



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

Ендокринология

Endocrinologia

Българско дружество по ендокринология

- Първичен алдостеронизъм и други форми на автономна алдостеронова секреция – нови диагностични подходи
Primary Aldosteronism and Other Forms of Autonomous Aldosterone Secretion – New Diagnostic Approaches
- Диабетната кардиомиопатия – диагностично предизвикателство в ендокринологичната практика (обзор със собствени данни)
Diabetic Cardiomyopathy – a Diagnostic Challenge in Endocrinological Practice (a Review with Own Data)
- Фосфорът като рисков фактор за сърдечно-съдови заболявания
Phosphorus as a Risk Factor for Cardiovascular Disease
- Спектър на ко-морбидностите при болнична популация с тиреоидит на Hashimoto
Spectrum of Co-Morbidities in a Hospital Population with Hashimoto's Thyroiditis

1/2024

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**

- **Каменова, Теодора К., Еленкова, Атанаска П., Захариева, Сабина З.**
Първичен алдостеронизъм и други форми на автономна алдостеронова секреция – нови диагностични подходи 3

- **Горчева, Десислава И., Лозанов, Лъчезар Б.**
Диабетната кардиомиопатия – диагностично предизвикателство в ендокринологичната практика (обзор със собствени данни) 14

- **Влахов, Йордан Д.**
Фосфорът като рисков фактор за сърдечно-съдови заболявания 27

Оригинални статии

- **Троев Димитър Д., Кисова Стефанка З., Томов Десислав Г., Левтерова Боряна А., Орбецова Мария М.**
Спектър на ко-морбидностите при болнична популация с тиреоидит на Hashimoto 34

Journal **Endocrinologia** volume XXIX, number 1/2024

Contents**Reviews**

- **Kamenova, Teodora K., Elenkova, Atanaska P., Zacharieva, Sabina Z.**
Primary Aldosteronism and Other Forms of Autonomous Aldosterone Secretion – New Diagnostic Approaches 3

- **Gorcheva, Desislava I., Lozanov, Lachezar B.**
Diabetic Cardiomyopathy – a Diagnostic Challenge in Endocrinological Practice (a Review with Own Data) 14

- **Vlahov, Yordan D.**
Phosphorus as a Risk Factor for Cardiovascular Disease 27

Original articles

- **Troev, Dimitar M., Kisova, Stefanka Z., Tomov, Desislav G., Levterova, Boryana A., Orbetzova, Maria M.**
Spectrum of Co-Morbidities in a Hospital Population with Hashimoto's Thyroiditis 52



Първичен алдостеронизъм и други форми на автономна алдостеронова секреция – нови диагностични подходи

Каменова, Теодора К., Еленкова, Атанаска П., Захариева, Сабина З.

Категра по Ендокринология, Медицински Факултет, Медицински Университет, София

Постъпване: 29. 01. 2024 / Приемане: 31. 01. 2024

Primary Aldosteronism and Other Forms of Autonomous Aldosterone Secretion – New Diagnostic Approaches

Kamenova, Teodora K., Elenkova, Atanaska P., Zacharieva, Sabina Z.

Department of Endocrinology, Medical University, Sofia

Submitted: 29. 01. 2024/Accepted: 31. 01. 2024

Резюме

Първичният алдостеронизъм (РА) е най-честата форма на ендокринна хипертония. В последните години се натрупаха доказателства за съществуването не само на изявени, но и на субклинични форми на първичен алдостеронизъм, т.нар. „автономен алдостеронизъм“. При автономния алдостеронизъм е налице континуум на алдостеронова свръхпродукция, варираща от слабо до силно изявена. Минералокортикоидният рецептор се активира в различна степен спрямо нивото на алдостерона, което води до широк спектър от промени в кръвното налягане (от нормотония до резистентна хипертония). Неразпознатият алдостеронизъм се свързва с по-висок риск от сърдечно-съдови, нефрологични и метаболитни усложнения.

Диагностиката на РА включва провеждане на скрининг, потвърдителен тест и изясняване формата на заболяването (едностранна или двустранна). До момента като скринингов тест е утвърдено съотношението алдостерон/ренин (ARR). Четирите потвърдителни теста (перорално и инфузионно обременяване с натрий, супресионен тест с флудрокортизон и каптоприлов тест) се счита, че са с еднаква диагно-

Abstract

Primary aldosteronism (PA) is the most common form of endocrine hypertension. In recent years, there is evidence for the existence of not only pronounced, but also subclinical forms of primary aldosteronism, the so-called „autonomous aldosteronism“. There is a continuum of aldosterone hyperproduction from mild to severe. The mineralocorticoid receptor is activated to varying degrees by the aldosterone level. This leads to a change in blood pressure (from normotension to resistant hypertension). Unrecognized aldosteronism is associated with a higher risk of cardiovascular, nephrological and metabolic complications.

The diagnosis of PA includes a screening, a confirmatory test and clarifying the form of the disease (unilateral or bilateral). The aldosterone/renin ratio (ARR) has been established as a screening test. The four confirmatory tests (oral sodium loading, saline infusion, fludrocortisone suppression and captopril challenge) are assumed to be of equal diagnostic value. Therefore, attention is directed to new screening and diagnostic tests with better sensitivity and specificity. Distinguishing between unilateral and bilateral PA is done by

стична стойност. Именно това насочва вниманието към нови скринингови и диагностични тестове, които биха се отличили с по-добра чувствителност и специфичност. Разграничаването на едностранна от двустранна форма на РА става чрез компютърна томография (СТ) на надбъбречни жлези и катетеризация на надбъбречните вени (AVS) – „златен стандарт“ за определяне на подтипа.

Доказването на РА и формата на заболяването определя терапевтичния подход. Навременното разпознаване е ключът към успешното контролиране на артериалната хипертония и метаболитните нарушения, което води до намалена сърдечно-съдова заболеваемост и смъртност.

Ключови думи:

първичен алдостеронизъм, автономна алдостеронова секреция, артериална хипертония, диагностични тестове, скрининг, потвърдителни тестове, стероиден профил, диференциална диагноза, компютърна томография, катетеризация на надбъбречните вени.

computed tomography (CT) of the adrenal glands and adrenal vein sampling (AVS) – „the gold standard“ for determining the subtype.

The presence of PA and the form of the disease determines the therapeutic approach. Timely recognition is the key to successfully controlling arterial hypertension and metabolic disorders, which reduces cardiovascular morbidity and mortality.

Key words:

primary aldosteronism, autonomous aldosterone secretion, hypertension, diagnostic tests, screening, confirmatory tests, steroid profiling, differential diagnosis, computed tomography, adrenal vein sampling.

Определение и честота

Първичният алдостеронизъм (primary aldosteronism, PA) е група от нарушения, при които продукцията на алдостерон е несъответно висока, относително автономна по отношение на основните регулатори на секреция (ангиотензин II, плазмена концентрация на калий) и не се потиска от натоварване с натрий. *Класическата изява* на РА включва артериална хипертония, повишена плазмена концентрация на алдостерон, хипокалемия и потисната плазмена ренинова активност (plasma renin activity, PRA) (1,2).

Първичният алдостеронизъм е най-честата форма на ендокринна хипертония с честота между 6 и 20% в зависимост от тежестта ѝ (3-6). През годините се натрупват данни, че освен изявените форми на РА, се откриват леки и дори субклинични форми, особено сред нормотензивни пациенти, при които не се наблюдават класическите изяви на РА.

При тези случаи се установява потисната PRA при нормалното ниво на алдостерона, което е несъответно високо спрямо нивото на ренина и натриеви статус. Независимо дали става въпрос за класическата форма на РА или за друг вид автономна алдостеронова секреция с потисната PRA, се проявяват геномните и негеномни ефекти на алдостерона в различна степен (7). Лансира се хипотезата, че съществува широк спектър (континуум) на ренин-независим (автономен) алдостеронизъм с възможност за патологично активиране на минералокортикоидния рецептор (mineralocorticoid receptor, MCR). Това води до повишен риск от хипертония дори в нормотензивната популация (8,9).

РА се открива при пациенти с надбъбречен аденом, едностранна или двустранна надбъбречна хиперплазия, в редки случаи при надбъбречен карцином или при фамилни форми на РА (10). Морфологичен субстрат на автономния алдостеронизъм могат да бъдат и абнормни клетъчни

струпвания, алдостерон продуциращи клетъчни кластери (aldosterone producing cells cluster, APCCs) в анатомично нормални надбъбречни жлези, за които се приема, че също продуцират алдостерон (11).

Диагностични тестове, доказващи автономна алдостеронова секреция

Според препоръките на Европейското дружество по ендокринология, (12) насочено търсене на РА е необходимо в следните случаи:

1. Трайно повишено артериално налягане (blood pressure, BP) над 150/100 mmHg.
2. Хипертония (BP>140/90 mmHg), резистентна на три конвенционални антихипертензивни лекарства (включително диуретик), или контролирана артериална хипертония (BP<140/90 mmHg) на фона на четири антихипертензивни лекарства.
3. Хипертония със спонтанна или предизвикана от диуретици хипокалемия.
4. Хипертония и надбъбречен инциденталом.
5. Хипертония и сънна апнея.
6. Хипертония и фамилна анамнеза за рано настъпила хипертония или мозъчно-съдов инцидент в млада възраст (<40 години).
7. Всички хипертоници, които са роднини от първа степен на пациенти с ПА.

Скринингов метод, който се използва през последните десетилетия, е **съотношението алдостерон/ренин (aldosterone/renin ratio, ARR)**

разлики в плазмените нива на алдостерона и ренина, респективно в съотношението алдостерон/ренин. *Плазмената концентрация на алдостерон (plasma aldosterone concentration, PAC)* може да бъде повлияна от много фактори: позицията на тялото, стрес (освобождение на стресовия адренален кортизол хормон (adrenocorticotropic hormone, АСТН), който стимулира алдостероновата секреция), антихипертензивни медикаменти, серумна концентрация на калий, период от денонощието. Подобно на алдостерона, множество фактори влияят и върху *нивата на ренина: прием на сол, екстрацелуларен обем, възраст, бъбречно увреждане, употреба на лекарства, фаза на менструален цикъл*. По тази причина някои автори препоръчват съотношението алдостерон/ренин да се определи двукратно преди да се премине към потвърдителни тестове (15-18). На *Таблица 1* са представени условията за максимално точно определяне на ARR.

Когато се установят едновременно повишени алдостерон и ARR, е необходимо да се проведе потвърдителен тест (12). Дискутират се различни прагови стойности на съотношението алдостерон/ренин, основно поради големите индивидуални разлики в нивата на PRA (16,19). Някои автори считат, че е необходимо въвеждането на праг на алдостерона >416 pmol/L (15 ng/dL), за да се сведе до минимум рискът от фалшиво положителни резултати. Други прилагат минимална базална PAC от 170 pmol/L (6 ng/dL), под която повишено ARR не е с диагностична тежест (20).

Таблица 1. Условия за точно определяне на ARR (по 18).

Време на провеждане	Сутрин, преди закуска
Положение на тялото	Седящо или полуседящо
Калий	Хипокалемията трябва да е компенсирана (K ⁺ около 4 ммол/л)
Лекарства	Всички лекарства, повлияващи RAAS (АСЕ-инхибитори, сартани, тиазидни и бримкови диуретици) да се преустановят за поне 2 седмици, а MCR антагонисти (спиронолактон, еплеренон) за 4 седмици.
Диета	Без ограничения в натриевия прием.

(12,13). Той е въведен през 1981 г. от Hiramatsu и сътр. с идеята да се повиши откриваемостта на болни с РА като се използва характерната хормонална дисоциация – високо ниво на плазменния алдостерон при ниско ниво на ренина (14). При голяма част от пациентите, изследвани в насока РА се установяват значителни индивидуални

В този случай съществува риск от пропускане на леките форми на автономна алдостеронова секреция. *Yozamp* и *сътр.* съобщават, че 24% от изследваната популация с РА са имали поне едно ARR<20 ng/dL/ng/ml/h и 49% са имали поне една PAC<416 pmol/L (21). *Tanabe* и сътр. съобщават, че само 37% от пациентите с РА отговарят на

Таблица 2. Перорално обременяване с натрий.

Как се провежда?	<ul style="list-style-type: none"> ❖ За 3 дни се увеличава приемът си на натрий до >200 mmol (~6 g)/, потвърдено чрез 24-часово съдържание на натрий в урината.
Какво се изследва?	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Алдостерон в 24-часова урина (от сутринта на ден 3 до сутринта на ден 4).
Как се интерпретира?	<ul style="list-style-type: none"> ❖ РА е малко вероятен, ако алдостеронът в урината е <10 µg/24 h (28 pmol/d) при липса на бъбречно заболяване. ❖ Повишената екскреция на алдостерон в урината >12 µg/24 h (>33 pmol/d) прави РА много вероятна диагноза.
Недостатъци:	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Събирането на 24-часова урина може да е неудобно. ❖ В някои случаи има недостатъчна надеждност на лабораторните методи.
Не трябва да се провежда при пациенти с:	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Тежка неконтролирана хипертония. ❖ Бъбречна недостатъчност. ❖ Сърдечна аритмия. ❖ Тежка хипокалемия.

Таблица 3. Инфузионно обременяване с натрий.

Как се провежда?	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Пациентът трябва да е в лежачо положение 1 час преди теста (съществува и модифициран подход, при който пациентите остават в седящо положение 30 мин. преди и по време на теста). ❖ Вливат се 2 литра 0,9% физиологичен разтвор в продължение на 4 часа. ❖ Мониторират се артериално налягане и сърдечна честота.
Какво се изследва?	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Кръвни проби за ренин, алдостерон, кортизол и плазмен калий се вземат на 0 минута и на 4-ти час.
Как се интерпретира?	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Плазмени нива на алдостерон след инфузията <5 ng/dL (140 pmol/L) правят диагнозата РА малко вероятна. ❖ Нива >10 ng/dL (280 pmol/L) са признак за много вероятна РА. ❖ Стойностите между 5 и 10 ng/dL са неопределени.
Недостатъци:	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Риск от влошаване на артериалната хипертония.
Не трябва да се провежда при пациенти с:	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Тежка неконтролирана хипертония. ❖ Бъбречна недостатъчност. ❖ Сърдечна аритмия. ❖ Тежка хипокалемия.

определението на авторите за РА: PAC >15 ng/dL (416 pmol/L), PRA <0,5 ng/mL/час и ARR >35 ng/dL (22). Според препоръките на Европейското дружество по ендокринология, при съотношение алдостерон/ренин над общоприетите прагови нива (>30 ng/dL/ng/mL/h или >750 pmol/L/ng/mL/h) се налага извършването на поне един второета пен тест за потвърждаване или отхвърляне на диагнозата РА (12).

Международните препоръки посочват **четири основни потвърдителни теста**, като не се посочва предимство на никои от тях. Важно е преди провеждането серумното ниво на калия да бъде в референтни граници (около 4 ммол/л). На Таблицы 2-5 са представени подробно видът на потвърдителните тестове, начинът на провеждането им, интерпретацията на резултатите, възможните недостатъци и нежелани реакции (12).

До момента не е утвърден „златен стандарт“ сред потвърдителните тестове за РА.

Повечето проучвания оценяват ефективността им ретроспективно при относително малка серия от пациенти, избрани с висока вероятност за РА. Приема се, че тестовете са взаимно заменяеми. При избора на потвърдителен тест е важно да се предвиди рискът от влошаване на артериалната хипертония, което е

възможно при солево обременяване – per os или инфузионно. Недостатъкът на флудрокортизоловият тест е изискването на 4-дневен болничен престой и риск от неточност при изпълнението му. В клиничната практика, особено при популационни проучвания, се предпочита тестът с каптоприл поради лесното изпълнение, малкият риск от нежелани лекарствени реакции и ниската цена (23,24).

Таблица 4. Супресионен тест с флудрокортизон.

Как се провежда?	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Перорален прием на 0,1 мг флудрокортизон на всеки 6 часа в продължение на 4 дни. ❖ Прием на NaCl, достатъчен за поддържане на скорост на отделяне на натрий в урината от поне 3 mmol/kg.
Какво се изследва?	<ul style="list-style-type: none"> ❖ На 4^{-ия} ден плазменият алдостерон и PRA се измерват в 10 часа сутринта, когато пациентът е в седящо положение, а плазменият кортизол се измерва в 7 и 10 часа сутринта.
Как се интерпретира?	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Плазмен алдостерон >6 ng/dL (170 pmol/L) на ден 4 в 10 сутринта потвърждава РА, ако PRA е <1 ng/mL/h и плазмената концентрация на кортизол е по-ниска от стойността, получена в 7 часа сутринта (за да се изключи стимулиращо влияние от АСТН).
Недостатъци:	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Тестът се провежда в болнична среда и изисква няколко дни.
Предимства:	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Смята се, че е най-чувствителен за потвърждаване на РА. ❖ Позволява да се контролират потенциално объркващите ефекти на калия и АСТН (чрез кортизол).

Таблица 5. Каптоприлов тест

Как се провежда?	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Перорален прием на 50 mg каптоприл след покой поне 1 час в седящо положение.
Какво се изследва?	<ul style="list-style-type: none"> ❖ PRA и алдостерон изходно и на 90^{-та} минута след приема на каптоприл. ❖ Седящо положение на пациента през цялото време на теста.
Как се интерпретира?	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Плазменият алдостерон обикновено се потиска в хода на теста с повече от 30%. При пациенти с РА той остава повишен, а PRA е потисната. ❖ Могат да се наблюдават разлики между пациентите с АРА и тези с идиопатичен алдостеронизъм, тъй като понякога се наблюдава известно понижаване на нивата на алдостерона при идиопатичен алдостеронизъм.
Недостатъци:	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Възможни са фалшиво-отрицателни резултати.
Предимства:	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Лесен за провеждане. ❖ Достъпен. ❖ Безопасен.

Изследване на алдостерон в урина

Изследването на алдостерон в урина е част от теста с перорално натриево обременяване. Пероралното обременяване с натрий е потвърдителен тест, целящ натрийурежа от поне 180 - 200 mmol за 24 часа. Това е индиректен маркер за повишен интраваскуларния обем. При физиологични условия се потиска нивото на ренина и съответно на това алдостероновата секреция намалява. Липсата на потискане на нивото на алдостерона предполага автономна алдостеронова продукция (22, 25-28).

Brown и сътр. провеждат проучване с 1015 души – 289 нормотензивни, 115 с артериална хипертония I стадий, 203 с артериална хипертония II стадий и 408 с резистентна хипертония (29-30). На всички участници се прилага диета с високо съдържание на натрий и стандартизиран калиев прием за период от 5 до 7 дни преди 24-часовото събиране на урина за изследване на алдостерон и електролити. Установява се, че по-високото ниво на алдостерон в урината определя по-високо артериално налягане, следователно и по-тежкия ход на артериалната хипертония. Средните нива на алдостерона в урината при нормотензивни са 6,5 µg/24 ч. (5,2-7,7); при хипертоници с артериална хипертония I стадий – 7,3 µg/24 ч. (5,6-8,9); при хипертоници с II стадий – 9,5 µg/24 ч. (8,2-10,8), а при резистентна хипертония – 14,6 µg/24 ч. (12,9-16,2) (30). На Таблица 6 е показано разпространението на алдостеронизма сред пациенти с нормално артериално налягане и сред такива с артериална хипертония. Става ясно, че придържането към класическия диагностичен праг на алдостерон в урината от 12 µg/24 часа може да доведе до неразпознаване на по-леките форми РА. Именно използването на конкретни норми на алдостерона, разделящи секрецията на „нормална“, „ниска“ или „висока“, може да ограничи идентифицирането само до най-тежките форми на РА (31). Поради това, стремежът е да се приемат разширени диагностични прагове и да се повиши откриваемостта на автономната алдостеронова секреция дори и сред популацията нормотоници. По-високите нива на алдостерон в контекста на потиснат ренин са свързани с по-висок риск от бъдещо възникване на хипертония (32-33).

Допълнителни диагностични тестове

Изследване на стероиден профил чрез LC-MS.

Навлизането на нови тестове цели оптимизиране на диагностичния подход, което бипозволяло ранна диагноза, таргетно лечение, трайно

излекуване и намаляване на сърдечно-съдовите усложнения. През последните години вниманието се насочва към мас-спектрометрия (MS)-базираните методи за определяне на стероиден профил. Тенденцията е тези методи все повече да се налагат в практиката и от началото на 2015 г. някои авторитетни ендокринологични списания възприемат радикален подход – за публикуване се приемат статии, в които стероидният анализ задължително е извършен по MS метод (34).

MS е най-съвременният метод, чиито основни принципи се базират на фрагментиране на измерваните молекули, разделяне и измерване на отношението маса/тегло на компонентите. При комбиниране с течна хроматография (*liquid chromatography; LC*), LC-MS функционира като уникален механизъм, предоставящ информация за структурата и състава на съединенията (35). Предимство на метода е, че наред с алдостерона могат едновременно да се определят основните хормони и метаболити на надбъбречната стероидогенеза. Това дава допълнително предимство да се откриват нови зависимости с особено клинично значение (35,36). Главният недостатък на LC-MS е високата цена, която обаче се компенсира при едновременно определяне на няколко анализа. Установено е, че в патогенезата на РА и субклиничния хиперкортизолемизъм участват различни стероидни хормони, като клиничното значение на някои от тях не е докрай изяснено. Основно значение за техния анализ има определянето на 10-компонентен стероиден профил чрез използването на LC-MS (36). Откриването на едновременна кортизолова и алдостеронова свръхсекреция предизвиква голям клиничен интерес. Проучването на Lu Tang и сътр. показва, че пациентите с ко-секреция на алдостерон и кортизол имат по-висок риск от сърдечно-съдови усложнения, възлехигратни нарушения и остеопороза в сравнение с пациентите с РА (37). Сърдечно-съдови събития са настъпили при 50% от пациентите с ко-секреция спрямо 16,07% от пациентите с РА. Инсулти са регистрирани при 35,36% от пациентите с ко-секреция в сравнение с 10,46% от пациентите с РА. Двете групи се различават сигнификантно и по честотата на предсърдно мъждене, инфаркт на миокарда, сърдечна недостатъчност и коронарна атеросклероза (37).

Дексаметазон-каптоприл-валсартан тест

Дексаметазон-каптоприл-валсартан тест (dexamethasone-captopril-valsartan test, DCVT) може да служи едновременно като скринингов и диагностичен тест. Той е бърз, надежден и лесен за изпълнение, което определя и успешното му навлизане в клиничната практика. Цели се фармако-

Таблица 6.

Разпространение на алдостеронизма сред нормотензивни и хипертоници.

Спорег ВР	Ренин-независим алдостеронизъм (в %)
Нормотензивни (ВР пог 130/80 mmHg)	11,3
С артериална хипертония I стадий (ВР 130-139/80-89 mmHg)	15,7
С артериална хипертония II стадий (ВР \geq 140/90mmHg)	21,6
С резистентна хипертония	22,0

логична блокада едновременно на двата основни физиологични стимулатори на алдостеронова секреция – ангиотензин II и АСТН, с което се постига по-силно потискане на нивото на алдостерона в сравнение с други супресионни тестове.

При здрави лица тестът води до потискане на алдостероновата продукция и повишаване на рениновата. При РА не се постига потискане на секрецията на алдостерон. Тестът се провежда като в полунощ се приемат 2 мг дексаметазон, 50 мг каптоприл и 320 мг валсартан, а на сутринта още 50 мг каптоприл. Сутринта се вземат кръвни проби за определяне на алдостерон и ренин. Прагови стойности за плазмена алдостеронова концентрация се приемат 3 ng/dl (85 pmol/l), а за ARR – 0,32 ng/dL/ μ U/mL (9 pmol/IU)). Тестът е с чувствителност 98% и специфичност 100%, ако се вземат и двата критерия под внимание (38). Именно с този тест Voulgaris и сътр. доказват РА при 80 от 265 хипертоници (30%). Счита се, че DCVT открива и по-леките форми на РА (39).

Диференциална диагноза между едностранните и двустранните форми на РА

Компютърна томография

След потвърждаване на диагнозата се преминава към определяне на подтипа. Това е от важно значение, тъй като лечението на двете основни форми – двустранна надбъбречна хиперплазия (bilateral adrenal hyperplasia, ВАН) и алдостерон-продуциращи аденоми (АРА) е различно. Подтиповата класификация се определя с помощта на компютърна томография (computed tomography, СТ) и катетеризация на надбъбречните вени (adrenal vein sampling, AVS) (40).

Препоръчва се всички пациенти с РА да проведат компютърна томография преди катетеризация, за да се уточни надбъбречната находка (аденом, хиперплазия, нормална надбъбречна жлеза) и да се изключат анатомични вариетети при

следваща AVS и евентуална адrenaлектомия (12). Компютърната томография е неинвазивен метод с голяма разделителна способност, висока чувствителност (около 80-85%) и специфичност (около 70-75%). Трябва да се отбележи, че магнитно-резонансната томография (magnetic resonance tomography, MRT) няма доказани предимства пред СТ (41,42). АРА се представят като малки хипогенсни възли с размер обикновено <2 см. При ВАН надбъбречните жлези може да са с нормални размери, с дифузна или с нодуларна хиперплазия. Надбъбречните карциноми, продуциращи алдостерон, обичайно са с размери >4 см и имат pogod-zritelен фенотип (плътност над 10 HU, полициклични очертания, хетерогенна структура на нативен скенер, нехомогенно, предимно периферно усилване след контраст, зони на некрози, кръвоизливи и калцификати, релативно отмиване на контраста (relative wash-out, RPW) пог 40%) (43). Големи доброкачествени едностранни образувания могат да представляват аденом, секретиращ алдостерон и кортизол. Разграничаването на АРА от ВАН може да е доста трудно. Когато АРА е с много малки размери и/или е на лице нодуларна хиперплазия на надбъбречните жлези, лесно може да бъде пропуснат (44). Освен това СТ не може да различи функциониращи от нефункциониращи аденони. Несекретиращите надбъбречни аденони са чести с напредване на възрастта (>35 години) и са неразличими от АРА (45). Съществува риск при част от болните да се проведе ненужна адrenaлектомия или пък група част да бъдат погрешно пропуснати.

Катетеризация на надбъбречните вени

За да се преодолее ограничениеята на СТ и да се определи точно подтипа на РА е необходимо провеждането на AVS. AVS е „златен стандарт“ за разграничаване на едностранно от двустранно засягане на надбъбречните жлези при пациенти с РА. Чувствителността и специфичността на AVS (съответно 95 и 100%) за откриване на

едностранна свръхсекреция на алдостерон са по-високи от тези на СТ (46-48).

Катетеризацията е технически сложна, скъпа и недобре стандартизирана инвазивна процедура. Нивата на успеваемост между различните центрове варират, като в специализираните за тази процедура достигат 90% (49,50). Възможните усложнения при провеждането на AVS са хематом в ингвиналната област, надбъбречен кръвоизлив, дисекция на надбъбречната вена, тромбемболизъм. Те са с честота едва около 2% в опитните центрове (47,51). Достъпът за извършване на катетеризацията се осъществява перкутанно през феморалната вена. Взема се кръв от двете надбъбречни вени и периферна вена (кубитална или илиачна) за определяне на концентрациите на алдостерон и кортизол. Дясната надбъбречна вена може да бъде особено трудна за катетеризиране, защото е по-къса и навлиза в долната куха вена под остър ъгъл (52). Съществува протокол, при който се увеличава чувствителността на метода чрез болусна или продължителна инфузия на косинтропин (синтетичен АСТН) по време на катетеризацията. Предимствата са: минимизиране на колебанията в секрецията на алдостерона, предизвикани от стреса; повишаване на градиента на кортизола от надбъбречната вена към долната празна вена като по този начин се потвърждава успешното вземане на проби; постига се и максимално сти-

мулирана секреция на алдостерон от АРА (53). За потвърждаване на успешна катетеризация (контрол на метода) се използва съотношението между концентрациите на кортизол от надбъбречните вени и периферните вени. Съотношението кортизол в надбъбречната/периферната вена обикновено е повече от 5:1 с протокола за продължителна инфузия на косинтропин и повече от 2:1 без използване на косинтропин. Индексът на латерализация (lateralization index, LI) представлява повишено над 2-5 пъти съотношение алдостерон/кортизол от доминантната страна спрямо контралатералната (недоминантна). Наличието на градиент показва, че формата на първичен алдостеронизъм е АРА и като терапевтичен подход се препоръчва хирургично лечение (53-56).

Трябва да се обърне внимание на това, че AVS определя само страната на алдостеронова хиперсекреция и че в рамките на нодуларна хиперплазия най-големият нодул/агеном не винаги е отговорен за автономната продукция на алдостерон. Изключение правят случаите, при които е проведена суперселективна катетеризация. На Таблица 7 е показана интерпретация на резултатите след проведена катетеризация на надбъбречните вени (56).

AVS не се изисква преди операцията, когато са изпълнени следните условия:

- 1) възрастта на пациента е <35 години;

Таблица 7. Интерпретация на резултатите след AVS с и без косинтропин.

AVS – стъпки	AVS с косинтропин	AVS без косинтропин
1. Успешна катетеризация на надбъбречните вени.	Съотношението кортизол от надбъбречните вени към кортизол в периферна кръв е над 5:1.	Съотношението кортизол от надбъбречните вени към кортизол в периферна кръв е над 2:1.
2. Корекция на дилуцията, предизвикана от долната диафрагмална вена (v. phrenica inferior)	Разделя се концентрацията на алдостерон на съответната концентрация на кортизол.	Разделя се концентрацията на алдостерон на съответната концентрация на кортизол.
3. Определяне на LI.	Съотношението алдостерон/кортизол се изчислява от двете страни. При стойност 2-5 пъти по-висока от доминантната страна се приема латерализация на секрецията. ❖ LI>4: унилатерална форма ❖ LI<3: билатерална форма ❖ LI между 3 и 4: некатегоричен резултат	❖ LI>2: унилатерална форма

2) налице е спонтанна хипокалиемия (<3,5 mmol/L);

3) плазмената концентрация на алдостерон >30 ng/dL и

4) на СТ или MRT се визуализира находка, типична за едностранен надбъбречен аденом (12).

Заклучение

Първичният алдостеронизъм е най-честата ендокринна хипертония. Въпреки постиженията в разкриването на молекулярните механизми, водещи до развитие на заболяването и натрупания опит в диагностиката и лечението на болните, проблем остава големият брой неразпознати случаи на ПА. Ранната диагностика и специфичното лечение имат благоприятен прогностичен ефект върху сърдечно-съдовата заболеваемост

и смъртност. Използването само на един диагностичен тест, било то скринингов или потвърдителен, може да доведе до неразпозната диагноза. Като се имат предвид сериозните последици от нелекувания ПА се налага необходимостта от по-надеждни и достъпни тестове за диагностика. Би трябвало да се прави скрининг за автономна алдостеронова свръхпродукция не само сред пациентите с артериална хипертония и надбъбречни аденоми, а и сред нормотензивната популация. Имайки предвид, че достъпът до специализирана медицинска помощ се подобрява, е напълно възможно загълбочено изследване и откриване не само на изявена, но и на скрита, „субклинична“ хормонална свръхпродукция. Така, в бъдеще може по-точно да се определи честотата на различните форми на автономна алдостеронова свръхсекреция.

References

1. Conn JW, Cohen EL, Rovner DR. Landmark article Oct 19, 1964: Suppression of plasma renin activity in primary aldosteronism. Distinguishing primary from secondary aldosteronism in hypertensive disease. By Jerome W. Conn, Edwin L. Cohen and David R. Rovner. *JAMA* 1985; 253(4): 558-566.
2. Fuss CT, Hahner S, Heinrich DA, Adolf C. Conn's syndrome- Frequent and still too rarely diagnosed to underdiagnosed. *Internist (Berl)* 2022; 63(1): 25-33.
3. Reincke M, Bancos I, Mulatero P, Scholl U, Stowasser M, Williams T. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9(12): 876-892.
4. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Thakkar RB, Weissmann P. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2002; 40: 892-896.
5. Strauch B, Zelinka T, Hampf M, Bernhardt R, Widimsky J Jr. Prevalence of primary hyperaldosteronism in moderate to severe hypertension in the Central Europe region. *J Hum Hypertens* 2003; 17: 349-352.
6. Monticone S, Burrello J, Tizzani D, Bertello C, Viola A, Buffolo F, et al. Prevalence and clinical manifestations of primary aldosteronism encountered in primary care practice. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 1811-1820.

7. Markou A, Pappa T, Kaltsas G, Gouli A, Mitsakis K, Tsounas P, et al. Evidence of primary aldosteronism in a predominantly female cohort of normotensive individuals: a very high odds ratio for progression into arterial hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 1409-1416.
8. Sagnella G. Why is plasma renin activity lower in populations of african origin? *J Hum Hypertens* 2001; 15: 17-25.
9. Hayden MR, Sowers JR. Pancreatic renin-angiotensin-aldosterone system in the cardiometabolic syndrome and type-2 diabetes. *J Cardiometab Syndr* 2008; 3: 129-131.
10. Mosso L, Carvajal C, González A, Barraza A, Avila F, Montero J, et al. Primary aldosteronism and hypertensive disease. *Hypertension* 2003; 42: 161-166.
11. Iwahashi N, Umakoshi H, Seki T, Gomez-Sanchez CE, Mukai K, Suematsu M, et al. Characterization of Aldosterone-producing Cell Cluster (APCC) at Single-cell Resolution. *J Clin Endocrinol Metab* 2022; 107(9): 2439-2448.
12. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad H, Reincke M, et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(5): 1889-1916.

References

13. **Funder JW, Carey RM, Fardela C, Gomes-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, et al.** Case Detection, Diagnosis, and Treatment of Patients with Primary Aldosteronism. An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(9): 3266–3281.
14. **Hiramatsu K, Yamada T, Yukimura Y, Komiya I, Ichikawa K, Ishihara M, et al.** A screening test to identify aldosterone-producing adenoma by measuring plasma renin activity. *Arch Intern Med* 1981; 141: 1589–1593.
15. **Stowasser M, Ahmed AH, Pimenta E, Taylor PJ, Gordon RD.** Factors affecting the aldosterone/renin ratio. *Horm Metab Res* 2012; 44(3): 170–176.
16. **Tiu SC, Choi CH, Shek CC, Ng YW, Chan FK, Ng CM, Kong AP.** The use of aldosterone-renin ratio as a diagnostic test for primary hyperaldosteronism and its test characteristics under different conditions of blood sampling. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(1): 72–78.
17. **Tomaschitz A, Pilz S.** Aldosterone to renin ratio—a reliable screening tool for primary aldosteronism? *Horm Metab Res* 2010; 42(6): 382–391.
18. **Lee FT, Elaraj D.** Evaluation and Management of Primary Hyperaldosteronism. *Surg Clin North Am* 2019; 99(4): 731–745.
19. **Ng E, Gwini SM, Libianto R, Choy KW, Lu ZH, Shen J, et al.** Aldosterone, Renin, and Aldosterone-to-Renin Ratio Variability in Screening for Primary Aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2022; 108(1): 33–41.
20. **Gordon RD, Stowasser M, Klemm SA, Tunny TJ.** Primary aldosteronism and other forms of mineralocorticoid hypertension. In: Swales JD, ed. *Textbook of Hypertension London, UK: Blackwell Scientific* 1994: 865–892.
21. **Yozamp N, Hundemer GL, Moussa M, Underhill J, Fudim T, Sacks B, Vaidya A.** Intraindividual variability of aldosterone concentrations in primary aldosteronism. *Hypertension* 2021; 77(3): 891–899.
22. **Tanabe A, Naruse M, Takagi S, Tsuchiya K, Imaki T, Takano K.** Variability in the renin/aldosterone profile under random and standardized sampling conditions in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(6): 2489–2494.
23. **Stowasser M, Gordon RD.** Primary aldosteronism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003; 17: 591–605.
24. **Li Q, Song Y, Yang S, Zhang A.** Diagnostic accuracy of three confirmatory tests for primary aldosteronism: a prospective study and systematic review. *Endocrine Abstracts* 2017; 49: OC1.52–2016.
25. **Kline GA, Darras P, Leung AA, So B, Chin A, Holmes DT.** Surprisingly low aldosterone levels in peripheral veins following intravenous sedation during adrenal vein sampling: implications for the concept of nonsuppressibility in primary aldosteronism. *J Hypertens* 2019; 37: 596–602.
26. **Funder JW.** Sensitivity to aldosterone: plasma levels are not the full story. *Hypertension*. 2014; 63: 1168–1170.
27. **Tu W, Eckert GJ, Hannon TS, Liu H, Pratt LM, Wagner MA, et al.** Racial differences in sensitivity of blood pressure to aldosterone. *Hypertension* 2014; 63: 1212–1218.
28. **Young WF.** Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. *Clin. Endocrinol* 2007; 66(5): 607–618.
29. **Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al.** 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2018; 138: e426–e483.
30. **Brown JM, Siddiqui M, Calhoun DA, Carey RM, Hopkins PN, Williams GH, Vaidya A.** The Unrecognized Prevalence of Primary Aldosteronism A Cross-sectional Study. *Ann Intern Med* 2020 173(1): 10–20.
31. **Williams B, MacDonald TM, Morant SV, Webb DJ, Sever P, McInnes GT, et al;** Endocrine and haemodynamic changes in resistant hypertension, and blood pressure responses to spironolactone or amiloride: the PATHWAY-2 mechanisms substudies. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 464–475.
32. **Brown JM, Robinson-Cohen C, Luque-Fernandez MA, Allison MA, Baudrand R, Ix JH, et al.** The spectrum of subclinical primary aldosteronism and incident hypertension: a cohort study. *Ann Intern Med* 2017; 167: 630–641.
33. **Vasan RS, Evans JC, Larson MG, Wilson PW, Meigs JB, Rifai N, et al.** Serum aldosterone and the incidence of hypertension in nonhypertensive persons. *N Engl J Med* 2004; 351: 33–41.
34. **Kirilov GG.** Progress in Endocrinology: Mass Spectrometric Analysis Opens a New Era in Endocrine Diagnostics and Changes our Understanding of Some Endocrine Disorders. *Endocrinologia* 2016; 1: 8–15 (In Bulgarian).
35. **D'Aurizio F, Cantù M.** Clinical endocrinology and hormones quantitation: the increasing role of mass spectrometry. *Minerva Endocrinol* 2017; 43(3): 261–284.
36. **Zavatta G, Dalmazi GD.** Recent Advances on Subclinical Hypercortisolism. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2018; 47:375–383.
37. **Tang L, Li X, Wang B, Ma X, Li H, Gao Y, et al.** Clinical Characteristics of Aldosterone- and Cortisol-Coproducing Adrenal Adenoma in Primary Aldosteronism. *Int J Endocrinol* 2018; 2018: 4920841.
38. **Tsiavos V, Markou A, Papanastasiou L, Kounadi T, Androulakis I, Voulgaris N, et al.** A new highly sensitive and specific overnight combined screening and diagnostic test for primary aldosteronism. *Eur J Endocrinol* 2016; 175: 21–28.
39. **Voulgaris N, Tyfoxyliou E, Vlachou S, Kyriazi E, Gravvanis C, Kapsali C, et al.** Prevalence of Primary Aldosteronism Across the Stages of Hypertension Based on a New Combined Overnight Test. *Horm Metab Res* 2021; 53(7): 461–469.
40. **Funder JW.** Primary aldosteronism: the next five years. *Horm Metab Res* 2017; 49(12): 977–983.
41. **Mulatero P, Bertello C, Rossato D, Mengozzi G, Milan A, Garrone C, et al.** Roles of clinical criteria, computed tomography scan, and adrenal vein sampling in differential diagnosis of primary aldosteronism subtypes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(4): 1366–1371.

42. **Lingam RK, Sohaib SA, Rockall AG, Isidori AM, Chew S, Monson JP, et al.** Diagnostic performance of CT versus MR in detecting aldosterone-producing adenoma in primary hyperaldosteronism (Conn's syndrome). *Eur Radiol* 2004; 14(10): 1787–1792.
43. **Young WF Jr.** Conventional imaging in adrenocortical carcinoma: update and perspectives. *Horm Cancer* 2011; 2: 341–347.
44. **Park SY, Park BK, Park JJ, Kim CK.** Differentiation of Adrenal Hyperplasia From Adenoma by Use of CT Densitometry and Percentage Washout. *AJR Am J Roentgenol* 2016; 206(1): 106–112.
45. **Kloos RT, Gross MD, Francis IR, Korobkin M, Shapiro B.** Incidentally discovered adrenal masses. *Endocr Rev* 1995; 16: 460–484.
46. **England RW, Geer EB, Deipolyi AR.** Role of venous sampling in the diagnosis of endocrine disorders. *J Clin Med* 2018; 7(5): 114.
47. **Young WF, Stanson AW, Thompson GB, Grant CS, Farley DR, van Heerden JA.** Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism. *Surgery* 2004; 136: 1227–1235.
48. **Nwariaku FE, Miller BS, Auchus R, Holt S, Watumull L, Dolmatch B, et al.** Primary hyperaldosteronism: effect of adrenal vein sampling on surgical outcome. *Arch Surg* 2006; 141: 497–502; discussion 502–503.
49. **Rossi GP, Barisa M, Allolio B, Auchus RJ, Amar L, Cohen D, et al.** The Adrenal Vein Sampling International Study (AVIS) for identifying the major subtypes of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(5): 1606–1614.
50. **Jakobsson H, Farmaki K, Sakinis A, Ehn O, Johannsson G, Ragnarsson O.** Adrenal venous sampling: the learning curve of a single interventionalist with 282 consecutive procedures. *Diagn Interv Radiol* 2018; 24(2): 89–93.
51. **Monticone S, Satoh F, Dietz AS, Goupil R, Lang K, Pizzolo F, et al.** Clinical Management and Outcomes of Adrenal Hemorrhage Following Adrenal Vein Sampling in Primary Aldosteronism. *Hypertension* 2016; 67(1): 146–152.
52. **Doppman JL, Gill JR Jr.** Hyperaldosteronism: sampling the adrenal veins. *Radiology* 1996; 198: 309.
53. **Carr CE, Cope C, Cohen DL, Fraker DL, Terrotola SO.** Comparison of sequential versus simultaneous methods of adrenal venous sampling. *J Vasc Interv Radiol* 2004; 15: 1245–1250.
54. **Rossi GP, Auchus RJ, Brown M, Lenders JW, Naruse M, Plouin PF, et al.** An expert consensus statement on use of adrenal vein sampling for the subtyping of primary aldosteronism. *Hypertension* 2014; 63:151–160.
55. **Yang YH, Chang YL, Lee BC, Lu CC, Wang WT, Hu YH, et al.** Strategies for subtyping primary aldosteronism. *J Formos Med Assoc* 2023; S0929-6646(23)00155-9.
56. **Reincke M, Bancos I, Mulatero P, Scholl UI, Stowasser M, Williams TA.** Diagnosis and treatment of primary aldosteronism. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9(12): 876–892.

Address for correspondence:

● **Д-р Теодора Каменова,**
 ● УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“,
 ● ул. „Здраве“ №2, София 1431,
 ● e-mail: teodorakrkamenova@gmail.com

● **Teodora Kamenova, MD,**
 ● University Hospital of Endocrinology
 ● „Acad. Ivan Penchev“,
 ● 2 Zdrave Str., Sofia 1431,
 ● e-mail: teodorakrkamenova@gmail.com

Диабетната кардиомиопатия – диагностично предизвикателство в ендокринологичната практика (обзор със собствени данни)

Горчева, Десислава И., Лозанов, Лъчезар Б.

Клиника по Вътрешни болести, Отделение по Ендокринология,
УМБАЛ „ACIBADEM CITY CLINIC“ Токуда болница

Постъпване: 23. 01. 2024 / Приемане: 26. 02. 2024

Diabetic Cardiomyopathy – a Diagnostic Challenge in Endocrinological Practice (a Review with Own Data)

Gorcheva, Desislava I., Lozanov, Lachezar B.

Clinic of Internal Medicine, Department of Endocrinology,
University Multi-disciplinary Hospital "ACIBADEM CITY CLINIC,, Tokuda Hospital

Submitted: 23. 01. 2024/Accepted: 24. 02. 2024

Резюме

Нарастващият процент на затлъстяване и обездвижване сред населението допринесе за увеличаване честотата на захарния диабет тип 2 (ЗДт2) и свързаните с него сърдечно-съдови заболявания (ССЗ). Въпреки новите терапевтични възможности и промяната в цялостния антидиабетен лечебен подход, през последното десетилетие, сърдечно-съдовите заболявания си остават предизвикателство в лечението му. Известно е, че сърдечната недостатъчност (СН) е едно от основните сърдечно-съдови (СС) усложнения и причина за смърт при пациентите със ЗДт2. Диабетната кардиомиопатия (ДБКМП) е сериозно, често подценявано СС усложнение на диабета, възникващо при липса на други СС болести и водещо първоначално до клинично изявена сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изстласкване на лява камера (СНЗФИ). Хроничната хипергликемия и хиперинсулинемия, заедно с инсулиновата резистентност и възпалителната среда, са основните механизми, включени в патофизиологията на ДБКМП.

Abstract

The increasing rate of obesity and immobility among the population has contributed to an increase in the incidence of type 2 diabetes mellitus (DM2) and related cardiovascular diseases (CVD). Despite the new therapeutic options and the change in the overall antidiabetic treatment approach in the last decade, cardiovascular diseases remain a challenge in its treatment. It is known that heart failure (HF) is one of the main cardiovascular (CV) complications and cause of death in patients with DM2. Diabetic cardiomyopathy (DCM) is a serious, often underestimated CV complication of diabetes occurring in the absence of other CV diseases and leading initially to clinically apparent heart failure with preserved left ventricular ejection fraction (HFpEF). Chronic hyperglycemia and hyperinsulinemia, along with insulin resistance and an inflammatory environment, are the main mechanisms involved in the pathophysiology of DCM. Early diagnosis of DCM in patients with DM2 will limit the progression of

Ранното диагностициране на ДБКМП при пациентите със ЗДм2 ще ограничи прогресията на това, често неразкрито, диабетно усложнение до фатална СН и смърт.

Този обзор със собствени данни има за цел да представи кратка актуална информация за предизвикателствата в диагностичния процес на диабетната кардиомиопатия и възможностите за предотвратяването му.

Ключови думи:

захарен диабет, сърдечно-съдови заболявания, диабетна кардиомиопатия, сърдечна недостатъчност.

this often undetected diabetic complication to fatal HF and death.

This review with own data aims to present a brief update on the challenges in the diagnostic process of diabetic cardiomyopathy and the possibilities for its prevention.

Key words:

diabetes mellitus, cardiovascular diseases, diabetic cardiomyopathy, heart failure.

Въведение

Нарастващата честота на разпространение на захарния диабет тип 2 (ЗДм2) определя по-висока честота на съдовите микро- и макродиабетни усложнения, от 12,5% до 70% в различни региони на света, свързани с по-висока смъртност, инвалидизация и финансови разходи за обществото (1). Водеща причина за смърт при диабетниците – до 75%, си остават сърдечно-съдови заболявания (ССЗ), като сърдечната недостатъчност (СН) е сред водещите заболявания (2). Известно е, че честотата на хоспитализациите поради СН е два пъти по-висока при пациенти със захарен диабет (ЗД), в сравнение с тези без ЗД (1, 3). Нейната честота по данни от проучвания възлиза на 19% до 26% при диабетниците (4). Диабетната кардиомиопатия е уникална проява на СН тип В и е сериозно, често подценявано усложнение на ЗД, водещо до клинично изявена СН и смърт (5, 6). Честотата на диабетната кардиомиопатия (ДБКМП) корелира с нарастващата честота на ЗДм 2 – открива се в 28%-75% сред популацията на диабетниците (7). Има доказателства, че ЗДм1 също засяга сърдечната функция с механизми различни от тези, установени при ЗДм2, но тези данни за сега са доста ограничени (6).

Определение

Терминът „Диабетна Кардиомиопатия“ се предлага за първи път през 1972 г. от Rubler и сътр., за да я разграничи от другите видове кардиомиопатии (8). В следващите десетилетия дефиницията се усъвършенства и от 2016-2019 г.

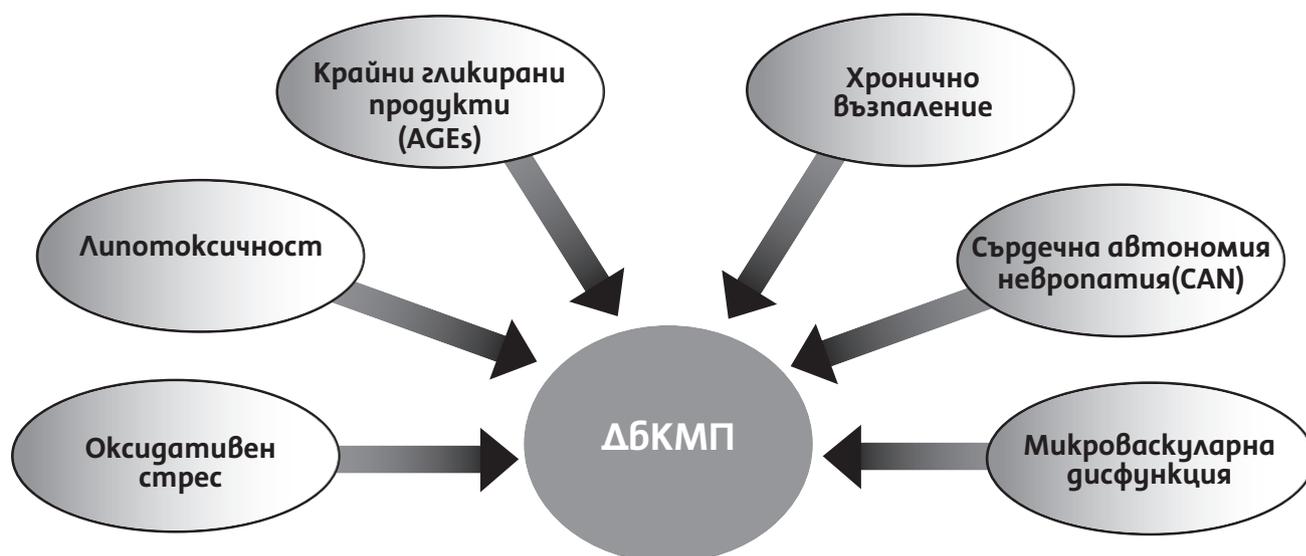
тя гласи: „Диабетната кардиомиопатия е свързана с диабета абнормна структурна и функционална миокардна дисфункция, която възниква независимо от други конвенционални сърдечно-съдови заболявания и рискови фактори, като заболявания на коронарната артерия, неконтролирана артериална хипертония или аритмия, клапна болест и вродени сърдечни заболявания“ (9-11). Първоначално ДБКМП се характеризира с миокардна фиброза, дисфункционално ремоделиране на миокарда и диастолна дисфункция, а по-късно – със систолна дисфункция и клинично изявена СН (12).

Патогенеза

Голямо разнообразие от молекулярни механизми са в основата на развитието и прогресията на кардиомиопатиите (Фиг. 1) (7). При ДБКМП основен патогенетичен двигател на метаболитните промени са хипергликемията и хиперинсулинемията, които в условията на хипертриглицеридемия водят до оксидативен стрес, хипергликемия и глюкотоксичност, липотоксичност и напреднало отлагане на крайни гликирани продукти (AGEs), хронично възпаление, сърдечна автономна невропатия (САН) и микроваскуларна дисфункция (7).

Хроничната хипергликемия, водеща до хиперинсулинемия и вторична инсулинова резистентност, е предпоставка за анормален глюкозен метаболизъм. Намалената способност на миокарда да използва глюкозата като източник на енергия, поражда необходимостта от намирането на нов източник на енергия в лицето на свободните мастни киселини (СМК), които са в излишък при

Фигура 1. Молекулярни механизми, лежащи в основата на развитието и прогресията на ДБКМП (по 7).



пациентите със ЗДм2. Повишеното окисление на мастните киселини води до натрупване на вторични токсични междинни продукти (диацил- и триацилглицерол, серамиди и др.), повишено натрупване на напреднали крайни продукти на гликирането (AGEs), водещи до увреждане на генната ензимна експресия и аномална сигнална ензимна трансдукция, подпомага производството на различни растежни фактори (13). Хроничното възпаление води до засилено освобождаване на реактивни кислородни субстрати (ROS), отговорни за оксидативния стрес и стреса на ендоплазмения ретикулум (ERS), нарушения в калциевата обмяна и активиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (RAAS). Дисбалансът между матриксните металопроотеинази (MMPs) и техните тъканни инхибитори (TIMPs), както и трансформиращия разтежен фактор бета (TGF β)-медираните сигнални пътища, предразполагат към аутофагия, митофагия и апоптоза на кардиомиоцитите с развитие на фиброза, сърдечна ригидност и хипертрофия на миокарда, участващи в прогресирането на ДБКМП (Фиг. 2) (7,12).

Диагноза и изследвания подпомагащи диагнозата

Диагнозата диабетна кардиомиопатия може да се приеме при:

1. Наличие на диагнозата захарен диабет тип 2;
2. Наличие на диастолна дисфункция и/или специфични ехографски промени в миокарда;

3. Повишени (незагължително в първите етапи) специфични сърдечни биомаркери и

4. Отсъствие на други причини за СН (6).

Съществуват инвазивни и неинвазивни техники за идентифициране на настъпващите ранни промени в миокардната тъкан. Структурните и морфологични нарушения, характеризиращи ДБКМП, са повишена сърдечна фиброза, намалено ранно диастолно пълнене с уголемяване на пресърдията и увеличаване на крайното диастолно налягане на лявата камера (14). Следващият стадий включва сърдечно ремоделиране, хипертрофия на лява камера, напреднала диастолна дисфункция и клинично изявена СНЗФИ, която в крайна сметка може да премине в СН с намалена фракция на изтласкване СНнФИ. Диабетната кардиомиопатия е типична проява на СН със запазена фракция на изтласкване на лява камера (СНЗФИ) (15). Минималните критерии за диагностициране на диабетна кардиомиопатия включват диастолна дисфункция на лявата камера и/или намалена фракция на изтласкване на лявата камера, патологична хипертрофия на лявата камера и интерстициална фиброза при пациенти със захарен диабет (16).

Инвазивните техники, като ендомиокардната биопсия на интервентрикуларния септум, се считат за надеждни и точни (17), но поради техните инвазивен характер и висок потенциален риск са оставени само в изследователски проучвания. От неинвазивните образни изследвания – **сърдечният магнитен резонанс (сMRI)**, се приема

за златен стандарт за ранно идентифициране на интерстициална миокардна фиброза с висока прогностична стойност при пациенти с ДБКМП без никакви доказателства за подлежащо ССЗ, идентифицирайки пациентите с висок риск от бъдещи сърдечно-съдови събития, но неговата цена и обем на апаратурата, не позволяват по-широкото му практическо използване (18).

Затова метод на първи избор за оценка на сърдечната функция си остава **Ехокардиографията (ЕхоКГ)** – метод същевременно евтин, удобен и безвреден, като в същото време, изключва други причини за сърдечно увреждане. Измервайки анатомични и функционални параметри на лявата камера (ЛК), ЕхоКГ оценява диастолната функция, наляганията на пълнене на ЛК и миокардния перфузионен резерв. Комбинирането с други Доплер технологии – като тъканен доплеров образ (**TDI**), спекъл ехокардиография с проследяване (**STE**) и пулсов вълнов доплер (**PWD**), 2D и 3D ЕхоКГ позволява ефективно измерване скоростите

на митралното пълнене и ранно откриване на диастолна дисфункция при пациенти с нормална систолна функция (18).

Диастолната дисфункция е два пъти по-честа при пациентите със ЗД и се проявява по рано при тях, отколкото при пациенти без ЗД, но може да е налична и при пациенти с инсулинова резистентност, без клинична диагноза на ЗДm2 (19). Често е първа проява на ДБКМП със запазена фракция на изтласкане.

Параметрите за оценка на диастолната функция включват: изследване с Доплер ехокардиография – пиковата скорост на кръвотока по време на ЛК релаксация в ранната диастола (Е вълна), пиковата скорост на кръвотока в късната диастола, резултат от прегърданото съкращение (А вълна), съотношението между тях (Е/А), времето на децелерация (спаг) на Е вълната. Като се използва TDI, се оценява скоростта на движение на митралния анулус по време ранната (e') и късна (a') фаза на диастолата.

Фигура 2. Патофизиология на ДБКМП (по12)



Много надежден и лесно измерим параметър за диастолна дисфункция е E/e' съотношението, което се увеличава с прогресиране на диастолната дисфункция (13). Пациентите с ЗДм2 имат по-ниско съотношение E/A , по-ниски скорости от тъканния Доплер (e'), по-голямо съотношение на E/e' и по-голям обем на ляво предсърдие. Всеки 1% увеличение на гликиран хемоглобин A_{1c} (HbA_{1c}) е свързано с 3,0 g увеличение на масата на лява камера, увеличение на E/e' с 0,5 и 0,3% влошаване на глобалния лонгитудинален стрейн (GLS) на лява камера (20).

Основните ехокардиографски параметри за ранна оценка на диастолната функция (ДД) включват (6):

1. Левокамерна хипертрофия (LVH) над 95 g/m^2 за мъже и над 115 g/m^2 за жени;
2. Увеличено ляво предсърдие (LAE) над 34 ml/m^2 ;
3. Нарушен глобален лонгитудинален стрейн (GLS), $> -16\%$, (по-малка отрицателна стойност отразява по-увреден GLS).

4. Абнормално съотношение E/e' , повишено над 13, където E е пикът на пасивното митрално пълнене, а e' – ануларната митрална скорост.

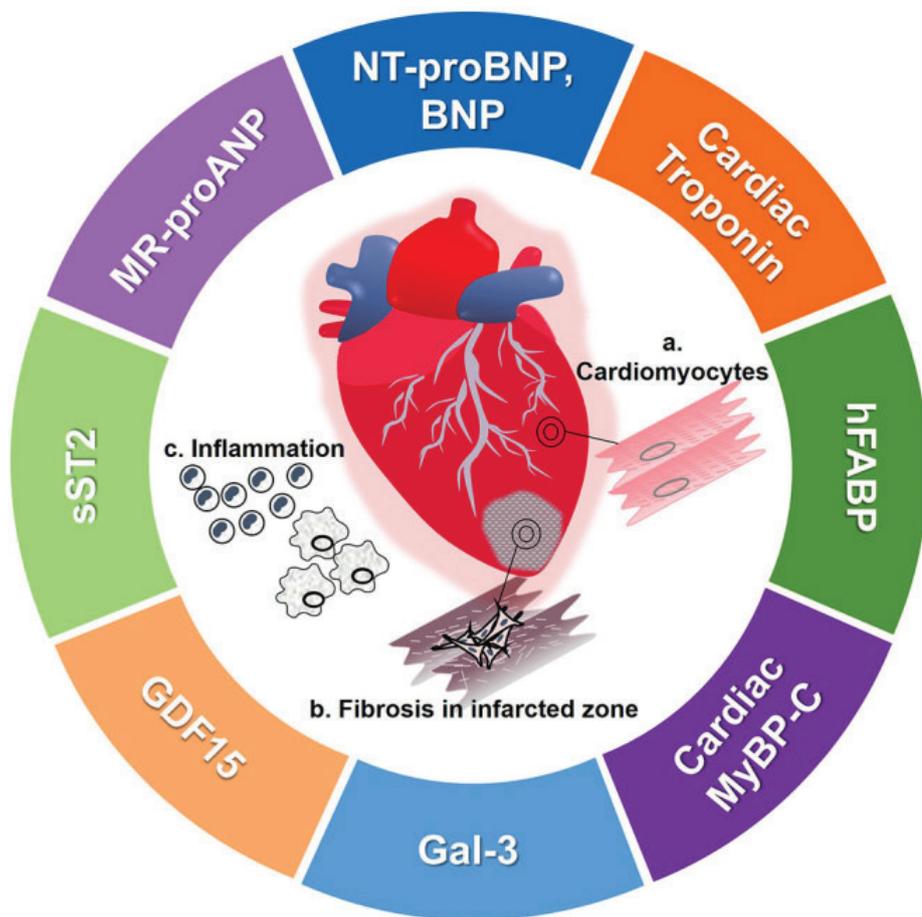
Важно е да се отбележи, че нито една променлива, самостоятелно, не е достатъчна да оцени диастолната функция, тъй като всяка от тях може да отразява физиологична вариация, затова при поставяне на диагнозата ДБКМП се препоръчват алгоритмични асоциации между няколко параметъра, приети в стандартите на Европейското дружество по кардиология (ESC2016) (21), затова е важно ЕхоКГ да се провежда от квалифициран кардиолог с достатъчно опит в ултразвуковите изследвания.

От лабораторните изследвания, специфичните сърдечни биомаркери за СН са: мозъчният натриуретичен пептид (BNP) и по-специално неговият N-терминален пропептид (NTpro BNP), както и високо чувствителния сърдечен тропонин ($hsTropoin$). Тези биомаркери са включени в препоръките за диагностика и лечение на СН на Европейското дружество по кардиология (ESC) и Американската сърдечна асоциация (AHA). Повишените стойности на $hsTropoin$ и NT pro BNP са най-релевантни за оценка на ЛК функция при асимптоматични пациенти в субклинична фаза на СН, затова измерването на **натриуретичен пептид** или **високо сензитивен сърдечен тропонин** се препоръчват от Американската Диабетна Асоциация (ADA) 2022 г. поне **веднъж годишно** при индивиди със захарен диабет – за идентифициране на ранните стадии на СН. Тази препоръка се основава на данни, отразяващи способността на тези биомаркери **да идентифицират онези пациенти в стадий А или Б на СН, които са с**

най-висок риск от прогресиране (6,9). Интересен факт е, че персистиращата микроалбуминурия също може да се използва като маркер за дифузна фиброза и диастолна дисфункция, въз основа на връзката ѝ с екстрацелуларния обем на сърцето (22).

Изключване на други причини, водещи до СН или диастолна дисфункция при пациенти със ЗД е важна част от диагностичния процес за установяване на диабетна кардиомиопатия и може би най-сериозното предизвикателство в диагностичния процес. Захарният диабет е коморбидно заболяване и често е придружавано от сърдечни и несърдечни заболявания, които могат да бъдат причина за кардиомиопатия и сърдечна недостатъчност. Диагнозата ДБКМП изисква изключване на поредица сърдечни и не сърдечни заболявания като – коронарна артериална болест, вродена сърдечна недостатъчност, клапни нарушения, неконтролирана артериална хипертония (АХ) и ритъмно-проводни нарушения. От **извън сърдечните заболявания, които могат да компрометират ехокардиографското изследване** са високият БМИ над 45 kg/m^2 , високият HbA_{1c} над 8,5%, белодробното обструктивно заболяване (ХОББ), периферната артериална болест (ПАБ) и др. ДБКМП може да присъства до 60% и при нормотензивни пациенти със ЗД като псевдонормализация на диастолния модел, което е напреднала диастолна дисфункция на лявата камера, характеризираща се с междинен стадий между релаксация и рестриктивно пълнене с намален миокарден контрактилитет и напрежение.

Въпреки че има няколко добре установени диагностични биомаркери за СН, **прогностичните биомаркери** все още остават слабо развити. Измерването на различни биомаркери в кръвообращението може да бъде от полза и при определяне на терапията на СН. Протеиновите биомаркери са молекули, освобождаващи се активно или пасивно в кръвообращението от сърцето или от някои клетки в организма, в отговор на сърдечното увреждане, отразявайки тъканно-специфично увреждане. В допълнение към тъканната специфичност, полуживотът на протеиновите биомаркери, често е решаващият фактор за потенциалната им употреба като биомаркери. Лесното им измерване и бързината на резултатите ги правят безценни за диагностичния процес и за стратифициране на риска за прогресия на сърдечната недостатъчност (22). Съществуват много диагностични биомаркери: като **маркери на системно възпаление** (напр. разтворим ST2 рецептор), маркери за **оксидативен стрес** (напр. растежен фактор на диференциация-15) както и маркери за сърдечно **ремоделиране** (напр. галектин-3) (Фиг. 3) (22).



Фигура 3.

Картинно представяне на протеинови биомаркери, освобождаващи се по време на сърдечна недостатъчност (по 22): (а) маркери в резултат увреждането и преструктурирането на кардиомиоцитите, (б) маркери за фиброза в случай на инфаркт на миокарда, (с) биомаркери за системно възпаление.

Легенда:

- BNP**, натриуретичен пептид от мозъчен тип,
- Gal-3**, галектин 3 – за сърдечното ремоделиране,
- GDF15**, фактор на растежна диференциация 15 – за оксидативния стрес,
- hFABP**, протеин, свързващ мастни киселини от сърдечен тип,
- MR-proANP**, средна област на N-краен прохормон на натриуретичен пептид от предсърден тип,
- MyBP-C**, миозин-свързващ протеин-С,
- NT-proBNP**, N-терминален пропептид на BNP,
- sST2**, разтворимо потискане на туморогенността 2 /разтворим ST 2 рецептор/ – за възпалението,
- Cardiac Troponin** – сърдечен тропонин.

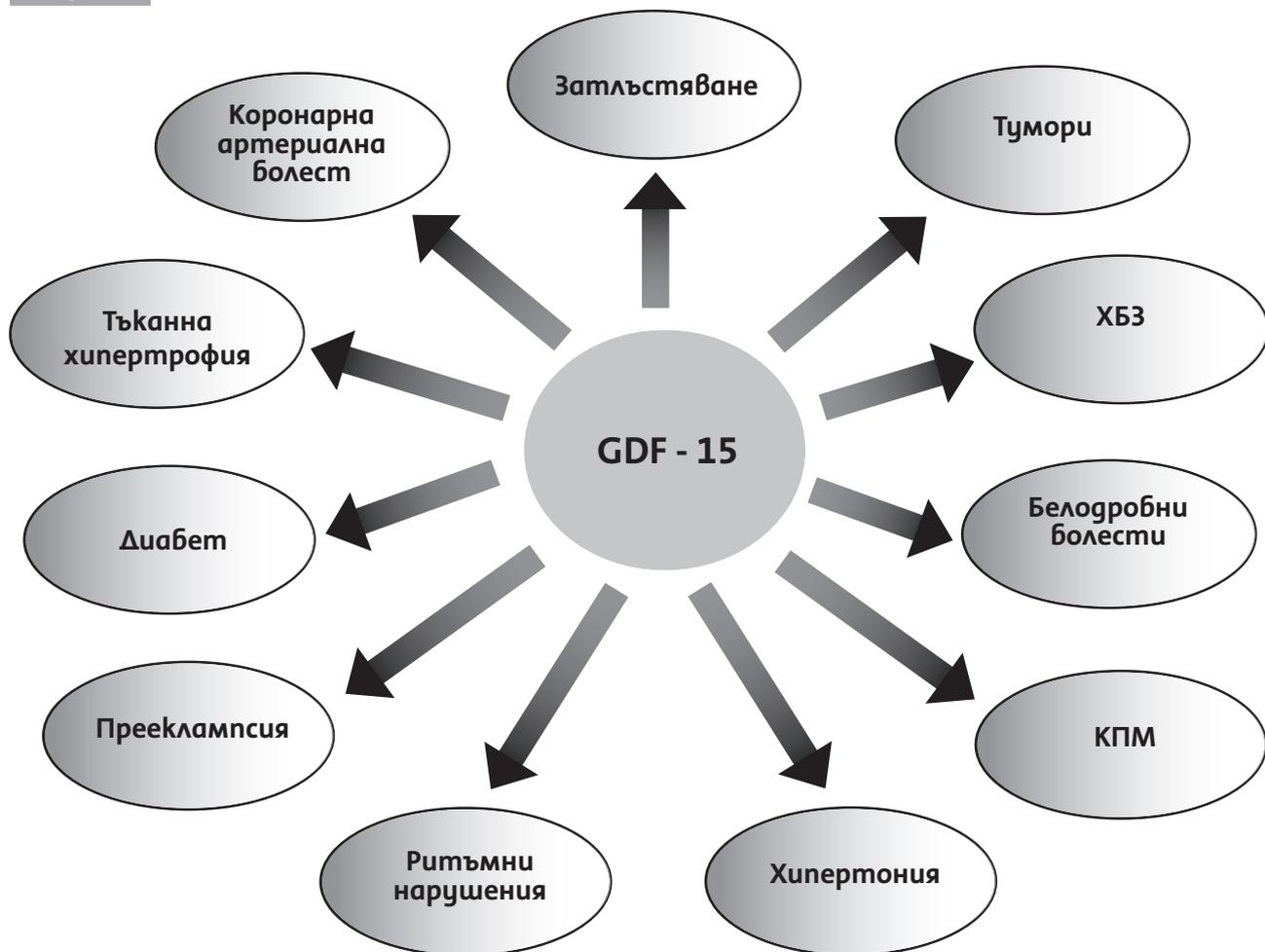
Един от тези маркери, **растежният фактор на диференциация 15 (GDF15)** се свързва както със ССЗ, така и с метаболитни глюко-липидни нарушения и е потенциален диагностичен маркер за ДБКМП. GDF15 е цитокин от семейството на трансформиращия растежен фактор бета (TGFβ), увеличаващ се по време на тъканно увреждане и възпалителни състояния. Високи нива на GDF15 се установяват както при физиологични състояния (бременност, интензивни тренировки), така и при много патологични състояния и болести (ССЗ, ЗД, анемия, тумори, бъбречна недостатъчност, ревматоиден артрит) и се свързват с повишен кардиометаболитен риск (Фиг. 4) (23). Високите нива на GDF-15, се сочат като потенциален предиктивен маркер за

сърдечно-съдова смъртност при пациенти с диабетна нефропатия и надежден диагностичен маркер за лека до умерена сърдечна недостатъчност с нормална фракция на изтласкване. GDF15 е повишен при ЗД и диабет свързаните хронични сърдечно-съдови и бъбречни усложнения, корелира с по-лоша диастолна функция на лява камера, и с влошаване на бъбречната функция (24).

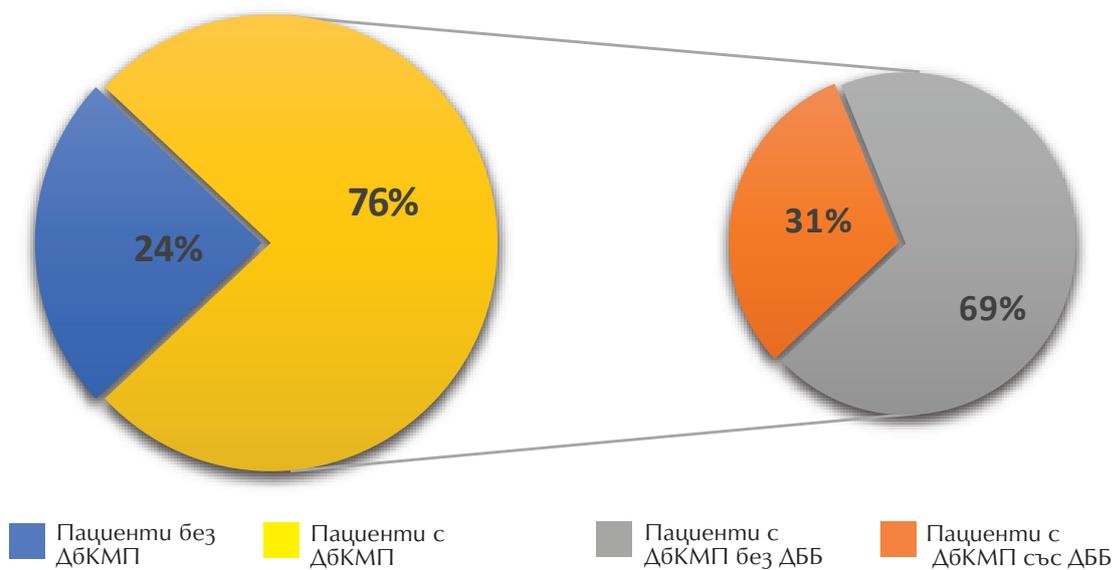
Собствен опит

С цел установяване честотата на ДБКМП сред българска популация пациенти със ЗДm2, проведохме проучване, като се обхванаха пациентите, преминали през отделението в периода 2022-2023 г. В проучването се включиха пациенти със

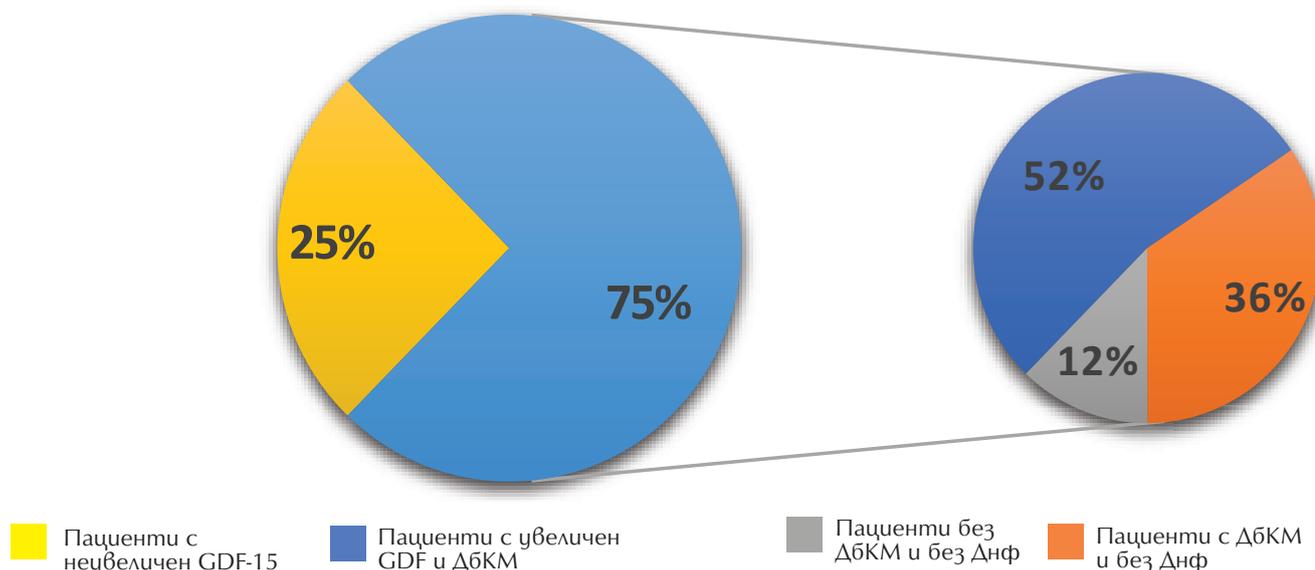
Фигура 4. Приложение на GDF 15 (по 23)



Фигура 5. Честота на ДБКМП при 34 пациента със ЗДм2



Фигура 6. Честота на GDF – 15, сред популацията диабетици, без известно ССЗ.



ЗДт2 с гликиран Хб до 8,5% и БМИ до 36 кг/м² на възраст до 75 години, без анамнеза за сърдечно-съдов инцидент, коронарна, ритъмна или клапна болест, без данни за периферна артериална болест или инфекциозен фокус, без други ендокринни заболявания. При всички пациенти се проведе ЕхоКГ от сертифициран кардиолог и се изследваха базисни и специфични лабораторни показатели и биомаркери, както и 24ч урина за албуминурия.

Диастолна дисфункция като заключение от ЕхоКГ изследване при запазена фракция на изстласкване, се установи в 76% от пациентите в проучването, което ги определи, като пациенти с ДБКМП с повишен СС риск, 69% от тях бяха с микроалбуминурия под 30 мг/24ч., т. е. без диабетна нефропатия (ДНф) или без диабетна бъбречна болест (ДББ). Установихме, че честотата на ДБКМП, в групата без и в групата с ДББ е почти съпоставима – 76% срещу 80% (Фиг. 5). Това постави въпроса, доколко бъбречното диабетно ангажиране е допълнителен рисков фактор в развитието на диастолната дисфункция при пациентите със ЗДт2.

В изследваната група пациенти в 30% се установи диабетна бъбречна болест с микроалбуминурия над 30 мг/24ч, като от тях в 80% бяха и с диастолна дисфункция. От изследваните биомаркери се установиха повишени стойности на NT-proBNP при 26%, на hsTn – при 3%, на интерлевкин 6 (IL6) – при 23% и на GDF-15 – при 75% от изследваните пациенти. В групата на пациентите с ДД – 80% бяха с повишен GDF-15,

с концентрации, вариращи от 1030 до 4300 пикогр/мл. Всички пациенти с висок IL-6 и намалена гломерулна филтрация бяха с повишен GDF-15, но само 68% от пациентите с висок GDF-15 имаха и повишен IL-6 (Фиг. 6).

Като заключение от този ранен етап от проучването, което продължава, се установява висока честота на диастолна дисфункция сред лицата със ЗДт2, която съвпада с честотата на ДБКМП, посочена в големи обсервационни проучвания (6). Ранни миокардни промени или диастолна дисфункция се установиха в по-висок процент при лица със ЗДт2, с нормална микроалбуминурия. Един от изследваните сърдечни биомаркери GDF15, не така широко известен на българския пазар, се установи увеличен при тези пациенти със ЗДт2 с нормална микроалбуминурия, когато останалите известни СС показатели – hs Тропонин и NT proBNP бяха в норма, което обяснява нарастващият брой международни проучвания, определящи го като метаболитен маркер с висок потенциал (24). Изследваните биомаркери NTproBNP, hsTroponin, вкл. и GDF15, са ценни за ранното откриване на пациенти със ЗДт2, изложени на повишен риск от развитие на СН. Трудности в проучването се установиха при идентифицирането на т. нар. „чисти“ диабетици, т.е. пациенти със ЗДт2, без подлежаща съдова история, без съпътстващи заболявания като артериална хипертония, затлъстяване, дислипидемия, които повлияват както нивата на изследваните сърдечно-съдовите биомаркери, така и ЕхоКГ находка, затрудняващо ранното диагностициране на ДБКМП.

Рискови фактори за развитието на диабетна кардиомиопатия

Към рисковите фактора за ДБКМП отново ще отбележим: наличието на по-голямата продължителност на ЗД – над 10 години, високият гликиран Хб над 8%, напредналата възраст над 60 години, бъбречната недостатъчност с изчислена скорост на гломерулна филтрация (eGFR) под 60мл/мин/1,73м², наличието на други диабетни усложнения.

Клинична картина на ДБКМП:

Клиничната картина се основава на развиващите се сърдечни анатомични и функционални промени, като фиброза, ремоделиране на ЛК и нарушен контрактилитет. Определени са четири етапа или подгрупи в развитието на ДБКМП. По време на първите 2 етапа се установява рестриктивен фенотип в резултат на ЛК хипертрофия и диастолна дисфункция и дилатативен фенотип с намалена фракция на изтласкване в късните етапи. Пациентите в стадий 1 обикновено са асимптоматични и имат само диастолна дисфункция. А в стадий 2 и 3 има както диастолна, така и систолна дисфункция (25, 26), (Табл. 1) (7).

Ранни клинични индикатори за диабетна кардиомиопатия:

Най-често срещаният ранен клиничен инди-

катор за ДБКМП е информацията от пациентите, че „физическите дейности са им по-трудни за извършване“, в резултат на намаления функционален капацитет на сърцето и свързано с фиброзата на миокарда. Пациентите с ДБКМП, постепенно пренастройват начина си на живот с по-малко физически дейности. Намаленият сърдечен функционален капацитет се обективизира посредством кардиопулмонален тест с физическо натоварване (CPET).

Диагностичен алгоритъм:

Сред хората със ЗД оценката на симптомите и контролът на рисковите фактори са от решаващо значение. Измерването на натриуретичен пептид или високочувствителен тропонин се препоръчва поне веднъж годишно. При тези с анормални биомаркери и/или симптоми на СН се препоръчва насочване за образна диагностика след изключване на други причини за кардиомиопатия (7).

Лечение на ДБКМП

Специфично лечение няма, но постигането на адекватен гликемичен контрол, може да забави и намали тежестта на бъдещи, свързани с диабета, сърдечно-съдови усложнения. Има доказателства, че **лошият гликемичен контрол корелира с повишен риск от СН** и е независим предиктор за миокардна дисфункция на лявата камера в диабетната популация.

Таблица 1. Етапи в развитието на диабетната кардиомиопатия (по 7).

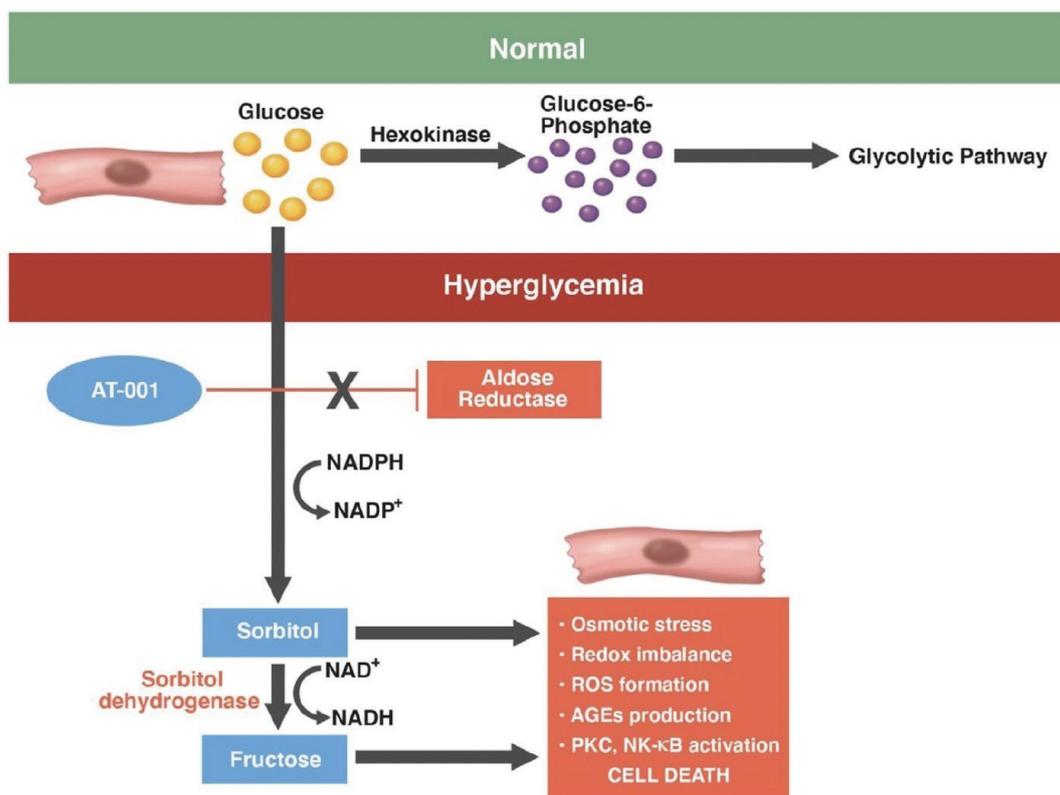
Характеристики	Етап 1	Етап 2	Етап 3	Етап 4
Прогресия	Ранна фаза	Средна фаза	Средна/късна фаза	Късна фаза
Функция	Диастолна дисфункция	Диастолна и систолна дисфункция	Диастолна и систолна дисфункция	Диастолна и систолна дисфункция
Анатомия	Хипертрофия; ↑LV маса	Хипертрофия; ↑Маса на ЛК и дебелина на стената; дилатация; фиброза	дилатация; фиброза; микроангиопатия	дилатация; фиброза; микро и макроангиопатия
Симптоми на HF	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
Тропонини	-	-	+ако има възпаление или исхемия	+при инфаркт или тежка сърдечна недостатъчност

(↑ означава увеличение; + означава повишени нива; HF – сърдечна недостатъчност; LV – лява камера; NYHA – Нюйоркска сърдечна асоциация)

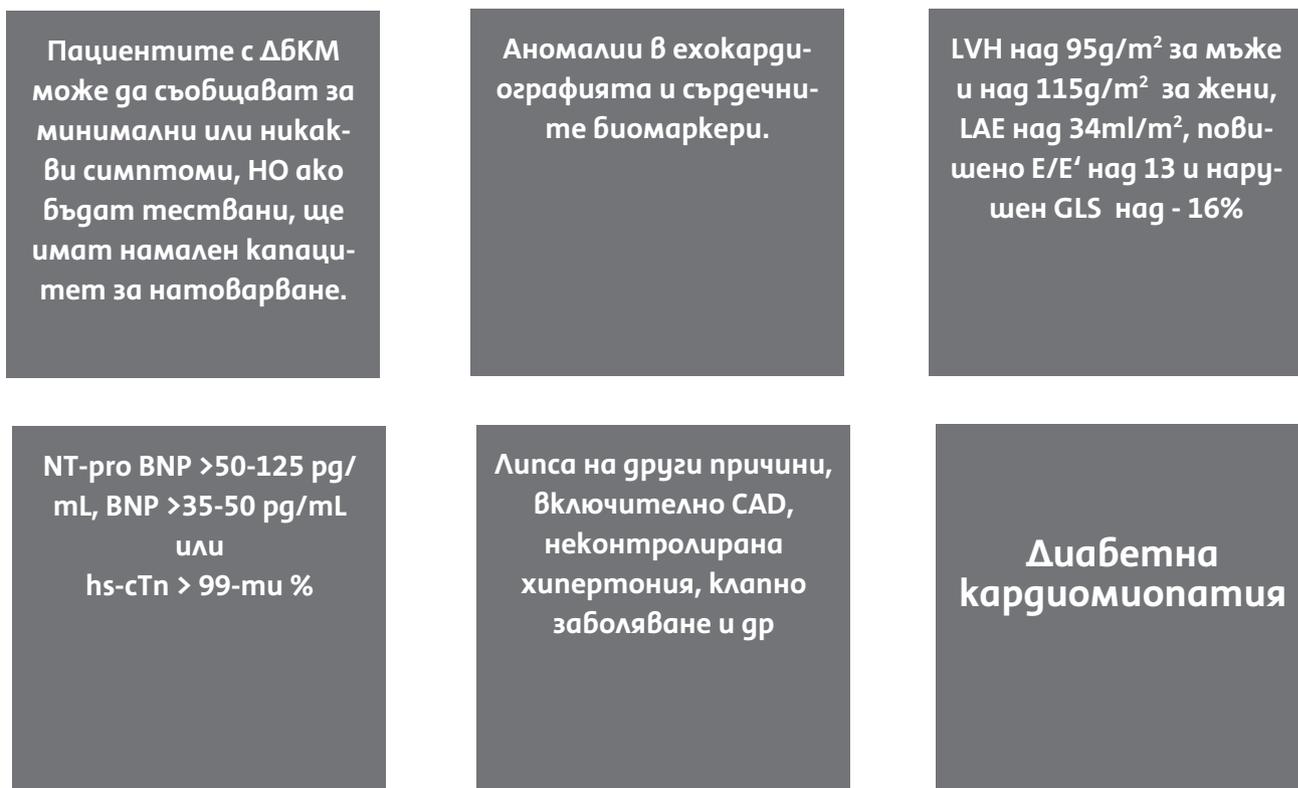
Таблица 1. Етапи в развитието на диабетната кардиомиопатия (по 7).

Препарат за понижаване на глюкозата	Механизми на действие	Ефекти върху сърдечната помпена функцията
Метформин	↓ инсулинова резистентност и производство на TNF- α ↓ кардиомиоцити и фибробласти LV ремоделиране ↑ производство на NO ↑ систолна и диастолна функция	Няма значителни ефекти върху хоспитализацията със СН .
SGLT-2i	↓ тегло и кръвно налягане ↑ осмотична диуреза и натриуреза ↓ натрий-водороден обмен (NHE) ↓ миокардно увреждане ↑ LV функция	33% намален риск от хоспитализация със СН
GLP-1RAs	↓ възпалително миокардно ремоделиране ↓ възпалителни пътища в кардиомиоцитите ↑ усвояване на глюкоза и коронарен кръвен поток	10% намален риск от хоспитализация със СН
ДПП-4и	=/↑ диастолна функция	Няма значим ефект върху хоспитализацията със СН (↑ риск от хоспитализация със СН само със саксаглиптин)
Сулфонилурей	↑ риск от хипогликемия ↑ тегло	Няма значим ефект върху хоспитализацията със СН
Тиазолидиниони	↑ тегло ↑ оток ↓ възпаление, липиден и протеинов метаболизъм ↑ съдова ендотелна функция	↑ риск от хоспитализация със СН

Фигура 7. Механизъм на действие на AT001 (по 27)



Фигура 8. Обобщение (по 28)



Около 1% увеличение на HbA_{1c} се свързва с 8% повишен риск от СН. Високата вариабилност на HbA_{1c} също се свързва с повишен риск от обща и сърдечно-съдова смъртност, както и по-бързо развитие на диабетните усложнения. По този начин всеки етап от антидиабетната терапия подпомага и участва в лечението и предотвратяването на ДБКМП при индивиди със ЗД. Здравословният диетичен режим заедно с редовна физическа активност или аеробни упражнения и калорийно ограничаване на мазнини и рафинирани въглехидрати в храната, подобряват инсулиновата резистентност, намаляват съдържанието на триглицериди в миокарда и подобряват диастолната ЛК дисфункция. Средиземноморският хранителен прием, с висок дял моно- и полиненаситени мазнини (като малки порции червено месо и по големи количества зехтин) намалява възпалителния статус и подобрява липидния профил, ендотелната дисфункция и инсулиновата чувствителност. Така, промените в начина на живот, които са първа линия в антидиабетната стратегия, осигуряват освен добър гликемичен контрол, така и условия за съхранение на добра помпена функция на сърцето (7).

Следващият медикаментозен етап от антидиабетната стратегия, освен че подобрява гликемичния контрол, има и директен ефект върху сърдечната помпена функция, посредством специфичния механизъм на действие на всеки отделен клас антидиабетни препарати (Табл. 2) (7). Новите класове глюкозопонижаващи агенти, каквито са SGLT2-и и GLP-1 аналозите, които към момента са в челните позиции в антидиабетната стратегия поради доказани кардиопротективни ползи извън хипогликемичния им ефект, получиха зелена светлина като медикаменти с благоприятен ефект върху предотвратяване на сърдечно-съдова смъртност и намален брой хоспитализации поради СН (20).

Нови терапевтични стратегии върху превенцията на помпената дисфункция

На международната среща на EASD (Европейско дружество за изучаване на диабета) в Hamburg, Germany 2023 г. се представиха първоначални резултати от рандомизирано, плацебо-контролирано проучване върху пациенти със ЗДт2 и ДБКМП с висок риск от прогресия към изявена СН (12). Проучването проследява ефектив-

ността на ново поколение **Алгозо-Редуктазни инхибитори** (ARIs), тъй като медикаментите от първо поколение от този клас не са постигнали желаните ефекти. Разработените медикаменти от първо поколение ARIs, създадени за лечение на микроваскуларните диабетни усложнения, са били с ниска активност и лоша поносимост, поради инхибиране на алдехид редуктазата и неуспяват да се наложат (27).

ARISE – HF проучване във фаза 2/3 на регистрация, с първична крайна цел – оценка на промяната спрямо изходното ниво във функционалния капацитет на пациентите (PeakVO2 на CPET) преди и по време на терапията. Вторични цели са прогресията до явна СН, промени спрямо изходните нива на NTproBNP, ЕхоКГ базирани крайни точки, проучване на нови биомаркери. Допълнително се оценява ефектът върху диабетните съдови усложнения – диабетна полиневропатия и диабетна ретинопатия (Фиг.7) (27). Изследваният препарат AT-001 е от новото поколение ARIs, разработен за таргетно, селективно инхибиране на алгозо-редуктазата с 1000 пъти по-голяма ефективност от първото поколение инхибитори и без инхибиране извън целта, т.е. върху алдехид редуктазата. AT-001 ще се предлага в перорална форма в две дозировки. Към момента резултатите отчитат висока ефективност спрямо препаратите от първо поколение ARIs (zopolrestat), както и висока безопасност.

Заклучение

Диабетната кардиомиопатия е сериозно прогресивно заболяване, водещо до повишен брой хоспитализации, повишена заболеваемост и смъртност. Дори и след постигане на добър гликемичен контрол, пациентите със ЗДм2 имат 2 пъти по-висок риск за СН, в сравнение с пациентите без ЗД и 1.5 пъти по-висок риск за прогресия на СН, отколкото пациентите без ДБКМП. Затова е необходим многофакторен подход, който да включва промяна в начина на живот и най-подходящото медикаментозно лечение на ЗДм2, на придружаващите хипертония и дислипидемия, както и за запазване помпената функция на сърцето при тази популация. Целенасоченото изследване чрез ЕхоКГ и някои сърдечни биомаркери позволява навременно идентифициране на пациентите в ранните етапи на ДБКМП. Нивата на NTproBNP са надежден предиктор за тежестта на миокардните увреждания и състоянието на сърдечния функционален капацитет при пациентите със ЗД. Важно е да се знаят и търсят рисковите фактори за диабетна кардиомиопатия, за да се диагностицират пациентите възможно най-рано чрез целенасочени изследвания и функционални тестове, в колаборация със специалист кардиолог. Изследване в насока ДБКМП следва да се провежда както при пациенти със ЗДм2, така и при пациенти със ЗДм1, когато все още нямат симптоми за СН. От значение е ранното идентифициране на сърдечната увреда за да се предотврати настъпването на фатална СН (Фиг. 8).

References

1. **American Diabetes Association 10.** Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes care* 2021; 44: S125–S150.
2. **Tankova Tz.** Diabetes mellitus, *Sofia, Paradigma press*, 2013, 56:57 (in Bulgarian) [Танкова Цв., Захарен диабет, *София, Paradigma press*, 2013, 56:57].
3. **Giugliano D, Bellastella G, Longo M, Scappaticcio L, Maiorino MI, Chiodini P, et al.** Relationship between improvement in glycemic control and reduction in major cardiovascular events in 15 cardiovascular trials. vascular outcomes: a meta-analysis with meta-regression. *Diabetes Metab* 2020; 22 :1397–1405.
4. **Rydén L, Armstrong P, Cleland J, Horowitz J, Massie B, Packer M, et al.** Efficacy and safety of high-dose lisinopril in chronic heart failure patients at high cardiovascular risk, including those with diabetes mellitus. Results from the ATLAS trial. *Eur Heart J* 2000; 21:1967–1978.
5. **Januzzi JL.** Diagnosis of Diabetic Cardiomyopathy Based on Circulating Biomarkers. Early Diagnosis of Diabetic Cardiomyopathy: What can be Done? *ADA* 2023
6. **Pop-Busui R, Januzzi J, Bruemmer D, Butalia S, Green J, Horton W, et al.** Heart Failure: An Underappreciated Complication of Diabetes. A Consensus Report of the American Diabetes Association 2022. *Diabetes Care* 2022; 45(7): 1670-1690.
7. **Longo M, Scapaticcio L, Cirillo P, Maio A, Carotenuto Ra, Maiorino M, et al.** Glycemic control and the heart: The history of diabetic cardiomyopathy continues *Biomolecules* 2022; 12(2): 272.
8. **Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu Y, Kumral T, Branwood A, Grishman A, et al.** A new type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol* 1972; 30: 595-602.

9. **Parim B, Sathibabu Uddandrao VV, Saravanan G.** Diabetic cardiomyopathy: molecular mechanisms, detrimental effects of conventional treatment, and beneficial effects of natural therapy. *Heart Fail Rev* 2019; 24(2): 279-299.
10. **Grewal AS, Bhardwaj S, Pandita D, Lather V, Sekhon BS.** Updates on Aldose Reductase Inhibitors for Management of Diabetic Complications and Non-diabetic Diseases. *Mini Rev Med Chem* 2016; 16(2): 120-162.
11. **Januzzi JL.** Epidemiology of DbCM. *Decision Resources Group Report - July 2020.*
12. **Lopaschuk GD, Karwi QG, Tian R, Wende AR, Abel ED.** Cardiac Energy Metabolism in Heart Failure. *Circ Res* 2021; 128(10): 1487-1513.
13. **Ritchie RH, Abel ED.** Basic mechanisms of diabetic heart disease. *Circ Res* 2020; 126 :1501-1525.
14. **Westermeyer F, Riquelme JA, Pavez M, Garrido V, Díaz A, Verdejo HE, et al.** New Molecular Insights of Insulin in Diabetic Cardiomyopathy. *Front Physiol* 2016; 7:125.
15. **Ceriello A, Catrinou D, Chandramouli C, Cosentino F, Dombrowsky AC, Itzhak B, et al;** D&CVD EASD Study Group. Heart failure in type 2 diabetes: current perspectives on screening, diagnosis and management. *Cardiovasc Diabetol* 2021; 20(1): 218.
16. **Fontes-Carvalho R, Ladeiras-Lopes R, Bettencourt P, Leite-Moreira A, Azevedo A.** Diastolic dysfunction in the diabetic continuum: association with insulin resistance, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2015; 14: 4.
17. **Gil KE, Pawlak A, Gil RJ, Frontczak-Baniewicz M, Bil J.** The role of invasive diagnostics and its impact on the treatment of dilated cardiomyopathy: a systematic review. *Adv Med Sci* 2016; 61: 331-343.
18. **Lorenzo-Almorós A, Tuñón J, Orejas M, Cortés M, Egido J, Lorenzo Ó.** Diagnostic approaches for diabetic cardiomyopathy. *Cardiovasc Diabetol* 2017; 16(1): 28.
19. **Ernande L, Bergerot C, Rietzschel ER, De Buyzere ML, Thibault H, Pignonblanc PG, et al.** Diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus: is it really the first marker of diabetic cardiomyopathy? *J Am Soc Echocardiogr* 2011; 24: 1268-1275).
20. **Tomova G, Ilieva R.** Diabetic cardiomyopathy. Effect of SGLT2 inhibitors on the diastolic function. *Medinfo* 2021; 9: 38. (in Bulgarian) [Томова Г, Илиева Р. Диабетна кардиомиопатия. Влияние на SGLT2 инхибиторите върху диастолната функция. *Мединфо* 2021; 9: 38].
21. **Kossaiy A, Nasr M.** Diastolic Dysfunction and the New Recommendations for Echocardiographic Assessment of Left Ventricular Diastolic Function: Summary of Guidelines and Novelties in Diagnosis and Grading. *Journal of Diagnostic Medical Sonography* 2019; 35(4): 317-325.
22. **Srivastava A, Haase T, Zeller T, Schulte Ch.** Biomarkers for heart failure prognosis: proteins, genetic outcomes, and non-coding RNAs. *Front Cardiovasc Med* 2020; 7: 601364.
23. **Corre J, Hébraud B, Bourin P.** Concise review: growth differentiation factor 15 in pathology: a clinical role? *Stem Cells Transl Med* 2013; 2(12): 946-952.
24. **Xiao QA, He Q, Zeng J, Xia X.** GDF-15, a future therapeutic target of glucolipid metabolic disorders and cardiovascular disease. *Biomed Pharmacother* 2022; 146: 112582.
25. **Maisch B, Alter P, Pankuweit S.** Diabetic cardiomyopathy - fact or fiction? *Hertz* 2011; 36:102-115.
26. **Seferović PM, Paulus WJ.** Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. *Euro Heart J* 2015; 36 :1718-1727.
27. **Januzzi JL Jr, Butler J, Del Prato St.** Rationale and design of the Aldose Reductase Inhibition for Stabilization of Exercise Capacity in Heart Failure Trial (ARISE-HF) in patients with high-risk diabetic cardiomyopathy. *Am Heart J* 2023; 256: 25-36.
28. **Wang Y, Marwick TH.** Diagnosis of Nonischemic Stage B Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus Optimal Parameter s for Prediction of Heart Failure *JACC: CV Imaging* 2018; 11(10): 1390-1400.

Address for correspondence:

Д-р Десислава Горчева,

УМБАЛ „ACIBADEM CITY CLINIC“

Токуда болница,

Бул. „Никола Вапцаров“ №51Б, София,

e-mail: gorcheva@abv.bg

Desislava Gorcheva MD,

University Multi - disciplinary Hospital

„ACIBADEM CITY CLINIC“ Tokuda Hospital,

51B, Nikola Vaptsarov Blvd, Sofia, Bulgaria,

e-mail: gorcheva@abv.bg

Фосфорът като рисков фактор за сърдечно-съдови заболявания

Влахов, Йордан Д.

УМБАЛ „Софиямед“ ЕООД, Медицински факултет, СУ „Св. Климент Охридски“, София

Постъпване: 15. 03. 2024 / Приемане: 17. 03. 2024

Phosphorus as a Risk Factor for Cardiovascular Disease

Vlahov, Yordan D.

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

Submitted: 15. 03. 2024/Accepted: 17. 03. 2024

Резюме

Фосфорът е жизненоважен за развитието на всички организми. Той е необходим за предаването на генетичния материал (нуклеинови киселини), изграждането на мембрани структури (фосфолипиди), енергийните депа на клетките и тъканите (АТФ) и трансмембранното предаване на сигнали (фосфорилиране). Регулацията на нивата на фосфора в човешкия организъм се осъществява от три хормона – паратхормон (PTH), витамин Д и фибробластен растежен фактор 23 (FGF23), които действат върху три системи: гастроинтестиналния тракт (ГИТ), костта и бъбрека. Храните, които приемаме в нашето ежедневие, са богати на фосфор, особено консервантите, чието приложение в съвременния свят става все по-широко и с всеки изминал ден приемаме все по-големи количества фосфор. Проучвания в последните години показват, че фосфорното натоварване увеличава сърдечно-съдовия риск както индиректно (покачвайки нивата на паратхормона и FGF23), така и директно, водейки до ендотелна дисфункция и калцификации в съдовата стена.

Настоящият обзор разглежда съвременните познания за връзката между фосфора и сърдечно-съдовия риск.

Ключови думи:

фосфор, сърдечно-съдов риск, ендотелна дисфункция, съдови калцификации

Abstract

Phosphorus is crucial for all living organisms. It is vital for the transmission of genetic material (nucleic acids), the synthesis of biological membranes (phospholipids), energy stores of the body (ATP), and transmembrane channeling of biological signals (phosphorylation). The regulation of phosphate levels in the human body is mediated by three hormones – parathyroid hormone (PTH), vitamin D and fibroblast growth factor 23 (FGF23), that affect three systems: the gastrointestinal tract, the bones and the kidneys. Our everyday food is rich in phosphorus, especially the food preservatives that are used more and more widely and therefore we keep increasing our phosphate intake. Several recent studies show that phosphate overload increases the cardiovascular risk both indirectly (by increasing PTH and FGF23) and directly (by causing endothelial dysfunction and vascular calcifications).

The current review presents the contemporary knowledge on the link between phosphorus and cardiovascular risk.

Key words:

phosphorus, cardiovascular risk, endothelial dysfunction, vascular calcifications.

Въведение

Фосфорът (P) е жизненоважен за развитието на всички организми. Той е необходим за:

1. Предаването на генетичния материал, участвайки в изграждането на нуклеиновите киселини (НК); 2. Изграждането на тъканите като част от фосфолипидите (ФЛ); 3. Енергията в тъканите, бидейки част от аденозинтрифосфата (АТФ); 4. Трансмембранното предаване на сигнали чрез фосфорилиране. Три системи в човешкото тяло участват в регулацията на нивата на фосфора: гастроинтестиналният тракт (ГИТ), костта и бъбрекът.

Гастроинтестиналният тракт (или по точно - тънките черва), е мястото където се усвояват калцият и фосфатите от приетата храна и от там те постъпват в циркулацията, за да бъдат доставени в необходимите места. Тънчочревната абсорбция протича по два механизма:

1. *Пасивен парацелуларен транспорт*, който се осъществява по концентрационния градиент и през плътните (tight) междуклетъчни връзки неорганичния фосфор навлиза в циркулацията; и

2. *Активен транспорт* в който участва Натриево-зависим фосфатен транспортер (Npt2b). Той се експресира по апикалната мембрана на ендотелните луменни клетки, като процесът се активира от калцитриола (1,25OH₂D) и от бедната на фосфор диета по неизяснен до момента механизъм.

P е широко разпространен във всички живи организми, широко е застъпен в храната и ежедневно се приемат около 1500 мг фосфор. Най-богати на органичен фосфор са протеиновите храни като месото, рибата и млечните продукти, като фосфорът в тях се резорбира между 35% и 86%. Богати на фосфати са житните, бобовите, маслодайните култури и ядките, но в растенията фосфорът се складира под формата на фитати, за чиято резорбцията е необходим ензимът фитаза (*phytase*). Той е дефицитен при хората и поради това се усвояват по-малко от 50% от наличните фосфати. Така, богатата на растителни протеини и фибри диета не натоварва организма с фосфор и не покачва нивата на серумните фосфати и FGF23. Много богати на неорганични фосфати (полифосфати, пирофосфати) са хранителните добавки (подсладителите, оцветители и консерванти), които се абсорбират пасивно в 100% (1). Безалкохолните напитки с подсладители съдържат около 3-5 ммол/л фосфор, а съдържанието в някои бири и вина може да достигне 10 ммол/л (2). С развитието на индустрията, ролята на хранителните добавки се увеличава все повече, а от там – и натоварването на организма с фосфор. Така например, в САЩ през 1990 г. хранителните добавки са

гоставяли ежедневно около 470 мг фосфор (3), а в наши дни – между 606 – 736 мг/24 ч. (4,5); като поне 60% от тези добавки са били ненужни (6).

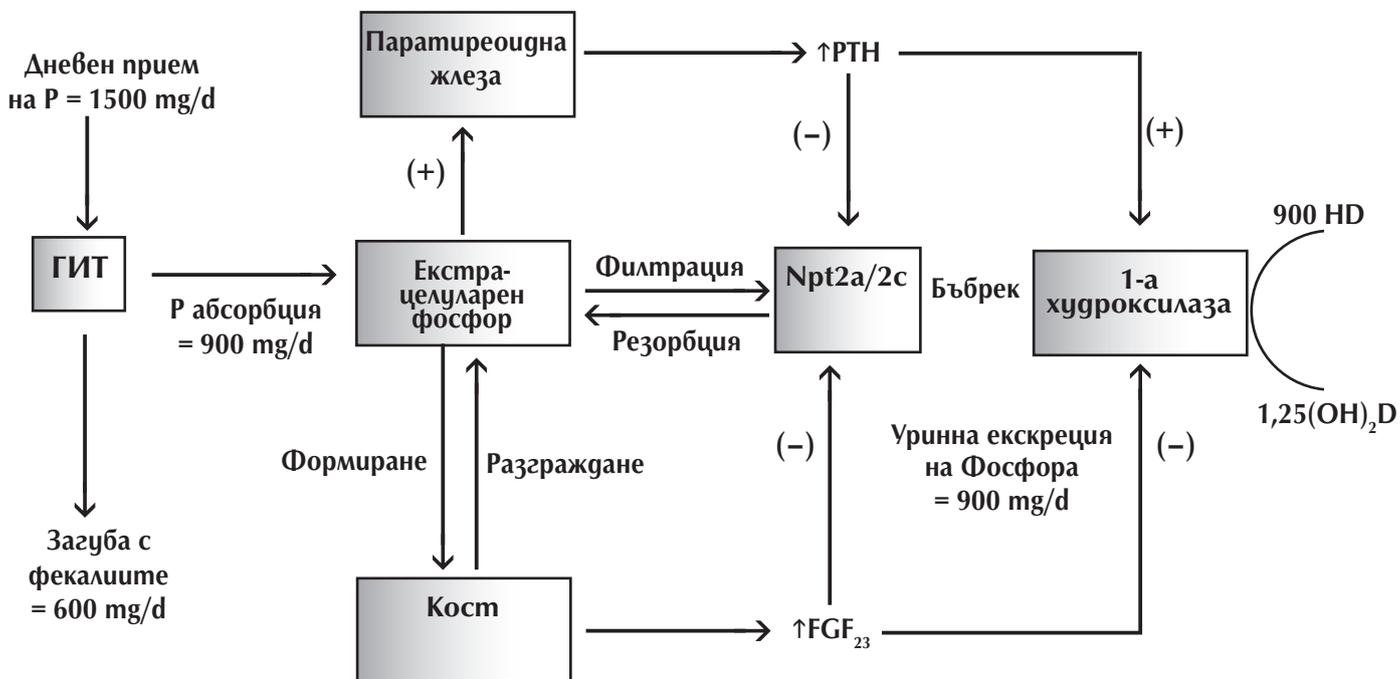
Появата на **костта** е огромен скок в еволюцията, т.к. костите представляват метаболитно депо, в което фосфорът едновременно е лесно достъпен за необходимите процеси, но и е в „неактивно“ състояние. Така се избягва „складирнето“ на йонизиран фосфор в големи (токсични) количества в екстрацелуларната течност (7). Отложен като калциев пирофосфат, фосфорът (както и калцият) бързо се мобилизира в циркулацията, под влиянието на паратхормона. При хронично бъбречно заболяване (ХБЗ), с настъпването на тубулна увреда, намалява фосфорната екскреция и нараства фосфатемията. Но нивото на P зависи и от костта. Високият паратхормон (PTH) води до висок костен обмен и до постъпване на големи количества фосфор в серума, като така се допълнително се увеличават нивата му (1, 8), а хиперфосфатемията увеличава секрецията на PTH по неясен до момента механизъм. В обобщение фосфатемията зависи от резорбираните количества в червата и от мобилизираните от костта под въздействието на PTH. Това стои в основата на хипердинамичната костна болест в хода на ХБЗ (9).

Бъбреците регулират фосфатемията, като при нормална бъбречна функция екскретират излишните фосфати. В регулация на този процес участват два хормона: ПТХ и FGF23, които самостоятелно активират фосфатната екскреция и предпазват от хиперфосфатемия. След като се филтрира през гломерулната мембрана в първичната урина, голямо количество фосфати се реабсорбира в проксималните тубули с помощта на два трансмембранни ко-транспортера Npt2a и Npt2c (10), които са експресирани по апикалната мембрана. Броят им зависи от нивата на PTH, който потиска генната им транскрипция и стимулира интернализиранието им в клетките. FGF23 също супресира активността на ко-транспортерите посредством рецептора за FGF23 (FGF23R) в присъствието на ко-фактора *Klotho* (1).

Регулацията на фосфатната хомеостаза е представена на *Фигура 1*.

Организмът има и други механизми за борба с хиперфосфатемията. При достигане на високи нива на P се образуват калциево-фосфорни минерали/частици (PPCs) в съдовете. Черният гроб секретира гликопротеин (фетуин А), който свързва калциево-фосфатните частици, образува разтворими протеиново-минерални наночастици (фетуин-минерални комплекси – *calciprotein particles* (CPP`s)). При много високи концентрации тези частици се свързват помежду си и образуват вторични

Фигура 1. Регулация на фосфорната хомеостаза.



ГИТ – гастроинтестинален тракт, PTH – паратхормон, Npt2a – натриево – фосфорен ко-транспортър 2a, Npt2c – натриево – фосфорен ко-транспортър 2c (по 11).

CRP`s, които се отстраняват от циркулацията чрез фагоцитоза в ретикулно – ендотелната система предимно в черния дроб. Така фетуин А потиска калцификацията на съдовете (12).

И така, за да бъде висок фосфорът в серума е необходимо да постъпва в големи количества от гастроинтестиналния тракт, костта или тъканите и тези количества да надвишават елиминационните способности на бъбреците. Затова и най-честата причина за хиперфосфатемията е намалената бъбречна функция (остра или по-често хронична). Други причини са: фосфорното претоварване (обилен прием на фосфор с храната, интоксикация с витамин Д, висока костна резорбция, имобилизация), излизане на големи количества фосфор от клетките (тумор-лизис синдром, рабдомиолиза, ацидоза) или нарушена екскреция от небъбречен произход (хипопаратиреоидизъм, псевдо-хипопаратиреоидизъм, фамилна тубулна ацидоза).

Фосфорът като рисков фактор за ССЗ

Епидемиологични изследвания в последните години показват, че високите фосфорни нива са свързани с повишена заболеваемост и смъртност от сърдечно-съдови заболявания. Tonelli и

сътр. (13) през 2005 г. провеждат post hoc анализ на *Cholesterol And Recurrent Events (CARE) study* при пациенти с доказана ИБС и намират ясна връзка между серумния фосфор и свързания с възрастта, расата и пола риск от всички причини за смърт (HR per 1 mg/dL, 1,27; 95% CI, 1,02 to 1,58). След разделянето на участниците в няколко групи според нивата на серумния фосфор (под 0,8 ммол/л; 0,8–1,09 ммол/л; 1,13–1,27 ммол/л и над 1,28 ммол/л) те установяват независима връзка между фосфатемията и смъртността (P for trend 0.03), като при фосфатемия над 1,13 ммол/л, рискът за смърт е 1,27 (HR for death of 1,27 (95% CI, 1,02 to 1,59)). Те констатираат, че по-високите фосфорни нива са свързани с по-висок риск от сърдечна недостатъчност, миокарден инфаркт (с и без смъртен изход), но не са свързани с по-висок риск от мозъчен съдов инцидент. Тази връзка е особено силно изразена при пациенти с преживян вече миокарден инфаркт и дават препоръка за използването на фосфора като прогностичен маркер при тези пациенти (13). Подобен резултат дава и проучването *ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study)* с включени 15 732 пациента: „високо нормалният“ серумен фосфор (за такъв приемат фосфор над 1,1 ммол/л) е свързан с висок риск от сърдечно-съдови събития (14).

Паралелен анализ на същото проучване (ARIC) го пълва, че високите серумни нива на фосфора са свързани със нарастване на интима-медия индекса на каротидната артерия в общата популация (15). Във *Framingham Offspring study* (3386 участници без данни за ХБЗ и ИБС) се установява статистически значима връзка между горно-граничните нива на фосфора, калциево-фосфорното произведение и рискът от сърдечно-съдови заболявания (16).

Сутрин фосфорът е най-нисък и се покачва след храненията. По-високите сутрешни нива на гладно са асоциирани с по-висок риск от обща смъртност, както в общата популация (17, 18), така и при тази с ХБЗ (19, 20). Ето защо, за оценка на риска за сърдечно-съдова заболеваемост и смъртност е по-добре да се използва фосфорът на гладно (21), макар че фосфатурията в 24-часовата урина дава по-добра представа за фосфорното натоварване.

NHANES III (n=15,833) показва, че едновременно наличие на артериална хипертония и хиперфосфатемия значително увеличава риска за сърдечно-съдова смърт, в сравнение с наличието само на едно от двете (22).

Високите серумни нива на фосфора са свързани с по-висока честота на сърдечно-съдовите заболявания и смъртност при пациентите с ХБЗ (23-25). Поради това, KDIGO препоръчва нивата на серумния фосфор да се поддържат в референтни стойности при ХБЗ 3-5 стадий (26).

Фосфор и сърдечно-съдова система

Фосфорът участва в генезата на сърдечно-съдови заболявания пряко, като стимулира ендотелните увреда и дисфункция и развитието на съдовите калцификати; и индиректно – като стимулира секрецията на PTH и FGF23.

PTH и сърдечно-съдов риск

В опитни *in vitro* постановки, PTH оказва вазодилататорен ефект, увеличавайки продукцията на NO, посредством активиране на рецепторите за PTH (PTHr1) по гладко-мускулните и ендотелните клетки.

Венозното вливане на физиологични дози PTH у здрави доброволци води до парадоксално покачване на артериалното налягане. PTH по няколко механизма съучаства в генезата на артериалната хипертония:

1. Той активира секрецията и отговора към катехоламините. При хиперпаратиреоидизъм се наблюдават по-високи нива на катехоламините и намаляване на нивата им след паратиреоидектомия.
2. Покачва калциевите нива, но дори и при нормокалциемични пациенти с хиперпаратиреоидизъм е по-висока честотата на хипертонията.
3. По повърхността на алдостерон-продуци-

ращите клетки в *zona glomerulosa* са открити рецептори за PTH (PTH1R). Посредством тях PTH стимулира секрецията на алдостерона. От своя страна високият алдостерон активира минералкортикостероидни рецептори по повърхността на паратиреоидните клетки и стимулира секрецията на PTH. Така се затваря порочен кръг.

4. Покачва нивата на ендотелина и свободните радикали.

5. Стимулира секрецията на FGF23.

6. PTH увеличава продукцията на IL-6 чрез увеличена костна резорбция и/или увеличена чернодробна синтеза, известен маркер на възпалението и свързан с висок сърдечно-съдов риск.

7. Активира протеинкиназа C и увеличава съдържанието на cAMP в кардиомиоцитите, водещ до миокардна хипертрофия

8. Посредством Ca-каналите от L-тип, намалява контрактилния ефект на бета-адренергичната стимулация в кардиомиоцити и активира миокардната апоптоза с краен резултат сърдечна недостатъчност. Обратно – проучванията показват подобрене на ендотелната и диастолната функция и редуция на миокардната хипертрофия след понижаване на PTH при диализни пациенти посредством включване на калцимитетици (27, 28).

FGF23 и сърдечно-съдов риск

Освен познатите ефекти на FGF23 върху калциево-фосфорната обмяна, в последните години все по-голямо внимание се обръща и на неговото действие върху други прицелни органи, като един от тях е сърцето. Проучванията в тази насока говорят за директен ефект на FGF23 върху миокарда и стимулиране на левокамерната хипертрофия на сърцето. Едновременно с това са описани ефекти и върху артериалната хипертония, системното възпаление и прогресията на ХБЗ, допълнително утежняващи прогресията на хипертрофията. Той стимулира и миокардната фиброза, секрецията на колаген тип 1 и 2 с краен резултат сърдечна недостатъчност.

FGF23 повишава навлизането на калций в кардиомиоцитите, което усилва техния контрактилитет, но има и проартемозно действие. Някои проучванията показват, че високите нива на FGF23 са свързани с висока честота на левокамерна хипертрофия, сърдечна недостатъчност и сърдечни аритмии (29).

Фосфор и ендотелна дисфункция

За правилното функциониране на ендотела е необходимо ендотелните клетки да са със запазена структура и функция. В опитни постановки е доказано, че фосфорът във високи дози потиска NO-синтазата (eNOS), с което намалява про-

дукцията на NO, стимулира NADPH-оксидазата и увеличава производството на свободни радикали (основно H₂O₂). От своя страна, H₂O₂ стимулира апоптозата на ендотелните клетки (29) и потенцира остеохондрогенната трансформация на съдовите гладко-мускулни клетки (посредством активиране на Runx2) (30-34).

Хиперфосфатемията стимулира и десквамацията на ендотелни клетки, като едновременно с това усилва адреналин-зависимата вазоконстрикция и потиска ацетилхолин-зависимата вазодилатация. Също така предизвиква директна апоптоза на съдовите гладко-мускулни клетки, като се отделят калциево-ендотелни микрочастички (Endothelial microparticles (EMPs)). EMPs потискат NO-зависимата вазодилатация; увеличават съдовата ригидност и активират възпалението. Освен калций и фосфор, тези частици са богати и на протеини и фосфолипиди с основен представител фосфатидилсерин (*phosphatidylserine, PSer*), който усилва експресията на тъканния фактор III и активира тромбозата. Краен ефект от така изброените процеси е ендотелна дисфункция.

Фосфор и съдови калцификати

Класически модел за хиперфосфатемия и съдови калцификати е хроничното бъбречно заболяване. Няколко епидемиологични проучвания показват връзката между серумните нива на фосфора и съдовите калцификати в общата популация (35), началните стадии на ХБЗ (23) и при диализни болни (36, 37). Adeney и сътр. при пациенти с умерено ХБЗ, но без клинична изява, демонстрират, че всяко покачване на фосфора с 0,32 mmol/l е силен ($p=0,002$) и независим рисков фактор за развитието на калцификатите (23).

При ХБЗ се наблюдава повишено отлагане на калцификати в съдовете (38) и повишена сърдечно-съдова заболеваемост и смъртност. За развитието на калцификатите са необходими ендотелна дисфункция и висок оксидативен стрес (посилвани от хиперфосфатемията). Фосфорът навлиза активно посредством натриево-фосфорни транспортери Pit-1 и Pit-2 в съдовите гладко-мускулни клетки и активира ядрен фактор Cbfa1 (*core-binding factor alpha-1Runx2*). Постепенно изчезват характерните за мускулните клетки актин и тежка верига на миозин, и започва фенотипна трансформация в хондроцити- и остеобластоподобни клетки. В съдовата стена се експресират маркери, характерни за калциращите се съдове като алкална фосфатаза, остеокалцин и остеокалцин (39), с краен резултат съдови калцификакти.

Анализирайки *Framingham Offspring study*, *Dhingra* и сътр. (16) изказват предположение за

няколко възможни механизма за нарастване на сърдечно-съдовия риск при покачване на серумния фосфор:

1. Хиперфосфатемията потиска 1 α -хидроксилазата и намалява нивата на 1,25(OH)₂D (40, 41). Ниските нива на 1,25(OH)₂D водят до намаляване на сърдечния контрактилитет (42) и увеличаване на коронарните калцификати (43).

2. Директна съдова увреда от хиперфосфатемията (44) и покачването на Са_vP производство с отлагане на калциево-фосфорни кристали в съдовата стена и последваща калцификация. В проучвания е наблюдавано покачване на остеопонтин (45, 46) като израз на калцификацията.

3. Предизвикване на субклинична бъбречна дисфункция.

4. Хиперфосфатемията покачва РТН (дори и при здрави хора) (47), който стимулира продукцията на IL-6 чрез увеличена костна резорбция (48) и/или чернодробна синтеза (49).

Какво показват опитните постановки?

Експериментални проучвания *in vitro* показват, че фосфорът предизвиква съдови калцификати и сърдечно-съдови увреждания (50-53) и оказва пряк токсичен ефект на съдовите гладко-мускулните клетки и ендотела (54-57).

При мишки богатата на фосфати диета води до намаляване на ацетилхолин-индуцираната релаксация и повишаване на фенилефрин-индуцираната констрикция на аортни пръстени посредством модулиране на възпалението (54). В миши модел на ХБЗ лечението със себеламер намалява фосфатемията и нивата на FGF-23. По този начин предотвратява развитието на ендотелна дисфункция, подобрява ригидността на аортата и левокамерната диастолна дисфункция. Така оказва протективен ефект по отношение на прогресията на левокамерната хипертрофия (55). Проучване при здрави мъже с флуо-медирана вазодилатация на брахиалната артерия показва, че острата постпрандиална хиперфосфатемия променя ендотелната функция чрез нарастване на образуването на реактивни кислородни радикали и намаляване на бионаличността на азотния окис (56).

И така, калцификатите засягат съдовата стена, миокарда и сърдечните клапи. Когато засегнат съдовата интима подпомагат развитието на атеросклеритичните плаки. При отлагане в медиата покачват съдовата резистентност с последващо покачване на следнатоварването на сърцето и левокамерна хипертрофия и СН.

Възможности за профилактика

Приложението на несъдържащи калций фосфоуловители (севеламер или лантан) при мишки с уремия и дефицит на аполиппротеин Е спира развитието на уремична хиперфосфатемия и забавя прогресията на съдовите калцификати в интима и медия и атеросклеротичните промени (50). В същото проучване на Six и сътр. (50) се отчита и намаляване на минералното отлагане и скоростта на костно образуване при уремични мишки на фона на приложението на севеламер, но не и при лечение с лантан. Това говори, че фос-

фатите вероятно имат независим ефект върху костта. Тези данни демонстрират значението на преките и непреките ефекти на високите фосфатни нива *in vitro* и *in vivo* върху появата на съдови калцификати и сърдечно-съдови увреждания.

Проучванията при диализни пациенти с вторичен хиперпаратиреоидизъм показват, че паратиреоидектомията (58, 59) и синекалцетът (54, 60) увеличават прогължителността на живота. Камо причина за това се смята редуцията на PTH, фосфатемията и FGF23 (61- 63).

References

1. **Wagner C.** The basics of phosphate metabolism. *Nephrol Dial Transplant* 2024; 39: 190–201.
2. **McCutcheon J, Campbell J, Ferguson K, Day M, Rossi S.** Prevalence of phosphorus-based additives in the Australian food supply: a challenge for dietary education? *J Ren Nutr* 2015; 25: 440–444.
3. **Lindley E, Costelloe S, Bosomworth M, Fouque D, Freeman J, Jeane D, et al.** Use of a standard urine assay for measuring the phosphate content of beverages. *J Ren Nutr* 2014; 24: 353–356.
4. **Calvo M.** Dietary considerations to prevent loss of bone and renal function. *Nutrition* 2000; 16: 564–566.
5. **Leon J, Sullivan C, Sehgal A.** The prevalence of phosphorus-containing food additives in top-selling foods in grocery stores. *J Ren Nutr* 2013; 23: 265–270.
6. **Carrigan A, Klinger A, Choquette S, Luzuruaga-McRheron A, Bell E, Darnell B, et al.** Contribution of food additives to sodium and phosphorus content of diets rich in processed foods. *J Ren Nutr* 2014; 24: 13–19.
7. **Carrero J, Burrowes J, Wanner C.** A long road to travel: adherence to dietary recommendations and adequate dietary phosphorus control. *J Ren Nutr* 2016; 26: 133–135.
8. **Kuro M.** A phosphate-centric paradigm for pathophysiology and therapy of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3: 420–426.
9. **Block G, Do TP, Collins AJ, Cooper KC, Bradbury BD.** Co trending of parathyroid hormone and phosphate in patients receiving hemodialysis. *Clin Nephrol* 2016; 85: 142–151.
10. **Komada H, Fukagawa M.** FGF23-parathyroid interaction: implications in chronic kidney disease. 77: 292–298.
11. **Komada H, Fukagawa M.** Phosphate-a poison for humans? *Kidney Int* 2016; 90(4): 753-763.
12. **Cai MM, Smith ER, Holt SG.** The role of fetuin-A in mineral trafficking and deposition. *Bonekey Rep* 2015; 4: 672.
13. **Tonelli M, Sack F, Pfeiffer F, Zhiwei Gao, Curham G.** Relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation* 2005; 112: 2627–2633.
14. **Foley RN, Collins AJ, Ishani A, Kalra PA.** Calcium-phosphate levels and cardiovascular disease in community-dwelling adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J* 2008; 156: 556–563.
15. **Onufrak SJ, Bellasi A, Shaw LJ, Herzog CA, Cardarelli F, Wilson P, et al.** Phosphorus levels are associated with subclinical atherosclerosis in the general population. *Atherosclerosis* 2008; 199(2): 424-431.
16. **Dhingra R, Sullivan L, Fox C, Wang T, D`Agostino R, Gaziano M, et al.** Relations of serum phosphorus and calcium levels to the incidence of cardiovascular disease in the community. *Arch Intern Med* 2007; 167: 879–885.
17. **Ferrari SL, Bonjour JP, Rizzoli R.** Fibroblast growth factor-23 relationship to dietary phosphate and renal phosphate handling in healthy young men. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1519–1524.
18. **Ix J, Anderson C, Smits G, Persky M, Block G.** Effect of dietary phosphate intake on the circadian rhythm of serum phosphate concentrations in chronic kidney disease: a crossover study. *Am J Clin Nutr* 2014; 100: 1392–1397.
19. **Vervloet M, van Ittersum F, Buttler R, Hejboer A, Blankenstein M, ter Wee P.** Effects of dietary phosphate and calcium intake on fibroblast growth factor 23. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 383–389.
20. **Dhayat N, Ackermann D, Pruijm M, Ponte B, Ehret G, Guessous I, et al.** Fibroblast growth factor 23 and markers of mineral metabolism in individuals with preserved renal function. *Kidney Int* 2016; 90: 648–657.
21. **Vervloet M, Sazer S, Massy Z, Johansson L, Cozzolino M, Fouque D.** The role of phosphate in kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2017; 13(1): 27-38.
22. **Vart P, Nigatu Y, Jaglan A, van Zon S, Shafique K.** Joint effect of hypertension and elevated serum phosphorus on the risk of mortality in National Health and Nutrition Examination Survey-III. *J Am Heart Assoc* 50; 4: e001706.
23. **Adeney K, Siscovick D, Ix J, Seliger S, Shlipak M, Jenny N, et al.** Association of serum phosphate with vascular and valvular calcification in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 381–387.
24. **Kestenbaum B, Sampson J, Rudser K, Patterson D, Seliger S, Young B, et al.** Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 520–528.
25. **Ix J, De Boer I, Peralta C, Adeney K, Duprez D, Jenny N, et al.** Serum phosphorus concentrations and arterial stiffness among individuals with normal kidney function to moderate kidney disease in MESA. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 609–615.
26. **Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group.** KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 009; 113: S1–130.
27. **Fisher S, Perrier N.** Primary hyperparathyroidism and hypertension. *Gland Surg* 2020; 9(1): 142-149.
28. **Fujii H.** Association between Parathyroid Hormone and Cardiovascular Disease. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 2018; 22(3): 236–241.
29. **Rodelo-Haad C, Santamaria R, Muñoz-Castañeda J, Pendón-Ruiz de Mier M, Martín-Malo A, Rodríguez M.** FGF23, Biomarker or Target? Biomarker or Target? *Toxins* 2019; 11: 175.

30. **Huang M, Zheng L, Xu H, Damu T, Lizhen L, Jin Zhang, et al.** Oxidative stress contributes to vascular calcification in patients with chronic kidney disease. *J Mol Cell Cardiol* 2020; 138: 256–268.
31. **Hu C, Shao Y, Liu Y, Xiao X, Cheng Z, Qu S, et al.** Oxidative stress in vascular calcification. *Clin Chim Acta* 2021; 519: 101–110.
32. **Kirkman D., Robinson A, Rossman M, Seals D, Edwards D.** Mitochondrial contributions to vascular endothelial dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2021; 320: H2080–H2100.
33. **Nguyen N, Nguyen T, Ly D, Xia J, Qi X, Lee I, et al.** Oxidative stress by Ca²⁺ overload is critical for phosphate-induced vascular calcification. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2020; 319: H1302–H1312.
34. **Hu W, Jiang S, Liao Y, Li J, Dong F, Guo J, et al.** High phosphate impairs arterial endothelial function through AMPK-related pathways in mouse resistance arteries. *Acta Physiol* 2021; 231:e13595.
35. **Foley R, Collins A, Herzog C, Ishani A, Kalra P.** Serum phosphorus levels associate with coronary atherosclerosis in young adults. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 397–404.
36. **Mazhar A, Johnson R, Gillen D, Stivelman J, Ryan M, Davis C, et al.** Risk factors and mortality associated with calciphylaxis in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2001; 60: 324–332.
37. **Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, Amin N, Dillon M, Burke SK, et al.** Cardiac calcification in adult hemodialysis patients: A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 695–701.
38. **Proudfoot D, Shanahan CM.** Biology of calcification in vascular cells: Intima versus media. *Herz* 2001; 26: 245–251.
39. **Chen N, Duan D, O'Neill K, Wolisi G, Koczman J, Laclair R, et al.** The mechanisms of uremic serum-induced expression of bone matrix proteins in bovine vascular smooth muscle cells. *Kidney Int* 2006; 70: 1046–1053.
40. **Portale AA, Halloran BP, Murphy MM, Morris R Jr.** Oral intake of phosphorus can determine the serum concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D by determining its production rate in humans. *J Clin Invest* 1986; 77: 7–12.
41. **Portale A, Halloran B, Morris R Jr.** Physiologic regulation of the serum concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D by phosphorus in normal men. *J Clin Invest* 1989; 83:1494-1499.
42. **Zittermann A, Schleithoff S, Tenderich G, Berthold H, Korfer R, Stehle P.** Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure? *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:105-112.
43. **Watson K, Abrolat M, Malone L, Hoeg J, Doherty T, Detrano T, et al.** Active serum vitamin D levels are inversely correlated with coronary calcification. *Circulation* 1997; 96: 1755-1760.
44. **Jono S, McKee M, Murry C, Shioi A, Nishizawa Y, Mori K, et al.** Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res* 2000; 87: E10–E17.
45. **Chen NX, O'Neill KD, Duan D, Moe S.** Phosphorus and uremic serum up-regulate osteopontin expression in vascular smooth muscle cells. *Kidney Int* 2002; 62: 1724-1731.
46. **Giachelli CM, Speer MY, Li X, Rajachar R, Yang H.** Regulation of vascular calcification: roles of phosphate and osteopontin. *Circ Res* 2005; 96: 717-722.
47. **Silverberg S, Shane E, Clemens T, Dempster D, Segre G, Lindsay R, et al.** The effect of oral phosphate administration on major indices of skeletal metabolism in normal subjects. *J Bone Miner Res* 1986; 1: 383-388.
48. **Grey A, Mitnick M, Masiukiewicz U, Sun B, Rudikoff S, Jilka R, et al.** A role for interleukin-6 in parathyroid hormone-induced bone resorption in vivo. *Endocrinology* 1999; 140: 4683- 4690.
49. **Mitnick MA, Grey A, Masiukiewicz U, Barkiewicz M, Rios-Velez L, Friedman S, et al.** Parathyroid hormone induces hepatic production of bioactive interleukin-6 and its soluble receptor. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 280: E405-E412.
50. **Six I, Maizel J, Barreto F, Rangrez A, Dupont S, Slama M, et al.** Effects of phosphate on vascular function under normal conditions and influence of the uremic state. *Cardiovasc Res* 2012; 96: 130-139.
51. **Di Marco GS, Hausberg M, Hillebrand U, Rustemeyer P, Wittkowski W, Lang D et al.** Increased inorganic phosphate induces human endothelial cell apoptosis in vitro. *Am J Physiol Ren Physiol* 2008; 294: F1381–F1387.
52. **Crouthamel M, Lau W, Leaf E, Chavkin N, Wallinford M, Peterson D et al.** Sodium-dependent phosphate cotransporters and phosphate-induced calcification of vascular smooth muscle cells: redundant roles for PIT 1 and PIT 2. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013; 33: 2625–2632.
53. **Rahabi-Layachi H, Ourouda R, Boullier A, Massy Z, Amant C.** Distinct effects of inorganic phosphate on cell cycle and apoptosis in human vascular smooth muscle cells. *J Cell Physiol* 2015; 230: 347–355.
54. **Koizumi M, Komaba H, Nakanishi S, Fujimori A, Fukagawa M.** Cinacalcet treatment and serum FGF23 levels in haemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 784–790.
55. **Mozar A, Haren N, Chasseraud M, Louvet L, Maziere C, Wattel A, et al.** High extracellular inorganic phosphate concentration inhibits RANK-RANKL signaling in osteoclast-like cells. *J Cell Physiol* 2008; 215(1): 47-54.
56. **Ciceri P, Elli F, Cappelletti L, Tosi D, Braidotti P, Bulfamante G, et al.** A new in vitro model to delay high phosphate-induced vascular calcification progression. *Mol Cell Biochem* 2015; 410(1-2): 197-206.
57. **Rahabi-Layach H, Ourouda R, Boullier A, Massy Z, Amant C.** Distinct effects of inorganic phosphate on cell cycle and apoptosis in human vascular smooth muscle cells. *J Cell Physiol* 2015; 230: 347–355.
58. **Takahashi H, Komaba H, Takahashi Y, Sawada K, Tatsumi R, Kanai G, et al.** Impact of parathyroidectomy on serum FGF23 and soluble Klotho in hemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: E652–E658.
59. **Sato T, Tominaga Y, Ueki T, Goto N, Matsuoka S, Katayama A, et al.** Total parathyroidectomy reduces elevated circulating fibroblast growth factor 23 in advanced secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 481–487.
60. **Moe SM, Chertow GM, Parfrey PS, Kubo Y, Block G, Correa-Rotter R, et al.** Cinacalcet, fibroblast growth factor-23, and cardiovascular disease in hemodialysis: the evaluation of cinacalcet HCl therapy to lower cardiovascular events (EVOLVE) trial. *Circulation* 2015; 132: 27–39.
61. **Kestenbaum B, Andress L, Schwartz M, Gillen D, Seliger S, Jadav P, et al.** Survival following parathyroidectomy among United States dialysis patients. *Kidney Int* 2004; 66: 2010–2016.
62. **Komaba H, Taniguchi M, Wada A, Iseki K, Tsubakihara, Fukagawa M.** Parathyroidectomy and survival among Japanese hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2015; 88: 350–359.
63. **Chertow G, Block G, Correa-Rotter R, Druke T, Floege J, Goodman W, et al.** Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2012; 367: 2482–2494.

Address for correspondence:

Δ-р Йорган Влахов,

Клиника по ендокринология и болести на
обмяната, Университетска болница
„Софиямед“, Факултет по медицина,
СУ „Св. Климент Охридски“
e-mail: jordanvlahov@gmail.com

Dr. Yordan Vlahov, MD,

Clinic of Endocrinology and Metabolic diseases
University Hospital „Sofamed“, Medical
Faculty, Sofia University „Sv. Kliment Ohridski“
e-mail: jordanvlahov@gmail.com

Спектър на ко-морбидностите при болнична популация с тиреоидит на Hashimoto

Троев Димитър Д.¹, Кисова Стефанка З.¹, Томов Десислав Г.²,
Левтерова Боряна А.³, Орбецова Мария М.¹

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

² Категория по Биоорганична химия, Фармацевтичен факултет,

³ Категория по Здравен мениджмънт и икономика на здравеопазването, Факултет по обществено
здраве, Медицински университет, Пловдив

Адрес за кореспонденция:

Проф. д-р Мария М. Орбецова,

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

Постъпване: 27.02. 2024

Приемане: 11. 03. 2024

Резюме

Въведение: Тиреоидитът на Hashimoto (ТН) е най-разпространеното тиреоидно аутоимунно заболяване (АиЗ) с непрекъснато нарастваща честота. В редица проучвания е доказано, че ТН често се съчетава с други аутоимунни ендокринни и неендокринни заболявания с оформяне на аутоимунни полигландуларни синдроми (АПС). Повечето проучвания, оценяващи различни констелации от АиЗ, са изследвали разпространението на ТН при нетиреоидните такива, а не обратното. Оскъдни са данните за разпространението на неаутоимунни ко-морбидности при ТН.

Цел: Да се определят честотата и видът на ко-морбидностите при неподбрана извадка от хоспитализирани пациенти с ТН като се оцени връзката им с пола, възрастта, функционалното състояние и активността на аутоимунния процес на щитовидната жлеза.

Материал и методи: Рандомизирано крос-секционно проучване при 447 пациенти с ТН в зряла възраст (от 18 г. до 88 г., ср. възраст $45,81 \pm 16,18$ г.) – 372 жени (83,2%) и 75 мъже (16,8%), хоспитализирани в Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Св. Георги“. Оценяван е функционален (FT_3 , FT_4 , TSH), имунологичен (anti-TPOAB, anti-TgAB, TRAb) и ехографски статус на щитовидна жлеза и са извършени широк спектър клинично-лабораторни изследвания за оценка на основното заболяване и ко-морбидностите.

Резултати: ТН е по-чест при женски пол (съотношение жени:мъже – 4,96:1), преобладава във възрастта 29-61 г. с най-голяма честота (24,61%) в диапазона 29-39 г. Не се установяват статистически значими разлики по пол в процентното разпределение на участниците в отделните възрастови групи. В настоящата болнична извадка с ТН най-често е еутиреоидното състояние – в 75%, следвано от хипотиреоидизъм в 21,6% и Хашитоксикоза в 3,4%. Няма разлики по пол в нивата на тиреоидните хормони и антитела. Различни съпътстващи заболявания се откриват при 379 (84,8 %) от пациентите, като не се наблюдават статистически значими полови обусловени различия в честотата им. Изключение са хематологичните заболявания – близо 2 пъти по-чести при мъжете ($p=0,032$). С най-голяма честота са артериална хипертония (38,26%), метаболитен синдром (26,85%), захарен диабет тип 2 (20,13%), ИБС – 11,86%, дегенеративни ставни заболявания – 10,51%, анемии с различна генеза – 9,62%; доказан PCOS при жени – 9,14%, доброкачествената простатна хиперплазия при мъже – 6,67%. Висок се очертава процентът на агеномите, ангажиращи хипофиза, надбъбречни и паращитовидни жлези – общо 13,42%, като при някои пациенти се срещат повече от един агеноми в рамките на МЕН.

Автоимунни ко-морбидности установяваме в 13,65%. Оформени АПС се откриват в 8,05%, както следва: АПС тип 3 – 7,16%, като АПС тип 3А заема 3,58%; АПС тип 1 и тип 2 – по 0,45%. Тиреоид-асоцирана офталмопатия (ТАО) е налице в 1,34% от случаите. Съществуват значими възрастово обусловени различия в честотата на съпътстващите заболявания между отделните декади. Средната възраст при пациентите само с ТН ($36,80 \pm 10,63$ г.) е по-ниска спрямо тази при пациентите със съпътстващи неавтоимунни ($46,22 \pm 16,29$ г.) и автоимунни ($45,54 \pm 14,77$ г.) заболявания, $p < 0,001$. Общата ко-морбидност не е в пряка взаимовръзка с функцията на щитовидната жлеза в момента на изследването – наблюдава се в 85,9% от пациентите с еутиреоидно, в 80,2% с хипотиреоидно и в 86,7% с хипертиреоидно състояние, с изключение на ревматологичните заболявания – в 33,3% при хипертиреоидизъм, в 16,7% при хипотиреоидизъм и в 9,9% при еутиреоидизъм. TSH-рецепторните антитела са по високи при съпътстващи Au3 ($p = 0,043$).

Заключение: Проучването е пионерно за страната като обем на извадката и спектър на анализите, характеризирайки ко-морбидностите при тиреоидит на Хашимото, доказва широкото им разпространение и дава насоки за скрининг и проследяване в клиничната практика с оглед повишаване качеството на обгрижване на болелите.

Ключови думи: тиреоидит на Hashimoto, ко-морбидности, автоимунни заболявания, автоимунни полигландуларни синдроми

Въведение

Автоимунните заболявания (Au3) представляват хетерогенна група от хронични заболявания, които засягат специфични целеви органи или системи от множество органи и са иницирани от загуба на имунологична толерантност към собствени антигени. Двата специфични аспекта на тези разстройства са, че повечето Au3 са склонни към съчетаване на няколко такива при един и същ пациент (полиавтоимунитет), а засегнатите индивиди са склонни да се групират в едно и също семейство (семеен автоимунитет). Тези общи характеристики предполагат, че развитието на различните Au3 се влияе от сходни генетични и епигенетични фактори и от фактори на околната среда (1). Тиреоидните Au3, които обхващат основно тиреоидита на Hashimoto (ТН) и Базедовата болест, засягат приблизително 5% от общото население (2). Концепцията за автоимунна диатеза е широко застъпена и по отношение на тях, като при предшестващи проучвания е документирано, че лицата с тиреоидни Au3 имат повишен относителен риск от развитие на полиавтоимунитет, по този начин подчертавайки ролята на споделената генетична предразположеност за множество Au3 (3–5). По-нови съобщения показват, че натрупването на различни Au3 при пациенти с тиреоидни Au3 може да бъде обусловено и от други присъщи фактори, като възраст (6) и връзка със специфични хромозомопатии (7–9), извън генетичната предразположеност.

Тиреоидитът на Hashimoto в световен мащаб е най-разпространеното Au3 на щитовидната жлеза във всяка възраст и честотата му се увеличава през последните десетилетия (10–12).

Сега се приема като прототип на органно-специфично Au3, при което фактори на околната среда и екзистенциални фактори предизвикват развитието на имунен отговор срещу тиреоидни антигени при генетично податливи индивиди (13–16). Предишни проучвания съобщават за повишено разпространение и относителен риск от групи Au3 при пациенти с ТН и техните родственици, като основно се подчертава важноста на общата генетична предразположеност (3, 4, 17). Така, по различен начин във връзка с ТН е описан широк спектър от Au3, вариращи от възвличане на ендокринни или неендокринни органи, специфични или системни заболявания (4, 17–24). Твърдо е установена такава асоциация за някои заболявания (напр. пернициозна анемия), поради което се правят препоръки за необходимост от скрининг (4), докато за други, напр. различни ревматологични и кожни заболявания се съобщава за асоциираност с различна честота (18–24). Освен споделеното генетично предразположение, факторите на околната среда и вътрешни фактори могат да бъдат от решаващо значение за детерминиране на разнообразието от автоимунни прояви (4). Но, повечето проучвания, оценяващи различни констелации от Au3, са изследвали разпространението на ТН при нетиреоидни Au3, а не обратното (4, 18–24). Оскъдни са данните за разпространението на неавтоимунни ко-морбидности при ТН, а за нашата популация няма изследване на ко-морбидностите в по-обширни извадки.

Целта на проучването е да се определят видът и честотата на всички съпътстващи заболявания – автоимунни ендокринни и неендокринни, неавтоимунни, в т.ч. метаболитни и малигнени при непобрана представителна извадка от хоспитализирани пациенти с тиреоидит на

Nashimoto като се определя връзката на ко-морбидностите с функционалното състояние на щитовидната жлеза и активността на аутоимунния процес и се потвърдят предразполагащи фактори за развитието им.

Материали и методи

Представя се рандомизирано срезово проучване върху хоспитализирани пациенти с доказан ТН (n=447), пролежали в Клиника по Ендокринология и болести на обмяната при УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив от 01.10.2019 г. до 01.04.2022 г. с анализ на анамнестични, клинично-антропометрични, клинично-лабораторни данни, в т.ч. хормонални и имунологични показатели и визуализиращи изследвания на щитовидната жлеза и оценка на съпътстващите заболявания. Всички участници изпълват критериите за подбор. Диагнозата ТН се базира на 4 общоприети критерия: клинична характеристика на жлезата, повишени титри на тиреоидните антитела (срещу Tg, TPO и TSH-рецептора, които могат да бъдат блокиращи и стимулиращи), ехографска находка, тънкоиглена аспирационна биопсия (ТАБ). Участниците са оценени като новодиагностицирани, с установена диагноза в предходен период, без лечение или със съпътстващо лечение по вид и доза.

Всички клинично-лабораторни изследвания са извършени в Централна Клинична Лаборатория (ЦКЛ) при УМБАЛ „Св. Георги“. Проучването отговаря на стандартите и критериите за научност и етичност и на изискванията на болничното заведение по отношение на медицинската документация и информираното съгласие на пациентите. Кръвта за клинично-лабораторните изследвания е осигурена чрез затворена система за вземане на биологичен материал (Sarstedt S-Monovette Serum Z/2,7 ml; Sarstedt S-Monovette K3 EDTA /2,6 ml). Биологичният материал – венозна кръв е вземан сутрин (между 7:00 и 9:00 ч.) на гладно (за кортизол и в 23 ч. вечер) и след спазване на всички изисквания (стандартни и специфични) за подготовка и вземане. За всички показатели е извършван системен вътрелaborаторен контрол и външна оценка на качеството на резултатите чрез участие в национални и международни програми, за което ЦКЛ на УМБАЛ „Св. Георги“ разполага със съответните сертификати. Анализите на биохимичните показатели са извършени на клинично-химичен анализатор AU 480, Beckman Coulter (USA) по оригинални програми с конвенционални аналитични принципи на използваните методи. Основните хормони и биохимични маркери за оценка на съпътстваща ендокринна и неендокринна патология са извършвани по съответни стандартизирани методи на ЦКЛ.

Хормонални и имунологични показатели на щитовидната жлеза

• Тиреостимулиращ хормон (Thyroid-stimulating Hormone; TSH)

Реактиви: CLIA (хемилуминисцентен имунен анализ) – Beckman Coulter, Inc., Ireland.

Принцип на метода: сандвичев имунохимичен анализ.

Анализатор: Access 2 Immunoassay System, Beckman Coulter, Inc., USA

Референтни граници: 0.34 – 5.60 mIU/L.

• Свободен тироксин (Free Thyroxine; FT₄)

Реактиви: CLIA (хемилуминисцентен имунен анализ) – Beckman Coulter, Inc., Ireland.

Принцип на метода: конкурентен имунохимичен анализ.

Анализатор: Access 2 Immunoassay System, Beckman Coulter, Inc., USA

Референтни граници: 7,86 – 14,41 pmol/L.

• Свободен трийодтиронин (Free Thyrodothyronine; FT₃)

Реактиви: CLIA (хемилуминисцентен имунен анализ) – Beckman Coulter, Inc., Ireland.

Принцип на метода: Методът на определяне на FT₃ е конкурентен имуноензимен анализ.

Анализатор: Access 2 Immunoassay System, Beckman Coulter, Inc., USA

Референтни граници: 3,8 – 6,0 pmol/L.

• Тиреопероксидазно антитяло (Thyroperoxidase Antibody; TPO-Ab)

Реактиви: CLIA (хемилуминисцентен имунен анализ) – Beckman Coulter, Inc., Ireland.

Принцип на метода: сандвичев имунохимичен анализ

Анализатор: Access 2 Immunoassay System, Beckman Coulter, Inc., USA

Референтни граници: 0 – 9 IU/ml.

• Тиреоглобулиново антитяло (Thyroglobulin Antibody; Tg-Ab)

Реактиви: CLIA (хемилуминисцентен имунен анализ) – Beckman Coulter, Inc., Ireland.

Принцип на метода: сандвичев имунохимичен анализ.

Анализатор: Access 2 Immunoassay System, Beckman Coulter, Inc., USA

Референтни граници: 0 – 4 IU/ml.

• Тиреотропн рецепторно антитяло (TRAb), Anti-TSH Receptor (TRAb)

Реактиви: Anti-TSH Receptor (TRAb) ELISA – EUROIMMUN Medizinische

Labordiagnostika AG, Germany с кам: № EA 1015-9601 G

Анализатор: ELISA система (риггер Multiscan със специализиран софтуер и миялно устройство Wellwash 4 MK2)

Референтни граници: 0 – 4 IU/ml.

Инструментални методи

Ехография на щитовидна жлеза – на всички участници в проучването е извършена ултрасонография на щитовидната жлеза (апарат Sonoace 1500 и апарат Esaote MyLab).

Тънкоиглена аспирационна биопсия (ТАБ) – по преценка на част от участниците в проучването е извършена ТАБ на щитовидната жлеза с цел диагностично уточняване. Биоптатите са разчетени в Катедрата по патологична анатомия на УМБАЛ „Св. Георги“.

Статистически методи

Прилагани са дескриптивен анализ, данните са представени като средна стойност \pm стандартно отклонение (SD), освен ако не е отбелязано друго; параметричен анализ; непараметричен анализ, за ниво на значимост на нулевата хипотеза е прието $P < 0,05$, при интервал на доверителност 95%; корелационен анализ; графичен анализ. Обработката и анализът на данните са извършени със статистически пакет SPSS версия 19.0 (Chicago, IL, USA), а за графичен анализ – с MS Office Excel 2013.

Резултати

В проучването са обхванати 447 пациенти с доказан ТН, от които 372 жени (83,22%) и 75 мъже (16,78%). Преобладава женският пол (съотношение жени:мъже – 4,96:1). В нашата извадка от лица в зряла възраст над 2/3 от случаите са във възрастовия диапазон от 30 до 60 г., а средната възраст в цялата извадка е $45,81 \pm 16,18$ г. – на мъжете $43,29 \pm 16,42$ г., а на жените – $46,31 \pm 16,10$ г. Анализирани са данни само при лица в зряла възраст, подлежащи на хоспитализация в Клиника по Ендокринология и болести на обмяната при УМБАЛ „Св. Георги“ според изискванията на НЗОК. По тази причина не са обхванати пациенти

под 18 годишна възраст. Възрастовият обхват на извадката е 18-88 г., общото разпределение на участниците е представено на *Фигура 1*, а по възрастови декади при двата пола – на *Фигура 2*. Най-голям относителен дял имат лицата на възраст 29-39 г., следвани от тези на 40-60 г. Не се установяват статистически значими разлики по пол в процентното разпределение на участниците в отделните възрастови групи ($p=0,133$).

Разпределението на пациентите според функционалното състояние на щитовидната жлеза в момента на хоспитализацията е представено на *Фигура 3*. В *Таблица 1* са отразени стойностите на TSH, тиреоидните хормони и антитела при двата пола, като не се отчита значима разлика между тях, позволяващо обединението им в по-нататъшните анализи.

Установяваме многообразие от съпътстващи аутоимунни и неаутоимунни ко-морбидности при 379 (84,8%) от пациентите с ТН, като не се наблюдават значими полови обусловени различия в честотата им – 83,6% при жените, 90,7% при мъжете. Тук не влизат в съображение присъщите само за единия пол заболявания. Само хематологичните ко-морбидности се срещат по-често при мъжете (в 20%) спрямо жените (в 11%), $p=0,032$.

Най-подробно представяме *ендокринните и метаболитните ко-морбидности* (*Табл. 2*).

Най-честите съпътстващи *сърдечно-съдови и белодробни заболявания* са представени в *Таблица 3*, а най-честите *стомашно-чревни и жлъчно-чернодробни* – в *Таблица 4*.

Основните *ревматологични ко-морбидности* – различни ставни заболявания и болести на съединителната тъкан са отразени в *Таблица 5*.

В нашата извадка честотата на РА е 2,24% и аутоимунните заболявания на съединителната тъкан е относително ниска. Най-голяма е честота

Таблица 1. TSH, тиреоидни хормони и антитела при пациентите с ТН.

Показатели	Мерни единици	Ср. стойности \pm SD	Жени	Мъже	p
TSH	mIU/L	5,03 \pm 11,80	4,62 \pm 9,98	7,09 \pm 18,42	0,865
FT ₃	pmol/L	5,08 \pm 0,89	5,03 \pm 0,83	5,37 \pm 1,14	0,129
FT ₄	pmol/L	11,50 \pm 2,67	11,44 \pm 2,56	11,81 \pm 3,17	0,182
antiTG-Ab	IU/ml	73,76 \pm 324,84	82,85 \pm 348,45	21,82 \pm 109,39	0,08
antiTPO-Ab	IU/ml	175,38 \pm 302,64	185,89 \pm 309,85	115,80 \pm 252,32	0,334
TRAb	IU/ml	1,48 \pm 1,62	1,37 \pm 1,45	2,19 \pm 2,47	0,961

Таблица 2. Ендокринни и метаболитни ко-морбидности при пациентите с ТН.

Ендокринни и метаболитни ко-морбидности	Брой	%
Автоимунни		
АПС - тип 3 (със ЗД тип 1 и LADA)	32	7,16
АПС - тип 1	2	0,45
АПС - тип 2	2	0,45
ТАО	6	1,34
Други заболявания на щитовидната жлеза		
Тиреоидит на De Quervain	7	1,57
Нодозна гуша	8	1,79
Токсичен аденом на щитовидната жлеза	2	0,45
Състояние след парциална тиреоидектомия	5	1,12
Постоперативен хипотиреоидизъм (хашитоксикоза и нодозна трансформация)	3	0,67
Заболявания на паращитовидни жлези и Са-Р обмяна, костни нарушения		
Аденом/и на паращитовидна/и жлези	4	0,89
Вторичен хиперпаратиреоидизъм	5	1,12
Остеомалация - вродена 1-алфа хидроксилазна недостатъчност	1	0,22
Болест на Пейджет	1	0,22
Хипоталамо-хипофизарни заболявания		
Аденом хипофиза – общ брой	35	7,83
Аденом хипофиза - акромегалия	3	0,67
Аденом хипофиза - пролактином	18	4,03
Аденом хипофиза – болест на Cushing	2	0,45
Аденом на хипофиза - хормоненпродуциращ	11	2,46
Краниофарингеом	1	0,22
Нехомогенност на хипофиза при МРТ без аденом	3	0,67
Хиперпролактинемия	5	1,12
Хипопитуитаризъм	3	0,67
Синдром на Шихан	1	0,22
Следоперативен вторичен хипокортицизъм		
(ТСА при болест на Cushing)	1	0,22
Емпти села	1	0,22
Хипогонадотропен хипогонадизъм	2	0,45
Битемпорална хемианопсия	1	0,22
Безвкусен диабет	1	0,22
МЕН-1 - пролактином, аденом на надбъбречна жлеза	1	0,22
Надбъбречни заболявания		
Аденом надбъбречна жлеза – общ брой	13	2,91
Кортикостером	8	1,79
Хормоненпродуциращ	3	0,67
Феохромоцитом	1	0,22
Метастаза в надбъбречна жлеза	1	0,22
ВНХ	3	0,67

Ендокринни и метаболитни ко-морбидности	Брой	%
Заболявания на яйчници и женска полова система (честота при жени)		
Овариална дисфункция - общо	51	13,71
PCOS	34	9,14
Киста на яйчник и овариектомия	7	1,88
Състояние след аднексектомия по повод салпингит	1	0,27
Сертоли-Лайдигом	1	0,27
Миома	21	5,65
Хистеректомия	16	4,30
Полип на тялото на матката	2	0,54
Ендометриоза	2	0,54
Синдром на Ашерман	1	0,27
Прееклампися	4	1,08
Кистозна мастопатия	2	0,54
Заболявания на тестиси и мъжка полова система (честота при мъже)		
Доброкачествена простатна хиперплазия	5	6,67
Синдром на Клайнфелтър	2	2,67
Крипторхизъм (1 със с-м на Клайнфелтър)	2	2,67
Тестикуларна хипофункция	1	1,33
Еректилна дисфункция	1	1,33
Ювенилна гинекомастия	1	1,33
Делеция на Y-хромозома	1	1,33
Метаболитни заболявания		
Захарен диабет тип 2	90	20,13
Гестационен диабет	1	0,22
НГТ и НГГ	4	0,89
Метаболитен синдром	120	26,85
Хиперхолестеролемия, дислипидемия	9	2,01
Хиперурикемия и подагра	5	1,12
Алиментарен маразъм	1	0,22
Усложнения на захарния диабет		
Диабетна невропатия	72	16,11/80,0*
Диабетна гангрена	1	0,22/1,11*
Диабетна нефропатия	12	2,68/13,33*
Диабетна ретинопатия	11	2,46/12,22*

* – от пациентите със захарен диабет

на ревматологични заболявания при хипертиреоиден статус (33,3%), следвано от тази при хипотиреоиден (16,7%) и еутиреоиден статус (9,9%).

Най-чести от нефрологичните съпътстващи заболявания при нашите пациенти с ТН са нефролитиазата (2,01%), хроничният тубулоин-

терстициален нефрит (2,01%) и хроничната бъбречна недостатъчност с различна причина (1,34%).

Хематологични съпътстващи заболявания откриваме при 55 от пациентите – 12,3% (Табл. 6), като единствено тази асоциирана патология е по-честа при мъжете.

Таблица 3. Най-чести сърдечно-съдови и белодробни коморбидности.

Сърдечно съдови и белодробни ко-морбидности	брой пациенти	%
Артериална хипертония	171	38,26
Исхемична болест на сърцето – общо	53	11,86
Ритъмно-проводни нарушения на сърдечната дейност	23	5,15
Сърдечна недостатъчност	11	2,46
Клапни пороци, междупредсърден и междукамерен дефект	10	2,24
Хипертрофична и дилатативна кардиомиопатия	3	0,67
Бронхиална астма	18	4,03
ХОББ	7	1,57
Емфизем	2	0,45
БТЕ	2	0,45

Таблица 4. Най-чести стомашно-чревни и жлъчно-чернодробни ко-морбидности.

Стомашно-чревни и жлъчно-чернодробни ко-морбидности	брой пациенти	%
Хроничен гастродуоденит и хроничен атрофичен гастрит	14	3,13
Язвена болест	9	2,01
ГЕРБ и диафрагмална херния	3	0,67
Хемороиди	4	0,89
Колон иритабиле и хроничен колит (ХУХК-1)	8	1,79
Състояние след апендектомия	5	1,12
Холелитиаза	16	3,58
Състояние след холецистектомия	9	2,01
Чернодробна стеатоза и стеатохепатит	7	1,57
Цироза на черния дроб	2	0,45

Таблица 5. Най-чести ревматологични ко-морбидности

Ревматологични ко-морбидности	брой пациенти	%
Остеоартрит	31	6,94
Сакроилеит	5	1,12
Спондилоза	5	1,12
Ревматоиден артрит	10	2,24
Синдром на Рейно	5	1,12
Локализирана склеродермия	1	0,22
Грануломатоза на Вегенер	2	0,45
Системен и кожен лупус еритематозус	2	0,45
Синдром на Съогрен	1	0,22
Саркоидоза	1	0,22
Полимиозит	1	0,22
VEDOSS	2	0,45
Палингромен ревматизъм	1	0,22
Фамилна средиземноморска треска	1	0,22
Синдром на Райтер	8	1,79
Постменопаузална остеопороза	15	4,03

Таблица 6. Най-чести хематологични ко-морбидности

Хематологични ко-морбидности	брой пациенти	%
Анемия – общ брой	43	9,62
Желязо-дефицитна	26	5,82/60,46*
Смесен дефицит	2	0,45/4,65*
B12-дефицитна	2	0,45/4,65*
Ренална	4	0,89/9,30*
Неуточнена	9	2,01/20,93*
Бета-таласемия майор и таласемия минор	6	1,34
Есенциална тромбоцитопения	3	0,67

* – % от пациентите с анемия

От неврологичните заболявания мозъчно-съдова болест, преходни нарушения на мозъчното кръвообращение и понесен мозъчен инсулт се отчитат в 4,70%, което може да бъде свързано с неблагоприятните метаболитни отклонения.

Разнообразни психични нарушения се срещат при 6,04% от случаите в нашето проучване, като преобладават депресивните разстройства – 1,79%, което е в съответствие с докладваната връзка между нарушената функция на щитовидната жлеза и промени в психиката.

Кожни заболявания (витилиго, алопеция, псориазис, дерматит) се откриват общо в 2,46% от нашите пациенти, но вероятно не всички, особено леките форми, може да са съобщени при снемане на анамнеза и/или да са отразени в медицинската документация. От установените кожни ко-морбидности 72,73% са с автоимунна генеза – 2,01% от цялата извадка. Най-често срещаната дерматологична ко-морбидност е псориазис – 0,67%, също такъв е процентът на алопецията (ареата + тоталис) – 0,67%, следвани от витилиго – 0,45%.

В нашата извадка намираме злокачествени процеси в 3,36% от случаите (Табл.7), като с най-голяма честота е карциномът на гърдата.

Таблица 7. Злокачествени тумори при пациентите с ТН.

Злокачествени тумори	брой пациенти	%
Карцином на млечна жлеза	6	1,34/1,62*
Карцином на яйчник	1	0,22/0,27*
Карцином на тялото на матката	2	0,45/0,53*
Карцином на бял гроб	2	0,45
Карцином дебело черво	2	0,45
Карцином на ректум	1	0,22
Бъбречен онкоцитом	1	0,22

* – % от жените

Най-честите автоимунни ко-морбидности при проучената група 447 лица с ТН са АПС-3 в 7,16%, ЗД тип 1 в 3,58% (като част от АПС-3 в неговия вариант -3А), ревматоидният артрит (РА) в 2,24%, ТАО в 1,34%, синдром на Рейно в 1,12%, псориазис в 0,67%, алопеция ареата и алопеция тоталис в 0,67%, хроничен атрофичен гастрит в 0,67%, есенциална тромбоцитопения – 0,67%, пернициозна анемия в 0,45%, смесен B12 и желязен дефицит в 0,45%, грануломатозана Вегенер в 0,45%, АПС-1 и АПС-2 по 0,45%, мултиплена

склероза (МС) в 0,45%, витилиго в 0,45, ХУХК, глутенова ентеропатия, системен лупус еритематозус (СЛЕ), кожен лупус, локализирана склеродермия, синдром на Sjögren (СС), полимиозит, хроничен гломерулонефрит, псориазисен артрит – по 0,22%.

С едно АуЗ с или без съпътстващи неавтоимунни заболявания са 56 от изследваните пациенти – 12,53%. Съчетание на ТН с едно заболяване с алергична/атопична генеза се наблюдава при 17 пациента – 3,8%. Извън съчетанието в АПС,

гвама пациента са с второ АуЗ и 1 алергично или atopично – 0,45%, като единият е с РА и бронхиална астма, а вторият – с псориазис и бронхиална астма. Трима са с още 2 АуЗ – кожен лупус и РА; саркоидоза и СС; ЗД тип 1 и МС. Има пациент с още едно АуЗ в съчетание с 2 заболявания с алергична генеза – локализирана склеродермия, atopичен дерматит и бронхиална астма.

По отношение *факторите, които повлияват наличието на ко-морбидности*, основен се очертава *възрастта*. Съществуват възрастово обусловени различия в честота на съпътстващите заболявания между отделните декади, които са статистически значими ($p < 0,01$). Сигнификантни разлики се откриват по отношение възрастта на пациентите само с ТН и тези със съпътстващи аутоимунни и неаутоимунни заболявания - средната възраст при изолиран ТН $36,80 \pm 10,63$ г. е по-ниска спрямо тази при съпътстващи неаутоимунни ($46,22 \pm 16,29$ г.) и аутоимунни ($45,54 \pm 14,77$ г.) заболявания, $p < 0,001$. С увеличаване на възрастта вероятността от развитие на ко-морбидности в популацията с ТН като цяло нараства, най-изразени разлики се откриват при сърдечно-съдови ($p < 0,01$), гастро-ентерологични ($p = 0,025$), нефрологични и урологични ($p < 0,01$), неврологични ($p < 0,01$), ревматологични ($p < 0,01$), онкологични ($p < 0,01$), хематологични ($p = 0,037$), очни ($p < 0,01$), акушеро-гинекологични ($p = 0,03$) заболявания.

Няма разлики в честотата на съпътстващи ендокринни и неендокринни АуЗ в групите според отчетения в момента на анализа *функционален статус на щитовидната жлеза* – откриват се в 85,9% от пациентите с еутиреоиден, в 80,2% с хипотиреоиден и в 86,7% с хипертиреоиден статус с изключение на посочените по-горе ревматологични заболявания. В унисон с това не се откриват корелации на общата ко-морбидност с нивата на тиреоидните хормони и TSH. По отношение на *имунологичния статус* – сигнификантни разлики по отношение налична аутоимунна и неаутоимунна съпътстваща патология се откриват само с TSH-рецепторните антитела – по високи при съпътстващи АуЗ ($p = 0,043$).

Установява се връзка между *теглото* и общата ко-морбидност при пациентите с ТН което е по-високо при наличие на съчетана патология. Това се подкрепя и от големия дял пациенти с разгърнат метаболически синдром и отделни негови компоненти, както и ЗД тип 2, които са с наднормено тегло/затлъстяване. Индексът на телесна маса (ИТМ) при пациентите само с ТН е $25,26 \pm 5,70$ kg/m^2 , при неаутоимунни ко-морбидности – $29,74 \pm 7,05$ kg/m^2 , при аутоимунни ко-морбидности – $27,90 \pm 6,71$ kg/m^2 , като разликите са значими, $p < 0,001$). Други сигнификантни връзки

между наличието на общи ко-морбидности, особено АуЗ, се откриват с *липидните показатели* – общ холестерол ($p < 0,05$) и триглицериди ($p < 0,001$). По отношение на кръвната захар и други биохимични параметри, значими закономерности не се наблюдават.

Обсъждане

Демографските характеристики на пациентите от настоящото проучване отговарят на посочваните в литературата. Преобладава женският пол (съотношение жени:мъже – 4,96:1), което е напълно в съответствие със съобщавания многократно по-висок риск от развитие на заболяването в сравнение с този при мъжки пол, особено в популации от Кавказката раса, към които принадлежи и нашата страна (10, 11). В италианско популационно проучване на Riggeri и сътр. (6) съотношението жени:мъже при 500 лица с ТН в зряла възраст (ср. възраст $40,2 \pm 13,7$ г.) е намерено по-високо 14,5:1, но при деца и по-растващи (ср. възраст $11,11 \pm 2,96$ г.) е сходно на нашите данни – 4,3:1. В подобно на нашето проучване в популация хоспитализирани пациенти ($n = 495$) с ТН в Обединеното Кралство Voelaert и сътр. (3) намират по-близко до нашето съотношение жени:мъже – 6,28:1. Причините за силното преобладаване на женския пол при АуЗ, в т.ч. ТН не са напълно разгадани – предложени са както генетични, така и негенетични фактори (25, 26). Според една от теориите е налице връзка с действието на половите хормони, инактивиране на X-хромозома и микрохимеризъм (прехвърляне на клетки от плода към майката и обратно по време на бременност) (26), но сумарният ефект по отношение разликата в разпространението на АуЗ при двата пола не е изучен.

По литературни данни ТН е най-разпространен при лица между 45 и 65 годишна възраст (27, 28), което виждаме и в нашата извадка от лица в зряла възраст – над 2/3 от случаите са във възрастовия диапазон от 30 до 60 г., а средната възраст в цялата извадка е $45,81 \pm 16,18$ г. – на мъжете $43,29 \pm 16,42$ г., а на жените – $46,31 \pm 16,10$ г.

Основната част от обхванатите пациенти с ТН се намират в еутиреоидно състояние. Процентът на хипотиреоидните лица е относително по-нисък – 21,6%, за сметка на еутиреоидните, което се дължи най-вече на факта, че диагностицираните преди анализираната хоспитализация ($n = 205$) са започнали заместително лечение с L-тироксин. Дялът на последните е 45,86%. С Хашитоксикоза са 3,4%, което напълно съвпада с цитираната в литературата честота – 3-5%. В момента на анализа допълнително 4

пациента са били на лечение с тиреостатик, доведени до еутиреоидно състояние. Трябва да се вземе предвид, че макар и извадката да е рангомизирана, включените в анализа пациенти са погледжали на хоспитализация по причина, свързана с диагностично и/или терапевтично уточняване по повод на предполагаемо или вече известно заболяване на щитовидната жлеза или по повод на други ендокринни заболявания, включително и неуточнени такива. В този смисъл намереното процентно съотношение на еу-, хипо- и хипертиреоидно състояние не може пряко да се отнесе към честотата на нарушенията във функцията на щитовидната жлеза в общата популация лица с ТН, но отразява реалната ситуация сред болнична популация.

По отношение на TSH виждаме изключително широки вариации в извадката, за разлика от много по-еднородните стойности на свободните фракции на тиреоидните хормони, което е много важно за практиката, защото проследяването на лечението се извършва основно според динамиката на TSH и понякога може да бъде подвеждащо. С много големи вариации са и титрите на antiTG-Ab и antiTPO-Ab. Това е резултат от различията в активността на автоимунния процес по време на включване в анализа, а отчасти и в резултат на провежданото лечение. Едно от ограниченията на проучването е, че не при всички участници разполагаме с изследване и на двете антитела едновременно, данните при някои са на база предходна документация. Ако няма основание за целенасочено изследване, титрите на TRAb се измерват обичайно при съмнение за автоимунен хипертиреоидизъм – за диагноза и/или проследяване ефекта от лечението, поради което не разполагаме с данни при всички пациенти.

Разпространението на автоимунни и неавтоимунни заболявания при ТН е изключително високо. Доказваме повишено съчетание на ТН с **други ендокринни АуЗ** в рамките на АПС общо в 8,05%: тип 3 в 7,16% като тип 3А заема 3,58%; тип 1 и тип 2 – по 0,45%. Имайки предвид, че АПС и неклассифицираните съчетания на различни АуЗ не са механичен сбор от няколко болестни единици, а представляват съвкупни, динамични системи, които могат да се повлияват като взаимно, така и от факторите на околната среда, е важно да се подчертае, че доказването им и повлияването на отделните автоимунни процеси в един ранен, обратим функционален стадий би предотвратило множествения деструктивен процес и последствията от него. С оглед на честото съчетание с разнообразни автоимунни и системни заболявания е необходимо прецизно изследване на тиреоидната функция и автоимунитет още при поставяне на диагнозата на съот-

ветното АуЗ, както и стриктно проследяване в насока поява на тиреоидна патология в хода на заболяването, за да се прецизира диагнозата и при необходимост да се включи навременно лечение. Обратно, при диагностициране на ТН целенасочено да се търсят други автоимунни прояви от различни органи и системи чрез функционални и имунологични биомаркери при клинична съмнение, като се има предвид възможността им за поява във времето. В този контекст *тиреоид-асоцирана офталмопатия (ТАО)* откриваме в 1,34%, което е важно за практиката – необходима е щателна оценка на очен статус, както при пациенти с Базедова болест, независимо от функционалното състояние на щитовидната жлеза.

По отношение на **други неендокринни АуЗ** асоциация на ТН с *мултипла склероза (МС)* намираме в 0,45% от нашите пациенти, която е по-рядка от намерената в проучването на Voelaert и сътр. – 0,81% (3) и по-близка до тази в проучването на Ruggieri и сътр. – 0,6% (6). Връзката на МС като хронично възпалително заболяване на ц.н.с. със засягане на олигодендроглията и аксоните и предполагаема автоимунна генеза с тиреоидно АуЗ е обект на изучаване – от една страна разпространение на МС при популация с тиреоидни АуЗ (3, 6), от друга страна – наличие на ТН и/или Базедова болест при установена МС. Някои от проучванията съобщават за по-висок риск или тенденция пациентите с МС да развият тиреоидни АуЗ спрямо общата популация (29-31), докато други не съобщават за разлика – разглеждани подробно в мета-анализ на Gautam и сътр. (32). В повечето проучвания за коморбидности при МС най-честата такава е ТН – напр. 2,46% в Иранско проучване (33). Установено е, че тиреоидните хормони са важни за миелинизацията и ремиелинизацията на ц.н.с. и явно имат клинично значение – някои симптоми като умора, мускулна слабост и тревожност се срещат и при МС, и при тиреоидна дисфункция, което може да затрудни диагнозата. С оглед на това и повишената честота на съчетание се налага щателна неврологична оценка при пациентите с ТН.

В нашата извадка честотата на автоимунен *хроничен улцерохеморагичен колит (ХУХК)* е ниска – 0,22%, за разлика от по-високата в други проучвания – 0,81% в британското на Voelaert и сътр. (3) и 0,4% в италианското на Ruggieri и сътр. (6). Вероятно това се дължи на факта, че пациентите с това заболяване, което е водещото за клинични оплаквания и симптоматика, подлежат на хоспитализация в гастроентерологични звена.

Откриваме само 1 жена с доказана *глутенова ентеропатия* – 0,22%. Цьолиакията е най-честата коморбидност при деца и подрастващи с ТН – 7,23% до 46% и е с повишена честота при

пациентите с ТН в зряла възраст – 1,8% според литературни данни (3, 6, 9, 34-37). Вероятно наличието на глутенова ентеропатия и при нашите пациенти е по-високо, но не е отразено в медицинската документация поради липса на насоченост.

При нашите пациенти честотата на *ревматоиден артрит (РА)* е 2,24% и е по-ниска от съобщаваната в проучванията на Voelaert – 4,2% и на Ruggeri – 5%. Това може да се дължи на факта, че се касае за хоспитализирани пациенти с ТН в ендокринологично звено, основно по повод диагностично и терапевтично прецизиране на ендокринни нарушения, докато пациенти с клинично значими ревматологични заболявания със съпътстващ ТН са обект на профилирани ревматологични звена. Това касае и другите автоимунни и неавтоимунни ревматологични заболявания. Откриваме единични пациенти със съпътстващи *Au3 на съединителната тъкан* – СС, лупус еритематозус – дисеминиран и кожна форма, склеродермия, полимиозит, за които също се съобщава по-силна асоциация. Има редица проучвания, които изследват автоимунните ко-морбидности при пациенти със системни заболявания на съединителната тъкан. В проучването на Ruggeri и сътр. (6) при пациенти с ТН в зряла възраст различни болести на съединителната тъкан се наблюдават в 9,6 % от случаите – между тях в най-висок процент СС – 5,6%, СЛЕ в 1,4%, каквито не се срещат при деца и погроставащи (6). Тиреоидните *Au3* са много по-често спрямо общата популация асоциирани със СС, и обратното (38). Rojas-Villarraga и сътр. (39) в анализ на разпространението на мултипли автоимунни синдроми при 1083 пациенти, принадлежащи към 4 кохорти на съчетани *Au3*, докладва тиреоидни *Au3* и СС като най-честите съпътстващи *Au3* в едно лице. Това предполага, че явно са налице общи генетични, имунологични и биологични фактори, които да доведат до съвместното им съществуване (40).

Сред нашите болни има и пациентка с *фамилна средиземноморска треска (FMF)*. Този факт е интересен с оглед данните от проучване на Dikbas и сътр., които намират по-високи титри на anti-TG и anti TPO и тенденция към по-високо разпространение на ТН при 42 пациенти с FMF спрямо 103 здрави контроли (41). FMF е автоинфламаторно заболяване, характеризиращо се с краткотрайни повтарящи се пристъпи на плеврит, перитонит, перикардит, понякога менингит, артрит и треска. Диагнозата се основава на клиничните критерии за остри, обратими серозни атаки и фамилна обремененост. FMF принадлежи към моногенните наследствени повтарящи се трески (HRF) и е най-разпространена в района на Източното Средиземноморие при лица

от арменски, сефарадски еврейски, левантийски арабски и турски произход. Има автозомно рецесивно унаследяване – генът на FMF - MEFV е картографиран в късото рамо на хромозома 16, където също е кодиран протеин, участващ във възпалението, наречен пирин. FMF е резултат от мутации в пирин (наречен маренострин), като мутациите водят до недостатъчно инхибиране на транскрипционната регулация на NLRP3 инфлазомата, което води до повишена секреция на интерлевкин (IL)-15. Съобщава се, че FMF се асоциира с *Au3* като 3Д тип 1, полиартериитис ногоза и МС. Автоинфламаторните заболявания споделят много характеристики с *Au3*. Например, FMF и ТН имат общи възпалителни маркери, като интерлевкини и TNF- α . Намерена е позитивна корелация между серумните нива на IL-12, IL-18 и anti-TG антитела при пациенти с ТН (42).

Наличието на *пернициозна анемия* в съчетание с ТН оформя АПС тип 3b. Пернициозна анемия е намерена в проучването на Voelaert и сътр. (3) само при жените с ТН с честота 4,45% (19 от 427 анализирани) за разлика от по-ниската честота в нашата извадка – 0,45%, но това до голяма степен зависи и от коректното отбелязване на съпътстваща патология и целенасочено търсене на В12-дефицит. Обратно, в проучване при 188 лица с пернициозна анемия Zulficar и сътр. (43) намират съчетание с друго *Au3* в 39,36%, като от тях 60,8% са с ТН, допълнително 16,2% са с Базедова болест с преобладаване на женския пол. Едновременно изява на пернициозна анемия и ТН (АПС тип 3b) се открива в 23 случая (43). Markson и сътр. намират положителни анти-тиреоидни антитела в 33% от случаите с пернициозна анемия (44), а Dopiach и сътр. – в 47% (45). Всички тези данни подкрепят патогенетичната връзка между пернициозната анемия и ТН, като ТН може да предшества анемията понякога с няколко години, но да не бъде открит, особено при еутиреоидно състояние или субклиничен хипотиреоидизъм. Затова оценка на функцията на щитовидната жлеза трябва да се извършва рутинно при пациент, страдащ от пернициозна анемия. По подобие, при пациенти с ТН трябва да се извършва скрининг за Витамин В12 дефицит. Има проучвания, които цитират подобряване на състоянието при пациенти с пернициозна анемия и ТН при ранното откриване и на двете заболявания. Така, проучване на Nicolino-Peltier и сътр. при 120 пациенти с тиреоидно *Au3* спомага за откриване на предстадийна пернициозна анемия при 8 пациента чрез изследване на анти-париетални антитела, гастрин и витамин В12 (46). Morel и сътр. (47) изследват разпространението на комбинацията от тиреоидно *Au3* и пернициозна анемия според наличието на антитела срещу

интринзик фактор при пациенти с ТН. Те откриват позитивен титър в 3,5%, което е по-високо спрямо неавтоимунна тиреоидна дисфункция (47).

В повечето проучвания за съпътстващи заболявания при ТН е анализирана асоциацията с нетиреоидни АиЗ, по специално *витилиго* и *алопеция*, които влизат като неендокринни компоненти на АПС. В нашата извадка има единични пациенти с *витилиго* – 0,45%, докато в проучването на Voelaert и сътр. процентът е 2,63% (3). Сред многото хипотези, предложени за патогенезата на двете заболявания, автоимунитетът и медицираната от оксидативен стрес токсичност в меланоцитите, респективно в тиреоцитите, са най-широко приети. Двете АиЗ са свързани не само чрез патогенетичните механизми на токсичност, медицирана от автоимунния/ оксидативен стрес, но и чрез очевидно биохимично сходство – секреторните продукти на щитовидната жлеза и кожата, съответно тироксин и меланин, произлизат от една и съща примордиална молекула, тирозин (48-50). Единичен нуклеотиден полиморфизъм на гена за тирозин фосфатазен рецептор 22 (PTPN22) се споделя при пациенти с *витилиго* и АиТЗ (48). По-рано са описани общи епигенетични аномалии (51). Мутации на Forkhead транскрипционния фактор D3 (FOXD3) са свързани с положителни тиреоидни антители при наличие на *витилиго* (52). Докладваното разпространение на положителни тиреоидни антители е до 34% в различни популации с *витилиго* в зависимост от етническата принадлежност (53-56). Клиничното представяне варира - положителен титър на тиреоидни антители е налице, но с асимптоматично заболяване на щитовидната жлеза, като асоциацията се открива и при млади пациенти (54, 55). Затова се препоръчва рутинно изследване на тиреоидни антители при пациентите с *витилиго* (57). От друга страна, *витилигото* е част от неендокринните АиЗ, включени в АПС, като гастрит и хепатит с автоимунна причина, цьолиаксия, пернициозна анемия, колагенози и други (58). Така, при целенасочено проучване при 1098 пациенти с *витилиго* около 20% са имали поне едно АиЗ, от които 12,9% тиреоидно АиЗ и 0,3% СЛЕ (59). Ето защо също налага внимателна оценка и на щитовидната функция и имунитет при изброените, особено в съчетание с *витилиго*. Интересен факт е, че при съчетание с АиТЗ *витилигото* е предимно тип вулгарис, докато сегментният тип е рядък (60).

Алопеция откриваме общо в 0,67% от случаите, която честота е по-висока от намерената от Ruggeri и сътр. в зряла възраст и се доближава до тази в ранна възраст – 0,9% (6). Принципно във всички проучвания в по-ранна възраст процентът на случаите с *витилиго* и *алопеция*

е по-висок (34). Намираме и *дерматит* – *себорейен* и *атопичен* в 0,67%, което разпространение е по-високо в сравнение с италианското проучване – липсващо в зряла възраст и 0,36% в детска/юношеска възраст (6). Псориазис откриваме също в 0,67%, което се доближава до намерения в италианската кохорта – 0,8% (6).

Връзката между отклоненията във функцията на щитовидната жлеза и *косопага* е силна. Тиреоидните хормони контролират растежа, диференциацията, метаболизма и термогенезата на телесните клетки. Кожата е важен прицелен орган за действията им, но все още клетъчните и молекулярните причини за кожни заболявания, свързани с дисфункция на щитовидната жлеза, са не докрай уточнени. Забележително е, че човешката кожа и космени фоликули притежават всички функционални протеини на оста ХТ-ХФ-тиреоидея, особено TSH- и TRH-рецептори (61). Кожните TSH- и TRH-рецептори въздействат върху епидермалната физиология чрез индуциране на специфична за кожата генна експресия, обяснявайки връзката между променените нива на тиреоидните хормони и най-разпространените дерматологични заболявания (62). Рецепторите на тиреоидните хормони медикират ефектите им, като TR α и TR β – двете изоформи в кожната тъкан, съответно положително или отрицателно регулират транскрипцията на генен промотор. Епидермалните и дермалните клетки, както и кожните придатъци, експресират и двете рецепторни изоформи, което може да повлияе на производството на определени кератини в култивирани клетки, положително или отрицателно (61, 63). И хипертиреоидизмът, и хипотиреоидизмът, вкл. медикаментозният често предизвикват значим *косопаг* (64). Така, при приблизително 50% от лицата с хипертиреоидизъм и при 33% от тези с хипотиреоидизъм се наблюдава *косопаг*. Смята се, че хипотиреоидизмът възпрепятства деленето на клетките на епидермиса и кожните придатъци, което води до катагенна фаза и забавяне на повторното навлизане на телогенната коса в анагенна фаза при някои хора (65). Хипертиреоидизмът, от друга страна, стимулира производството на реактивни кислородни видове (ROS), което води до оксидативно увреждане, пероксидация на биомембранните липиди и повишено образуване на свободни радикали в митохондриите (66). Въпреки това, точните механизми, чрез които хипертиреоидизмът причинява загуба на коса, все още не са напълно изяснени. Струва си да се отбележи, че *косопагът* може да настъпи месеци преди проявата на други симптоми и лечението на тиреоидната дисфункция често го преустановява, освен в случаите на продължителна атрофия на

космените фоликули, свързана с хипотиреоидизъм (64). Патогенезата на алопеция ареата не е напълно изяснена, но се смята, че включва генетична предразположеност, аутоимунни процеси и потенциален стрес като допринасящи фактори (67). Пациентите с алопеция ареата имат по-висока честота на асоциация с АуЗ, включително ТН (68). Някои човешки левкоцитни антигени (HLA), по-специално HLA-DQB1*03, са свързани както с алопеция ареата, така и с аутоимунен хипотиреоидизъм (69). Приблизително 5% от пациентите с алопеция ареата имат субклиничен хипотиреоидизъм, свързан с ТН, а значителна част показват някаква форма на тиреоидна дисфункция (70). В светлината на тези факти засягането на щитовидната жлеза трябва да се разглежда като съпътстващо заболяване при алопеция ареата, като е по-разпространено при жените (71).

Псориазисът е хронично възпалително заболяване с аутоимунна етиология, засягащо приблизително 125 милиона души по света (72). Кожните лезии на псориазис се появяват главно върху скалпа, тялото и външните повърхности на крайниците и се проявяват като еритема, плаки и люспи (73). Допълнително към увредените външен вид и силен сърбеж на кожните лезии, различни съпътстващи заболявания имат значително неблагоприятно въздействие върху качеството на живот (74, 75). Сред ко-морбидностите при псориазис много характерни са тиреоидните АуЗ. В голям мета-анализ на Zhang и сътр. (76) върху 11 налични проучвания са включени 253 313 пациенти с псориазис и 1 376 533 контроли. Мета-анализът показва, че пациентите с псориазис имат по-висока честота на тиреоидно АуЗ (съотношение на шансовете 1,76, 95% ДИ 1,35 до 2,28, $Z=4,25$, $p<0,01$), особено със загуба на функция на щитовидната жлеза. Прогнозният риск за наличие на тиреоидно АуЗ варира от 0,79 до 2,73 в проучванията, като хетерогенността е значима (76).

Диагностицирането на дерматологични съпътстващи заболявания изисква уточняване на имунното, както и функционалното състояние на щитовидната жлеза, включително с образна диагностика. Поради най-често еутиреоидния си статус ТН може да остане дълго време безсимптомен, с неспецифични оплаквания може да протече и хипотиреоидизъмът, особено субклиничния и съответно неразпознат.

Що касае съчетанието на ТН с **неаутоимунни заболявания**, най-подробно от логистична гледна точка са изучени **ендокринните**. Най-голяма е честотата на **хипофизарните аденони** – 7,83%, от които най-много са пролактиномите (4,03%), следвани от хормонотропините –

4,03% и по 0,67% соматотропиноми и кортикотропиноми. Разпределението им е сходно на данните за общата популация, като се има предвид, че хормонално неактивните аденони не винаги се диагностицират поради асимптоматичния или олигосимптоматичния им характер, но честотата им е относително по-висока от съобщаваната в литературата. Подобна е ситуацията с **надбъбречните аденони** – откриваме ги в 2,91%, като най-много са кортикостеромите – 1,79%. Нашите резултати могат да се дължи на факта, че се касае за болнична популация с прецизна клинична и диагностична оценка, но няма как да бъде изключена и реално по-висока честота на асоциацията им с ТН. Данни, с които да сравним нашите в сходни проучвания не откриваме.

Разсъжденията за повишено съчетание на ТН с **нодозни формации в ендокринни и неендокринни жлези** допълнително се подкрепят от наличие на паращитовидни аденони в 0,89%, 1 пациентка с МЕН-1, 1 пациентка със Сертолиево-Лайдигов тумор на яйчника, 5,65% жени с миоми, още 4,3% хистеректомирани (част от които по повод миома) и пр.

Беше вече упоменато съчетанието на ТН с **доказан РСOS** в 9,14% – силна асоциация, за която се натрупват все повече данни в литературата, вкл. наши – обект на целенасочени допълнителни проучвания (77-80). В Тайванска популация, например, се наблюдава 2,37 пъти по-висок риск от развитие на РСOS при жени с ТН в сравнение с контроли (81), в друга азиатска популация – 4,56 пъти, в европейска кохорта – 3,27 пъти, в Южна Америка – 1,86 пъти (82). В нашата извадка има и относително голям брой жени (4,57%) с овариална дисфункция, извън РСOS, които могат да бъдат с първичен аутоимунен хипогонадизъм, но не разполагаме с възможност да потвърдим тази теза с изследване на специфични антиовариални антитела.

Вирусен тиреоидит на De Quervain се среща в 1,57%, което потвърждава по-честото развитие на последния при аутоимунна предразположеност на жлезата. Интересно е съчетанието с **токсичен аденон** на щитовидната жлеза при двама пациента, което също трябва да влиза в съображение в диференциално диагностичен план при нодозните формации на фона на аутоимунен тиреоидит. Последните сумарно се откриват в 3.58% от настоящата извадка.

В популацията пациенти с ТН откриваме **разгърнат метаболитен синдром** в 26,85%, доказан **3Д тип 2** в още 20,13%, отделни компоненти на метаболитен синдром – дисглицемия в 0,89%, дислипидемия в 2,01%, което води до заключението, че около половината от включените в проучването лица са с висок метаболитен, респективно сърдечно-съдов риск. Това показва, че не бива да

се свързва наличието на тиреоидно $Au3$ основно със ЗД тип 1. С високо разпространение са и диабетната микроангиопатия и невропатия при диабетниците с ТН. Тези данни са важни за клиничната практика и налагат щателна метаболитна оценка при пациенти с ТН, независимо от функционалното състояние на щитовидната жлеза.

Артериална хипертония се наблюдава при 38,26% от пациентите с ТН, което е свързано най-вероятно с наличието на явен и субклиничен хипотиреоидизъм – известно е влиянието на намалената функция на щитовидната жлеза за повишаване на съдовото съпротивление и усилване процеса на атеросклероза. Честотата на АХ в нашата извадка е по-висока от цитирана в литературата – например 18% в кохортата от 1268 лица с ТН в национално ретроспективно проучване в Тайван (83). Честотата на ИБС с различни клинични характеристики при нашите пациенти също е висока – 11,86% и е сходна с намерената в цитираното по-горе тайванско проучване – 10,8% (83). Относително по-висока е честотата на ритъмно-проводните нарушения – 5,15% и на *сърдечната недостатъчност* – 2,46%, които са типични прояви при тиреоидна дисфункция, но не зависят пряко от настоящия функционален статус на щитовидната жлеза. *Белогробен тромбемболизъм* се открива в 0,45%. Всички тези данни водят до извода за необходимост от изключително прецизна диагностична оценка на сърдечно-съдовата функция при пациентите с ТН, дори при еутиреоидно състояние.

В настоящата извадка при анализ на съчетанието на ТН с белогробни заболявания *bronхиална астма* се открива в 4,03%. Връзката между ТН и бронхиалната астма е обект на проучвания. Някои автори намират, че хипертиреоидизмът влошава протичането на астмата, а хипотиреоидизмът го подобрява (84, 85) но патогенетичните механизми за връзка между дисфункцията на щитовидната жлеза и тежестта на астмата не са уточнени. Има хипотеза, че тиреоидните хормони водят до промяна в нивата на простагландините, левкотриените и катехоламините в тъканите и кръвообращението, както и на вътреклетъчния cAMP и засягат контрактилните свойства на бронхиалната мускулатура (86). Тъй като пациентите с бронхиална астма реагират по-силно към екзогенни антигени, е вероятно те да бъдат хиперреактивни също към ендогенни антигени (87). През последните години се смята, че патогенезата на ТН е тясно свързана с Th1 и Th17 възпалителните пътища (88, 89). От друга страна, все повече доказателства показват, че макар механизмът, включен в патогенезата на астмата, да е известен отчасти като T2-медиран (90), не-T2 астмата, която се асоциира с

участие на Th1 или Th17 пътя, също може да играе съществена роля в свързаните с развитие на заболяването възпалителни механизми (91). В тази връзка Samareh Fekri и съпр. (92) в Иранско проучване върху 100 жени с бронхиална астма и 100 съответни по възраст и антропометрични показатели клинично здрави жени съобщават за сигнификантно повишени серумни нива на анти-ТРО антитела ($74 \pm 13,6$ IU/ml) при астматичките спрямо контролите ($45,24 \pm 10,56$ IU/ml) и разликата се запазва след изключване влиянието на възрастта и ИТМ (OR=3,3, P<0,01). Авторите не откриват значими разлики в нивата на тиреоидните хормони и TSH между двете групи, което насочва към еутиреоиден ТН и налага активно търсене (92).

С ХОББ и емфизем са общо 9 болни – 2,01%, което също говори за наличие на връзка между тиреоидната дисфункция и белогробните заболявания. Проучванията в литературата по отношение асоциацията на ТН с белогробни заболявания, с които да сравним нашите данни са оскъдни, напр. честотата на ХОББ в популяционното проучване в Тайван е по-висока – 8,04%, но не се различава значимо от тази в общата им популация без ТН – 7,55% (83).

Прави впечатление относително високият процент на *холелитиаза* – 3,58% в нашето проучване и в допълнение – състояние след *холецистектомия* по повод жлъчно-каменна болест при още 2,01%. Известно е, че хипотиреоидизмът се асоциира с повишен риск от образуване на жлъчни камъни. Възможните патолофизиологични механизми са както следва: забавен метаболизъм на холестерола в черния дроб, което води до свръхнасищане; намалена жлъчна секреция от хепатоцитите с последваща кристализация на жлъчката; промените в състава на жлъчката и забавеното отпускане на сфинктера на Oddi забавят потока на жлъчката в дванадесетопръстника; нарушени са и контрактилитетът на жлъчния мехур и чревната подвижност (92-97). Обаче, холелитиаза при ТН се среща не само при намалена функция на щитовидната жлеза. Тази находка е интересна и е целенасочено проучена в цитираната национална програма в Тайван за оценка разпространението на коморбидности при ТН (83). Авторите намират процент на заболяемост от холелитиаза в кохортата с и без ТН съответно 3,74 и 2,24 на 1000 човеко-години. В сравнение с пациентите без ТН, тези с ТН са с повишен риск – коригиран HR (aHR)=1,91 [95% ДИ 1,58 до 2,33] след корекция за възраст, пол и съпътстващи заболявания: хиперлипидемия, ЗД, чернодробна цироза, хипертония, ХОББ, ИБС, възпалителни чревни заболявания, хипертиреоидизъм и хипотиреоидизъм. В сравнение с лицата

на възраст ≤ 34 г., рискът от холелитиаза е 2,14 пъти по-висок при тези на възраст 35–49 г. и 4,33 пъти по-висок при тези на възраст ≥ 50 г. Мултивариационният анализ разкрива, че хиперлипидемията, ЗД, чернодробната цироза, ИБС и възпалителните чревни заболявания остават независими рискови фактори. В допълнение, в сравнение с контролите лицата с ТН без и с прием на L-тироксин имат по-висок риск от холелитиаза, както и от холецистектомия (83). Авторите коментират, че съчетанието на ТН с холелитиаза и по-честа необходимост от холецистектомия може да се дължи отчасти и на самия автоимунен процес – напр. свързаният с ТН васкулит и повишеният оксидативен стрес могат да предразположат към развитие на холелитиаза (98, 99). Нашите данни са в подкрепа на тяхното заключение, че клиницистите трябва да се ориентират към целенасочено търсене на холелитиаза при пациенти с ТН, особено жени на възраст ≥ 50 г., и са нужни проспективни изследвания за намерената асоциация.

Хематологични съпътстващи заболявания откриваме в 12,3% и както беше посочено, единствено тази асоциирана патология е по-честа при мъжете. Тироидните хормони имат широк спектър от физиологични функции и могат да повлияят върху хемопоетичната система (100–102), като имат добре документирана роля в метаболизма и пролиферацията на червените кръвни клетки (103). Хипотиреоидизмът може да доведе до намаление на еритропоетина и хемопоетичната функция на костния мозък с резултат поява на анемия (104). Някои проучвания доказват, че хипотиреоидизмът предизвиква хипоплазия, а хипертиреоидизмът – хиперплазия във всички миелоидни клетъчни линии. По отношение на лимфоцитите Т3 потенцира нормалното образуване на В-клетки в костния мозък чрез медиране на про-В-клетъчната пролиферация (105). Проведени са проучвания за изследване връзката между хематологичните параметри и хормоните на щитовидната жлеза, доказващи силна такава поради влияние върху хемопоезата (106–108). Проучване на Iddah и сътр. (109) показва, че Hb и левкоцитите са ниски, а броят на тромбоцитите е висок при лица с тиреоидни AuЗ. Междувременно анализи между хипер- и хипотиреоидни пациенти не показват значителна корелация между функционалното състояние и броя на левкоцитите и тромбоцитите, но значителна корелация за Hb и броя на червените кръвни клетки. В проучване на Shetty и сътр. (104) единственият хематологичен параметър, който показва значителна корелация с хормоните на щитовидната жлеза, е нивото на Hb, което е ниско при хипотиреоидни в сравнение с еутиреоидни

случаи. Предишни проучвания показват, че и микроцитната, и макроцитната анемия са свързани с хипотиреоидното състояние при ТН (104). Подобни проучвания с по-строги диагностични критерии за ТН и по-детайлен анализ на хематологичните показатели, направени в по-голяма група пациенти, биха помогнали да се хвърли повече светлина върху връзката между самия автоимунен процес при ТН и хемопоетичната система.

Така, в унисон с горе цитираните данни, при близо 10% от пациентите с ТН в настоящата извадка се установява анемия, като най-честият вид е желязо-дефицитната (ЖДА). Забавеният метаболизъм на желязото може да причини ЖДА. Може да се образуват антители срещу стомашните париетални клетки, което да доведе до атрофичен гастрит и дефицит на интринзичен фактор. В същото време намалената секреция на стомашна киселина и малабсорбцията на желязо и витамин В12 могат да причинят анемия. Началото на свързаната с хипотиреоидизъм анемия е коварно и клиничните прояви не са специфични, така че често се диагностицира погрешно и се пропуска. Допълнително, високото разпространение на хипотиреоидизъм, особено субклиничен хипотиреоидизъм при β -таласемия подчертава важноста на редовния скрининг и внимателното наблюдение на функцията на щитовидната жлеза, особено когато са налице висок феритин и/или нисък рѳст.

В нашето проучване установяваме в изведен процент и нефрологични заболявания. Няколко проучвания съобщават за връзка между дисфункцията на щитовидната жлеза, особено субклиничния хипотиреоидизъм, и хроничните бъбречни заболявания (ХБЗ) в общата популация (110). В норвежко популационно проучване при лица на възраст ≥ 40 г., ХБЗ е по-честа при наличие на субклиничен хипотиреоидизъм, а повишаването на серумните нива на TSH в референтния диапазон е в обратна връзка с eGFR (111). Кохортно проучване при лица в зряла възраст, базирано в град Тайпе, Китай показва, че субклиничният хипотиреоидизъм е свързан с по-голям риск от инцидентна поява на ХБЗ (112). Конкретно данни за връзката между AuТЗ и бъбречните заболявания дава ретроспективно турско проучване на Коѳак и сътр. (113) при 28 пациенти с ТН, хоспитализирани по повод хематурия, протеинурия и бъбречни нарушения. Авторите намират, че патологичните причини за свързаната с ТН нефропатия са разнообразни с най-голямо разпространение на мембранозния гломерулонефрит (MN) и на фокалната сегментна гломерулосклероза (FSGS), следвани от IgA-гломерулонефрит (IgAN), хроничен гломерулонефрит, гломерулонефрит с минимални промени (MCN) и амилоидоза, като на

ходките, обаче, не са по-чести от тези в общата популация (113). Резултати от бъбречна биопсия в друго ретроспективно проучване на Zhao и сътр. (114) при 246 пациенти с нефропатия, 82 от които са имали едновременно тиреоидни Au3 показват също, че MN (37,8%) и FSGS (28,05%) са най-честите бъбречни лезии в случаи на нефропатия с тиреоидни Au3. Сходни са данните на проучване на Mubarak и сътр. (115), установяващо, че MN и FSGS са най-честите причини за нефротичен синдром при лицата в зряла възраст без ЗД. Честотата на мезангиопролиферативен гломерулонефрит (MsPGN) и MCN е по-висока при нефропатия, но по-ниска, ако е налице и съпътстващо тиреоидно Au3 – в този случай е увеличен дялът на FSGS (115). Тези данни предполагат, че различните циркулиращи имунокомплекси могат да причинят различни видове нефропатия. Свързаната с тиреоидно Au3 нефропатия може да бъде причинена от отлагане на тиреоидна пероксидаза и тиреоглобулин отвън на гломерулната базална мембрана, което води до образуване на имунни комплекси *in situ* или до образуване на циркулиращи имунни комплекси с антигенов в гломерула. Така, серумните нива на IgG, както и тези на TG-Ab, TPO-Ab и TSHR-Ab са намерени по-високи при пациенти с нефропатия и съпътстваща AuT3 в проучването на Zhao и сътр., отколкото при пациенти само с нефропатия (114). Друго проучване също съобщава, че приблизително 25,5% от пациентите с ТН са имали повишени серумни нива на IgG (116). Следователно е възможно наличието на тиреоидно Au3 да води до повишение на серумните нива на IgG при пациенти с нефропатия. Освен това циркулиращите имунокомплекси са по-често срещани при пациентите с ТН и Базедова болест (117). Резултатите показват потенциална връзка между циркулиращите имунокомплекси и патогенезата на свързаната с тиреоидно Au3 нефропатия, необходими са обаче допълнителни проучвания, за да се проучи тази асоциация.

Високият общ процент на регистрираните злокачествени заболявания при изследваните лица с ТН – 3,58%, от които най-голям дял има карциномът на млечната жлеза, насочва мисълта към търсене на обща генеза между аутоимунните и неопластичните заболявания. В проучване на Chen и сътр. (118), позоваващо се на Тайванската национална база данни за изследване на здравното осигуряване (NHIRD), са анализирани данните при 1521 новодиагностицирани пациенти с ТН и 6084 съответни контроли без ТН. Честотата на развитие на рак в кохортата с ТН е 5,07 на 1000 човеко-години, което е 1,68 пъти по-високо от това в контролната кохорта ($P < 0,001$). В сравнение с пациенти на възраст 20-34 г., пациен-

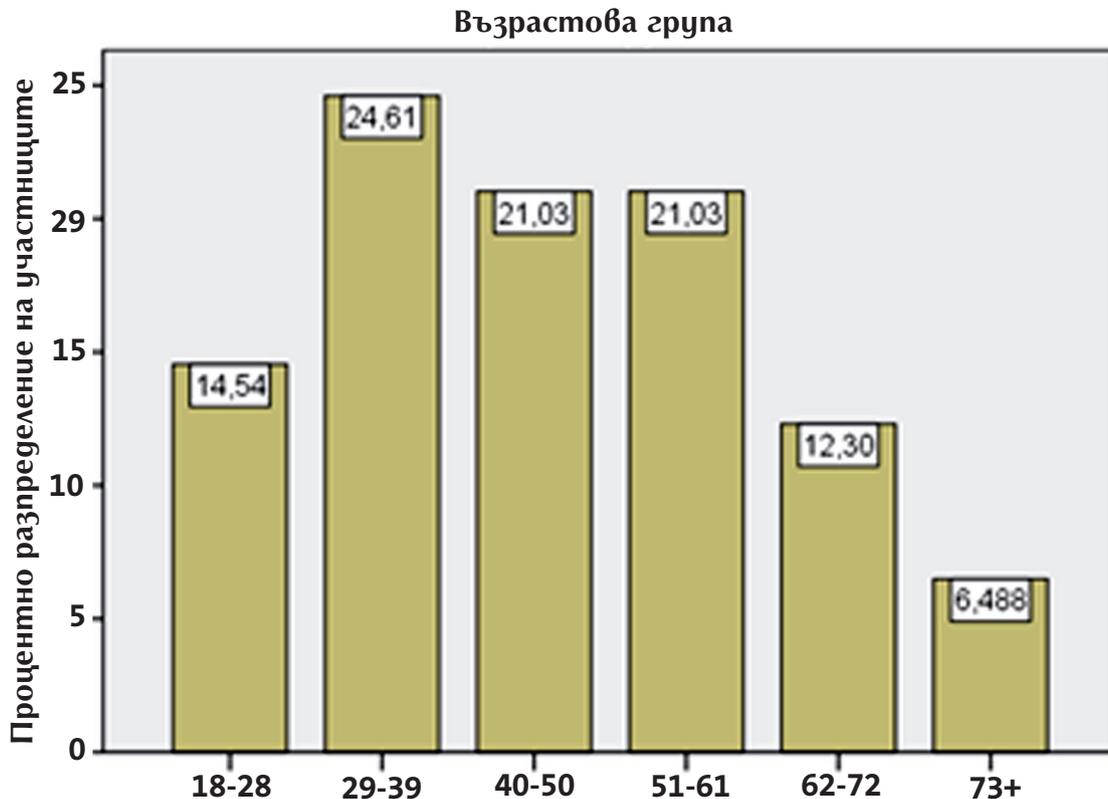
тите в по-старшите възрастови групи са имали по-висок риск от развитие на рак (35-55 г. HR – 5,96; >55 г. HR – 9,66). След коригиране спрямо пол, възраст и съпътстващи заболявания, пациентите с ТН имат HR от 4,76 за развитие на колоректален рак и HR от 11,8 за развитие на рак на щитовидната жлеза, в сравнение с кохортата без ТН. Освен това, съотношението на честотата на заболяемост на рак на щитовидната жлеза при ТН-кохорта към не-ТН-кохорта е по-високо през първите 3 г. (118).

Въпреки че хроничното възпаление, водещо до неопластична трансформация, е добре установен клиничен феномен, връзката между ТН и рака на щитовидната жлеза остава спорна (119, 120). Larson и сътр. съобщават, че пациентите с ТН са три пъти по-склонни към поява на рак на щитовидната жлеза, което предполага силна връзка между хроничното възпаление и развитието на рак (121). Експресията на PI3K/Akt се повишава както при ТН, така и при високо диференциран рак на щитовидната жлеза, което предполага възможен молекулярен механизъм за карциногенеза на щитовидната жлеза. Интересно е, че рактът на щитовидната жлеза може да се асоциира с по-малка агресивност и по-добър изход при пациенти със съпътстващ ТН (119, 122, 123). Ние не установяваме карцином на щитовидната жлеза в настоящата извадка, макар че сме диагностицирали лимфоми, както и папиларни и фоликуларни карциноми при пациенти с ТН.

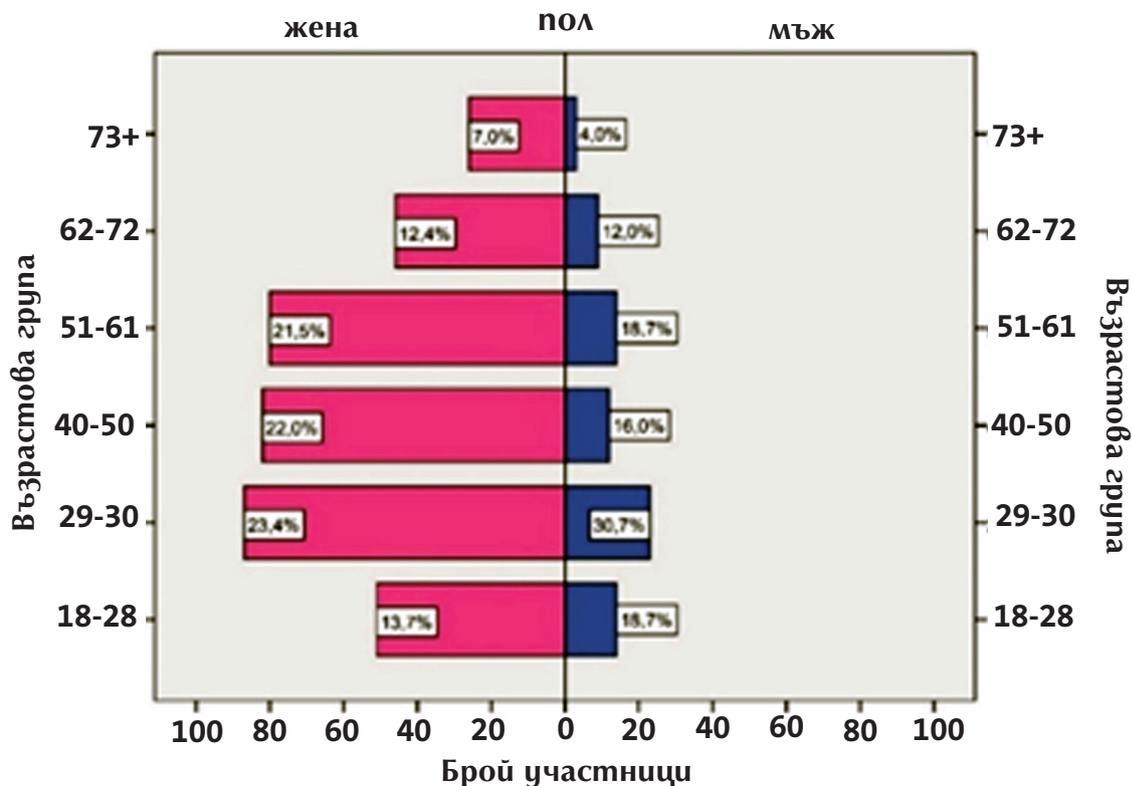
Намерените в литературата и в нашето проучване асоциации на ТН с различни малигнени заболявания трябва да насочва клиницистите към активното им търсене и профилактика-на насочване към съвременни скринингови програми за петте най-често срещани онкологични заболявания при мъжете и жените – рака на млечната жлеза, рака на простатата, рака на шийката на матката, рака на дебелото черво и рака на белия гроб.

В **заключение**, нашите данни красноречиво показват, че тиреоидитът на Hashimoto, дори при напълно еутиреоидно състояние, не бива да бъде подценяван като заболяване, защото сам по себе си носи потенциален риск за развитие на различна аутоимунна и неаутоимунна патология, която често пъти не се диагностицира навреме и замъглява клиничната картина. Връзката с някои заболявания и нарушения е все още не достатъчно добре проучена, но това което намираме като разнообразни съчетания при изследваните пациенти води до определени насоки за целенасоченото им търсене чрез функционални и имунологични биомаркери при клинична суспекция, като се има предвид възможността им за поява във времето.

Фигура 1. Разпределение на пациентите с ТХ по възрастови декади.

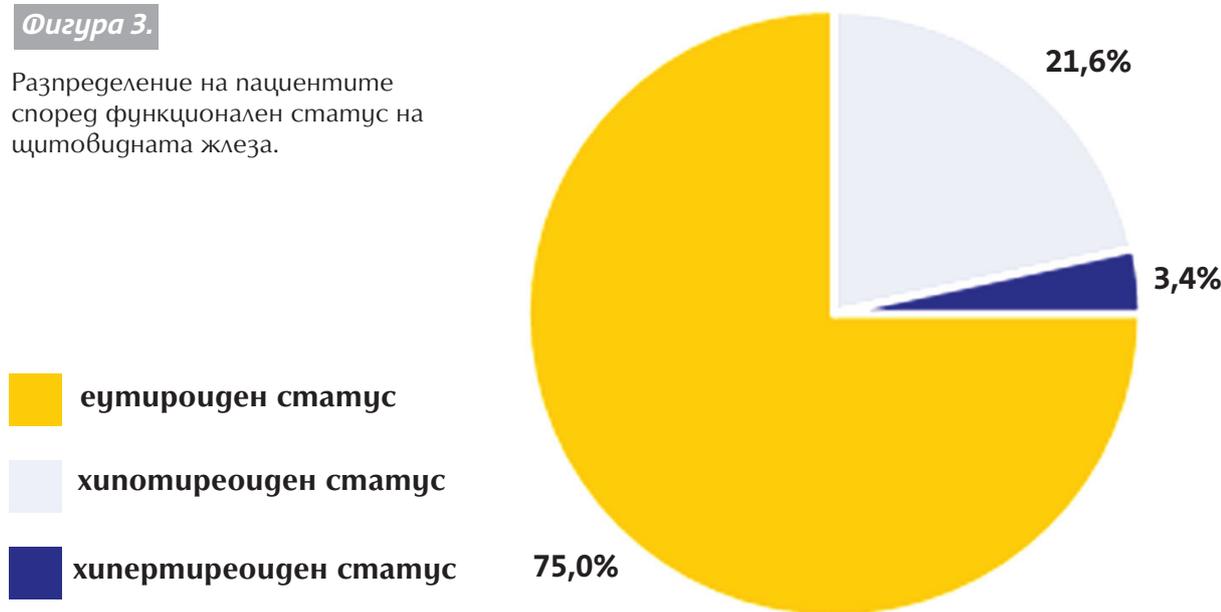


Фигура 2. Разпределение по възрастови декади при двата пола.



Фигура 3.

Разпределение на пациентите според функционален статус на щитовидната жлеза.



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

Spectrum of Co-Morbidities in a Hospital Population with Hashimoto's Thyroiditis

Troev, Dimitar M.¹, Kisova, Stefanka Z.¹, Tomov, Desislav G.², Levterova, Boryana A.³, Orbetzova, Maria M.¹

¹ Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, "Sv. Georgy" University Hospital, Department of Endocrinology, Faculty of Medicine,

² Department of Bioorganic Chemistry, Faculty of Pharmacy,

³ Department of Health Management and Health Economics, Faculty of Public Health, Medical University – Plovdiv

Address for correspondence:
Maria M. Orbetzova, MD, PhD

Clinic of Endocrinology and metabolic diseases, „Sv. Georgy“ University Hospital, Medical University, Plovdiv, 15A, „Vassil Aprilov„ Str, Plovdiv-4000, e-mail: maria.orbetzova@abv.bg

Submitted: 27.02.2024

Accepted: 11.03.2024

Abstract

Introduction: Hashimoto's thyroiditis (HT) is the most common thyroid autoimmune disease (AID) with an increasing incidence. A number of studies have shown that HT often combines with other autoimmune endocrine and non-endocrine diseases to form autoimmune polyglandular syndromes (APS). Most studies evaluating different AID associations have examined the prevalence of HT in nonthyroidal AID, and not vice versa. Data on the prevalence of non-autoimmune co-morbidities in HT are scarce.

Aim: To determine the frequency and type of all co-morbidities in an unselected sample of hospitalized HT patients by assessing their interrelationship with sex, age, functional status and activity of the autoimmune process of the thyroid gland.

Material and methods: Randomized cross-sectional study in 447 adult patients with HT (from 18 to 88 years, mean age 45,81±16,18 years) – 372 women (83,2%) and 75 men (16,8%), hospitalized in the Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, „Sv. Georgy“ University Hospital. Functional (FT₃, FT₄, TSH), immunological (anti-TPOAB, anti-TgAB, TRAB) and ultrasound status of the thyroid gland was assessed and a wide range of clinical and laboratory tests were performed to evaluate the main disease and co-morbidities.

Results: HT was more common in females (female-to-male ratio = 4,96:1), prevailed in the age group of 29-61 years with the highest frequency (24,61%) in the range of 29-39 years. No statistically significant differences were found in the percentage distribution of participants in different age groups by sex. In the current hospital sample with HT, the euthyroid state predominated – 75%, followed by hypothyroidism in 21,6% and Hashitoxicosis in 3.4%. There were no sex-related differences in thyroid hormone and antibody levels. We found a variety of co-morbidities in 379 (84.8%) of the TH patients without significant gender determined differences in their frequency. Only hematological co-morbidities occurred nearly 2 times more often in men (p=0,032). The most frequent co-morbidities were arterial hypertension (38,26%), metabolic syndrome (26,85%), diabetes mellitus type 2 (20,13%), coronary artery disease – 11,86%, degenerative joint diseases – 10,51%, anemias of different types – 9,62%; PCOS in women – 9,14%, benign prostatic hyperplasia in men – 6,67%. The percentage of adenomas involving the pituitary, adrenal and parathyroid glands was high – a total of 13,42%, with some patients having more than one adenoma within the MEN. We found autoimmune co-morbidities in 13,65%. APS were detected in 8,05%, as follows: APS type 3 – 7,16%, with APS type 3A occupying 3,58%; APS type 1 and type 2 – 0,45% each. Thyroid-associated ophthalmopathy (TAO) was present in 1,34% of cases. There were significant age-related differences in the frequency of co-morbidities between different decades. The mean age of patients with only HT (36,80±10,63 years) was lower than that of patients with concomitant non-autoimmune (46,22±16,29 years) and autoimmune (45,54±14,77 years) diseases, p<0,001.

The presence of co-morbidities was not directly related to the function of the thyroid gland at the time of the study - they were observed in 85,9% of patients with euthyroid, in 80,2% with hypothyroid and in 86,7% with hyperthyroid state, excluding rheumatological diseases – in 33,3 % in hyperthyroidism, in 16,7% in hypothyroidism and in 9,9% in euthyroidism. TSH-receptor antibodies were higher in presence of concomitant AID ($p=0,043$).

Conclusion: The study is pioneering for the country in terms of the sample size and the range of analyzes characterizing the co-morbidities in hospitalized HT patients, proving their widespread occurrence and providing guidelines for screening and follow-up in the clinical practice with a view to improve the quality of care.

Key words: Hashimoto's thyroiditis, co-morbidities, autoimmune diseases, autoimmune polyglandular syndromes

Introduction

Autoimmune diseases (AID) include a heterogeneous group of chronic diseases that affect specific target organs or multi-organ systems and are initiated by loss of immunological tolerance to self-antigens. The two specific aspects of these disorders are that most AID tend to combine in the same patient (polyautoimmunity), and affected individuals often cluster in the same family (familial autoimmunity). These shared features suggest that the development of the various AID is influenced by similar genetic and epigenetic factors as well as by environmental factors (1).

Autoimmune thyroid diseases, which mainly include Hashimoto's thyroiditis (HT) and Graves' disease, affect approximately 5% of the general population (2). The concept of autoimmune diathesis is valid for the thyroid AID as well. Individuals with thyroid AID have an increased relative risk of developing polyautoimmunity, thus highlighting the role of shared genetic predisposition to multiple AID (3–5). Recent reports indicate that the accumulation of various non-thyroid AID in patients with thyroid ones may be due to other factors, such as age (6) and association with specific chromosomal abnormalities, beyond genetic predisposition (7-9).

Globally, HT is the most common autoimmune thyroid disease of any age, and its incidence has been increasing in recent decades (10-12). It is now accepted as the prototype of an organ-specific AID in which environmental and existential factors trigger the development of an immune response against thyroid antigens in genetically susceptible individuals (13-16). Previous studies have reported an increased prevalence and relative risk of other AID in HT patients and their relatives, mainly emphasizing the importance of shared genetic predisposition. (3, 4, 17). Thus, a wide range of AID, ranging from involvement of endocrine or non-endocrine organs, specific or systemic diseases, have been variously described in relation to HT (4, 17-24). Such association has been firmly established for some diseases (e.g. pernicious anemia), therefore recommendations are made for a need for screening (4), while for others, e.g. various rheumatological and skin diseases

an association with varying prevalence has been found (18-24). In addition to the shared genetic predisposition, environmental and intrinsic factors may be critical in determining the diversity of autoimmune manifestations (4). However, most studies evaluating different constellations of AID have investigated the prevalence of HT in non thyroid AID, and not vice versa (4, 18-24). Data on the prevalence of non-autoimmune co-morbidities in patients with HT are scarce, and for our population there is no study of co-morbidities in larger samples.

The *aim* of the study was to determine the type and prevalence of all concomitant diseases – autoimmune endocrine and non-endocrine, non-autoimmune, including metabolic and malignant diseases in an unselected representative sample of hospitalized patients with confirmed HT, determining the relationship of the co-morbidities with the functional state and the activity of the autoimmune process of the thyroid gland and analyzing some predisposing factors for their development.

Material and methods

We present a randomized cross-sectional study of a sample of patients with confirmed HT ($n=447$) being hospitalized in the Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases at the „Sv. Georgy“ University Hospital – Plovdiv from 01.10.2019 to 01.04.2022 with analysis of history, clinical-anthropometric, and clinical-laboratory data, including hormonal and immunological parameters and imaging studies for assessment of the thyroid gland and co-morbidities.

All participants met the selection criteria. Hashimoto's thyroiditis diagnosis is based on 4 generally accepted criteria: gland clinical characteristics, thyroid antibody titers (against Tg, TPO and TSH-receptor, which can be blocking and stimulating), ultrasound findings, fine needle aspiration biopsy (FNA). Participants were allocated as newly diagnosed, previously diagnosed, without treatment, or with concomitant treatment by type and dose.

All clinical-laboratory tests were performed in the Central Clinical Laboratory (CCL) at „Sv. Georgy“ University Hospital in Plovdiv.

The study meets the scientific and ethical standards and criteria and the hospital requirements in terms of medical documentation and patient informed consent. Blood for the clinical laboratory studies was withdrawn in a closed system for taking biological material (Sarstedt S-Monovette Serym Z/2.7 ml; Sarstedt S-Monovette K3 EDTA /2.6 ml;). The biological material – venous blood was taken in the morning (between 7:00 and 9:00 a.m.) on an empty stomach (for cortisol and at 11:00 p.m.) and after meeting all the requirements (standard and specific) for the preparation and collection of biological material. Systematic internal laboratory quality control and external evaluation of the result quality were carried out for all investigated indicators through the participation of national and international programs, for which the CCL at „Sv. Georgy“ University Hospital has the relevant certificates. Biochemical analyses were performed on a clinical chemical analyser AU 480, Beckman Coulter (USA) according to original programs with conventional analytical principles of the methods used. The main hormones and biochemical markers for the assessment of concomitant endocrine and non-endocrine pathology were performed according to the respective standardized methods of the CCL.

Hormonal and immunological parameters

• Thyroid-stimulating hormone (TSH)

Reagents: CLIA (chemiluminescent immunoassay) - Beckman Coulter, Inc., Ireland.

Method principle: sandwich immunochemical analysis.

Analyzer: Access 2 Immunoassay System, Beckman Coulter, Inc., USA

Reference ranges: 0,34 – 5,60 mIU/L.

• Free thyroxine (FT4)

Reagents: CLIA (chemiluminescent immunoassay) - Beckman Coulter, Inc., Ireland.

Method principle: competitive immunochemical analysis.

Analyzer: Access 2 Immunoassay System, Beckman Coulter, Inc., USA

Reference ranges: 7,86 – 14,41 pmol/L.

• Free Thyrodothyronine (FT₃)

Reagents: CLIA (chemiluminescent immunoassay) - Beckman Coulter, Inc., Ireland.

Method principle: The FT₃ determination method is a competitive immunoenzymatic assay. Analyzer: Access 2 Immunoassay System, Beckman Coulter, Inc., USA

Reference ranges: 3,8-6,0 pmol/L.

• Thyroperoxidase antibody (TPO-Ab)

Reagents: CLIA (chemiluminescent immunoassay) - Beckman Coulter, Inc., Ireland.

Method principle: sandwich immunochemical analysis

Analyzer: Access 2 Immunoassay System, Beckman Coulter, Inc., USA

Reference ranges: 0 – 9 IU/mL.

• Thyroglobulin antibody (Tg-Ab)

Reagents: CLIA (chemiluminescent immunoassay) - Beckman Coulter, Inc., Ireland.

Method principle: sandwich immunochemical analysis.

Analyzer: Access 2 Immunoassay System, Beckman Coulter, Inc., USA

Reference ranges: 0 – 4 IU/mL.

• Thyrotropin receptor antibody (TRAt), Anti-TSH Receptor (TRAb)

Reagents: Anti-TSH Receptor (TRAb) ELISA – EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostika AG, Germany with Cat: No. EA 1015-9601 G

Analyzer: ELISA system (Multiscan reader with specialized software and dishwasher device Wellwash 4 MK2)

Reference ranges: 0 – 4 IU/mL.

Instrumental methods

Thyroid ultrasonography – all participants underwent thyroid ultrasonography (Sonoace 1500 device and Esaote MyLab device).

Fine-needle aspiration biopsy (FNA) – at the discretion of some of the participants, FNA of the thyroid gland was performed for the purpose of diagnostic clarification. The biopsies were interpreted at the Department of Pathological Anatomy of „Sv. Georgy“ University Hospital.

Statistical methods

The following statistics methods were used: descriptive analysis with the data being presented as mean ± standard deviation (SD) unless otherwise noted; parametric analysis; non-parametric analysis, the level of significance of the null hypothesis was $P < 0,05$, with a confidence interval of 95%; correlation analysis; graphical analysis. Data processing and analysis were performed with the statistical package SPSS version 19,0 (Chicago, IL, USA), and for graphical analysis – MS Office Excel 2013.

Results

The study consisted of 447 patients with confirmed Hashimoto's thyroiditis, of which 372 were women (83,22%) and 75 were men (16,78%). The female gender predominated (female: male ratio – 4,96:1). In our sample of adults, more than 2/3 of the cases were in the age range from 30 to 60 years, and the average age in the entire sample was 45,81±16,18 years – for men

43,29±16,42 years, and for women – 46,31±16,10 years. Data was analysed only for adults who were subject to hospitalisation in the Clinic for Endocrinology and Metabolic Diseases at „Sv. Georgy“ University Hospital according to the requirements of the National Health Service. For this reason, patients under 18 years of age were not covered. The age range of the sample was 18-88 years. The age distribution of the study participants is presented in Figure 1, and the distribution by age decades for both sexes is presented in Figure 2 (Fig. 1, Fig. 2). The largest relative share was comprised from the individuals aged 29-39, followed by those aged 40-60. No statistically significant differences were found in the percentage distribution of the participants in the individual age groups by gender ($p=0,133$).

The distribution of patients according to the functional state of the thyroid gland at the time of hospitalisation is presented in Fig. 3. The levels of TSH, thyroid hormones and antibodies are presented in Table 1. It is essential that there was no statistically significant gender difference in thyroid hormones and antibodies in men and women, allowing their pooling in the analyses of the entire sample.

We found a variety of concomitant autoimmune and non-autoimmune co-morbidities in 379 (84,8%) of the HT patients. There were no significant gender-determined differences in the frequency of co-morbidities – 83,6% in women, 90,7% in men. This does not include gonadal diseases specific to only one sex (gynecological and andrological). Only hematological co-morbidities occurred more often in men (in 20%) compared to women (in 11%), $p=0,032$.

We present the endocrine and metabolic co-morbidities in the most detail (Table 2).

The most common concomitant cardiovascular and pulmonary diseases are presented in Table 3 and the most common gastrointestinal and biliary-hepatic diseases – in Table 4.

Main *rheumatological co-morbidities* – various joint diseases and connective tissue diseases are presented in Table 5.

In our sample, the incidence of rheumatoid arthritis (RA) (2,24%) and autoimmune connective tissue diseases was relatively low. The frequency of rheumatological diseases is highest in the hyperthyroid status (33,3%), followed by that in hypothyroid (16,7%) and euthyroid status (9,9%).

The most common *nephrological co-morbidities* in our HT patients were nephrolithiasis (2,01%), chronic tubulointerstitial nephritis (2,01%), and chronic renal failure of various causes (1,34%).

We found *hematological concomitant diseases* in 55 of the analysed patients – 12,3% (Table 6), and only this associated pathology was more common in men.

Of the *neurological diseases*, cerebrovascular disease, transient disorders of cerebral blood circulation and past stroke were reported in a total of 21 patients – 4,70%, which may also be related to the unfavourable metabolic deviations.

Various *mental disorders* occurred in 6,04% of cases in our study, with depressive disorders predominating at 1,79%, which is consistent with a reported association between impaired thyroid function and mental changes.

Skin diseases (vitiligo, alopecia, psoriasis, dermatitis) were found in a total of 2,46% of our patients, but probably not all, especially mild forms, may have been reported during history taking and/or reflected in medical records. Of the established dermatological co-morbidities, 72,73% were of autoimmune origin – 2,01% of the entire sample. The most common was psoriasis – 0,67%, so was the percentage of alopecia (areata + totalis) – 0,67%, followed by vitiligo – 0,45%.

In our sample, we found *malignant diseases* in 3,36% of cases (Table 7), with the highest frequency being breast carcinoma.

Table 1. TSH, thyroid hormones and antibodies in patients with HT.

Indicators	Units of measure	Mean values ± SD	Women	Men	p
TSH	mIU/L	5,03±11,80	4,62±9,98	7,09±18,42	0,865
FT ₃	pmol/L	5,08±0,89	5,03±0,83	5,37±1,14	0,129
FT ₄	pmol/L	11,50±2,67	11,44±2,56	11,81±3,17	0,182
antiTG-Ab	IU/ml	73,76±324,84	82,85±348,45	21,82±109,39	0,08
antiTPO-Ab	IU/ml	175,38±302,64	185,89±309,85	115,80±252,32	0,334
TRAb	IU/ml	1,48±1,62	1,37±1,45	2,19±2,47	0,961

Table 2. Endocrine and metabolic co-morbidities in patients with HT.

Endocrine and metabolic comorbidities	Number	%
Autoimmune		
APS – type3 (with Type 1 DM and LADA)	32	7,16
APS – type 1	2	0,45
APS – type 2	2	0,45
TAO	6	1,34
Other thyroid gland diseases		
De Quervain thyroiditis	7	1,57
Nodular goiter	8	1,79
Toxic thyroid adenoma	2	0,45
Partial thyroidectomy	5	1,12
Postoperative hypothyroidism (Hashitoxicosis and nodular transformation)	3	0,67
Diseases of parathyroid glands and Ca-P metabolism, bone disorders		
Adenomas of the parathyroid glands	4	0,89
Secondary hyperparathyroidism	5	1,12
Osteomalacia - congenital 1-alpha hydroxylase deficiency	1	0,22
Paget's Disease	1	0,22
Hypothalamic-pituitary diseases		
Pituitary adenoma – total number	35	7,83
Pituitary adenoma – acromegaly	3	0,67
Pituitary adenoma – prolactinoma	18	4,03
Pituitary adenoma – Cushing's disease	2	0,45
Pituitary adenoma – non-functioning	11	2,46
Craniopharyngeoma	1	0,22
Pituitary inhomogeneity on MRI without adenoma	3	0,67
Hyperprolactinemia	5	1,12
Hypopituitarism	3	0,67
Sheehan's syndrome	1	0,22
Postoperative secondary hypocorticism (TSA in Cushing's disease)	1	0,22
Empty sella	1	0,22
Hypogonadotropic hypogonadism	2	0,45
Bitemporal hemianopsia	1	0,22
Diabetes insipidus	1	0,22
MEH-1 - prolactinoma, adrenal gland adenoma	1	0,22
Adrenal diseases		
Adrenal gland adenoma – total number	13	2,91
Corticosteroma	8	1,79
Non-functioning	3	0,67
Pheochromocytoma	1	0,22
Adrenal gland metastasis	1	0,22
CAH	3	0,67

Endocrine and metabolic comorbidities		Number	%
Diseases of the ovaries and female reproductive system (prevalence in women)			
Ovarian disfunction- total		51	13,71
PCOS		34	9,14
Ovarian cyst and ovariectomy		7	1,88
Condition after adnexectomy for salpingitis		1	0,27
Sertoli-Leydig cell tumour		1	0,27
Myoma		21	5,65
Hysterectomy		16	4,30
Uterine body polyp		2	0,54
Endometriosis		2	0,54
Asherman's syndrome		1	0,27
Preeclampsia		4	1,08
Cystic mastopathy		2	0,54
Diseases of the testes and male reproductive system (prevalence in men)			
Benign prostatic hyperplasia		5	6,67
Klinefelter syndrome		2	2,67
Cryptorchidism (1 with Klinefelter's syndrome)		2	2,67
Testicular hypofunction		1	1,33
Erectile dysfunction		1	1,33
Juvenile gynecomastia		1	1,33
Y-chromosome deletion		1	1,33
Metabolic diseases			
Type 2 Diabetes Mellitus		90	20,13
Gestational diabetes		1	0,22
IGT and IFG		4	0,89
Metabolic syndrome		120	26,85
Hypercholesterolemia, dyslipidemia		9	2,01
Hyperuricemia and gout		5	1,12
Alimentary marasmus		1	0,22
Complications of Diabetes Mellitus			
Diabetic neuropathy		72	16,11/80,0*
Diabetic gangrene		1	0,22/1,11*
Diabetic nephropathy		12	2,68/13,33*
Diabetic retinopathy		11	2,46/12,22*

* - of patients with Diabetes Mellitus

The most frequent *autoimmune co-morbidities* in the studied group of 447 HT patients were APS-3 in 7,16%, DM type 1 in 3,58% (as part of APS-3 in its variant -3A), rheumatoid arthritis (RA) in 2,24%, TAO in 1,34%, Raynaud's syndrome in 1,12%, psoriasis in 0,67%, alopecia areata and alopecia totalis in 0,67%, chronic atrophic gastritis in 0,67%, essential thrombocytopenia - 0,67%, pernicious anemia in 0,45%, mixed

B12 and iron deficiency in 0,45%, Wegener's granulomatosis in 0,45%, APS-1 and APS-2 each in 0,45%, multiple sclerosis (MS) in 0,45%, vitiligo in 0,45, chronic ulcerative colitis, gluten enteropathy, systemic lupus erythematosus (SLE), cutaneous lupus, localized scleroderma, Sjögren's syndrome (SS), polymyositis, chronic glomerulonephritis, psoriatic arthritis - in 0,22% each.

Table 3. Most common cardiovascular and pulmonary co-morbidities.

Cardiovascular and pulmonary co-morbidities	Number of patients	%
Arterial hypertension	171	38,26
Ischemic heart disease – in total	53	11,86
Rhythm-conduction disorders of cardiac activity	23	5,15
Heart failure	11	2,46
Valve defects, interatrial and interventricular defect	10	2,24
Hypertrophic and dilative cardiomyopathy	3	0,67
Bronchial asthma	18	4,03
COPD	7	1,57
Emphysema	2	0,45
Pulmonary thrombembolism	2	0,45

Table 4. Most common gastrointestinal and biliary-hepatic co-morbidities.

Gastrointestinal and biliary-hepatic co-morbidities	Number of patients	%
Chronic gastroduodenitis and chronic atrophic gastritis	14	3,13
Ulcer disease	9	2,01
GERD and diaphragmatic hernia	3	0,67
Hemorrhoids	4	0,89
Colon irritable and chronic colitis (ulcero-hemorrhagic colitis -1)	8	1,79
Appendectomy	5	1,12
Cholelithiasis	16	3,58
Cholecystectomy	9	2,01
Hepatic steatosis and steatohepatitis	7	1,57
Hepatic cirrhosis	2	0,45

Table 5. Most common rheumatological co-morbidities.

Rheumatological co-morbidities	Number of patients	%
Osteoarthritis	31	6,94
Sacroiliitis	5	1,12
Spondylosis	5	1,12
Rheumatoid arthritis	10	2,24
Raynaud's syndrome	5	1,12
Localized scleroderma	1	0,22
Wegener's granulomatosis	2	0,45
Lupus erythematosus dissiminatus and cutaneous lupus	2	0,45
Sjogren's syndrome	1	0,22
Sarcoidosis	1	0,22
Polymyositis	1	0,22
VEDOSS	2	0,45
Palindromic rheumatism	1	0,22
Familial Mediterranean fever	1	0,22
Reiter's syndrome	8	1,79
Postmenopausal osteoporosis	15	4,03

Table 6. Most common hematological co-morbidities.

Hematological co-morbidities	Number of patients	%
Anemia - total count	43	9,62
Iron-deficient	26	5,82/60,46*
Mixed deficiency	2	0,45/4,65*
B12-deficient	2	0,45/4,65*
Renal	4	0,89/9,30*
Unspecified	9	2,01/20,93*
Beta-thalassemia major and thalassemia minor	6	1,34
Essential thrombocytopenia	3	0,67

* - % of anemia patients

Table 7. Malignant tumours in patients with HT.

Malignant tumours	Number of patients	%
Mammary gland carcinoma	6	1,34/1,62*
Ovarian carcinoma	1	0,22/0,27*
Uterine body carcinoma	2	0,45/0,53*
Lung carcinoma	2	0,45
Colon carcinoma	2	0,45
Rectal carcinoma	1	0,22
Renal oncocytoma	1	0,22

* - % of women

Fifty-six patients (12,53%) had one AID with or without accompanying other non-autoimmune diseases. The combination of HT with one disease of allergic/atopic genesis was found in 17 patients - 3,8%. Apart from the combination in APS, 2 patients (0,45%) had a second AID and 1 allergic or atopic: the first - rheumatoid arthritis and bronchial asthma, and the second - psoriasis and bronchial asthma. Three more patients had 2 other AID - the first was with cutaneous lupus and rheumatoid arthritis, the second with sarcoidosis and Sjogren's syndrome, the third with DM type 1 and multiple sclerosis. One patient had an additional AID, combined with 2 diseases of allergic origin - localised scleroderma, atopic dermatitis and bronchial asthma.

Regarding the factors that influence the presence of co-morbidities, the main one was age. There were age-related differences in the frequency of concomitant diseases between the different age decades which were significant ($p < 0,01$). Significant differences were found regarding the age of patients with HT alone and those with concomitant autoimmune and non-autoimmune diseases. The average age of the patients with HT alone was $36,80 \pm 10,63$ years, which was lower compared

to the patients with concomitant non-autoimmune ($46,22 \pm 16,29$ years) and autoimmune ($45,54 \pm 14,77$ years) diseases, $p < 0,001$.

With the increase of age, the probability of developing diseases in the HT population as a whole increased, with significant differences in prevalence being found in cardiovascular ($p < 0,01$), gastroenterological ($p = 0,025$), nephrological and urological ($p < 0,01$), neurological ($p < 0,01$), rheumatological ($p < 0,01$), oncological ($p < 0,01$), hematological ($p = 0,037$), ophthalmological ($p < 0,01$), obstetric-gynecological ($p = 0,03$) diseases.

There were no differences in the prevalence of concomitant AID - endocrine and non-endocrine in the groups according to the *functional status* of the thyroid gland at the time of analysis - in 85,9% of patients with euthyroid, in 80,2% with hypothyroid and in 86,7% with hyperthyroid status with the above mentioned exception of rheumatological diseases. In line with this, no correlations of general co-morbidity with thyroid hormones and TSH levels were found. Regarding the *immunological status* - significant differences of the presence of autoimmune and non-autoimmune

pathology were found only with TSH-receptor antibodies - higher in concomitant AID ($p=0,043$).

A relationship between *weight* and general co-morbidity in patients with HT was found, which was higher in the presence of combined pathology. This was also supported by the large proportion of patients with overt metabolic syndrome or its components, as well as with DM type 2, who were overweight/obese. Body mass index (BMI) in patients with HT alone was $25,26\pm 5,70$ kg/m², in patients with non-autoimmune co-morbidities - $29,74\pm 7,05$ kg/m², in patients with autoimmune co-morbidities - $27,90\pm 6,71$ kg/m², and the differences were statistically significant, $p<0,001$. Other significant associations of the all co-morbidities, especially AID, were found with *lipid parameters* - *total cholesterol* ($p<0,05$) and *triglycerides* ($p<0,001$). Regarding blood sugar and other biochemical parameters, no significant associations were observed.

Discussion

The demographic characteristics of the patients in the present study correspond to those reported in the literature. The female gender predominated (female: male ratio - 4,96:1), which is fully consistent with the repeatedly reported higher risk of developing the disease compared to that of males, especially in populations of the Caucasian race, including Bulgaria (10, 11). In an Italian population study by Ruggeri et al. (6) the female: male ratio in 500 adult persons with HT (mean age $40,2\pm 13,7$ years) was found to be higher 14,5:1, but in children and adolescents (mean age $11,11\pm 2,96$ years) it was similar to our data - 4,3:1. In a similar study to our population-based study of hospitalised patients ($n=495$) with HT in the United Kingdom, Boelaert et al. (3) found female: male ratio of 6,28:1 which is closer to our results. The causes for the strong predominance of the female gender in AID, including HT is not fully understood and both genetic and non-genetic factors have been proposed (25, 26). According to one theory, there is a connection with sex hormone activity, inactivation of the X-chromosome and microchimerism (transfer of cells from the fetus to the mother and back during pregnancy) (26), but the total effect in terms of the difference in the prevalence of AID between the two sexes has not been studied. According to data from the literature, HT is most common in persons between 45 and 65 years of age (27, 28), that we have also seen in our sample of adults - more than 2/3 of the cases were in the age range from 30 to 60 years, and the average age in the entire sample was $45,81\pm 16,18$ years - for men $43,29\pm 16,42$ years, and for women - $46,31\pm 16,10$ years.

The majority of HT patients in the present sample were in an *euthyroid state*. The percentage of hy-

pothyroid persons was relatively low - 21,6%, at the expense of euthyroid ones, which is due to the fact that the patients diagnosed before the analysed hospitalisation ($n=205$) had started replacement therapy with L-thyroxine. The share of the latter was 45,86%. Hashitoxicosis was present in 3,4% of the analysed patients, which completely coincides with the frequency cited in the literature - 3-5%. At the time of the analysis an additional 4 patients were on thyrostatic treatment brought to an euthyroid state. The fact that, although the sample was randomized, the patients included in the analysis were subject to hospitalization for a cause related to diagnostic and/or therapeutic clarification on the occasion of suspected or already known thyroid disease or on the occasion of other endocrine diseases, including unspecified ones, should also be taken into account. In this sense, the identified percentage ratio of eu-, hypo- and hyperthyroid state cannot be directly related to their frequency in the general population of people with HT, but it reflects the real state of the hospital population.

Regarding TSH, we found extremely wide variations in the sample, in contrast to the much more uniform values of the free fractions of thyroid hormones, which is very important for practice, because treatment monitoring is mainly performed according to the dynamics of TSH and sometimes could be underestimated. The titers of antiTG-Ab and antiTPO-Ab were also highly variable. This is a result of differences in the activity of the autoimmune process at the time of inclusion in the analysis, partly as a result of the treatment being carried out. One of the limitations of the study is that not all participants had tests for both antibodies, the data for some were based on history and previous documents. If there is no cause for targeted testing, TRAb titers are usually measured when autoimmune hyperthyroidism is suspected - for diagnosis and/or monitoring the effect of treatment, therefore, we did not have data for all patients.

The prevalence of autoimmune and non-autoimmune diseases in our patients with HT was extremely high. We found a combination with other **autoimmune endocrine disorders** within the known **APS** in 36 patients (8,05%) as follows: type 3 in 7,16% with type 3A in 3,58%; type 1 and type 2 - 0,45% each. Bearing in mind that APS and unclassified combinations of different autoimmune processes are not a mere sum of several disease entities but represent aggregate, dynamic systems that can be influenced both by each other and by environmental factors, it is important to emphasise that diagnosing them and influencing individual autoimmune processes in an early, reversible, functional stage would prevent the multiple destructive process and its consequences. In view of the frequent combination of HT with various autoimmune and systemic diseases, a precise study

of thyroid function and autoimmunity is necessary as early as the diagnosis of the corresponding AID, as well as strict follow-up in the direction of the occurrence of thyroid pathology in the course of such disease, in order to refine the diagnosis and, if necessary, include timely treatment of HT. Conversely, when diagnosing HT, purposefully look for other autoimmune manifestations from different organs and systems through functional and immunological biomarkers in case of clinical suspicion, taking into account the possibility of their occurrence over time. In this context, *thyroid-associated ophthalmopathy (TAO)* was found in 1,34% of patients, which is important for the practice – a careful evaluation of eye status is necessary, similar to patients with Graves' disease, regardless of the functional state of the thyroid gland.

Regarding **other non-endocrine AID**, we found an association of HT with *multiple sclerosis (MS)* in 0,45% of our patients, which is rarer in comparison to the study results of Boelaert et al. – 0,81% (3) and closer to that in the study by Ruggeri et al. – 0,6% (6). The relationship of MS as a chronic inflammatory disease of the central nervous system (CNS) with involvement of oligodendroglia and axons and a presumed autoimmune genesis with the AID of the thyroid gland on the one hand, the prevalence of the disease in a population with thyroid AID (3, 6), on the other hand – presence of HT and/or Basedow's disease in patients with established MS. Some studies have reported a higher risk or tendency for MS patients to develop thyroid AID (29-31) than in the general population, while others have reported no difference—discussed in detail in a meta-analysis by Gautam et al. (32). In most studies of co-morbidities in MS, the most common co-morbidity is HT – e.g. 2,46% in an Iranian study (33). Thyroid hormones have been found to be important for CNS myelination and remyelination and clearly have clinical relevance in MS – some symptoms such as fatigue, muscle weakness and anxiety occur in both MS and thyroid dysfunction, which can make the diagnosis difficult. In view of this fact and the increased prevalence of the combination, a thorough neurological evaluation is required in patients with HT.

In our sample, the frequency of autoimmune *chronic ulcerative hemorrhagic colitis (CUHC)* was low – 0,22%, in contrast to a higher prevalence in other studies – 0,81% in the British study by Boelaert et al. (3) and 0,4% in the Italian study by Ruggeri et al. (6). This is probably due to the fact that patients with this disease, which is the leading clinical complaint, are subject to hospitalisation in gastroenterological units.

We found only 1 woman with proven *gluten enteropathy* – 0,22%. *Celiac disease* is the most common co-morbidity in children and adolescents with

HT – 7,23% to 46% and has an increased frequency in HT patients in adulthood – 1,8% according to literature data (3, 6, 9, 34-37). It is likely that the presence of gluten enteropathy in our patients was also higher, but was not reflected in the medical records due to lack of targeting.

In our sample, the prevalence of *RA* was 2,24% and was lower than that reported in the studies of Boelaert – 4,2% and Ruggeri – 5% (3, 6). This may be due to the fact that it concerns a sample of patients with HT hospitalised in an endocrinology unit mainly for the purpose of specifying diagnostically and therapeutically mainly endocrine disorders, patients with other clinically symptomatic diseases with accompanying HT are in general a subject of specialised rheumatological units. This also applies to other autoimmune and non-autoimmune rheumatological diseases. We found single patients with concomitant autoimmune connective tissue diseases – Sjögren's syndrome (SS), lupus erythematosus – disseminated and cutaneous form, scleroderma, polymyositis, for which a stronger association was also reported in some studies. There are a number of studies investigating autoimmune co-morbidities in patients with systemic connective tissue diseases. In the study by Ruggeri et al. in adult patients with HT, various connective tissue diseases were observed in 9,6% of cases – among them in the highest percentage SS – 5,6%, systemic lupus erythematosus (SLE) in 1,4%, which do not occur in children and adolescents (6). Thyroid AID are much more often associated with SS compared to the general population, and vice versa (38). Rojas-Villarraga et al. in an analysis of the prevalence of multiple autoimmune syndromes in 1083 patients belonging to 4 cohorts of combined AID, reported thyroid AID and SS as the most common concomitant AID in a single individual (39). This fact suggests that common genetic, immunological and biological factors are clearly present to lead to the coexistence of these AID (40).

There was also a patient with *Familial Mediterranean Fever (FMF)* among our patients. This fact is interesting in view of the data from a study by Dikbas et al., who found higher titers of anti-TG and anti-TPO and a trend towards a higher HT prevalence in 42 patients with FMF compared to 103 healthy controls (41). FMF is an autoinflammatory disease characterised by short-term recurrent attacks of pleurisy, peritonitis, pericarditis, sometimes meningitis, arthritis, and fever. Diagnosis is based on the clinical criteria of acute, reversible serous attacks and family history. FMF belongs to the monogenic hereditary recurrent fevers (HRF) and is most common in the Eastern Mediterranean region in individuals of Armenian, Sephardic Jewish, Levantine Arab, and Turkish descent. It has an autosomal recessive inheritance – the FMF – MEFV

gene is mapped to the short arm of chromosome 16, where a protein involved in inflammation called pyrin is also encoded. FMF results from mutations in pyrin (also called marenostin), the mutations leading to insufficient inhibition of transcriptional regulation of the NLRP3 inflammasome, leading to increased secretion of interleukin (IL)-15. FMF has been reported to be associated with AID such as Type 1 DM, polyarteritis nodosa, and multiple sclerosis. Autoinflammatory diseases share many characteristics with AID. For example, FMF and HT share common inflammatory markers, such as interleukins and TNF- α . A positive correlation was found between the levels of IL-12, IL-18 and anti-TG antibodies in HT patients (42).

The presence of *pernicious anemia* in combination with HT forms APS type 3b. Pernicious anemia was found in a study by Boelaert et al. (3) only in women with HT with a prevalence of 4,45%, in contrast to the lower prevalence in our sample – 0,45%, but this largely depends on the correct notation of accompanying pathology and a targeted search for B12-deficiency. Conversely, in a study of 188 individuals with pernicious anemia, Zulfiqar et al. (43) found a combination with another AID in 74 individuals (39,36%), of which 60,8% had HT, an additional 16,2% had Graves' disease with female predominance. Simultaneous occurrence of pernicious anemia and HT (APS type 3b) was found in 23 cases (43). Markson et al. found positive anti-thyroid antibodies in 33% of cases with pernicious anemia (44), and Doniach et al. – in 47% of cases (45). All this data supports a pathogenetic link between pernicious anemia and HT, as HT may precede pernicious anemia sometimes by several years but go undetected, especially in a euthyroid state or subclinical hypothyroidism. Therefore, evaluation of thyroid function should be performed routinely in a patient suffering from pernicious anemia. Similarly, patients with HT should be screened for Vitamin B12 deficiency. There are studies that cite improvement in the condition of patients with pernicious anemia and HT with early detection of both diseases. Thus, a study by Nicolino-Peltier et al. in 120 patients with thyroid AID helped detect prestage pernicious anemia in 8 patients by testing anti-parietal antibodies, gastrin and vitamin B12 (46). Morel et al. (47) investigated the prevalence of the combination of thyroid AID and pernicious anemia according to the presence of anti-intrinsic factor antibodies in HT patients. They found a positive titer in 3,5%, which was higher in patients with autoimmune than in those with non-autoimmune thyroid dysfunction (47).

In most studies on co-morbidities in HT, the association with non-thyroid AID has been analysed, especially *vitiligo* and *alopecia*, which are included as non-endocrine components of APS. In our sample

there were single patients with *vitiligo* – 0,45%, while in the study by Boelaert et al. the percentage was 2,63% (3). Among the many hypotheses proposed for the pathogenesis of both diseases, autoimmunity and oxidative stress-mediated toxicity in melanocytes and thyrocytes, respectively, are the most widely accepted. The two AID are linked not only through the pathogenetic mechanisms of toxicity mediated by autoimmune/oxidative stress, but also through an obvious biochemical similarity – the secretory products of the thyroid gland and skin, thyroxine and melanin, respectively, are derived from the same primordial molecule – tyrosine (48-50). A single nucleotide polymorphism of the non-receptor tyrosine phosphatase 22 (PTPN22) gene is shared in patients with vitiligo and thyroid AID (48). Also, common epigenetic abnormalities have been previously described (51). Forkhead transcription factor D3 (FOXD3) mutations are associated with positive thyroid antibodies in the presence of vitiligo (52). The reported prevalence of positive thyroid antibodies is as high as 34% in various vitiligo populations depending on ethnicity (53-56). The clinical presentation varies – a positive titer of thyroid antibodies in patients with vitiligo is present, but with asymptomatic thyroid disease, and the association is also found in young patients (54, 55). Therefore, routine thyroid antibody testing is recommended in patients with vitiligo (57). On the other hand, vitiligo is part of the non-endocrine AID included in APS, such as gastritis and hepatitis with an autoimmune cause, celiac disease, pernicious anemia, collagenoses and others (58). Thus, in a targeted study by Gill L et al. in 1098 patients with vitiligo, about 20% had at least one AID, of which 12,9% thyroid AID and 0,3% SLE (59). Therefore, a careful evaluation of thyroid function and immunity is also required in the listed patients, especially in combination with vitiligo. An interesting fact from a clinical point of view is that, when combined with thyroid AID, *vitiligo* is mostly of the vulgaris type, while the segmental type is rare (60).

In our study, *alopecia* was found in a total of 0,67% of cases, which frequency is higher than that found by Ruggeri et al. in adulthood and approaches the one in early age – 0,9% (6). In general, in all studies at an earlier age the percentage of cases with vitiligo and alopecia was higher (34). We also found *dermatitis - seborrheic and atopic* in 0,67%, the prevalence of which is higher than the Italian study – absent in adulthood and 0,36% in childhood/adolescence (6). Psoriasis was also found in 0,67%, which is close to the findings from the Italian cohort – 0,8% (6).

The link between abnormalities in thyroid function and *hair loss* is strong. Thyroid hormones control the growth, differentiation, metabolism and thermogenesis of body cells. The skin is an important target organ for their actions, but the cellular and molecular

causes of skin diseases associated with thyroid dysfunction are still not fully elucidated. Remarkably, human skin and hair follicles possess all functional proteins of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis, especially TSH- and TRH-receptors (61). Skin TSH- and TRH-receptors influence epidermal physiology by inducing skin-specific gene expression, explaining the relationship between altered thyroid hormone levels and the most common dermatological diseases (62). Thyroid hormone receptors mediate their effects, as TR α and TR β , the two isoforms in skin tissue, positively or negatively regulate gene promoter transcription, respectively. Epidermal and dermal cells, as well as skin appendages, express both isoforms, which can affect the production of certain keratins in cultured cells, either positively or negatively (61, 63). Both hyperthyroidism and hypothyroidism, including the drug induced one, often cause significant hair loss (64). Thus, approximately 50% of individuals with hyperthyroidism and 33% of those with hypothyroidism experience hair loss. Hypothyroidism is thought to inhibit the division of epidermal and skin appendage cells, leading to the catagen phase and delaying the re-entry of telogen hair into the anagen phase in some people (65). Hyperthyroidism, on the other hand, stimulates the production of reactive oxygen species (ROS) in untreated individuals, leading to oxidative damage, peroxidation of biomembrane lipids, and increased mitochondrial free radical generation (66). However, the exact mechanisms by which hyperthyroidism causes hair loss are still not fully understood. It should be emphasized that hair loss may occur months before other symptoms appear, and treatment of thyroid dysfunction often stops it, except in cases of prolonged hair follicle atrophy associated with hypothyroidism (64). The pathogenesis of alopecia areata is not fully clarified, but is believed to involve genetic predisposition, autoimmune processes, and potential stress as contributing factors (67). Patients with alopecia areata have a higher incidence of association with AID, including HT (68). Certain human leukocyte antigens (HLA), particularly HLA-DQB1*03, are associated with both alopecia areata, and with autoimmune hypothyroidism (69). Approximately 5% of patients with alopecia areata have subclinical hypothyroidism associated with HT, and a significant proportion show some form of thyroid dysfunction (70). In light of these facts, thyroid involvement should be considered a co-morbidity in alopecia areata, being more prevalent in women (71).

Psoriasis is a chronic autoimmune inflammatory disease affecting approximately 125 million people worldwide (72). The skin lesions of psoriasis appear mainly on the scalp, body, and outer surfaces of the extremities and manifest as erythema, plaques, and scales (73). In addition to the damaged appearance

and severe itching of the skin lesions, various co-morbidities have a significant adverse impact on the quality of life of patients with psoriasis (74, 75). Among the co-morbidities in patients with psoriasis, thyroid AID are very common. A large meta-analysis by Znanag et al. (76) on 11 available studies including 253 313 patients with psoriasis and 1 376 533 controls showed that patients had a higher incidence of thyroid AID (odds ratio 1,76, 95% CI 1,35 to 2,28, Z=4,25, p<0,01), especially with loss of thyroid function. The estimated risk for the presence of such AID ranged from 0,79 to 2,73 across studies, with significant heterogeneity. Especially with regard to HT, its prevalence was significantly higher in patients with psoriasis compared to controls (OR 1.88), with moderate heterogeneity (76).

The diagnosis of dermatological co-morbidities requires clarification of the immune as well as the functional state of the thyroid gland, including imaging. Due to its most often euthyroid status, HT can remain asymptomatic for a long time, with non-specific complaints, hypothyroidism can also occur, especially the subclinical one and, accordingly being unrecognized.

As for the combination of TN with **non-autoimmune diseases**, the **endocrine** ones have been studied in the most detail from a logistical point of view. The frequency of pituitary adenomas was the highest – 7,83%, of which the most common were prolactinomas (4,03%), followed by non-hormone-producing ones – 4,03% and 0.67% each were the rare somatotropinomas and corticotropinomas. Their distribution is similar to general population data, given that hormonally inactive adenomas are not always diagnosed due to their asymptomatic or oligosymptomatic nature, but their frequency was found relatively higher than reported in the literature. The situation with adrenal adenomas is similar and were found in 2,91%, with corticostromas being the most common at 1,79%. Our results may be due to the fact that it concerns a hospital population with a precise clinical and diagnostic assessment, but an actual higher prevalence of their association with HT cannot be excluded. We did not find data in similar studies with which to compare our own study.

The suggestions about an increased combination of HT with *nodular formations in endocrine and non-endocrine glands* is further supported by the presence of parathyroid adenomas in 0,89%, MEN-1 in 1 patient, Sertoli-Leydig tumour of the ovary in 1 female patient, myomas in 5,65% women (other 4,3% were hysterectomized, most because of myomas), etc.

The combination of HT with confirmed PCOS in 9,14% has already been mentioned showing a strong association for which more and more data is accumulating in the literature, including ours and which is the

subject of targeted additional studies (77-80). In a Taiwanese population, for example, a 2,37-fold [95% CI: 1,22–4,62] higher risk of developing PCOS was observed in women with HT compared to controls (81), in another Asian population – 4,56-fold, in a European cohort – 3,27 times, in South America – 1,86 times (82). In our sample, there was also a relatively large number of women (4,57%) with ovarian dysfunction, except for PCOS, who may had primary autoimmune hypogonadism, but we did not have the possibility to confirm this claim with the test of specific anti-ovarian antibodies.

Viral thyroiditis of De Quervain occurred in 1,57%, which confirms the more frequent development of the latter in autoimmune predisposition of the thyroid gland. The combination with *thyroid gland toxic adenoma* in two patients is interesting, which should also be considered in the differential diagnosis of nodular formations on the background of autoimmune thyroiditis. The latter were found in total in 3,58% of the current sample.

In the population of HT patients, we found an overt *metabolic syndrome* in 26,85%, *DM type 2* in another 20,13%, separate components of metabolic syndrome – dysglycemia in 0,89%, dyslipidemia in 2,01%, which leads to the conclusion that about half of the subjects included in the study have a high metabolic, respectively cardiovascular risk. This suggests that the presence of thyroid AID should not be associated mainly with *DM type 1*. Manifestations of diabetic microangiopathy and neuropathy in diabetic patients were also highly prevalent. This data is important for clinical practice and warrant a careful assessment of carbohydrate and lipid disturbances in all HT patients, regardless of the thyroid gland functional status.

Arterial hypertension was observed in 38,26% of patients with HT, which is most likely related to the presence of overt and subclinical hypothyroidism - the influence of reduced thyroid gland function on increasing vascular resistance and strengthening the atherosclerosis process is known. AH prevalence in our sample was higher than that reported in the literature – for example, 18% in a cohort of 1268 individuals with HT in a national retrospective study in Taiwan (83). IHD prevalence with different clinical characteristics in our patients was also high – 11,86% and similar to that found in the above-cited Taiwanese study – 10,8% (83). The prevalence of *rhythm-conduction disorders* was relatively higher – 5,15% and cardiac insufficiency – 2,46%, which are typical manifestations of thyroid dysfunction, but did not directly depend on the current functional status of the thyroid gland. *Pulmonary thromboembolism* was found in 0,45%. All this data highlights the need for an extremely precise diagnostic assessment of cardiovascular function in patients with HT, even in a euthyroid state.

In the present sample, when analysing the combination of HT with *pulmonary diseases, bronchial asthma* was found in 4,03%. The relationship between HT and bronchial asthma is a subject of numerous studies. Some authors find that hyperthyroidism worsens the course of asthma, and hypothyroidism improves it (84, 85), but the pathogenetic mechanisms for the association between thyroid dysfunction and asthma severity have not been elucidated. It is hypothesised that thyroid hormones lead to changes in tissue and circulating levels of prostaglandins, leukotrienes, and catecholamines, as well as intracellular cAMP, and affect the contractile properties of bronchial muscles (86). As patients with bronchial asthma react more strongly to exogenous antigens, it is likely that they are also hyperreactive to endogenous antigens (87). In recent years, the pathogenesis of HT is believed to be closely related to Th1 and Th17 inflammatory pathways (88, 89). On the other hand, increasing evidence shows that although the mechanism involved in asthma pathogenesis has long been known to be T2-mediated (90), non-T2 asthma, which is associated with involvement of the Th1 or Th17 pathway, may also play an essential role in the inflammatory mechanisms associated with the disease development (91). In this regard, Samareh Fekri et al. (92) in an Iranian study of 100 women with bronchial asthma and 100 age- and anthropometrically matched clinically healthy women reported significantly increased serum levels of anti-TPO antibodies ($74 \pm 13,6$ IU/mL) in asthmatics compared to controls ($45,24 \pm 10,56$ IU/mL) and the difference remained after excluding the influence of age and BMI ($OR=3,3, p<0,01$). The authors found no significant differences in thyroid hormone and TSH levels between the two groups, suggesting euthyroid HT thus warranting active search (92).

A total of 9 patients suffered from *COPD and emphysema* – 2,01%, which also indicates the existence of a connection between thyroid dysfunction and pulmonary diseases. Studies in the literature regarding the association of HT with pulmonary disease with which to compare our data are scarce, e.g. the incidence of COPD in the study of Taiwan's HT population was higher – 8,04%, but not significantly different from that in their general population of 5021 individuals without HT – 7,55% (83).

What is noteworthy in our study was the relatively high percentage of *cholelithiasis* – 3,58%, as well as previous *cholecystectomy*, mainly due to gallstone disease in another 2,01%. Hypothyroidism is known to be associated with an increased risk of gallstone formation. Possible pathophysiological mechanisms are as follows: hypothyroidism slows cholesterol metabolism in the liver, leading to supersaturation; reduced bile secretion from hepatocytes leads to bile crystallisation; changes in bile composition and de-

layed relaxation of the sphincter of Oddi slow down the bile flow into the duodenum; gallbladder contractility and intestinal motility are also impaired (92-97). However, cholelithiasis occurs not only with reduced thyroid function. This finding is interesting and was purposefully explored in the aforementioned national program in Taiwan to assess the prevalence of co-morbidities in HT (83). The authors found a prevalence rate of cholelithiasis in the cohort with and without HT of 3,74 and 2,24 per 1000 person-years, respectively. Compared to patients without HT, those with HT were at increased risk of cholelithiasis - adjusted HR (aHR)=1,91 after adjustment for age, gender and comorbidities: hyperlipidemia, DM, liver cirrhosis, hypertension, COPD, IHD, inflammatory bowel diseases, hyperthyroidism and hypothyroidism. Compared to individuals aged ≤ 34 years, the risk of cholelithiasis was 2,14 times higher in those aged 35–49 years and 4,33 times higher in ≥ 50 years. Multivariate analysis for co-morbidities revealed that hyperlipidemia, DM, liver cirrhosis, IHD, and inflammatory bowel disease remained independent risk factors for cholelithiasis. In addition, compared to controls, subjects with HT without (aHR=1,95) and with (aHR=1,94) L-thyroxine intake had a higher risk of cholelithiasis as well as cholecystectomy (83). The authors comment that the combination of HT with cholelithiasis and a more frequent need for cholecystectomy may be partly due to the autoimmune process itself - e.g. HT-related vasculitis and increased oxidative stress may predispose to the development of cholelithiasis (98, 99). Our data support their conclusion that clinicians should be oriented toward a targeted search for cholelithiasis in HT patients, especially women aged ≥ 50 years, and that prospective studies should be conducted regarding this association.

We found *hematological concomitant diseases* in 12,3%, and as it was indicated, only this associated pathology was more common in men. Thyroid hormones have a wide range of physiological functions and can influence the functions of the hematopoietic system (100-102), having a well-documented role in red blood cell metabolism and proliferation (103). Hypothyroidism can lead to a decrease in erythropoietin and hematopoietic function of the bone marrow, resulting in anemia (104). Some studies have shown that hypothyroidism causes hypoplasia and hyperthyroidism causes hyperplasia in all myeloid cell lines. With regard to lymphocytes, T3 potentiates normal B-cell formation in the bone marrow by mediating pro-B-cell proliferation (105). Studies have been conducted to investigate the relationship between hematological parameters and thyroid hormones, proving a strong one due to an influence on hematopoiesis (106-108). A study by Iddah et al. (109) showed that Hb and leukocytes were low and platelet counts were high in individuals with thyroid AID. Meanwhile,

analyzes between hyper- and hypothyroid patients showed no significant correlation between functional status and leukocyte and platelet counts, but a significant correlation for Hb and red blood cell counts (109). In a study by Shetty et al. (104) the only hematological parameter that showed a significant correlation with thyroid hormones was the Hb level, which was low in hypothyroid compared to euthyroid cases. Previous studies have shown that both microcytic and macrocytic anemia were associated with the hypothyroid state in HT (104). Purposeful studies with stricter diagnostic criteria for HT and more detailed analysis of hematological parameters performed in a larger group of patients would help to elucidate the relationship between the autoimmune process itself in HT and the hematopoietic system.

Thus, in accordance with the data cited above, in nearly 10% of the patients with HT in the present sample, *anemia* was found, the most common type being *iron deficiency anemia (IDA)*. Decreased iron metabolism can cause IDA. Antibodies against gastric parietal cells may form, leading to atrophic gastritis and intrinsic factor deficiency. At the same time, decreased gastric acid secretion and malabsorption of iron and vitamin B12 can cause anemia. The onset of hypothyroidism-related anemia is insidious and the clinical manifestations are nonspecific, so it is often misdiagnosed and missed. In addition, the high prevalence of hypothyroidism, especially subclinical hypothyroidism in *beta-thalassemia major* (β -TM) emphasises the importance of regular screening and close monitoring of thyroid function, especially when high ferritin and/or short stature are present.

In our study, we also detect *nephrological diseases* in a certain percentage. Several studies have reported an association between thyroid dysfunction, particularly subclinical hypothyroidism, and chronic kidney disease (CKD) in the general population (110). In a Norwegian population-based study in subjects aged ≥ 40 years, CKD was more common in the presence of subclinical hypothyroidism, and an increase in serum TSH levels within the reference range was inversely related to eGFR (111). A cohort study in adults based in Taipei City, Republic of China showed that subclinical hypothyroidism was associated with a greater risk of incident CKD (112). A retrospective Turkish study by Koçak et al. (113) provides specific data on the relationship between thyroid AID and kidney disease in 28 patients with HT, hospitalized for hematuria, proteinuria and renal disorders. The authors revealed that the pathologic causes of HT-related nephropathy were various, with membranous glomerulonephritis (MN) and focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) being the most prevalent, followed by IgA-glomerulonephritis (IgAN), chronic glomerulonephritis, minimal-change glomerulonephritis (MCN) and amyloidosis, such findings, however,

Figure 1. Distribution of HT patients by age decades.

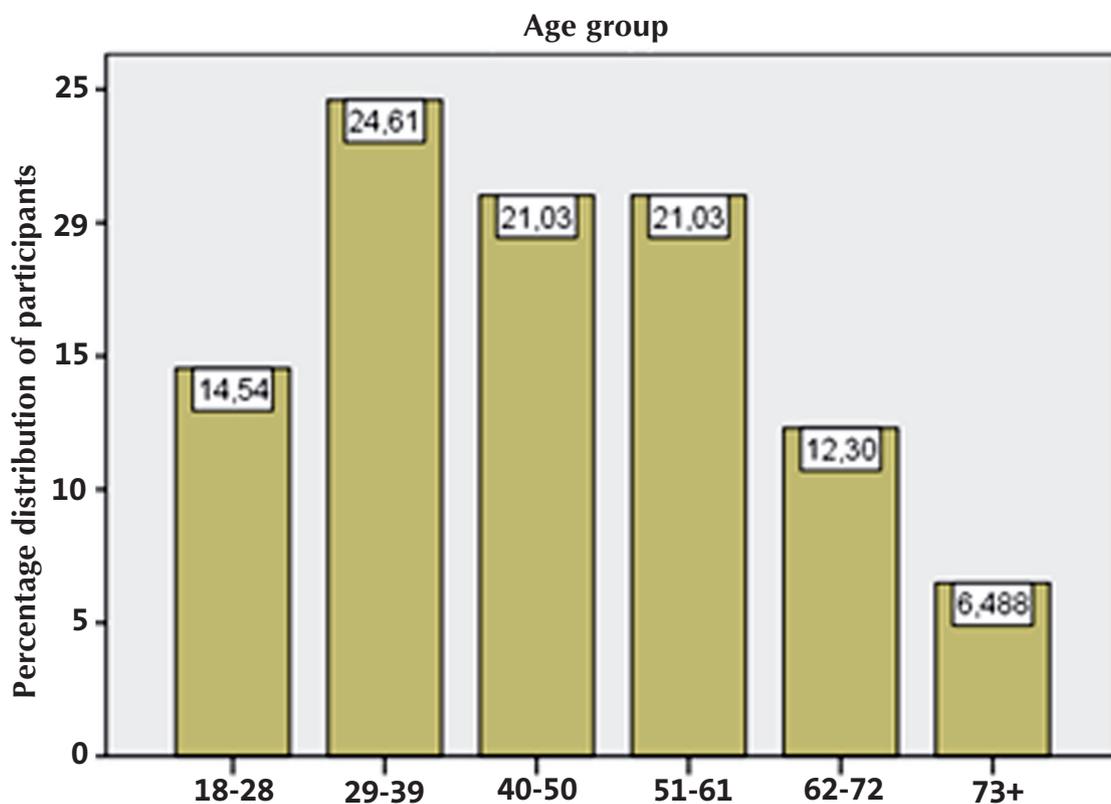


Figure 2. Distribution by age decades in both sexes.

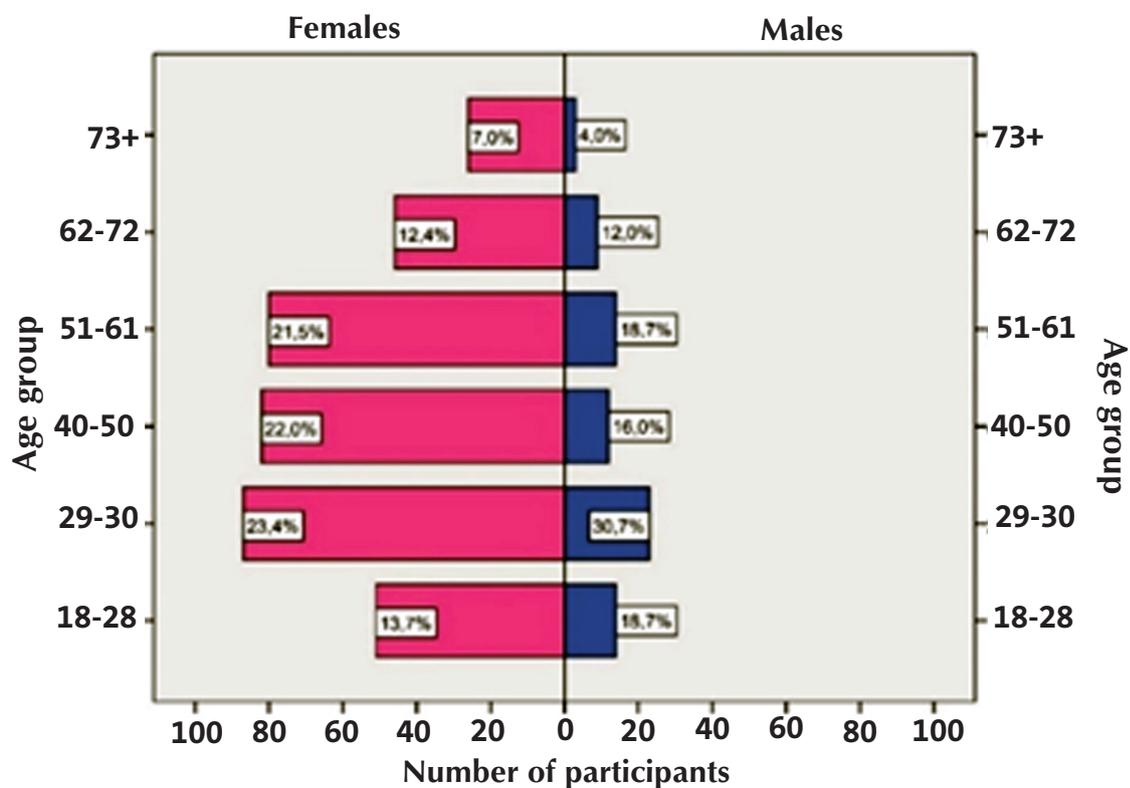
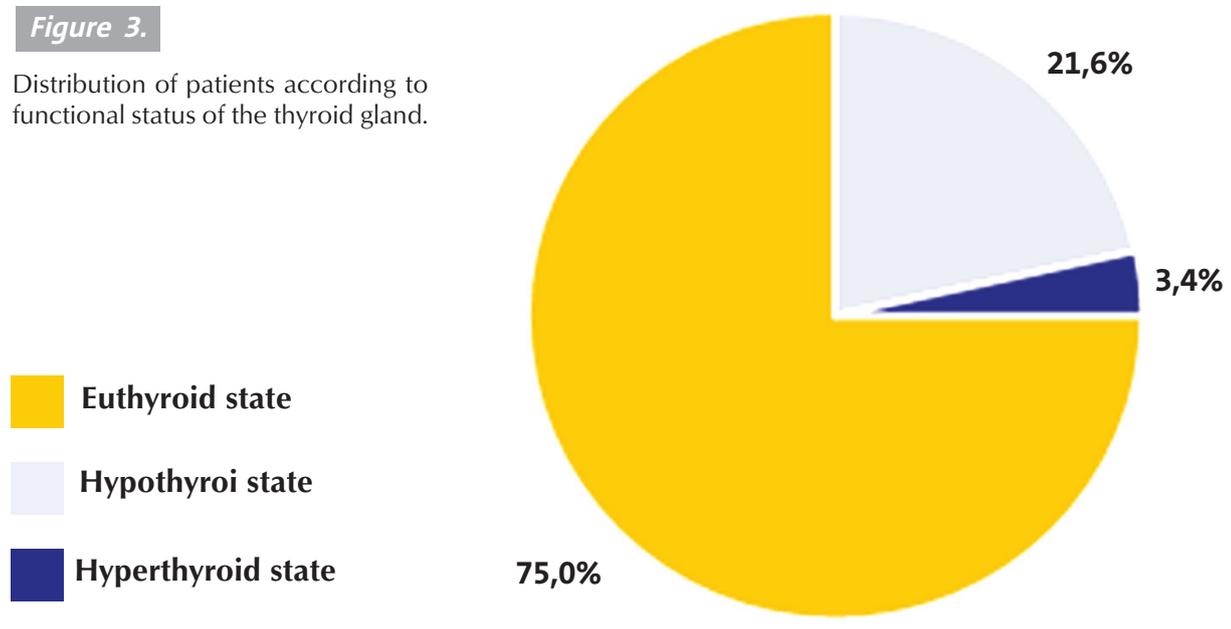


Figure 3.

Distribution of patients according to functional status of the thyroid gland.



were not more common than in the general population (113). Renal biopsy results in another retrospective study by Zhao et al. (114) in 246 patients with nephropathy, 82 of whom had concomitant thyroid AID also showed that MN (37,80%) and FSGS (28,05%) were the most common renal lesions in cases of thyroid-associated nephropathy (114). Similar results were found in a study by Mubarak et al. (115) showing that MN and FSGS were the most common causes of nephrotic syndrome in adults without DM. The frequency of mesangioproliferative glomerulonephritis (MsPN) and MCN was higher in nephropathy, but lower if concomitant thyroid AID was also present – in this case the proportion of FSGS was increased (115). This data suggests that different circulating immune complexes may cause different types of nephropathies. Autoimmune thyroid diseases-associated nephropathy may be caused by deposition of thyroid peroxidase and thyroglobulin outside the glomerular basement membrane, leading to the formation of immune complexes in situ or to the formation of circulating immune complexes with antibodies in the glomerulus. Thus, serum levels of IgG as well as those of TG-Ab, TPO-Ab, and TSHR-Ab were found to be higher in patients with nephropathy and concomitant thyroid AID in the study by Zhao et al. than in patients with nephropathy alone (114). Another study also reported that approximately 25.5% of HT patients had elevated serum IgG levels (116). Therefore, it is possible that the presence of thyroid AID leads to an increase in serum IgG levels in patients with nephropathy. In addition, circulating immune

complexes are more common in patients with HT and Graves' disease (117). The results suggest a potential link between circulating immune complexes and the pathogenesis of thyroid AID-associated nephropathy, however, further studies are needed to investigate this association.

The high overall percentage of registered *malignant diseases* in our patients with HT – 3,58%, of which mammary gland carcinoma has the largest share, points to a common genesis between autoimmune and neoplastic diseases. In a study by Chen et al. (118), referring to the Taiwan National Health Insurance Research Database (NHIRD), were analyzed the data from 1521 newly diagnosed HT patients and 6084 matched non-HT control subjects. The incidence of cancer in the HT cohort was 1,68 times higher than that in the control cohort ($P < 0,001$). Compared with patients aged 20–34 years, patients in the older age groups had a higher risk of developing cancer (35–55 years: hazard ratio (HR) – 5,96; >55 years: HR – 9,66). After distribution according to sex, age, and comorbidities, patients with HT had an HR of 4,76 for developing colorectal cancer and an HR of 11,8 for developing thyroid cancer, compared with the non-HT cohort. Furthermore, the incidence rate ratio (IRR) of thyroid cancer in the HT cohort versus the non-HT cohort was higher in the first 3 years (118).

Although chronic inflammation leading to neoplastic transformation is a well-established clinical phenomenon, the relationship between HT and thyroid cancer remains controversial (119, 120). Larson

et al. reported that patients with HT were three times more likely to develop thyroid cancer, suggesting a strong link between chronic inflammation and cancer development (121). PI3K/Akt expression is increased in both HT and highly differentiated thyroid cancer, suggesting a possible molecular mechanism for thyroid carcinogenesis. Interestingly, thyroid cancer may be associated with lower aggressiveness and better outcome in patients with concomitant HT (119, 122, 123). We did not detect thyroid carcinoma in the present sample, although we have diagnosed cases with lymphomas as well as papillary and follicular carcinomas in patients with TH in our clinical practice.

The associations of HT with various malignant diseases found in the literature and in our study should direct clinicians to their active search and prevention – patient referral to modern screening programs for

the five most common oncological diseases in men and women - breast cancer, prostate cancer, cervical cancer, colon cancer and lung cancer.

In conclusion, our data eloquently show that Hashimoto's thyroiditis, even in a completely euthyroid state, should not be underestimated as a disease, because it itself carries a potential risk for the development of various autoimmune and non-autoimmune pathologies that are often underdiagnosed in time and blurs the clinical picture. The relationship with some diseases and disorders is still not sufficiently well studied, but what we find as diverse combinations in the studied patients leads to certain guidelines for their targeted search through functional and immunological biomarkers in case of clinical suspicion, considering their possibility of appearance over time.

References

1. Cárdenas-Roldán J, Rojas-Villarraga A, Anaya JM. How do autoimmune diseases cluster in families? A systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2013; 11:73.
2. Lee HJ, Li CW, Hammerstad SS, et al. Immunogenetics of autoimmune thyroid diseases: a comprehensive review. *J Autoimmun* 2015; 64:82–90.
3. Boelaert K, Newby PR, Simmonds MJ, et al. Prevalence and relative risk of other autoimmune diseases in subjects with autoimmune thyroid disease. *Am J Med* 2010;123:183.e1–183.e9.
4. Weetman AP. Diseases associated with thyroid autoimmunity: explanations for the expanding spectrum. *Clin Endocrinol* 2011; 74:411–8.
5. Antonelli A, Benvenga S. Editorial: The association of other autoimmune diseases in patients with thyroid autoimmunity. *Front Endocrinol* 2018; 9:540.
6. Ruggeri RM, Trimarchi F, Giuffrida G, et al. Autoimmune comorbidities in Hashimoto's thyroiditis: different patterns of association in adulthood and childhood/adolescence. *Eur J Endocrinol* 2017; 176:133–141.
7. Valenzise M, Aversa T, Corrias A, et al. Epidemiology, presentation and long-term evolution of Graves' disease in children, adolescents and young adults with Turner syndrome. *Horm Res Paediatr* 2014; 81:245–250.
8. Aversa T, Salerno M, Radetti G, et al. Peculiarities of presentation and evolution over time of Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents with Down's syndrome. *Hormones* 2015; 14:410–416.
9. Aversa T, Valenzise M, Corrias A, et al. In children with autoimmune thyroid diseases the association with Down syndrome can modify the clustering of extra-thyroidal autoimmune disorders. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016; 29:1041–1046.
10. Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 391–397.
11. McLeod DS, Cooper DS. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity. *Endocrine* 2015; 42: 252–265.
12. Wasniewska M, Corrias A, Salerno M, et al. Thyroid function patterns at Hashimoto's thyroiditis presentation in childhood and adolescence are mainly conditioned by patients' age. *Horm Res Paediatr* 2012; 78: 232–236.
13. Weetman AP. The genetics of autoimmune thyroid disease. *Horm Metabol Res* 2009; 41: 421–425.
14. Effraimidis G, Wiersinga WM. Mechanisms in endocrinology: autoimmune thyroid disease: old and new players. *Eur J Endocrinol* 2014; 170: R241–R252.
15. Giovinazzo S, Vicchio TM, Certo R, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms/haplotypes and serum 25(OH)D3 levels in Hashimoto's thyroiditis. *Endocrine* 2017;55(2):599-606.
16. Ajjan RA, Weetman AP. The pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis: further developments in our understanding. *Horm Metabol Res* 2015; 47: 702–710.
17. Cooper GS, Bynum ML, Somers EC. Recent insights in the epidemiology of autoimmune diseases: improved prevalence estimates and understanding of clustering of diseases. *J Autoimmunity* 2009; 33: 197–207.
18. Punzi L, Betterle C. Chronic autoimmune thyroiditis and rheumatic manifestations. *Joint Bone Spine* 2004; 71: 275–283.
19. Biró E, Szekanecz Z, Czirják L, et al. Association of systemic and thyroid autoimmune diseases. *Clin Rheumatol* 2006; 25: 240–245.

20. **Acay A, Ulu MS, Ahsen A, et al.** Assessment of thyroid disorders and autoimmunity in patients with rheumatic diseases. *Endocr Metab Immune Disord: Drug Targets* 2014; 14: 182-186.
21. **Doyle EA.** Autoimmune conditions associated with type 1 diabetes. *J Pediatr Nursing* 2015; 41: 89-91.
22. **Kakourou T, Kanaka-Gantenbein C, Papadopoulou A, et al.** Increased prevalence of chronic autoimmune (Hashimoto's) thyroiditis in children and adolescents with vitiligo. *J Amer Acad Dermatol* 2005; 53: 220-223.
23. **Alpigiani MG, Cerboni M, Bertini I, et al.** Endocrine autoimmunity in young patients with juvenile chronic arthritis. *Clin Experiment Rheumatol* 2002; 20: 565-568.
24. **Spijkerman M, Tan IL, Kolkman JJ, et al.** A large variety of clinical features and concomitant disorders in celiac disease – a cohort study in the Netherlands. *Diges Liver Dis* 2016; 48: 499-505.
25. **Klein SL, Flanagan KL.** Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol* 2016; 16(10): 626-638.
26. **Ngo ST, Steyn FJ, McCombe PA.** Gender differences in autoimmune disease. *Front Neuroendocrinol* 2014; 35(3): 347-369.
27. **Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al.** Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 489-499.
28. **Golden SH, Robinson KA, Saldanha I, et al.** Clinical review: prevalence and incidence of endocrine and metabolic disorders in the United States: a comprehensive review. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1853-1878.
29. **Niederwieser G, Buchinger W, Bonelli RM, et al.** Prevalence of autoimmune thyroiditis and non-immune thyroid disease in multiple sclerosis. *J Neurol* 2003; 250: 672-675.
30. **Sloka JS, Phillips PW, Stefanelli M, Joyce C.** Co-occurrence of autoimmune thyroid disease in a multiple sclerosis cohort. *J Autoimmune Dis* 2005; 2: 9.
31. **Karni A, Abramsky O.** Association of MS with thyroid disorders. *Neurology* 1999; 53(4): 883-885.
32. **Gautam S, Bhattarai A, Shah S, et al.** The association of multiple sclerosis with thyroid disease: A meta-analysis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2023; 80: 105103.
33. **Ershadinia N, Mortazavinia N, Babaniamansour S, et al.** The prevalence of autoimmune diseases in patients with multiple sclerosis: A cross-sectional study in Qom, Iran, in 2018. *Curr J Neurol* 2020; 19(3): 98-102.
34. **Aversa T, Corica D, Zirilli G, et al.** Phenotypic Expression of Autoimmunity in Children With Autoimmune Thyroid Disorders. *Front Endocrinol* 2019; 10: 476.
35. **Sattar N, Lazare F, Kacer M, et al.** Celiac disease in children, adolescents, and young adults with autoimmune thyroid disease. *J Pediatr* 2011; 158: 272-275.
36. **Gómez López E, Nso-Roca AP, Juste Ruiz M, Cortés Castell E.** Hashimoto's disease in a cohort of 29 children and adolescents. Epidemiology, clinical course, and comorbidities in the short and long term. *Arch Argent Pediatr* 2018; 116: 56-58.
37. **Aversa T, Valenzise M, Salerno M, et al.** Metamorphic thyroid autoimmunity in Down Syndrome: from Hashimoto's thyroiditis to Graves' disease and beyond. *Ital J Pediatr* 2015; 41:87.
38. **Anaya JM, Restrepo-Jiménez P, Rodríguez Y, et al.** Sjögren's Syndrome and Autoimmune Thyroid Disease: Two Sides of the Same Coin. *Clin Rev Allergy Immunol* 2019; 56(3): 362-374.
39. **Rojas-Villarraga A, Amaya-Amaya J, Rodríguez-Rodríguez A, et al.** Introducing polyautoimmunity: secondary autoimmune diseases no longer exist. *Autoimmune Dis* 2012; 2012: 254319.
40. **Amador-Patarroyo MJ, Arbelaez JG, Mantilla RD, et al.** Sjogren's syndrome at the crossroad of polyautoimmunity. *J Autoimmun* 2012; 39(3): 199-205.
41. **Dikbas O, Soy M, Bes C, et al.** Thyroid autoimmunity in patients with Familial Mediterranean Fever: preliminary results. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17(22): 3024-3030.
42. **Zhang JA, Zhang J, Xu L, et al.** Measurement of IL-12 and IL-18 in sera of patients with autoimmune thyroid disease. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi* 2006; 22: 630-632.
43. **Zulfiqar AA, Andres E.** Association pernicious anemia and autoimmune polyendocrinopathy: a retrospective study. *J Med Life* 2017; 10(4): 250-253.
44. **Markson JL, Moore JM.** Thyroid auto-antibodies in pernicious anaemia. *Br Med J* 1962; 2: 1352-1355.
45. **Doniach D, Roitt IM, Taylor KB.** Auto-immune phenomena in pernicious anemia. *Br Med J* 1963; 1: 1374-1379.
46. **Nicolino-Peltier C.** Screening for pernicious anemia in a group of 120 patients with autoimmune thyroid disease. *Rev Med Interne* 1992; 13(7): S482-S482.
47. **Morel S, Georges A, Bordenave L, Corcuff JB.** Gastric and Thyroid autoimmune diseases. *Annales d'Endocrinologie* 2009; 70(1): 55-58.
48. **Baldini E, Odorisio T, Sorrenti S, et al.** Vitiligo and Autoimmune Thyroid Disorders. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2017; 8: 290.
49. **Li D, Liang G, Calderone R, Bellanti, JA.** Vitiligo and Hashimoto's thyroiditis: Autoimmune diseases linked by clinical presentation, biochemical commonality, and autoimmune/oxidative stress-mediated toxicity pathogenesis. *Medical Hypotheses* 2019; 128: 69-75.
50. **Baldini E, Odorisio T, Tuccilli C, et al.** Thyroid diseases and skin autoimmunity. *Rev Endocr Metab Disord* 2018; 19(4): 311-323.
51. **Schunter JA, Löffler D, Wiesner T, et al.** A novel FoxD3 Variant Is Associated With Vitiligo and Elevated Thyroid Auto-Antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(10): E1335-1342.
52. **Colucci R, Dragoni F, Moretti S.** Oxidative stress and immune system in vitiligo and thyroid diseases. *Oxid Med Cell Longev* 2015; 2015: 631927.
53. **Vachiramam V, Harnchoowong S, Onprasert W, Chanprapaph K.** Prevalence of Thyroid Abnormalities in Thai Patients with Vitiligo. *Biomed Res Int* 2017; 2017: 7502935.
54. **Dash R, Mohapatra A, Manjunathswamy BS.** Anti-thyroid peroxidase antibody in vitiligo: a prevalence study. *J Thyroid Res* 2015; 2015: 192736.
55. **Yang Y, Huang G, Yan X, Qing Z.** Clinical Analysis of Thyroglobulin Antibody and Thyroid Peroxidase Antibody and their Association with Vitiligo. *Indian J Dermatol* 2014; 59(4): 357-360.
56. **Díaz-Angulo S, López-Hoyos M, Muñoz-Cacho P, et al.** High prevalence of thyroid autoimmunity in patients with alopecia areata and vitiligo: a controlled study. *Australas J Dermatol* 2015; 56(2): 142-143.
57. **Liu M, Murphy E, Amerson EH.** Rethinking screening for thyroid autoimmunity in vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2016; 75(6): 1278-1280.
58. **Wémeau JL, Proust-Lemoine E, Ryndak A, Vanhove L.** Thyroid autoimmunity and polyglandular endocrine syndromes. *Hormones (Athens)* 2013;12(1): 39-45.

59. Gill L, Zarbo A, Isedeh P, et al. Comorbid autoimmune diseases in patients with vitiligo: a cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol* 2016; 74(2): 295–302.
60. Amerio P, Di Rollo D, Carbone A, et al. Polyglandular autoimmune diseases in a dermatological clinical setting: vitiligo-associated autoimmune diseases. *Eur J Dermatol* 2010; 20(3): 354–358.
61. Bodó E, Kany B, Gáspár E, et al. Thyroid-stimulating hormone, a novel, locally produced modulator of human epidermal functions, is regulated by thyrotropin-releasing hormone and thyroid hormones. *Endocrinology* 2010; 151: 1633–1642.
62. Safer JD. Thyroid hormone action on skin. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012; 19: 388–393.
63. Ramot Y, Paus R, Tiede S, Zlotogorski A. Endocrine controls of keratin expression. *Bioessays*. 2009;31:389–399.
64. Hussein RS, Atia T, Bin Dayel S. Impact of Thyroid Dysfunction on Hair Disorders. *Cureus* 2023; 15(8): e43266.
65. Dawber RP, Simpson NB, Barth JH. Diseases of the Hair and Scalp. Oxford, UK: Blackwell Science; 1997. Diffuse alopecia: Endocrine, metabolic and chemical influences on the follicular cycle; pp. 123–150
66. Mogulkoc R, Baltaci AK, Oztekin E, et al. Melatonin prevents oxidant damage in various tissues of rats with hyperthyroidism. *Life Sci* 2006; 79: 311–315.
67. Heymann WR. Adjusting the screen door: developing a rational approach to assessing for thyroid disease in patients with alopecia areata. *Skinmed* 2019; 17: 185–186.
68. Naik PP, Farrukh SN. Association between alopecia areata and thyroid dysfunction. *Postgrad Med* 2021; 133: 895–898.
69. Xin C, Sun X, Lu L, et al. Increased incidence of thyroid disease in patients with alopecia areata: a systematic review and meta-analysis. *Dermatology* 2020; 236: 251–254.
70. Villasante Fricke AC, Miteva M. Epidemiology and burden of alopecia areata: a systematic review. *Clin Cosmet Invest Dermatol* 2015; 8: 397–403.
71. Lyakhovitsky A, Shemer A, Amichai B. Increased prevalence of thyroid disorders in patients with new onset alopecia areata. *Australas J Dermatol* 2015; 56: 103–106.
72. Griffiths CEM, van der Walt JM, Ashcroft DM, et al. The global state of psoriasis disease epidemiology: a workshop report. *Br J Dermatol* 2017; 177: e4–7.
73. Langley RGB, Krueger GG, Griffiths CEM. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 Suppl 2: ii18–23.
74. Daudén E, Castañeda S, Suárez C, et al. Clinical practice guideline for an integrated approach to comorbidity in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27: 1387–1404.
75. Schaefer CP, Cappelleri JC, Cheng R, et al. Health care resource use, productivity, and costs among patients with moderate to severe plaque psoriasis in the United States. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73: 585–593.
76. Zhang X, Zhang S, Wu R, et al. Prevalence of autoimmune thyroid disease in patients with psoriasis: a meta-analysis. *BMJ Open* 2022; 12: e055538.
77. Kolarov G, Orbetzova M. Polycystic ovarian syndrome. *Publisher IC "Vira"; Sofia, 2004*, ISBN 954-9409-01-5; 232 pages (In Bulgarian) [Коларов Г, Орбецова М. Поликистозен овариален синдром. Издател ИК „Вира“; София, 2004, ISBN 954-9409-01-5; 232 стр.].
78. Orbetzova M. Polycystic ovary syndrome. In "PRO-PHYLAXIS, DIAGNOSTICS, THERAPY - Actual problems 2012", Publisher "Havitis" OOD, Ed. M. Vlaskovska, Ts. Tankova, D. Popova, B. Georgiev; Sofia 2012; ISBN: 978-954-92936-1-6; pp. 407-434. (In Bulgarian) [Орбецова М. Синдром на поликистозни яйчници. В "ПРОФИЛАКТИКА, ДИАГНОСТИКА, ТЕРАПИЯ – Актуални проблеми 2012", Издател «Хавитус» ООД, Рег. М.Власковска, Ц.Танкова, Д.Попова, Б. Георгиев; София 2012; ISBN: 978-954-92936-1-6; стр. 407-434].
79. Mitkov M, Nyagolova P, Orbetzova M. Serum Markers of Autoimmune Thyroiditis in Euthyroid Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrinologia* 2015;1:21-32.
80. Mitkov M, Nyagolova P, Orbetzova M. Thyroid-stimulating hormone levels in euthyroid women with polycystic ovary syndrome. *Akusherstvo i ginekologija* 2015; 54(6):10-15. (In Bulgarian) [Митков М, Няголова П, Орбецова М. Нива на тиреостимулиращ хормон при еутиреоидни жени със синдром на поликистозни яйчници. *Акушерство и гинекология* 2015; 54(6):10-15. ISSN 0324-0959].
81. Ho CW, Chen HH, Hsieh MC, et al. Hashimoto's thyroiditis might increase polycystic ovary syndrome and associated comorbidities risks in Asia. *Ann Transl Med* 2020; 8(11): 684.
82. Romitti M, Fabris VC, Ziegelmann PK, et al. Association between PCOS and autoimmune thyroid disease: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Connect* 2018; 7: 1158-1167.
83. Chen C-H, Lin C-L, Kao C-H. Association between Hashimoto's thyroiditis and cholelithiasis: a retrospective cohort study in Taiwan. *BMJ Open* 2018; 8: e020798.
84. Rowe MS. Thyroid hormones and asthma. *Ann Intern Med* 1991; 114(1): 97.
85. Ayers J, Clark TJH. Asthma and Thyroid. *Lancet* 1981; 2(8255): 1110-1111.
86. DiNicola AF. Might hyperthyroxinemic states exacerbate bronchial asthma by stimulating the production of leukotrienes C4, D4 or E4? *Med Hypotheses* 1983; 10(2): 199-206.
87. Lindberg B, Ericsson UB, Fredriksson B, et al. The coexistence of thyroid autoimmunity in children and adolescents with various allergic diseases. *Acta Paediatr* 1998; 87(4): 371-374.
88. Qin Q, Liu P, Liu L, et al. The increased but non-prevalent expression of Th17- and Th1-specific cytokines in Hashimoto's thyroiditis but not in Graves' disease. *Braz J Med Biol Res* 2012; 45: 1202–1208.
89. Janyga S, Marek B, Kajdaniuk D, et al. CD4+ cells in autoimmune thyroid disease. *Endokrynol Pol* 2021; 72: 572–583.
90. Fahy JV. Type 2 inflammation in asthma—present in most, absent in many. *Nat Rev Immunol* 2015; 15: 57–65.
91. Murphy RC, Pavord ID, Alam R, Altman MC. Management Strategies to Reduce Exacerbations in non-T2 Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9: 2588–2597.
92. Samareh Fekri M, Shokoohi M, Gozashti MH, Es-mailian S, Jamshidian N, Shadkam-Farokhi M, Lashkarizadeh MR, Malekpour Afshar R. Association between anti-thyroid peroxidase antibody and asthma in women. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2012; 11(3): 241-245.
93. Laukkarinen J, Sand J, Autio V, et al. Bile duct stone procedures are more frequent in patients with hypothyroidism. A large, registrybased, cohort study in Finland. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45: 70–74.
94. Andreini JP, Prigge WF, Ma C, et al. Vesicles and mixed micelles in hypothyroid rat bile before and after thyroid hormone treatment: evidence for a vesicle transport system

for biliary cholesterol secretion. *J Lipid Res* 1994; 35:1405–1412.

95. **Field FJ, Albright E, Mathur SN.** Effect of dietary cholesterol on biliary cholesterol content and bile flow in the hypothyroid rat. *Gastroenterology* 1986; 91: 297–304.

96. **Inkinen J, Sand J, Arvola P, et al.** Direct effect of thyroxine on pig sphincter of Oddi contractility. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 182–1866.

97. **Laukkarinen J, Sand J, Aittomäki S, et al.** Mechanism of the prorelaxing effect of thyroxine on the sphincter of Oddi. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 667–673.

98. **Hernández-Rodríguez J, Tan CD, Rodríguez ER, et al.** Single-organ gallbladder vasculitis: characterization and distinction from systemic vasculitis involving the gallbladder. An analysis of 61 patients. *Medicine* 2014; 93: 405–143.

99. **Koppiseti S, Jenigiri B, Terron MP, et al.** Reactive oxygen species and the hypomotility of the gall bladder as targets for the treatment of gallstones with melatonin: a review. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 2592–2603.

100. **Shetty A, Chowdappa V.** Cytomorphological spectrum of hashimoto's Thyroiditis and its correlation with hormonal profile and hematological parameters. *J Cytol* 2019; 36(3): 137–141.

101. **M'Rabet-Bensalah K, Aubert CE, Coslovsky M, et al.** Thyroid dysfunction and anaemia in a large population-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016; 84(4): 627–631.

102. **Soliman AT, De Sanctis V, Yassin M, et al.** Chronic anemia and thyroid function. *Acta Biomed* 2017; 88(1): 119–127.

103. **Kucharska AM, Witkowska-Sedek E, Labochka D, Rumińska M.** Clinical and biochemical characteristics of severe hypothyroidism due to autoimmune thyroiditis in children. *Front Endocrinol* 2020;11: 364.

104. **Das C, Sahana PK, Sengupta N, et al.** Etiology of anemia in primary hypothyroid subjects in a tertiary care centre in Eastern India. *Indian J Endocrinol Metab* 2012; 16: 361–363.

105. **Foster MP, Montecino-Rodriguez E, Dorshkind K.** Proliferation of bone marrow pro-B cells is dependent on stimulation by the pituitary/thyroid axis. *J Immunol* 1999; 163: 5883–5890.

106. **Erdogan M, Kosenli A, Ganidagli S, Kulaksizoglu M.** Characteristics of anaemia in subclinical and overt hypothyroid patients. *Endocr J* 2012; 59: 213–220.

107. **Bashir H, Bhat MH, Farooq R, et al.** Comparison of haematological parameters in untreated and treated subclinical hypothyroidism and primary hypothyroidism patients. *Med J Islam Repub Iran* 2012; 26: 172–178.

108. **Dorgalaleh A, Mahmoodi M, Varmaghani B, Kiani Node F, Saeedi Kia O, Alizadeh Sh, et al** Effect of thyroid dysfunctions on blood cell count and red blood cell indices. *Iran J Ped Hematol Oncol* 2013; 3: 73–77.

109. **Iddah MA, Macharia BN, Ng'wena AG, et al.** Thyroid hormones and hematological indices levels in thyroid disorders patients at Moi Teaching and Referral Hospital, Western Kenya. *ISRN Endocrinol* 2013; 2013: 385940.

110. **Kim HJ, Park SJ, Park HK, et al.** Subclinical thyroid dysfunction and chronic kidney disease: a nationwide population-based study. *BMC Nephrol* 2023; 24: 64.

111. **Asvold BO, Bjoro T, Vatten LJ.** Association of thyroid function with estimated glomerular filtration rate in a population-based study: the HUNT study. *Eur J Endocrinol* 2011; 164(1): 101–105.

112. **Chuang MH, Liao KM, Hung YM, et al.** Abnormal thyroid-stimulating hormone and chronic kidney Disease in Elderly adults in Taipei City. *J Am Geriatr Soc* 2016; 64(6): 1267–1273.

113. **Koçak G, Huddam B, Azak A, et al.** Coexistent findings of renal glomerular disease with Hashimoto's thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 76: 759–762.

114. **Zhao L, Liu Y, Su H, Shi X.** Relationship between autoimmune thyroid disease and nephropathy: A clinicopathological study. *Medicine* 2021; 100(23): p e26273.

115. **Mubarak M.** The renal histopathological spectrum of patients with nephrotic syndrome: an analysis of 1523 patients in a single Chinese centre. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 3419–3420.

116. **Kawashima ST, Tagami T, Nakao K, et al.** Serum levels of IgG and IgG4 in Hashimoto thyroiditis. *Endocrine* 2014; 45: 236–243.

117. **Brohee D, Delespesse G, Debisschop MJ, Bonnyns M.** Circulating immune complexes in various thyroid diseases. *Clin Exp Immunol* 1979; 36: 379–383.

118. **Chen Y-K, Lin C-L, Cheng FT-F, et al.** Cancer risk in patients with Hashimoto's thyroiditis: a nationwide cohort study. *British Journal of Cancer* 2013; 109: 2496–2501

119. **Jankovic B, Le KT, Hershman JM.** Clinical Review: Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma: is there a correlation? *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(2): 474-482.

120. **Lee JH, Kim Y, Choi JW, Kim YS.** The association between papillary thyroid carcinoma and histologically proven Hashimoto's thyroiditis: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2013; 168(3): 343-349.

121. **Larson SD, Jackson LN, Riall TS, et al.** Increased incidence of well-differentiated thyroid cancer associated with Hashimoto thyroiditis and the role of the PI3k/Akt pathway. *J Am Coll Surg* 2007; 204 (5): 764-773.

122. **Dvorkin S, Robenshtok E, Hirsch D, et al.** Differentiated thyroid cancer is associated with less aggressive disease and better outcome in patients with coexisting Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(6): 2409-2414.

123. **Marotta V, Guerra A, Zatelli MC, et al.** BRAF mutation positive papillary thyroid carcinoma is less advanced when Hashimoto's thyroiditis lymphocytic infiltration is present. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 79(5): 733-738.

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

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

The journal of the Bulgarian Society of Endocrinology „Endocrinologia“ is published in 4 issues per year. It accepts for publication original research papers, case reports, short communications, reviews, opinions on new medical books, commentaries and announcements for past 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 представя на отделна страница след книгописа. Заглавията на таблиците се изписват над тях. Илюстрациите се представят на отделни файлове. Графики и диаграми се предоставят във формати .xls (MS Excel), .ppt (MS PowerPoint), .eps (encapsulated postscript), които позволяват редактиране. Снимки (собствени), както и репродукциите на ползвани от чужди източници от Интернет да бъдат представяни с добро качество във формат JPEG и резолюция 300 dpi. Текстът към илюстрациите се представя в края на основния текст, след таблиците. Номерацията на таблиците и илюстрациите е с арабски цифри и се посочва в основния текст. При използване на чужд илюстративен материал, последният трябва да бъде придружен със съответно съгласие за възпроизвеждане от носителя на авторските права. Това се указва в текста към илюстрацията.

Книгопис

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

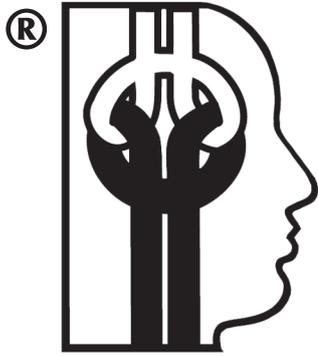
Address for sending the manuscripts and other editorial correspondence

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)