



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

Ендокринология

Endocrinologia

Българско дружество по ендокринология

- Казухико Татемото – откривателят на пептиди
Kazuhiko Tatemoto – the Peptide Discoverer
- Периоперативна употреба на кортикостероиди – литературен обзор
Perioperative Use of Corticosteroids – Review of the Literature
- Диагностично поведение при възли на щитовидната жлеза – приложение на класификациите EU-TIRADS и Bethesda
Diagnostic Work-up of Thyroid Nodules – how to apply the EU-TIRADS and Bethesda Classification Systems
- Съпътстващи заболявания при хоспитализирани пациенти със захарен диабет и роля на възрастта като фактор за изявата им
Comorbidities in Hospitalized Patients with Diabetes Mellitus and the Role of Age as a Factor for their Manifestation
- Допринася ли FSH за сърдечно-съдов риск при метаболитно здрави жени със затлъстяване
Does FSH Contribute to Cardiovascular Risk in Women with Metabolically Healthy Obesity?

1/2025

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

Александър Шинков / Alexander Shinkov

Анелия Томова / Aneliya Tomova

Анна-Мария Борисова /

Anna-Maria Borissova

Антоанета Гатева / Antoaneta Gateva

Атанаска Еленкова / Atanaska Elenkova

Боян Нончев / Boyan Nonchev

Вера Карамфилова / Vera Karamfilova

Георги Кирилов / Georgi Kirilov

Живка Бонева / Zhivka Boneva

Здравко Каменов / Zdravko Kamenov

Катя Тодорова / Katia Todorova

Кирил Христов / Kiril Hristozov

Малина Петкова / Malina Petkova

Мира Сигерова / Mira Siderova

Митко Митков / Mitko Mitkov

Михаил Боянов / Mihail Boyanov

Нарцис Калева / Nartsis Kaleva

Невена Чакърова / Nevena Chakarova

Пламен Попиванов / Plamen Popivanov

Радка Савова / Radka Savova

Ралица Робева / Ralitsa Robeva

Румяна Димова / Roumyana Dimova

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**Историческа хроника**

- **Стойнев, Николай А.**
Казухико Татемото – откривателят на пептиди 5

Обзори

- **Иванова, Гергана Р., Атанасова, Маргарита П.**
Периоперативна употреба на кортикостероиди – литературен обзор 10
- **Боянова, Мира Е., Боянов, Михаил А.**
Диагностично поведение при възли на щитовидната жлеза – приложение на класификациите EU-TIRADS и Bethesda 22

Оригинални статии

- **Бечева, Елена А., Орбецова, Мария М.**
Съпътстващи заболявания при хоспитализирани пациенти със захарен диабет и роля на възрастта като фактор за изявата им 32
- **Колева-Тютюнжиева, Даниела Ив., Георгиев, Александър А., Денева, Тая Ив., Орбецова, Мария М.¹**
Допринася ли FSH за сърдечно-съдов риск при метаболитно здрави жени със затлъстяване 48

Journal **Endocrinologia** volume XXX, number 1/2025

Contents**Historical Chronicle**

- **Stoynev, Nikolay A.**
Kazuhiko Tatemoto – the peptide discoverer 5

Reviews

- **Ivanova, Gergana R., Atanasova, Margarita P.**
Perioperative Use of Corticosteroids – Review of the Literature 10
- **Boyanova, Mira E., Boyanov, Mihail A.**
Diagnostic Work-up of Thyroid Nodules – how to apply the EU-TIRADS and Bethesda Classification Systems 22

Original articles

- **Becheva, Elena A., Orbetzova, Maria M.**
Comorbidities in Hospitalized Patients with Diabetes Mellitus and the Role of Age as a Factor for their Manifestation 40
- **Koleva-Tyutyundzhieva, Daniela Iv., Georgiev, Aleksandar A², Deneva, Tanya Iv., Orbetzova, Maria M.**
Does FSH Contribute to Cardiovascular Risk in Women with Metabolically Healthy Obesity? 56





Уважаеми колеги,

През 1995 г. професор Боян Лозанов осъществи една своя дългогодишна мечта – да основе специализирано българско списание по ендокринология. Така беше запълнена празнина в нашата медицинска периодика и списание „Ендокринология“ стана орган на Българското дружество по ендокринология. По-важно – то стана списанието на българските ендокринолози. В него се публикуват обзорни и образователни статии от различни области на ендокринологията, оригинални научни статии на изследователи от България и чужбина, съобщения за важни събития и предстоящи форуми.

Издаването на научно списание е сложен процес. То изисква стройна организация, в която са съгласувани усилията на много хора. Това са авторите, които трябва да напишат научно, езиково, логично конструиран и изпипан ръкопис; редакторите, които трябва да преценят дали ръкописът е годен кандидат за публикуване; рецензентите, чиято работа е да оценят научната стойност и интегритет на хипотеза, изпълнението на изследването, анализа и представянето на данните, обсъждането, изводите и езика им; дизайнерът, издателите и т.н.

В резултат на труда на първия главен редактор, проф. Боян Лозанов, на неговия наследник, проф. Мария Орбецова, на редакционната колегия и на рецензентите се поддържа високо научно ниво на публикуваните материали. Разбира се, основен принос за това имат всички автори, които през всички тези години са полагали усилия да допринасят за съдържанието на списанието. Важен елемент от облика и идентичността на списание „Ендокринология“ е неговият дизайн, който през всичките тридесет години е дело на художника Румен Нинов.

В продължение на две десетилетия списанието беше индексирано в системата Scopus на издателския гигант Elsevier. За съжаление, от 2017 г. индексирането е прекъснато, но се надявам, че с общи усилия ще можем да го възстановим. Това е важно за видимостта на списанието в международната научна общност и за възможността публикуваните материали да бъдат цитирани. Цитиранията са част от престижа на едно научно списание. Важна стъпка в тази посока беше въвеждането на публикуване на оригиналните статии на български и английски език. Това наложи да бъде привлечен и английският езиков редактор, г-н Джеф Томас.

В ръцете си държите първа книжка от тридесети том на списанието, т.е. от тридесетата юбилейна година на издаването му. Нека, когато я четете, да помислите за момент за всички хора, в резултат на чийто труд списанието е такова, каквото е. Бих искал да използвам момента да благодаря от името на всички нас – ендокринолозите в България – на колектива, който стои зад списанието и се грижи всяка година важни и интересни практически и научни теми да достигат до нашите колеги. Искам да благодаря и на всички членове на Българското дружество по ендокринология за непрекъснатата подкрепа, защото, както знаете, по решение на УС от преди доста години, значителна част от членския внос е предназначена за осигуряване на списанието.

Мога да Ви уверя, че ръководството на БДЕ прави и ще прави и занапред всичко необходимо да подкрепя развитието на списание „Ендокринология“. Предвиждаме разширяване на палитрата от публикувани материали с тематични образователни поредици и повече интересни и сложни диагностични и терапевтични случаи. Проф. Кирил Христов започна и поддържа преди няколко години малка рубрика с клинични „загадки“ за решаване от читателите. Уви, рубриката не беше достатъчно подкрепена, но се надявам занапред да се възобнови. Също така, предстои списанието да бъде качено на специализирана платформа за управление на научна периодика и по този начин да се улесни процесът на подаване на ръкописите, рецензиране, коригиране и издаване. Търсенето на статии през членския портал на уебсайта на БДЕ също ще стане по-лесно и удобно от читателска гледна точка. Тази стъпка е необходимо условие, за да имаме шанс за индексиране в международните бази данни.

Използвам момента да призова младите колеги – докторанти, специализанти, асистенти, но и не само младите, да не забравят, че списание „Ендокринология“, е нашата платформа и публикуването на качествени статии му дава шанс да се нареди сред престижните периодични издания в нашата област. Знаем, че тъй като в момента не се индексират освен в ESBSCO, не носи достатъчно наукометрични точки. Единственият начин обаче това да се коригира, е чрез публикуване на висококачествени, цитируеми материали. Няма как да стане без общо усилие. Понякога ръкописите Ви се връщат за корекции с критични рецензии. Това е стандартна практика във всички уважаващи се научни периодични издания у нас и по света, така е и в списание „Ендокринология“.

***Желя Ви приятно четене на брой 1 от юбилейния том XXX през 2025 г.
на списание „Ендокринология“!***

Ваш,
Александър Шинков



Казухико Татемото – откривателят на пептиди

Стойнев, Николай А.

Катедра по Физиология и Патифизиология, Медицински
факултет, Медицински университет, София

Kazuhiko Tatemoto – the peptide discoverer

Stoynev, Nikolay A.

Department of Physiology and Pathophysiology, Faculty of Medicine,
Medical University, Sofia

Резюме

Казухико Татемото (1940-2011) получава бакалавърска степен от Университета Уаседа – Токио. От 1967 г. до 1985 г. работи в Каролинския университет – Стокхолм, Швеция, последователно в лабораториите на Нобеловия лауреат Хуго Теорел и на Виктор Мут. Под ръководството на Мут усвоява и усъвършенства метод за химическо определяне на полипептидни хормони, разработва докторска дисертация и става доцент. Резултат от дисертацията му, защитена през 1982г. е откриване на три нови полипептида – пептид хистидин изолеуцин (PHI), пептид тирозин-тирозин (PYY) и невропептид тирозин (NPY). Година по-късно успява да изолира още един нов пептид – галанин. От 1985 г. работи в Университета Станфорд, САЩ, където открива груп нов полипептид – панкреастатин. След завръщането си в Япония през 1991 г. работи като професор в Института по ендокринология на Университета Гунма, Маебаша. Там чрез прилагане на съвременен подход на реверзивна фармакология успява да открие още един пептид – апелин. След пенсионирането си през 2006 г. се връща в Европа, където работи като гост-професор в Института „А. И. Виртанен“ в Куопио, Финландия, и Института по Биомедицина в Медицинския факултет на Университета в Оулу, Финландия до кончината си през 2011 г. Като признание за изключителните му постижения в изследването на пептидите, международното научно списание PEPTIDES присъжда от 2020 г. награда „Kazuhiko Tatemoto Best Paper Prize“ за публикация на млади учени.

Ключови думи:

Казухико Татемото, пептид хистидин изолеуцин, пептид тирозин-тирозин, невропептид тирозин, галанин, панкреастатин, апелин

Abstract

Kazuhiko Tatemoto, (1940–2011) received his B.Sc. from Waseda University, Tokyo. From 1967–1985 he worked at the laboratories of the Nobel prize winner Hugo Theorell, and of Viktor Mutt, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden. Under the guidance of Mutt he learned and improved a novel chemical determination of polypeptide hormones and defended a thesis leading to discoveries like peptide histidine isoleucine (PHI), peptide tyrosine-tyrosine (PYY), and neuropeptide tyrosine (NPY). A year later, isolation of galanin followed. After attaining his docentship at Karolinska in 1985 he moved to Stanford University, USA, where he and his colleagues isolated pancreastatin. In 1991 he moved back to Japan and became a professor at the Institute of Endocrinology, Gunma University, Maebashi. There, he used a reversed pharmacology approach isolating novel ligands to orphan receptors which resulted in the discovery of apelin. He retired in 2006 and became a visiting professor first at the A.I. Virtanen Institute at the

University Kuopio, Finland, and at the Institute of Biomedicine, Oulu University, until his death in 2011. In recognition of his achievements in peptide research, the international scientific journal PEPTIDES announced in 2020 the inauguration of the „Kazuhiko Tatemoto Best Paper Prize“ for young scientists.

Key words:

Kazuhiko Tatemoto, histidine isoleucine peptide, tyrosine-tyrosine peptide, neuropeptide tyrosine, galanin, pancreastatin, apelin

През 2025 г. се навършват 85 години от рождението на забележителния изследовател и откривател на регулаторни пептиди Казухико Татемото. Той е роден през 1940 г. в Токио, Япония. Изучава приложна химия в Университета Уасега - Токио, в който се дипломира с бакалавърска степен през 1963 г. След това за кратко работи в американска компания в Ню Йорк, САЩ. През летния си отпуск предприема обиколка из Европа и бива силно впечатлен от Швеция – както от страната, така и от народа ѝ. През 1967 г. успява да започне научна кариера в Лабораторията на Аксел Хуго Теодор Теорел в Каролинския Институт в Стокхолм (1).

Теорел е изключителен учен и изследовател на ензими, едноричен лауреат на Нобеловата премия по физиология и/или медицина за 1955 г., за откритията му върху структурата и механизма на окислителните ензими. Получената в тази лаборатория квалификация дава възможност на младия Татемото след пенсионирането на Теорел да започне докторантура в лабораторията на друг блестящ учен – Виктор Мут. Самият Мут е имигрант от Естония, която напуска през 1943 г. при окупацията ѝ от фашистка Германия по време на Втората световна война. Изгражда научна кариера в Швеция, в Лабораторията на Ерик Йорпес, в Департамента по физиологична химия на Каролинския университет в Стокхолм. Наследявайки Йорпес като професор и ръководител на лабораторията, Мут разработва методика за определяне на полипептидни хормони, разкрива структурата на секретина, изолира холецистокинина, открива вазоактивния интестинален полипептид и групи чревни пептиди (2, 3).

Така, Татемото попада в научна среда с много високо ниво, в Каролинския институт в Стокхолм, който по това време вече си е извоювал завидна репутация в проучванията на биомолекули. Сред върховите постижения, допринесли за това, са тези на Улф фон Ойлер, Сун Бергстрьом и Бенгт Самуелсон, както и приносите на вече споменатия Теорел. Всички тези имена са на лауреати на Нобелова награда за физиология и/или медицина (3).

През 1978 г. Татемото усвоява и усъвършенства въведения от Мут метод за химическо определяне на полипептидни хормони (4), и успешно го използва в разработването на докторската си дисертация, защитена през 1982 г. В резултат той успява да открие три нови пептида – пептид хистидин изолеуцин (PHI), пептид тирозин-тирозин (PYU) и невропептид тирозин (NPY) (5). Година по-късно успява да изолира още един нов пептид – галанин (наречен според N-терминала глицин и C-терминала аланин) (6). Тези открития

са в основата на изследванията на многобройни научни групи от цял свят, провеждащи се интензивно и досега. До 2025 г. в базата данни PubMed са реферирани 16 326 статии за NPY и 4 446 за галанин. През 2025 г. в Инсбрук, Австрия, предстои да се проведе 14-та Международна конференция „NPY-PYY-PP“ съвместно с 4-та Международна конференция „Галанин и свързани с него пептиди“. Трудно би се намерила друга дисертация на млад учен, предоставила предмет на изследване на толкова много учени за толкова продължителен период от време. В резултат на постиженията си Казухико Татемото става доцент в Каролинския университет в Стокхолм (1).

През 1985 г. Татемото се присъединява към Департамента по Психиатрия и поведенчески науки на Университета Станфорд, Калифорния, САЩ. Там той проучва ролята на наскоро откритите пептиди в психичните заболявания. В резултат през 1986 г. той открива съвместно с новите си колеги панкреастатина – пептид който се секретира от панкреаса и инхибира глюкозо-стимулираната секреция на инсулин (7).

През 1991 г. Казухико Татемото по семейни причини се връща в Япония, като професор в Института по Ендокринология на Университета Гунма, Маебаши (1). Тук той се впуска в нова за него област на изследване. По това време е натрупана значителна информация за съществуването на над 200 различни G протеин-свързани рецептори (G protein-coupled receptors, GPCR), повечето от които са без установен естествен лиганд, поради което са означени като рецептори сираци (orphan receptors). Проф. Татемото и новата му група използват подхода на реверзивна фармакология, за да идентифицират лиганда за orphan receptor GPCR APJ, предполагаем рецепторен протеин за ангиотензинов рецептор 1. Това проучване довежда до откриването на нов пептид – апелин (8). До пенсионирането си през 2006 г. проф. Татемото сътрудничи също и на изследователските програми на Takeda Chemical Industries и Japan Tobacco Company.

След пенсионирането си Казухико Татемото се връща в близката до сърцето му северна Европа. През 2007 г. се установява като гост-професор в лабораторията на Карл-Хайнц Херциг в института „А.И. Виртанен“ в Куопио, Финландия, където продължава работата си по реверзивна фармакология в търсене на нови ендогенни лиганди на orphan-рецептори (1). През 2008 г. заедно с цялата група се премества в Института по Биомедицина в Медицинския факултет на Университета в Оулу, Финландия. До кончината си през 2011 г. Казухико Татемото продължава да вдъхновява колегите си с неотслабващата си страст към научните изследвания и да бъде ярък пример за младите докторанти за преодоляване на трудностите и предизвикателствата в осъществяването на мисията на изследователя в науката, което води до откриване на нови лиганди (9).

Като признание за изключителните му постижения в изследването на пептидите, международното научно списание Peptides учреди през 2020 г. награда – „Kazuhiko Tatamoto Best Paper Prize“, която се присъжда всеки 2 години на млади учени, публикували през този период в списанието, не по-късно от 10 г. след защита на своята дисертация. Победителят се определя от жури, съставено от експерти-членове на Регколегията на списанието (1). Първата награда, присъдена за периода 2021-2022 г., е за синтез на хептапептид GK-7, способен да инхибира шиповия протеин на корона вируса (10).

1. **Herzig K-H, Kazuhiko Tatemoto** – A homage to an outstanding scientist in peptide research. *Peptides* 2020; 123: 170235.
2. **Gozes I.** In memory of Victor Mutt. Discoveries of biologically important peptides. *J Molec Neurosci* 1999; 98(11): 105–108.
3. **Jörnvall H, Agerberth B, Zasloff M.** Chapter 6. Viktor Mutt: A Giant in the Field of Bioactive Peptides. In: Skulachev VP, Semenza G, editors. *Stories of Success – Personal Recollections. XI (Comprehensive Biochemistry Vol. 46)*, Elsevier BV; 2008. p. 397-416.
4. **Tatemoto K, Mutt V.** Chemical determination of polypeptide hormones. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978; 75: 4115–4119.
5. **Tatemoto K.** Chemical Detection: a new way of finding peptides. Discovery of Peptide HI, Peptide YY and Neuropeptide Y. PhD Thesis 1982; *Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden*.
6. **Tatemoto K, Rökaeus A, Jörnvall H, McDonald TJ, Mutt V.** Galanin - a novel biologically active peptide from porcine intestine. *FEBS Lett* 1983; 164: 124–128.
7. **Tatemoto K, Efendić S, Mutt V, Makk G, Feistner GJ, Barchas JD.** Pancreastatin, a novel pancreatic peptide that inhibits insulin secretion. *Nature* 1986; 324: 476–478.
8. **Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, Fujii R, Kakegawa T, Zou MX, et al.** Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor, *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 251: 471–476.
9. **Karhu T, Akiyama K, Vuolteenaho O, Bergmann U, Naito T, Tatemoto K, Herzig K-H.** Isolation of new ligands for orphan receptor MRGPRX1—hemorphins LVV-H7 and VV-H7. *Peptides* 2017; 96: 61-66.
10. **Han S, Zhao G, Wei Z, Chen Y, Zhao J, He Y, et al.** An angiotensin-converting enzyme-2-derived heptapeptide GK-7 for SARS-CoV-2 spike blockade. *Peptides* 2021; 145: 170638.

Address for correspondence:

- **Д-р Стойнев, Николай А.,**
Сектор по Физиология, Катедра по
Физиология и Патифизиология, Медицински
факултет, МУ, София,
Ул. Здраве 2, София 1431
e-mail: nstoynev@medfac.mu-sofia.bg
- **Stoynev, Nikolay A., MD,**
Section of Physiology, Department of Physiology
and Pathophysiology Faculty of Medicine
Medical University, Sofia
2 Zdrave str., Sofia 1431
e-mail: nstoynev@medfac.mu-sofia.bg

Периоперативна употреба на кортикостероиди – литературен обзор

Иванова, Гергана Р.^{1,3}, Атанасова, Маргарита П.^{2,3}

¹ УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“ ЕООД, Клиника по хирургия

² УМБАЛ „Свети Иван Рилски“ ЕООД, Клиника по анестезиология и интензивно лечение

³ Медицински университет София, Катедра Анестезиология и интензивно лечение

Постъпване: 04. 03. 2025 / Приемане: 08. 03. 2025

Perioperative Use of Corticosteroids – Review of the Literature

Ivanova, Gergana R.^{1,3}, Atanasova, Margarita P.^{2,3}

¹ University Specialized Hospital of Endocrinology „Acad. Ivan Penchev“, Surgery Clinic

² University Hospital „St Ivan Rilski“, Clinic of Anesthesiology and Intensive Care

³ Medical University Sofia, Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Intensive Care

Submitted: 04. 03. 2025/Accepted: 08. 03. 2025

Резюме

От синтеза на кортизола в средата на 20-ти век кортикостероидите заемат ключова роля в терапевтичните протоколи за лечение на широк спектър от заболявания. В периоперативния период тяхното приложение обхваща различни клинични ситуации като прилагането на стрес - доза при пациенти на хронична кортикостероидна терапия, противоалергична премедикация, профилактика на постоперативното гадене и повръщане, както и като адювант в контрола на периоперативната болка. Освен това, кортикостероидите намират приложение в предотвратяването и овладяването на мозъчния оток, редуцирането на отока на меките тъкани след хирургични интервенции, като имunosупресивни агенти при органни трансплантации, както и при хирургични интервенции на надбъбречните жлези, особено при пациенти със синдром/болест на Cushing. Въпреки широкото им използване и множеството проведени клинични проучвания и метаанализи, които целят да уточнят специфичните показания за периоперативната употреба на кортикостероиди, оптималните дозови режими, времето на тяхното приложение и най-подходящите лекарствени средства, все още липсват международно и регионално утвърдени унифицирани протоколи.

Abstract

Since the synthesis of cortisol in the mid-20th century, corticosteroids have occupied a key role in therapeutic protocols for the treatment of a wide range of diseases. In the perioperative period, their use encompasses a variety of clinical situations such as the administration of stress-dose in patients on chronic corticosteroid therapy, anti-allergic premedication, prevention of postoperative nausea and vomiting, and the use as an adjuvant in perioperative pain control. In addition, corticosteroids find application in the prevention and control of cerebral oedema, reduction of soft tissue oedema after surgical interventions, as immunosuppressive agents in organ transplantation, and in adrenal surgery, especially in patients with Cushing's syndrome/disease. Despite their widespread use and the many clinical trials and meta-analyses that have been conducted to clarify the specific indications for perioperative corticosteroid use, the optimal dose regimens, the timing of their administration and the most appropriate medication, there is still a lack of internationally and regionally validated uniform protocols. This leads to considerable variability in practices from country to country, between different institutions and even between physicians within a clinical unit.

Това води до значителна вариабилност в практиките в различните държави, между различните лечебни заведения и дори между лекарите в рамките на едно клинично звено. Това се асоциира с потенциална свръхупотреба, която увеличава риска от нежелани странични ефекти и усложнения, свързани с приложението на кортикостероиди. Необходимостта от стандартизирани препоръки остава съществена, с оглед на постигането на оптимален терапевтичен ефект при минимизиране на риска за пациента.

Настоящият обзор има за цел да обобщи описаните световни практики в периоперативната употреба на кортикостероиди в общия случай и да послужи като основа за бъдещи проучвания в областта с цел създаване на единен протокол сред медицинските професионалисти в България.

Ключови думи:

периоперативна употреба на кортикостероиди, профилактика на постоперативно гадене и повръщане, противоалергична премедикация, хронична употреба на кортикостероиди

This is associated with potential overuse that increases the risk of adverse side effects and complications associated with corticosteroid administration. The need for standardized recommendations remains essential in order to achieve optimal therapeutic effect while minimizing risk to the patient.

This review aims to summarize the described global practices in the perioperative use of corticosteroids in the general case and to serve as a basis for future studies in the field in order to create a unified protocol among medical professionals in Bulgaria.

Key words:

perioperative use of corticosteroids, prevention of postoperative nausea and vomiting, anti-allergic premedication, chronic use of corticosteroids

Въведение

Анатомичната структура на надбъбречните жлези (НБЖ) е описана за първи път през 1563 г. от Бартоломео Еустахи (Bartholomaeus Eustachius), а малко по-късно са разграничени и двата им основни компонента – кора и медула. Физиологичното им значение става ясно през 1855 г., когато Томас Адисон (Thomas Addison) свързва клиничните признаци, наблюдавани при група пациенти, с патологични промени в НБЖ, описвайки състоянието като „болест на Addison“. В средата на 20-ти век повечето от надбъбречните хормони са изолирани, а установяването на тяхната химична структура позволява синтетичното производство на някои от тях и последващото им приложение като терапевтични средства (1).

Кортикостероидна терапия

Основният глюкокортикоид (кортикостероид, КС) при човека е кортизолът, чиято синтетична форма е известна като хидрокортизон. Ендогенният кортизон е изолиран за първи път през 1935 г., а през 1944 г. е синтезиран изкуствено.

През 1948 г. Филип Хенх (Philip Hench) публикува данни за приложението на кортизон при 29-годишна жена с активен ревматоиден артрит. През 1949 г. кортизонът започва да се произвежда за търговски цели, първоначално като средство за лечение на първична надбъбречна недостатъчност, а малко след това намира приложение и като противовъзпалителен и имunosупресивен агент (2). През следващите години терапевтичният обхват на тези медикаменти значително се разширява, като показанията им обхващат широк спектър от ендокринни и неендокринни заболявания. Сред основните индикации за приложение на екзогенни КС се включват състояния на дефицит, като остра или хронична надбъбречна недостатъчност, алергични реакции, бронхиална астма, аспирационен пневмонит, мозъчен оток, заболявания на лумбалните междупрешленни дискове, аутоимунни заболявания, колагенози и много други.

Кортикостероидите са сред най-често предписваните класове лекарствени средства в световен мащаб. През 2001 г. в Съединените щати са издадени повече от 34 милиона рецепти за четирите най-често използвани перорални КС (3). В съвременните общества повече от 1% от населението е на дългосрочна кортикосте-

роидна терапия (4). Около един процент от общата възрастна популация във Великобритания получава перорални КС за различни показания (5). Според други източници между 1% и 3% от възрастните в световен мащаб са на продължителна терапия с КС (1). Тригодишно проучване (2012–2014), обхващащо 1,5 милиона възрастни (на възраст 18–64 г.) в САЩ, установява, че един на всеки петима амбулаторни пациенти е използвал краткосрочно перорални КС (6).

Кортикостероидите представляват двустранен меч – прилагани в подходяща дозировка и за ограничен период от време, те осигуряват значителни терапевтични ползи при ниска честота на нежелани реакции. Въпреки това, неправилната дозировка и/или продължителността на приложение, както и внезапното им прекратяване след продължителна употреба, могат да имат катастрофални последици. Въпреки че синтетичните КС продължават да бъдат основен компонент в терапията на множествено заболявания, през последните години се изразяват и критични становища срещу тяхната употреба поради потенциално тежките нежелани лекарствени реакции (НР).

Токсичността на КС е една от най-честите причини за ятрогенни заболявания, свързани с лечението на хронични възпалителни състояния. Предвид разнообразието в механизмите на действие на КС, те могат да предизвикат широк спектър от НР, като някои от тях са неизбежни. Сред всички фактори, влияещи върху НР на КС, дозата, дозовият режим и продължителността на терапията са най-значимите независими и добре документирани рискови фактори. Обикновено множествени и особено тежки НР се наблюдават при „супрафизиологични“ дози КС, като те могат да варират от лека супресия на хипоталамо-хипофизарно-надбъбречната ос (ХХНБ) до тежки, животозастрашаващи инфекции (7). Всъщност КС са сред водещите причини за хоспитализация, свързана с нежелани лекарствени реакции при медикаментозно лечение.

Най-честите нежелани реакции на терапията на КС

При обсъждане на възможните НР при употребата на КС трябва да се има предвид, че те са резултат на дългосрочна хронична употреба на КС. Въпреки това са докладвани НР от краткосрочно приложение на КС, каквото е периоперативното такова.

Надбъбречна недостатъчност

Третичната надбъбречна недостатъчност,

причинена от хроничен прием на високи дози КС, е най-честата форма. Дори краткосрочното приложение на екзогенни КС потиска ХХНБ оста, като този ефект може да персистира 6–12 месеца след спиране на терапията. Първото мащабно проучване (2006 г.) с 2,4 млн. души установява дозозависима връзка между приема на КС и риска от надбъбречна недостатъчност, като 90-дневният прием повишава риска 3,4-кратно. Нови изследвания потвърждават тези данни (8).

Сърдечно-съдова патология

Популационно проучване с 68 781 пациенти на глюкокортикоидна терапия и 82 202 контроли показва 2,56 пъти повишен риск от сърдечно-съдови инциденти при прием на КС. Друго изследване (50 655 пациенти и контроли) установява връзка между КС и повишен риск от сърдечна недостатъчност и исхемична болест на сърцето (9).

Глюкозна хомеостаза

Преглед на литературата (1990–2022) показва, че КС-индуцираната хипергликемия е често срещана както при диабетици, така и при лица без захарен диабет (ЗД). Рискът от развитие на ЗД при терапия с КС е 1,5–2,5 пъти по-висок и корелира с кумулативната доза и продължителността на лечението (10).

Инфекции

КС потискат врождения и придобития имунитет, което увеличава риска от бактериални, вирусни, сапрофитни, гъбични и протозойни инфекции. Проучване с 16 788 пациенти свързва преднизолон 5 mg/24 h с повишен риск от хоспитализация заради пневмония. Друго изследване (15 597 пациенти) показва двукратно повишаване на риска от бактериални инфекции при прием на >5 mg преднизолон дневно (11).

Невропсихиатрични ефекти

КС предизвикват функционални и структурни промени в мозъка, особено в темпоралния лоб. Чести поведенчески промени са нарушенията в храненето и съня. При краткосрочна терапия преобладават хипоманията и манията, докато депресията доминира при дългосрочно лечение (5–10% от случаите са тежки). Когнитивните ефекти засягат предимно работната памет (12).

Други

Животозастрашаващи усложнения при терапия с КС включват остър ерозивен гастрит, пептични язви, чревна перфорация и панкреатит. Данните сочат, че 10-дневен прием на високи дози КС не влияе клинично значимо върху зарастването на рани, но при хронична употреба (≥30 дни) рискът от нарушения в зарастването може да се увеличи 2–5 пъти.

Периоперативна употреба на кортикостероиди

От откриването си досега КС намират приложение в почти всички области на медицината и се прилагат по разнообразни начини (5). Освен че са основен компонент в дългосрочната терапия на хронични възпалителни и автоимунни заболявания, синтетичните КС се използват и като краткосрочна терапия при редица остри състояния – астматичен пристъп, обостряне на ХОББ, анафилаксия, спинален шок, адисонова криза, сепсис (13).

В анестезиологичната практика, в непосредствения периоперативен период (24 часа преди и след оперативната интервенция), кортикостероидите се използват широко за лечение на реактивни заболявания на дихателните пътища, остри невронални увреждания, гагене и/или повръщане, възпалителни заболявания, както и за имunosупресия при органна трансплантация или кардиопулмонален байпас (14).

Употреба на кортикостероиди в периоперативния период в общия случай:

- Като стрес-доза при пациенти на хронична терапия с КС;
- Като противоалергична премедикация;
- За профилактика на следоперативното гагене и повръщане;
- Като адювант на аналгезията в периоперативния период.

Специфични случаи на приложение на КС в периоперативния период включват профилактика на мозъчен оток в неврохирургията; намаляване на отока на меките тъкани в лицево-челюстната хирургия и оториноларингологията; като имunosупресивен агент при трансплантация на тъкани и органи; като заместителна терапия след адrenaлектomia; при пациенти в състояние на шок.

Стрес-доза при хронична кортикостероидна терапия

През 50-те години на миналия век са публикувани многобройни съобщения за пациенти на хронична КС терапия по повод ревматоиден артрит, които са починали малко след ортопедични операции. При по-голямата част от тези случаи аутопсионните находки разкриват двустранна атрофия на НБЖ, което води до извода, че неспособността на НБЖ да реагира адекватно на хирургичния стрес е била причина за леталния изход. Четири десетилетия по-късно обзор на литературата показва, че едва в 3 от 57 случая смъртта или хипотонията могат категорично да се свържат с периоперативна

адrenalна криза при пациенти на дългосрочна КС терапия. Продължителната употреба на стероиди може да доведе до ятрогенна надбъбречна недостатъчност (НН) поради супресия на ХХН ос. Стресът, предизвикан от хирургична интервенция, може да доведе до повишена нужда от кортизол, който при пациенти на дългосрочна стероидна терапия не може да бъде секретиран поради наличието на НН (15).

Съвременното проучване показва, че над една трета от пациентите, които продължително приемат преднизолон или еквивалент в ниска доза (5 mg/ден) за ревматоиден артрит, развиват НН, а прилагането на супрафизиологични дози КС може да увеличи риска от стероид-индуцирани странични ефекти, като хипергликемия, имunosупресия и забавено зарастване на рани (16). Но метаанализ установява, че повечето пациенти с кортикостероид-индуцирана НН не проявяват клинични симптоми. При буден пациент клиничните прояви на адrenalна криза могат да включват промени в психичния статус, коремна болка, гагене и/или повръщане, мускулна слабост и хипотония (15).

За практикуващия анестезиолог, обаче, периоперативната адrenalна криза остава диагноза на изключването и изисква висока степен на клинична подозрителност, тъй като описаните признаци и симптоми често отсъстват при пациенти под обща анестезия и са неспецифични в ранния следоперативен период. Клиничната картина е тежка, с персистираща хипотония, която слабо се повлиява от инфузионна терапия и вазопресори. По тази причина е необходимо правилно разбиране и прогнозиране на супресията на НБЖ с оглед избягване на остра НН в периоперативния период.

За разлика от историческите препоръки за стрес-доза КС в периоперативния период, скорши данни сочат, че обичайната доза КС на пациента следва да бъде поддържана в предоперативния период и приложена в деня на хирургичната интервенция като същевременно се осъществява мониториране за признаци и симптоми (напр. хипотония) на НН в интра- и постоперативния период (2,5,17). При интраоперативната хипотония, която не може да бъде адекватно контролирана чрез консервативни методи (напр. инфузионна терапия, приложение на вазопресор и коригиране на метаболитни нарушения), надбъбречна криза се счита за възможна причина и изисква допълнително приложение на КС (2).

Различни проучвания са изследвали супрафизиологични (десет пъти над нормалната скорост на продукция), физиологични (еквивалентни на нормалната скорост на продукция) и субфизио-

логични (една десета от нормалната скорост на продукция) дози КС като заместителна терапия. Friedman et al. провеждат проспективно проучване при пациенти, получаващи имunosупресивни дози КС и подложени на големи ортопедични операции. Те установяват, че нито един пациент не развива клинични прояви на НН въпреки че е приемал само обичайната си дневна доза КС. Освен това, въпреки прилагането на високи супресивни дози КС преди операцията, 71% от пациентите показват повишена ендогенна продукция на кортизол в отговор на хирургичния стрес, измерена чрез нивата на свободния кортизол в урината. Рандомизирано проучване при пациенти на хронична стероидна терапия, подложени на големи колоректални операции, не установява разлики в честотата на ортостатична хипотония или НН между тези, получаващи високи дози КС (100 mg хидрокортизон венозно три пъти дневно) и тези, получаващи ниски дози КС (еквивалентни на предоперативната им доза). Ретроспективно кохортно проучване при пациенти с възпалителни заболявания на червата, подложени на хирургични интервенции, също показва, че прилагането на ниски периперативни дози КС (еквивалентни на предоперативната им доза, приложена венозно) не води до случаи на хемодинамична нестабилност, изискващи вазопресори или допълнителни КС за лечение на периперативна НН.

Marik и Varon, в систематичен обзор на приложението на стрес-доза КС в периперативния период, анализират девет проучвания с 315 пациенти и стигат до извода, че пациентите, получаващи терапевтични дози КС и подложени на хирургични интервенции, рутинно не изискват допълнителни дози КС, а е достатъчно да продължат приема на обичайната си дневна доза (18). Brown и Wei установяват, че периперативната хипотония, свързана с надбъбречна криза, е рядко явление, с приблизителна честота от 1–2%, като тази оценка се базира основно на проспективно проучване при пациенти на хронична стероидна терапия, при които КС са били преустановени (18). Kehlet и Binder публикуват вероятно най-надеждните данни относно периперативното приложение на стрес-доза КС. Те анализират 73 пациенти на хронична терапия с КС (в диапазона 5–80 mg/ден преднизон или еквивалент), подложени на леки и тежки хирургични интервенции, при които приемът на КС е преустановен за 36 часа преди операцията и не е възобновен до поне 24 часа след нея. Проследявани са плазмените нива на кортизол и жизнените показатели. Необяснима хипотония (дефинирана като систолно артериално налягане под 80 mmHg, непредизвикана от сепсис, анафилаксия или кръвозагуба) се наблюдава при 7 от 18

пациенти като при всички еквивалентната дневна доза е по-висока от 5mg/ден преднизолон. Въпреки това, само 3 от тези 7 пациенти имат ниски нива на кортизол и не показват отговор на приложени допълнителни дози КС, като това са пациенти с еквивалентни дози по-високи от 20 mg/ден преднизолон. Освен това, пациентите с ниски плазмени нива на кортизол преди операцията не проявяват по-висока склонност към хипотония в постоперативния период. Авторите заключават, че предоперативното плазмено ниво на кортизол не е основният определящ фактор за артериалното налягане при пациенти, получаващи КС по време и след операцията, и че острата стрес-индуцирана НН е рядко явление, дори когато стероидите са преустановени (2).

В скорошен мета-анализ е анализирана промяната в серумната концентрация на кортизол преди и след хирургична интервенция при пациенти, които не са на стероидна терапия, обхващащ 71 проучвания от 1990 г. до 2022 г. В това изследване инвазивността на хирургичната интервенция е класифицирана в три степени (1–3) съгласно модифицираните хирургични критерии на Johns Hopkins: лека, умерено инвазивна и високо инвазивна процедура. В този обзор е установено, че степента на хирургичната интервенция оказва значително влияние върху кортизоловата секреция (14). Оценката на функционалността на ХХН ос трябва да се фокусира върху предходната употреба на КС, рутинен физикален преглед (включително измерване на артериалното налягане) и основните лабораторни показатели – ПКК, азотни тела, електролити, кръвна захар, чернодробни ензими. Директните тестове за супресия на надбъбречната функция рядко се използват в клиничната практика.

Според наличните данни се разграничават три групи пациенти:

Пациенти без супресия на оста ХХН

Дозата и продължителността на приложението на КС влияят върху супресията на оста ХХН. Независимо от продължителността на терапията, рискът от супресия е нисък, ако кумулативната доза не надвишава 5 mg/ден еквивалент на преднизолон. Тези пациенти не изискват допълнително приложение на КС или тестове за оценка на оста ХХН.

Пациенти със супресирана ХХН ос

Пациенти, приемащи КС в кумулативна дневна доза над 20 mg еквивалент на преднизолон за период по-дълъг от три седмици, както и пациенти със симптоми на синдром на Cushing, свързани с прием на КС, са с висок риск от супресия на оста. При тези пациенти трябва да се прилага допълнителна периперативна доза КС

в зависимост от инвазивността на хирургичната интервенция.

Неизвестна степен на супресия на оста ХХН

Пациенти, приемащи КС в кумулативна дневна доза 5–20 mg/ден еквивалент на преднизолон за период от три или повече седмици, могат да проявяват различна степен на супресия на оста в зависимост от възрастта, дозировката и продължителността на приложението. Пациентите, които са получавали високи дози системни КС или мощни локални стероиди, изискват предоперативна оценка на надбъбречната функция дори след прекратяване на терапията. Допълнителното приложение на КС трябва да се определя въз основа на резултатите от тестовете.

Оценката на ХХН ос включва измерване на супресионния серумен кортизол и кратък АСТН-стимуляционен тест. Златен стандарт за функционалната ѝ оценка е инсулиновият толерантен тест, но краткият тест със Synacthen е по-достъпен и по-малко дискомфортен. Въпреки това, резултатите от тези биохимични тестове слабо корелират с клинично изявената надбъбречна недостатъчност. Дозировката и продължителността на екзогенната КС терапия не показват добра корелация със степента на супресия на ХХН оста или с времето, необходимо за възстановяването ѝ след спиране на терапията. Индивидуалните различия в този процес затрудняват прогнозирането му, но според повечето автори супресията на оста рядко продължава повече от една година. Изключение правят пациентите, получаващи вътреставни инжекции с КС, при които продължителността на супресията зависи от честотата и дозата на инжекциите и остава недостатъчно проучена.

Супрафизиологичните дози КС потискат продукцията на CRH и секрецията на АСТН. Лабораторно проучване на Университета в Бристол установява, че петдневно лечение с метилпреднизолон води до супресия на базалната секреция на АСТН и кортизол, както и до намален отговор на кортизоловата секреция при тест с висока доза АСТН. Оценката на базалната секреция на кортизол и АСТН има предиктивна стойност, съпоставима с тази на стандартния и нискодозовия АСТН-стимуляционен тест.

Един от възможните подходи за прилагане на стрес-доза КС в периоперативния период включва категоризиране на пациентите в четири групи въз основа на наличните данни:

- Пациенти с диагностицирана вторична надбъбречна недостатъчност, потвърдена чрез кратък АСТН-стимуляционен тест. Тези пациенти изискват периоперативно приложение на стрес-доза КС.

- Пациенти с висок риск от супресия на ХХН ос, включително пациенти, лекувани с КС в дози, еквивалентни на поне 20 mg/ден преднизон за повече от три седмици, или такива с клинични белези на синдром на Cushing. Тези пациенти трябва да получат стрес-доза КС.

- Пациенти с нисък риск от супресия на ХХН оста, включително пациенти, лекувани с каквато и да е доза КС за по-малко от три седмици, такива, приемащи супресионна доза преднизон ≤ 5 mg/ден, или преднизон 10 mg/ден през ден. При тези пациенти не се изисква периоперативно приложение на стрес-доза КС, освен ако не проявят признаци на супресия на оста ХХН.

- Пациенти с междинен риск от супресия на оста, включително всички пациенти на хронична стероидна терапия, които не попадат в нито една от горните категории. Ако предоперативното време е достатъчно, е уместно провеждането на функционално тестване на оста. В случай че тестовете не са налични, анестезиологът трябва да приложи клинична преценка относно необходимостта от приложение на КС, като се основава на периоперативния статус на пациента (напр. степен на хемодинамична стабилност) и хирургичния риск.

При избора на медикамент за периоперативна стрес-доза е важно да се има предвид, че при вторична НН проблемът е дефицитът на КС, а не на минералокортикоиди. Следователно, трябва да се отчита относителната глюкокортикоидна и минералокортикоидна активност на избрания медикамент. Освен това, минералокортикоидните свойства на препарата могат да доведат до дозозависим оток/задръжка на течности и хипокалиемия. В проучване, проведено от Prete и сътр. е установено, че отговорът на кортизола е различен между пациентите, подложени на минимално инвазивна (степен I) хирургия, в сравнение с пациентите, подложени на умерена и високо инвазивна хирургия (степен II и III). Интересното е, че хирургията от степен I не е причинила повишаване на периоперативния кортизол. При операции II и III степен няма значителни разлики в нивото на кортизол по време на екстубация и 18 часа след операцията. И това увеличение на кортизола продължава до 1 седмица след операцията. Salemi сътр. в свое обобщение дават насоки за предоперативна стрес-доза стероиди при пациенти с дългосрочна употреба на КС при малка, умерена или голяма хирургия въз основа на вида на операцията и очаквания стрес от нея (15) (Табл. 1).

Въпреки проведените клинични проучвания и мета-анализи, към момента приложението на стрес-доза КС в периоперативния период при пациенти на хронична КС терапия не е установено

Таблица 1. Стрес-гози КС според тежестта на оперативната интервенция

Тежест на операцията	Измерена секреция на кортизол	Примери	Препоръчителни стрес-гози
Повърхностни	8-10 mg/ген	Дентални процедури Биопсия	Обичайни дневни гози
Леки	50 mg/ген	Ингвинална херния Кюретаж Колоноскопия Хирургия на ръка	Обичайни дневни гози
Среднотежки	75-150 mg/ген	Смяна на става Холецистектомия Хистеректомия Резекция на черва	Обичайни дневни гози + Hydrocortisone 50mg при разреза; Hydrocortisone 25mg/8ч за първите 24ч постоперативно След това обичайна дневна доза
Тежки	75-150 mg/ген	Езофагектомия Тотална проктоколектомия Сърдечно-съдова хирургия Травма Раждане	Обичайни дневни гози + Hydrocortisone 100mg при разреза; постоянна инфузия на 200mg Hydrocortisone /24ч или Hydrocortisone 50mg при разреза; След това двукратно по-ниска доза всеки ден до достигане на обичайна дневна доза

чрез категорични и ясни препоръки, което налага необходимостта от нови изследвания и разработване на подходящи алгоритми.

Противоалергична премедикация

Анестезиолозите рутинно прилагат анестезия в различни клинични условия и по различни показания, като оперативни интервенции, интензивна терапия и инвазивни интервенционални манипулации. Анестезията представлява фармакологично уникална ситуация, при която пациентите са изложени на множество екзогенни вещества като анестетици, аналгетици, антибиотици, антисептици, контрастни вещества, кръвни продукти, хепарин и колоидни разтвори, които могат да предизвикат различни нежелани реакции (НР), включително реакции на свръхчувствителност (РСЧ) или анафилаксия (20,21).

Периоперативните РСЧ са в компетенциите на анестезиолозите и алерголозите. Оценената честота на РСЧ в периоперативния период е 1 на 10 000 анестетични процедури. Въпреки това, проспективни проучвания предполагат, че тази честота е подценена, като се съобщават стойности от 1:3180 и 1:1480. В скорошно проспективно испанско изследване честотата на периоперативните реакции е 1:381; от тях 48% са

леки, засягащи само кожата, а 52% представляват анафилаксия. В повечето серии алергичните реакции съставляват поне 60% от всички перо-перативни РСЧ.

Наскоро анализ на три различни френски бази данни позволи национална оценка на честотата на непосредствените IgE-медицирани алергични реакции по време на анестезия. Този доклад потвърждава общото схващане, че реакциите от незабавен тип са силно подценявани, като честотата на алергичните реакции се оценява на 100,6 на милион процедури. Най-тежката форма на тези РСЧ е периоперативната анафилаксия. Оценената честота е 1 на 10 000–20 000 анестетични процедури, като общата смъртност от анафилаксия е под 0,001%. Други източници съобщават честота на перо-перативна анафилаксия от приблизително 1:7000–10 000 и смъртност в диапазона 1,4–4,8% (22). Честотата варира между 1 на 3500 до 1 на 20 000 операции, а смъртността е в границите на 3–9%.

Анафилаксията по време на операция причинява 9–19% от хирургичните усложнения в световен мащаб и 5–7% от смъртните случаи, свързани с анестезия. Двете основни причини за летален изход при анафилаксия са ларингеален ангиоедем и кардиоциркулаторен колапс. Вторичната мо-

зъчна увреда след аноксия е най-сериозното усложнение, което се наблюдава при около 2% от засегнатите пациенти.

При пациентите под анестезия липсват характерните симптоми на тежка алергична реакция, като грезгав глас, дисфагия, световъртеж или замъглено зрение (23). Поради това лечебните заведения трябва да разполагат с консенсусен протокол за диагностика и управление на тези реакции. Само в малък брой страни съществува организиран подход към диагностиката, лечението и изследването на съмнителни перооперативни алергични реакции, както и публикувани ръководства по този въпрос. В повечето гържави и/или болници липсват стандартизирани протоколи за поведение при пациенти с анамнеза за перооперативни РСЧ, което създава затруднения при лечението, докладването на инциденти и последващата етиологична диагностика (20). Това създава риск от повторно излагане на потенциални алергени. Най-целесъобразният подход е тези пациенти да бъдат идентифицирани още на преданестезиологичната консултация и насочени за оценка от специалист алерголог (24). С цел предотвратяване на рецидив на остри алергоподобни реакции, при пациенти, изискващи многократно приложение на отключващи медикаменти, се прилага премедикация. Мета-анализ на Hsieh et al. показва, че пациенти с преходни РСЧ значително по-рядко развиват нови реакции след прилагане на премедикация.

За профилактика на РСЧ при високорискови пациенти са предложени различни схеми, най-често включващи комбинация от КС и/или антихистамини (25,26). Трите основни принципа на перооперативната алергопрофилактика са формулирани през 1975 г. Първо, модифициран е протоколът за премедикация с дифенхидрамин – прилага се доза от 50 mg венозно или перорално. Второ, публикувано е първото проучване за премедикация с високи дози КС, при което 150 mg преднизон или еквивалент, разделени на няколко приема дневно, предотвратяват появата на нежелани реакции при повечето пациенти с анамнеза за обрив или анафилактични реакции към съответния медикамент. Трето, въз основа на тези две проучвания е предложен комбиниран режим с преднизон и дифенхидрамин. В клиничната практика премедикацията с КС се използва за намаляване на образуването на антитела срещу медикаменти, а антихистамините – за предотвратяване или облекчаване на алергични реакции.

КС-профилактиката е популяризирана през 1980-те години за превенция на реакции към контрастни вещества при интравенозна урография,

ангиография и контраст-усилена компютърна томография (27). Оттогава премедикацията с КС е утвърдена като стандартен подход за предпазване преди приложение на определени медикаменти (28). Счита се, че тя намалява вероятността от незабавни НАР и обичайно се прилага при пациенти с анамнеза за РСЧ. При високорискови пациенти стандартният режим на профилактична премедикация с КС включва приложение на перорален метилпреднизолон 12 часа и 2 часа преди експозиция на предполагаемия отключващ агент или преднизон 13, 7 и 1 час преди експозиция (30). Въпреки това, мета-анализ на десет проучвания не установява полза от изолирана или комбинирана премедикация с КС и антихистамини за намаляване на риска от остри инфузионни реакции към медикаменти, а ползите от КС-премедикацията са спорни, тъй като липсват убедителни доказателства за нейната ефективност (25,26,28). Проведени са малко рандомизирани контролирани проучвания и досега няма категорични доказателства, че премедикацията намалява риска от животозастрашаваща анафилаксия.

Първите мащабни проучвания за профилактична употреба на КС в перооперативния период са проведени през 1980-те и 1990-те години. Първото от тях е публикувано през 1987 г. и рандомизира 6763 пациента със среден риск в три групи: 32 mg перорален метилпреднизолон 12 и 2 часа преди приложение на медикамента, 32 mg перорален метилпреднизолон само 2 часа преди приложение или плацебо. Режимът с двукратно приложение на метилпреднизолон (12 и 2 часа преди експозиция) е наречен „Lasser prep“ по името на първия автор на проучванията. Установено е, че 2-часовият режим не е ефективен за превенция на реакции на свръхчувствителност (РСЧ), докато 12-часовият намалява честотата на тежки реакции (степен III) като шок, бронхоспазъм, ларингоспазъм, оток, хипотония и ангиоедем. Проучването заключава, че КС-профилактиката е ефективна за превенция на леки и тежки лекарствени реакции при пациенти със среден риск. Второто проучване е публикувано през 1994 г. и включва 1155 пациенти със среден риск, разделени на две групи: 32 mg перорален метилпреднизолон 6 до 24 часа и 2 часа преди приложение на медикамента или плацебо. Установено е, че метилпреднизолон значително намалява честотата на общите и леки реакции, но не се наблюдават съществени разлики при умерени и тежки реакции. Ефективността на премедикацията за намаляване на вероятността от лекарствени РСЧ при пациенти с анамнеза за такива реакции остава неясно определена. Въпреки това, скорошно проучване от Корея по-

казва, че премедикацията с КС и Н₁- и/или Н₂-блокери ефективно предотвратява повечето лекарствени РСЧ (31).

Препоръчаната антиалергична премедикация при рискови пациенти включва 1 mg/kg до 50 mg преднизон перорално 13, 7 и 1 час преди приложение на предполагаемия медикамент и 50 mg дифенхидрамин перорално или мускулно 1 час преди експозицията. Модификации на този режим включват добавяне на 25 mg ефедрин перорално 1 час преди експозицията и Н₂-блокери (4 mg/kg циметидин). Предложени са и по-ниски дози КС, перорален дифенхидрамин и използване на нови перорални антихистамини. При спешни случаи се препоръчва режим с 200 mg хидрокортизон интравенозно незабавно и на всеки 4 часа до приложение на отключващия медикамент, както и 50 mg дифенхидрамин мускулно 1 час преди експозицията. При високорискови пациенти се препоръчва по-продължително лечение с по-високи дози КС и венозен болус метилпреднизолон 1 час преди индукция на анестезия (28, 29).

Въпреки тези проучвания, КС-премедикацията не се счита за универсален стандарт, дори при пациенти с известна предходна реакция към същия клас медикаменти (28). Честотата и тежестта на незабавните РСЧ въпреки премедикацията показват, че този подход не е панацея, а интензивността на реакциите обикновено отразява тази на първоначалната реакция. В свое проучване за премедикация преди приложение на наклитаксел, Lopez-Gonzalez и сътр. установяват, че КС и антихистамини могат дори да замаскират ранните признаци на свръхчувствителност и да забавят лечението (32). Скорошен доклад показва, че смяната на отключващия медикамент води до двукратно намаляване на рецидивите при пациенти с анамнеза за леки РСЧ, а комбинацията от смяна на медикамента и премедикация с антихистамин води до трикратно намаляване. Тези резултати предполагат, че по-щадяща схема без КС може да бъде достатъчна при пациенти с леки РСЧ. Друго проучване показва, че КС-премедикацията не води до допълнителен превантивен ефект спрямо изолирана антихистаминова премедикация при пациенти с предходни леки РСЧ. Големи мета-анализи идентифицират десет проучвания (осем обсервационни и две рандомизирани контролирани), обхващащи общо 5200 пациенти с лекарствена свръхчувствителност. Установено е, че премедикацията с КС и/или антихистамини не е свързана с намален риск от остри РСЧ. Поради това се препоръчва тези премедикации да не бъдат част от стандартните протоколи (26). Някои автори посочват, че повечето пациенти, които получават

КС-профилактика, не извличат полза (напр. пробижни реакции, непълна ефективност) (33).

Най-големият риск от КС-премедикацията е индиректен и вероятно се дължи на диагностично забавяне и удължен болничен престой поради многочасовия режим. Като се има предвид, че броят на пациентите, които трябва да бъдат лекувани с КС-профилактика, за да се предотврати една тежка или фатална контрастна реакция, е значителен, възникват въпроси относно съотношението риск-полза от този подход при уязвимите популации. Реалната клинична практика по отношение на специфичните режими на КС-профилактика продължава да варира значително между различните институции и дори между отделни лекари, независимо от наличните препоръки (19,25,26,28). Настоящите ръководства и препоръки поставят под въпрос ефективността на КС-премедикацията при високорискови пациенти, а различни проучвания документират свързаните с КС рискове, включително потенциално повишен риск от инфекции, преходна левкоцитоза и хипергликемия, по-дълъг болничен престой, по-висока честота на вътреболнични инфекции и възможност за забавяне на диагнозата (30).

Профилактика на постоперативното гагено и повръщане (ПОГП)

Още от въвеждането на общата анестезия в клиничната практика през 40-те години на XIX век, гагено и повръщането са разпознати като чести НЛР в следоперативния период. Честотата на ПОГП изглежда остава практически непроменена от 50-те години на XX век, въпреки че са проведени мащабни клинични проучвания, особено през последните две десетилетия (34,35). Въпреки значителния напредък през последните години в минимизирането на нежеланите ефекти след анестезия, пациентите продължават да определят гагено и повръщането като най-нежеланите следоперативни реакции. Това състояние е често срещано, обезпокоително, скъпо и често тревожи пациентите повече от следоперативната болка. ПОГП нарушава качеството на възстановяване, особено когато е тежко или продължително, и оказва неблагоприятно влияние върху удовлетвореността на пациентите (36, 37). Като се има предвид, че в България се прилагат малко над 700 000 общи анестезии годишно (данни на НСИ, 2022), намаляването на ПОГП има значимо отражение върху общественото здраве (38). ПОГП -профилактика се прилага само при пациенти с висок риск, тъй като при пациенти с нисък риск липсва терапевтичен ефект (39).

Десетилетията интензивни изследвания превърнаха ПОГП в добре охарактеризиран феномен след обща анестезия с установени рискови фактори и довело до множество добре проведени, рандомизирани контролирани проучвания за превенция и лечение. Въпреки това подходът за адекватна превенция на ПОГП остава слабо приложен в клиничната практика в повечето болници по света. Макар ПОГП да е било фокус на множество клинични проучвания, свързани с неговата превенция и лечение, оптималното му управление остава сложен и предизвикателен процес. Потенциалната полза от приложението на антиеметичен медикамент трябва да се балансира спрямо неговия профил на НЛР и разходите, в зависимост от клиничния контекст. Три класа антиеметични медикаменти – антагонисти на серотонина (напр. ондансетрон), кортикостероиди (напр. дексаметазон) и антагонисти на допамина (напр. гроперидол) – имат сходна ефективност срещу ПОГП, като водят до относително намаляване на риска с 25%. Освен това те действат независимо един от друг и имат адитивен ефект при комбинирана употреба.

Периоперативните КС се използват от години за намаляване на честотата на ПОГП. Всъщност, най-често използваните медикаменти за профилактика на ПОГП са КС, които са и най-изследваните лекарства за тази цел поради ниската си цена и ниския профил на НЛР. Профилактичното приложение на метилпреднизолон и дексаметазон при късно проявяващо се ПОГП е по-ефективно от плацебо, като КС са по-ефективни от 5-НТЗ инхибиторите за превенция на този вид ПОГП. Изследвани са различни КС за техните ефекти върху гаденето и повръщането, но най-широко проучваният и използван КС е дексаметазон. За първи път дексаметазон е докладван като ефективно антиеметично средство при пациенти, подложени на химиотерапия за онкологични заболявания, през 1981 г. Неговата роля в превенцията на ПОГП е предложена в началото на 90-те години на ХХ век. През последните две десетилетия е установено, че дексаметазон намалява честотата на ПОГП с приблизително 25% при самостоятелно приложение. Освен това има адитивен ефект, когато се комбинира с други антиеметични средства. Понастоящем препоръчителната доза на дексаметазон варира между 4 и 10 mg, като се наблюдава нарастване на броя на проучванията, оценяващи ефекта на 8 mg дексаметазон с положителни резултати. Той е един от няколко медикамента, препоръчвани за пациенти с умерен и висок риск от ПОГП в консенсусните насоки на Society for Ambulatory Anesthesia и често се включва в протоколите за ускорено възстановя-

ване след гастроинтестинална хирургия (ERAS). Wang и сътр. потвърждават, че дексаметазон е най-ефективен, когато се прилага при увод, а не при събуждане от анестезия. Дексаметазон се счита от мнозина за идеален периоперативен медикамент: достъпен, евтин, ефективен за профилактика на ПОГП, стимулира апетита и подобрява общото състояние, а също така се свързва с по-ранно изписване от болницата. Допълнително предимство пред 5-НТЗ антагонистите е, че дексаметазон намалява необходимостта от аналгетици в множество проучвания. Най-голямото рандомизирано проучване досега – International Multicenter Protocol to Evaluate the Individual and Combined Benefits of Antiemetic Prophylaxis in a Controlled Clinical Trial – включва 5199 хирургични пациенти и сравнява ефектите на интравенозен ондансетрон (4 mg), дексаметазон (4 mg и 8 mg), гроперидол (1.25 mg), както и три анестетични стратегии в различни комбинации, позволяващи оценка на индивидуалните и комбинираните ефекти. Дексаметазон намалява риска от ПОГП с 26%, което е сравнимо с ефектите на ондансетрон и гроперидол. Всяка комбинация от два от тези медикаменти намалява риска с 45%. Следователно, дексаметазон е опция от първа линия както за превенция, така и за лечение на ПОГП. Той може да се използва самостоятелно или в комбинация с един или два други класа антиеметични медикаменти. Други КС също демонстрират сходна ефективност с дексаметазон за намаляване на ПОГП. Както ниските (40 mg), така и високите (125 mg) дози метилпреднизолон са показали ефективност в превенцията на ПОГП (34,37,40).

Адюванти на периоперативното обезболяване

Повече от дванадесет години след като Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations обяви свободата от болка за човешко право, постоперативното обезболяване продължава да представлява значително предизвикателство (41). Въпреки наличието на различни методи и техники за следоперативна аналгезия, проучвания сред пациенти показват, че умерената до силна постоперативна болка все още не е адекватно контролирана (42). Идеално би било схемите за обезболяване да бъдат ефективни и с минимални странични ефекти. Установено е, че мултимодалната аналгезия е оптималният подход в следоперативния период (43).

През последните години се проучва ефективността на КС за намаляване на болката и възпалението след хирургични интервенции. Ранни проучвания при пациенти, подложени на

гентални процедури, показват, че КС са ефективни за редуциране на постоперативната болка и отока (44). Има солидни доказателства в подкрепа на използването на КС в мултимодални аналгетични протоколи, тъй като те допринасят за по-бързото възстановяване на пациентите чрез намаляване на необходимостта от опиоиди и съответните им нежелани ефекти. Въпреки това, оптималният режим, доза и време на приложение остават неизяснени. Holte и Kehlet изследват ефектите на КС върху силния възпалителен отговор, често наблюдаван след кардиопулмонална и голяма коремна хирургия, и установяват, че еднократна доза КС инхибира синтеза и освобождаването както на про-, така и на противовъзпалителни медиатори.

Приложението на КС за управление на постоперативната болка все още се развива, но наличната литература подкрепя употребата им при различни хирургични интервенции (43, 45). Метаанализи показват, че пациентите, които получават КС интраоперативно, имат значително по-малка болка през първите 24 часа, по-ниска постоперативна консумация на опиоиди, по-ранна мобилизация и по-бързо изписване от болницата (41,47,48). Най-често използваните КС са метил-предни-

золон и дексаметазон, като оптималното време за тяхното приложение е в предоперативния период. От прегледа на литературата е видно, че най-подходящата аналгетична доза на дексаметазон е между 8 и 16 mg.

В заключение, КС могат да имат аналгетични свойства в резултат на индиректното си влияние върху модулацията на периоперативната болка. Те могат да се използват в комбинация с аналгетици за намаляване на възпалителните симптоми, включително болката. Метилпреднизолон и дексаметазон, прилагани в непосредствения преоперативен период, са препоръчаните медикаменти за ефективно редуциране на постоперативната болка.

Заключение

В световната практика периоперативното приложение на КС обикновено е свързано с прилагането на стрес-доза КС в периоперативния период, антиалергична премедикация, профилактика на ПОГП и като адювант за контрол на болката. Въпреки известните индикации липсват унифицирани протоколи и алгоритми за периоперативно приложение на КС, които да определят конкретни индикации, най-подходящия медикамент, оптималната доза и дозовия интервал.

References

1. **Zacharieva S.** Adrenal Gland Diseases, Sofia, Paradigma, 2012, 14-199 (in Bulgarian) [**Захариева С., Заболявания на надбъбречната жлеза, 2012**, ISBN: 978-954-326-184-0].
2. **Liu MM, Reidy AB, Saatee S, Collard CD.** Perioperative Steroid Management: Approaches Based on Current Evidence. *Anesthesiology* 2017;127(1):166-172.
3. **Marik PE, Varon J.** Requirement of perioperative stress doses of corticosteroids: a systematic review of the literature. *Arch Surg* 2008;143(12):1222-6.
4. **Todorov G.** Adrenocortical Carcinoma, Sofia, Vulcan 4, 2010, 20-26 (in Bulgarian) [**Тодоров Г., Аденокортикален карцином, 2010**, ISBN:978-954-488-117-7].
5. **Hodgens A, Sharman T.** Corticosteroids. 2023 May 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. PMID: 32119499.
6. **Waljee AK, Rogers MA, Lin P, Singal AG, Stein JD, Marks RM, et al.** Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study. *BMJ* 2017;3 57: j1415.
7. **Yasir M, Goyal A, Sonthalia S.** Corticosteroid Adverse Effects. 2023 Jul 3. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan.
8. **Huscher D, Thiele K, Gromnica-Ihle E, Hein G, Demary W, Dreher R, et al.** Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(7):1119-1124.
9. **Debono M, Ross RJ, Newell-Price J.** Inadequacies of glucocorticoid replacement and improvements by physiological circadian therapy. *Eur J Endocrinol* 2009;160(5):719-29.
10. **Clore JN, Thurby-Hay L.** Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Endocr Pract* 2009;15(5):469-474.
11. **McDonough AK, Curtis JR, Saag KG.** The epidemiology of glucocorticoid-associated adverse events. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20(2):131-137.
12. **Brown ES.** Effects of glucocorticoids on mood, memory, and the hippocampus. Treatment and preventive therapy. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1179:41-55.
13. **Radenković M, Miličević I.** Corticosteroids in Emergency Pathologies [Internet]. Updates on Corticosteroids. *IntechOpen*; 2023. Crossref: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.112317>
14. **Seo KH.** Perioperative glucocorticoid management based on current evidence. *Anesth Pain Med (Seoul)* 2021; 16(1):8-15.
15. **Ekadamayanti A, Agustia, Hendra, Zufry, Hendra, Sucipto K.** Perioperative management in patients with long-term steroid use. *J Endocrinol Trop Med Infect Dis (JETROMI)* 2020; 2(1):17-24.
16. **Ito S, Seki H, Innami Y, Ouchi T.** Intraoperative refractory hypotension in a patient with chronic use of low-dose prednisolone. *JA Clin Rep* 2020; 6(1):1.
17. **Loh NH, Atherton D.** Guidelines for perioperative steroids. *Update Anaesth* 2003;16.
18. **Chilkoti GT, Singh A, Mohta M, Saxena AK.** Perioperative "stress dose" of corticosteroid: Pharmacological and clinical perspective. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2019; 35(2): 147-152.
19. **Allen MJ, Sharma S.** Physiology, Adrenocorticotrophic Hormone (ACTH). 2023 Aug 8. In: StatPearls [Internet]. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan.*

20. **Martes PM, Demoly P, Stenger R.** Perioperative Allergic Reactions; *A World Federation of Allergy*. 2019
21. **Tacquard C, Iba T, Levy JH.** Perioperative Anaphylaxis. *Anesthesiology* 2023; 138(1):100-110.
22. **Manian DV, Volcheck GW.** Perioperative Anaphylaxis: Evaluation and Management. *Clin Rev Allergy Immunol* 2022; 62(3):383-399.
23. **Admass B, Hassen A, Agegnehu A, Mollalign M, Atnafu Gebeyehu N, Ferede Y, et al.** Management of perioperative anaphylaxis: systematic review. *Int J Surg Open* 2023; 52:100595.
24. **Laguna JJ, Archilla J, Doña I, Corominas M, Gastaminza G, Mayorga C, et al.** Practical Guidelines for Perioperative Hypersensitivity Reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2018; 28(4): 216-232.
25. **Hsieh C, Wu SC, Kosik RO, Huang YC, Chan WP.** Pharmacological Prevention of Hypersensitivity Reactions Caused by Iodinated Contrast Media: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel)* 2022; 12(7): 1673.
26. **Fumery M, Tilmant M, Yzet C, Brazier F, Loreau J, Turpin J, et al.** Premedication as primary prophylaxis does not influence the risk of acute infliximab infusion reactions in immune-mediated inflammatory diseases: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis* 2019; 51(4): 484-488.
27. **Davenport MS, Cohan RH.** The Evidence for and Against Corticosteroid Prophylaxis in At-Risk Patients. *Radiol Clin North Am* 2017;55(2): 413-421.
28. **Jung JW, Choi YH, Park CM, Park HW, Cho SH, Kang HR.** Outcomes of corticosteroid prophylaxis for hypersensitivity reactions to low osmolar contrast media in high-risk patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;117(3): 304-309.
29. **Caffarelli C, Stringari G, Miraglia Del Giudice M, Crisafulli G, Cardinale F, et al.** Prevention of allergic reactions in anesthetized patients. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2011; 24(3 Suppl): S91-99.
30. **McDonald JS, Larson NB, Kolbe AB, Hunt CH, Schmitz JJ, Maddox DE, et al.** Prevention of Allergic-like Reactions at Repeat CT: Steroid Pretreatment versus Contrast Material Substitution. *Radiology* 2021; 301(1): 133-140.
31. **Bae YJ, Hwang YW, Yoon SY, Kim S, Lee T, Lee YS, et al.** The Effectiveness of Automatic Recommending System for Premedication in Reducing Recurrent Radiocontrast Media Hypersensitivity Reactions. *PLoS One* 2013; 8(6): e66014.
32. **Lopez-Gonzalez P, Madrigal-Burgaleta R, Carpio-Escalona LV, Bernal-Rubio L, Guerra E, Berges-Gimeno MP, et al.** Assessment of Antihistamines and Corticosteroids as Premedication in Rapid Drug Desensitization to Paclitaxel: Outcomes in 155 Procedures. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6(4):1356-1362.
33. **Griffith RT.** Steroid premedication guideline. *Department of Radiology, University of Michigan*; 2019.
34. **Horn CC, Wallisch WJ, Homanics GE, Williams JP.** Pathophysiological and neurochemical mechanisms of postoperative nausea and vomiting. *Eur J Pharmacol* 2014; 722: 55-66.
35. **Wiesmann T, Kranke P, Eberhart L.** Postoperative nausea and vomiting - a narrative review of pathophysiology, pharmacotherapy and clinical management strategies. *Expert Opin Pharmacother* 2015; 16(7): 1069-1077.
36. **Chandrakantan A, Glass PS.** Multimodal therapies for postoperative nausea and vomiting, and pain. *Br J Anaesth* 2011;107 Suppl 1: i27-40.
37. **Myles PS, Corcoran T.** Benefits and Risks of Dexamethasone in Noncardiac Surgery. *Anesthesiology* 2021; 135(5): 895-903.
38. **Wilson L, Knaggs R, Johnston A, Qureshi S.** Management of post-operative nausea and vomiting in adults. *Curr Opin Anaesthesiol* 2021; 34(6): 695-702.
39. **Gunawan MY, Utariani A, Maulydia M, Veterini AS.** Sensitivity and specificity comparison between APFEL, KOIVURANTA, and SINCLAIR score as PONV predictor in post-general anesthesia patients. *Qanun Medica - Med J Fac Med Muhammadiyah Surabaya* 2020; 4(1): 69-76.
40. **Kepekci AB, Subasi B, Kepekci AH, Yarbil A.** Comparison of the effects of low dose methylprednisolone and metoclopramide on nausea and vomiting and respiratory complications after adenotonsillectomy in children. *Anaesth Pain Intensive Care* 2020; 24(5).
41. **Djalali AG.** Is there a role for IV dexamethasone in perioperative pain management? *J Pain Relief* 2012; 1: e113.
42. **Salerno A, Hermann R.** Efficacy and safety of steroid use for postoperative pain relief. Update and review of the medical literature. *J Bone Joint Surg Am* 2006; 88(6): 1361-1372.
43. **Hamdan M, Haddad BI, Islem U, Yasin M, Alrabayah M, Al Hawamdeh H, et al.** The Effect of a Single Intravenous Corticosteroid Administration on Pain after Knee Arthroscopy: A Prospective, Double-Blind, Non-Randomized Controlled Clinical Trial. *J Clin Med* 2022; 12(1):197.
44. **Waldron NH, Jones CA, Gan TJ, Allen TK, Habib AS.** Impact of perioperative dexamethasone on postoperative analgesia and side-effects: systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2013; 110(2): 191-200.
45. **Mohammad HR, Hamilton TW, Strickland L, Trivella M, Murray D, Pandit H.** Perioperative adjuvant corticosteroids for postoperative analgesia in knee arthroplasty. *Acta Orthop* 2018; 89(1): 71-76.
46. **Wu L, Si H, Li M, Zeng Y, Wu Y, Liu Y, et al.** The optimal dosage, route and timing of glucocorticoids administration for improving knee function, pain and inflammation in primary total knee arthroplasty: A systematic review and network meta-analysis of 34 randomized trials. *Int J Surg* 2020; 82: 182-191.
47. **Zhang LK, Zhu FB, Gao HH, Zhang L, Quan RF.** Is intraoperative corticosteroid a good choice for postoperative pain relief in total joint arthroplasty? A meta-analysis of 11 randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100(40): e27468.
48. **Suresh N, Nagendrababu V, Koteeswaran V, Haritha JS, Swetha SD, Varghese A, et al.** Effect of preoperative oral administration of steroids in comparison to an anti-inflammatory drug on postoperative pain following single-visit root canal treatment - a double-blind, randomized clinical trial. *Int Endod J* 2021; 54(2): 198-209.

Address for correspondence:

● **Д-р Гержана Иванова,**
 ул. „Здраве“ №2, 1606, София,
 ● УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“, ет. 11,
 ● Клиника по хирургия
 ● Тел.: +359883366794
 ● E-mail: gervanova@medfac.mu-sofia.bg

● **Gergana Ivanova,**
 ● 2, Zdrave Str, Sofia, Bulgaria, 1606,
 ● University Specialized Hospital of Endocrinology
 ● „Acad. Ivan Penchev“, floor 11, Surgery Clinic
 ● Phone: +359883366794
 ● E-mail: gervanova@medfac.mu-sofia.bg

Диагностично поведение при възли на щитовидната жлеза – приложение на класификациите EU-TIRADS и Bethesda

Постъпване: 11. 03. 2025 / Приемане: 14. 03. 2025

Боянова, Мира Е.¹, Боянов, Михаил А.²

¹ Отделение по Ендокринология, Аджикадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда; Медицински факултет, Софийски университет „Св. Климент Охридски“, София

² Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Александровска“, Катедра по Вътрешни болести, Медицински университет, София

Diagnostic Work-up of Thyroid Nodules – how to apply the EU-TIRADS and Bethesda Classification Systems

Submitted: 11. 03. 2025/Accepted: 14. 03. 2025

Boyanova, Mira E.¹, Boyanov, Mihail A.²

¹ Unit of Endocrinology, Acibadem City Clinic - University Hospital Tokuda; Medical Faculty, Sofia University „St. Kliment Ohridski“, Sofia

² Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, University Hospital „Alexandrovska“; Department Internal Medicine, Faculty of Medicine, Medical University Sofia

Резюме

Препоръките на Европейската тиреоидна асоциация за поведение при установяване на тиреоидни нодули от 2023 г. дават насоки относно показанията за провеждане на тънкоиглена биопсия, обема на евентуално препоръчаната резекция на щитовидната жлеза (ЩЖ) и интервалите на проследяване. Първата специализирана оценка на възлите на щитовидната жлеза е класифицирането им по номенклатурата EU-TIRADS. Цитологичната диагноза се основава на осъвременената класификация по BETHESDA – версия 2023. Хистологичното уточняване най-често се налага при цитологичните диагнози по Bethesda IV-VI, а понякога – и при категория B III. При разминаване между очаквания резултат от цитологичното изследване и ехографските характеристики на възела по Bethesda, се взема под внимание резултатът, съмнителен за малигненост (ехографски или цитологичен). Възли без белези на малигненост (EU-TIRADS 2 и 3) и малки размери (до 10 mm), се проследяват ехографски най-рано след 5 години, а тези с размери над 10 mm – след 3-5 години. При резултат Bethesda VI се препоръчва тотална тиреоидектомия. Обемът на последващата операция при Bethesda III-V

Abstract

The 2023 European Thyroid Association Guidelines for the Management of Thyroid Nodules provide guidance on the indications for fine-needle aspiration biopsy, the extent of thyroid resection that may be recommended, and follow-up intervals. The first specialized assessment of thyroid nodules is their classification according to the EU-TIRADS nomenclature. Cytological diagnosis is based on the updated BETHESDA classification – version 2023. Histological clarification is most often required for cytological diagnoses according to Bethesda IV-VI, and sometimes also for category B III. In the event of a discrepancy between the cytological Bethesda result and the ultrasound characteristics of the nodule, priority is given to the result suspicious for malignancy (ultrasound or cytology). Nodes without signs of malignancy (EU-TIRADS 2 and 3) and small sizes (up to 10 mm) are monitored by ultrasound after 5 years, and those with sizes over 10 mm – after 3-5 years. In case of a Bethesda VI result, total thyroidectomy is recommended. The volume of subsequent surgery in Bethesda III-V depends on a combination of factors – ultrasound image,

зависи от съвкупност от фактори – ехографски белези, клинични, лабораторни (ниво на калцитонин), данни от молекулярни изследвания, демографски данни, цитологична диагноза, разпространение на болестта извън щитовидната жлеза и други.

Настоящият обзор няма за цел да изчерпи целия проблем за диагностициране на всички видове рак на щитовидната жлеза, а да направи опит за внасяне на подреденост в разбирането на препоръките по въпроса от последните години.

Ключови думи:

EU-TIRADS, тънкоиглена биопсия, Bethesda, проследяване, микрокарцином

clinical, laboratory values, data from molecular studies, demographic data, cytological diagnosis, spread of the disease outside the thyroid gland and others.

This review does not aim to exhaust the entire subject of diagnosing thyroid cancer, but to bring some order and clearness to the understanding of the recommendations on this specific issue from recent years.

Key words:

EU-TIRADS, fine-needle biopsy, Bethesda, follow-up, microcarcinoma

Въведение

До 50-60% от по-възрастните индивиди имат един или няколко възела на щитовидната жлеза (ЩЖ). В епидемиологичните проучвания на Българското сдружение по ендокринология от 2006 г. и 2012 г. 23,4% и съответно 24,4% от изследваните лица от двата пола са имали ехографски видими възли на ЩЖ (1). Възлите са се срещали почти 2 пъти по-често при жените, отколкото при мъжете. Ако почти 30% от жените на възраст 40-49 г. са имали възли, то тази честота нараства на около 40% в диапазона 50-69 г. и почти на 50% след 70-годишна възраст (1). Голямата честота, с която се срещат възлите на ЩЖ поставя редица практически въпроси пред клинициста. Всички тези възли ли трябва да бъдат проследявани с ултразвукова методика? Колко често? Кои възли задължително се уточняват с тънкоиглена биопсия (ТБ)? В кои случаи се доверяваме на клиничната си преценка, въпреки резултата от ТБ и насочваме пациента за операция с цел получаване на хистологична диагноза? Всички пациенти с доказан рак на щитовидната жлеза ли трябва да бъдат насочени към тиреоидектомия?

Предлаганият обзор ще се опита да коментира поне някои от поставените въпроси. Той има за цел да се направи опит за внасяне на подреденост в прочитането на препоръките по въпроса, появили се през последните години. Акцент ще се постави върху лечението на най-честия подвид рак на щитовидната жлеза – папиларния тиреоиден карцином.

Препоръки на Европейската тиреоидна асоциация за поведение при установяване на тиреоидни нодули –2023г.(2)

Честотата на рака на щитовидната жлеза е от 1 до 5% сред пациентите с всякакви възли на щитовидната жлеза (неселектирани за ТБ). Скринингът за възли на щитовидната жлеза, именно поради този нисък процент, не се препоръчва повсеместно в общата популация (2). Ултразвуково изследване (УЗИ) на ЩЖ е показано при пациенти с анамнеза за тиреоидни заболявания в семейството, с насочващи оплаквания или палпаторна находка в областта на шията. Минимумът от лабораторни изследвания при наличие на възли в щитовидната жлеза включва изследване на ТСХ, а ако то е извън норма – и на периферните хормони (fT_3 и fT_4). При съмнение за аутоимунно заболяване по типа на тиреоидит на Хашимото, се изследват ТРО-антитела (ТРО-Ат), а ако те са негативни – и антителата срещу тиреоглобулин (ТАТ). При данни за хипертиреозидизъм изследването на ТСХ-рецепторните антитела (TRAb) помага за диференциране на различните причини за появата му.

Изследването на серумен калцитонин при пациенти с възли на щитовидната жлеза може да спомогне за поставяне на по-ранен етап на диагнозата медуларен карцином. Всички пациенти, насочени за тиреоидектомия, и всички пациенти със съмнителни възли на щитовидната жлеза при ултразвуково изследване или с неопределен резултат от ТБ, са показани за изследване на серумен калцитонин (3). Показани за изследване

на калцитонин са и всички пациенти с възел на щитовидната жлеза и фамилна обремененост за медуларен карцином или MEN тип 2. При всички останали пациенти със случайно установен възел на щитовидната жлеза, неселектирани по горните критерии за изследване на калцитонин, скрининговото му изследване може да подобри прогнозата едва при 1 от 200 пациенти, тъй като приблизително при 1 от 200 пациенти с възел на щитовидната жлеза се очаква да се установи медуларен карцином. При подобен скрининг стойности на калцитонина под 30 pg/ml не се смятат за патологични и се търси „нетиреоидна причина“. При случайно изследван серумен калцитонин и нива > 30 pg/ml при жени и > 34 pg/ml при мъже, не може да се изключи медуларен карцином и съответно пациентът се насочва за ТБ на възлите (2,3).

Изследването на тиреоглобулин и анти-тиреоглобулинови антитела (TAT) не се препоръчва при първоначалната оценка на пациентите с възли на щитовидната жлеза, защото показателите не дават никаква допълнителна информация!

Допълващите образни методи като компютърната или магнитно-резонансната томография не намират приложение при рутинната оценка на възлите на ЩЖ (4,5). Те се използват само при съмнение за ретростернална възлеста гуша или за оценка на инвазия на околните тъкани или степен на метастазиране. В редки случаи, главно при съмнение за медуларен карцином, се прилага и позитронно-емисионна томография, PET-CT (6). Сцинтиграфията като диагностичен метод и по-модерният ѝ вариант SPECT-CT се използват основно при установяване на лабораторна констелация, типична за токсичен аденом, както и за разграничаване на паратиреоидни лезии при налични тиреоидни възли (7). Токсичният аденом по правило не подлежи на ТБ, освен ако не притежава силно съмнителни ехографски белези на малигненост.

Ехографско изследване на шия и ЩЖ

Ехографското изследване е показано при всички случаи на палпираща се щитовидна жлеза, както и при случайно установени възли в щитовидната жлеза при друго образно изследване (ултразвук на шийни каротидни артерии или КТ/МРТ на шийна зона). Изследването трябва да обхваща както щитовидната жлеза, така и регионалните лимфни възли, ако има такива, описани по нива. Описват се локализация, брой, размер на възлите, хипоехогенност, съмнителни за малигненост ултразвукови характеристики като неравност на контура, неправилни размери, микро-

калцификати, изразена хипоехогенност на солидната част. При наличие на множество нодозни промени, се описват с предимство тези със съмнителни за малигненост ехографски белези, вкл. при размери от 5 до 10 mm, а от останалите възли – тези с по-големи размери. Доплеровото и еластографското изследване са спомагателни методи, даващи допълнителна информация за възлите. Значението на типа кръвоток на тиреоидните възли при определяне на вероятността за малигненост е спорен въпрос. Типът кръвоток постепенно отпада от критериите за малигненост и понастоящем не намира място в класификацията EU-TIRADS. Контраст-усилено ехографско изследване се прилага основно след минимално инвазивни процедури като аблация на възли в щитовидната жлеза (2).

При описание на възлите на щитовидната жлеза се използва номенклатурата EU-TIRADS от 2017 г., която дефинира критериите за определяне на риска от малигненост на един възел (Табл.1). Чрез тази номенклатура се предсказва рискът от малигненост в проценти (8).

Критериите за насочване към ТБ почиват на комбинация от клинична преценка, лабораторни изследвания и ултразвукови характеристики на възела, предвиждащи риска от малигненост по EU-TIRADS (Табл. 2) (2). Някои ултразвукови белези като избустване на капсулата на ЩЖ от възела или нарушаване на целостта ѝ, не са включени в критериите EU-TIRADS, но предполагат насочване за ТБ, независимо от класа по тази номенклатура. Предлагат се и допълнителни критерии, които да помогнат в решението дали един възел трябва да бъде биопсиран. Рискови фактори предполагащи биопсия са: мъжки пол; млада възраст; солитарен възел; компресивна симптоматика, свързана с възела; фамилна анамнеза за MEN 2; анамнеза за облъчване в зоната на шията в детска възраст; фамилна обремененост за рак на щитовидната жлеза при над 2 роднини; повишено базално или стимулирано ниво на серумен калцитонин, особено при носители на RET ген; възли, които натрупват радиофармацевтик при изследване с 18F-FDG PET/CT или сцинтиграфия с 99mTc Tc-MIBI. Последната също служи за разграничаване на "топли", (непоказани за ТАБ) от "студени", аденоми при еутиреоидни пациенти с мултинодозна гуша, насочени за ТАБ (2,7). Обратното, при пациенти в напреднала възраст, с малка очаквана продължителност на живота, с множество коморбидности и особено при анамнеза за дългогодишна мултинодозна гуша, нетърпяща динамика през годините, ТБ може да не е напълно оправдана.

Таблица 1. УЗ характеристики на възлите в ЩЖ, категории по EU-TIRADS и риск от малигненост (8).

Категория	УЗ характеристики	Риск от малигненост (%)
EU-TIRADS 1: Нормален образ	Няма възли	Няма риск
EU-TIRADS 2: Доброкачествен възел	Киста Гъбеста структура (изцяло спонгиозен)	$\cong 0$
EU-TIRADS 3: нисък риск	Окръглен овален солиден хипер- или изоехогенен възел с резки и гладки контури, без съмнителни белези на малигненост	2–4 %
EU-TIRADS 4: умерен риск	Хипоехогенен солиден възел с равномерни гладки контури и без други съмнителни черти	6–17 %
EU-TIRADS 5: висок риск	Налице е поне един от следните критерии: -неправилна форма; -неравни контури; -микрокалцификати; -солидни възли с подчертана хипоехогенност	26–87 %

Таблица 2.

Дефиниране на индикациите за тънкоиглена биопсия (ТБ) спрямо номенклатурата EU-TIRADS и размера на възела (2).

- При EU-TIRADS 5: > 10 mm
- При EU-TIRADS 4: > 15 mm
- При EU-TIRADS 3: > 20 mm

Показанията за повторна ТБ са:

а) недиагностичен резултат (с изключение на бенигни кисти);

б) цитологична категория по Bethesda клас III;

в) несъответствие между риска, определен по използваните ехографски критерии (висок риск) и получения цитологичен резултат (бенигна цитология);

г) значимо нарастване на възела – дефинира се по няколко начина: за период от 1 година нарастване над 20% в поне два от размерите или с поне 2 мм като абсолютна стойност, както и ако възелът е увеличил обема си >50%; при наличие на локални симптоми на притискане на околни структури в резултат на нарастването на възела за неопределен период (2,9).

В много редки случаи при нужда от повторна ТБ, може да се обмисли и прилагане на други видове иглени биопсии, например с по-дебела игла, с която вече се добива тъкан, а не клетки (tru-cut или core-biopsy).

Указания за проследяване на асимптомни пациенти с възли на щитовидната жлеза, непоказани за провеждане на ТБ (2)

Много от случайно установените възли на щитовидната жлеза няма да бъдат показани за провеждане на ТБ. Кога е уместно да поканим пациента за проследяване на възлите на щитовидната жлеза, в зависимост от техните УЗ характеристики? Предложението от ETA алгоритъм е обобщен в Таблица 3.

Прави впечатление, че в последните актуализирани препоръки на Европейската тиреоидна асоциация за поведение при установяване на тиреоидни нодули (2023 г.), разглеждани по-горе в Таблица 3, няма консенсус спрямо предложени интервал от 3-5 години на последващ ехографски контрол на небиопсирани възли, попадащи в категории със значително по-нисък риск спрямо установения за общата популация (EU-TIRADS 2 и 3). Авторите не са единодушни и това се дължи на липсата на доказателства в тази сфера.

Препоръката се базира на следните факти:

а) приблизителната скорост на нарастване на един възел – средна промяна в най-големия му диаметър за 5 години се изчислява да бъде 4,9 mm или средно нарастване с 1 mm /годишно;

Таблица 3.

Указания за проследяване на асимптомни възли на щитовидната жлеза, непоказани за ТБ, в зависимост от риска им за малигненост по EU-TIRADS (2).

EU-TIRADS 2: - 5-10 mm : не се налага проследяване в близките 3-5 години; - >10 mm: подлежи на УЗ проследяване след 3-5 години;
EU-TIRADS 3 (< 20 mm): - 5-10 mm : не се налага проследяване в близките 3-5 години; - 10-20 mm: подлежи на УЗ проследяване след 3-5 години;
EU-TIRADS 4 (<15 mm): - Подлежи на проследяване след 1 година;
EU-TIRADS 5 (<10 mm): - Подлежи на проследяване през 6-12 месеца.

б) възможността за настъпване на промяна в TIRADS категорията на възела (минимална промяна за 5 години), се изчислява на 6,3-8,3% риск за 5 години, т.е. трансформацията на един възел от по-скоро бенигнен в по-скоро малигнен по ехографски критерии е твърде рядко явление;

в) рискът при подценяване на един възел и определянето му като бенигнен при налична малигненост се изчислява на 0,6% (2,10).

В проучването на C. Durante et al. (10) се проследяват ежегодно 1567 възли, оставени под наблюдение поради ултразвукови или цитологични данни за бенигненост. Проучването е обсервационно проспективно и обхваща периода 2008-2013 г. За период от 5 г. нарастване на размерите се установява при 15,4% от възлите, със средно увеличение на най-големия диаметър с 4,9 mm, като рискът от нарастване на размерите на възлите изглежда по-висок при възраст под 45 години. При 18,5% от възлите се наблюдава спонтанно намаляване на размерите за периода от 5 години. Само в 5 от проследените 1567 възли след 5 години се доказва рак при ТБ (0,3%-0,6%). Само 2 от тези възли са нараснали по размер (10)

Категории на цитологичния резултат по Bethesda – версию 2017 и 2023

Оригиналната версия на системата за описание на цитологичните резултати Bethesda е създадена през 2010 г., но у нас реално приложението ѝ започна с публикуването на втора версия през 2017 г. (11). Тази система също предсказва вероятности за налична малигненост, но вече с предложение за възможната бенигнена или малигнена хистология при последваща лобектомия или тиреоидектомия. Стъпвайки на тази основа, ETA представя предложение за корелиране на цитологичния резултат по Bethesda с очаквания резултат от хистологичната верификация – виж Таблица 4 (2,11).

В практически план Таблица 4 представя и своеобразна валидация на очакванията след получаване на цитологичното заключение. В нея не са включени промените в Bethesda системата, отразени в третото последно издание от 2023 г. (12).

Актуализираната класификация по Bethesda от последното трето издание от 2023 г. е представена в Таблица 5 (по 12). Целта на актуализацията е опростяване на номенклатурата. За всяка категория вече е дадено само по едно название. Така отпадат три допълнителни подкатегории и алтернативни наименования на едни и същи категории. При описанието на Bethesda III, се посочва дали атипията е ядрена или група. При описание на Bethesda IV, специално се описва, ако лезията е онкоцитна (позната в миналото като хъртелово-клетъчна лезия). При хистологичните диагнози, попадащи във всяка от категориите, също има някои изменения в терминологията. „Фоликуларно нодозно заболяване“ обобщава спектъра от доброкачествени находки като колоиден възел, аденوماتозен възел, хиперпластичен възел и доброкачествен фоликуларен възел.

Според обновения документ от 2023 г., в категорията Bethesda I (недиагностична) попадат аспират от чиста киста, ацелуларен материал, замърсяване с кръв и други. В категорията Bethesda II (доброкачествена лезия) се включват: фоликуларна нодозна гуша (вкл. аденوماتоиден нодул, колоиден нодул и др.); хроничен лимфоцитарен тиреоидит (при съответна клиничко-лабораторна констелация); подостър тиреоидит; някои други по-редки нозологии. В категорията Bethesda III (атипия с неопределено значение) се налага да се уточни дали става дума за ядрена атипия или група вид. В категорията Bethesda IV – фоликуларна неоплазия, специално се описва ако

Корелиране на получените данни от цитологичното изследване с възможността за бенигна и малигнена хистология при последваща лобектомия или тиреоидектомия (2,11).

Таблица 4.

Категория по Bethesda	Дефиниция	Доброкачествени диагнози в категорията	Злокачествени диагнози в категорията	Честота	Изчислен по риск за малигненост
Bethesda I	Недиагностичен (неинформативен)	-	-	3-11%	5-10%
Bethesda II	Доброкачествен	Хиперпластичен/ аденоматозен/ колоиден нодул; Лимфоцитарен тиреоидит; Остър тиреоидит; Базедова болест	Папиларен тиреоиден карцином – микрокарциноми в доброкачествени възли	55-74%	0-3%
Bethesda III	Клетъчен атипизъм с неопределено значение или фоликуларна лезия с неопределено значение	Тиреоидит на Хашимото с клетъчна атипия (фоликуларна или лимфоцитарна); Аденоматозен възел (с микрофоликуларна пролиферация); Паратиреоиден аденом (микрофоликуларна структура); Хъртелово-клетъчна хиперплазия без колоид	Папиларен тиреоиден карцином, особено фоликуларен вариант; добре диференциран фоликуларен карцином; Хъртелово-клетъчен карцином; лимфом	5 -15%	10-30%
Bethesda IV	Фоликуларна неоплазия или съмнение за фоликуларна неоплазия	Аденоматозен възел (с микрофоликуларна пролиферация); Паратиреоиден аденом (микрофоликуларна структура); Хъртелово-клетъчна хиперплазия без колоид; Варианти с леки промени в клетъчното ядро и без налични истински папили	Папиларен тиреоиден карцином, особено фоликуларен вариант; добре диференциран фоликуларен карцином; Хъртелово-клетъчен карцином;	2-25%	25-40%
Bethesda V	Съмнение за малигненост	Тиреоидит на Хашимото с клетъчна атипия	Белези съмнителни за папиларен карцином, медуларен карцином, лимфом или друга злокачествена диагноза	1-6%	50-75%
Bethesda VI		Тиреоидит на Хашимото с клетъчна атипия	Белези на сигурна злокачественост: папиларен карцином (истински папили; псамомни телца; ядрени псевдо-включвания); Медуларен карцином, слабо диференциран/ анапластичен карцином; рак от неендокринна жлеза (плоскоклетъчен, лимфом, метастаза)	2-5%	97-99%

Таблица 5. Диагностична класификация по Bethesda версия 2023 г. – риск за малигненост и препоръчвано поведение (12).

Класификация по Bethesda	Наименование на категорията	Изчислен риск за малигненост (%)*	Поведение
Bethesda I	Недиагностична	13 (5-20)	Повторна ТБ
Bethesda II	Доброкачествена лезия	4 (2-7)**	Проследяване
Bethesda III	Атипия с неопределено значение	22 (13-30)	Повторна ТБ, молекулярно изследване, диагностична лобектомия, проследяване
Bethesda IV	Фоликуларна неоплазия	30 (23-34)	Молекулярно изследване, диагностична лобектомия
Bethesda V	Съмнителна за малигненост	74 (67-83)	Молекулярно изследване, лобектомия или почти тотална тиреоидектомия
Bethesda VI	Злокачествена лезия	97 (97-100)	Лобектомия или почти тотална тиреоидектомия

*При изключване на диагнозата „**неинвазивен фоликуларен карцином с ядрени белези на папиларен**“, рискът от малигненост в категориите Bethesda III, IV и V, в които обикновено попада тази хистологична диагноза, се понижава, както следва: 16%, 23 % и 65% (12).

** Реалният риск за малигненост в категорията Bethesda II е 1-2 %, тъй като много малко от тези възли се оперират, така че процентът изкуствено се завишава.

лезията е онкоцитна (позната като хъртелово-клетъчна лезия). В категорията Bethesda V – съмнителна за малигненост, се включват: съмнения за папиларен тиреоиден карцином; за медуларен тиреоиден карцином; за метастаза от карцином; за лимфом; евентуално и друга диагноза. В категорията Bethesda VI – малигнено заболяване, се включват: папиларен тиреоиден карцином; **фоликуларен карцином с висок малигнен потенциал – термин от новата номенклатура на СЗО, 2022 г.** (13); медуларен тиреоиден карцином; недиференциран (анапластичен) тиреоиден карцином, сквамозно-клетъчен карцином; карцином със смесени белези; метастаза; Неходжкинов лимфом; друг вид малигнено заболяване. Така, става ясно, че разликите с предходната версия на класификацията Bethesda от 2017г. са минимални (виж и Табл. 4). Терминът „**фоликуларен карцином с висок малигнен потенциал**“ замества „слабо диференциран/анапластичен карцином“ в същата категория (13). Отпада и терминът „вариант“ на папиларен карцином и се заменя с „подвид“. Подвидът на папиларния тиреоиден карцином „крибриформен моруларен

тиреоиден карцином“ вече е отделен като самостоятелен вид рак (отделна нозологична единица). Част от промените в последната класификация по Bethesda се налагат, за да се синхронизира терминологията с обновената класификация на тиреоидните тумори според номенклатурата на СЗО, обновена 2022 г. (13).

Комплексна оценка на възлите, основана едновременно на класификациите по EU-TIRADS и Bethesda

Полученият от ТБ резултат трябва да се анализира съвкупно с първоначалното ехографско описание на биопсирания възел, клиничната находка и лабораторните резултати. Сериозни несъответствия между даденото от опитния клиничен лекар ехографско описание и получената цитологична диагноза, предполагат повторна биопсия или получаване на хистологична диагноза с лобектомия. Хистологичното уточняване най-често се налага при цитологичните диагнози по Bethesda III, IV и V. В Таблица 6 е обобщено какво предлагат авторите на препоръките на ЕТА от 2023 г. (2).

Таблица 6. Съотнасяне на получените данни от цитологичното изследване (по Bethesda) с ехографските характеристики на биопсирания възел и последващото поведение (2).

<p>Bethesda I (неинформативна ТБ) в комбинация с:</p> <ul style="list-style-type: none"> - EU-TIRADS 3 (>20 mm) – препоръчва се повторение на ТБ; ако и втората ТБ е недиагностична, може да се опита друг вид иглена биопсия. Ако все още е недиагностична, възелът се проследява отново след 1 година или се насочва за операция. - EU-TIRADS 4 (>15 mm) и EU-TIRADS 5 (>10 mm) – препоръчва се повторение на ТБ; ако и втората ТБ е недиагностична, може да се опита друг вид иглена биопсия* и/или молекулярно изследване. Ако все още биопсията е неинформативна, възелът се насочва за операция или се предприема „активно наблюдение“.
<p>Bethesda II (доброкачествена) в комбинация с:</p> <ul style="list-style-type: none"> - EU-TIRADS 3 (>20 mm) и EU-TIRADS 4 (>15 mm): подлежи на УЗ проследяване след 3-5 години; - EU-TIRADS 5 (>10 mm) – препоръчва се повторение на ТБ;
<p>Bethesda III (атипия с неопределено значение):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Повторение на ТБ независимо от категорията по EU-TIRADS - При повторен резултат Bethesda III, в комбинация с EU-TIRADS 4 или 5 и възел над 10 mm се предлага операция или „активно наблюдение“, а където е приложимо – и молекулярно изследване****. - При повторен резултат Bethesda III и възел с УЗ характеристики, отговарящи на EU-TIRADS 3 (>10 mm) , може възелът да се проследи след 1 година, да се проведе молекулярно изследване или да се предложи операция.
<p>Bethesda IV (фоликуларна неоплазия)</p> <ul style="list-style-type: none"> - независимо от ехографския вид на възела, се препоръчва операция**
<p>Bethesda V и VI (съмнение за малигненост и сигурна злокачественост)</p> <ul style="list-style-type: none"> - независимо от ехографския вид на възела, се препоръчва операция*** - „активно наблюдение“ или минимално инвазивни техники за лечение могат да се обмислят само при възли в тази категория с размер под 10 mm при категорична липса на съмнителни регионални лимфни възли или екстратиреоидно разпространение на болестта, както и при противопоказание за оперативен лечение. - Лечението на авансиралия рак на щитовидната жлеза изисква мултидисциплинарен екип
<p>*Биопсия със специални игли (core-needle biopsy), с която се подsigурява тъканна проба за хистологичен анализ</p> <p>**Ако е биопсиран възел с размер 5-10 mm, отговарящ на EU-TIRADS 5, а цитологията отговаря на Bethesda IV (фоликуларна неоплазия), може като алтернативен подход да се приеме „активно наблюдение“.</p> <p>*** Лимфомът на щитовидната жлеза обикновено се описва с цитологичната категория Bethesda V и единствено в този случай може да не се препоръча операция.</p> <p>**** Молекулярното изследване може да даде допълнителна информация, но не винаги помага за вземане на решение. Установяват се бенигнени лезии с RAS мутации или позитивни за генни транслокации PAX8/PPARG. Съчетанието между BRAFp.V600E или RAS мутации с мутации в гените за TERT промотора, PIK3CA или TP53 насочва с голяма вероятност към наличието на далечни метастази при пациенти с тиреоиден карцином и намирането на подобни комбинации при пациент с биопсиран възел с цитология Bethesda III би говорело за агресивната природа на този възел (2).</p>

Авторите на препоръките не уточняват след какъв интервал от време да се направи втората биопсия при получаване на резултат по Bethesda III, но е известно че резултатът от цитологията не зависи от интервала време между двете биопсии (1). Обичайният интервал за провеждане на повторна ТБ е 3 месеца след предходната, но има и мнения, че не е необходимо да се изчаква няколко месеца (4).

При получаване на два последователни доброкачествени резултата Bethesda II от ТБ, не се налага трета биопсия на възела, ако биопсираният възел е бил класифициран като EU-TIRADS 3, а само ехографско проследяване след 3-5 години. Повторната доброкачествена цитология силно намалява вероятността за малигнени клетки в биопсирания възел и накланя везните към проследяване. Това е възможно да се случи и при възли, класифицирани ехографски като EU-TIRADS 5 (2). В подобни случаи на разминаване между ехографската находка и цитологичната диагноза, решението за последващо поведение зависи от личния опит на специалистта и се взема съвместно с пациента (хистологично уточняване, молекулярно изследване или активно наблюдение).

Заклучение

Възлите на ЩЖ са много често срещана патология. И макар в България да има много опитни

специалисти, все още липсва официален пълнотекстов документ, съдържащ всички необходими на клинициста, хирурга, патолога, онколога и специалиста по нуклеарна медицина знания, в който ясно да са очертани стъпките при първоначалната оценка на възлите на щитовидната жлеза, показанията за биопсия, препоръките за оперативно лечение и обема му, и последващото постоперативно поведение и проследяване на пациентите с доказан рак на щитовидната жлеза. Препоръките на БДЕ за добра практика при заболявания на щитовидната жлеза от 2019 г. (14) очертават основните жалони в диагностично-лечебното поведение, но се фокусира само върху карцинома на ЩЖ. В допълнение, публикуваните междуременно актуализации на международните и европейски препоръки създават нужда за експертна дискусия и на нашия роден език. Изключително важно е пациентите с възли на ЩЖ да не бъдат излишно сенсублизирани („плашени“), а да се изтъкне ниската вероятност за малигненост и сравнително добрата прогноза на тиреоидните неоплазми. В полза на клиничната практика е лекарят-практик да следва утвърдените и добре валидирани протоколи за поведение. В този смисъл системите за класификация по EU-TIRADS и Bethesda създават здрава основа, върху която да стъпи лекуващият специалист.

References

1. **Българско гружество по ендокринология. Сравнение на честотата на възлите в щитовидната жлеза сред българското население 2006 и 2012 г.** В: Епидемиология на ендокринните заболявания в България 2006-2012 год. **Борисова А-М. (ред.), Парадигма, София, 2016, стр. 321-326.** (In Bulgarian) [Bulgarian Society of Endocrinology. Comparison of the incidence of thyroid nodules in the Bulgarian population 2006 and 2012. In: Epidemiology of endocrine diseases in Bulgaria 2006-2012. **Borisova A-M. (ed.), Paradigma, Sofia, 2016, pp. 321-326.**
2. **Durante C, Hegedüs L, Czarniecka A, Paschke R, Russ G, Schmitt F, et al.** 2023 European Thyroid Association Clinical Practice Guidelines for thyroid nodule management. *Eur Thyroid J* 2023; 12(5): e230067.
3. **Trimboli P, Valderrabano P, Pitoia F, Piccardo A, Wojunga J.** Appropriate and mindful measurement of serum calcitonin in patients with thyroid nodules. A white paper.

Endocrine 2024; 83(1): 60-64.

4. **Lyuman E, McArthur C.** Natural History and Long Term Follow-Up of Incidental Thyroid Nodules on Computed Tomography Imaging. *Br J Radiol* 2025: tqaf002.

5. **Zheng T, Zhang Y, Wang H, Tang L, Xie X, Fu Q, et al.** Thyroid imaging reporting and data system with MRI morphological features for thyroid nodules: diagnostic performance and unnecessary biopsy rate. *Cancer Imaging* 2024; 24(1): 74.

6. **Chandekar KR, Satapathy S, Bal C.** Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Thyroid Cancer: An Updated Review. *PET Clin* 2024; 19(2):1 31-145.

7. **Grossling-Vallejos B, Villegas Colmán CE, Rivas R, Pedrozo MG, Giménez G, Rojas T, et al.** Thyroid scan image dataset for the study of thyroid pathologies in adult patients. *Data Brief* 2024; 57: 111134.

8. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J* 2017; 6(5): 225-237.

9. Erdoğan MF, Bahçecioglu AB, Avcı Merdin F, Elhan AH, Emral R, Güllü S. Changes in the Volume and Diameter of Benign Thyroid Nodules: A 10-Year Follow-Up Study. *Thyroid* 2025; 35(1):3 1-40.

10. Durante C, Costante G, Lucisano G, Bruno R, Meringolo D, Paciaroni A, et al. The natural history of benign thyroid nodules. *JAMA* 2015; 313(9): 926-935.

11. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid* 2017; 27(11): 1341-1346.

12. Ali SZ, Baloch ZW, Cochand-Priollet B, Schmitt FC, Vielh P, VanderLaan PA. The 2023 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid* 2023; 33(9): 1039-1044.

13. Christofer Juhlin C, Mete O, Baloch ZW. The 2022 WHO classification of thyroid tumors: novel concepts in nomenclature and grading. *Endocr Relat Cancer* 2022; 30(2): e220293.

14. Българско дружество по ендокринология и Министерство на здравеопазването. Препоръки за добра клинична практика при заболявания на щитовидната жлеза. *София, 2019, стр. 44-52.* (In Bulgarian) [Bulgarian Society of Endocrinology and Ministry of Health. Recommendations for good clinical practice in thyroid diseases. *Sofia, 2019, pp. 44-52.*]

Address for correspondence:

● **Д-р. Боянова, Мира Е.,**
 ● Отделение по Ендокринология, Аджибадем
 ● Сити Клиник УМБАЛ Токуда; Медицински
 ● факултет, Софийски университет
 ● „Св. Климент Охридски“, София
 ● e-mail: boyanovamira@gmail.com

● **Dr. Mira Boyanova,**
 ● Unit of Endocrinology,
 ● Acibadem City Clinic - University Hospital
 ● Tokuda; Av. Nikola Vapsarov 51 B, Sofia;
 ● e-mail: boyanovamira@gmail.com

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

Съпътстващи заболявания при хоспитализирани пациенти със захарен диабет и роля на възрастта като фактор за изявата им

Бечева, Елена А., Орбецова, Мария М.

Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Св. Георги“,
Катедра по Ендокринология, Медицински факултет,
Медицински университет, Пловдив

Адрес за кореспонденция:

Д-р Бечева Елена А.

Бул. „В.Априлов“ 15А,
Пловдив 4000, България
e-mail: eli901@abv.bg

Постъпване: 16.03. 2025

Ревизиране: 20. 03. 2025

Приемане: 24. 03. 2025

Резюме

Въведение: Застаряването на населението и увеличаващото се разпространение на захарния диабет (ЗД) и други хронични неинфекциозни заболявания с напредване на възрастта изправят медицинските специалисти пред необходимостта от едновременно лечение на повече от едно заболяване с изграждане на правилна пациент-центрирана терапевтична стратегия.

Целта на настоящото проучване е да се анализира взаимовръзката на ЗД със съпътстващи заболявания при рандомизирана хоспитализирана популация с двата основни типа ЗД с фокус върху влиянието на възрастта.

Материал и методи: Извършено е рандомизирано ретроспективно проучване, включващо 286 пациента (151 жени и 135 мъже) със ЗД, ср. възраст $61,23 \pm 0,88$ г. (ср. стойност \pm SEM), хоспитализирани в Клиника по Ендокринология и болести на обмяната при УМБАЛ „Св. Георги“. Участниците в проучването са разделени в 3 възрастови групи – 18-65 г., 65-75 г. и над 75г. Спрямо диагнозата са анализирани подгрупи със ЗДТ1, ЗДТ2 и ЗДТ2 в рамките на метаболитен синдром. Анализирани са спектрите на съпътстващи заболявания с честота над 3% в изследваната хоспитализирана диабетна популация.

Резултати: Най-голяма е честотата на артериална хипертония – 81,1% и на исхемичната болест на сърцето – 42,7%, като разпространението им е най-високо във възрастта над 65 г. и при ЗДТ2. Ритъмно-проводните нарушения и сърдечната недостатъчност се презентират с еднаква честота от 13,3%, сигнификантно преобладават при гериатричните пациенти и при ЗДТ2. Дислипидемията преобладава в групата на ЗДТ2, особено в рамките на МС – 17,1%, като най-засегната е възрастта 65-75 г. – 15,9%. Честотата на миокарден инфаркт и поставен стент са най-високи в групата 65-75г. – 13,4% , респ. 14,6%. Мозъчно-съдовата болест (МСБ) и преживян мозъчен инсулт са най-високи при лицата над 75г., характерни са предимно за ЗДТ2, но МСБ се среща и в 7,7% при ЗДТ1. Наблюдава се статистически значима разлика в наличието на хронично бъбречно заболяване (ХБЗ) при хората. Наблюдава се статистически значима разлика в наличието на хронично бъбречно заболяване (ХБЗ) при хората

със ЗД над 75 г. Подагратата е най-честа в групата 65-75 г. – 11%. Анемичен синдром е най-честа съпътстваща патология в напредналата възраст над 75 г. – 22% и при ЗД без МС – 10%. Честотата на ХОББ и остеоартроза нараства с възрастта, срещат се главно при ЗДТ2. Чернодробната стеатоза е значимо по-висока във възрастта преди 65 г. и е с тенденция към по-висока при ЗДТ1 спрямо ЗДТ2.

Заключение: Предоставените данни за спектъра на най-честите съпътстващи заболявания при ЗД с фокус върху по-късните възрастови групи изтъкват важноста от комплексен мултидисциплинарен подход в ежедневно клинична практика.

Ключови думи: захарен диабет, съпътстващи заболявания, възрастови групи, хоспитализирани пациенти, напреднала възраст

Въведение

Захарният диабет (ЗД) е социално значимо заболяване, засягащо 537 млн. души по света по данни на IDF от 2021 г. с прогноза броят на заболяелите да достигне 643 млн. през 2030 г. (1). В Европа хората с поставена диагноза ЗД достигат 61 млн. с очакван брой през 2045 г. 69 млн. или ръст с 13%. Спрямо данни на СЗО относно водещи причини за смъртност през 2021 г. ЗД заема осма позиция в световен мащаб, което е с 95% ръст спрямо 2000 г. (2). Понастоящем очакваната продължителност на живота се е увеличила значително спрямо предходните десетилетия като до 2050 г. прогнозата е хората на възраст над 60 г. да достигнат 2.1 млрд., докато броят на хората на възраст над 80 г. се очаква да се утрои и да достигне 426 млн. в периода 2020 до 2050 г. (3). Всички тези алармиращи данни изтъкват важноста от навременна диагностика, адекватно лечение и комплексен подход, включващ разглеждане на придружаващите заболявания при ЗД, особено в напреднала възраст.

Редица са патофизиологичните пътища в основата на сърдечно-съдовите усложнения при ЗД – ендотелна дисфункция, оксидативен стрес, хронично възпаление и системна имунна дисрегулация (4). Атеросклерозата при хората със ЗД се развива с по-бързи темпове и в по-ранна възраст в сравнение с хората без ЗД, като това увеличава риска от коронарна артериална болест, миокарден инфаркт, нестабилна ангина, исхемичен и хеморагичен инсулт с по-нататъшни неблагоприятни ефекти върху церебро-васкуларната система (5). Увеличаващата се продължителност на живота изправя медицинските специалисти пред необходимостта за едновременно лечение на повече от едно заболяване с изграждане на правилна терапевтична стратегия спрямо нуждите на пациента. През 2019 г. 84,1% от хоспитализираните пациенти страдат

от едно или повече придружаващи заболявания като половината от всички хоспитализации са при пациенти с 3 или повече придружаващи заболявания. Хипертонията, ЗД и хроничните респираторни заболявания са най-често срещаните заболявания, асоциирани с болничен престой – съответно 53,2%, 26,4% и 20,5% от случаите (6).

Вземайки предвид важноста на проблема си поставихме за цел да разгледаме тясната взаимовръзка на ЗД с редица съпътстващи заболявания при рангомизирана хоспитализирана популация с двата основни типа ЗД с фокус върху влиянието на възрастта.

Материали и методи

За периода 2022-2024 г. е извършено ретроспективно проучване, включващо 286 пациента (151 жени и 135 мъже) със ЗД на възраст от 18 до 96 г., средна възраст $61,23 \pm 0,88$ г. (ср. стойност \pm SEM), хоспитализирани в Клиника по Ендокринология и болести на обмяната при УМБАЛ "Свети Георги," в планов и спешен порядък или преведени от други болнични структури поради декомпенсация на заболяването. Лица под 18 г. не са обект на проучването предвид спазването на критериите на НЗОК за прием в Клиниката на пълнолетни лица за диагностика и лечение.

Проведеното научно изследване отговаря на стандартите и критериите за научност и етичност и е одобрено от Комисията по Научна етика към Съвета по научно-изследователска дейност при Медицински университет – Пловдив като част от дисертационна разработка.

Участниците в настоящата извадка от проучването са разделени в 3 възрастови групи – 18-65 г., 65-75 г. и над 75 г. (Фиг. 1.), като целта на това разпределение е да се отчете ролята на възрастта при изява на ЗД върху неговия ход и възникване на усложнения, особено разликите при основните му типове. Така, спрямо поставе-

ната диагноза са анализирани подгрупи със ЗДТ1, ЗДТ2 и ЗДТ3 в рамките на метаболитен синдром (Фиг. 2). Определянето на основните типове ЗД е извършвано въз основа на прецизен анализ на медицинска документация. Класифицирането на пациентите на инсулиново лечение като тип 1 или тип 2 е базирано на предходни или допълнително проведени изследвания. Критериите за поставяне на диагноза новоткрит ЗД са:

1. Наличие на клинични признаци, характерни за заболяването (полидипсо-полиуричен синдром и редукция на тегло) и измерване на случайна плазмена глюкоза над 11,1 ммол/л (по всяко време от денонощието без оглед на периода от последно хранене); 2. При плазмена глюкоза над 7,0 ммол/л на гладно при спазен интервал от поне 8 ч. от последното хранене; 3. При плазмена глюкоза над 11,1 ммол/л на 2 час в хода на ОГТТ; 4. При HbA_{1c} над 6,5% при използване на лабораторен метод, сертифициран от NGSP и стандартизиран спрямо DCCT.

Изцяло са спазени диагностичните критерии за метаболитен синдром – поне 3 от следните:

1. Повишена обиколка на талията над 94 см за мъже и над 80 см за жени за Кавказка раса; 2. Повишени нива на триглицериди над 1,7 ммол/л или прием на медикаменти за дислипидемия; 3. Намалени нива на HDL-холестерол под 1 ммол/л за мъже и под 1,3 ммол/л за жени или прием на медикаменти за дислипидемия; 4. Повишено артериално налягане систолно над 130 и/или диастолно над 85 mmHg или прием на антихипертензивни медикаменти; 5. Повишена плазмена

глюкоза на гладно над 5,6 ммол/л или прием на медикаменти за понижаването ѝ (7). Изключени са пациенти със симптоматичен ЗД при друго основно заболяване и жени с гестационен ЗД.

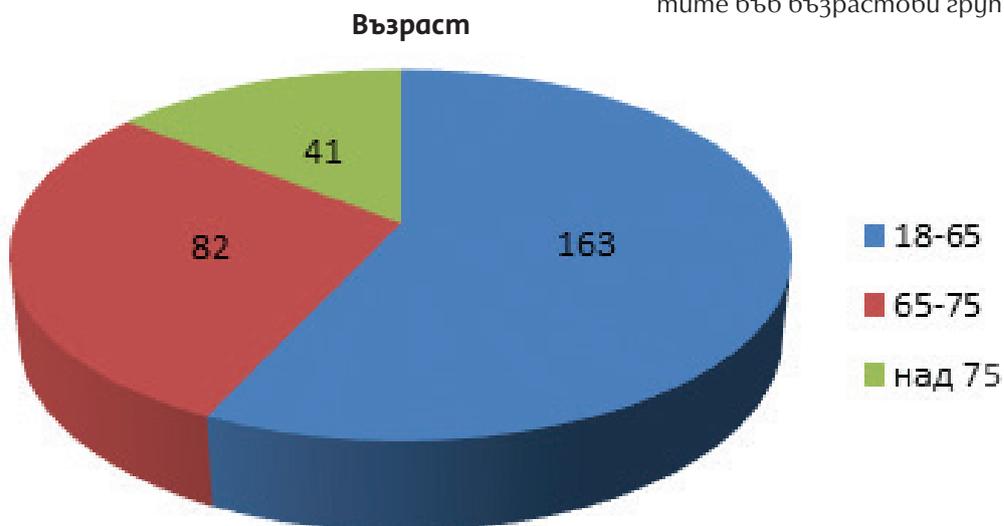
Всички клинично-лабораторни изследвания в рамките на анализиранията в проучването хоспитализация са извършени в Централна клинична лаборатория на УМБАЛ „Св. Георги“. Съпоставени са съпътстващите заболявания в различните подгрупи пациенти.

Статистически анализ: За обработка и анализ на наличната база данни е използван софтуер IBM SPSS Statistics 25. Прилаган е *Kruskal Wallis Test* за връзка на показателите с възрастта и диагнозата. Тестът е непараметричен за сравнение на повече от 2 независими извадки като се прилага поотделно за двата фактора – възраст и диагноза, които имат по три разновидности. Връзка има там където *Asymp. Sig.* е по-малко от 0,05. В този случай се отхвърля нулевата хипотеза за статистически незначима връзка между двете променливи. Прилагани са *двумерни таблици между факторите и показателите с вграден тест за сравняване на относителните дялове на разновидностите на показателите във факторите групи*. За всеки от факторите в таблиците, поместени в колоните, е приложен Z-тест за равенството на всяка двойка % в реда. За тестове се използва ниво/равнище на значимост 0,05, с *Vonferroni* корекция за множество сравнения. Резултатите от подвойковите тестове са представени чрез система от букви.

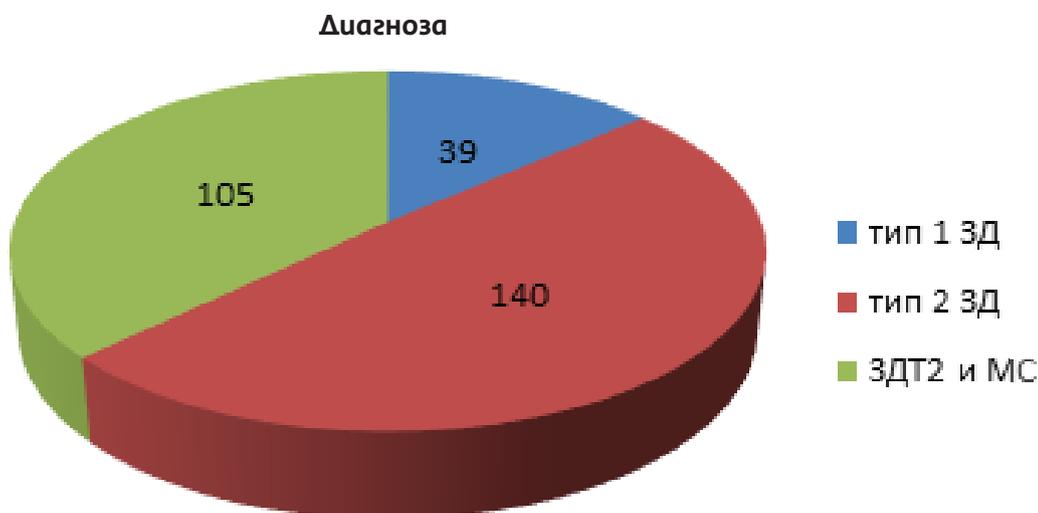
Резултати

Средната давност на ЗД при изследваните хоспитализирани пациенти е 12,26 г. На *Фигури 1* и *2* е представено разпределението на пациентите във възрастови групи и спрямо типа на ЗД.

Фигура 1. Разпределението на пациентите спрямо фактора възраст.



Фигура 2. Разпределението на пациентите спрямо типа на ЗД.



При двама от пациентите е открито приложение на високи дози глюкокортикоиди, поради което те не са включени в последващата обработка на данните.

Анализиран е спектърът на съпътстващи заболявания с честота над 3% в изследваната хоспитализирана диабетна популация, представени в Таблица 1.

Таблица 1.

Честота на съпътстващи заболявания при хоспитализирана популация със ЗД.

Съпътстващи заболявания	%
Артериална хипертония	81,1%
Исхемична болест на сърцето	42,7%
Ритъмно-проводни нарушения	13,3%
Сърдечна недостатъчност	13,3%
Дислипидемия	12,2%
Мозъчно-съдова болест	10,8%
Мозъчен инсулт	8,4%
Миокарден инфаркт	8,4%
Автоимунна тиреоидна болест	7,7%
Хронично бъбречно заболяване	7,7%
Подагра	6,6%
Анемичен синдром	6,3%
Поставен стент	6,3%
ХОББ	4,9%
Остеоартроза	4,5%
Стеатоза на черен дроб	4,5%
Хиперплазия на простата	3,1%

Най-голяма е честотата на артериалната хипертония – 81,1% и на исхемичната болест на сърцето – 42,7%, като съвсем очаквано разпространението им е най-високо при пациентите над 65- и над 75-годишна възраст, както и при ЗДТ2 и ЗДТ2 в рамките на метаболитен синдром спрямо групата със ЗДТ1. Ритъмно-проводните нарушения и сърдечната недостатъчност се презентират с еднаква честота от 13,3%, като отново сигнификантно превалят при гериатричните пациенти и са с по-висока честота при ЗДТ2 спрямо ЗДТ1. Дислипидемията също логично превалява в групата на ЗДТ2, особено в рамките на МС – 17,1%, като най-засегната е възрастта 65-75 г. – 15,9%. Честотата на миокарден инфаркт и поставен стент са най-високи в същата възрастова група 65-75 г. – съответно 13,4% и 14,6%. Мозъчно-съдовата болест и преживян мозъчен инсулт нарастват също с възрастта и са най-високи при по-възрастните лица над 75 г., характерни са предимно за ЗДТ2, но МСБ се среща и в 7,7% при ЗДТ1. Наблюдава се статистически значима разлика в наличието на хронично бъбречно заболяване (ХБЗ) при хората със ЗД над 75 годишна възраст спрямо тези под 65 г. Подагратата е най-честа в групата 65-75 г. – 11%. Анемичен синдром е най-честа съпътстваща патология в напредналата възраст над 75 г. – 22%

и при ЗД без МС – 10%. (Табл. 2). Честотата на ХОББ и остеоартроза нараства с възрастта, като тези заболявания се срещат главно при ЗДТ2. Интересен факт е, че чернодробната стеатоза в настоящата извадка е значимо по-висока във възрастта преди 65 г. и е с тенденция към по-висока при ЗДТ1.

При анализ на данните от изследваната хоспитализирана популация е включен допълнително факторът пол. Статистически значими разлики по пол се наблюдават при пациентите със ЗД с налична аутоимунна тиреоидна болест и остеоартроза с превалиране на женския пол, съответно 11,9% и 7,9% спрямо 3% и 0,7% за мъжкия пол.

Таблица 2. Съпътстващи заболявания в отделните подгрупи спрямо възраст и диагноза.

Заболявания		Възраст			Диагноза			Общо
		18-65	65-75	над 75	тип 1	тип 2	тип 2 + МС	Всички
		(А)	(В)	(С)	(А)	(В)	(С)	(А)
Артериална хипертония	Col %	71,8%	93,9%	92,7%	35,9%	90,7%	86,7%	81,1%
			A	A		A	A	
Ишемична болест на сърцето	Col %	34,4%	52,4%	56,1%	12,8%	52,1%	41,9%	42,7%
			A	A		A	A	
Ритъмно-проводни нарушения	Col %	6,1%	22,0%	24,4%	7,7%	15,0%	13,3%	13,3%
			A	A				
Сърдечна недостатъчност	Col %	8,6%	17,1%	24,4%	5,1%	11,4%	19,0%	13,3%
				A				
Дислипидемия	Col %	9,8%	15,9%	14,6%	2,6%	11,4%	17,1%	12,2%
МСБ	Col %	6,7%	11,0%	26,8%	7,7%	12,1%	10,5%	10,8%
				A				
Мозъчен инсулт	Col %	2,5%	13,4%	22,0%	¹	9,3%	10,5%	8,4%
			A	A				
Миокарден инфаркт	Col %	6,1%	13,4%	7,3%	¹	10,0%	9,5%	8,4%
АТБ	Col %	6,7%	8,5%	9,8%	10,3%	9,3%	4,8%	7,7%
Хронично бъбречно заболяване	Col %	4,3%	9,8%	17,1%	2,6%	10,7%	5,7%	7,7%
				A				
Подагра	Col %	4,9%	11,0%	4,9%	¹	6,4%	9,5%	6,6%
Анемичен синдром	Col %	2,5%	6,1%	22,0%	5,1%	10,0%	1,9%	6,3%
				A B		C		
Поставен стент	Col %	1,8%	14,6%	7,3%	¹	5,7%	9,5%	6,3%
			A					
ХОББ	Col %	3,7%	6,1%	7,3%	2,6%	4,3%	6,7%	4,9%
Остеоартроза	Col %	3,7%	3,7%	9,8%	¹	4,3%	6,7%	4,5%
Стеатоза на черен дроб	Col %	6,7%	1,2%	2,4%	5,1%	4,3%	4,8%	4,5%
Хиперплазия на простата при мъже	Col %	3,1%	1,2%	7,3%	2,6%	3,6%	2,9%	3,1%

В 2,4% от изследваната хоспитализирана популация със ЗД са доказани еноклонова, двуклонова или триклонова коронарна болест като тук също се открива статистически важна полово обусловен разлика – повишена честота при мъжете – 4,4% спрямо 0,7% при жените.

При участниците в проучването са разглеждани и микросъдовите усложнения – диабетна ретинопатия и нефропатия, както и едновременното им наличие. Наличие на комбинация от диабетна ретино- и нефропатия превалява в групата със ЗДТ1 – 15,4%, със статистически значима разлика в сравнение с групата със ЗДТ2 в рамките на метаболитен синдром – 3,8%. Тази комбинация се открива в най-голям процент – 9,3% от изследваните на възраст 18-65 г. Най-засегнати от диабетна нефропатия са пациентите във възрастовия интервал над 75 г. – 39%, следвани от групата на възраст 65-75 г. – 25,6%, като тези данни, отнесени към по-младата възрастова категория 18-65 г. показват статистически значима разлика. Що касае типа на заболяването, микросъдовите бъбречни увреждания преобладават при ЗДТ2 в рамките на разгърнат метаболитен синдром – 22,1%. Диабетната ретинопатия, една от основните причини за намалено зрение и слепота, се открива с най-голяма честота 9,8% при пациентите над 75 г., като и в настоящата извадка е най-висока при ЗДТ2 – 7,9 %, а като се прибави и популацията на ЗДТ2 с МС (2,9%), се отчита, че близо 11% от изследваните със ЗДТ2 са с ретинопатия спрямо 5,1% от тези със ЗДТ1 (Табл. 3).

При разпределение по пол в изследваната хоспитализирана популация, честотата на диабетната ретинопатия е по-висока при жените – 6,6 %, спрямо 4,5 % при мъжете. Диабетната нефропатия и, съответно на това, едновремен-

ното наличие на диабетна ретинопатия и нефропатия се открива с по-голяма честота при мъжкия пол – 20,9% и 9,7%, респ. спрямо 14,6% и 4,6 %, респ. при женския пол (Фиг. 3).

Обсъждане

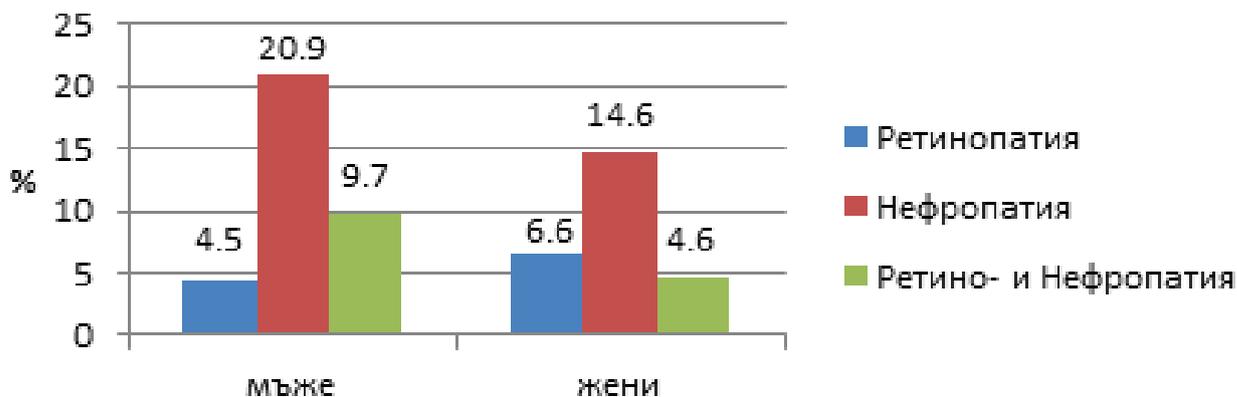
Известен факт е, че пациентите с установен ЗД, особено тези в по-напреднала възраст, имат повишен риск от сърдечно-съдови заболявания, което е видимо от данните при нашата хоспитализирана извадка. Дебелината и еластичността на съдовите стени бива едновременно повлияна от различни физиологични и патологични механизми, протичащи естествено в хода на стареене, както и в резултат на персистирална хипергликемия. Hashemi et al. провеждат крос-секционно проучване за периода 2010 г. до 2022 г. при иранска популация пациенти над 65 г. възраст с установен ЗДТ2 и доказват честота на артериалната хипертония, достигаща до 54,4%, като при 35,6% от изследваните лица систолното артериално налягане надхвърля 140 mmHg (8).

Barzilay et al. разглеждат пациенти на средна възраст 78 г. с или без налична албуминурия и изтъкват наличието ѝ като важен фактор, водещ до хоспитализация на пациентите и същевременно удължаващ болничния престой (9). В нашата подгрупа пациенти над 75 г., страдащи от ЗД се открива статистически значима разлика в честотата на ХБЗ спрямо по-младата възрастова група. Данните ни потвърждават колко важна е кардио-бъбречно-метаболичната свързаност и ежедневно наблюдаваният от редица медицински специалисти „ефект на доминото“, особено при гериатрична популация. Това определя като основна цел в терапевтичния

Таблица 3. Микроангиопатия в отделните подгрупи спрямо възраст и диагноза

Микроангиопатия		Възраст			Диагноза			Общо
		18-65 (A)	65-75 (B)	над 75 (C)	тип 1 (A)	тип 2 (B)	тип 2 + МС (C)	Всички (A)
Ретинопатия	Col%	3,7%	7,3%	9,8%	5,1%	7,9%	2,9%	5,6%
Нефропатия	Col%	8,0%	25,6% A	39,0% A	5,1%	17,9%	22,1%	17,5%
Ретинопатия и Нефропатия	Col%	9,3%	3,7%	4,9%	15,4% C	7,1%	3,8%	7,0%
Няма	Col%	79,0% B C	63,4%	46,3%	74,4%	67,1%	71,2%	69,8%
Общо	Count	162	82	41	39	140	104	285

Фигура 3. Честота на диабетна ретинопатия и нефропатия при двата пола.



подход необходимостта от избор, позоваващ се не само на глюкозопонижаващия ефект на даден антидиабетен медикамент, но и селектиране на медикамент с изявена кардио-ренална протекция.

Michalak et al. провеждат ретроспективно проучване при пациенти над 60 г. възраст, страдащи едновременно от анемия и ЗД, като доказват по-голям брой придружаващи заболявания, хоспитализации и извършени медицински процедури при такава популация (10). В огромна австралийска кохорта от 456 265 пациенти със ЗД тип 2 над 15 годишна възраст с анализ на съпътстващите заболявания, освен традиционните усложнения, включително сърдечна недостатъчност, други състояния като психични разстройства и анемии са били основни причини за хоспитализация в сравнение с общото население (11). В проведеното от нас ретроспективно проучване 22% от хоспитализираните пациенти със ЗД над 75 г. страдат от анемичен синдром, което показва статистически значима разлика спрямо останалите възрастови групи. Откритите най-чести причини за анемии са както следва: 1. Анемии в резултат на неефективна еритропоеза – желязо-дефицитни анемии при неадекватен дневен прием на желязо или нарушена чревна резорбция; 2. Анемии вследствие на недостатъчна секреция на еритропоетин – при ХБЗ; 3. Анемии вследствие на злокачествени процеси и/или туморни метастази. Наличният анемичен синдром води до хипоксия на редица тъкани и органи. От своя страна влошените бъбречна и циркулаторна функции могат да доведат до анемия. Този порочен кръг бива важен фактор при едновременното наличие на ЗД и анемичен синдром, водещо до отклонение в нивата на гликиран хемоглобин (фалшиво повишение или намаление в зависимост от етиологията на анемичния синдром),

което може да не индуцира своевременно промяна в антидиабетната терапия и съответно да доведе до хронична декомпенсация на заболяването и/или изява на усложнения (12,13).

През 2024 г. Chen C et al. публикуват данни от голямо проучване в Китай, обхващащо 309 843 медицински досиета на хоспитализирани пациенти над 50 годишна възраст, които са имали поне едно незаразно заболяване и ЗД. Авторите откриват следните зависимости спрямо пола и възрастта на пациентите: мъжкият пол се асоциира най-често с едновременно наличие на периферно съдово заболяване, дислипидемия и ЗД, докато артериална хипертония, дислипидемия, хронично чернодробно заболяване и ЗД доминират при жените. Също така при пациентите със ЗД на възраст под 70 г. най-разпространени са хипертонията, хроничното чернодробно заболяване и дислипидемията. При пациентите на 70 или повече години най-честите коморбидности при наличен ЗД са ХБЗ, сърдечно-съдови усложнения и в частност коронарна артериална болест. В следствие на получените данни авторите предлагат бъдещите политики за първично здравеопазване при ЗД да бъдат формулирани въз основа на възрастта и пола (14). До голяма степен данните при нашата хоспитализирана извадка са сходни.

Solacci et al провеждат ретроспективно кохортно проучване, обхващащо 118 987 лица със ЗД на средна възраст 71,3 г., хоспитализирани в 8 болници в област Онтарио, Канада за периода 2010 г. до 2020 г. От предоставените от тях резултати прави впечатление, че пациентите със ЗД имат по-висока честота на хипертония (64% срещу 37,9%), коронарна артериална болест (28,7% срещу 15,3%), сърдечна недостатъчност (24,5% срещу 12,1%) и бъбречна недостатъчност

(33,8% срещу 17,3%) в сравнение с пациентите без ЗД. Изследователският екип изтъква важността от анализиране на такава голяма кохорта хоспитализирани пациенти с диагностициран ЗД с цел развитие на добри бъдещи вътреболнични практики и позитивни резултати от лечението (15).

Броят и тежестта на съпътстващите заболявания се увеличават с възрастта, което ги определя като важни детерминанти, които влияят върху прогнозата. Argano et al. анализират ретроспективни данни, събрани от регистъра на *RePosi* в Италия, като под внимание са взети социално-демографските, клиничните характеристики и лабораторните находки при 4708 хоспитализирани пациенти, 1378 (29,3%) с диагноза ЗД. Пациентите със ЗД са имали повече предишни хоспитализации, клинично значимо увреждане и по-голяма нужда от уринарен катетър в сравнение с пациенти без ЗД. Тридесет и пет съпътстващи заболявания са по-чести при пациентите със ЗД, като първите пет са хипертония (57,1%), исхемична болест на сърцето (31,4%), хронична бъбречна недостатъчност (28,8%), предсърдно мъждене (25,6%) и хронична обструктивна белодробна болест (22,7%). Изследователският екип изтъква значимостта на данните и възможността за използването им за по-добър персонализиран подход при пациенти в напреднала възраст със ЗД (16). Отчитайки съответствието на данните от този обширен регистър с нашите, отново може да бъде подчертана важността от поставяне на акцент не само върху справянето със ЗД, но и оптимизиране на подхода към отделния пациент на база коморбидности и произтичащата от това полипрагмазия.

Спрямо последните препоръки, предоставени от ADA и EASD за справяне с хипергликемията при пациенти със ЗД, в основата на терапевтичния подход стои ориентиран към конкретната личност цикъл от вземане на решения с цел подобрене на гликемичния контрол като част от този цикъл е оценка на ключови характеристики като придружаващи заболявания и клинични аспекти като възраст, тегло, ниво на гликиран хемоглобин (17). Отделено е специално място на лечението в напреднала и старческа възраст, както и при хоспитализирани пациенти. В България няма заложен широкообхватни съвременни проучвания, насочени към оценка и адаптиране на диагностичните и терапевтични алгоритми при социално-значими ендокринни заболявания в напреднала и старческа възраст изобщо, и в частност при ЗД. Не е изследвано конкретно и влиянието на възрастта върху хода на ЗД и съпътстващите заболявания, характеристиката

им при хоспитализирани гериатрични пациенти. Смятаме, че проведеното от нас проучване и получените пионерни базови данни биха дали по-задълбочен поглед на медицинските специалисти за конкретните особености при българска популация хоспитализирани пациенти с диагностициран ЗД.

Като ограничение на проучването стои ретроспективният му характер с анализ на медицинска документация, която в някои отношения би могла да крие неточности и непълнота. Също така трябва да се вземе предвид логично по-високият процент на придружаващи заболявания при хоспитализирани пациенти спрямо амбулаторно проследявани и невъзможността за съотнасяне на получените данни към общата популация хора със ЗД. Бихме изтъкнали необходимостта от набиране на репрезентативна за нашата страна по-голяма извадка от хоспитализирани гериатрични пациенти със ЗД.

Заклучение

Хроничната хипергликемия при ЗД води до редица промени във функцията на клетките и ускорена апоптоза. Глюкозо-зависимата клетъчна увреда е в основата на късните диабетни усложнения. При хората със ЗД над 65 годишна възраст микро- и макроваскуларните усложнения биват съпътствани и от редица гериатрични синдроми – деменция, депресия, падания, придружени от фрактури и уринна инконтиненция, както и от редица други заболявания. Медицинските специалисти биват изправени пред сложен избор, обмисляйки терапевтичното поведение при тази група пациенти предвид често нетипичната клинична симптоматика, полиморбидност и полипрагмазия. Крайно намалените способности за адаптация на организма, прогресивният характер на инволюция и атрофия, свързани често и със значително по-тежка и комплексна ендокринна патология, създават значим здравен, медико-социален и икономически проблем. Предоставените данни за спектъра на най-честите съпътстващи заболявания при ЗД с фокус върху по-късните възрастови групи изтъкват важността от комплексен мултидисциплинарен подход в ежедневната клинична практика.

Comorbidities in Hospitalized Patients with Diabetes Mellitus and the Role of Age as a Factor for their Manifestation

Becheva, Elena A., Orbetzova, Maria M.

Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, „Sv. Georgy“ University Hospital,
Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, Medical University, Plovdiv

Address for correspondence:

Dr. Elena Becheva,

Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases,
„Sv. Georgy“ University Hospital, MU, Plovdiv,
15A „Vasil Aprilov“ St., Plovdiv, 4000
e-mail: Elena.Becheva@phd.mu-plovdiv.bg

Submitted: 16. 03. 2025

Revised: 20. 03. 2025

Accepted: 24. 03. 2025

Abstract

Introduction: An ageing population and the increasing prevalence of diabetes mellitus (DM) and other chronic non-communicable diseases with the advancement of age confront medical professionals with the need to simultaneously treat multiple diseases and to develop a proper patient-centered therapeutic strategy.

The aim of the present study is to examine the relationship between diabetes mellitus (DM) and a number of comorbidities in a randomized hospitalized population with the two main types of DM, focusing on the influence of age.

Material and methods: A randomized retrospective study was conducted, including 286 patients (151 women and 135 men) with DM, mean age $61,23 \pm 0,88$ years (mean \pm SEM), hospitalized in the Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases at University Hospital „St. George“. The study participants were divided into 3 age groups – 18-65 years, 65-75 years, and over 75 years. According to the diagnosis, subgroups with T1DM, T2DM, and T2DM within metabolic syndrome were analyzed. The spectrum of comorbidities with a frequency of over 3% in the studied hospitalized diabetic population was examined.

Results: The highest frequency is that of arterial hypertension – 81,1% and ischemic heart disease – 42,7%, with their prevalence being highest in the age group over 65 and in T2DM. Arrhythmia and conduction disorders, and heart failure present with an equal frequency of 13,3%, again significantly prevailing in geriatric patients and in T2DM. Dyslipidemia prevails in the T2DM group, especially within metabolic syndrome (MS) – 17,1%, with the most affected group being in the 65-75 years range- 15,9%. The frequency of myocardial infarction and stent insertion is highest in the same age group 65-75 – 13,4% and 14,6%, respectively. Cerebrovascular disease and a history of stroke are highest in individuals over 75 years, predominantly characteristic of T2DM, but cerebrovascular disease also occurs in 7,7% in T1DM patients. A statistically significant difference is observed in the presence of chronic kidney disease (CKD) in people with DM over 75 years. Gout is most common in the 65-75 age group – 11%. Anemic syndrome is the most common comorbidity in advanced age over 75 years – 22% and in DM without MS – 10%. The frequency of COPD and osteoarthritis increases with age, with the diseases mainly occurring in T2DM. Hepatic steatosis in the current sample is significantly higher in the age group under 65 and tends to be higher in T1DM.

Conclusion: The provided data on the spectrum of the most common comorbidities in DM, with a focus on older age groups, highlights the importance of a complex multidisciplinary approach in daily clinical practice.

Key words: diabetes mellitus, comorbidities, age groups, hospitalized patients, advanced age.

Introduction

Diabetes mellitus (DM) is a socially significant disease affecting 537 million people worldwide according to IDF data from 2021, with projections indicating that the number of affected individuals will reach 643 million by 2030 (1). In Europe, the number of people diagnosed with DM amounts to 61 million, with an expected number of 69 million by 2045, or a 13% increase. According to WHO data on leading causes of mortality in 2021 DM ranks eighth globally, which is a 95% increase compared to 2000 (2). Currently, life expectancy has increased significantly compared to previous decades, and by 2050 the forecast is that people over the age of 60 will reach 2,1 billion, while the number of people over the age of 80 is expected to triple and reach 426 million in the period from 2020 to 2050 (3). All these alarming data highlight the importance of timely diagnosis, adequate treatment and a comprehensive approach, including the consideration of comorbidities in DM especially in advanced age.

Numerous pathophysiological pathways underlie cardiovascular complications in diabetes mellitus – endothelial dysfunction, oxidative stress, chronic inflammation and systemic immune dysregulation (4). Atherosclerosis in individuals with diabetes mellitus develops at a faster rate and at a younger age compared to those without diabetes mellitus, increasing the risk of coronary artery disease, myocardial infarction, unstable angina, ischemic and hemorrhagic stroke with further adverse effects on the cerebrovascular system (5). Increasing life expectancy necessitates that medical professionals simultaneously treat multiple diseases, developing appropriate therapeutic strategies tailored to the patient's needs. In 2019, 84,1% of hospitalized patients suffered from one or more comorbidities, with half of all hospitalizations occurring in patients with 3 or more comorbidities. Hypertension, diabetes mellitus, and chronic respiratory diseases are the most common conditions associated with hospital stays – accounting for 53,2%, 26,4%, and 20,5% of cases, respectively (6).

Taking into account the importance of the problem, we aimed to examine the close relationship between diabetes mellitus and a number of comorbidities in a randomized hospitalized population with the two main types of diabetes mellitus, focusing on the influence of age.

Materials and methods

For the period 2022-2024 a retrospective study was conducted, including 286 patients (151 women and 135 men) with diabetes mellitus (DM) aged from 18 to 96 years, with a mean age of 61,23, SEM 0,88, hospitalized in the Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases at University Hospital „Sv. Georgy“. The admissions were either planned, emergency, or occasions

when patients were transferred from other hospital units due to decompensation of the disease. Individuals under 18 years of age were not included in the study due to the regulations of the NHIF (National Health Insurance Fund) for admission of adults to the Clinic for diagnosis and treatment.

The conducted scientific research meets the standards and criteria for scientific rigor and ethics, and has been approved by the Scientific Ethics Committee of the Research Council at the Medical University of Plovdiv as part of a doctoral dissertation.

The participants in the current study sample were divided into 3 age groups – 18-65 years, 65-75 years, and over 75 years (Fig. 1), the purpose of this distribution being to account for the role of age in the manifestation of diabetes mellitus on its course and the occurrence of complications, particularly the differences between its main types. Thus, according to the established diagnosis, subgroups with T1DM, T2DM, and T2DM within metabolic syndrome were analyzed (Fig. 2). The determination of the main types of DM was performed based on a precise analysis of medical documentation. The classification of patients on insulin treatment as type 1 or type 2 DM was based on previous or additionally conducted studies. The criteria for diagnosing newly discovered DM are: 1. Presence of clinical signs of the disease (polydipsia-polyuria syndrome and weight reduction) and measurement of random plasma glucose above 11,1 mmol/L (at any time of day, regardless of the period since the last meal); 2. Fasting plasma glucose above 7,0 mmol/L after an interval of at least 8 hours since the last meal; 3. Plasma glucose above 11,1 mmol/L at 2 hours during an oral glucose tolerance test (OGTT); 4. HbA_{1c} above 6,5% using a laboratory method certified by NGSP and standardized according DCCT. The diagnostic criteria for metabolic syndrome (7) were strictly adhered to (presence of at least 3 of the following): 1. Increased waist circumference above 94 cm for men and above 80 cm for women of Caucasian race; 2. Elevated triglyceride levels above 1.7 mmol/L or use of lipid-lowering medications; 3. Reduced HDL-cholesterol levels below 1 mmol/L for men and below 1,3 mmol/L for women or use of lipid-lowering medications; 4. Elevated blood pressure systolic above 130 mmHg and/or diastolic above 85 mmHg or use of antihypertensive medications; 5. Elevated fasting plasma glucose above 5,6 mmol/L or use of glucose-lowering medications. Patients with symptomatic DM due to another underlying disease and women with gestational DM were excluded.

All clinical and laboratory tests within the hospitalization analyzed in the study were performed in the Central Clinical Laboratory of University Hospital „Sv. Georgy“.

Statistical Analysis: IBM SPSS Statistics 25 software was used for processing and analyzing the available database. The Kruskal-Wallis Test was applied to deter-

mine the relationship of indicators with age and diagnosis. The test is non-parametric for comparing more than 2 independent samples and is applied separately for the two factors – age and diagnosis, each of which has three variations. A relationship exists where Asymp. Sig. is less than 0,05. In this case, the null hypothesis of a statistically insignificant relationship between the two variables is rejected. Two-way tables between the factors and indicators with an embedded test for comparing the relative proportions of the variations of the indicators in the factor groups are presented. For each of the factors in the tables, placed in the columns, a Z-test is applied for the equality of each pair of % in the row. A significance level of 0,05 is used for the tests, with Bonferroni correction for multiple comparisons. The results of the pairwise tests are presented through a system of letters.

Results

The average duration of DM in the studied hospitalized patients is 12,26 years. Figures 1 and 2 present the distribution of patients into age groups and according to the type of DM.

The highest frequency is that of arterial hypertension – 81,1% and ischemic heart disease – 42,7%, with their prevalence, quite expectedly, being highest in patients over 65 and over 75 years of age, as well as in T2DM and T2DM within metabolic syndrome compared to the T1DM group. Arrhythmia and conduction disorders and heart failure present with an equal frequency of 13,3%, again significantly prevailing in geriatric patients and being more frequent in T2DM compared to T1DM. Dyslipidemia also logically prevails in the T2DM group, especially within MS – 17,1%, with the most affected group being in the 65-75 age

range – 15,9%. The frequency of myocardial infarction and stent insertion is highest in the same age group 65-75 years – 13,4% and 14,6%, respectively. Cerebrovascular disease and a history of stroke also increase with age and are highest in older individuals over 75 years, predominantly characteristic of T2DM, but cerebrovascular disease also occurs in 7,7% in T1DM. A statistically significant difference is observed in the presence of chronic kidney disease (CKD) in people with DM over 75 years of age compared to those under 65. Gout is most common in the 65-75 age group – 11%. Anemic syndrome is the most common comorbidity in advanced age over 75 – 22% and in DM without MS – 10%. (Table 2). The frequency of COPD and osteoarthritis increases with age, with these diseases mainly occurring in T2DM. An interesting fact is that hepatic steatosis in the current sample is significantly higher in the age group under 65 and tends to be higher in T1DM.

In the data analysis on the studied hospitalized population, the sex factor was additionally included. Statistically significant gender differences were observed in patients with DM with autoimmune thyroid disease and osteoarthritis, with a prevalence in females, 11,9% and 7,9% respectively, compared to 3% and 0,7% in males. In 2,4% of the studied hospitalized population with DM, single, double, or triple vessel coronary artery disease was identified, and here too, a statistically significant sex-related difference was found – an increased frequency in men – 4,4% compared to 0,7% in women.

The study participants were examined for microvascular complications, including diabetic retinopathy and nephropathy, as well as their simultaneous occurrence. The presence of a combination of diabetic retinopathy and nephropathy prevailed in the T1DM group – 15,4%, with a statistically significant difference compared

Figure 1. Distribution of patients according to the age factor.

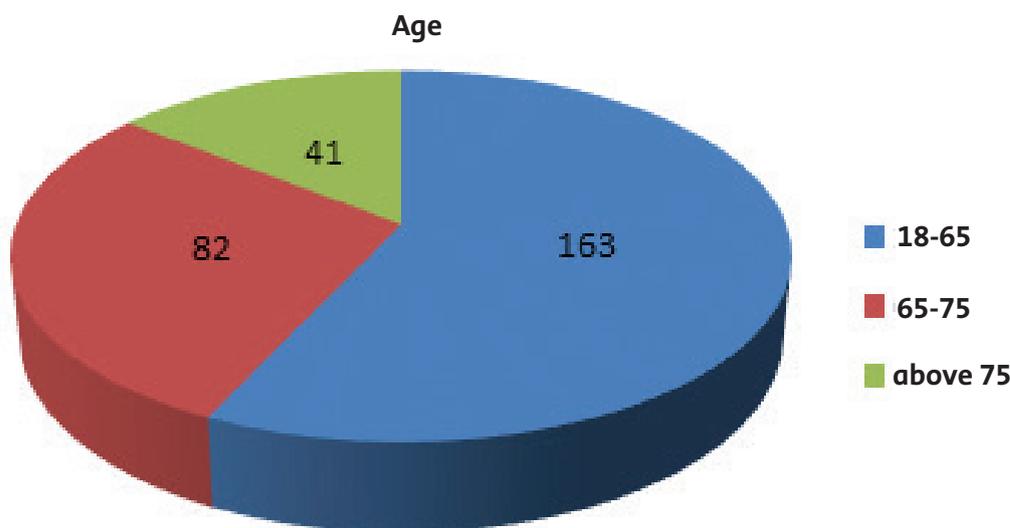
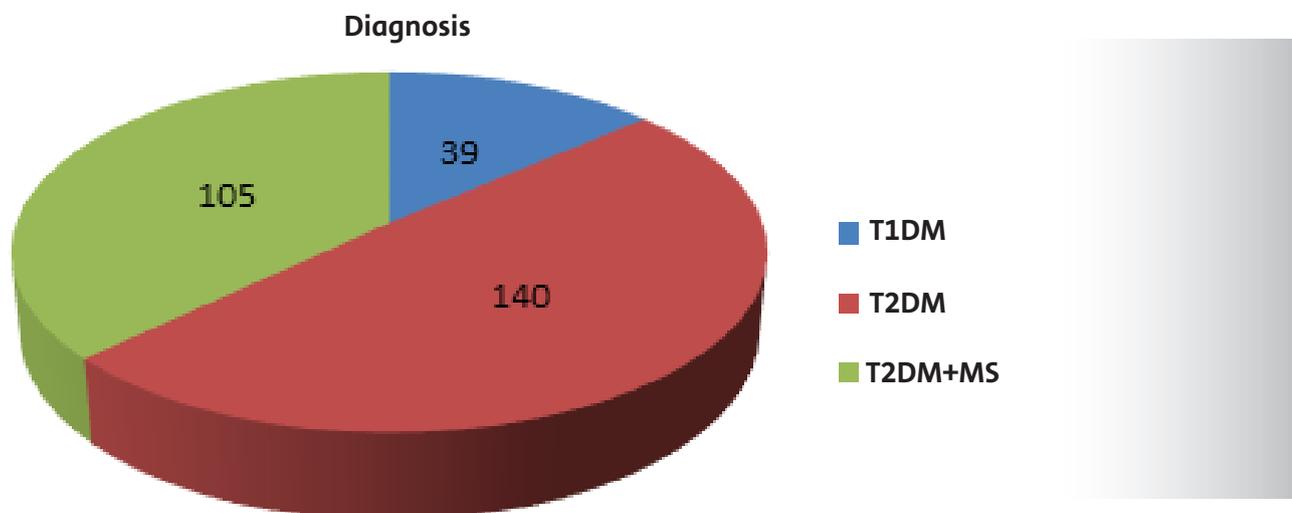


Figure 2. Distribution of patients according to the type of DM.



Two of the patients were found to be using high doses of glucocorticoids, and therefore, they were not included in the subsequent data processing.

The spectrum of comorbidities with a frequency of over 3% in the studied hospitalized diabetic population was analyzed, presented in *Table 1*.

Table 1.

Frequency of comorbidities in a hospitalized population with DM.

Comorbidities	%
Arterial hypertension	81,1%
Ischemic heart disease	42,7%
Arrhythmia and conduction disorders	13,3%
Heart failure	13,3%
Dyslipidemia	12,2%
Cerebrovascular disease	10,8%
Stroke	8,4%
Myocardial infarction	8,4%
Autoimmune thyroid disease	7,7%
Chronic kidney disease	7,7%
Gout	6,6%
Anemic syndrome	6,3%
Stent insertion	6,3%
COPD (Chronic obstructive pulmonary disease)	4,9%
Osteoarthritis	4,5%
Fatty liver disease (hepatic steatosis)	4,5%
Prostatic hyperplasia	3,1%

to the T2DM group within metabolic syndrome - 3,8%. This combination was found in the highest percentage - 9,3% - of those examined aged 18-65. Patients over 75 years of age were most affected by diabetic nephropathy - 39%, followed by the 65-75 age group - 25,6%, and these data, when compared to the younger age category of 18-65, show a statistically significant difference. Regarding the type of disease, microvascular kidney damage prevailed in T2DM within developed metabolic syndrome - 22,1%. Diabetic retinopathy, a major cause of reduced vision and blindness, is found with the highest frequency of 9,8% in patients over 75 years old. In this study, it is also highest in T2DM - 7,9%, and when the population of T2DM with metabolic syndrome (MS) (2,9%) is added, it is observed that nearly 11% of those examined with T2DM have retinopathy, compared to 5,1% of those with T1DM (*Table 3*).

When distributed by sex in the studied hospitalized population, the frequency of diabetic retinopathy is higher in women - 6,6%, compared to 4,5% in men. Diabetic nephropathy, and correspondingly, the simultaneous presence of diabetic retinopathy and nephropathy, is found with a higher frequency in males - 20,9% and 9,7%, respectively, compared to 14,6% and 4,6%, respectively, in females (*Fig. 3*).

Discussion

It is a known fact that patients with established diabetes mellitus (DM), especially those of advanced age, have an increased risk of cardiovascular diseases which is evident from the data in our hospitalized sample. The

Table 2. Comorbidities in the different subgroups according to age and diagnosis.

Diseases	Col %	Age			Diagnosis			Total
		18-65	65-75	above 75	T1DM	T2DM	T2DM + MS	Total
		(A)	(B)	(C)	(A)	(B)	(C)	(A)
Arterial hypertension	Col %	71,8%	93,9%	92,7%	35,9%	90,7%	86,7%	81,1%
			A	A		A	A	
Ischemic heart diseases	Col %	34,4%	52,4%	56,1%	12,8%	52,1%	41,9%	42,7%
			A	A		A	A	
Arrhythmia and conduction disorders	Col %	6,1%	22,0%	24,4%	7,7%	15,0%	13,3%	13,3%
			A	A				
Heart failure	Col %	8,6%	17,1%	24,4%	5,1%	11,4%	19,0%	13,3%
				A				
Dyslipidemia	Col %	9,8%	15,9%	14,6%	2,6%	11,4%	17,1%	12,2%
Cerebrovascular disease	Col %	6,7%	11,0%	26,8%	7,7%	12,1%	10,5%	10,8%
				A				
Stroke	Col %	2,5%	13,4%	22,0%	¹	9,3%	10,5%	8,4%
			A	A				
Myocardial infarction	Col %	6,1%	13,4%	7,3%	¹	10,0%	9,5%	8,4%
Autoimmune thyroid disease	Col %	6,7%	8,5%	9,8%	10,3%	9,3%	4,8%	7,7%
Chronic kidney disease	Col %	4,3%	9,8%	17,1%	2,6%	10,7%	5,7%	7,7%
				A				
Gout	Col %	4,9%	11,0%	4,9%	¹	6,4%	9,5%	6,6%
Anemic syndrome	Col %	2,5%	6,1%	22,0%	5,1%	10,0%	1,9%	6,3%
				A B		C		
Stent insertion	Col %	1,8%	14,6%	7,3%	¹	5,7%	9,5%	6,3%
			A					
COPD	Col %	3,7%	6,1%	7,3%	2,6%	4,3%	6,7%	4,9%
Osteoarthritis	Col %	3,7%	3,7%	9,8%	¹	4,3%	6,7%	4,5%
Fatty liver disease (hepatic steatosis)	Col %	6,7%	1,2%	2,4%	5,1%	4,3%	4,8%	4,5%
Prostatic hyperplasia	Col %	3,1%	1,2%	7,3%	2,6%	3,6%	2,9%	3,1%

thickness and elasticity of vascular walls are simultaneously influenced by various physiological and pathological mechanisms that occur naturally in the course of aging as well as a result of persistent hyperglycemia. Hashemi et al. conducted a cross-sectional study from 2010 to 2022 in Iranian patients over 65 years of age with established type 2 diabetes mellitus (T2DM) and demonstrated a frequency of arterial hypertension reaching 54.4%, with 35.6% of the studied individuals having systolic blood pressure exceeding 140 mmHg (8).

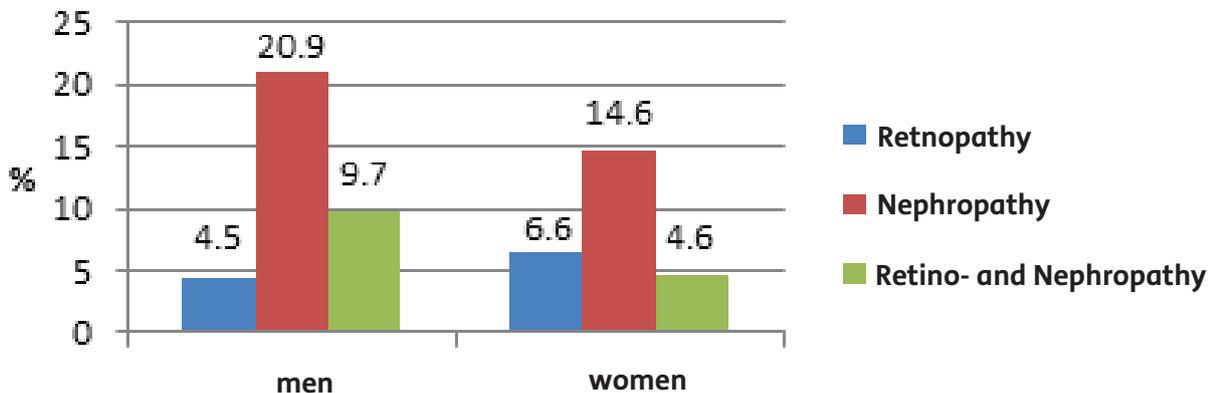
Barzilay et al. examined patients with an average

age of 78, with or without existing albuminuria, and highlighted its presence as an important factor leading to patient hospitalization and simultaneously prolonging hospital stays (9). In our subgroup of patients over 75 years of age suffering from DM, a statistically significant difference in the frequency of chronic kidney disease (CKD) compared to the younger age group was found. Our data confirms how important are the cardio-renal-metabolic connection and the "domino effect" observed daily by numerous medical specialists, especially in the geriatric population. This defines as a

Table 3. Microangiopathy in the different subgroups by age and diagnosis.

Microangiopathy		Age			Diagnosis			Total
		18-65 (A)	65-75 (B)	over 75 (C)	T1DM (A)	T2DM (B)	T2DM + MS (C)	Total (A)
Retinopathy	Col%	3,7%	7,3%	9,8%	5,1%	7,9%	2,9%	5,6%
Nephropathy	Col%	8,0%	25,6% A	39,0% A	5,1%	17,9%	22,1%	17,5%
Retino- and Nephropathy	Col%	9,3%	3,7%	4,9%	15,4% C	7,1%	3,8%	7,0%
None	Col%	79,0% B C	63,4%	46,3%	74,4%	67,1%	71,2%	69,8%
Total	Count	162	82	41	39	140	104	285

Figure 3. Frequency of diabetic retinopathy and nephropathy in both sexes.



primary goal in the therapeutic approach the necessity of choosing, based not only on the glucose-lowering effect of a given antidiabetic medication, but also selecting a medication with pronounced cardio-renal protection.

Michalak *et al.* conducted a retrospective study in patients over 60 years of age, suffering simultaneously from anemia and DM demonstrating a greater number of comorbidities and hospitalizations and performed medical procedures in such a population (10). In a large Australian cohort of 456,265 patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) over 15 years of age, with an analysis of comorbidities, in addition to traditional complications, including heart failure other conditions such as mental disorders and anemias were major causes of hospitalization compared to the general population (11). In our retrospective study, 22% of hospitalized patients with DM over 75 years of age suffer from anemic syndrome, which shows a statistically significant difference compared to other age groups. The most common causes

of anemia found are as follows: 1. Anemias resulting from ineffective erythropoiesis - iron-deficiency anemias due to inadequate daily iron intake or impaired intestinal absorption; 2. Anemias due to insufficient erythropoietin secretion - in chronic kidney disease (CKD); 3. Anemias due to malignant transformation and/or tumor metastases. The existing anemic syndrome leads to hypoxia in various tissues and organs. In turn, impaired renal and circulatory functions can lead to anemia. This vicious cycle is an important factor in the simultaneous presence of diabetes mellitus (DM) and anemic syndrome, leading to deviations in glycosylated hemoglobin levels (false increase or decrease depending on the etiology of the anemic syndrome), which may not induce timely changes in antidiabetic therapy and consequently may lead to chronic decompensation of the disease and/or the manifestation of complications (12,13).

In 2024, Chen C *et al.* published data from a large study in China, encompassing 309,843 medical records

of hospitalized patients over 50 years of age who had at least one non-communicable disease and DM. The authors found the following dependencies concerning the sex and age of the patients: the male sex was most frequently associated with the simultaneous presence of peripheral vascular disease, dyslipidemia, and DM, while arterial hypertension, dyslipidemia, chronic liver disease, and DM dominated in women. Also, in patients with DM under 70 years of age, hypertension, chronic liver disease, and dyslipidemia were most prevalent. In patients aged 70 or older, the most common comorbidities in the presence of DM were chronic kidney disease (CKD), cardiovascular complications, and, in particular, coronary artery disease. As a result of the obtained data, the authors suggest that future primary healthcare policies for DM should be formulated based on age and sex (14). To a large extent, the data in our hospitalized sample are similar.

Colacci et al. conducted a retrospective cohort study encompassing 118 987 individuals with DM, with an average age of 71,3 years, hospitalized in 8 hospitals in the Ontario region, Canada, for the period 2010 to 2020. From their provided results, it is noteworthy that patients with DM have a higher frequency of hypertension (64% vs. 37,9%), coronary artery disease (28,7% vs. 15,3%), heart failure (24,5% vs. 12,1%), and renal failure (33,8% vs. 17,3%) compared to patients without DM. The research team emphasizes the importance of analyzing such a large cohort of hospitalized patients with diagnosed DM in order to develop good future in-hospital practices and positive treatment outcomes (15).

The number and severity of comorbidities increase with age, which identifies them as important determinants that influence prognosis. Argano et al. analyzed retrospective data collected from the RePoSi registry in Italy, taking into account socio-demographic, clinical characteristics, and laboratory findings in 4,708 hospitalized patients, 1,378 (29,3%) with a diagnosis of diabetes mellitus (DM). Patients with DM had more previous hospitalizations, clinically significant impairment, and a greater need for a urinary catheter compared to patients without DM. Thirty-five comorbidities were more common in patients with DM, with the top five being hypertension (57,1%), ischemic heart disease (31,4%), chronic renal failure (28,8%), atrial fibrillation (25,6%), and chronic obstructive pulmonary disease (22,7%).

The research team highlights the significance of the data and the possibility of using it for a better personalized approach in elderly patients with DM (16). Considering the similarity of the data from this extensive registry to ours, the importance of placing emphasis not only on managing DM, but also on optimizing the approach to the individual patient based on comorbidities and the resulting polypharmacy can again be emphasized.

According to the latest recommendations provided by the ADA and EASD for managing hyperglycemia in patients with DM, the foundation of the therapeutic

approach is a person-centered decision-making cycle aimed at improving glycemic control. Part of this cycle is the assessment of key characteristics such as comorbidities and clinical aspects like age, weight, and glycated hemoglobin (HbA_{1c}) levels (17). Special attention is given to treatment in advanced and geriatric age, as well as in hospitalized patients. In Bulgaria, there are no established comprehensive modern studies aimed at evaluating and adapting diagnostic and therapeutic algorithms for socially significant endocrine diseases in advanced and geriatric age in general, and particularly for DM. The influence of age on the course of DM and comorbidities and their characteristics in hospitalized geriatric patients has not been specifically studied. We believe that our conducted study and the obtained pioneering baseline data would provide a deeper insight for medical specialists into the specific characteristics of the Bulgarian population of hospitalized patients with diagnosed DM.

As a limitation of the study its retrospective nature with the analysis of medical documentation stands which in some respects could conceal inaccuracies and incompleteness. Also, the logically higher percentage of comorbidities in hospitalized patients compared to those followed up as outpatients and the inability to relate the obtained data to the general population of people with DM must be taken into account. We would emphasize the need to recruit a larger representative sample of hospitalized geriatric patients with DM for our country.

Conclusion

Chronic hyperglycemia in DM leads to a number of changes in cell function and accelerated apoptosis. Glucose-dependent cellular damage is the basis of late diabetic complications. In people with DM over 65 years of age, micro- and macrovascular complications are often accompanied by a number of geriatric syndromes - dementia, depression, falls accompanied by fractures and urinary incontinence, as well as a number of other diseases. Medical specialists are faced with a complex choice considering the therapeutic behavior in this group of patients, given the often atypical clinical symptoms, polymorbidity and polypharmacy. The extremely reduced ability of the body to adapt and the progressive nature of involution and atrophy often associated with significantly more severe and complex endocrine pathology create a significant health, medical and economic problem. The provided data on the spectrum of the most common comorbidities in DM with a focus on older age groups highlight the importance of a complex multidisciplinary approach in daily clinical practice.

1. **International Diabetes Federation.** IDF Diabetes Atlas, 10th edn. *Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2021*
2. **World Health Organization.** The top 10 causes of death, 2024; <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
3. **World Population Ageing 2019** - Report-Department of Economic and Social Affairs-United Nations
4. **Zakir M, Ahuja N, Surksha MA, Sachdev R, Kalariya Y, Nasir M, et al.** Cardiovascular Complications of Diabetes: From Microvascular to Macrovascular Pathways. *Cureus* 2023; 15(9): e45835.
5. **Jyotsna F, Mahfooz K, Sohail H, Kumar S, Adeeb M, Anand D, et al.** Deciphering the dilemma: anticoagulation for heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). *Cureus* 2023; 15(8): e43279.
6. **Owens PL, Liang L, Barrett ML, Fingar KR.** Comorbidities Associated With Adult Inpatient Stays, 2019. 2022 Dec 15. In: Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs [Internet]. *Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2006 Feb.*
7. **Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity.** Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120(16): 1640-1645.
8. **Hashemi R, Rabizadeh S, Yadegar A, Mohammadi F, Rajab A, Karimpour Reyhan S, et al.** High prevalence of comorbidities in older adult patients with type 2 diabetes: a cross-sectional survey. *BMC Geriatr* 2024; 24(1): 873.
9. **Barzilay JI, Buzkova P, Shlipak MG, Bansal N, Garimella P, Mukamal KJ.** Hospitalization Rates in Older Adults With Albuminuria: The Cardiovascular Health Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2020; 75(12): 2426-2433.
10. **Michalak SS, Wolny-Rokicka E, Nowakowska E, Michalak M, Gil L.** Clinical Implications of the Coexistence of Anemia and Diabetes Mellitus in the Elderly Population. *J Diabetes Res* 2021; 2021:8745968.
11. **Tomic D, Salim A, Morton JI, Magliano DJ, Shaw JE.** Reasons for hospitalisation in Australians with type 2 diabetes compared to the general population, 2010-2017. *Diabetes Res Clin Pract* 2022; 194: 110143.
12. **Camargo JL, Gross JL.** Conditions associated with very low values of glycohaemoglobin measured by an HPLC method. *J Clin Pathol* 2004; 57(4): 346-349.
13. **Mehdi U, Toto RD.** Anemia, diabetes, and chronic kidney disease. *Diabetes Care* 2009; 32(7): 1320-1326.
14. **Chen C, Zheng X, Liao S, Chen S, Liang M, Tang K, et al.** The diabetes mellitus multimorbidity network in hospitalized patients over 50 years of age in China: data mining of medical records. *BMC Public Health* 2024; 24(1): 1433.
15. **Colacci M, Raissi A, Biering-Sorensen T, Gyenes M, Hodzic-Santor B, Manzoor S, et al.** Demographics, medication use, and admission characteristics of patients hospitalized with diabetes in Ontario, Canada: A retrospective cohort study. *PLoS One* 2024; 19(8): e0307581.
16. **Argano C, Natoli G, Mularo S, Nobili A, Monaco ML, Mannucci PM, et al.** Impact of Diabetes Mellitus and Its Comorbidities on Elderly Patients Hospitalized in Internal Medicine Wards: Data from the RePoSi Registry. *Healthcare (Basel)*. 2022; 10(1): 86.
17. **Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al.** Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2022; 45(11): 2753-2786.

Address for correspondence:

Д-р Елена Бечева,

Клиника по Ендокринология и
болести на обмяната,
УМБАЛ „Св. Георги“,
Медицински Университет, Пловдив,

Бул. „В.Априлов“, 15А,
Пловдив 4000, България
e-mail: eli901@abv.bg

Допринася ли FSH за сърдечно-съдов риск при метаболитно здрави жени със затлъстяване

Колева-Тютюнджиева, Даниела Ив.¹, Георгиев, Александър А.², Денева, Таня Ив.³, Орбецова, Мария М.¹

¹Клиника/Катедра по ендокринология и болести на обмяната,

²Катедра по образна диагностика,

³Централна клинична лаборатория,

УМБАЛ „Св. Георги“, МФ, Медицински университет, Пловдив

Адрес за кореспонденция:

Д-р Даниела Ив. Колева-Тютюнджиева, гм

Клиника по ендокринология и болести на обмяната,

УМБАЛ „Св. Георги“ ЕАД,

Пловдив - 4000, бул. Васил Априлов 15А

e-mail: daniela.koleva@mu-plovdiv.bg

Постъпване: 04.04. 2025

Приемане: 10. 04. 2025

Резюме

Увод и цели

Все повече доказателства се натрупват в полза на положителната корелация между наличието на метаболитно здраво затлъстяване (МНО) и процеса на атеросклероза. Повишаването в нивата на разтворимата васкуларноклетъчна адхезионна молекула-1 (sVCAM-1) се счита за биомаркер на ендотелна дисфункция. Напоследък се смята, че промените в нивата на фоликулостимулиращия хормон (FSH) играят роля в патогенезата на сърдечно-съдовите заболявания (ССЗ).

Целта на нашето проучване е да се изследват нивата на FSH и sVCAM-1 заедно с редица хормонални и кардиометаболитни показатели при жени с метаболитен синдром (MS) и с МНО, за да се оцени тяхната взаимовръзка и потенциалната роля на FSH за риска от ССЗ.

Методи

В проучването са включени 52 жени с MS и 52 съответстващи по възраст и ИТМ жени с МНО. Извършени са следните клинично-лабораторни измервания и тестове: телесно тегло, ръст, обиколка на талия и ханш; кръвна захар на гладно (КЗО') и имунореактивен инсулин на гладно (ИРИО'); общ холестерол (ОХ), HDL-холестерол, триглицериди (ТГЛ); лутеинизиращ (LH) и FSH, естрадиол (E2); sVCAM-1; систолно и диастолно артериално налягане. Изчислени са ИТМ, съотношение талия-ханш (Т/Х), хомеостазен модел на инсулинова резистентност (НОМА-IR) и съотношение LH/FSH.

Резултати

Наблюдават се значително по-високи стойности на КЗ О', ИРИ О', НОМА-IR и ТГЛ и по-ниски такива на HDL-холестерол при жените с MS в сравнение с тези при жените с МНО. Освен това се установяват сигнификантно по-високи нива на sVCAM-1 и FSH в групата на МНО в сравнение с тази с MS. Регистрира се положителна корелация на FSH със sVCAM-1 само в групата с МНО. Извършеният линеен регресионен анализ показва, че FSH може да определи 25% от вариациите в sVCAM-1 при жените с МНО.

Заклучение

Нашите данни с оценка на нивата на sVCAM-1 предполагат явно съществуващ сърдечно-съдов риск при метаболитно здрави жени със затлъстяване. По-високият FSH при носителките на МНО и сигнификантната му положителна корелация със sVCAM-1 са в насока вероятен принос на хормона за риска от развитие на ССЗ при затлъстяване – твърдение, изискващо допълнително научно обследване.

Ключови думи: метаболитен синдром, метаболитно здраво затлъстяване, жени със затлъстяване, sVCAM-1, ФСХ, сърдечно-съдов риск

Въведение

Метаболитният синдром (MS) представлява съвкупност от метаболитни нарушения, свързани с повишен риск от развитие на захарен диабет тип 2 (ЗД 2) и сърдечно-съдови заболявания (ССЗ). Абдоминалното затлъстяване, отклоненията в глюкозния толеранс (предиабет или ЗД 2), атерогенната дислипидемия и артериалната хипертония се считат за основни компоненти на MS (1). Инсулиновата резистентност (ИР), водещ клиничен белег на MS, се характеризира със стимулирано производство на медиатори на възпалението и оксидативния стрес, т. нар. адипоцитокени и реактивни кислородни видове (ROS). Установено е, че този процес е обвързан с повишен риск от възникване на атеросклеротични сърдечно-съдови събития. Това е основание пациентите с MS да бъдат активно мотивирани за промяна в начина си на живот и/или да иницират фармакологична терапия, за да постигнат редукция на теглото и съответно - намаляване на съществуващия сърдечно-съдов риск (2, 3).

Терминът „метаболитно здраво затлъстяване“ (МНО) придобива популярност поради редица клинични находки, насочващи към подгрупа от обезни лица, при които не се наблюдават типичните кардиометаболитни отклонения. Известно е, че при лицата с МНО се открива по-малко количество висцерална мастна тъкан с неизявен възпалителен профил, показващ понижени нива на циркулиращи проинфламаторни цитокини в сравнение с тези при метаболитно нездравите лица със затлъстяване (MUO) (4, 5). Тъй като МНО се свързва с по-ниска честота на ЗД 2 и ССЗ, то се възприема за „доброкачествено“ състояние (6, 7). Противоположно на описаното – редица големи епидемиологични проучва

ния и мета-анализи разкриват, че при хората с МНО се регистрира по-висок риск от развитие на атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване (АССЗ), мозъчно-съдова болест, сърдечна недостатъчност (8), сърдечно-съдови инциденти (9), ЗД 2 (10) и смъртност по всякакви причини (11) в сравнение с метаболитно здравите слаби индивиди.

Потвърдено е, че атеросклеротичният процес е водещ рисков фактор за изява на ССЗ. Атеросклерозата е сравнително често срещано състояние на хронично нискостепенно възпаление, което се характеризира с натрупване на липиди в кръвоносните съдове с краен резултат - развитие на атеросклеротична плака. Смята се, че ендотелната дисфункция представлява начален етап на атеросклерозата (12). Описани са множество провокиращи фактори, които стимулират производството на адхезионни молекули от съдовите ендотелни клетки по време на атерогенезата (13). В този контекст е доказано, че повърхността на ендотелните клетки в местата, предразположени към лезии, показва повишена експресия на VCAM-1 и вътреклетъчна адхезионна молекула-1 (ICAM-1) (14). Научните данни представят специфичната роля на протеина VCAM-1 в адхеренцията и трансмиграцията на левкоцитите към интерстициума по време на възпалението. При хората експресията на VCAM-1 и произвежданите sVCAM-1 молекули по време на т. нар. процес на „shedding“ (изхвърляне) от металопротеиназите са предложени за биомаркери на атеросклерозата. Освен това, те са описани като предиктори на повишена заболеваемост и смъртност при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност, показатели на ендотелна увреда при индивиди с коронарна болест на сърцето и аритмии (15-17).

Напоследък се счита, че промените в нивата на фоликулостимулиращия хормон (FSH) допринасят значително за патогенезата на ССЗ. Предполага се, че FSH медуира процеса на атеросклероза чрез активиране на пътя PI3K/Akt/NF-κB, който от своя страна увеличава продукцията на протеина VCAM-1 (18, 19). Дълго време се е смятало, че сертолиевите и гранулозните клетки са единствените, които съдържат рецептори за FSH (FSHR) (20). Впоследствие, човешките съдови ендотелни клетки се описват като допълнителни структури, които могат да проявят експресия на FSHR (21). Следователно, съдовите ефекти на FSHR без съмнение изискват по-задълбочено научно обследване.

Целта на нашето проучване е да се изследват нивата FSH и sVCAM-1 (като биомаркер за ендотелна дисфункция) заедно с тези на редица хормонални и кардиометаболитни показатели при жени с метаболитен синдром (MS) и с МНО, за да се оцени тяхната взаимовръзка и потенциалната роля на FSH за риска от изява на ССЗ.

Материали и методи

Настоящото сравнително проучване е проведено в Клиника/Катедра по ендокринология и болести на обмяната към УМБАЛ "Св. Георги", МУ-Пловдив, България. Обхванати са 52 пациентки с доказан MS и 52 съответстващи по възраст и ИТМ жени с МНО. Всяка пациентка, участваща в проучването, е дала своето писмено информирано съгласие, изработено в съответствие с Декларацията на Хелзинки от 1975 г. и съответно одобрено от Комисията по научна етика към Медицински университет-Пловдив.

Диагнозата MS е потвърдена с помощта на критериите на Международната диабетна федерация (IDF), съгласувни с тези на Американската сърдечна асоциация и Националния институт за сърце, бял гроб и кръв (AHA/NHLBI) през 2009 г. (1), включващи централно затлъстяване като задължителен компонент (обиколка на талия ≥ 80 см за жени от Кавказката раса) в комбинация с две от следните отклонения: повишени триглицериди (ТГЛ) $>1,7$ mmol/L; нисък HDL-холестерол $<1,29$ mmol/L за жени или налично специфично лечение; високи стойности на артериално налягане $\geq 130/85$ mmHg или лечение на вече диагностицирана хипертония; повишена плазмена глюкоза на гладно $\geq 5,6$ mmol/L или установен ЗД 2/нарушен глюкозен толеранс. Жените с МНО са определяни като лица с ИТМ в границите от 30,0 до 39,9 kg/m², при които липсват гореописаните компоненти на MS (22).

При всички участнички в проучването са оценени следните клинични и лабораторни параметри: телесно тегло, ръст, обиколка на талия и ханш; кръвна захар на гладно (КЗ0') и имунореактивен инсулин на гладно (ИРИО'); общ холестерол (ОХ), HDL-холестерол и триглицериди (ТГЛ); лутеинизиращ хормон (LH), фоликулостимулиращ хормон (FSH), естрадиол (E2); sVCAM-1; систолно (САН) и диастолно артериално налягане (ДАН). Изчислени са индекс на телесната маса (ИТМ) = $(\text{тегло}(\text{kg})/\text{ръст}(\text{m})^2)$, съотношение талия-ханш (Т/Х), хомеостазен модел на инсулиновата резистентност (НОМА-IR) = $(\text{КЗ0}'(\text{mmol/l}) \times \text{ИРИО}'(\text{mIU/ml})/22,5)$ и съотношение LH/FSH. Извършен е подробен набор от хормонални изследвания (андрогени, пролактин, TSH, свободен T4, серумен кортизол в 8 ч. и 22 ч.) с диагностична цел, както и да се изключи друга ендокринна патология: синдром на Кушинг, вродена надбъбречнокорова хиперплазия, пролактином, хипо-/хипертиреоидизъм, хипопитуитаризъм, хипогонадизъм и др.

Обиколката на талията е определяна по стандартен метод – след издишване се измерва площта между долните ръбове на ребрата и хълбочните гребени. Измерването на обиколката на ханша е извършвана на нивото на големите трохантери. Оценката на артериалното налягане е при стандартни условия – в седнало положение след почивка в продължение на поне 5 минути с удобна опора за гърба, без тютюнопушене поне 15 минути преди измерването и без прием на кофеин-съдържащи напитки поне 1 час преди определянето на стойностите. Маншетът на апарата е поставян 2 см над кубиталната ямка с изпомпване до 20 mmHg над САН и бавно изпускане със скорост 3 mmHg/sec. САН е отчитано при поява на първия тон, а ДАН- при изчезването му.

Кръвните проби са взимани след 12-часово нощно гладуване след подписано информирано съгласие. Венозна кръв за определяне на КЗ0', ИРИО', липидни параметри и sVCAM-1 са насочвани към Централната клинична лаборатория на УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив. Нивата на серумената глюкоза са оценявани по стандартен метод GOD-POD. Инсулинът е измерван с помощта на търговски кит за количествено определяне на имунореактивен инсулин на базата на микропартикуларен имуноензимен анализ (MEIA) на система AxSYM (ABBOTT, САЩ) със следните характеристики: чувствителност $\leq 0,8$ mIU/ml; вариация между пробите, QV% $< 2,9$; вариация в рамките на пробата QV% $< 5,3$. Общият холестерол е определян чрез ChOD, PAP, триглицеридите – чрез GPO, PAP, а ХДЛх – чрез утаяване на

MgSO₄-гекстран SO₄, Schneiders Analyzers; мест от Нидерландия; Delta Kone Autoanalyser, Франция. Серумните нива на ЛХ са измервани чрез хемилуминисцентен имуноанализ (CLIA) с помощта на комплект на Beckman Coulter, Inc, Ирландия. Основният принцип на метода е имунохимичен анализ по тип „сангвич“ със следните специфични характеристики: линейност (възстановяване при разреждане): 96,9 – 102,8 %; граница на откриваемост (чувствителност) – 0,2 IU/L; невъзпроизводимост в серия (вариация в рамките на анализа) – CV от 3,6 до 3,8 %; невъзпроизводимост във времето (вариация между анализите) – CV от 4,3 до 6,4 %; специфичност: не е открита кръстосана реакция с билирубин (10 ng/dl), с ТГЛ – 1800 mg/dl, с хемоглобин – 500 mg/dl, с hCG (човешки хорионгонадотропен хормон) – 500 000 mIU/ml, с TSH – 2000 mIU/ml; с FSH – 2000 mIU/ml. Референтният диапазон на LH, отговарящ на фоликуларната фаза на менструалния цикъл, е както следва: 2,12 – 10,89 IU/L. Серумните нива на FSH са измерени чрез хемилуминисцентен имуноанализ (CLIA) с използване на комплект на Beckman Coulter, Inc, Ирландия. Принцип на метода – имунохимичен анализ тип „сангвич“ със специфични характеристики: възстановяване при разреждане: 96,6 – 104,3 %; чувствителност – 0,2 mIU/mL; вариация в рамките на анализа – CV от 3,1 до 4,3 %; вариация между анализите – CV от 4,3 до 5,6 %; специфичност: не е установена кръстосана реакция с билирубин (10 ng/dl), с ТГЛ – 20,39 mmol/l, с хемоглобин – 10 g/l, с hCG – 500 000 mIU/ml, с TSH – 2000 mIU/ml. Референтният диапазон, валиден за фоликуларната фаза на менструалния цикъл, е 3,85 – 8,78 mIU/ml. Серумните концентрации на sVCAM-1 са анализирани чрез ELISA анализ (Bender MedSystems, Германия). Тествани са основните характеристики на аналитичната надеждност: неточност в рамките на анализа – CV<8,0 %, неточност между анализите – CV<10,0 %; точност – d%<5,0 % и възстановяване – 92,0-106,0 %.

Статистическият анализ е извършен с помощта на SPSS, версия 21.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL). Резултатите са представени като средна стойност±SD. Използвани са двустранен t-тест на Student и U-тест на Mann Whitney. Статистическа значимост е взета при ниво на p<0,05. Разпределението на резултатите за LH и LH/FSH според Колмогоров-Смирнов се намира неправилно, като става нормално след трансформиране на данните с помощта на функцията Log₁₀. Корелационният анализ на Pearson е проведен за обследване на вероятни взаимовръзки между оценяваните параметри. В допълнение е извършен линеен регресионен анализ за прогнозиране

на влиянието на FSH върху нивата на sVCAM-1 в групата на жените с МНО.

Резултати

Гинекологичната анамнеза не разкрива нарушения в менструалния цикъл по типа олиго-/аме-норея при нито една от изследваните участнички. Не се установява значима разлика, касаеща възраст, антропометрични показатели, стойности на САН и ДАН между двете изследвани групи жени (Табл. 1, Табл. 2). Значително по-ниски стойности на HDL-холестерол и по-високи такива на К30', ИРИ0', ТГЛ и НОМА-IR се намират при жените с MS в сравнение с жените с МНО (Табл. 2, Фиг. 1). Сигнификантно по-високи нива на sVCAM-1 и на FSH се регистрират в групата на МНО (Табл. 2, Табл. 3). Допълнително се открива, че FSH корелира положително със sVCAM-1 само в кохортата с МНО (r=0,385, p<0,05). Линеиният регресионен анализ показва, че FSH представлява силен предиктор за нивата на sVCAM-1 – той може да определи 25% от вариациите в sVCAM-1 (R=0,469, R²=0,250, F=7,917). Не се отчита значителна разлика по отношение на стойностите на LOG₁₀LH, LOG₁₀ LH/FSH и E2 между двете групи жени (Табл. 3).

Обсъждане

Нашите данни относно нивата на sVCAM-1 при жени със затлъстяване и доказан MS и при съответстващи по възраст и ИТМ жени с МНО изглеждат различни в сравнение с тези, представени от повечето проучвания в тази област. Широко разпространено е мнението, че хората с МНО се характеризират с липса на неблагоприятни метаболитни и сърдечно-съдови състояния като инсулинова резистентност, дислипидемия, хипертония и възпалителен профил (23). Изводите от мета-анализ предполагат, че индивидите с МНО не са изложени на повишен риск от развитие на ССЗ в сравнение с метаболитно здрави индивиди с нормално тегло (MHNW) (24). Въпреки това, някои научни статии показват, че в сравнение с MHNW, тези с МНО са изложени на по-висок риск от сърдечна недостатъчност, мозъчно-съдова болест и коронарна болест на сърцето, като се създава впечатление, че МНО не е съвсем доброкачествено състояние (8).

Изглежда, че освен ефектите на тютюнопушенето, повишения LDL-холестерол, практикуването на фитнес-занимания и физическа активност, съществуват и фактори, касаещи затлъстяването, натрупването на мазнини или промените в разпределението на мастната

маса, които допринасят за по-висок кардио-метаболически риск, дори при индивиди с МНО (4, 6). Проучване на Kargelis и сътр. разкрива, че жените с МНО имат по-добър проинфламаторен статус в сравнение с тези, диагностицирани с инсулинова резистентност (25). Въпреки това е добре известно, че индивидите с МНО са по-склонни към развитие на метаболически синдром. Съществува 10-годишно проучване, което показва, че почти половината от лицата с МНО са склонни да проявят едно или повече метаболически отклонения във времето (26). Голям процент от наличните изследвания споделят, че лицата с МНО се нуждаят от интензивно клинично и лабораторно мониториране, тъй като те представляват междинен фенотип – между МННВ и метаболично нездраво затлъстяване (MUO) (7).

Все още съществува дебат относно въпроса дали при лицата с МНО, сравнени с МННВ, действително липсват неблагоприятните ССЗ събития. Данните са твърде разнопосочни. Счита се, че в сравнение с лицата с MUO, тези с МНО са по-малко склонни да развият ССЗ (6). В обзорна статия носителите на МНО са представени като такива, имащи подобен на метаболично здравите лица без затлъстяване сърдечно-съдов риск. В други проучвания, обаче, лицата с МНО са описани с по-висок кардиоваскуларен риск в сравнение с метаболично здравите не-обезни лица (27). В допълнение, съществува съмнение по въпроса дали затлъстяването под каквато и да е форма би могло изобщо да се счита за здравословно такова и дали МНО фенотипът представлява само фаза, която в крайна сметка води до развитието на MUO.

Неочаквано – нашите резултати показват по-високи нива на sVCAM-1 (добре известен маркер за ендотелна дисфункция) при жените с МНО в сравнение със съответстващите им по възраст и ИТМ жени с MS. Това откритие е в съответствие с установените по-високи нива на FSH при МНО жени и положителната им корелация с sVCAM-1, намерена само в тази група.

FSH представлява гликопротеин, синтезиран и секретирани от предния дял на хипофизната жлеза, който играе ключова роля в развитието и регулацията на репродуктивните процеси, свързвайки се със своя специфичен рецептор (FSHR). Потвърдено е, че генът за този рецептор е силно експресиран в гранулозните и Сертолиевите клетки. Въпреки това, съвсем скорошни проучвания разкриват наличието на FSHR и в екстраганални тъкани, например – мастна тъкан, кости, ендометриум, плацентата, ендотелиум, моноцити и злокачествени тъкани, което предполага, че активността на FSH вероятно

не се ограничава само до регулиране на фертилитета (28). Ефектът на FSH върху ендотелната структура е недостатъчно проучен, като данните от изследванията, касаещи главно неговото ангиогенно действие, показват противоречиви резултати. Проучване, проведено от Mupig и сътр., потвърждава съществуването на пряка зависимост между повишените нива на FSH и увеличени брой аортни плаки (29). FSH се свързва със състояния, които допринасят за развитие на атеросклерозата, както и такива, характеризирани се с повишена костна резорбция и натрупване на холестерол и мазнини (30). Знае се, че всички тези промени повишават риска от задебеляване на каротидния интима-медия слой с краен резултат – акцелериран атеросклеротичен процес с увеличаване на количествата свободен калций, мазнини и LDL-холестерол в коронарните артерии (31). Освен това е доказано, че FSH иницира няколко ключови процеса в развитието на атеросклерозата, включващи адхезия на имунни клетки и ангиогенеза. Скорошни проучвания сред популация от мъже предполагат, че FSH може да доведе до обостряне на сърдечно-съдовите заболявания при наличие на тестостеронов дефицит – доказателство за това, че ефектът на FSH би могъл да се свърже с медиране на ССЗ (32).

X. Li и сътр. провеждат проспективно проучване, включващо 48 здрави пременопаузални жени и 15 такива в постменопауза (18). Целта е да се оцени потенциалната роля на FSH в процеса на развитие на атеросклероза. Изследването се извършва с помощта на миши модели с липса на АроЕ, използвани като типичен пример на съществуваща атеросклероза, и човешки пълни васкуларни ендотелни клетки (HUVES), култивирани като клетъчен модел. Оценявани са серумните нива на VCAM-1 и на редица хормонални молекули. Резултатите демонстрират, че инжектирането на FSH повишава концентрацията на VCAM-1 както в серума, така и в зоната на атеросклеротичните лезии при АроЕ-мишки. Допълнителни открития са по-високите нива на FSH и VCAM-1 в кръвните проби на постменопаузалните жени, както и положителната корелация между двата изследвани показателя (18). Според авторите FSHR могат да се намират в мембраните на кабеоли на HUVES, като FSH е способен да увеличи експресията на VCAM-1 чрез задействане на PI3K/Akt/mTOR/NF- κ B/FSHR/cAMP/PKA пътища. Възможно е това откритие да обясни специфичното значение на FSH в атеросклеротичния процес при жени след менопауза. Изследователите подчертават, че данните от проучването представляват първото експериментално доказателство за FSH като такъв,

засягащ васкуларните ендотелни клетки в насока модифициране на функцията им и медиране на атерогенезата. Следователно, прекъсването на сигналните каскади, наблюдавани след свързване на FSH с неговия рецептор, изглежда една алтернатива за превенция на ССЗ при жени в постменопауза (18).

Нашите данни относно положителната връзка между серумните нива на FSH и VCAM-1 са в съответствие с резултатите, докладвани в гореспоменатото изследване на X. Li, както и в друго клинично проучване сред пациенти, подложени на процедура за *in vitro* оплождане (IVF) (33). Венозният тромбоемболизъм, при който VCAM-1 играе важна роля, е доказано усложнение, свързано с IVF. Освен това, повишени серумни нива на VCAM-1 и увеличен вискозитет на кръвта се намират и описват по време на овулаторната фаза (с FSH пик) при здрави жени (34, 35). В обобщение, всички тези наблюдения предполагат, че високите нива на FSH могат да променят хемореологията чрез регулиране на VCAM-1 и по този начин да окажат влияние върху появата на някои физиологични и патофизиологични феномени.

Росса и сътр. предприемат изследване, имащо за цел да оцени ефектите на FSH върху човешки ендотелни клетки от вена на пъпната връв (HUVEC) като клетъчен модел (36). Изследователите използват тест за заздравяване на рани и образуване на тръбички, за да измерят клетъчната миграция и дължината на тръбичките при клетките, третирани с 5, 25 и 50 mIU/ml рекомбинантен човешки FSH (rhFSH) за 24 часа. В допълнение е извършен тест за стрес при срязване, за да се определи производството на азотен оксид (NO) след 24-часово третиране със същите дози rhFSH. Оценени са и процесите на фосфорилиране на eNOS (ендотелна азотен оксид синтаза) и на продукцията на инозитол трифосфат (IP3); нивата на Ca²⁺ и локализацията на VE-кадхерин. Резултатите показват по-високи нива на Ca²⁺ след стимулация с 25 и 50 mIU/ml fhFSH в сравнение с контролите. Установено е, че фосфорилирането на eNOS и IP3 са повишени след стимулация с 50 mIU/ml rhFSH, което предполага, че FSH упражнява своето биологично действие чрез пътя на фосфолипаза C (PLC)/Ca²⁺протеин киназа C (PKC). Известно е, че NO има протективна роля при развитие на ССЗ. Въпреки това, свръхпроизводството на NO може да доведе до увреждащ ефект върху клетъчните мембрани. Друго интересно откритие след стимулация с 50 mIU/ml fhFSH е абнормната локализация на VE-кадхерин – адхезионна молекула, участваща в контролирането на съдовата пропускливост. Несъмнено, изследването доказва съществуването на предполагаема молекулна

сигнализация, предизвикана от FSH на ниво ендотелни клетки. Необходими са, обаче, по-нататъшни експерименти *in vivo*, за да се изясни дали промяната в нивата на FSH, подобно на тези при менопауза или хипогонадотропен хипогонадизъм, може да има влияние върху ендотелната функция (36).

Нашите неочаквани данни могат да се обяснят с факта, че нивата на разтворимите клетъчни адхезионни молекули (КАМ) обикновено варират значително по време на отговора срещу даден възпалителен стимул. В допълнение, нивата на ензимите, стимулиращи процеса на тяхното отделяне (така наречените шегази), също могат да претърпят отклонения, целящи да създадат адекватен отговор по време на авансирането на патологичния процес. Взаимодействието на КАМ с техните съответни ензими при променящи се условия на клетъчните повърхности е модел на сложно взаимодействие между тези биологичноактивни молекули. Понастоящем не са провеждани проучвания, които цялостно да оценяват синергичното действие на КАМ и техните ензими.

Следователно, съществува необходимост от по-загълбочени проучвания, показващи точната патофизиологична роля на КАМ при пациенти с МНО. Бъдещите научни проекти трябва да се съсредоточат върху оценката не само на разтворимите форми на КАМ, но и на концентрацията на повърхностно експресирани молекули, както и на тези, свързани с левкоцитите. Придружаващи остри и/или хронични заболявания, статус на тютюнопушене и предишна и/или текуща терапия са други фактори, които биха могли да повлияят нивата на редица специфични провъзпалителни и атерогенни маркери, както и да обяснят голяма степен разнопосочните данни в научната литература.

Нашето проучване е пионерно по отношение на оценката на FSH и връзката му със sVCAM-1 като установен маркер за ендотелна дисфункция при обезни жени с доказан метаболитен синдром и такива със затлъстяване, но с липса на метаболитни нарушения. В настоящата литература няма подобни проучвания, за да се извърши сравнение с получените от нас данни. Можем да подкрепим хипотезата, че FSH вероятно допринася за развитието на атеросклеротичния процес, респективно за сърдечно-съдовия риск при жени със затлъстяване, независимо от липсващите данни за инсулинова резистентност, възлехигратни и липидни отклонения. На този етап от изследването не можем да обясним защо нивата на sVCAM-1 са по-високи при метаболитно здравото в сравнение с метаболитно нездравото затлъстява не и защо не

корелират с FSH при последното, тъй като проучването има редица ограничения. Първото е – липсата на сравнителен анализ, касаещ хормоналните и кардиометаболични параметри от нашите 2 групи с тези от контролна група съответстващи по възраст жени без затлъстяване. Това се предвижда в допълнителни статистически анализи на наши данни от групи комплексни проучвания. Ограничение е и относително малкият брой участници. Необходимо е също така да се обогати спектъра от оценявани параметри на сърдечно-съдовия риск. Представените научни данни са първоначални и дават насока за по-нататъшни изследвания, за да се потвърди точността и достоверността на намерените резултати и съответните твърдения.

Заклучение

Нашите данни с оценка на нивата на sVCAM-1 предполагат явно съществуващ сърдечно-съдов риск при метаболично здрави жени със затлъстяване. По-високият FSH при носителките на МНО и сигнификантната му положителна корелация със sVCAM-1 са в насока вероятен принос на хормона за риска от развитие на ССЗ при затлъстяване – твърдение, изискващо допълнително научно обследване.

Таблица 1.

Възраст и антропометрични показатели при двете изследвани групи жени.

Показатели	Групи изследвани жени		
	MS (n=52)	МНО (n=52)	p-value
Възраст (години)	37.8±8.4	35.3±9.1	NS
Височина (m)	1.65±0.06	1.66±0.06	NS
Тегло (kg)	99.19±18.73	95.87±16.48	NS
ИТМ (kg/m²)	34.64±4.81	35.09±3.23	NS
Обиколка на талия (cm)	106.04±12.52	100.55±8.56	NS
Обиколка на ханш (cm)	119.26±13.02	116.05±10.58	NS
T/X	0.89±0.06	0.87±0.06	NS

NS – липса на статистически значима разлика, p>0.05

Таблица 2. Метаболични показатели и серумни нива на sVCAM-1 при двете изследвани групи жени.

Показатели	Групи изследвани жени		
	MS (n=52)	МНО (n=52)	p-value
K30' (mmol/l)	5.6±1.92	4.9±0.70	<0.001
ИРИ0' (mmol/l)	13.5±8.78	7.4±2.95	<0.001
НОМА-IR	3.45±1.70	1.54±0.57	<0.001
ОХ (mmol/l)	5.08±1.00	5.11±0.56	>0.05
ХДЛх (mmol/l)	1.09±0.27	1.27±0.27	<0.01
ТГА (mmol/l)	1.77±0.96	1.02±0.38	<0.001
САН (mmHg)	124.42±15.14	120.64±9.78a	>0.05
ДАН (mmHg)	78.46±10.22	76.09±8.40a	>0.05
sVCAM-1 (ng/ml)	1229.00±563.92	2003.20±1750.17	<0.05

a – Mann-Whitney U test

Таблица 3.

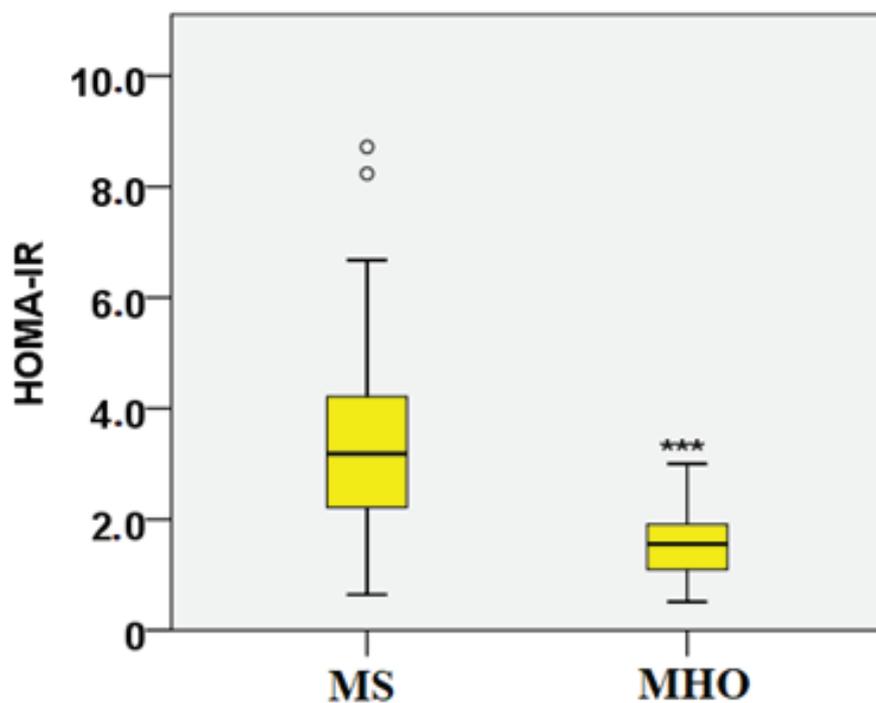
Хормонални показатели при двете изследвани групи жени.

ХОРМОНАЛНИ ПОКАЗАТЕЛИ	ГРУПИ ЖЕНИ		
	MS (n=52)	МНО (n=52)	p-value
LOG10 LH (IU/L)	0.50±0.24	0.73±0.22	>0.05
FSH (mIU/ml)	6.05±2.63	11.02±4.18a	<0.001
LOG10 LH/FSH	-0.26±0.25	-0.25±0.27	>0.05
E2 (pg/ml)	201.20±128.19	221.00±98.76	>0.05

a – Mann-Whitney U test

Фигура 3.

Сравнителен анализ, касаещ стойностите на HOMA-R, извършен между жени с МНО и пациентки с MS



*** – p<0.001

Does FSH Contribute to Cardiovascular Risk in Women with Metabolically Healthy Obesity?

Koleva-Tyutyundzhieva, Daniela Iv.¹, Georgiev, Aleksandar A², Deneva, Tanya Iv.³, Orbetzova, Maria M.¹

¹ Clinic/Department of Endocrinology and metabolic diseases,

² Department of Diagnostic Imaging,

³ Central Clinical Laboratory,

„Sv. Georgy“ University Hospital, Medical University of Plovdiv

Address for correspondence:
Daniela Iv. Koleva-Tyutyundzhieva

Clinic of Endocrinology and metabolic diseases,
„Sv. Georgy“ University Hospital,
Plovdiv- 4000, 15A Blvd Vassil Aprilov,
e-mail: daniela.koleva@mu-plovdiv.bg

Submitted: 04.04.2025 /

Accepted: 10.04.2025

Abstract

Background and aims

Increasing evidence has been accumulating in favor of a positive correlation between metabolically healthy obesity (MHO) and atherosclerosis development. The elevation of soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1) represents a biomarker of endothelial dysfunction. Recently, changes in follicle-stimulating hormone (FSH) levels have been considered to play a role in the pathogenesis of cardiovascular diseases (CVD).

The aim of our study was to investigate FSH and sVCAM-1 together with various hormonal and cardiometabolic parameters in females with metabolic syndrome (MS) and MHO in order to assess their interrelationship and a potential role of FSH in CVD risk.

Methods

The study included 52 female patients with MS and 52 age- and BMI-matched MHO women. The following clinical and laboratory measures and tests were performed: weight, height, waist and hip circumferences; fasting blood glucose (GLU^{0'}) and immunoreactive insulin (IRI^{0'}); total cholesterol (TC), HDL-C, triglycerides (TGL); luteinizing (LH) and FSH, estradiol (E2); sVCAM-1; systolic and diastolic blood pressure. BMI, waist-to-hip ratio (WHR), homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR), and LH/FSH were calculated.

Results

Significantly higher levels of GLU^{0'}, IRI^{0'}, HOMA-IR, and TGL and lower levels of HDL-C were observed in the women with MS as compared to MHO women. Moreover, we established significantly higher levels of sVCAM-1 and FSH in the MHO group as compared to the MS group. FSH was found to correlate positively with sVCAM-1 only in the MHO group. Linear regression analysis showed that FSH determined 25% of the variations in sVCAM-1 in MHO women.

Conclusion

Our data suggest an apparent cardiovascular risk in otherwise metabolically healthy obese women if assessed by sVCAM-1 levels. The higher FSH in MHO women and its significant positive correlation with sVCAM-1 pointed to a probable contribution of this hormone to the CVD risk in obesity that needs further elucidation.

Key words: metabolic syndrome, metabolically healthy obesity, obese women, sVCAM-1, FSH, cardiovascular risk

Introduction

Metabolic syndrome (MS) represents a cluster of metabolic disturbances associated with an increased risk of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and the development of cardiovascular diseases (CVD). Abdominal obesity, glucose tolerance abnormalities (prediabetes or T2DM), atherogenic dyslipidemia and arterial hypertension are known to be the main components of MS (1). Insulin resistance (IR), a major clinical feature of MS, is characterized by a stimulated production of inflammatory and oxidative stress mediators, i.e. adipocytokines and reactive oxygen species (ROS). This process has been proven to be connected with an increased risk of the occurrence of atherosclerotic cardiovascular events. Thus, patients with MS should be actively motivated for lifestyle changes and/or pharmacological intervention in order to achieve a reduction of weight and cardiovascular risk, respectively (2, 3).

The term „metabolically healthy obesity“ (MHO) gained prominence because of certain clinical findings that indicate a subset of obese individuals who do not exert obvious cardiometabolic disorders. It is known that MHO subjects display less visceral adipose tissue and a reduced inflammatory profile showing decreased levels of circulating proinflammatory cytokines compared to those in metabolically unhealthy obese (MUO) individuals (4, 5).

Because MHO is associated with a lower incidence of T2DM and CVD, it is regarded as a „benign condition“ (6, 7). Controversially, several large epidemiological studies and meta-analyses have revealed that people with MHO are found to be at a higher risk for atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD), cerebrovascular disease, heart failure (8), cardiovascular events (9), T2DM (10) and all-cause mortality (11) in comparison to metabolically healthy lean individuals.

It is confirmed that the atherosclerotic process is the leading risk factor for the onset of CVD. Atherosclerosis is a common low-grade chronic inflammatory state that is linked to a lipid build-up within the blood vessels and a development of plaque as a result. Endothelial dysfunction is believed to be the initial stage of atherosclerosis (12). A number of provoking factors are described to enhance the production of adhesion molecules by vascular endothelial cells during atherogenesis (13). In this context, it has been proven that the endothelial cell surface in lesion-prone locations exhibits elevated expression of VCAM-1 and intracellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) (14). Scientific data show a specific role of the protein VCAM-1 in leukocyte adherence and transmigration to the interstitium during inflammation. In humans VCAM-1 expression and sVCAM-1, produced during the metalloproteinases'

shedding process of VCAM-1, have been suggested as biomarkers of atherosclerosis. Additionally, they have been described as predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure, endothelial damage in patients with coronary artery disease and arrhythmias (15-17).

Recently, changes in follicle-stimulating hormone (FSH) levels have been considered to be significant contributors to the pathogenesis of CVD. FSH is thought to accelerate atherosclerosis by activating the PI3K/Akt/NF- κ B pathway, which in turn stimulates the production of VCAM-1 protein (18, 19). It has long been believed that Sertoli and granulosa cells are the only cells that contain FSH receptors (FSHR) (20). However, human vascular endothelial cells have come to light as additional structures that can exhibit the expression of FSHR (21). Therefore, FSHR's vascular effects warrant further scientific investigation.

The aim of our study was to investigate FSH and sVCAM-1 (a biomarker of endothelial dysfunction) together with various hormonal and cardiometabolic parameters in females with metabolic syndrome (MS) and MHO in order to assess their interrelationship and a potential role of FSH in the CVD risk.

Material and methods

The present comparative study was carried out in the Clinic/Department of Endocrinology and metabolic diseases at „Sv. Georgy“ University Hospital in Plovdiv, Bulgaria. It comprised of 52 female patients with proven MS and 52 age- and BMI-matched MHO women. Written informed consent was signed by each patient included in the study. It was conducted in accordance with the 1975 Declaration of Helsinki and approved by the Committee for Scientific Ethics at the Medical University of Plovdiv.

The diagnosis of MS was confirmed according to the criteria of the International Diabetes Federation (IDF), harmonized with those of the American Heart Association and the National Heart, Lung, and Blood Institute (AHA/NHLBI) in 2009 (1) when central obesity as a mandatory component was present (waist circumference ≥ 80 cm for Caucasian women) in combination with two of the following abnormalities: elevated triglycerides (TGL) $>1,7$ mmol/L; low high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) $<1,29$ mmol/L for women or specific treatment; high blood pressure $\geq 130/85$ mm Hg or treatment of diagnosed hypertension; increased fasting plasma glucose $\geq 5,6$ mmol/L or diagnosed T2DM/impaired glucose tolerance. MHO women were defined as individuals with BMI ranging from 30,0 to 39,9 kg/m², lacking the aforementioned components of the MS (22).

In all the participants the following clinical and

laboratory parameters were evaluated: weight, height, waist and hip circumferences; fasting blood glucose (GLU0') and immunoreactive insulin (IRI0'); total cholesterol (TC), HDL-C and triglycerides (TGL); luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), estradiol (E2); sVCAM-1; systolic (SBP) and diastolic blood pressure (DBP). Body mass index (BMI) ($\text{weight(kg)/height(m)}^2$), waist-to-hip ratio (WHR), homeostasis model of insulin resistance index (HOMA-IR) = $(\text{GLU0' (mmol/l)} \times \text{IRI0' (mIU/ml)}) / 22.5$ and LH-to-FSH ratio (LH/FSH) were calculated. A comprehensive set of hormonal tests was done (androgens, prolactin, TSH, free T4, serum cortisol at 8 h and 22 h) for diagnostic purposes and in order to exclude other endocrine pathology: Cushing's syndrome, inherited adrenal hyperplasia, prolactinoma, hypo-/hyperthyroidism, hypopituitarism, hypogonadism, etc.

Waist circumference was determined using a standard method – after the act of expiration measuring the area between the bottom edges of the ribs and the iliac crests. The measurement of hip circumference was performed at the level of the greater trochanters. Blood pressure measurement was performed under standard conditions – a patient in a sitting position after resting for at least 5 minutes and with a comfortable back support, without having smoked for at least 15 minutes before the measurement and without taking caffeine-containing drinks for at least 1 hour before the determination of blood pressure values. The device cuff was placed 2 cm above the cubital fossa, inflated to 20 mmHg above SBP, and slowly deflated at 3 mmHg/sec. SBP was counted when the first tone appeared, and DBP – when it disappeared.

Blood samples were taken after an overnight 12-h fast when an informed consent was signed. Venous blood samples for determination of GLU0', IRI0', lipid parameters and sVCAM-1 were taken to the Central Clinic Laboratory of „Sv. Georgy“ University Hospital, Plovdiv. Serum glucose levels were determined by a standard GOD-POD method. Insulin was measured using a commercial kit for quantitative determination of immune-reactive insulin on the basis of microparticulate immunoassay (MEIA) on an AxSYM system (ABBOTT, USA) with the following characteristics: sensitivity ≤ 0.8 mIU/ml; inter-assay variation, QV% < 2.9 ; intra-assay variation QV% < 5.3 . Total cholesterol was determined by ChOD, PAP, triglycerides by GPO, PAP, and HDL-C by MgSO₄-dextran SO₄ precipitation, Schneiders Analyzers; Netherlands test; Delta Kone Autoanalyser, France. Serum LH levels were measured by chemiluminescent immunoassay (CLIA) using a kit from Beckman Coulter, Inc., Ireland. The main principle of the method was sandwich immunochemical analysis with the following specific characteristics: linearity (dilution recovery): 96,9 – 102,8%; detection limit

(sensitivity) – 0,2 IU/L; non-reproducibility in a series (intra assay variation) – CV from 3,6 to 3,8%; irreproducibility in time (inter assay variation) – CV from 4,3 to 6,4%; specificity: no cross-reaction was detected with bilirubin (10 ng/dl), with TG – 1800 mg/dl, with hemoglobin – 500 mg/dl, with hCG (human chorionic gonadotropin hormone) – 500,000 mIU/ml, with TSH – 2000 mIU/ml; with FSH – 2000 mIU/ml. The reference range of LH for the follicular phase of the menstrual cycle is as follows: 2,12 – 10,89 IU/L. Serum FSH levels were measured by chemiluminescence immunoassay (CLIA) using a kit from Beckman Coulter, Inc., Ireland. The principle of the method: sandwich immunochemical analysis with specific characteristics: dilution recovery: 96,6 – 104,3%; sensitivity – 0,2 mIU/ml; intra assay variation – CV from 3,1 to 4,3%; inter assay variation – CV from 4,3 to 5,6%; specificity: no cross-reaction was detected with bilirubin (10 ng/dl), with TG – 20,39 mmol/l, with hemoglobin – 10 g/l, with hCG – 500,000 mIU/ml, with TSH – 2000 mIU/ml; with FSH – 2000 mIU/ml. The reference range valid for the follicular phase of the menstrual cycle is 3,85 – 8,78 mIU/mL. Serum concentrations of sVCAM-1 were analyzed by means of ELISA assay (Bender MedSystems, Germany). The major characteristics of analytic reliability were tested: intra-assay imprecision – CV $< 8,0\%$, inter-assay imprecision – CV $< 10,0\%$; accuracy – $d\% < 5,0\%$; and recovery – 92,0–106,0%.

The statistical analysis was performed by SPSS version 21.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL). The results are presented as mean \pm SD. Two-tailed Student's t-test and Mann Whitney U-test were used. Statistical significance was taken at level of $p < 0,05$. The distribution of the results for LH and LH/FSH according to Kolmogorov-Smirnov was non-normal and it became normal after transformation of the data using Log₁₀ function. Pearson correlation analysis was conducted for investigating possible relationships between the assessed parameters. Additionally, a linear regression analysis was performed for predicting the influence of FSH on the levels of sVCAM-1 in the group of MHO women.

Results

Gynecological history did not reveal menstrual cycle disturbances by the type of oligo-/amenorrhea in any of the studied participants. No significant difference of age, anthropometric parameters, SBP and DBP between the two studied groups of women was determined (Table 1, Table 2). Significantly lower levels of HDL-C and higher levels of GLU0', IRI0', TGL and HOMA-IR were established in the MS women as compared to MHO women (Table 2, Figure 1). Significantly higher levels of sVCAM-1 and of FSH were established in the group of MHO women (Table 2, Table 3). Fur-

thermore, FSH was found to correlate positively with sVCAM-1 only in the cohort of MHO women ($r=0,385$, $p<0,05$). Linear regression analysis showed that FSH was a strong predictor of sVCAM-1 levels – it determined 25% of the variations in sVCAM-1 ($R=0,469$, $R^2=0,250$, $F=7,917$). There was no significant difference concerning the levels of LOG10LH, LOG10 LH/FSH and E2 between the two groups of women (Table 3).

Discussion

Our data concerning the levels of sVCAM-1 in age- and BMI-matched obese women with proven MS and with so called MHO appear to be different from those revealed by most of the studies in the field. It is widely believed that people with MHO are characterized by the absence of adverse metabolic and cardiovascular conditions such as insulin resistance, dyslipidemia, hypertension, and inflammatory profile (23). Data from a meta-analysis propose that individuals with MHO are not at increased risk of developing CVD compared to metabolically healthy individuals with normal weight (MHNW) (24). Nevertheless, some research papers show that compared to MHNW, those with MHO still have a higher risk of heart failure, cerebrovascular disease and coronary heart disease suggesting that MHO is not a benign condition (8).

Beyond the effects of smoking, elevated LDL-C, physical activity and fitness, there seem to be obesity-related factors linking fat accumulation or alterations in the fat mass distribution to a higher cardiometabolic risk even in people with MHO (4, 6). A study by Karelis et al. reveals that women with MHO have a better inflammatory status than women with confirmed insulin resistance (25). However, it is known that individuals with MHO are more susceptible to metabolic syndrome development. A 10-year follow-up research showed that almost half of the people with MHO are prone to manifest one or more metabolic abnormalities (26). Most of the available studies share that subjects with MHO require intensive clinical and laboratory monitoring as they represent an intermediate phenotype between MHNW and metabolically unhealthy obese (MUO) patients (7).

The debate about whether individuals with MHO truly lack adverse CVD outcomes when compared to MHNW still exists. The evidence has been inconsistent. Compared to MUO individuals, those with MHO are less likely to develop CVD (6). In a review paper, MHO subjects are described as having a similar risk of CVD to those who are metabolically healthy and nonobese. In other studies, however, those with MHO seem to have a higher risk of CVD than those who are metabolically healthy but not obese (27). Additionally, there is a disagreement over whether obesity in any

form can ever be regarded as healthy or if the MHO phenotype is only a phase that eventually leads to the development of MUO.

Unexpectedly, our results showed higher levels of sVCAM-1 (a well-known marker of endothelial dysfunction) in women with MHO compared to age and BMI-matched women with MS. This finding corresponded to higher levels of FSH in MHO women with positive correlation with sVCAM-1 only in this group.

FSH is a glycoprotein hormone synthesized and secreted by the anterior pituitary gland that plays a critical role in reproductive development and regulation by binding to its specific FSH receptor (FSHR). This receptor is confirmed to be highly expressed in granulosa and Sertoli cells, respectively. However, recent studies have detected FSHR also in extra-gonadal tissues, such as adipose tissue, bone, endometrium, placenta, endothelium, monocytes and malignant tissues, suggesting that the activity of FSH may not be limited to fertility regulation only (28). The effect of FSH on the endothelial tissue has been insufficiently studied and the investigations, mainly about the angiogenic action of FSH, are sometimes discordant. Research conducted by Munir et al. demonstrates the presence of a direct correlation between elevated FSH levels and an increased number of aortic plaques (29). FSH has been linked to conditions that contribute to atherosclerosis, including increased bone resorption and the accumulation of fat and cholesterol (30). These alterations increase the risk of carotid intima-media thickness and ultimately atherosclerosis by stimulating an elevation of the amounts of free calcium, fat, and LDL-C within the coronary arteries (31). Additionally, FSH has been shown to initiate several key processes in the development of atherosclerosis, including adhesion of immune cells and angiogenesis. Recent studies among males suggest that FSH can exacerbate cardiovascular diseases in the condition of testosterone deficiency, further indicating that the FSH effect promotes cardiovascular disease (32).

X. Li et al. conducted a prospective study that included 48 healthy premenopausal and 15 postmenopausal women (18). The aim was to evaluate the possible role of FSH in the development of atherosclerosis. The research was carried out by using ApoE knockout mice, which were employed as models for atherosclerosis, and human umbilical vascular endothelial cells (HUVECs) which were cultivated as a cell model. Serum levels of VCAM-1 and several hormones were assessed. The results showed that the injection of FSH raised the concentration of VCAM-1 in the serum and at the area of the atherosclerotic lesions in ApoE knockout mice. Furthermore, there were noticeably higher levels of FSH and VCAM-1 in the blood samples of postmenopausal women, and a positive correlation

between the two molecules was found (18). According to the authors, FSHR can be found in the membrane caveolae of HUVECs, and FSH may increase the expression of VCAM-1 through the PI3K/Akt/mTOR/NF-pathway and FSHR/cAMP/PKA. This finding could be related to a contributing factor to the detrimental effect of FSH in postmenopausal women's atherosclerosis development. The authors emphasize that this study's data offers the first experimental proof of FSH affecting vascular endothelial cells and modifying their function to encourage the development of atherosclerosis. Therefore, disrupting the FSHR signalling cascades seems to be an alternate strategy for postmenopausal women to avoid CVD (18).

Our data concerning the positive relationship between serum FSH and VCAM-1 levels are consistent with the results reported in the aforementioned study of X. Li as well as in another clinical study of patients undergoing in-vitro fertilization (IVF) (33). Venous thromboembolism, in which VCAM-1 plays an important role, is proven to be a complication associated with IVF. Moreover, elevated serum VCAM-1 levels and increased blood viscosity were reported in the ovulatory phase (FSH peak) in healthy women (34, 35). In summary, all these observations suggest the possibility that high levels of FSH may change the hemorheology by upregulating VCAM-1 and thus - accounting for the occurrence of some physiological and pathophysiological phenomena.

Rocca *et al.* conducted a study that aimed to evaluate the effects of FSH on human umbilical cord vein endothelial cells (HUVEC) as a cell model (36). The investigators used wound healing and tube formation assay in order to assess cell migration and tube length in cells treated with 5, 25 and 50 mUI/ml of rhFSH for 24 h. Additionally, a shear stress assay was performed to measure nitric oxide (NO) production after 24 hours of treatment with the same doses of rhFSH. Furthermore, eNOS (endothelial nitric oxide synthase) phosphorylation and inositol triphosphate (IP3) production, Ca²⁺ levels and VE-cadherin localization were assessed. The results showed higher Ca²⁺ levels after stimulation with 25 and 50 mUI/ml of rhFSH compared to controls. eNOS phosphorylation and IP3 were found to be increased after stimulation with 50 mUI/ml rhFSH, suggesting that FSH could exert its biological action via the phospholipase C (PLC)/Ca²⁺-protein kinase C (PKC) pathway. NO is known to have a protective role in CVD. However, overproduction of NO can result in a damaging effect on cellular membranes. Another intriguing finding of the research was the anomalous localization of VE-cadherin - an adhesion molecule involved in controlling vascular permeability, after stimulation with 50 mUI/ml of rhFSH. Undoubtedly, the study proves the existence of a putative molecular

signalling triggered by FSH in endothelial cells. However, further experiments in vivo are necessary to clarify whether perturbation of FSH, similar to the one observed in menopause or hypogonadotropic hypogonadism, may affect endothelial function (36).

Additionally, our conflicting data might be explained by the fact that the levels of soluble cell adhesion molecules (CAMs) generally vary significantly during the response to a given inflammatory stimulus. In addition, the levels of enzymes promoting the shedding process (so-called sheddases) can also undergo some changes aiming to create an adequate response during the progression of a pathological condition. The interaction of CAMs with their corresponding enzymes under changing conditions on cell surfaces is a model of a complex relationship between these molecules. Currently, no studies have been conducted that comprehensively evaluate the synergistic action of CAMs and their enzymes.

Thus, we need more in-depth studies showing the accurate pathophysiological role of CAMs in patients with MHO. Future scientific projects should focus on evaluating not only the soluble CAM forms but also the concentration of the surface-expressed molecules, as well as those associated with leukocytes. Accompanying acute and/or chronic diseases, smoking, and previous and/or current therapy are other factors that could impact the levels of specific proinflammatory and atherogenic markers, as well as explain many of the scientific divergent data in the literature.

Our study is a pioneer as concerns assessment of FSH and its relationship with sVCAM-1 as an established marker of endothelial dysfunction in obese women with proven metabolic syndrome and obese women in whom no metabolic disturbances were detected. There are no similar studies in the current literature with which to compare our data. We can support the hypothesis that FSH can contribute to the atherosclerotic process, respectively cardiovascular risk in women with obesity, no matter where there are no data for insulin resistance, carbohydrate and lipid disturbances. We can't explain at this stage of the research why sVCAM-1 levels are higher in metabolically healthy compared to metabolically unhealthy obesity and why do not correlate with FSH in the latter because our study has some limitations. The first is that we have not compared the hormonal and cardiometabolic parameters in our 2 groups with those in age-matched control groups of lean women. This is envisaged in additional statistical analyses of our data from other more complex studies. A limitation is also the relatively small number of participants. We need also to enrich the spectrum of assessed parameters of cardiovascular risk. The presented scientific data are initial and they give the direction to further research in order to ensure the accuracy and credibility of the described statements.

Conclusion

Our data suggest an apparent cardiovascular risk in otherwise metabolically healthy obese women if assessed by sVCAM-1 levels. The higher FSH in MHO women and its significant positive correlation with sVCAM-1 pointed to a probable contribution of this hormone to the CVD risk in obesity that needs further elucidation.

Table 1.

Age and anthropometric parameters in the two studied groups of women.

Parameters	Groups of studied women		
	MS (n=52)	MHO (n=52)	p-value
Age (years)	37.8±8.4	35.3±9.1	NS
Height (m)	1.65±0.06	1.66±0.06	NS
Weight (kg)	99.19±18.73	95.87±16.48	NS
BMI (kg/m ²)	34.64±4.81	35.09±3.23	NS
Waist circumference (cm)	106.04±12.52	100.55±8.56	NS
Hip circumference (cm)	119.26±13.02	116.05±10.58	NS
WHR	0.89±0.06	0.87±0.06	NS

NS – a lack of statistical significance, p>0.05

Parameters	Groups of studied women		
	MS (n=52)	MHO (n=52)	p-value
GLU 0' (mmol/l)	5.6±1.92	4.9±0.70	<0.001
IRI 0' (mmol/l)	13.5±8.78	7.4±2.95	<0.001
HOMA-IR	3.45±1.70	1.54±0.57	<0.001
TC (mmol/l)	5.08±1.00	5.11±0.56	>0.05
HDL-C (mmol/l)	1.09±0.27	1.27±0.27	<0.01
TG (mmol/l)	1.77±0.96	1.02±0.38	<0.001
SBP (mmHg)	124.42±15.14	120.64±9.78a	>0.05
DBP (mmHg)	78.46±10.22	76.09±8.40a	>0.05
sVCAM-1 (ng/ml)	1229.00±563.92	2003.20±1750.17	<0.05

Table 2.

Metabolic parameters and serum levels of sVCAM-1 in the two studied groups of women.

a - Mann-Whitney U test

Table 3.

Hormonal parameters in the two studied groups of women.

HORMONAL PARAMETERS	GROUPS OF WOMEN		
	MS (n=52)	MHO (n=52)	p-value
LOG10 LH (IU/L)	0.50±0.24	0.73±0.22	>0.05
FSH (mIU/ml)	6.05±2.63	11.02±4.18a	<0.001
LOG10 LH/FSH	-0.26±0.25	-0.25±0.27	>0.05
E2 (pg/ml)	201.20±128.19	221.00±98.76	>0.05

a - Mann-Whitney U test

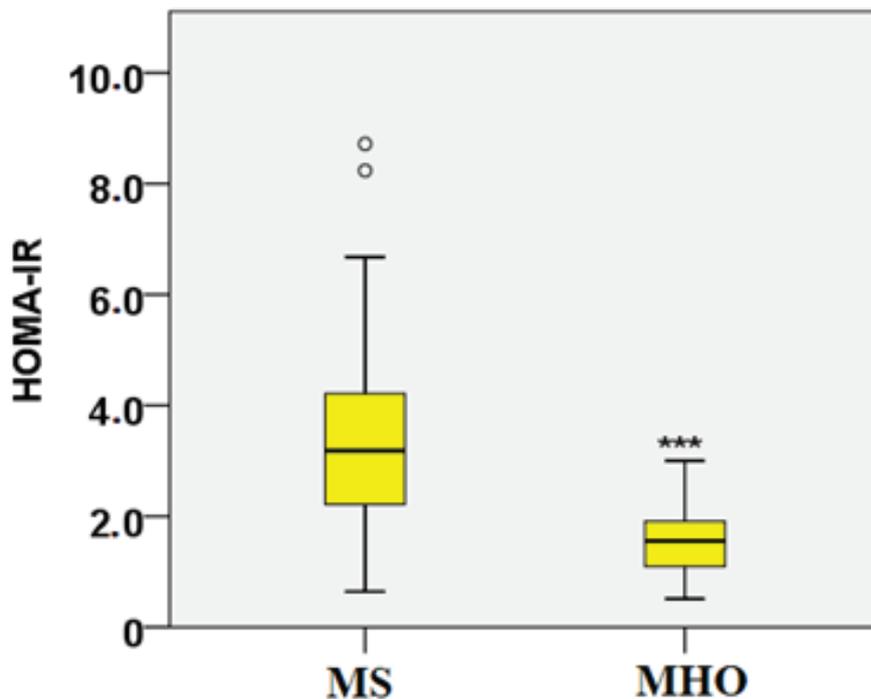


Figure 1.

Comparative analysis concerning HOMA-IR values between MHO women and female patients with MS.

*** – $p < 0.001$

References

1. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120: 1640–1645.
2. Rehman K, Hamid Akash MS. Mechanisms of inflammatory responses and development of insulin resistance: how are they interlinked? *J Biomed Sci* 2016; 23: 87.
3. Guembe MJ, Fernandez-Lazaro CI, Sayon-Orea C, Toledo E, Moreno-Iribas C. RIVANA Study Investigators. Risk for cardiovascular disease associated with metabolic syndrome and its components: a 13-year prospective study in the RIVANA cohort. *Cardiovasc Diabetol* 2020; 19: 195.
4. Blüher M. Metabolically healthy obesity. *Endocrine Reviews* 2020; 41: 1–16.
5. Koleva DI, Orbetzova MM. Metabolic and Atherogenic Parameters in Women with Metabolic Syndrome and Metabolically Healthy Overweight/Obese Women. *Endocrinologia* 2017; 22: 87-92.
6. Eckel N, Li Y, Kuxhaus O, Stefan N, Hu FB, Schulze MB. Transition from metabolically healthy to unhealthy phenotypes and association with cardiovascular disease risk across BMI categories in 90 257 women (the Nurses' Health Study): 30 year follow-up from a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 714–724.
7. Bell JA, Kivimaki M, Hamer M. Metabolically healthy obesity and risk of incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Obes Rev* 2024; 15: 504–515.
8. Caleyachetty R, Thomas GN, Toulis KA, Mohammed N, Gokhale KM, Balachandran K, Nirantharakumar K. Metabolically healthy obese and incident cardiovascular disease events among 3.5 million men and women. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 1429–1437.

9. **Eckel N, Meidtner K, Kalle-Uhlmann T, Stefan N, Schulze MB.** Metabolically healthy obesity and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23: 956–966.
10. **Moussa O, Arhi C, Ziprin P, Darzi A, Khan O, Purkayastha S.** Fate of the metabolically healthy obese—is this term a misnomer? A study from the Clinical Practice Research Datalink. *Int J Obes (Lond)* 2019; 43: 1093–1101.
11. **Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R.** Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions?: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013; 159: 758–769.
12. **Golia E, Limongelli G, Natale F, Fimiani F, Maddaloni V, Pariggiano I, et al.** Inflammation and cardiovascular disease: from pathogenesis to therapeutic target. *Curr Atheroscler Rep* 2014; 16: 435.
13. **Vanhoutte PM.** Endothelial dysfunction: the first step toward coronary atherosclerosis. *Circ J* 2009; 73: 595–601.
14. **Iiyama K, Hajra L, Iiyama M, Li H, DiChiara M, Medoff BD, Cybulsky MI.** Patterns of vascular cell adhesion molecule-1 and intercellular adhesion molecule-1 expression in rabbit and mouse atherosclerotic lesions and at sites predisposed to lesion formation. *Circ Res* 1999; 85: 199–207.
15. **Hayek A, Paccalet A, Mechtouff L, Da Silva CC, Ivanov F, Falque H, et al.** Kinetics and prognostic value of soluble VCAM-1 in ST-segment elevation myocardial infarction patients. *Immun Inflamm Dis* 2021; 9: 493–501.
16. **Grabmaier U, Kania G, Kreiner J, Grabmeier J, Uhl A, Huber BC, et al.** Soluble vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) as a biomarker in the mouse model of experimental autoimmune myocarditis (EAM). *PLoS One* 2016; 11: e0158299.
17. **Troncoso MF, Ortiz-Quintero J, Garrido-Moreno V, Sanhueza-Olivares F, Guerrero-Moncayo A, Chiong M, et al.** VCAM-1 as a predictor biomarker in cardiovascular disease. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2021; 1867: 166170.
18. **Li X, Chen W, Li P, Wei J, Cheng Y, Liu P, et al.** Follicular Stimulating Hormone Accelerates Atherogenesis by Increasing Endothelial VCAM-1 Expression. *Theranostics* 2017; 7: 4671–4688.
19. **Piao J, Yin Y, Zhao Y, Han Y, Zhan H, Luo D, Guo J.** Follicle-Stimulating Hormone Accelerates Atherosclerosis by Activating PI3K/Akt/NF- κ B Pathway in Mice with Androgen Deprivation. *J Vasc Res* 2022; 59: 358–368.
20. **Meduri G, Bachelot A, Cocca MP, Vasseur C, Rodien P, Kuttann F, et al.** Molecular pathology of the FSH receptor: new insights into FSH physiology. *Mol Cell Endocrinol* 2008; 282: 130–142.
21. **Stilley JA, Guan R, Duffy DM, Segaloff DL.** Signaling through FSH receptors on human umbilical vein endothelial cells promotes angiogenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 99: E813–20.
22. **Puri R.** Is it Finally Time to Dispel the Concept of Metabolically-Healthy Obesity? *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2687–2688.
23. **Blucher M.** Are metabolically healthy obese individuals really healthy? *Eur J Endocrinol* 2014; 171: R209–R219.
24. **Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R.** Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions? A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013; 159: 758–769.
25. **Karelis AD, Faraj M, Bastard JP, St-Pierre DH, Brochu M, Prud'homme D, Rabasa-Lhoret R.** The metabolically healthy but obese individual presents a favorable inflammation profile. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4145–4150.
26. **Lin H, Zhang L, Zheng R, Zheng Y.** The prevalence, metabolic risk and effects of lifestyle intervention for metabolically healthy obesity: a systematic review and meta-analysis: a PRISMA-compliant article. *Medicine Baltimore* 2017; 96: e8838.
27. **Smith GI, Mittendorfer B, Klein S.** Metabolically healthy obesity: facts and fantasies. *J Clin Invest* 2019; 129: 3978–3989.
28. **Li C, Ling Y, Kuang H.** Research progress on FSH-FSHR signaling in the pathogenesis of non-reproductive diseases. *Front Cell Dev Biol* 2024; 12: 1506450.
29. **Munir JA, Wu H, Bauer K, Bindeman J, Byrd C, Feuerstein IM, et al.** The perimenopausal atherosclerosis features: relationships between calcified and noncalcified coronary, aortic, and carotid atherosclerosis and risk factors and hormone levels. *Menopause* 2012; 19: 10–15.
30. **Huo X, Clarke R, Halsey J, Jackson R, Lehman A, Prince R, et al.** Calcium supplements and risk of CVD: a meta-analysis of randomized trials. *Curr Dev Nutr* 2023; 7: 100046.
31. **Celestino CDS, Nogueira De Almeida VA, Cleto MCJ, De Oliveira Cipriano Torres D, Oliveira Dos Santos AC, De Lima Ferreira Fernandes Costa H, Bregieiro Fernandes Costa LO.** Endogenous sex hormones are not associated with subclinical atherosclerosis in menopausal women. *Minerva Ginecol* 2013; 65: 297–302.
32. **Duivenvoorden WCM, Margel D, Subramony GV, Duceppe E, Yousef S, Naeim M, et al.** Follicle-stimulating hormone exacerbates cardiovascular disease in the presence of low or castrate testosterone levels. *JACC Basic Transl Sci* 2024; 9: 364–379.
33. **Souter I, Huang A, Martinez-Maza O, Breen EC, Decherney AH, Chaudhuri G, Nathan L.** Serum levels of soluble vascular cell adhesion molecule-1, tumor necrosis factor-alpha, and interleukin-6 in in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril* 2009; 91: 2012–2019.
34. **Bonello N, Norman RJ.** Soluble adhesion molecules in serum throughout the menstrual cycle. *Hum Reprod* 2002; 17: 2272–2278.
35. **Mosevoll KA, Lindas R, Tvedt TH, Bruserud O, Reikvam H.** Altered plasma levels of cytokines, soluble adhesion molecules and matrix metalloproteases in venous thrombosis. *Thromb Res* 2015; 136: 30–39.
36. **Rocca MS, Pannella M, Foresta C, Ferlin A.** Effects of FSH on endothelial function. *Endocrine Abstracts* 2022; 81: P279.

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*

Мобилен: 0887771322,
E-mail: endocrinologiajournalbg@gmail.com

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*

Mobile (++359) 887771322,
E-mail: endocrinologiajournalbg@gmail.com

Списание „Ендокринология“, издание на Българското дружество по ендокринология, излиза в 4 книжки годишно. В него се отпечатват оригинални научни статии, описания на клинични случаи, обзори, рецензии, информация за проведени и предстоящи научни събития и други материали в сферата на клиничната ендокринология. Обзорните материали от български автори излизат на български език с резюме на български и английски език. Оригиналните статии и казуси се отпечатват едновременно на български и английски език. По усмотрение на авторските колективи и преценка на редакционната колегия въз основа характера на материала, някои оригинални статии могат да бъдат публикувани само на български език. Материалите, предоставени от чужди автори, се помещават на английски език с цялостен или подбран превод на български език по преценка на редакционната колегия.

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

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

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

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

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

Обемът на представените материали не трябва да превишава 10 стандартни (по 1800 знака) страници за оригиналните статии, 14 страници за обзорните статии, 4 страници за казусите, 2 страници за 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 предгоставя на отделна страница след книгописа. Заглавията на таблиците се изписват над тях. Илюстрациите се представят на отделни файлове. Графики и диаграми се предгоставят във формат .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: Brave-man L, Utiger R, editors. *The Thyroid*. 9-th ed. Philadelphia: Lippincott Co; 1991. p. 942-955.

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

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

References to a book chapter:

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

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

Address for sending the manuscripts and other editorial correspondence

Editorial Board Address for Correspondence:

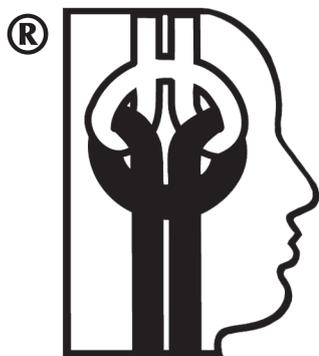
Clinical Center of Endocrinology,
„Acad. Iv. Penchev“, University Hospital, 2
Zdrave Str., 1431 Sofia, Bulgaria;
Prof. Maria Orbetzova, *Editor in Chief*

Mobile (++359) 887771322
E-mail: endocrinologiajournalbg@gmail.com

Адрес на редакционната колегия:

Клиничен център – УСБАЛЕ,
„Акад. Иван Пенчев“
ул. „Зграбе“ №2, 1431 София;
Проф. Мария Орбецова, *Главен редактор*

Мобилен: 0887771322,
E-mail: endocrinologiajournalbg@gmail.com



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: endocrinologiajournalbg@gmail.com

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)