 45-годишна възраст (през 2013 г.) постъпва за първи път в ендокринологична клиника. Пациентът е с оплаквания от нарастване на ходилата, констипация и обща умора. Признаците и симптомите са с голяма давност, като не може да бъде определено точното им начало. По повод съпътстващ захарен диабет тип 2 с давност 11 години, пациентът приема 2 mg Глимепирид. На този фон съобщава допълнително за чести епизоди на потвърдени хипогликемии. По данни на медицинската документация 1 година преди хоспитализацията е реализиран исхемичен инсулт, а 2 години по-рано пациентът е бил диагностициран и лекуван за туберкулозен менингит.

От анализирания соматичен статус прави впечатление лицевият израз, който разкрива клинични белези за акромегалия. Супраорбиталните дъги са добре подчертани, носът и устните са удебелени, горната и долната челюст са уголемени, като е налице и прогнатия. При представяне на стар снимков материал се отчита, че акромегалоидните черти са с голяма давност (Фиг. 1). В допълнение на това се забелязва разрежданена зъбите и уголемяване на езика с отпечатване на зъбите по ръбовете му. Дланите и ходилата са широки.

Проведените хормонални изследвания разкриват данни за панхипопитуитаризъм с дефицити по всички аденохипофизарни оси (Табл. 1).

Пълното отпадане на функцията на предната хипофиза е подчертано и от ниските нива на пролактина. Липсват категорични данни за безвкусен диабет на фона на разгърнат некомпенсиран панхипопитуитаризъм. След проведените тест на Зимницки все пак се отчита относително тегло на урината до 1010 при диуреза под 2000 ml за генезиса.

От направената МРТ на хипофиза се вижда, че селарната ямка е с неправилна форма и граници. Хипофизата е с редуцирани размери, неправилна форма и конфигурация. Вляво жлезата проминира леко инфраселарно и параселарно. Сигналният интензитет определя находката като течено-еквивалентна структура. След венозно контрастиране липсва сигнално усилване, характерно за витален паренхим, с изключение на леко усилване по периферията на жлезата. Инфундибулумът е дислоциран надясно (Фиг. 2).

Започнато е заместително лечение с преднизон в доза 7,5 mg сутрин и 2,5mg следобед. Впоследствие е добавен левотироксин в начална доза 25 µg сутрин на гладно. Препоръчано е и включване на тестостеронов препарат. Антидиабетната терапия е ревизирана, като е назначено лечение с гликлазид 30 mg и метформин 2x1000 mg.

При повторна среща с пациента след шест години (през 2019 г.) не се отчита еволюция в описаните клинични белези (Фиг. 1). Не е отчетена и съществена динамика в хормоналните показатели на фона на неоптимизирано заместително лечение за хипопитуитаризма (Табл. 1). Дозата на преднизона е намалена на 5 mg сутрин и 2,5mg следобед. Левотироксинът не е титриран допълнително, като е продължен прием в доза 25 µg сутрин. Заместително лечение за вторичния хипогонадизъм не е стартирано. На фона на продължаваща терапия с гликлазид 30 mg и метформин 2x1000 mg е установен добър контрол на захарния диабет ( $HbA_{1c}=7,1\%$ ) при липса на хипогликемии.

Препоръчаната оптимизация в терапията включва повишаване на дозата на левотироксина до достигане на таргетни нива на  $FT_4$  в средата на референтната норма и добавяне на депотестостерон под формата на мускулна инжекция.

## Обсъждане

В представения случай прави впечатление несъответствието между акромегалоидните черти и супресията на оста соматотропен хормон – IGF-1. В момента на диагностичното уточняване липсват клинични данни за активност на акромегалията, като водещи са симптомите на аденохипофизните хормонални дефицити.



Фигура 1.

Еволюция на лицевите промени при пациента – 1985 г. (А); 1997 г. (Б); 2002 г. (В); 2013 г. (Г); 2019 г. (Д) и (Е).

Тези факти са в полза на тезата, че акромегалията е била налице дълго време (видимо от промените в лицевия череп) преди формирането на вторично „празно турско седло“ и разгръщането на хипопитуитаризъм.

Допускаме, че настъпилите отклонения се дължат на хипофизарна апоплексия (ХА) в изходно съществуващ соматотропином. В литературата рядко са описвани случаи на самоизлекуване на акромегалия при настъпване на ХА (3-8), като не във всички случаи е идентифициран преципитиращият фактор. За разлика от нормалната хипофиза аденомите имат намалено микровакуларно кръвообращение (2). Тази дисоциация между намален кръвоток и повишена продукция от тумора прави инфаркта по-вероятен. Друг предразполагащ фактор за ХА е чувствителността на тумора към хипогликемии. Това се е доказало поради повишената честота на кръвоизливи при провеждане на функционални изследвания с инсулинова хипогликемия. Допълнително рискове за хеморагия са налице и при функционални тестове с тиреотропин-рилизинг хормон (TRH) или гонадотропин-рилизинг хормон (GnRH).

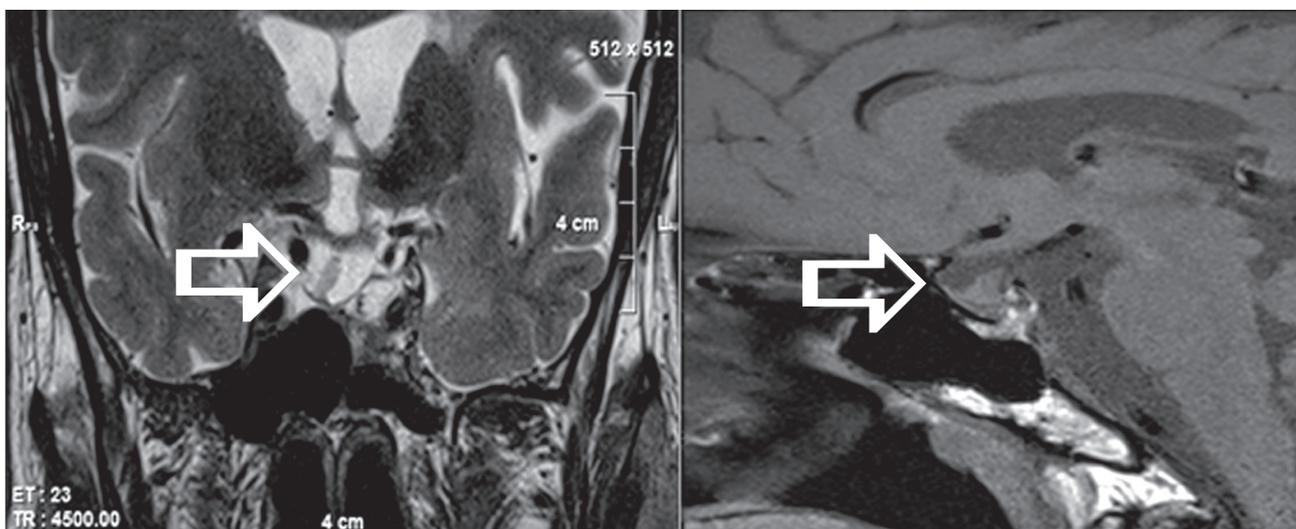
Класическите симптоми на ХА настъпват при бързото нарастване на лезията и повишаването на вътреселарното налягане. Те включват главоболие с рязко начало и нарушения в зрението с последващо разгръщане на хормонални дефицити. Тези симптоми могат да варират в значителна степен в зависимост от степента на кръвенето и отока. В някои случаи симптомите се развиват в хода на няколко дни или липсват напълно. В настоящия случай подозираме такъв олигосимптоматичен кръвоизлив

**Таблица 1.** Хормонални показатели през 2013 г. и 2019 г.

	2013 г.	2019 г.	Референтни стойности
Растежен хормон	<0,05	<0,05	0,05-0,8 ng/ml
IGF-1	<25	84	101-267 ng/ml
Серумен кортизол 8:00 ч.	<5	<13	118-618 nmol/l
Серумен кортизол 22:00 ч.	<5	<13	50-150 nmol/l
Уринен кортизол	3	3	55-206 mkg/24h
FT3	<1,5	n/a	3,1-6,8 pmol/l
FT4	<3,8	6,9	10,3-24 pmol/l
TSH	1,25	n/a	0,4-4 µIU/ml
Пролактин	<10	<10	53-360 µIU /ml
Тестостерон	<0,69	<0,69	7,4-25 nmol/l

IGF-1 – инсулиноподобен растежен фактор-1, TSH – тиреотропен хормон, FT3 – свободна фракция на трийодтиронин, FT4 – свободна фракция на тироксин

**Фигура 2.** Магнитно-резонансна томография на хипофиза



в соматотропином с последващ панхипопитуитаризъм.

При евентуална супраселарна пропация на лезията със засягане на инфундибулума и последващо прекъсване на допаминергичната инхибиция от хипоталамуса е възможно да се установи и хиперпролактинемия. В нашия случай, обаче, нивата на пролактина са недоволно ниски и предполагат пълна деструкция на лактоτροφите. Първоначалните оплаквания от рецидивирани хипогликемии са свързани с приема на сулфонилуреен препарат при разгърнат

хипопитуитаризъм. Рецидивиралите хипогликемии също биха могли да са причина за ХА, но тази теза не може да бъде доказана в конкретния случай.

Анамнезата за исхемичен инсулт в басейна на лява средномозъчна артерия също е от значение. Наличието на макроаеном само по себе си може да е предразполагащ фактор за развитието на мозъчна исхемия (9,10). Подлежащите патофизиологични механизми са механична обструкция и вазоспазъм на церебралните артерии (11). Рязкото нарастване на обема на ту-

мора (при ХА) би могло да преципитира споменатите фактори.

Като възможна причина за спонтанното излекуване на акромегалията и оформянето на „празно турско седло“ при представения случай се обсъди и евентуален туберкулозен хипофизит. Селарната туберкулоза е рядка форма на инфекциозното заболяване, представляваща по-малко от 1% от случаите на туберкулоза на ниво централна нервна система (12). В нашия случай туберкулозният менингит е установен и съответно лекуван 2 години преди първото посещение в клиниката. По тази причина може да се предположи, че специфичното възпаление би могло да е засегнало селарната зона и да е довело до хипопитуитаризъм. Подобни случаи са описани в литературата (13). Някои изследователи уточняват, че магнитно-резонансни критерии като задебеляване на инфундибулума и супраселарни калцификати биха могли да се наблюдават при хипофизарна туберкулоза (14, 15).

И двата посочени белега не са налични при нашия пациент. Тъй като в момента на първата ни среща с пациента не са визуализирани агеном или туберкулом, няма как да се докаже, дори и хистологично, една от двете хипотези за самоизлекуването на акромегалията и последващото развитие на хипопитуитаризъм.

#### **Заклучение**

Независимо от точния механизъм, по който се е стигнало до пълна загуба на хипофизарна тъкан, съчетанието от празно турско седло и клинични белези на акромегалия е необичайно. Терапевтичното предизвикателство пред клинициста, в случаи като този, остава компенсирателното на хипопитуитаризма. В това отношение остава отворен въпросът дали пациентите с дефицит на растежен хормон след излекувана акромегалия могат да имат достатъчно ползи от заместването му.

**www.endotext.org**

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

# Spontaneous Resolution of Acromegaly with Marked Hypopituitarism – a Case Report

Shishkov, Savi R., Dimitrova, Radina S., Hadzjieva, Elica G., Yaneva, Zhaneta A., Ivanova, Iva V., Siderova, Mira V., Hristozov, Kiril H.

Department of Endocrinology and Metabolic Diseases;  
University Hospital „St. Marina“, Medical University, Varna

## Адрес за кореспонденция:

Kiril Hristov Hristozov, MD, PhD  
University Hospital „St. Marina“, Varna  
9010 Varna, bul. Hr. Smirnenski 1  
e-mail: k.hristozov@abv.b

Submitted: 06. 12. 2022

Accepted: 06. 12. 2022

## Abstract

Acromegaly is a disease caused by a chronic overproduction of growth hormone. In 95% of cases it is a result of pituitary adenoma. The aims of treatment are to remove the tumor mass or to achieve control over the tumor growth with somatotropin levels that will reduce the mortality risk to that of the general population. The first method of choice is transsphenoidal adenomectomy. Radiotherapy is preferred in inoperable or high risk patients. In order to achieve control over the disease medical therapy also comes into consideration. In rare instances, with varying clinical symptoms, a spontaneous cure following pituitary apoplexy (PA) is possible.

We present a case of a patient with features of acromegaly and clinical and laboratory evidence of hypopituitarism. Magnetic resonance imaging demonstrates an empty sella turcica. The patient has history of an ischemic stroke and he was also treated for tuberculosis meningitis. In light of the past medical history we assume that a spontaneous cure had occurred as a consequence of asymptomatic apoplexy. Despite that we do not exclude tuberculosis as part of the etiopathogenesis.

Regardless of the exact mechanism by which the complete absence of pituitary structures developed in this patient, the coexistence of empty sella syndrome with clinical features of acromegaly is an unusual finding. On the other hand, concerning the replacement therapy there remains an open question whether growth hormone deficiency should be substituted after the cure of acromegaly.

**Key words:** acromegaly, hypopituitarism, empty sella

## Introduction

Hypopituitarism is a well-known clinical entity with specific symptoms depending on the degree of tissue damage. The onset can be acute or insidious, the most common acquired causes are benign adenoma or radiotherapy (1). Less often

apoplexy can occur in an adenoma unknown until that point. According to the literature pituitary infarction occurs most commonly in non-functioning pituitary adenomas, although hemorrhage in functionally active tumors has been observed as well (2). The clinical presentation in apoplexy may vary from dramatic deterioration to asymptomatic.

In the following case report we will present a patient with clinical features of acromegaly occurring simultaneously with panhypopituitarism and indirect data for past pituitary apoplexy. Additionally, other mechanisms explaining the spontaneous cure of the disease should be discussed.

### Case presentation

Here we present a case of a 45 years old male (in 2013) admitted in an Endocrine clinic for the first time. The patient has complaints of widening of the feet, constipation, and general fatigue. The symptoms are not of recent onset but the patient has difficulties in determining their exact duration. Due to the presence of diabetes mellitus type 2 he is on therapy with 2 mg glimepiride with frequent episodes of registered hypoglycemia. According to the medical documentation one year before the hospitalization he had an ischemic stroke, and tuberculosis meningitis three years previous to that.

Upon physical examination clinical features of acromegaly are obvious. Visible are frontal skull bossing, widening of the lips, increase in the size of the maxilla and the mandibula. Prognatism is also visible. When old photos of the patient are presented the acromegalic features are visible for more than 30 years (Fig. 1). Additionally, teeth separation and enlarged tongue with teeth impressions are evident, hands and feet are wide.

The hormonal investigation reveals panhypopituitarism with deficiencies on all anterior pituitary hormones (Table 1). The complete destruction of the anterior pituitary structures is obvious from the low prolactin level. In both hospitalizations there is no categorical data for diabetes insipidus on the background of uncompensated panhypopituitarism. After the Zimnitsky test was conducted there is relative urine gravity up to 1010 and diuresis less than 2000 ml for 24 hours.

Substitution therapy with prednisone was started at a dose of 7.5 mg in the morning and 2.5 mg in the afternoon. Subsequently levothyroxine was added at an initial dose of 25 µg in the morning on an empty stomach. Testosterone replacement therapy was also recommended. Antidiabetic therapy was revised and changed to gliclazide 30 mg and metformin 2x1000 mg.

During the second hospitalisation six years later (in 2019), again no evolution in the described

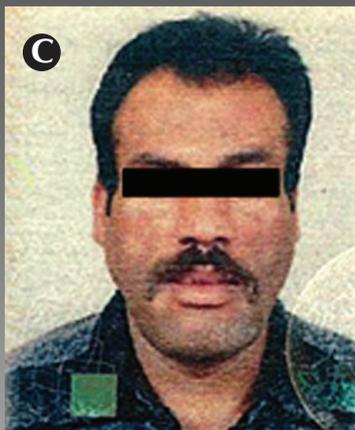
clinical features was reported (Fig. 1). No significant dynamics in hormonal parameters were also reported on the background of suboptimal replacement therapy for the hypopituitarism (Table 1). Prednisone dosage was reduced to 5mg in the morning and 2.5 mg in the afternoon. Levothyroxine was not titrated additionally, a dose of 25 µg was continued in the morning. Replacement treatment for the secondary hypogonadism was not started. Good control of diabetes mellitus (HbA<sub>1c</sub> 7.1%) in the absence of hypoglycemia was registered with gliclazide 30 mg and metformin 2x1000 mg.

Recommended optimization in therapy includes increasing the levothyroxine dose until target FT4 levels are in the mid-range of the reference normal and adding depot-testosterone as a muscle injection.

### Discussion:

In the presented case most striking is the inconsistency between the acromegalic features and the suppression of the growth hormone – IGF-1 axis. At the time of diagnosis there were no clinical signs of active acromegaly, the leading symptoms are those of hormonal deficiencies. These facts are in favor of the thesis that acromegaly had been present for a considerable amount of time (obvious from the facial changes over time) before the pituitary tissue was damaged and empty sella occurred.

We assume that the abnormalities described are due to pituitary apoplexy (PA) in an undying somatotropinoma. In the literature such cases of self-resolving acromegaly after apoplexy are rarely described (3-8). Not in every case has the cause been identified. Another possibility is pituitary apoplexy (PA). Unlike the normal pituitary gland adenomas have decreased microvascular blood supply (2). This discrepancy between reduced supply and the increased demand by the tumor makes an infarction much more likely. Another predisposing factor for PA is the sensitivity of pituitary tumors to hypoglycemia. This is evident by the increased likelihood of hemorrhage during insulin induced hypoglycemia. That has been proven by the higher incidence of pituitary hemorrhages during functional testing. Additional risks are present also when performing thyrotropin-releasing-hormone tests (TRH) or gonadotropin-releasing-hormone tests (GnRH).



**Figure 1.**

Evolution of the facial features of the patient.  
Picture (A) 1985; (B) 1997; (C) 2002; (D) 2013; (E) and (F) 2019.

The classical symptoms of a hemorrhage are sudden headache, visual disturbances, ocular palsy and subsequently hormonal deficiencies. These symptoms may vary greatly depending on the extent of the bleeding and the edema. In some cases, the symptoms develop in the course of a few days, others may be completely asymptomatic. In the present case we may suspect a past oligosymptomatic hemorrhage in a somatotropinoma with subsequent development of panhypopituitarism.

In the event of a suprasellar propagation of the lesion with involvement of the infundibulum and subsequent interruption of dopaminergic inhibition by the hypothalamus, hyperprolactinemia is likely. In our case, however, the prolactin levels were undetectably low and suggest complete destruction of the lactotrophs. Initial complaints of recurrent hypoglycaemia were associated with sulphonylurea administration in the setting of marked hypopituitarism. These recurrent hypoglycemic episodes could also be a cause for PA, but this thesis cannot be proven in our case.

The past history of a stroke involving the left middle cerebral artery is also relevant. The presence of a macroadenoma itself can be a predisposing factor for the development of a cerebral ischemia (9,10). The pathophysiologic mechanisms suspected are mechanical obstruction and vasospasm of the cerebral arteries (11). The rapid increase in tumor size (in PA) can precipitate the factors mentioned.

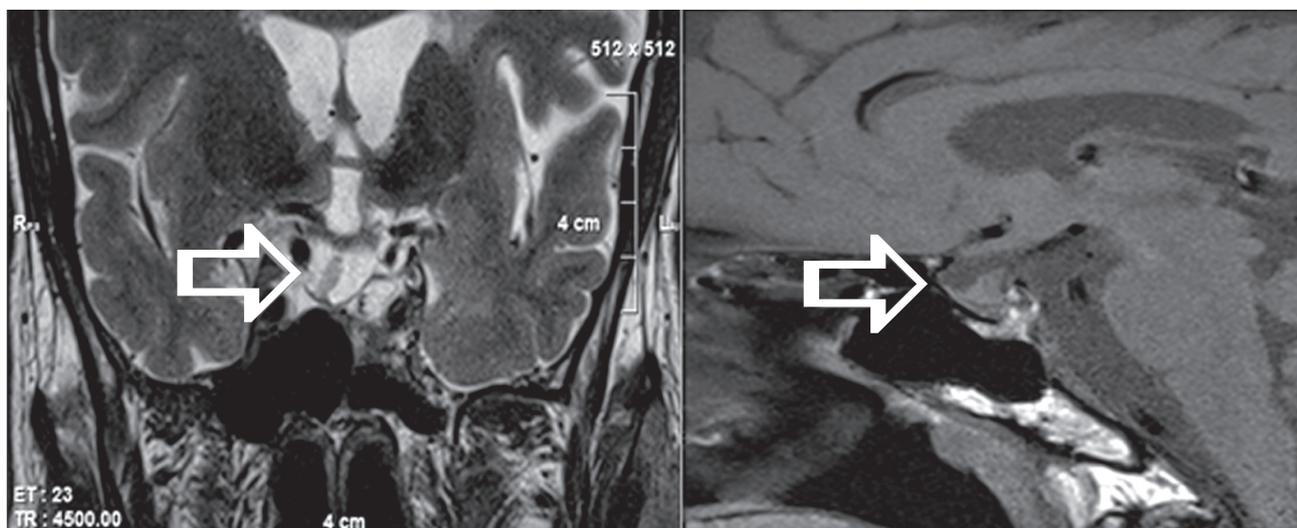
As a possible cause for the spontaneous resolution of acromegaly and the formation of an

**Table 1.** Hormonal parameters in 2013 and 2019

	2013	2019	Reference values and units
<b>GH</b>	<0,05	<0,05	0,05-0,8 ng/ml
<b>IGF-1</b>	<25	84	101-267 ng/ml
<b>CORTISOL 8:00</b>	<5	<13	118-618 nmol/l
<b>CORTISOL 22:00</b>	<5	<13	50-150 nmol/l
<b>FUC</b>	3	3	55-206 mkg/24h
<b>FT3</b>	<1,5	n/a	3,1-6,8 pmol/l
<b>FT4</b>	<3,8	6,9	10,3-24 pmol/l
<b>TSH</b>	1,25	n/a	0,4-4 $\mu$ IU/ml
<b>PROLACTINE</b>	<10	<10	53-360 $\mu$ IU /ml
<b>TESTOSTERONE</b>	<0,69	<0,69	7,4-25 nmol/l

IGF-1 – insulin-like growth factor 1, TSH – Thyrotropin-releasing hormone, FT<sub>3</sub> – free triiodothyronine, FT<sub>4</sub> – free thyroxine.

**Figure 2.** Magnetic resonance imaging of the pituitary gland



„empty sella“ in the presented case, tuberculous hypophysitis is also discussed. Sellar tuberculosis is a rare form of the disease accounting for less than 1% of all central-neurosystem forms (12). In our patient tuberculous meningitis occurred and was treated 2 years before his initial presentation in the endocrine clinic. Therefore, it can be assumed that specific sellar inflammation could be the reason for hypopituitarism. Similar cases are described in the literature (13).

Other investigators suggest that MRI findings like thickening of the stalk or suprasellar calcifications may be observed in pituitary TBC (14,15). Both of these markers are not visualized on the scans in our case. Since no adenoma or tuberculoma has been visualized there is no way to prove, even histologically, either of the two hypotheses for the self-resolution of acromegaly and the subsequent development of hypopituitarism.

## Conclusion

Regardless of the exact mechanism by which the complete absence of pituitary structures developed in this patient, the coexistence of empty sella syndrome with clinical features of acromegaly is an unusual finding. The therapeutic

challenge for the clinician, in cases such as this, remains compensating for hypopituitarism. In that regard it remains an open question whether growth hormone deficiency should be substituted after the cure of acromegaly.

## References

1. **Chung TT, Monson JP.** Hypopituitarism. [Updated 2022 Nov 27]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. *Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000*. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK278989/>
2. **Briet C, Salenave S, Bonneville JF, Laws ER, Chanson P.** Pituitary Apoplexy. *Endocr Rev* 2015; 36(6): 622-645.
3. **Alam S, Kubihal S, Goyal A, Jyotsna VP.** Spontaneous Remission of Acromegaly After Pituitary Apoplexy in a Middle-Aged Male. *Ochsner J* 2021 Summer; 21(2): 194-199.
4. **Fraser LA, Lee D, Cooper P, Van Uum S.** Remission of acromegaly after pituitary apoplexy: case report and review of literature. *Endocr Pract* 2009; 15(7): 725-731.
5. **Wang XL, Dou JT, Lü ZH, Zhong WW, Ba JM, Jin D, et al.** Spontaneous remission of acromegaly or gigantism due to subclinical apoplexy of pituitary growth hormone adenoma. *Chin Med J (Engl)* 2011; 124(22): 3820-3823.
6. **Gandhi R, Thomas C.** Cyclophosphamide pulse therapy in frequently relapsing nephrotic syndrome. *Nephron* 1990; 55(4): 444.
7. **Imaki T, Yamada S, Harada S, Tsuchiya M, Sano T, Demura H.** Amelioration of acromegaly after pituitary infarction due to gastrointestinal hemorrhage from gastric ulcer. *Endocr J* 1999; 46(1): 147-151.
8. **Wichers M, Kristof RA, Springer W, Schramm J, Klingmüller D.** Pituitary apoplexy with spontaneous cure of acromegaly and its possible relation to Gd-DTPA-administration. *Acta Neurochir (Wien)* 1997; 139(10): 992-994.
9. **Ahmed SK, Semple PL.** Cerebral ischaemia in pituitary apoplexy. *Acta Neurochir (Wien)* 2008; 150(11): 1193-1196; discussion 1196.
10. **Pasha SA, Ranganthan LN, Setty VK, Reddy R, Ponnuru DA.** Acute Ischaemic Stroke as a Manifestation of Pituitary Apoplexy in a Young Lady. *J Clin Diagn Res* 2017; 11(5): OD03-OD05.
11. **Yang SH, Lee KS, Lee KY, Lee SW, Hong YK.** Pituitary apoplexy producing internal carotid artery compression: a case report. *J Korean Med Sci* 2008; 23(6): 1113-1117.
12. **Sunil K, Menon R, Goel N, Sanghvi D, Bandgar T, Joshi SR, et al.** Pituitary tuberculosis. *J Assoc Physicians India* 2007; 55: 453-456.
13. **Bhadada S, Bhansali A, Nahar U, Reddy-KS S, Pathak A, Dutta P, Khandelwal N.** An unusual association of acromegaly and pituitary tuberculosis. *Pituitary* 2004; 7(2): 103-106.
14. **Ben Abid F, Abukhattab M, Karim H, Agab M, Al-Bozom I, Ibrahim WH.** Primary Pituitary Tuberculosis Revisited. *Am J Case Rep* 2017; 18: 391-394.
15. **Bonifacio-Delgadillo D, Aburto-Murrieta Y, Salinas-Lara C, Sotelo J, Montes-Mojarro I, Garcia-Marquez A.** Clinical presentation and magnetic resonance findings in sellar tuberculomas. *Case Rep Med* 2014; 2014: 961913.

## Клиничен случай на феохромоцитом, представящ се с декомпенсиран захарен диабет и кризисна хипертония

Маркова, Мина М.<sup>1</sup>, Еленкова, Атанаска П.<sup>2,3</sup>, Захариева, Сабина З.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Медицински университет, София;

<sup>2</sup> УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“, Катедра по Ендокринология, Медицински университет, София;

<sup>3</sup> Експертен център по редки ендокринни болести, София.

### Address for correspondence:

Доц. Атанаска Еленкова,  
УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“,  
ул. „Зграбе“ No2 София 1431  
e-mail: atanaskae@gmail.com

Постъпване: 15. 12. 2022г.

Приемане: 16. 12. 2022г.

### Резюме

**Въведение:** Феохромоцитомът е рядък невроендокринен тумор, който произхожда от надбъбречната медула, по-рядко от екстраадренални хромафинни клетки (параганглиом). В около 90% от случаите туморът произвежда абнормни количества катехоламини. Феохромоцитомът обикновено е доброкачествен, но в редки случаи може да бъде злокачествен. Типичните клинични прояви са резултат на хемодинамичните и метаболитните ефекти на катехоламините и обичайно включват пароксизмална хипертония с класическата триада (главоболие, ексцесивно изпотяване, сърцебиене), възлехигратни нарушения и др. Повишените нива на катехоламините метаболити (метанефрин и норметанефрин), изследвани в плазма или в 24-часова урина, потвърждават диагнозата. Хирургичното отстраняване на тумора е единственото радикално лечение. Проследяването на пациентите постоперативно трябва да продължи доживотно и да се осъществява от мултидисциплинарен екип в специализиран експертен център.

**Клиничен случай:** Представя се 36-годишна пациентка, насочена към клиниката по повод на декомпенсиран захарен диабет. Подробната анамнеза установи кризисно протичаща хипертония и класическата триада за феохромоцитом. При насочените изследвания диагнозата беше потвърдена от високите нива на уринните метанефрини и от абдоминалната компютърна томография, показваща тумор в областта на дясната надбъбречна жлеза с характеристики, типични за феохромоцитом. Оперативното отстраняване на феохромоцитомата и нормализирането на нивата на катехоламините доведе до нормализиране на кръвното налягане и обратно развитие на захарния диабет.

**Заклучение:** Феохромоцитомът е трудна диагноза в ендокринологичната практика, тъй като може да имитира много други заболявания. Ранното откриване и хирургичното отстраняване на тумора са от изключително значение за избягване на усложненията, предизвикани от повишените серумни нива на катехоламините.

**Ключови думи:** феохромоцитом, метанефрин, норметанефрин, захарен диабет

## Увод

Феохромоцитомът е невроендокринен тумор, произхождащ от надбъбречната медула или по-рядко от екстраадrenalни хромоафинни клетки (параганглиом). Появата на тези тумори може да бъде спорадична или в резултат на генетично унаследен синдром (болест на von Hippel-Lindau, множествена ендокринна неоплазия тип 2, неврофиброматоза тип 1 и др.). Клиничните прояви са резултат от хемодинамичните и метаболитните ефекти на катехоламините. Хипертонията по-често е пароксизмална, но се среща и трайно повишено кръвно налягане със или без хипертонични кризи. Характерна е класическата триада (главоболие, ексцесивно изпотяване, сърцебиене), побледняване, възлехидратни нарушения и др.

Ранното откриване на феохромоцитомата предотвратява изявата на фатални сърдечно-съдови усложнения. Изследването на уринни или плазмени метанефрини е златен стандарт за поставяне на диагнозата. Хирургичното отстраняване на тумора е единственият метод за лечение, освен ако няма контраиндикации. Предоперативната подготовка включва ефективна алфа-адренергична блокада, за да се избегнат летални сърдечно-съдови усложнения по време на операцията. Проследяването на тези пациенти трябва да се извършва от мултидисциплинарен екип в центрове за редки ендокринни заболявания до края на живота им.

## Клиничен случай

Представя се 36-годишна жена, насочена към Първа клиника на УСБАЛЕ „Акад. Ив. Пенчев“ по повод на декомпенсиран захарен диабет, след инфекция с COVID-19, на фона на перорална антидиабетна терапия с комбиниран препарат вилдаглиптин/метформин HCl 50/1000 mg два пъти дневно. Анамнезата разкри пароксизмална хипертония с покачване на артериалното налягане до 230/130 mm Hg. При насочено разпитване се установи, че хипертоничните кризи се съпътстват от главоболие, ексцесивно изпотяване и палпитации – типичната клинична триада за феохромоцитом. Антихипертензивната терапия при постъпването включваше амлодипин 5 mg два пъти дневно и рилменидин 1 mg/дневно. При 24-часовото Холтер мониториране на кръвното налягане

не се потвърди пароксизмалният характер на хипертонията, с по-високи стойности на кръвното налягане през нощния период („reverse dipper“ – профил) вместо очаквания физиологичен нощен спад (Фигура 1).

Нивото на С-пептида беше нормално и имунологичните маркери за захарен диабет тип 1 (anti-GAD65-Ab, anti-IA2-Ab, anti-ZnT8-Ab) бяха отрицателни. Изследването на уринните метанефрини в 24-часова урина установи екстремно високи нива на норметанефрин [NMN – 10251 mcg/24 h; норма: <600 mcg/24 h] при нормални нива на метанефрин [MN – 38 mcg/24 h; норма: <350 mcg/24h]. По-важните показатели на пациентката са представени на Таблица 1.

Абдоминалната компютърна томография установи туморна формация в областта на дясната надбъбречна жлеза с максимален размер 52 mm и със СТ-характеристики на феохромоцитом – хетерогенна структура, с наличие на интратуморни кръвоизливи, некрози и калцификати (Фиг. 2 и 3).

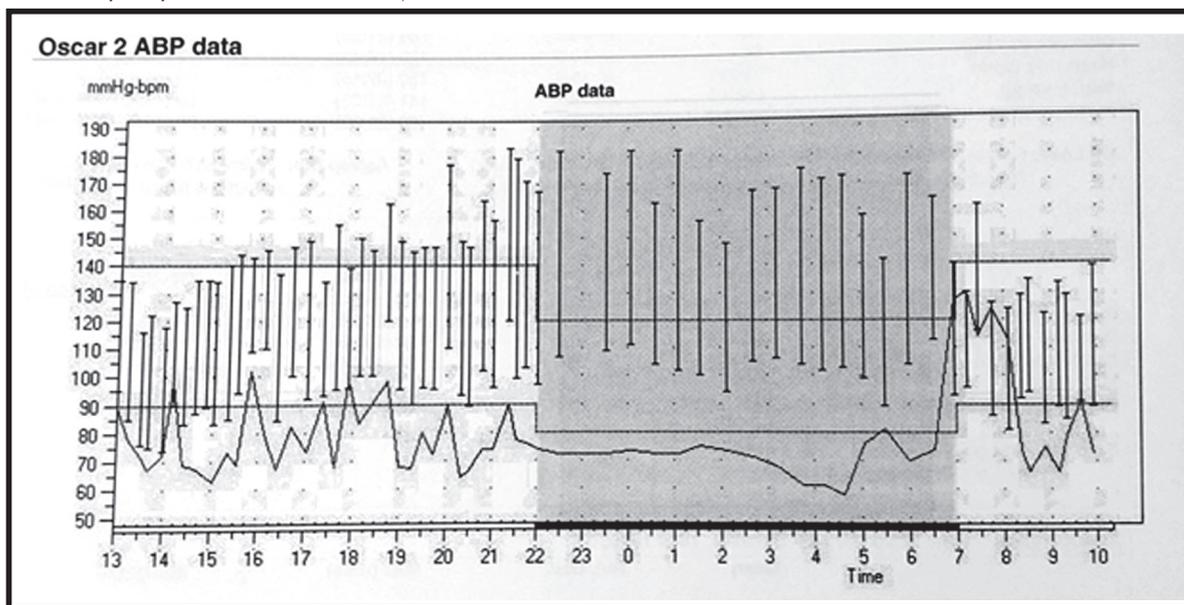
След постигане на адекватна предоперативна алфа-адренергична блокада на фона на Doxazosin 2 mg два пъти дневно, беше извършена лапароскопска десностранна адреналектомия. Следоперативно настъпи пълно нормализиране на артериалното налягане с възстановяване на физиологичния нощен спад (Фиг. 4), както и нормализиране на възлехидратния толеранс, обективизирано чрез оралния глюкозотолерансен тест: глюкоза на 0 мин. – 5,2 ммол/л; глюкоза на 120 мин. – 3,2 ммол/л.

## Дискусия

Представя се млада жена с типична клинична картина на феохромоцитом: кризисно протичаща хипертония с класическата триада от главоболие, сърцебиене, изпотяване. Интересното в случая е, че насочващата диагноза за постъпването в ендокринологична клиника е декомпенсиран захарен диабет, а не подозрение за феохромоцитом. Това потвърждава известния факт, че феохромоцитомът може да имитира много заболявания, както и че рядко се мисли за него. Не случайно феохромоцитомът е известен като „великия имитатор“ в ендокринологията. Артериалната хипертония е водещ синдром при 90% от пациентите с феохромоцитом и има комплексна генеза.

Индуцираната от катехоламините хронична хиперстимулация на  $\beta$ 1-адренергичните

**Фигура 1.** Денонощен профил на артериалното налягане (24ч-Холтер-мониторирание на артериалното налягане).



**Таблица 1.** По-важни показатели при диагностицирането и при постоперативното проследяване

	При диагностицирането	Първи постоперативен контрол (2-ри месец след операцията)	Втори постоперативен контрол (8-ми месец след операцията)
NMN [mcg/24h]	10 251	315	231
MN [mcg/24h]	38	30	129
HbA <sub>1c</sub> [%]	6,8 %	5,9 %	5,1 %
Сутрешна глюкоза на гладно [mmol/l]	7,1 mmol/ L	5,7 mmol/ L	4, 6 mmol/ L
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	20,9	20,9	24,4

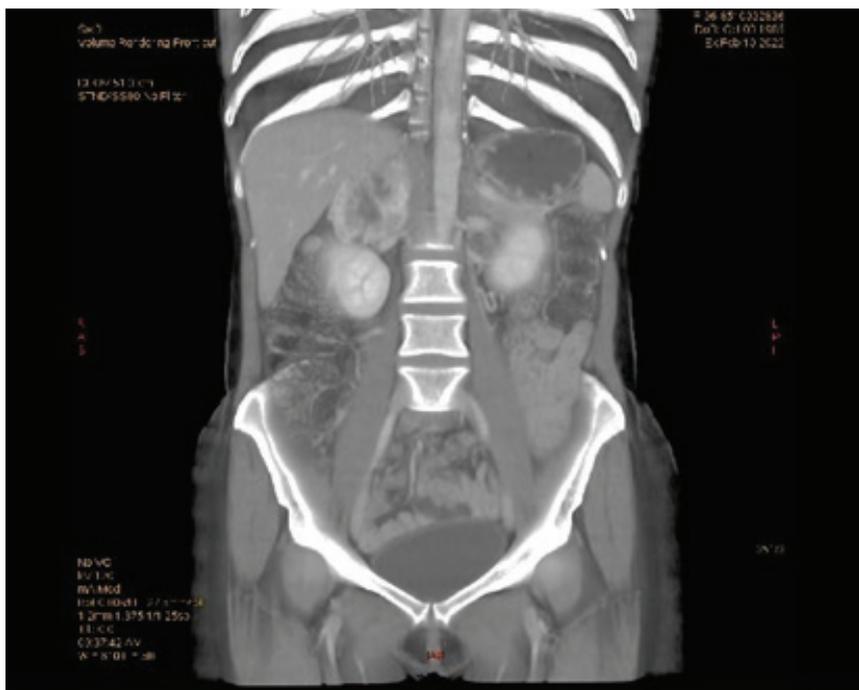
**Легенда:** NMN – норметанефрин [референтни граници: <600 mcg/24h];  
MN – метанефрин [референтни граници: <350 mcg/24h]

рецептори води до увеличаване на ударния обем, повишена миокардна възбудимост, тахикардия и ритъмни нарушения. Стимулирането на  $\alpha$ 1-адренергичните рецептори причинява вазоконстрикция и повишаване на съдовото съпротивление. Повишените катехоламини могат да доведат и до вторичен хипералдостеронизъм, поради хиперстимулация на юктагломеруларните  $\beta$ 1-рецептори, с резултат повишена секреция на ренин и стимулация на синтеза и

секрецията на алдостерон (1-3).

Въглекислотните нарушения са относително чести при пациентите с феохромоцитом и в някои случаи могат да бъдат първа изява на заболяването. В ретроспективно проучване върху 204 пациенти с феохромоцитом/параганглиом, диагностицирани и проследявани в нашия експертен център, установихме честота от 49,5%, като 30,4% от случаите бяха с изявен захарен диабет, а 19,1% в предиабетно състояние. Пациенти-

**Фигура 2.** Компютър-томографско изследване на надбъбречни жлези (коронарен срез).



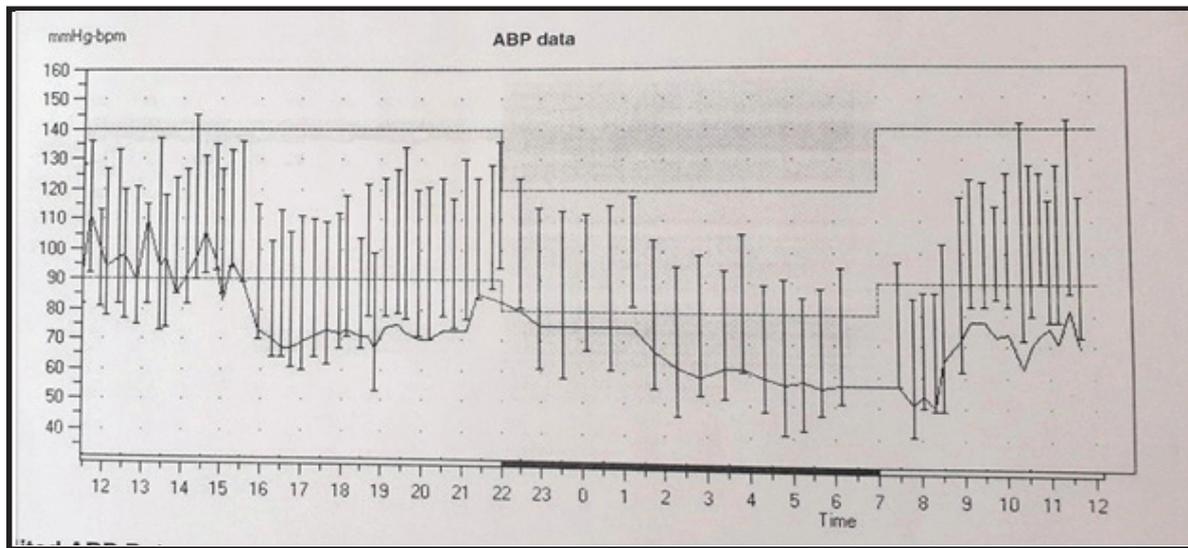
**Фигура 3.** Компютър-томографско изследване на надбъбречни жлези (трансверзален срез).



те с въгледехидратни нарушения бяха на значително по-висока възраст при поставяне на диагнозата и имаха по-високи стойности на уринните метанефрини в сравнение с тези с нормален глюкозен толеранс (4). Резултатите ни съответстват на друго голямо проучване, на La Vative и сътр., което установява изявен захарен диабет при около 36% от изследваните 191 болни с феохромоцитом (5).

Причините за симптоматичния захарен диабет при феохромоцитом са комплексни – намалена инсулинова секреция, стимулиране на освобождаването на глюкагон, повишена чернодробна глюконеогенеза и инсулинова резистентност (6,7). Катехоламините инхибират освобождаването на инсулин чрез стимулиране на  $\alpha 2$ -адренергичните рецептори в панкреаса. Повишени са чернодробната гликогенолиза и глюконеогенеза. Активираната липолиза води до освобождаване на по-голямо количество свободни мастни киселини в кръвта, което води до допълнително инхибиране на действието на инсулина и намалява периферното усвояване на глюкозата. В мускулните клетки повишената концентрация на свободни мастни киселини и по-специално на техните метаболити свързва и активира протеин киназа C, която чрез поредица от биохимични реакции ограничава активирането на глюкозен транспортер 4 (GLUT 4) и съответно глюкозното усвояване (6-12). Повишеният транспорт на свободни мастни киселини до черния дроб води до увеличена

**Фигура 4.** Постоперативно 24-часово Холтер-мониторинг на артериалното налягане – възстановен физиологичен нощен спад на артериалното налягане.



продукция на триглицериди и намалява количеството на HDL.

При представения клиничен случай оперативното отстраняване на феохромоцитомата и нормализирането на нивата на катехоламините доведе до обратно развитие на захарния диабет. По време на двете следоперативни проследявания нивата на уринните метанефрини, на гликирания хемоглобин и плазмената глюкоза бяха в нормални граници. Пълното възстановяване на въглехидратния толеранс беше обективизирано чрез оралния глюкозотолерантен тест – да се посочат стойностите в таблицата. В цитираното наше ретроспективно проучване въглехидратните нарушения претърпяват пълно обратно развитие в 60% от случаите. Установява се и корелация между нивата на норметанефрин и метанефрин и постоперативното нормализиране на въглехидратните нарушения. Пациентите с по-високи предоперативни стойности на уринните метанефрини възстановяват нормалния глюкозен толеранс в по-висока степен, за разлика от тези с по-ниски предоперативни нива (4).

При описаната пациентка кръвното налягане се нормализира след операцията и към момента не се налага прием на антихипертен-

зивни медикаменти. Възстанови се и нормалният циркадианен ритъм на артериалното налягане и физиологичният нощен спад (Фиг. 4). Важен фактор за това благоприятно развитие е малката давност на хипертонията в резултат на ранното диагностициране на основното заболяване и навременното отстраняване на феохромоцитомата.

### Заклучение

Феохромоцитомът е една от трудните диагнози в ендокринологичната практика, тъй като може да имитира много други заболявания (ендокринни и неендокринни), а понякога дори протича безсимптомно. Диагнозата феохромоцитом трябва да се подозира при всички пациенти с артериална хипертония, придружена от клиничната триада – главоболие, сърцебиене и ексцесивно изпотяване. Навременната диагноза и радикалното оперативно лечение гарантират в голям процент от случаите нормализиране на кръвното налягане и пълно обратно развитие на въглехидратните нарушения, свързани с феохромоцитомата. Проследяването на пациентите трябва да се извършва в специализирани центрове за редки ендокринни заболявания.

# A Clinical Case of Pheochromocytoma Presenting with Decompensated Diabetes Mellitus and Paroxysmal Hypertension.

Markova, Mina M.<sup>1</sup>, Elenkova, Atanaska P.<sup>2,3</sup>, Zacharieva, Sabina Z.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Medical University, Sofia;

<sup>2</sup>USHATE „Acad. Ivan Penchev“, Department of Endocrinology, Medical University, Sofia;

<sup>3</sup>Expert Centre for Rare Endocrine Diseases, Sofia.

---

## Адрес за кореспонденция:

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

Submitted: 15. 12. 2022

Accepted: 16. 12. 2022

## Abstract

**Introduction:** Pheochromocytoma is a rare neuroendocrine tumor that originates from the adrenal medulla, less commonly from extraadrenal chromaffin cells (paraganglioma). In about 90% of cases, the tumor produces abnormal amounts of catecholamines. Pheochromocytomas are usually benign, but in rare cases can be malignant. Typical clinical manifestations are the result of the haemodynamic and metabolic effects of catecholamines and usually include paroxysmal hypertension with the classic triad (headache, excessive sweating, palpitations), carbohydrate disorders, etc. Elevated levels of catecholamine metabolites (metanephrine and normetanephrine) tested in plasma or in 24-hour urine confirm the diagnosis. Surgical removal of the tumor is the only radical treatment. Follow-up of patients postoperatively should be lifelong and performed by a multidisciplinary team in a specialized center of expertise.

**Case report:** A 36-year-old female patient referred to the clinic for decompensated diabetes mellitus. Detailed history revealed paroxysmal hypertension and the classic triad of pheochromocytoma. The diagnosis was confirmed by high urinary metanephrine levels and an abdominal CT scan, showing a tumor in the right adrenal gland with features typical of pheochromocytoma. Surgical removal of the pheochromocytoma and normalization of catecholamine levels led to normalization of blood pressure and reversal of diabetes mellitus.

**Conclusion:** Pheochromocytoma is a difficult diagnosis in endocrinology practice as it can mimic many other diseases. Early detection and surgical removal of the tumor are crucial to avoid complications caused by elevated serum catecholamine levels.

---

**Key words:** pheochromocytoma, metanephrine, normetanephrine, diabetes mellitus

## Introduction

Pheochromocytoma is a neuroendocrine tumor originating from the adrenal medulla or less commonly from extraadrenal chromaffin cells (paraganglioma). The occurrence of these tumours

may be sporadic or the result of a genetically inherited syndrome (von Hippel-Lindau disease, multiple endocrine neoplasia type 2, neurofibromatosis type 1, etc.). Clinical manifestations result from the haemodynamic and metabolic effects of catecholamines. Hypertension is more often paro-

ysmal, but persistently elevated blood pressure with or without hypertensive crises also occurs. The classic triad (headache, excessive sweating, palpitations), pallor, carbohydrate disturbances, etc. are characteristic.

Early detection of pheochromocytoma prevents the appearance of severe and even fatal cardiovascular complications. Measurement of urinary or plasma fractionated metanephrines is the gold standard for biochemical diagnosis. Surgical removal of the tumor is the only method of treatment unless there are contraindications. Preoperative preparation includes effective alpha-adrenergic blockade to avoid lethal cardiovascular complications during surgery. Lifelong follow-up of these patients should be performed by a multidisciplinary team at expert centers for rare endocrine disease.

### **A clinical case**

A 36-year-old woman was referred to the First Clinic of USHATE „Acad. Ivan Penchev“ for decompensated diabetes mellitus, after infection with COVID-19. The patient was on combined oral antidiabetic therapy with vildagliptin/metformin HCl 50/1000 mg BID. The patient's detailed history revealed paroxysmal hypertension with a rise in blood pressure to 230/130 mm Hg. The hypertensive crises were accompanied by headache, excessive sweating and palpitations - the typical clinical triad for pheochromocytoma. Antihypertensive therapy on admission included amlodipine 5 mg BID and rilmenidine 1 mg/day. Twenty-four-hour-Holter blood pressure monitoring confirmed the paroxysmal nature of the hypertension, with higher blood pressure values during the nocturnal period („reverse dipping“-profile) instead of the expected physiological nocturnal fall (Figure 1).

The C-peptide levels were normal and immunological markers for type 1 diabetes mellitus (anti-GAD65-Ab, anti-IA2-Ab, anti-ZnT8-Ab) were negative. Examination of 24-h urinary metanephrines revealed extremely high levels of normetanephrine [NMN- 10251 mcg/24 h; normal range: <600 mcg/24 h], with normal metanephrine levels [MN- 38 mcg/24 h; normal range: <350 mcg/24 h]. The patient's most important parameters are presented in Table 1.

Abdominal computed tomography visualized a tumor in the right adrenal gland with a maximum size of 52 mm and with CT characteristics of a pheochromocytoma - a heterogeneous structure with intratumoral hemorrhages, necrosis and

calcifications (Figures 2 and 3).

After achieving adequate preoperative alpha-adrenergic blockade on Doxazosin 2 mg BID, a right-sided laparoscopic adrenalectomy was performed. Postoperatively, there was complete normalization of blood pressure with restoration of its physiological nocturnal dip (Figure 4), as well as normalization of carbohydrate tolerance, objectified by the oral glucose tolerance test: glucose at 0 min, 5,2 mmol/l; glucose at 120 min, 3,2 mmol/l.

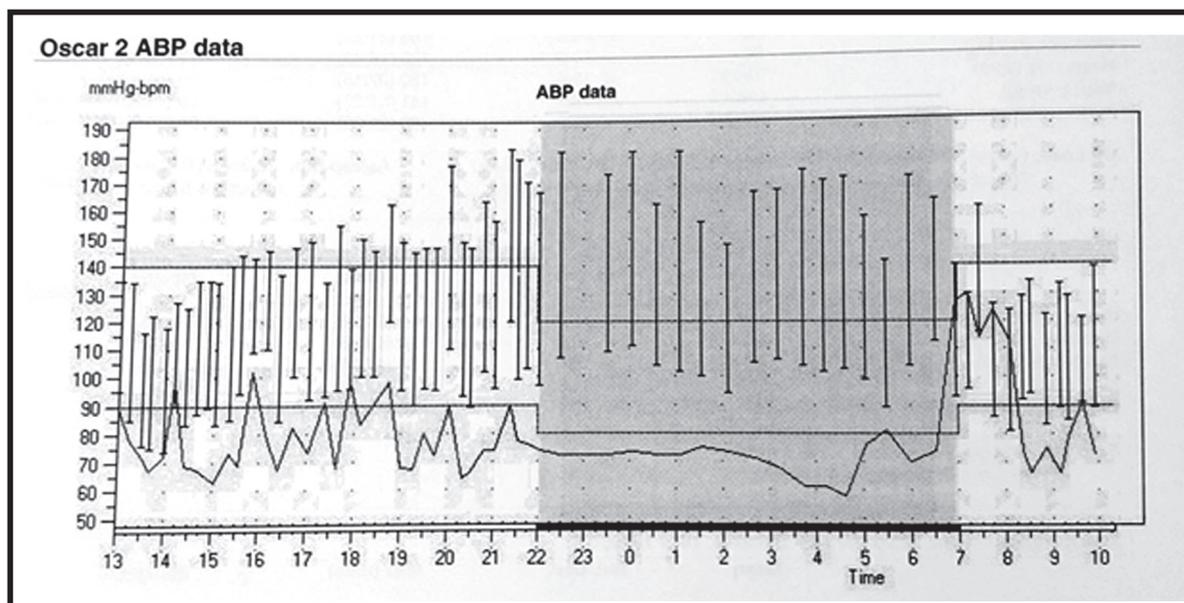
### **Discussion**

We present a young woman with a typical clinical presentation of pheochromocytoma: paroxysmal hypertension with the classic triad of headache, palpitations, excessive sweating. Interestingly, the referral diagnosis for admission to the department of endocrinology was decompensated diabetes mellitus and not the suspicion of pheochromocytoma. This confirms the known fact that pheochromocytoma can mimic many diseases, and that it is rarely thought of. That is why, pheochromocytoma is also known as the „great imitator“ in endocrinology.

Arterial hypertension is the leading syndrome in 90% of patients with pheochromocytoma and has a complex genesis. Catecholamine-induced chronic hyperstimulation of  $\beta$ 1-adrenergic receptors results in increased stroke volume, increased myocardial contractility, tachycardia and rhythm disturbances. Stimulation of  $\alpha$ 1-adrenergic receptors causes vasoconstriction and increase vascular resistance. Elevated catecholamines can also lead to secondary hyperaldosteronism due to hyperstimulation of juxtaglomerular  $\beta$ 1-receptors, resulting in increased renin secretion and stimulation of aldosterone synthesis and secretion (1-3).

Carbohydrate disorders are relatively common in patients with pheochromocytoma and in some cases may be the first manifestation of the disease. In a retrospective study of 204 patients with pheochromocytoma/paraganglioma diagnosed and followed up in our center of expertise, we found a prevalence of 49,5%, with 30,4% of cases having overt diabetes mellitus and 19,1% prediabetic states. Patients with carbohydrate disorders were significantly older at diagnosis and had higher urinary metanephrine values than those with normal glucose tolerance (4). Our results are consistent with another large study, by La Batide et al, which found marked diabetes mellitus in about 36% of 191 patients with pheochromocytoma studied (5).

**Figure 1.** Circadian blood pressure profile (24h Holter blood pressure monitoring).



**Table 1.** Most important indicators at diagnosis and during postoperative follow-up.

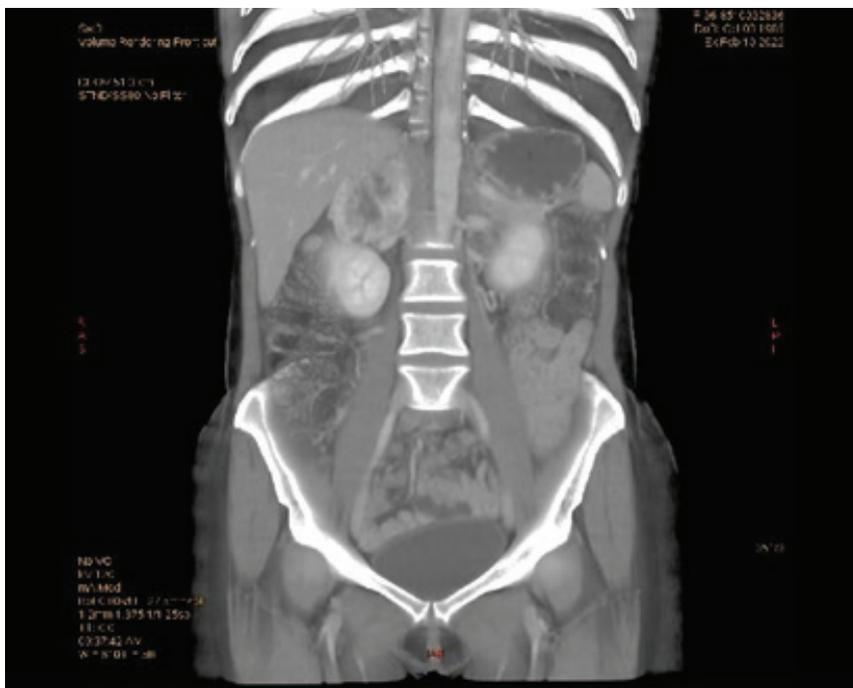
	At diagnosis	First postoperative control (2nd month after surgery)	Second postoperative control (8th month after surgery)
NMN [mcg/24h]	10 251	315	231
MN [mcg/24h]	38	30	129
HbA <sub>1c</sub> [%]	6,8 %	5,9 %	5,1 %
Fasting blood glucose [mmol/l]	7,1 mmol/ L	5,7 mmol/ L	4,6 mmol/ L
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	20,9	20,9	24,4

**Legend:** NMN – normetanephrine [reference range: <600 mcg/24h];  
MN – metanephrine [reference range: <350 mcg/24h]

The causes of symptomatic diabetes mellitus in pheochromocytoma are complex, including decreased insulin secretion, stimulation of glucagon release, increased hepatic gluconeogenesis and insulin resistance (6,7). Catecholamines inhibit insulin release by stimulating  $\alpha_2$ -adrenergic receptors in the pancreas. Hepatic glycogenolysis and gluconeogenesis are increased. Activated lipolysis leads to the release of a greater amount of free fatty acids into the blood, which further in-

hibits the action of insulin and reduces peripheral glucose uptake. In muscle cells, the increased concentration of free fatty acids and in particular their metabolites overactivates protein kinase C, which through a series of biochemical reactions, limits the activation of glucose transporter 4 (GLUT 4) and consequently glucose uptake (6-12). Increased transport of free fatty acids to the liver results in increased triglyceride production and decreased HDL.

**Figure 2.** Computed tomography of adrenal glands (coronary section).



**Figure 3.** Computed tomography of adrenal glands (transverse section).



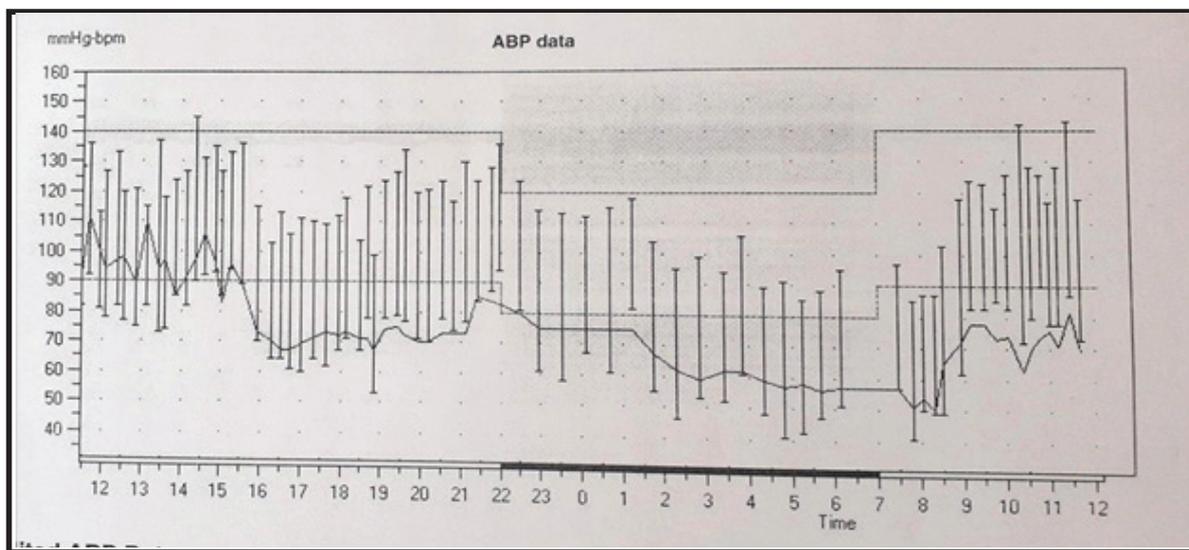
### Conclusion

Pheochromocytoma is one of the most difficult diagnoses in endocrinological practice, as it can mimic many other diseases (endocrine and non-endocrine), and sometimes even proceeds asymptotically. The diagnosis of pheochromocytoma should be suspected in all patients with arterial hypertension accompanied by the clinical triad of headache, palpitations and excessive sweating. Timely diagnosis and radical operative treatment ensure, in a large percentage of cases, normalization of blood pressure and complete reversal of carbohydrate disorders associated with the pheochromocytoma. Follow-up of these patients should be performed in specialized centers for rare endocrine diseases.

In the presented case, surgical removal of the pheochromocytoma and normalization of catecholamine levels resulted in reversal of diabetes mellitus. During the two postoperative follow-ups, urinary metanephrines, glycated hemoglobin, and plasma glucose levels were within normal limits. Complete recovery of carbohydrate tolerance was confirmed by the oral glucose tolerance test – glucose at 0 min, 5,2 mmol/l; glucose at 120min, 3,2 mmol/l. In the above -cited retrospective study, carbohydrate disorders underwent complete reversal in 60% of cases. There was also a significant correlation between normetanephrine and metanephrine levels and postoperative normalization of carbohydrate disorders. Patients with higher preoperative urinary metanephrines levels restored normal glucose tolerance to a greater extent in contrast to those with lower preoperative levels of catecholamine metabolites (4).

In the patient described, blood pressure normalized after surgery and no antihypertensive medication was required at the time. The normal circadian rhythm of blood pressure and physiological nocturnal dip also recovered (Figure 4). An important factor in this favorable development was the short duration of hypertension as a result of early diagnosis of the underlying disease and timely removal of the pheochromocytoma.

**Figure 4.** Postoperative 24-hour Holter blood pressure monitoring – restored physiological nocturnal dipping profile in blood pressure.



## References

1. **Lenders JWM.** Pheochromocytoma. *Lancet* 2005; 366: 665–675.
2. **Ilias I, Pacak K.** A clinical overview of pheochromocytomas/paragangliomas and carcinoid tumors. *Nucl Med Biol* 2008; 35(Suppl 1): S27–S34.
3. **Plouin PF, Degoulet P, Tugayé A, Ducrocq MB, Ménard J.** Screening for pheochromocytoma: in which hypertensive patients? a semiological study of 2585 patients, including 11 with pheochromocytoma. *La Nouvelle Presse Medicale* 1981; pp. 869–872.
4. **Elenkova A, Matrozoza J, Vasilev V, Robeva R, Zacharieva S.** Prevalence and progression of carbohydrate disorders in patients with pheochromocytoma/paraganglioma: retrospective single-center study. *Ann Endocrinol (Paris)* 2020; 81(1): 3-10.
5. **La Batide-Alanore A, Chatellier G, Plouin PF.** Diabetes as a marker of pheochromocytoma in hypertensive patients. *J Hypertens* 2003; 21: 1703-1707.
6. **Wilber JF, Turtle JR, Crane NA.** Inhibition of insulin secretion by a pheochromocytoma. *Lancet* 1966; 2: 733.
7. **Porte Jr D, Graber AL, Kuzuya T, Williams RH.** The effect of epinephrine on immunoreactive insulin levels in man. *J Clin Invest* 1966; 45: 228–236.
8. **Rizza RA, Cryer PE, Haymond MW, Gerich JE.** Adrenergic mechanisms for the effects of epinephrine on glucose production and clearance in man. *J Clin Invest* 1980; 65: 682–689.
9. **Rosengren AH, Jokubka R, Tojjar D, Granhall C, Hansson O, Li DQ, et al.** Overexpression of alpha2A-adrenergic receptors contributes to type 2 diabetes. *Science* 2010; 327(5962): 217-220.
10. **Fagerholm V, Haaparanta M, Scheinin M.** 2-Adrenoceptor regulation of blood glucose homeostasis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2011; 108: 365–370.
11. **Mesmar B, Poola-Kella S, Malek R.** The physiology behind diabetes mellitus in patients with pheochromocytoma: a review of the literature. *Endocr Pract* 2017; 23: 999–1005.
12. **Komada H, Hirota Y, So A, Nakamura T, Okuno Y, Fukuoka H, et al.** Insulin Secretion and Insulin Sensitivity Before and After Surgical Treatment of Pheochromocytoma or Paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102(9): 3400-3405.



Българско Дружество по Ендокринология (БДЕ)

# СЪОБЩЕНИЕ

**Напомняме на нашите колеги-членове на БДЕ:**

**1** Да преведат по банковата сметка на БДЕ годишния си членски внос от 50,00 лв. за 2023 година.

**2** Колеги, които са пропуснали да преведат членски внос за 2022 г. или и друга предходна година, могат да внесат необходимата сума, като се има предвид размера на годишния членски внос от 50,00 лв.

(в годишния членски внос се включва и абонамента за сп. Ендокринология)

**3** Банковата сметка на БДЕ е:

Булбанк, IBAN: BG06UNCR76301076254999

Членски внос за БДЕ - 2023 г., от ..... име на члена на БДЕ

**4** Размерът на членския внос за Сдружението е съгласно Решение на Общото събрание на БДЕ от 2007 г.:

а) 50,00 лева – за специалист

б) 25,00 лева – за специализант по ендокринология

**5** Да се има предвид член 18 т.2 от Устава на БДЕ – „да заплаща определен годишен членски внос до 30 юни на текущата година.“

**Съгласно член 21. Членството в Сдружението се прекратява при:**

**т.3.** отпадане при неплащане на членския внос към Сдружението с повече от 30 дни от определения в Устава срок

**6** Специализантите, които успешно са положили държавния изпит по ендокринология, да сканират и изпратят Дипломата си, за да бъдат пререгистрирани като ендокринолози в базата-данни на БДЕ. Така ще се поддържа актуалния брой на активните специалисти по ендокринология в страната.

**7** Новите специализанти по ендокринология, които желаят да станат членове на БДЕ, трябва да извършат следните процедури:

**7.1.** Влиза се в Интернет-страницата на БДЕ – [www.endo-bg.com](http://www.endo-bg.com), с бутон Регистрация се изважда Регистрационна карта, която се попълва в Word формат (лесно за копиране на информацията) и се изпраща по мейла посочен по-долу.

**7.2.** Вторият документ е писмо-убедение от Началника на Клиниката/ Отделението или Управителя на Лечебното заведение. Така се удостоверява административно началото на специализацията по ендокринология. И този документ се сканира и изпраща по мейла.

**7.3.** Двамата документа се изпращат по мейла на [anmarbor@abv.bg](mailto:anmarbor@abv.bg) за преглед и одобрение. По мейла кандидатът се информира, че вече може да внесе по банков път членски внос в размер от 25.00 лева за годината, в която кандидатства за член на БДЕ.

**7.4.** Едва след получаване на членския внос лекаря се уведомява, че вече е член на БДЕ.

**Българско Дружество по Ендокринология (БДЕ)**

*Българско дружество по ендокринология  
организира*

# **Национален конгрес по ендокринология**

*12-14 октомври 2023  
Гранд хотел Пловдив*

*Bulgarian Society of Endocrinology  
Organize*

# **National Congress of Endocrinology**

*12-14 October 2023  
Grand Hotel Plovdiv*



# 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. Оригиначните статии и казуси се отпечатват едновременно на български и английски език. По усмотрение на авторските колективи и преценка на редакционната колегия въз основа характера на материала, някои оригинални статии могат да бъдат публикувани само на български език. Материалите, предоставени от чужди автори, се помещават на английски език с цялостен или подбран превод на български език по преценка на редакционната колегия.

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

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

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

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

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

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

Структурата на статиите трябва да отговаря на следните изисквания:

#### Титулна страница

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

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

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

#### Резюме

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

#### Основен текст

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

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

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

#### Title page

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

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

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

#### Abstract

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

#### Main text

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

#### Tables and figures

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

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

## Таблицы и илюстрации

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

## Книгопис

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

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

## References

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

## Examples

### Reference to a journal article:

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

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

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

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

### Примери:

#### Статия от списание:

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

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

#### Глава (раздел) от книга:

1. **Delange F.** Endemic Cretenism. In: 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.**

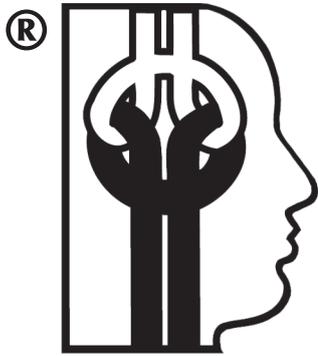
### Address for sending the manuscripts and other editorial correspondence

#### 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



# ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGIA

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

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

**Главен редактор**

Проф. д-р Мария ОРБЕЦОВА, гм

**Редактор на английския текст**

Джеф ТОМАС

**Отговорен редактор**

Румен Нинов

© **Първа корица и графичен дизайн**

Румен НИНОВ

**Editor-in-chief**

Prof. Maria ORBETZOVA, MD PhD

**English language editor**

Jeff THOMAS

**Art director**

Rumen NINOV

© **Cover&Design**

Rumen NINOV

**Институции-партньори получаващи сп. Ендокринология  
Institution/Partners Receiving „Endocrinologia“**

- SCOPUS Elsevier Bibliographic Diabetes, Netherlands
- National Library of Medicine, Bethesda
- The Librarian Royal Society of Medicine, London
- WHO Health Organization Library, Geneva
- Academic National de medicine bibliotheque, Paris
- Canadian Institute for Scientific and technical Information, Ottawa
- ВИНТИ/РАН-МИННАУКЕ РОССИИ, Москва
- ДЕРЖАВНА НАУКОВА МЕДИЧНА БИБЛИОТЕКА, Киев

**Адрес на редакционната колегия:**

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

**Editorial Board address for correspondence:**

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

Списание „Ендокринология“  
се индексира в следните  
база-данни/the journal  
„Endocrinologia“ is indexed by:

- SCOPUS Elsevier

**Bibliographic Databases  
(2001-2017)**

- EMBASE

- Bulgarian Citation Index

**(since 1996)**

- EBSCO

**(since 2019)**