



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

Ендокринология

Endocrinologia

Българско дружество по ендокринология

- Има ли място съчетанието от тетрайоодтиронин (тироксин, T_4) и трийоодтиронин (T_3) в лечението на хипотиреозизма? *Is There a Use for the Combination of Tetra-iodothyronine (Thyroxine, T_4) and Triiodothyronine (T_3) in the Replacement Treatment of Hypothyroidism?*
- Съвременен поглед върху регулацията на хипоталамо-хипофизо-надбъбречна и гонадна ос при жени и връзката между тях като основа за развитие на овулаторна дисфункция *A Recent Review of Hypothalamic-Pituitary-Adrenal and Gonadal Axis Regulation in Women and Their Connection as a Basis for the Development of Ovulatory Dysfunction*
- Ендокринни нарушения при противотуморна терапия с чекпойнт инхибитори *Endocrine Disorders During Anti-Tumor Therapy with Checkpoint Inhibitors*
- Ефективност на перкутанното склерозирание под ехографски контрол като метод за лечение на кистични възли на щитовидната жлеза *Efficacy of Percutaneous Ultrasound-Guided Ethanol Ablation as a Treatment Method of Cystic Thyroid Nodules*
- Краниофарингеом в детска възраст – рядко заболяване с необходимост от мултидисциплинарен подход. Опитът на Варненския експертен център по редки ендокринни болести *Childhood Craniopharyngioma – a Rare Disease Necessitating a Multidisciplinary Approach. The Experience of the Expert Centre for Rare Endocrine Diseases in Varna*
- Разпространение на захарния диабет и предиабет в България през 2024 година *Prevalence of Diabetes Mellitus and Prediabetes in Bulgaria in 2024*

2/2024

Bulgarian Society of Endocrinology

Съдържание**Обзори**

- **Боянов, Михаил А., Боянова, Мира Е.**
Има ли място съчетанието от тетраiodотиронин (тироксин, T₄) и триiodотиронин (T₃) в лечението на хипотиреоидизма? 79
- **Бабаджанова, Екатерина С., Орбецова, Мария М.**
Съвременен поглед върху регулацията на хипоталамо-хипофизо-надбъбречна и гонадна ос при жени и връзката между тях като основа за развитие на овулаторна дисфункция 85
- **Лозанов, Лъчезар Б.**
Ендокринни нарушения при противотуморна терапия с чекпойнт инхибитори 99

Оригинални статии

- **Лилова, Лора В., Янкова, Инна А., Димитрова, Инна Д., Петрова, Даниела П., Стойнова, Мария А., Шинков, Александър Д., Ковачева, Русанка Д.**
Ефективност на перкутанното склерозиране под ехографски контрол като метод за лечение на кистични възли на щитовидната жлеза 105
- **Баздарска, Юлия Р., Галчева, Соня В., Шефкет, Севим А., Новакова, Марианна М., Халваджиян, Ирина Б., Йотова, Виолета М.**
Краниофарингеом в детска възраст – рядко заболяване с необходимост от мултидисциплинарен подход. Опитът на Варненския експертен център по редки ендокринни болести 119
- **Борисова, Анна-Мария И., Трифонова, Бояна Ц., Даковска, Лилия Н., Топчиева, Нериман Е., Вуков, Мирчо Д.**
Разпространение на захарния диабет и предиабет в България през 2024 година 134

Journal **Endocrinologia** volume XXIX, number 2/2024

Contents**Reviews**

- **Boyanov, Mihail A. ¹, Boyanova, Mira E.**
Is There a Use for the Combination of Tetra-iodothyronine (Thyroxine, T₄) and Triiodothyronine (T₃) in the Replacement Treatment of Hypothyroidism? 79
- **Babadzhanova, Ekaterina S., Orbetzova, Maria M.**
A Recent Review of Hypothalamic-Pituitary-Adrenal and Gonadal Axis Regulation in Women and Their Connection as a Basis for the Development of Ovulatory Dysfunction 85
- **Lozanov, Lachezar B.**
Endocrine Disorders During Anti-Tumor Therapy with Checkpoint Inhibitors 99

Original articles

- **Lilova, Lora V., Yankova, Inna A., Dimitrova, Inna D., Petrova, Daniela P., Stoynova, Mariya A., Shinkov, Alexander D., Kovatcheva, Roussanka D.**
Efficacy of Percutaneous Ultrasound-Guided Ethanol Ablation as a Treatment Method of Cystic Thyroid Nodules 112
- **Bazdarska, Yuliya R., Galcheva, Sonya V., Shefket, Sevim A., Novakova, Marianna M., Halvadzhiyan, Irina B., Iotova, Violeta M.**
Childhood Craniopharyngioma – a Rare Disease Necessitating a Multidisciplinary Approach. The Experience of the Expert Centre for Rare Endocrine Diseases in Varna 126
- **Borissova, Anna-Maria I., Trifonova, Boyana C., Dakovska, Lilia N., Topchieva, Neriman E., Vukov, Mircho D.**
Prevalence of Diabetes Mellitus and Prediabetes in Bulgaria in 2024 142



Има ли място съчетанието от тетрайоодтиронин (тироксин, T_4) и трийоодтиронин (T_3) в лечението на хипотиреоидизма?

Боянов, Михаил А.¹, Боянова, Мира Е.²

¹ Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Александровска“; Катедра по Вътрешни болести, Медицински университет София

² Отделение по Ендокринология, Аджитадем Сити Клиник болница Токуга; Факултет по медицина, Софийски университет „Св. Климент Охридски“, София

Постъпване: 21. 03. 2024 / Приемане: 20. 04. 2024

Is There a Use for the Combination of Tetra-iodothyronine (Thyroxine, T_4) and Triiodothyronine (T_3) in the Replacement Treatment of Hypothyroidism?

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

¹ Clinic of Endocrinology and Metabolism, University Hospital „Alexandrovka“; Department of Internal Medicine, Medical University Sofia

² Endocrinology Unit, Acibadem City Clinic Tokuda Hospital; Faculty of Medicine, Sofia University „St. Kliment Ohridski“, Sofia

Submitted: 21. 03. 2024/Accepted: 20. 04. 2024

Резюме

Хипотиреоидизмът е едно от честите ендокринни заболявания. Утвърденото му лечение включва единствено различни форми на левотироксин (T_4). Независимо от постиганите нормални нива на тиреоидните хормони с оптимални дози левотироксин, немалка част от пациентите продължават да имат необясними оплаквания и докладват понижено качество на живот. От много десетилетия продължават опитите за откриване на индивидуализирана формула за лечение на хипотиреоидизма, включваща и малка доза трийоодтиронин (T_3). Интересът към комбинираното лечение с T_4/T_3 преживява приливи и отливи на научно-практическия интерес.

Настоящият обзор се фокусира върху някои аспекти на лечението с левотироксин и върху предлаганите в последните години алтернативни виждания за мястото на съчетаната терапия с T_4/T_3 в една много малка част от пациентите.

Abstract

Hypothyroidism is one of the common endocrine diseases. Its established treatment involves only various forms of levothyroxine (T_4). Regardless of achieving normal levels of thyroid hormones with optimal doses of levothyroxine, a significant proportion of patients continue to have unexplained complaints and report a reduced quality of life. Attempts to find an individualized formula for the treatment of hypothyroidism, including a small dose of triiodothyronine (T_3), have been ongoing for many decades. Interest in combined T_4/T_3 treatment experiences high and low tides of scientific and practical interest.

This review focuses on some aspects of levothyroxine treatment and on the alternative views offered in recent years about the place of combined T_4/T_3 therapy in a very small proportion of patients. The opinions of the leading experts in

За основа са ползвани становища от водещите експерти в Европа. Изложени са практически подходи за преминаване към такова лечение. Обърнато е внимание, че е необходимо информирано съгласие от страна на пациента за приложение на подобни нетрадиционни схеми. Категорично не се препоръчва самостоятелното лечение с T_3 или с изсушени екстракти. В заключение, придържането към утвърдените в страната ръководства за добра клинична практика и алгоритмите на НЗОК гарантира устойчиви резултати и юридическа основа на провежданото заместително лечение при хипотиреозидизъм.

Ключови думи:

хипотиреозидизъм, заместително лечение, левотироксин, трийодтиронин, съчетано лечение

Europe were used as a basis. Practical approaches to switching to such treatment are outlined. Attention has been drawn to the fact that informed consent from the patient is necessary for the application of such non-traditional schemes. Isolated treatment with T_3 or dried extracts is strictly not recommended. In conclusion, adherence to the guidelines for good clinical practice established in the country and the algorithms of the NHF guarantees sustainable results and a legal basis for the replacement treatment in hypothyroidism.

Key words:

hypothyroidism, replacement therapy, levothyroxine, triiodothyronine, combination therapy

Въведение

Хипотиреозидизмът е често срещано ендокринно заболяване. В проучване сред 2402 случайно избрани лица (1347 жени, 1055 мъже) през 2006 г. у нас са установени 3,2% субклиничен и 0,9% клинично изявен хипотиреозидизъм, като 61,7% от тях са били новодиагностицирани (1). През 2012 г. се провежда ново епидемиологично проучване сред 2032 лица и се установяват още по-високи честоти на хипотиреозидизма (2). Субклиничен хипотиреозидизъм е бил установен при 4,5% от жените и 2,0% от мъжете, а клинично изявен – съответно при 3,2% и 1,1%. Пак по данни от това проучване около 20% от жените и 9% от мъжете са имали положителни титри на тиреопероксидазни антитела (ТРОАб).

Левотироксинът е едно от най-често предлаганите в медицинската практика лекарства и единственото одобрено у нас за заместително лечение на хипотиреозидизма (3). От една страна, хипотиреозидизмът е често срещано заболяване, от друга е налице и понижаване на прага, прилаган за започването му от лекарите. По принцип, удовлетвореността на пациентите от провежданото лечение с левотироксин е добра и това важи основно за случаите, в които се достига таргетното ниво на ТСХ. През последните 1-2 десетилетия, обаче, въпреки добрите биохимични резултати, нараства разочарованието на

пациентите от резултатите на лечението с левотироксин (4, 5). Оригиналното българско проучване имаше за цел да се открият практиките на българските лекари по отношение лечението на хипотиреозидизма с фокус върху наличните в клиничната практика фармацевтични форми на левотироксин (5). В него участваха 120 лекари – 88 жени и 32 мъже, предимно на възраст над 50 г. и с над 20-годишен стаж (ендокринолози – 74% от анкетираните). Четридесет и два процента от отговорилите установяват, че под 5% от пациентите с хипотиреозидизъм, лекуван с левотироксин, продължават да имат симптоми, независимо от нормалния ТСХ. Още 34% смятат, че подобни симптоми се срещат при 6-10% от добре лекуваните с левотироксин пациенти; 7% – при 11-30% от лекуваните, а 3% – при над 30%. Като основни причини за продължаващите симптоми на фона на еутиреозидизъм се посочват психо-социалните фактори, съпстващите заболявания, неспособността на левотироксина да възстанови нормалната физиология, синдромът на хроничната умора и нереалистичните очаквания на пациента (5). Особено интересен е фактът, че от анкетираните лекари 16 (13,3%) са съобщили, че самите те имат поставена диагноза хипотиреозидизъм, налагащ лечение с тиреоидни хормони. От тях 7 души (43,8%) са съобщили за прекомерна уморяемост/слабост въпреки оптималното заместване (5).

За нуждата от ревизия на заместителното лечение с левотироксин

Нуждата от оценка на стандартния подход се налага от немалкия процент пациенти на лечение с левотироксин, които изпитват неудовлетворение от резултатите му. При това се касае обичайно за 2 типа пациенти. При единия е налице леко повишен ТСХ при нормализирано ниво на fT_4 и тогава решението би било титриране на дозата левотироксин нагоре, като се търсят активно възможни причини за компрометиране на заместителното лечение (малабсорбция, интерференция или непридържане към лечението). При втория подтип ТСХ и fT_4 са в референтни граници, но продължават неразположението и наличието на симптоми. Проблемът е, че повечето от съобщаваните симптоми са неспецифични, например уморямост, чувство за изтощение, проблеми с когницията, „мозъчна мъгла“ и други. Така например, в проучването Colorado върху еутиреоидни лица (без тиреоидна болест) 60% от тях са съобщили за наличие на симптоми, подобни на тези при хипотиреоидизъм (6). Причините за персистиращите оплаквания на добре лекуваните с левотироксин пациенти са комплексни – от чисто психологически (свързани с неприемането на болестта) до чисто органични (коморбидности и индивидуални особености на организма).

От медицинска гледна точка се изтъкват няколко недостатъка на лечението с левотироксин. Първо, индивидуалният set-point за ТСХ и fT_4 често е неизвестен. Използващите този аргумент твърдят, че едно и също ниво на ТСХ не е подходящо за всички лекувани и дори че ТСХ е един твърде „груб“ (неточен) маркер за тиреоидния статус на индивида (7). Второ, изтъква се, че с изолираното приложение на T_4 се постигат малко по-високи плазмени нива на T_4 и малко по-ниски на T_3 от физиологичните (8). Поддръжниците на тези теории отиват и по-далеч. Те смятат, че заместването само с T_4 създава условия за хипотиреоидизъм „на тъканно ниво“, тъй като не е ясно дали съответните тъкани ще могат сами да произведат достатъчно T_3 . Това съображение се основава и на открити специфични мутации в алели на дейодиназа 2 (DIO2 – в ЦНС) и на клетъчния транспортер MCT10, имащи отношение към тъканното генериране и пренос на T_3 . Всички тези изследователи смятат, че с предоставянето на готов T_3 ще се заобиколят подобни дефекти. Тези теории, обаче, имат сериозни дефекти. Първо, хипотезата за „тъканен хипотиреоидизъм“ не е доказана при човека, а само върху животински модели. Второ, има проучвания, които не откриват значимо въздей-

ствие на описаните мутации в DIO2. Открити са още поне 50 гена, които имат незначимо влияние върху тиреоидния статус (обуславят под <1-3% вариабилитет в тиреоидните хормони). Възниква и въпросът какво е въздействието им в ранните етапи на живота или при еутиреоидни лица? А за момента не съществуват и валидни клинични инструменти за оценка на подобни активности. Всички тези недостатъци и липса на удовлетвореност на пациентите от провежданото лечение с левотироксин са наложили периодично да се преразглежда нуждата от добавяне на трийодтиронин към тироксина и дори да се предлагат самостоятелно лечение с трийодтиронин или връщане към изсушените екстракти. Последните 2 подхода не се препоръчват от никаква асоциация и затова няма да бъдат разглеждани в подробности. Следва да се отбележи, че в свое становище от 2012 г. Европейската Тиреоидна Асоциация (ETA) заявява, че „съществува потенциал за комбинирана терапия при лица, чийто нужди не са покрити от изолираното лечение с T_4 “ (9). В своите много подробни указания от 2014 г. Американската Тиреоидна Асоциация (ATA) отбелязва, че „при изключителни (?) условия може да се изпробва комбинирано лечение“ (10). И в становището на Британската Тиреоидна Асоциация (BTA) от 2016 г. се допуска „опит за съчетано лечение на пациенти, при които не може да се намери друга причина за наличие на симптоматика“ (11). През 2021 г. трите асоциации заедно (ETA, ATA, BTA) публикуват консенсус, в който заявяват готовност да разработват проблема на комбинираното лечение (12). Най-скорошен и практичен е публикуваният от Британската Тиреоидна Асоциация и Дружеството на ендокринологите консенсус от 2023 г. (13).

Има ли доказано предимство съчетаната терапия с L- T_4 /L- T_3 ?

Краткият отговор е – „по-скоро не!“. Дългият отговор се опира на множество проучвания – поне 16 рандомизирани контролирани проучвания и 4 системни метаанализи на техните данни (12, 14-16). Повечето проучвания показват подобрене на качеството на живот и с двата режима, като за по-добро качество с комбинацията докладват много малък дял < 15%. Тези проучвания са били и сравнително малки и постигнатите концентрации на T_3 са били различни, както и различни от физиологичните. Метаанализите също не доказват съществени ползи от гледна точка на настроението, качеството на живот или когницията, но при условие, че се прави сравнение с оптимално провеждано лечение с L- T_4 .

Затова и повечето тиреоидолози са на мнение, че в общия случай (на популационно ниво) комбинираната терапия не предлага никакви предимства.

Има ли допълнителен риск при лечение с L-T₃?

И L-T₃, както и L-T₄ могат да доведат до непълна компенсация на хипотиреоидизма с последващи дислипидемия, сърдечно-съдова болест, както и до свърхдозироване с риск от аритмии, сърдечна недостатъчност, инсулт и остеопорозни фрактури. По отношение на L-T₃ има изолирани съобщения за повишена тревожност при употребата му. Дълго траещите проучвания са много малко и резултатите им не са еднозначни. Така например, при сравнение на почти 34 000 пациенти на L-T₄ с 400 пациенти, ползвали някога L-T₃, единствената разлика е била тенденция към повишена честота на карцином на млечната жлеза при прием на L-T₃ (съотношение на шансовете 1,8 пъти) (17). Корейско проучване с 1400 ползватели на L-T₃ откриват повишен риск за инсулт и сърдечна недостатъчност в сравнение с монотерапията с L-T₄ (18). Шведско проучване не успява да регистрира повишен риск за карцином на гърдата или повишена обща смъртност при лечение с L-T₃ (19). Като цяло, данните за приложение на L-T₃ са непълни и не позволяват сигурни изводи за безопасността му.

И все пак – кои биха били кандидатите за комбинирана терапия?

Най-добро описание на тези потенциални кандидати дава Британският консенсус за комбинираното лечение (13). Следва да са изпълнени няколко стъпки, за да започне да се мисли въобще в посока добавка на L-T₃:

- диагнозата „хипотиреоидизъм“ трябва да бъде сигурна (потвърдена с предшестващи високи стойности на ТСХ и евентуално ниски на fT₄ – поне при 2 независими измервания).
- лечението с L-T₄ е провеждано оптимално от гледна точка на постигнат нормален ТСХ.
- типичните за хипотиреоидизъм симптоми персистират, независимо от оптималната доза и продължителност на лечението.
- изключени са коморбидности, които могат да обяснят симптомите.
- пациентът е готов да посещава лекуващия ендокринолог редовно и по-често от обичайното.
- на пациента са разяснени рисковете и той е дал своето информирано съгласие (в случай, че се прилага off-label, както е у нас – и писмено верифицирано).

Изключително важно е да се изключи друга възможна причина за оплакванията, наподобяващи хипотиреоидизъм: друга аутоимунна болест (например глутенова ентеропатия или аутоимунен хипокортицизъм), скорошна менопауза (с цялата ѝ психо-вегетативна симптоматика), хранителни дефицити (витамин В12, витамин D, желязо и други), нарушения на съня (например sleep apnea), изразено затлъстяване, депресивна симптоматика, а в днешно време и протрахиран Ковид (long COVID) синдром. За целта е нужно да се изследват например пълна кръвна картина, серумно желязо и феритин, чернодробни ензими, урея / креатинин, калций, гликиран хемоглобин, нива на витамин В12, витамин D и други.

Преди да се мисли за комбинирано лечение следва да се направи опит за понижаване на ТСХ в долната половина на референтните граници (тоест между 0,3 и 2,0 mIU/L) за поне 6 месеца. Британският консенсус предлага дори опит с ниско нормален ТСХ за няколко месеца – между 0,1 и 0,3 mIU/L, но без да се допускат стойности под 0,1 mIU/L (13).

Как да се осъществи преходът от монотерапия с L-T₄ към съчетана с L-T₄/L-T₃? (13)

Важно условие за започване на прехода е серумният ТСХ да е > 0,1 mIU/L (по-добре дори > 0,3 mIU/L). Ако ТСХ е потиснат, следва първо да се намали дозата на L-T₄ и след това да се премине към опит за съчетано лечение.

Според Британското дружество дозата на добавения L-T₃ трябва да бъде 1/17 от последната предходна доза на L-T₄. А заедно с добавянето, дозата на L-T₄ трябва да се намали с 3/17 (13).

В Таблица 1 е показано предложението на британските експерти за преминаване от монотерапия с L-T₄ към съчетано лечение с L-T₄/L-T₃.

Проследяването изисква измерване на ТСХ, а ако той е много нисък, и на fT₄ и на fT₃. Трябва да се отчетат фактът, че очакваното ниво на fT₄ е обичайно по-ниско от това при изолирано лечение с L-T₄. Нивото на fT₃ пък може да е малко по-високо в сравнение с монотерапията. Препоръчва се кръвта за измерване на тиреоидните хормони да се вземе сутрин ПРЕДИ приема на комбинацията L-T₄/L-T₃. В противен случай се затруднява интерпретацията – нивото и на двата хормона може да се повиши с 1-2 pmoI/l, като по-бързо се повишава това на fT₃.

Отговорът към съчетаното лечение следва да се прецени след поне 3-6 месеца при условие, че ТСХ е бил в референтни (таргетни) граници. Експертите препоръчват и ползването на специфични въпросници за качество на живот при

Таблица 1.

Предложение на британските експерти за преминаване от монотерапия с L-T₄ към съчетано лечение с L-T₄/L-T₃ (13).

Исходна доза L-T ₄	Нова доза L-T ₃ *	Нова доза L-T ₄
100 mcg	5 mcg	85 mcg
125 mcg	7,5 mcg	100 mcg
150 mcg	10 mcg	125 mcg

* L-T₃ може да наложи двукратен дневен прием.

болести на щитовидната жлеза, например въпросника ThyPRO39 разработен от T. Watt et al., 2015 г. (20). Ако липсва подобрение, няма смисъл от продължаване на комбинираното лечение и се препоръчва връщане към монотерапията с L-T₄. Ако напротив, пациентите са удовлетворени, съчетаното лечение L-T₄/L-T₃ може да продължи под контрола на ендокринолог.

У нас някои специалисти предписват наличния в южните ни съседки комбиниран препарат Dithyron®, който съдържа в 1 таблетка 50 mcg L-T₄ и 12,5 mcg L-T₃. Така, 1 таблетка се равнява по сила приблизително на 75-100 mcg L-T₄. Други подобни препарати са Thyrosint®, Liotrix®. Прави впечатление, че техният състав се отличава от препоръчаното в Британския консенсус съотношение на T₄:T₃. Те съдържат по-голямо количество T₃. Пациентът следва да бъде информиран и че този вид лечение не е утвърден в Българските препоръки за Добра клинична практика при тиреоидни заболявания (2019 г.).

Ако се реши да се спре добавянето на L-T₃, то 5 mcg от него се заместват с 15 mcg L-T₄ (в отношение 1:3). Ако дозата на L-T₃ е ниска (например 5-10 mcg), той може да се спре наведнъж. Ако дозата му е по-висока, се препоръчва постепенно титриране надолу и последващо спиране. Контрол на ТСХ се препоръчва около 6-8 седмици след всяка промяна в дозировката (или на 4-6 седмици според Американската Тиреоидна Асоциация).

Британските експерти НЕ СЪВЕТВАТ да се ползва изолирано (самостоятелно) лечение с L-T₃ (13). Краткият полуживот, рисковете от свръхдозирване или обратно, субдозирване, неяснотите около индивидуалната дозировка и проследяване, са сред аргументите срещу монотерапията с L-T₃. Така, монотерапия те допускат само в 1 случай – на потвърдена алергия / непоносимост към L-T₄ или към ексципиентите в лекарствената форма. Приложението на L-T₃ е противопоказано по време на бременност. Предлаганите препарати обичайно са таблетки от 5, 10, 25 mcg. Дневната доза при лечение на хипотиреоидизъм обичайно е 25-50 и не повече от 75 mcg като началната може да бъде 25 mcg или по-ниска (по-предпазлив подход). По-добре е

дневната доза да се раздели на 2 приема, но някои американски експерти допускат и еднократен дневен прием (<https://www.mayoclinic.org/drugs-supplements/liothyronine-oral-route/proper-use/drg-20069093>). Трябва много да се внимава да не стана объркване с дозата на L-T₄, тъй като действието на L-T₃ превишава няколко пъти това на еквивалентната доза L-T₄.

Британските експерти НЕ ПРЕПОРЪЧВАТ употребата на изсушени тиреоидни екстракти (13). Още в миналото е изтъкван рискът от колебания в количеството на хормоните и йода в 1 доза изсушен тиреоиден екстракт. Британският консенсус дава и препоръка за преминаване към стандартизираното лечение с L-T₄. Така например 1 зърно от познатия и у нас препарат Armour Thyroid® следва да се замени с 60 mcg L-T₄.

Изводи

В **заключение**, отклоняването от утвърдените гайдайки с цел задоволяване нуждите на отделния пациент (които понякога са на чисто психологическа основа) крие рискове и за двете страни – лекар и пациент. Лекарят не е длъжен и да предписва или продължава лечение, назначено от друг специалист, ако то се отклонява от утвърдените в страната указания за добра клинична практика и алгоритмите за лечение на НЗОК.

1. **Shinkov A, Borissova A-M, Kovatcheva R, Vlahov J, Dakovska L, Atanasova I, et al.** Thyroid dysfunction and cardiovascular risk factors in Bulgarian adults. *Open Med (Poland)* 2013; 8(6): 742-748.
2. **Shinkov A, Borissova A-M, Vlahov J, Dakovska L, Blajeva E.** Male gender differences in the thyroid ultrasound features, thyroid peroxidase antibodies and thyroid hormone levels: a large population-based study. *J Endocrinol Invest* 2014; 37(3): 269-76.
3. **Bulgarian Society of Endocrinology and Ministry of Health.** Good practice recommendations for thyroid disease. Sofia, 2019 (In Bulgarian)[Българско гружество по ендокринология и Министерство на здравеопазването. Препоръки за добра практика при заболявания на щитовидната жлеза. София, 2019].
4. **Feller M, Snel M, Moutzouri E, Bauer DC, de Montmollin M, Aujesky D, et al.** Association of Thyroid Hormone Therapy With Quality of Life and Thyroid-Related Symptoms in Patients With Subclinical Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2018; 320(13): 1349-1359.
5. **Borissova A-M, Boyanov M, Attanasio R, Hegedüs L, Nagy E, Negro R, et al.** Use of Thyroid Hormones in Hypothyroid and Euthyroid Patients: a THESIS* Questionnaire Survey of Bulgarian Physicians. *Endocrinologia* 2020; 25(4): 289-309.
6. **Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC.** The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000; 160(4): 526-534
7. **Fitzgerald SP, Falhammar H.** Redefinition of Successful Treatment of Patients With Hypothyroidism. Is TSH the Best Biomarker of Euthyroidism? *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 920854.
8. **Peterson SJ, McAninch EA, Bianco AC.** Is a Normal TSH Synonymous With "Euthyroidism" in Levothyroxine Monotherapy? *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(12): 4964-4973.
9. **Wiersinga WM, Duntas L, Fadeyev V, Nygaard B, Vanderpump MPJ.** 2012 ETA guidelines: the use of L-T4 + L-T3 in the treatment of hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2012; 1(2): 55-71.
10. **Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, et al;** American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. *Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association Task Force on thyroid hormone replacement.* *Thyroid* 2014; 4(12): 1670-1751.
11. **Okosieme O, Gilbert J, Abraham P, Boelaert K, Dayan C, Gurnell M, et al.** Management of primary hypothyroidism: statement by the British Thyroid Association Executive Committee. *Clin Endocrinol* 2016; 84(6): 799-808.
12. **Jonklaas J, Bianco AC, Cappola AR, Celi FS, Fliers E, Heuer H, et al.** Evidence-based use of levothyroxine/liothyronine combinations in treating hypothyroidism: a consensus document. *Eur Thyroid J* 2021; 10(1): 10-38.
13. **Ahluwalia R, Baldeweg SE, Boelaert K, Chatterjee K, Dayan C, Okosieme O, et al.** Use of liothyronine (T3) in hypothyroidism: Joint British Thyroid Association/Society for endocrinology consensus statement. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2023; 99(2): 206-216.
14. **Grozinsky-Glasberg S, Fraser A, Nahshoni E, Weizman A, Leibovici L.** Thyroxine-triiodothyronine combination therapy versus thyroxine monotherapy for clinical hypothyroidism: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(7): 2592-2599.
15. **Centanni M, Benvenga S, Sachmechi I.** Diagnosis and management of treatment-refractory hypothyroidism: an expert consensus report. *J Endocrinol Invest* 2017; 40(12): 1289-1301.
16. **Akirov A, Fazelzad R, Ezzat S, Thabane L, Sawka AM.** A systematic review and meta-analysis of patient preferences for combination thyroid hormone treatment for hypothyroidism. *Front Endocrinol* 2019; 10: 477.
17. **Leese GP, Soto-Pedre E, Donnelly LA.** Liothyronine use in a 17 year observational population-based study—the tears study. *Clin Endocrinol* 2016; 85(6): 918-925.
18. **Yi W, Kim BH, Kim M, Kim J, Im M, Ryang S, et al.** Heart failure and stroke risks in users of liothyronine with or without levothyroxine compared with levothyroxine alone: a propensity score-matched analysis. *Thyroid* 2022; 32(7): 764-771.
19. **Planck T, Hedberg F, Calissendorff J, Nilsson A.** Liothyronine use in hypothyroidism and its effects on cancer and mortality. *Thyroid* 2021; 31(5): 732-739.
20. **Watt T, Bjorner JB, Groenvold M, Cramon P, Winther KH, Hegedüs L, et al.** Development of a short version of the thyroid-related patient-reported outcome ThyPRO. *Thyroid* 2015; 25(10): 1069-1079.

Address for correspondence:

Проф. д-р Михаил Боянов

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

Prof. Dr. Mihail Boyanov

Clinic of Endocrinology and Metabolism,
UMHAT „Alexandrovska“; Department of
Internal Medicine, Faculty of Medicine, MU
Sofia, 1, Sv. G. Sofiyski str., Sofia 1431
e-mail: mihailboyanov@yahoo.com

Съвременен поглед върху регулацията на хипоталамо-хипофизо-надбъбречна и гонадна ос при жени и връзката между тях като основа за развитие на овулаторна дисфункция

Бабаджанова, Екатерина С., Орбецова, Мария М.

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

Катедра по Ендокринология и болести на обмяната, Медицински факултет, МУ, Пловдив

Постъпване: 19. 05. 2024 / Ревизиране: 23. 05. 2024 / Приемане: 27. 05. 2024

A Recent Review of Hypothalamic-Pituitary-Adrenal and Gonadal Axis Regulation in Women and Their Connection as a Basis for the Development of Ovulatory Dysfunction

Babadzhanova, Ekaterina S., Orbetzova, Maria M.

Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, „Sv. Georgy“ University Hospital,

Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, Faculty of Medicine, MU, Plovdiv

Submitted: 19. 05. 2024 / Revised 23. 05. 2024 / Accepted: 27. 05. 2024

Резюме

Множество фактори – стресът, ексцесивните отклонения в телесното тегло (затлъстяване и кахексия), хранителните разстройства, вкл. анорексия нервоза и енергийно дефицитни състояния, синдроми на инсулинова резистентност и др. засягат репродуктивното здраве на жените, поради нарушения в регулацията на хипоталамо-хипофизо-гонадна (ХХГ) ос и резултатната овулаторна дисфункция. Тази функционална дисфункция, категоризирана като хипоталамичен хипогонадизъм, може да се прояви с нарушения в менструалния цикъл и/или инфертилитет. Киспептинергичната система е тази, която свързва стреса, храненето и репродуктивните сигнали и играе ключова роля за поддържане на нормалната пулсативност на гонадотропин-освобождаващия хормон (GnRH), респ. на овулацията. Смята се, че освен лептинът и инсулинът, покачването на кортикотропин-освобождаващия хормон (CRH) и активираната хипоталамо-хипофизо-надбъбречнокорова (ХХН) ос

Abstract

Multiple factors, such as stress, excessive deviations in body weight (obesity and cachexia), eating disorders, including anorexia nervosa, energy-deficient conditions and insulin resistance affect women's reproductive health due to dysregulation of the hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis and the following ovulatory dysfunction, categorized as hypothalamic hypogonadism, that may present with menstrual cycle disturbances and/or infertility. The kisspeptinergic system is the one that links stress, nutrition and reproductive signals and plays a key role in maintaining normal pulsatility of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) and ovulation. In addition to leptin and insulin, elevated corticotropin-releasing hormone (CRH) and the activation of hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis are thought to be key modulators of ovulatory dysfunction. Neuroendocrine regulation of the reproductive processes is a subject of intense research, having in mind the global

са допълнителни ключови модулатори на овулаторната дисфункция. Невроендокринната регулация на репродуктивните процеси е обект на интензивни проучвания в светлината на глобалното увеличаване честотата на инфертилитет.

Целта на настоящия обзор е да представи ефекторните елементи на ХХГ и ХХН ос, да обобщат информация за известните до момента маркери и регулатори – киспептини, адипоцитокини и модулатори на апетита, както и да представят някои новооткрити невронепептиди (спексин и фениксин), включени в модулацията на репродуктивните функции, с потенциал да разкрият нови механизми в патогенезата и да открият нови възможности за лечение на овариалните дисфункции.

Ключови думи:

хипоталамо-хипофизо-надбъбречна ос, хипоталамо-хипофизо-гонадна ос, киспептин, неврокинин В, спексин, фениксин, овулаторни дисфункции

Въведение

Анатомичните структури, които медируют отговора при стрес се откриват както в централната нервна система, така и в периферните тъкани – паравентрикулярното ядро (PVN) на хипоталамуса, предния дял на хипофизата и кората на надбъбречните жлези. Тези структури се обединяват под наименованието *хипоталамо-хипофизо-надбъбречнокорова (ХХН) ос*. Активирането на ХХН ос включва стимулиране на неврони в PVN за освобождаване на кортикотропин-рилизинг хормон (CRH) и аргинин вазопресин (AVP), които водят до отделяне на адренотропичен хормон (ACTH) (1-3). В отговор, ACTH индуцира синтеза и секрецията на глюкокортикоиди, в известна степен минералкортикоиди и андрогени, от надбъбречната кора (2-4).

Като част от физиологичната адаптация към стрес, ХХН ос медира функциите на *хипоталамо-хипофизо-гоналната (ХХГ) ос*, отговорна за съзряването на половата система. ХХГ ос контролира репродукцията чрез ендокринна сигнализация, произхождаща от хипоталамичната секреция на гонадотропин-освобождаващ хормон (GnRH). GnRH стимулира гонадотропните клетки на хипофизата, които синтезират и освобождават фоликулостимулиращ хормон (FSH) и лутеинизиращ хормон (LH), действащи върху яйчниците, за да регулират фоликулогенезата, овулацията и стероидогенезата (2).

increase in the incidence of infertility.

The purpose of this review is to present the effector elements of the HPG and HPA axis, to gather the available information about the markers and regulators, that are known to date - kisspeptins, adipocytokines, appetite modulators, as well as to present some newly discovered neuropeptides (spexin and phoenixin), that are involved in the modulation of reproductive functions, with the potential to reveal new mechanisms in the pathogenesis and to discover new possibilities for the treatment of ovulatory dysfunctions.

Key words:

hypothalamic-pituitary-adrenal axis, hypothalamic-pituitary-gonadal axis, kisspeptin, neurokinin B, spexin, phoenixin, ovulatory dysfunctions

Смята се, че покачването на CRH и активираната ХХН ос са ключови модулатори в патогенезата на овулаторните дисфункции. Глюкокортикоидите повлияват гонадотропините и функцията на половите жлези – при жени те потискат реакцията на LH към GnRH, което води до редукция в нивата на естрогени и прогестини с инхибиране на овулацията и последваща олиго-/аменорея, като същевременно допринасят и за общото производство на андрогени в организма.

Регулация на хипоталамо-хипофизо-гонадна (ХХГ) ос

Менструалният цикъл се регулира от сложни взаимодействия между оста хипоталамус-хипофиза-яйчници и матка. GnRH е централният регулатор на репродукцията – действа чрез свързване към 7-трансмембранен рецептор (GnRHR) с висок афинитет върху гонадотрофните клетки (5). FSH се стимулира преференциално при ниски импулсни честоти на GnRH, а LH – при високи. Доминирането на бързи GnRH импулси, водещи до повишено съотношение на LH:FSH, допринасят за прекомерно производство на андрогени и овулаторна дисфункция, наблюдавани при синдрома на поликистозните яйчници (PCOS). От друга страна, ниските GnRH импулсни честоти и абнормни нива на серумни гонадотропини са свързани с развитието на хипоталамична аменорея (5).

LH стимулира синтеза на стероидни хормони в тека-интерна клетките, а пикът му в средата на

менструалния цикъл е отговорен за настъпването на овулация; продължително повишената му секреция поддържа жълтото тяло и синтеза на прогестерон (5). Развитието на яйчниковия фоликул е голяма степен под контрола на FSH. При жени FSH въздейства върху гранулозните клетки и стимулира развитието на фоликулите, експресията на ароматаза и секреция на естрогени, съвместно с LH. В тека-клетките се продуцират андрогени под въздействие на LH. Последните преминават в гранулозните слоеве, където под въздействие на ФСХ се ароматизират до естрогени (5).

Основните андрогени, произвеждани от яйчника са ДХА, андростендион и тестостерон. Синтезата на андростендион се стимулира от LH и инсулин. Андростендион се превръща в тестостерон, който се ароматизира до естрадиол (под влияние на ензима ароматаза, контролиран от ФСХ). Андростендионът служи за прекурсор на циркулиращите естрон и тестостерон след конверсия в мастната тъкан и кожата. В таргетните тъкани естронът се превръща в естрадиол, а тестостеронът – в по-мощния дихидротестостерон (5). Естрадиолът е най-мощният естроген, синтезиран в яйчника. Естриолът е периферен метаболит на естрона и естрадиола (5).

Циркулиращите полови стероиди влияят върху секрецията на GnRH и по този начин върху секрецията на LH и FSH чрез механизми на положителна и отрицателна обратна връзка. В процесите на регулация на яйчниковата дейност участват и няколко пептида: инхибин (А и В), потискащи секрецията на ФСХ, активин – стимулиращ биосинтеза, освобождаването и действието на ФСХ, фолиостатин – свързващ активина и неутрализиращ действието му.

Проучванията показват, че голям брой невропептиди (малки протеини, играещи роля на сигнални молекули в ЦНС) са включени в контрола на репродуктивните функции и адаптирането към стреса. Невропептидите се освобождават в условия на висока, прекомерна и/или патологична невронална активност (6).

Киспептините са пептидни продукти на гена Kiss-1, разположен в хромозома 1 и кодиращ 145 аминокиселинен прекурсорен пептид (7). Киспептин-експресиращите неврони са разположени в антеровентралното перивентрикуларно (AVPV) и аркуатното ядро (ARC). Невроните на ARC ко-експресират *неврокинин В* (NKВ) и *динорфин А* (DynA) и съответно са наречени KNDу неврони (8-10). Киспептините са естествените лиганди за свързания с G-протеин рецептор (GPCR), известен като gr-54 при плъхове (11) и AXOR12 при хора (12).

За първи път е доказано, че Kiss-1 играе роля

в репродуктивната ос през 2003 г., когато две изследователски групи откриват, че мутациите в gr-54 рецептора водят до идиопатичен хипогонадотропен хипогонадизъм при определени пациенти (13). Групата на De Roux установява, че при петима засегнати братя и сестри от бракове на първи братовчеди с нормална uPHK за GnRH рецептор, делецията в gr-54 е причината за нарушения в пубертета. Това не е довело до нарушена миграция на GnRH неврони от обонятелната луковица и пациентите не са могли да бъдат класифицирани като синдром на Kallmann, а като идиопатичен хипогонадотропен хипогонадизъм вследствие нарушено стимулиране на производството на GnRH (13).

Киспептинът стимулира секрецията на LH и FSH чрез GnRH. Продължителното приложение на киспептин нарушава секрецията на LH и FSH, което се дължи на десенсибилизация на рецептора gr-54. Киспептин и gr-54 медиират отрицателна и положителна обратна връзка на ХХГ ос. GnRH невроните притежават само естрогенов рецептор b (ERb), който не играе роля в обратната връзка. Киспептиновите неврони експресират ERa, PR и AR и следователно имат потенциала да оказват ефект върху GnRH неврона. AVPV киспептиновите неврони се „ирегулират“, когато нивата на циркулиращите естрогени (E2) са повишени (положителна обратна връзка). Обратно, киспептинът в ARC невроните (KNDу неврони) се „down-регулира“, когато нивата на E2 се повишат (отрицателна обратна връзка) (10). Скорошни проучвания предполагат, че киспептин-трансмисията играе роля в патогенезата на аменореята, вероятно във връзка с участието ѝ в няколко аспекта от регулацията на репродуктивната ос (10). През последните години множество предклинични и клинични данни предполагат потенциална роля на невропептидите в патогенезата на репродуктивните нарушения.

Синергичното действие на невропептидите върху ХХГ и ХХН ос може да е в основата на развитието на овулаторна дисфункция при стрес (10). През 2008 г. Iwasa et. al установяват, че имунният стрес, предизвикан от прилагането на липополизахариди (LPS), намалява нивото на Kiss-1 mRNA и впоследствие на концентрацията на LH в хипоталамуса на женски плъхове (14,15). Тези открития установяват връзка между ХХН оста и репродуктивната система. Приложението както на кортикостерон, така и на кортикотропин води до потискане на киспептиновите неврони (16).

Свързаният с RF-амиг свързан пептид 3 (RFRP-3) се предлага като GnIH (Gonadotropin-Inhibitory Hormone), който потиска синтеза и

освобождаването на GnRH и гонадотропини. Излагането на остър и хроничен стрес повишава експресията на GnIH mRNA в хипоталамуса. Това води до дисрегулация на ХХГ оста и потискане на репродукцията. Глюкокортикоидни рецептори са открити на повърхността на GnIH невроните. Кортикостеронът повишава експресията на GnIH mRNA и намалява активността на GnRH. Това предоставя доказателства, че не само киспептинът, но и GnIH допринася за медирането на инхибиторните ефекти на кортикостероидите върху човешката репродуктивна ос по време на стресови събития. Съобщава се за експресия на Kp/Kiss1R в лимбичната система на гризачи, примати и хора. При мишки социалният стрес (т.е. изолация) води до подобно на тревожност поведение, дисрегулация на менструалния цикъл и намалена експресия на Kiss1R. Kp и Kp рецепторите се експресират в PVN- регион в хипоталамуса, свързан с реакцията на стрес (17-19).

Според съвременните ни познания сред изследваните невропептиди Kp изглежда има най-пряко влияние върху механизмите, включени в етиологията на свързаните със стреса нарушения във фертилитета. Основна е употребата на агонисти на киспептин в репродуктивната терапия при двойки с инфертилитет и по-специално при индукцията на овулацията (20). *Пептид-234*, мощен антагонист на киспептина, елиминира LH-стимулиращия ефект на kisspeptin чрез блокиране на влиянието му върху секрецията на GnRH. Киспептиновите антагонисти имат потенциални клинични приложения при пациенти, страдащи от заболявания, свързани с повишена LH секреция, като PCOS, менопауза или преждевременен пубертет (20).

Неврокинин В (NKV) принадлежи към семейството на пептидите, т.нар тахикинини. Синтезира се от гена за препроатахикинин В (TAC3 ген), разположен в 12 хромозома. NKV се свързва с неврокинин-3 рецептор (NK3R), кодиран от TAC3R. Индивиди с хомозиготни мутации със загуба на функцията в TAC3 или TAC3R ген страдат от хипогонадотропен хипогонадизъм, докато активизиращите мутации причиняват преждевременен пубертет (20). Проучване показва ролята на неврокинин В в стимулирането на секрецията на GnRH и регулиране на репродуктивните функции (20).

Има хипотеза, че хипертрофия на KNDy неврони, с повишаване на секрецията на NKV е патогенетичен механизъм в появата на горещи вълни, а абнормното функциониране на KNDy е причина още за функционална хипоталамична аменорея, PCOS, преждевременен и забавен пубертет. Young и сътр. установяват, че при пациенти с TAC3 или TAC3R ген-инактивираща мутация, лип-

са на NKV стимулация на KNDy неврона води до ниска секреция на киспептин и последваща ниска честота на пулсовете на GnRH, съответно понижена секреция на LH и FSH. NKV стимулира, а динорфин инхибира секреция на киспептин (21).

NKV е значително по-нисък при функционална хипоталамична аменорея. Хипоталамичната аменорея и *pubertas tarda* са състояния, свързани с ниска честота на секреция на GnRH и последващо намаляване на LH при почти нормална FSH секреция. Възстановяването на секрецията на LH и нормализиране на репродуктивната функция потенциално може да бъде постигнато чрез лечение с NKV агонисти. Продължителното приложение на NKV агонисти може да доведе до тахифилаксия и намалена GnRH секреция. Пулсативното приложение е опция за избягване на тези странични ефекти. George и сътр. изследват въздействието на NK3R антагониста AZD4901 при жени с PCOS. Екипът установява, че той намалява честотата на пулсовете на LH и на свой ред редуцира серумните нива на тестостерон, подкрепяйки хипотезата, че неврокинин антагонистите могат потенциално да се използват като средство за лечение на невроендокринния аспект на състояния като PCOS (22, 23).

В контекста на бързо развиващото се разработване на аналози на NKV и киспептин, това е потенциална терапевтична възможност. NKV антагонистите могат да смекчат менопаузалните горещи вълни – наблюдават се проекции на KNDy неврон към клетки, произвеждащи GnRH, и към преоптични структури, участващи в терморегулацията (20,24).

Галанинът е невропептид, широко разпространен в централната и периферната нервна система, както и в репродуктивния тракт (19, 25). Произвежда се в хипоталамуса и предния дял на хипофизата, където неговият синтез се стимулира от естрогените. Галанинът контролира преовулаторните пикове на LH и регулира стероидния синтез в яйчниковата тъкан като интраовариален регулаторен пептид. Отделя се съвместно с GnRH и може да модулира секрецията му (19). Галанинът има модулиращ ефект върху стероидните хормони: намалява нивата на LH, инсулин, глюкоза, инсулинова резистентност (IR) и тестостерон и стимулира секрецията на FSH. Галанинът притежава потенциал, който може да се използва в лечението на PCOS в бъдеще (19).

Фениксин (PNX) е новооткрит пептид, произвеждан главно в хипоталамуса. Открива се в още редица тъкани – хипофизата, сърцето, стомашно-чревната лигавица, панкреатичните острови и мастната тъкан. *In vitro* изследвания на преднохипофизарни клетки установяват, че фениксинът може да ир-регулира секрецията на

хипофизните гонадотропини, FSH и LH. PNH е убедително интраовариален фактор. Чрез ускоряване на пролиферацията на гранулозните клетки и индуциране секрецията на естрадиол, стимулира развитието на фоликуларните клетки. Концентрацията на серумния PNH е значително по-висока при жени с PCOS, отколкото при контроли. Това повишение корелира положително с нивата на тестостерон и LH и отрицателно с естрадиол (18-20).

Спексин е най-скоро откритият член на фамилията пептиди galanin/kisspeptin /spexin. Този 14-аминокиселинен пептид се експресира от неврони в хипоталамуса, които координират енергийната хомеостаза и репродукцията. Spexin е широко експресиран в различни тъкани като панкреас, черен дроб, висцерална мастна тъкан, щитовидна и надбъбречна жлеза. Кодира се от ген в хромозома 12 и се свързва с рецептори за галанин (GAL) тип 2 (GALR2) и 3 (GALR3) (26 -28).

SPX играе роля в репродукцията чрез промяна на ХХГ ос (26). Нивата на Spexin са значително по-ниски при пациентите с PCOS. Spexin показва отрицателна корелация с инсулиновата резистентност, ИТМ и андрогените при жени с PCOS. Рискът от PCOS се повишава успоредно с понижени нива на SPX. Съществува обратна връзка между спексин и инсулинова резистентност, LH, FAI при жени с PCOS (29).

Предполага се, че невропептидът играе роля в регулирането на оста ХХГ при хора чрез понижаване на секрецията на LH. Естрадиолът намалява експресията на спексин (27). Концентрацията на SPX във фоликуларната течност и генната му експресия са намалени в гранулозните клетки (GC) на жени със затлъстяване и PCOS, докато протеиновата експресия на GALR2/3 е повишена. SPX намалява GC пролиферацията и стероидогенезата (26). 76 подрастващи на възраст 12-17 г., приети в острата фаза на анорексия нервоза в психиатрично отделение, са включени в проучване – PNH и SPX при тях са понижени. Частичното възстановяване на телното нормализира концентрациите на PNH, но не и SPX (28).

Установено е, че циркулиращото ниво на SPX е намалено при лица със затлъстяване (30). Наблюдава се отрицателна корелация между циркулиращите нива на SPX и лептин (29) и се предполага, че ниско ниво на SPX е биомаркер за затлъстяване при деца и възрастни (31). Проучване с циркулиращите нива на С-реактивен протеин също разкрива положителна корелация на „нисък SPX с висок лептин“ в серума с по-висок hs-CRP индекс при затлъстели юноши, което предполага, че SPX може да е маркер за риск от сърдечно-съдови заболявания (29).

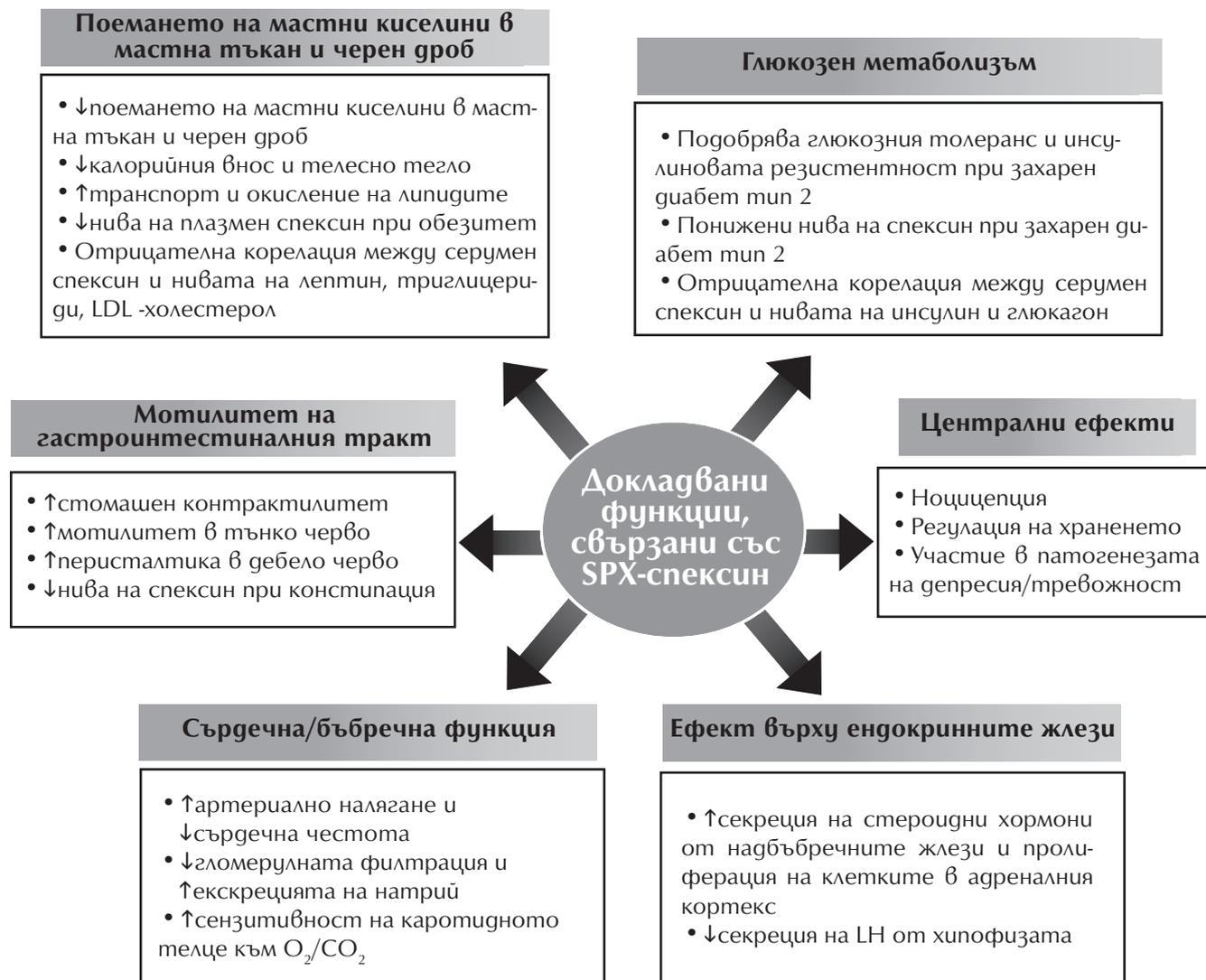
При миши модел с индуцирано затлъстяване, лечението със SPX може да намали телесното тегло (32). SPX инхибира усвояването на мастни киселини в бялата мастна тъкан и в черния дроб (32). Тези открития показват, че SPX може да служи като адипокин с функция върху енергийния баланс и с потенциално приложение за лечение на затлъстяване (за контрол на теглото и чернодробна стеатоза). Във функционални проучвания при риби се демонстрира, че приемът на храна стимулира експресията на SPX в хипоталамуса, докато мозъчното инжектиране на SPX не само може да потисне консумацията на храна, но също така предизвиква секреция на анорексигенни фактори с паралелен спад в орексигенните сигнали (33). В панкреатични островни клетки SPX е локализиран съвместно с инсулин в секреторни везикули (34). При пациенти със захарен диабет тип 2 серумното ниво на SPX е намалено (с 44%) с отрицателна корелация с циркулиращите нива на кръвна захар, хемоглобин А1С (HbA1c), триглицериди и LDL/холестерол (35). SPX показва подобна отрицателна корелация с нивата на инсулин и глюкагон (34).

Надбъбречната жлеза представлява основният ендокринен орган с високо ниво на експресия на SPX (35). Въз основа на имунохистохимично оцветяване в надбъбречната жлеза на плъх (36) и човек (35), SPX може да бъде открит главно в надбъбречната кора с ниско ниво на експресия в областта на медулата. В адренокортикалните клетки на плъховете SPX предизвиква секреция на алдостерон и кортикостерон с едновременно инхибиране на клетъчната пролиферация (37). Експресията на SPX в надбъбречната кора може да бъде ир-регулирана чрез лечение с дексаметазон или чрез надбъбречна енуклеация. Тези открития предполагат, че SPX се произвежда локално в надбъбречната жлеза под хормонално влияние и може да играе роля в производството на стероиди и надбъбречната регенерация. Спексин повишава мотилитета на гастроинтестиналния тракт, участва в нонцицепцията, регулацията прием на храна.

Известните до момента действия на спексин са представени на *Фигура 1* (31). В литературата не се откриват проучвания върху нивата на спексин при състояния с овариална дисфункция като функционална хипоталамична аменорея, синдром на Cushing, хиперпролактинемия, вродена надбъбречна хиперплазия. Не е изяснена връзката на новооткрития невропептид с нивата на серумен кортизол и състояния на хроничен стрес.

Метаболитни фактори като индекс на телесна маса (ИТМ), имат подчертан ефект върху

Фигура 1. Известните до момента функции на Spexin (по 31)



репродукцията. Известно е, че лептинът, хормон, синтезиран в мастна тъкан, влияе върху метаболизма, приема на храна и възпроизводството. Около 40% от кисептиновите неврони при мишки притежават лептинови рецептори, като това предполага, че кисептиновите неврони са медиатор на метаболитния контрол на ХХГ ос и пубертета. Лептинът участва в иницирането на пубертета и потиска репродуктивната система, в случай че запасите от енергия са твърде ниски, за да се справят с изискванията. Вродената липса на лептин, наблюдавана при ob/ob мишки, се асоциира със сигнификантна супресия на нивата на Kiss1-мРНК в ARC и предполага причинно-следствена връзка между липсата на лептин и потиснатите нива на Kiss1-мРНК (38). Тези данни свидетелстват за невро-ендокринен лептин-кисептин-GnRH път, където достатъчните нива

на лептин, действащи чрез Kiss1 неврони, осигуряват правилна матурация и функция на GnRH невроните и съответно на хипоталамо-хипофизо-гонадната ос. Нивата на лептин варират по време на менструалния цикъл като рязко се повишават по време на лутеалната фаза (39).

При затлъстяване е налице **инсулинова резистентност**, която нарушава инсулиновото действие. Пулсативната LH секреция е потисната при състояния на инсулинов дефицит (гладуване и захарен диабет), а централното приложение на инсулин може да възстанови LH недостатъчността при тези състояния (39).

Грелин се освобождава от гастроинтестиналния тракт и има инхибиторен ефект спрямо централните (хипоталамични) нива и GnRH-индуцираната гонадотропинова секреция. Анализи на грелин-мРНК показват експресия на гена за грелин

в тестиси и в яйчици. Грелинът сигнификантно инхибира, по дозо-зависим начин, естрадиоловата и прогестероновата секреция от гранулозо-лутеалните клетки. Следователно може да се заключи, че подобен ефект може да допринесе за потискането на репродуктивната ос по време на лишение от храна, когато ограничените ресурси са разпределени за осъществяване на главните физиологични процеси (39).

Невропептид Y (NPY) се експресира в човешкия мозък като в най-високи концентрации се намира в ARC. По-голямата част от NPY невроните коекспресират втори орексигенен невромодулятор, агути-свързан пептид (AgRP). Активността на NPY-AgRP невроните се стимулира от гладуване и се инхибира от лептин и инсулин. NPY се секретира от хипоталамуса и стимулира апетита, предизвиквайки хиперфагия, увеличаване на мастните депа, намаление на термогенезата и потискане на симпатиковата активност. Централното приложение на NPY стимулира GnRH- и LH-секрецията при овариетомизирани животни. Хроничното му приложение забавя половото съзряване и води до нарушения в менструалния цикъл. Предполага се, че секрецията на NPY се повишава от сигнали за отрицателен енергиен баланс (напр. ниски циркулиращи нива на глюкоза, мастни киселини, лептин и инсулин), като по този начин се стимулира храненето. Повишените му нива в преоптичната зона обаче потискат освобождаването на GnRH. В този случай NPY има предимно негативен ефект върху репродуктивната функция (39).

Регулация на хипоталамо-хипофизо-надбъбречна (ХХН) ос

Анатомичните структури, които медиират отговора при стрес се обединяват под общия термин хипоталамо-хипофизо-надбъбречна ос (ХХН) (40). Хипофизиотропните неврони, локализирани в PVN, синтезират и секретират *кортикотропин-освобождаващ фактор (CRF)*, основният регулатор на ХХН ос (40-42). В отговор на стрес, CRF се освобождава в хипофизарните портални съдове, които достигат до предния дял на хипофизата. Свързване на CRF към неговия рецептор върху хипофизарните кортикотрофи индуцира освобождаването на *адренкортикотропен хормон (ACTH)* в системното кръвообращение. Рецепторът за CRF- CRFR1, се експресира в предния дял на хипофизата, обонятелната луковица, мозъчната кора, хипокампа и малкия мозък. В периферните тъкани CRFR1 се намира в надбъбречната жлеза, тестисите и яйчиците (43,44). Свързване на CRF към рецептор тип 1

води до стимулиране на аденлатциклазата и последващо активиране на cAMP- каскада, стимулираща освобождаването на ACTH от кортикотрофите на хипофизата (45,46).

Вазопресинът (AVP) е нонапептид, който е силно експресиран в PVN, супраоптичните (SON) и супрахиазматични ядра на хипоталамуса (47-49). Магноцелуларните неврони на PVN и SON се проектират към задната хипофиза и освобождават AVP директно в системно кръвообращение с цел регулиране на осмотичната хомеостаза (48-50). Този пептид потенцира ефекти на CRF върху освобождаването на ACTH от предната хипофиза (51,52). Синергичните ефекти на AVP върху освобождаването на ACTH са медирувани чрез вазопресин V1b рецептор върху хипофизните кортикотрофи (53). Свързване на AVP към V1b рецептора активира фосфолипаза C чрез свързване към Gq протеини. Активирането на фосфолипаза C стимулира протейн киназа C, което води до потенциране освобождаването на ACTH (54). Няколко изследователи съобщават, че експресията на AVP в парвоцелуларните неврони на PVN и V1b рецепторната плътност в хипофизните кортикотропи се увеличава значително в отговор на хроничен стрес (55-59).

ACTH е 39-аминокиселинен пептиден хормон, получен от голяма прекурсорна молекула, POMC-прохормон, който се преработва в редица биоактивни пептиди, включително ACTH, β -ендорфин, β -липотропен хормон и меланокортин (60-62). CRH стимулира пулсативната секреция на ACTH, с пик преди събуждане и спада с напредването на деня. Различни видове стрес стимулират ACTH, често променяйки нормалната ритмичност. Доказано е, че физически, емоционален и химически стрес като болка, травма, хипоксия, остра хипогликемия, излагане на студ, хирургия, депресия, приложение на интерлевкин-1 и вазопресин стимулират секрецията на ACTH и кортизол.

ACTH се свързва с меланокортин тип 2 рецептор (MC2-R) в паренхимните клетки на адренкортикалната зона fasciculata. Активиране на MC2-R индуцира стимулиране на cAMP пътя и индукция на стероидогенезата, съответно секреция на глюкокортикоиди, минералокортикоиди и андрогенни стероиди (63,64). ACTH потенцира превръщането на холестерола в δ -5 прегненолон в началния етап на стероидогенезата (62,65). ACTH стимулира синтеза и секрецията на *глюкокортикоиди* от зона fasciculata на надбъбречната кора. Глюкокортикоидите, с основен представител кортизол, са подклас стероидни хормони, които регулират редица метаболитни, сърдечно-съдови, имунни и поведенчески процеси (66,67). Биологичните ефекти на глюкокортикоиди

диге обикновено са с адаптивни цели, но при неадекватно или прекомерно активиране на ХХН ос е възможно развитието на патологични състояния (68).

Физиологичните ефекти на глюкокортикоидите се медираат от 94 kD цитозолен протеин, глюкокортикоидния рецептор (GR). GR е широко разпространен в мозъка и периферните тъкани. В неактивно състояние GR е част от мултипротеинов комплекс, състоящ се от няколко различни молекули протеини на топлинен шок (HSP), които претърпяват повтарящи се цикли на дисоциация и АТР-зависима ре-асоциация (69-71). Свързване на лиганда предизвиква конформационна промяна в GR, което води до дисоциацията на рецептора от HSP комплекса и транслокация в ядрото. След транслокация GR хомодимерът се свързва със специфични ДНК мотиви наречени елементи на глюкокортикоиден отговор (GREs) в промоторна област на глюкокортикоид-чувствителни гени и регулира експресията чрез взаимодействие с транскрипционни фактори (72,73). Хипофизиотропните неврони на PVN експресират GABA-A рецепторни субединици и хипоталамичното инжектиране на агонистите на GABA-A рецептора инхибират глюкокортикоидната секреция след излагане на стресори (74). Тези проучвания предполагат, че GABA играе важна роля в интегрирането на хипоталамичния стрес. Аркуатните невропептиди имат значителни ефекти върху активността на ХХН оста. Централното инжектиране на орексигенния фактор невропептид (NPY) води до активирането на оста (75,76).

Както AVP, така и ангиотензин II потенцират CRH-медираната секреция на АСТН. Окситоциът инхибира CRH-медираната секреция на АСТН, а опиоидите потискат освобождаването на CRH.

Секрецията на кортизол се регулира от АСТН и плазмените нива на кортизол са успоредни на тези на АСТН. Съществуват три механизма на невроендокринен контрол: (1) епизодична секреция и циркаден ритъм на АСТН, (2) реакция при стрес на оста ХХН (3) инхибиране чрез обратна връзка от кортизол на секрецията на АСТН (77). Секрецията на кортизол е ниска в късните вечерни часове и продължава да намалява през първите няколко часа от съня, когато плазмените нива могат да бъдат почти неоткриваеми. През третия и петия час от съня се наблюдава повишаване на секрецията, но основните епизоди започват през шестия до осмия час, а след това започват да намаляват с настъпването на събуждането (77). Въпреки че този общ модел е последователен, съществува значителна интра- и интериндивидуална вариабилност и циркадният ритъм може да бъде нарушен при промени в модела на съня, излагането на светлина-тъмнина и

времето на хранене. Ритъмът се променя от: (1) физически стрес-сериозно заболяване, операция, травма или глад; (2) психологически стрес, включително тревожност, ендогенна депресия и маниакално-депресивната психоза; (3) нарушения на централната нервна система и хипофизата; (4) синдром на Кушинг; (5) чернодробно заболяване и други състояния, които засягат метаболизма на кортизола; (6) хронична бъбречна недостатъчност; и (7) алкохолизъм. Ципрохептадин инхибира циркадния ритъм, вероятно чрез своите антисеротонинергични ефекти (77).

Основен регулатор на секрецията на АСТН и кортизол е *отрицателна обратна връзка*. Възниква както на ниво хипофиза, така и на ниво хипоталамус и включва два различни механизма – бързо и забавено инхибиране. Бързата обратна връзка зависи от скоростта на покачване на глюкокортикоидите, но не и от приложената доза. Тази фаза е бърза (в рамките на минути) и преходна (с продължителност <10 минути), което предполага медиация от нецитозолен глюкокортикоиден рецепторен механизъм. Забавеното инхибиране зависи както от времето, така и от дозата. При продължително прилагане на глюкокортикоиди, нивата на АСТН продължават да намаляват и стават непогддаващи се на стимулация, което води до потискане на освобождаването на CRH и АСТН и атрофия на zona fasciculata и reticularis. Потиснатата ХХН ос не успява да реагира на стрес и стимулация. Забавената обратна връзка действа чрез класическия глюкокортикоиден рецепторен механизъм (77).

Производството на *надбъбречни андрогени* при възрастни също се регулира от АСТН; както DHEA, така и андростендионът показват циркадна периодичност, паралелно с АСТН и кортизола. Плазмените концентрации на DHEA и андростендион нарастват бързо с прилагане на АСТН и се потискат от прилагане на глюкокортикоиди. DHEA сулфатът (DHEA-S), поради бавния си метаболитен клирънс, не проявява циркаден ритъм. Съществуването на отделен хормон на предния дял на хипофизата, който регулира надбъбречната андрогенна секреция, отдавна се предполага, но все още не е доказано. Надбъбречните андрогени представляват важна част (>50%) от андрогените при жени преди менопауза. DHEA е важен прекурсор в биосинтезата на половите стероидни хормони и представлява резерв за възстановяване на DHEA. С напредване на възрастта се наблюдава намаление на DHEA. При някои заболявания и анорексия нервоза кортизолът се повишава, но стойностите на DHEA се понижават (77).

Връзка между хипоталамо-хипофизо-надбъбречна и хипоталамо-хипофизо гонадна ос като база за развитието на овулаторни дисфункции

Доказано е, че глюкокортикоидите, които са крайните продукти на оста ХХН, инхибират освобождаването на GnRH в порталната система (78). В изследване в САЩ Gollenberg и сътр. (79) съобщават, че по-голям брой стресови събития са свързани със значително по-нисък брой сперматозоиди и подвижност от спермограмата. Намалената сексуална функция често придружава повишени нива на глюкокортикоидите (напр. синдром на Cushing). При мъжете стресът намалява секрецията на GnRH, което води до редукция в концентрацията на местостерон. При жените стресът може да намали концентрациите на LH, което води до нарушения в овулацията (79).

CRH се синтезира от неврони, съседни на GnRH клетки в хипоталамуса (80). При гризачи и примати е доказано, че интрацеребровентрикуларните инжекции на CRH (ICV) инхибират секрецията на GnRH. CRH-антагонистите предотвратяват инхибиторния ефект на стреса върху нивата на LH (81). ACTH може да редуцира биосинтезата на естрадиол в яйчниковите фоликули на риби (82).

Провъзпалителните цитокини са мощни активатори на ХХН ос, особено при стресови условия. Те могат също така да стимулират производството на хипоталамични неuropeптиди (т.е. CRH, AVP) пряко и индиректно чрез техните ефекти върху моноаминергичното предаване (83). При овце острият стрес потиска GnRH и освобождаване на гонадотропини (84,85). Тези ефекти се медираат чрез потискане на GnRH и синтез на GnRH рецептор (GnRHR), нарушаване на освобождаването на LH от хипофизата и подобрена функция на гонадотропин-инхибиторния хормон (GnIH; Rfrp3- RFamide-related peptide-3) неврони (86-89). Инхибиране на LH-ника също е документирано при мишки след психосоциален стрес (90).

Базалната секреция на LH е инхибирана, докато тази на FSH е повишена при женски плъхове след лечение с глюкокортикоиди *in vitro* (91). Други проучвания подчертават отрицателното въздействие на високото съотношение FSH:LH (92). При прасета, изложени на хроничен топлинен стрес, се демонстрира променена овариална експресия на гените, които кодират стероидогенните ензими и повишеното сигнализиране чрез инсулин-медирания фосфоинозитид 3-киназа (PI3K) път (93). Състояния, свързани с повишено инсулиново сигнализиране (като затлъстяване и PCOS) също са свързани с репродуктивна

дисфункция (94). Топлинният стрес променя състава на фоликуларната течност и съответно микросредата на ооцитите (95,96). Фоликуларната течност от фоликули, чиито ооцити не са били оплодени са имали нива на кортизол значително по-високи от тези при успешно оплодени овоцити (97).

В *обобщение*, стресът уврежда репродуктивните способности по няколко механизма, представени на *Фигура 2*.

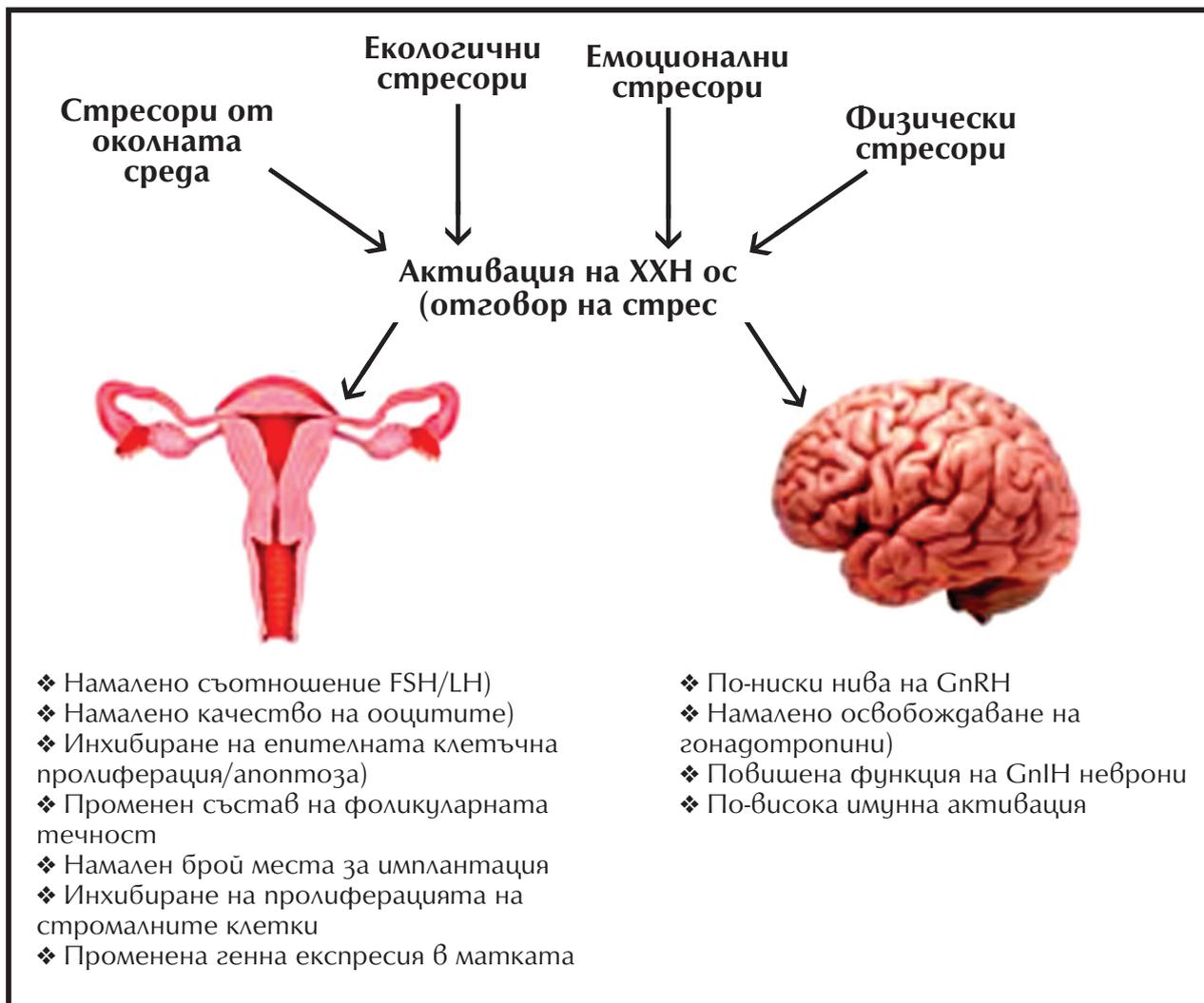
Намалена пролиферация на ендометриални клетки, експресия на васкуларен ендотелен растежен фактор и плътност на микросъдовете са открити при женски мишки, изложени на стрес. В матката дексаметазонът блокира естроген-медирана индукция на инсулиноподобен растежен фактор-1 (IGF-1), ключов растежен фактор, стимулиращ пролиферация на епителни клетки (98-100).

През целия втори и трети триместър на бременността човешките плацентарни синцитиотрофобласти секретират значителни количества CRH, като пиковите нива се постигат при раждането (101). Като резултат, бременните жени имат концентрации на CRH, които са 1000 до 10 000 пъти по-високи от тези на небременни (102). Въпреки че по-голямата част от CRH се свързва от CRH-свързващ протеин (CRH-BP) в неактивна форма, покачването на CRH през третия триместър не е придружен от координирано повишаване на нивата на CRH-BP, което води до по-високи концентрации на активен CRH в циркулацията (103).

CRH рецептори са идентифицирани в човешки миометриум (104). Подтипът R1 медира сигнални пътища, които инхибират фосфорилирането на контрактилни протеини, като по този начин насърчава релаксацията на гладката мускулатура (105). Експресията на CRH-R1 е ниска в горния сегмент на матката, който е силно контрактилен по време на раждане (106). Експресията на CRH-R2 е по-голяма в горния сегмент на матката по време на раждане (107).

Слюнчената α -амилаза (sAA) се секретира в отговор на стрес-активиране и е идентифицирана като нов биомаркер на физиологичните и психосоциалните реакция на стрес (108). Установено е, че жените с повишени нива на α -амилазата показват значително намаляване на плодовитостта (109). Стресът при майката или пренатална експозиция на високи дози глюкокортикоиди намалява теглото при раждане. Потомството е изложено на повишен риск от кардио-метаболитни нарушения, смущения в ХХН ос и афективни разстройства (110). Последните проучвания показват, че ефектите от антенаталната експозиция на глюкокортикоиди могат

Фигура 2. Активирането на ХХН оста от различни стресови фактори променя активността на ХХГ оста. (НРА: хипоталамо-хипофизна-надбъбречна ос, FSH: фоликулостимулиращ хормон, LH: лутеинизиращ хормон, GnRH: гонадотропин-освобождаващ хормон, GnIH: гонадотропин-инхибиторен хормон (Rfrp3)) (no 98).



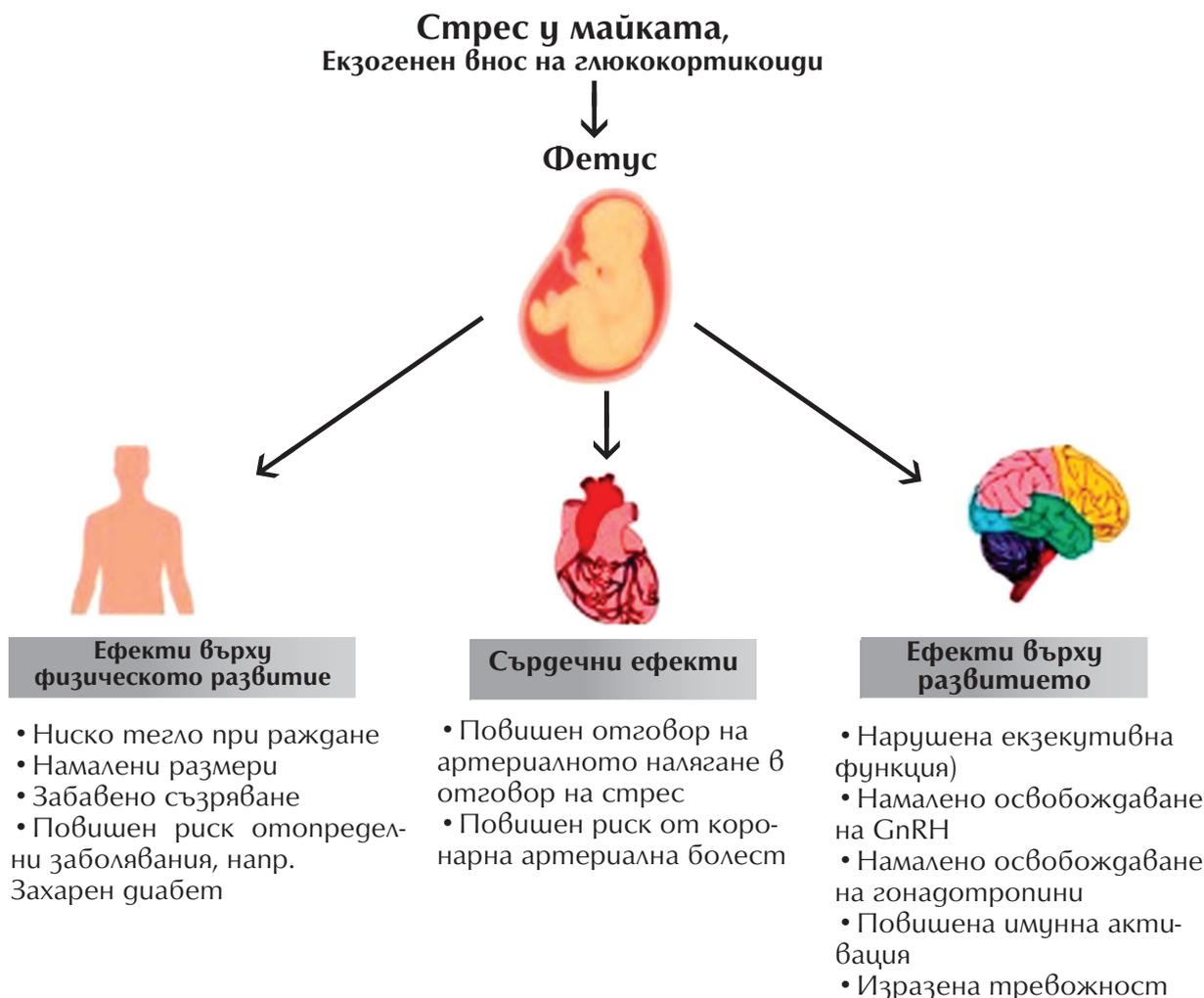
да продължат в поколенията с по-висок процент на коронарна артериална болест и захарен диабет тип 2 (111) (Фиг. 3).

Заклучение

Свърхактивацията на хипоталамо-хипофизно-надбъбречнокоровата ос при стрес се очертава като един от основните патогенетични механизми, водещи до овариална дисфункция. Излишъкът от глюкокортикоиди вероятно представлява сигнален път, който алармира за неблагоприятните условия на околната среда, които биха предизвикали нежелани промени в растежа на плода и трайно засягане на функцията на редица

тъкани и органи. По-задълбочено изучаване на регулаторите, включени в модуляцията на репродуктивните функции в отговор на стрес е с потенциал да разкрие нови патогенетични механизми и възможности за лечение на овариалните дисфункции и инфертилитет при жените. Своевременното откриване и благоприятно повлияване на причините за функционални нарушения на ХХН и ХХГ оси се очаква да намали необходимостта от прилагане на техники за асистирана репродукция.

Фигура 3. Високи нива на глюкокортикоиди, получени in utero, поради стрес или екзогенен внос имат потенциал да причинят неблагоприятни ефекти у плода (по 98).



References

1. **Smith SM, Vale WW.** The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress. *Dialogues Clin Neurosci* 2006; 8(4): 383-395.
2. **Joseph DN, Whirledge S.** Stress and the HPA Axis: Balancing Homeostasis and Fertility. *Int J Mol Sci* 2017; 18(10): 2224.
3. **Stephens MA, Wand G.** Stress and the HPA axis: Role of glucocorticoids in alcohol dependence. *Alcohol. Res.* 2012; 34: 468-483.
4. **Rhodes ME.** Chapter 10-adrenocorticotrophic hormone A2-ink, **George.** In *Stress: Neuroendocrinology and Neurobiology*; Academic Press 2017; 109-116.
5. **Greenspan FS et al.** Female Reproductive Endocrinology and Infertility. *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology* 2017; Tenth Edition: 448-457.
6. **Hokfelt T, Broberger C, Xu ZQD, Sergeev V, Ubink R, Diez M.** Neuropeptides—an overview. *Neuropharmacology* 2000; 39(8):1337-1356.
7. **Golyszny M, Obuchowicz E, Zielinski M.** Neuropeptides as regulators of the hypothalamus-pituitary-gonadal (HPG) axis activity and their putative roles in stress-induced fertility disorders. *Neuropeptides* 2022; 91: 102216.
8. **Lehmen MN, Coolen LM, Goodman RL.** Minireview: kisspeptin/ neurokinin B/dynorphin (KNDy) cells of the arcuate nucleus: a central node in the control of gonadotropin-releasing hormone secretion. *Endocrinology* 2010; 151: 3479-3489.
9. **Moore AM, Coolen LM, Porter DT, Goodman RL, Lehman MN.** KNDy cells revisited. *Endocrinology* 2018; 159: 3219-3234
10. **Ozawa H.** Kisspeptin neurons as an integration center of reproductive regulation: Observation of reproductive function based on a new concept of reproductive regulatory nervous system. *Reprod Med Biol* 2021; 21(1): e12419.
11. **Lee DK, Nguyen T, O'Neill GP, Cheng R, Liu Y, Howard AD et al.** Discovery of a receptor related to the galanin receptors. *FEBS Lett* 1999; 446(1):103-107.

12. Muir AI, Chamberlain L, Elshourbagy NA, Michalovich D, Moore DJ, Calamari A et al. AXOR12, a novel human G protein-coupled receptor, activated by the peptide KiSS-1. *J Biol Chem* 2001; 276(31): 28969-28975.
13. De Roux N, Genin E, Carel JC, Matsuda F, Chaussain JL, Milgrom E. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100(19): 10972-10976.
14. Gołyszny M, Obuchowicz E, Zieliński M. Neuropeptides as regulators of the hypothalamus-pituitary-gonadal (HPG) axis activity and their putative roles in stress-induced fertility disorders. *Neuropeptides* 2022; 91: 102216.
15. Iwasa T, Matsuzaki T, Yano K, Mayila Y, Irahara M. The roles of kisspeptin and gonadotropin inhibitory hormone in stress-induced reproductive disorders. *Endocr J* 2018; 65(2):133-140.
16. Iwasa T, Matsuzaki T, Murakami M. Decreased expression of kisspeptin mediates acute immune/inflammatory stress-induced suppression of gonadotropin secretion in female rat. *J Endocrinol Invest* 2008; 31: 656-659.
17. Luo E, Stephens SB, Chaing S, Munaganuru N, Kauffman AS. Corticosterone blocks ovarian cyclicity and the LH surge via decreased kisspeptin neuron activation in female mice. *Endocrinology* 2016; 157: 1187-1199.
18. Choi Y, Habibi H, Kil G, Jung M, Choi C. Effect of cortisol on gonadotropin inhibitory hormone (GnIH) in the cinnamon clownfish, *Amphiprion melanopus*. *Biochem Biophys Res Commun* 2017; 485: 342-348.
19. Szeliga A, Rudnicka E, Maciejewska-Jeske M, Kucharski M, Kostrzak A, Hajbos M, et al. Neuroendocrine Determinants of Polycystic Ovary Syndrome. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19(5): 3089.
20. Szeliga A, Podfigurna A, Bala G, Meczekalski B. Kisspeptin and neurokinin B analogs use in gynecological endocrinology: where do we stand? *J Endocrinol Invest* 2020; 43(5): 555-561.
21. Young J, George J, Tello J, Francou B, Bouligand J, Guiochon-Mantel A, et al. Kisspeptin restores pulsatile LH secretion in patients with neurokinin B signaling deficiencies: physiological, pathophysiological and therapeutic implications. *Neuroendocrinology* 2013; 97(2): 193-202.
22. George J, Kakkar R, Marshall J. Neurokinin B receptor antagonism in women with polycystic ovary syndrome: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(11): 4313-4321.
23. Ozawa H. Kisspeptin neurons as an integration center of reproductive regulation: Observation of reproductive function based on a new concept of reproductive regulatory nervous system. *Reprod Med Biol* 2021; 21(1): e12419.
24. Szeliga A, Podfigurna A, Bala G, Meczekalski B. Decreased neurokinin B as a risk factor of functional hypothalamic amenorrhoea. *Gynecol Endocrinol* 2023; 39(1): 2216313.
25. Baranowska B, Radzikowska M, Wasilewska-Dziubińska E, Kapliński A, Roguski K, Płonowski A. Neuropeptide Y, leptin, galanin and insulin in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 1999; 13: 344-351.
26. Kurowska P, Dawid M, Oprocha J, Respekta N, Serra L, Estienne A. Spexin role in human granulosa cells physiology and PCOS: expression and negative impact on steroidogenesis and proliferation. *Biol Reprod*. 2023; 109(5):705-719.
27. Liu Y, Li S, Qi X, Zhou W, Liu X, Lin H. A novel neuropeptide in suppressing luteinizing hormone release in goldfish *Carassius auratus*. *Mol Cell Endocrinol* 2013; 374(1-2): 65-72.
28. Guler A, Demir İ. Decreased levels of spexin are associated with hormonal and metabolic disturbance in subjects with polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol* 2021; 41(3): 408-413.
29. Kolodziejskii P, Pruszyńska-Oszmalek E, Korek E, Sassek M, Szczepankiewicz D, Kaczmarek P, et al. Serum levels of spexin and kisspeptin negatively correlate with obesity and insulin resistance in women. *Physiol Res* 2018; 67(1): 45-56.
30. Kumar S, Hossain J, Nader N, Aguirre R, Sriram S, Balagopal P. Decreased circulating levels of spexin in obese children. *J Clin Endocrinol* 2016; 101(7): 2931-2936.
31. Ma A, Bai J, He M, Wong A. Spexin as a neuroendocrine signal with emerging functions. *Gen Comp Endocrinol* 2018; 265: 90-96.
32. Ge J, Walewski J, Anglade D, Berk P. Regulation of hepatocellular fatty acid uptake in mouse models of fatty liver disease with and without functional leptin signaling: roles of NfκB and SREBP-1C and the effects of spexin. *Semin Liver Dis* 2016; 36(4): 360-372.
33. Wong M, Sze K, Chen T, Cho C, Law H, Chu I, Wong A. Goldfish spexin: solution structure and novel function as a satiety factor in feeding control. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2013; 305(3): 348-366.
34. Mirabeau O, Perlas E, Severini C, Audero E, Gascuel O, Possenti R, et al. Identification of novel peptide hormones in the human proteome by hidden Markov model screening. *Genome Res* 2007; 17(3): 320-327.
35. Gu L, Ma Y, Gu M, Zhang Y, Yan S, Li N et al. Spexin peptide is expressed in human endocrine and epithelial tissues and reduced after glucose load in type 2 diabetes. *Peptides* 2015; 71: 232-239.
36. Porzionato A, Rucinski M, Macchi V, Stecco C, Malendowicz L, De Caro R. Spexin expression in normal rat tissues. *J Histochem Cytochem* 2010; 58(9): 825-837.
37. Rucinski M, Porzionato A, Ziolkowska A, Szyszka M, Macchi V, De Caro R, Malendowicz L. Expression of the spexin gene in the rat adrenal gland and evidences suggesting that spexin inhibits adrenocortical cell proliferation. *Peptides* 2010; 31(4): 676-682.
38. Szeliga A, Podfigurna A, Bala G, Meczekalski B. Kisspeptin and neurokinin B analogs use in gynecological endocrinology: where do we stand? *J Endocrinol Invest* 2020; 43(5): 555-561.
39. Nyagolova P., Mitkov M, Orbetzova M. Energy Balance and Neuroendocrine Control of Reproduction; *Endocrinologia* 2014; 2: 75-80.
40. Smith SM, Vale WW. The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress. *Dialogues Clin Neurosci* 2006; 8(4): 383-395.
41. Vale W, Spiess J, Rivier C, Rivier J. Characterization of a 41-residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and betaendorphin. *Science* 1981; 213: 1394-1397.
42. Rivier C, Rivier J, Vale W; Stress-induced inhibition of reproductive functions: Role of endogenous corticotropin-releasing factor. *Science* 1986; 231(4738): 607-609.
43. Potter E, Sutton S, Donaldson C. Distribution of corticotropin-releasing factor receptor mRNA expression in the rat brain and pituitary. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91: 8777-8781.
44. Van Pett K, Viau V, Bittencourt JC. Distribution of mRNAs encoding CRF receptors in brain and pituitary of rat and mouse. *J Comp Neurol* 2000; 428: 191-212.
45. Perrin MH, Vale WW. Corticotropin releasing factor receptors and their ligand family. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 885: 312-328.
46. Chen W, Witkin J, Silverman A. Gonadotropin releasing hormone (GnRH) neurons are directly innervated by catecholamine terminals. *Synapse* 1989; 3(3): 288-290.
47. Swanson L, Sawchenko P. Hypothalamic integration: organization of the paraventricular and supraoptic nuclei. *Annu Rev Neurosci* 1983; 6: 269-324.
48. Brownstein MJ. Biosynthesis of vasopressin and oxytocin. *Annu Rev Physiol* 1983; 45: 129-135.
49. Brownstein MJ, Russell JT, Gainer H. Synthesis, transport, and release of posterior pituitary hormones. *Science* 1980; 207: 373-378.
50. Verbalis JG. Osmotic inhibition of neurohypophysial secretion. *Ann N Y Acad Sci* 1993; 689: 146-160.

51. Rivier C, Vale W. Interaction of corticotropin-releasing factor and arginine vasopressin on adrenocorticotropin secretion in vivo. *Endocrinology* 1983; 113: 939-942.
52. Antoni FA. Vasopressinergic control of pituitary adrenocorticotropin secretion comes of age. *Front Neuroendocrinol* 1993; 14: 76-122.
53. Birnbaumer M. Vasopressin receptors. *Trends Endocrinol Metab* 2000; 11: 406-410.
54. Hernando F, Schoots O, Lolait SJ, Burbach JP. Immunohistochemical localization of the vasopressin V1b receptor in the rat brain and pituitary gland: anatomical support for its involvement in the central effects of vasopressin. *Endocrinology* 2001; 142: 1659-1668.
55. Sawchenko PE. Adrenalectomy-induced enhancement of CRF and vasopressin immunoreactivity in parvocellular neurosecretory neurons: anatomic, peptide, and steroid specificity. *J Neurosci* 1987; 7: 1093-1106.
56. Kovacs KJ, Sawchenko PE. Regulation of stress-induced transcriptional changes in the hypothalamic neurosecretory neurons. *J Mol Neurosci* 1996; 7: 125-133.
57. Kovacs KJ, Sawchenko PE. Sequence of stress-induced alterations in indices of synaptic and transcriptional activation in parvocellular neurosecretory neurons. *J Neurosci* 1996; 16: 262-273.
58. Aguilera G, Rabadan-Diehl C. Vasopressinergic regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: implications for stress adaptation. *Regul Pept*. 2000; 96:23-29.
59. Aguilera G, Rabadan-Diehl C. Regulation of vasopressin V1b receptors in the anterior pituitary gland of the rat. *Exp Physiol* 2000; 85 Spec No:195-265.
60. Chang AC, Cochet M, Cohen SN. Structural organization of human genomic DNA encoding the pro-opiomelanocortin peptide. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1980;77: 4890-4894.
61. Lacaze-Masmonteil T, de Keyzer Y, Luton JP, Kahn A, Bertagna X. Characterization of proopiomelanocortin transcripts in human nonpituitary tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987; 84: 7261-7265.
62. Raffin-Sanson ML, de Keyzer Y, Bertagna X. Proopiomelanocortin, a polypeptide precursor with multiple functions: from physiology to pathological conditions. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 79-90.
63. Mountjoy KG, Robbins LS, Mortrud MT, Cone RD. The cloning of a family of genes that encode the melanocortin receptors. *Science* 1992;257:1248- 1251.
64. Cone RD, Lu D, Koppula S, Vage DI, Klungland H, Boston B, et al. The melanocortin receptors: agonists, antagonists, and the hormonal control of pigmentation. *Recent Prog Horm Res* 1996; 51: 287-317.
65. Simpson ER, Waterman MR. Regulation of the synthesis of steroidogenic enzymes in adrenal cortical cells by ACTH. *Annu Rev Physiol* 1988; 50: 427-440.
66. Charmandari E, Tsigos C, Chrousos G. Endocrinology of the stress response. *Annu Rev Physiol* 2005; 67: 259-284.
67. Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocr Rev* 2000; 21: 55-89.
68. McEwen BS, Stellar E. Stress and the individual. Mechanisms leading to disease. *Arch Intern Med* 1993; 153: 2093-2101.
69. Bamberger CM, Schulte HM, Chrousos GP. Molecular determinants of glucocorticoid receptor function and tissue sensitivity to glucocorticoids. *Endocr Rev* 1996; 17:245-261.
70. Giguere V, Hollenberg SM, Rosenfeld MG, Evans RM. Functional domains of the human glucocorticoid receptor. *Cell* 1986; 46 :645-652.
71. Cadepond F, Schweizer-Groyer G, Segard-Maurel I, Jibard N, Hollenberg SM, Giguère V, et al. Heat shock protein 90 as a critical factor in maintaining glucocorticosteroid receptor in a nonfunctional state. *J Biol Chem* 1991; 266: 5834-5841.
72. Pratt WB. The role of heat shock proteins in regulating the function, folding, and trafficking of the glucocorticoid receptor. *J Biol Chem* 1993; 268: 21455-2148.
73. Hollenberg SM, Evans RM. Multiple and cooperative trans-activation domains of the human glucocorticoid receptor. *Cell* 1988; 55: 899-906.
74. Cullinan WE, Helmreich DL, Watson SJ. Fos expression in forebrain afferents to the hypothalamic paraventricular nucleus following swim stress. *J Comp Neurol* 1996; 368: 88-99.
75. Wahlestedt C, Skagerberg G, Ekman R, Heilig M, Sundler F, Hakanson R. Neuropeptide Y (NPY) in the area of the hypothalamic paraventricular nucleus activates the pituitary-adrenocortical axis in the rat. *Brain Res* 1987; 417: 33-38.
76. Leibowitz SF, Sladek C, Spencer L, Tempel D. Neuropeptide Y, epinephrine and norepinephrine in the paraventricular nucleus: stimulation of feeding and the release of corticosterone, vasopressin and glucose. *Brain Res Bull* 1988; 21: 905-912.
77. Zacharieva S. Diseases of the adrenal glands. *Paradigma, Sofia* 2012: 11-43, 102 (In Bulgarian) [Захариева С. Заболявания на надбъбречните жлези, *Парадигма, София* 2012: 11-43, 102].
78. Calogero AE, Burrello N, Bosboom AM, Garofalo MR, Weber RF, D'Agata R. Glucocorticoids inhibit gonadotropin-releasing hormone by acting directly at the hypothalamic level. *J Endocrinol Invest* 1999; 22(9): 666-670.
79. Toledo SP, Brunner HG, Kraaij R, Post M, Dahia PL, Hayashida CY, et al. An inactivating mutation of the luteinizing hormone receptor causes amenorrhea in a 46,XX female. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(11): 3850-3854.
80. MacLusky N, Naftolin F, Leranthe C. Immunocytochemical evidence for direct synaptic connections between corticotrophin-releasing factor (CRF) and gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) - containing neurons in the preoptic area of the rat. *Brain Res* 1988; 439(1-2): 391-395.
81. Rivier C, Vale W. Interaction of corticotropin-releasing factor and arginine vasopressin on adrenocorticotropin secretion in vivo. *Endocrinology* 1983; 113: 939-942.
82. Alsop D, Ings J, Vijayan M. Adrenocorticotrophic hormone suppresses gonadotropin-stimulated estradiol release from zebrafish ovarian follicles. *PLoS One* 2009; 4(7): 6463.
83. Dunn A. Cytokine activation of the HPA axis. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 917: 608-617.
84. Joseph DN, Whirledge S. Stress and the HPA Axis: Balancing Homeostasis and Fertility. *Int J Mol Sci* 2017; 18(10): 2224.
85. Dobson H, Fergani C, Routly J, Smith R. Effects of stress on reproduction in ewes. *Anim Reprod Sci* 2012; 130: 135-140.
86. Clarke I, Bartolini D, Conduictier G, Henry B. Stress Increases Gonadotropin Inhibitory Hormone Cell Activity and Input to GnRH Cells in Ewes. *Endocrinology* 2016; 157: 4339-4350.
87. Dobson H, Fergani C, Routly J, Smith R. Effects of stress on reproduction in ewes. *Anim Reprod Sci* 2012; 130: 135-140.
88. Breen K, Karsch F. New insights regarding glucocorticoids, stress and gonadotropin suppression. *Front Neuroendocrinol* 2006; 27: 233-245.
89. Ciechanowska M, Lapot M, Antkowiak B, Mateusiak K, Paruszczyńska E, Malewski T, et al. Effect of short-term and prolonged stress on the biosynthesis of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) and GnRH receptor (GnRHR) in the hypothalamus and GnRHR in the pituitary of ewes during various physiological states. *Anim Reprod Sci* 2016; 174: 65-72.
90. Breen K, Thackray V, Hsu T, Mak-McCully R, Coss D, Mellon P. Stress levels of glucocorticoids inhibit LH β -subunit gene expression in gonadotrope cells. *Mol Endocrinol* 2012; 26: 1716-1731.
91. Suter D, Schwartz N. Effects of glucocorticoids on secretion of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone by female rat pituitary cells *in vitro*. *Endocrinology* 1985; 117: 849-854.
92. Barroso G, Oehninger S, Monzo A, Kolm P, Gibbons W, Muasher S. High FSH: LH ratio and low LH levels in basal cycle day 3: Impact on follicular development and IVF outcome. *J Assist Reprod Genet* 2001; 18: 499-505.

93. Nteeba J, Sanz-Fernandez M, Rhoads R, Baumgard L, Ross J, Keating A. Heat Stress Alters Ovarian Insulin-Mediated Phosphatidylinositol-3 Kinase and Steroidogenic Signaling in Gilt Ovaries. *Biol Reprod* 2015; 92: 148.
94. Ross J, Hale B, Seibert J, Romoser M, Adur M, Keating A, Baumgard L. Physiological mechanisms through which heat stress compromises reproduction in pigs. *Mol Reprod Dev* 2017; 84(9): 934-945.
95. Gosden RG, Hunter RH, Telfer E, Torrance C, Brown N. Physiological factors underlying the formation of ovarian follicular fluid. *J Reprod Fertil* 1988; 82: 813-825.
96. Fortune J. Ovarian follicular growth and development in mammals. *Biol Reprod* 1994; 50: 225-232.
97. Jimena P, Castilla J, Peran F, Ramirez J, Vergara F, Molina R, et al. Adrenal hormones in human follicular fluid. *Acta Endocrinol* 1992; 127: 403-406.
98. Sahlin L. Dexamethasone attenuates the estradiol-induced increase of IGF-I mRNA in the rat uterus. *J. Steroid Biochem. Mol Biol* 1995; 55: 9-15.
99. Zhu L, Pollard J. Estradiol-17 β regulates mouse uterine epithelial cell proliferation through insulin-like growth factor 1 signaling. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 15847-15851.
100. Hantak A, Bagchi I, Bagchi M. Role of uterine stromal-epithelial crosstalk in embryo implantation. *Int J Dev Biol* 2014; 58: 139-146.
101. Gangestad S, Caldwell Hooper A, Eaton M. On the function of placental corticotropin-releasing hormone: A role in maternal-fetal conflicts over blood glucose concentrations. *Biol Rev Camb Philos Soc* 2012; 87: 856-873.
102. Thomson M. The physiological roles of placental corticotropin releasing hormone in pregnancy and childbirth. *J Physiol Biochem* 2013; 69: 559-573.
103. Linton E, Perkins A, Woods R, Eben F, Wolfe C, Behan D, et al. Corticotropin releasing hormone-binding protein (CRH-BP): Plasma levels decrease during the third trimester of normal human pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 260-262.
104. Hillhouse E, Grammatopoulos D, Milton N, Quartero H. The identification of a human myometrial corticotropin-releasing hormone receptor that increases in affinity during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 736-741.
105. Vrachnis N, Malamas F, Sifakis S, Tsikouras P, Iliodromiti Z. Immune aspects and myometrial actions of progesterone and CRH in labor. *Clin Dev Immunol* 2012; 937618.
106. Cong B, Zhang L, Gao L, Ni X. Reduced expression of CRH receptor type 1 in upper segment human myometrium during labour. *Reprod Biol Endocrinol* 2009; 7: 43.
107. Bukowski R, Hankins G, Saade G, Anderson G, Thornton S. Labor-associated gene expression in the human uterine fundus, lower segment, and cervix. *PLoS Med* 2006; 3: e169.
108. Maruyama Y, Kawano A, Okamoto S, Ando T, Ishitobi Y, Tanaka Y, et al. Differences in salivary alpha-amylase and cortisol responsiveness following exposure to electrical stimulation versus the Trier Social Stress Tests. *PLoS ONE* 2012; 7: e39375.
109. Lynch C.D, Sundaram R, Maisog J, Sweeney A, Buck Louis G. Preconception stress increases the risk of infertility: Results from a couple-based prospective cohort study—The LIFE study. *Hum Reprod* 2014; 29: 1067-1075.
110. Seckl J. Prenatal glucocorticoids and long-term programming. *Eur J Endocrinol* 2004; 151: 49-62.
111. Moisiadis V, Constantinos A, Kostaki A, Szyf M, Matthews S. Prenatal Glucocorticoid Exposure Modifies Endocrine Function and Behaviour for 3 Generations Following Maternal and Paternal Transmission. *Sci Rep* 2017; 7: 11814.

Address for correspondence:

г-р Екатерина С. Бабаджанова,

Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Св. Георги“, МУ, Пловдив, Бул. „В. Априлов“ 15А, Пловдив 4000
e-mail: ekaterinabad@gmail.com

Ekaterina S. Babadzhanova,

Clinic of Endocrinology and metabolic diseases, „Sv. Georgy“ University Hospital, Medical University, Plovdiv, 15A, „Vassil Aprilov“, Str, Plovdiv-4000,
e-mail: ekaterinabad@gmail.com

Ендокринни нарушения при противотуморна терапия с чекпойнт инхибитори

Лозанов, Лъчезар Б.

Клиника по Вътрешни болести, Отделение по Ендокринология, Acibadem City Clinic, УМБАЛ Токуда Болница, София

Постъпване: 29. 05. 2024 / Приемане: 17. 06. 2024

Endocrine Disorders During Anti-Tumor Therapy with Checkpoint Inhibitors

Lozanov, Lachezar B.

Clinic of Internal Diseases, Department of Endocrinology, Acibadem City Clinic, UMHAT Tokuda Hospital, Sofia

Submitted: 29. 05. 2024/Accepted: 17. 06. 2024

Резюме

Инхибиторите на имунните контролни точки, т.нар. immune checkpoint inhibitors (ICIs) все повече са в основата на лечението на множество злокачествени заболявания и се превърнаха в терапевтичен стандарт за редица злокачествени заболявания поради тяхната ефикасност, базирана на противотуморен имуен отговор и последващо въздействие върху общата преживяемост.

Въпреки това, поради връзката им с аутоимунитета, ICIs водят до различни странични ефекти, които включват множество органи, включително и ендокринната система. Хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм, хипофизит, първична надбъбречна недостатъчност и аутоимунен захарен диабет са най-често съобщаваните ендокринопатии. Навременната диагностика и управление на ендокринните странични ефекти от това лечение може да намали заболяемостта и смъртността при засегнатите пациенти.

Ключови думи:

имунна токсичност, имунотерапия, имуно-свързани неблагоприятни ефекти, имуно-свързани ендокринни събития

Abstract

Immune checkpoint inhibitors (ICIs) are increasingly the mainstay of treatment for multiple malignancies and have become the therapeutic standard for a number of malignancies due to their efficacy based on antitumor immune response and subsequent impact on overall survival.

However, due to their association with autoimmunity, ICIs lead to various side effects that involve multiple organs, including the endocrine system. Hypothyroidism, hyperthyroidism, hypophysitis, primary adrenal insufficiency, and autoimmune diabetes mellitus are the most frequently reported endocrinopathies. Early diagnosis and management of the endocrine side effects of this treatment can reduce morbidity and mortality in affected patients.

Key words:

immune toxicity, immunotherapy, immune-related adverse effects, immune-related endocrine events

Въведение

След първоначалното одобрение от FDA през 2011 г., имунните чекпойнт инхибитори (ICIs) бързо се превърнаха в неразделна част от много терапевтични режими на рак и се превърнаха в стандарт за лечение на редица злокачествени заболявания поради тяхната ефикасност, базирана на противотуморен имунен отговор. Тези нови лекарства могат значително да подобрят степента на преживяемост при някои форми на рак, но могат също така да предизвикат широк спектър от имунно-свързани нежелани събития, които могат да варират от леки до животозастрашаващи (1-3). Сред най-честите от тези нежелани събития са ендоринните нарушения, като хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм, хипофизит, първична надбъбречна недостатъчност и захарен диабет. Те могат да възпрепятстват лечението на основното заболяване и до голяма степен са необратими, причинявайки трайна ендокринна дисфункция. Поради сравнително неясния характер на симптомите, свързани с тях, навременната диагноза изисква бързото им разпознаване, а започването на лечение може да има граматичен ефект върху здравето и качеството на живот на пациентите (4, 5).

Действие и странични ефекти на имунните чек-пойнт инхибитори

Съществуват различни дилеми по отношение на това дали клиничното състояние е свързано първично със злокачественото заболяване или е ендокринен страничен ефект от лечението. Например, отпадналостта и умората могат да бъдат стомашно-чревен симптом на рака или да бъдат проява на ендокринен страничен ефект с надбъбречна недостатъчност. По същия начин, хипотонията може да се дължи на надбъбречна недостатъчност или на внезапно възникнал хипотиреоидизъм или панхипопитуитаризъм. Хипонатремията може да се дължи на синдром на несъответна секреция на антидиуретичен хормон или на първично злокачествено заболяване. Следователно, диагнозата ендокринопатия в такава ситуация е с голям процент вероятност и изисква непрекъснато и динамично сътрудничество на онколозите с ендокринния екип (6).

Имунната токсичност може да се развие по всяко време: в началото, по време на и след прекратяване на имунотерапията. По-голямата част от имунната токсичност възниква през първите 4 месеца от началото на лечението. При 50-60% от пациентите може да настъпи възстановяване на хипофизно-щитовидната

и хипофизно-половата ос, но подобрение на хипофизно-надбъбречната ос се наблюдава само в редки случаи (7).

В Национално популационно проучване на екип от St. Vincent Charity Medical Center, Cleveland, САЩ при 20 950 пациенти на ICIs се докладва, че най-разпространената ендокринопатия, предизвикана от ICIs, е хипотиреоидизъм (7,9-13%). Комбинираната терапия с *ипилимуаб* и *ниволумаб* показва най-голямо разпространение, следвани от *сурвалумаб*. Шансовете за развитие на индуцирана от ICIs ендокринопатия са значително по-високи при комбинирана терапия, отколкото при монотерапия с *ниволумаб* (OR 1,6; 95% CI 1,4-1,9). Няма статистически значима разлика в разпространението на ендокринопатията при сравняване на расата и възрастта (18-65 г. и над 65 г.) (8).

Имунните контролни точки, *Immune checkpoints* (ICs), са малки молекули, които участват в регулирането на имунния отговор. Те играят критична роля в поддържането на имунната хомеостаза и толерантност, тъй като модулират прогължителността и амплитудата на физиологичната имунна функция (9, 10).

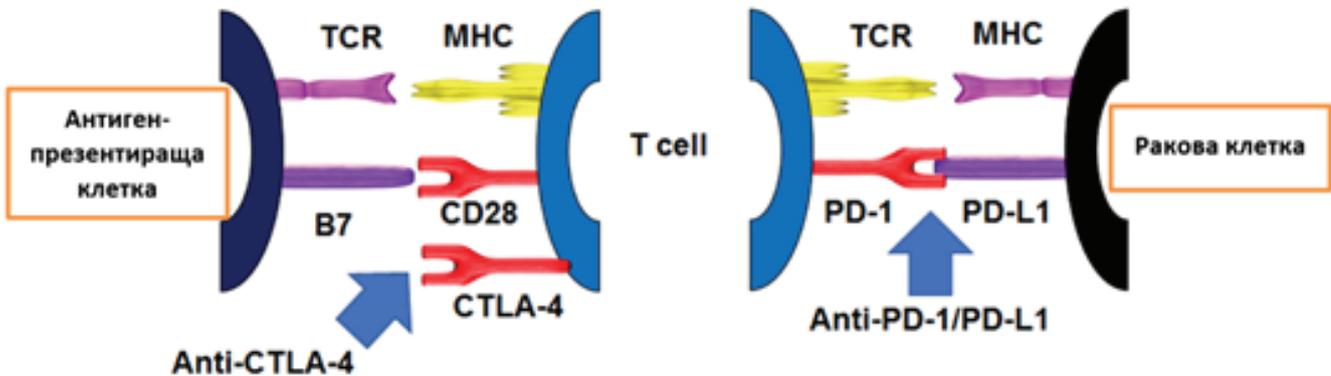
Чек-пойнт инхибиторите (ICIs) са антители, които са насочени към определени имунни контролни точки, като цитотоксичен Т-лимфоцит-свързан протеин 4 (CTLA-4), програмирана смърт-1 (PD-1) или неговия лиганд (PD-L1), което води до активиране на Т-клетките и антитуморна активност (11). ICIs се очертаха като мощни нови медикаменти за лечение на 17 различни вида рак (меланом, лимфом, рак на белия дроб, бъбречноклетъчен карцином, уротелиален карцином и т.н.), заедно с хирургията, радиотерапията, химиотерапията и таргетната терапия (10, 11).

ICi функционират основно в два ключови сигнала пътя, свързани с активирането и изтощението на Т клетките (*Fig. 1*).

Т-клетъчното активиране, предизвикано от ICIs, е неспецифично, може да предизвика аутоимунни реакции и да доведе до странични ефекти (13, 14). Нежеланите събития, предизвикани от ICi, обикновено се наричат имуно-свързани неблагоприятни ефекти (irAE), които могат да засегнат до 40-50% от пациентите, лекувани с ICIs (15). Най-често срещаните са кожните нежелани реакции, над 50% (16). Диария и колит се появяват при 10-35% от пациентите (17). Хепатит се установява при 5-10% от индивидите, лекувани с ICi монотерапия и при 25-30% при тези, лекувани с комбинирана терапия (18).

Имуно-свързаните ендокринни събития (IREEs) се считат за едни от най-често срещаните странични реакции, представляващи 8,1% от всички случаи (19). Рискът от развитието им

Фигура 1. Схема на чек-пойнт инхибиторната активност, анти-CTLA-4 (вляво) и анти-PD-1/PD-L1 (вдясно) (Адаптирано по 12)



T-клетъчното активиране изисква: 1) ангажиране на T-клетъчен рецептор (TCR) с антиген, представен на основния тъканно-съвместим комплекс (MHC), и 2) втори сигнал, състоящ се от ангажиране на CD28 с B7. CTLA-4 се противопоставя на този втори сигнал, като се свързва с B7 при по-висок афинитет от CD28, като по този начин ограничава T-клетъчното активиране. Фармакологичното блокиране на CTLA-4 „премахва спиращките“ при активирането на T-клетките и позволява безпрепятствено включване на втория сигнал. PD-1, рецептор върху T-клетките, свързва PD-L1, експресиран върху различни клетки, включително туморни клетки и туморно-инфилтриращи макрофаги, което задейства каскада от T-клетъчни инхибиторни процеси, известни като T-клетъчно изчерпване. Блокирането на двете страни на това взаимодействие (с PD-1 или PD-L1 насочени антители) предотвратява това ангажиране, изключва изтощението на T-клетките и позволява антитуморна активност, като насърчава апоптозата на инфилтриращи тумора лимфоцити и води до избягване на туморните клетки от имунното наблюдение (12).

варира в зависимост от всеки специфичен ICI агент, използван като монотерапия или в комбинация. Сред всички ICIs, ипилимумаб е свързан с най-висок риск от странични ефекти (29,4%), най-тежки странични ефекти (60%) и необратими странични ефекти (100%). Интересното е, че пациентите, които са развили тези странични ефекти, са имали по-добър клиничен отговор към ICI терапията и по-добра преживяемост в сравнение с тези без странични реакции (20). Някои IREEs се появяват веднага след прилагане на първата инфузия, докато други се проявяват доста време след прекратяване на терапията с ICIs. Тежестта им варира в широки граници. Например, хипотиреоидизмът може да се прояви като субклиничен с леки симптоми, докато захарният диабет винаги се проявява с потенциално животозастрашаваща диабетна кетоацидоза (12).

Ендокринната токсичност се различава по няколко начина от тази в другите органи, засегнати от ICIs. Първо, предполага се, че ICIs водят до постоянна и необратима ендокринна дисфункция. Повечето нарушения в други засегнати органи и системи отзвучават след стероидна терапия, като последните възстановяват нормалната си функция (21). Възможно обяснение

за тази разлика е, че имунната активация уврежда или унищожава всички (или почти всички) от относително малкия брой клетки, произвеждащи хормони, като по този начин намалява възможността за възобновяване на производството на хормони, въпреки че липсва хистологично потвърждение на тази хипотеза. Освен това, възпалителната фаза на токсичността често е безсимптомна и симптомите възникват само в крайната фаза, когато повечето хормон-секретиращи клетки са унищожени. Второ, ендокринните нарушения обикновено не се повлияват от спиране на лекарството или високи дози стероиди, тъй като дългосрочната хормонална недостатъчност обикновено възниква независимо от лечението. Трето, основното лечение (под формата на хормонално заместване) е заместителното за цял живот и е особено важно за постигане на оптимални резултати.

Лечението на ICI токсичността е в три направления (22). Първо, тежките събития изискват задържане или прекъсване на ICI. Второ, продължителните фармакологични и фармакодинамични ефекти на ICI (продължаващи няколко месеца) изискват задържане на лекарството и наблюдение на ефектите му в клинично значим

период от време. Следователно, в тези случаи са необходими допълнително стероиди за намаляване на продължаващото възпаление. Лекарствата могат да бъдат лекувани с ниски/умерени дози стероиди (напр. 0,5 mg/kg преднизон или еквивалент), докато клинично тежките изискват високи дози стероиди (1-2 mg/kg или еквивалент), постепенно намаляващи за 4-6 седмици. Опциите за имunosупресори от втора линия също са възможни за пациенти, при които лечението със стероиди е неуспешно или при които се наблюдават обостряния по време на намаляването на стероидите. Трябва да се отбележи, че цялостното лечение на усложненията се основава на експертно мнение и клинична преценка.

Тиреоидна токсичност

Нарушения в тиреоидната функция възникват при приблизително 10% от пациентите, лекувани с монотерапия и до 15-20% от тези, лекувани с комбинирана (23, 24). Хипотиреоидизмът обхваща огромното мнозинство от случаите и е предшестван от деструктивен тиреоидит в 30-40% от случаите, предизвикани от анти-PD-1/PD-L1, и до две трети от случаите, предизвикани от комбинирано лечение. Пациентите с позитивни антитиреоидни антитела са изложени на по-висок риск в сравнение с пациентите без тези антитела (20-50% срещу 1-2,5%) (25, 26). Това предполага, че тлеещ антитиреоиден автоимунитет е присъствал преди лечението и е бил изявен след премахване на автоимунитетността. Няма доказателства, че пациенти с анамнеза за автоимунна дисфункция на щитовидната жлеза изпитват по-изразени токсични ефекти при лечение с ICIs (27).

Базедовата болест, както токсичните автономни възли и токсичната мултинодуларна гуша са много по-рядко срещани.

Дисфункцията на щитовидната жлеза обикновено се появява в рамките на няколко седмици след започване на ICi (средно 6 седмици) и може да се изяви дори след единична терапевтична доза (28). Всички пациенти, лекувани с ICi, трябва да имат оценка на функцията на щитовидната жлеза на всеки 4-8 седмици или по-често, ако е клинично наложително.

Хипофизна токсичност (хипофизит)

Имуно-свързаният хипофизит е най-често индуциран от CTLA-4 инхибитора *ипилимуаб*, с честота от 1,8% до 17% (29). Съобщава се и за хипофизит при пациенти, получаващи анти-PD-1/PD-L1 терапия, с честота от 0,5-1% (30, 31).

Тези, които получават комбинирана терапия са по-склонни да развият хипофизит (13). Прег-

полагам механизъм е реакция на свръхчувствителност тип II, който води до лимфоцитна инфилтрация в хипофизата и циркулиращи антихипофизарни автоантитела. Не са идентифицирани конкретни рискови фактори за развитие на хипофизит, но се счита мъжкият пол и възрастта са вероятни рискови фактори (30).

Хипофизитът обикновено се появява в рамките на 2-3 месеца след започване на ICi (главно *ипилимуаб*) (32). Симптомите обикновено не са специфични. Около 80% от пациентите с ICi хипофизит най-често имат един, рядко повече от един дефицит (13). Честотата на централния безвкусен диабет е 4% при пациенти с индуциран от ICi хипофизит, в сравнение с 38% при тези с първичен хипофизит (33). При рентгеново изобразяване дифузното уголемяване на хипофизата е индикатор за висока чувствителност и специфичност на хипофизит след ICi терапия. Пациенти с тежки симптоми на компресия от хипофизата (напр. силно главоболие, диплопия, дефекти в зрителното поле) могат да получат преднизон 1-2 mg/kg с бързо намаляване (за 1-2 седмици). Едно проучване предполага, че пациентите, които са развили индуциран от *ипилимуаб* хипофизит, лекувани с високи дози стероиди, имат по-лоши антитуморни резултати в сравнение с тези, лекувани със стероиди в заместителна доза (34). Следователно, препоръчва се да се избягват високи дози стероиди при липса на тежки симптоми. Пациентите могат да продължат терапията си с ICi, но трябва и да бъдат лекувани със заместителна терапия, съобразно хормоналния дефицит.

Първична надбъбречна недостатъчност

Развитието на ICi-индуцирана първична надбъбречна недостатъчност е рядко, като в литературата са описани само няколко случая (35). Честотата е 1,03% при всички докладвани случаи. Комбинираната терапия е свързана с по-висок риск в сравнение с монотерапията (36). Както при хипофизит, пациентите могат да продължат ICi след стабилизиране на острия състояние.

Захарен диабет

Свързаният с ICi захарен диабет функционално е асоцииран с тежък и персистиращ инсулинов дефицит (37), среща се при по-малко от 1% от пациентите. Може да настъпи екзацербация на вече установен захарен диабет тип 2, честотата не е известна. Приблизително 97% от всички съобщени случаи са при пациенти, лекувани с анти-PD-1/PD-L1 или комбинация, докато съобщенията за случаи на монотерапия с CTLA-4 са много редки (38, 39).

За разлика от класическия захарен диабет тип 1, налице е почти пълна липса на инсулин секретиращи клетки, което предполага, че е налице тежко и бързо разрушаване на бета клетките на панкреаса. При 40-50% от индивидите с ICI индуциран диабет имат островни автоантитела при диагностицирането, в сравнение с >90% при захарен диабет тип 1 (37, 40). Времето до настъпване от първата инфузия на ICI варира в широки граници с медиана от 7-17 седмици и диапазон от 1-228 седмици (37). Хиперглицемията е с бързо начало и прогресия до постоянен ендеогенен инсулинов дефицит. Рискът от диабетна кетоацидоза е висок. Високите дози стероиди не са показани, тъй като няма доказателства, че стероидите ще подпомогнат функцията на жлезата.

Пациентите със сигурност ще се нуждаят от голяма инсулинова заместителна терапия.

В **заклучение**, лекарите, работещи с онкологични пациенти, трябва да са наясно със свързаните с ICI ендокринни нежелани събития, клиничната картина, лабораторните находки, както и тяхната честота и тежест. Едно от предизвикателствата е да се идентифицират потенциалните рискови фактори за имунно-свързаните ендокринни събития, тъй като това би могло да повлияе процеса за избор на ICI терапия. Подходящият скрининг, наблюдение и лечение на тези пациенти в тясно сътрудничество между онколози и ендокринолози е от съществено значение.

References

1. Artahona VA, Laguna JC, Gorria T, Jimenez JT, Pascal M, Mezquita L, et al. Immune-related uncommon adverse events in patients with cancer treated with immunotherapy. *Diagnosics (Basel)* 2022; 12(9): 1–31.
2. Gandhi L, Abreu DR, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-Small-Cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018; 378(22): 2078–2092.
3. Albiges L, Tannir NM, Burotto M, McDermott D, Plimack ER, Barthélémy P, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. *ESMO Open* 2020; 5(6): e001079.
4. Chye A, Allen I, Barnett M, Burnett DL. Insights into the host contribution of endocrine associated immune-related adverse events to immune checkpoint inhibition therapy. *Front Oncol* 2022; 12:894015.
5. Fanciulli G, Di Molfetta S, Dotto A, Florio T, Feola T, Rubino M, et al. Emerging therapies in pheochromocytoma and paraganglioma: immune checkpoint inhibitors in the starting blocks. *J Clin Med* 2020; 10(1): 1–20.
6. Deshmukh VC. Management of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Endocrinopathies: A Tight Rope Walk. *JCO Oncol Pract* 2023; 19(7): 389-391.
7. Elia G, Ferrari SM, Galdiero MR, Ragusa F, Paparo SR, Ruffilli I, et al. New insight into endocrine-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2020; 34:101370.
8. Elantably D, Al Armashi AR, Hammad F, Alkrekshi A. Immune checkpoint inhibitor-related endocrinopathies: A nationwide population-based study. *JCO* 2022; 40: 2653-2653.
9. Paschou SA, Stefanaki K, Psaltopoulou T, Lontos M, Koutsoukos K, Zagouri F, et al. How we treat endocrine complications of immune checkpoint inhibitors. *ESMO Open* 2021; Vol 6, Issue 1: 100011.
10. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012; 12: 252-264.
11. Rodriguez GA, Ribas A. SnapShot: immune checkpoint inhibitors. *Cancer Cell* 2017; 31: 848-848.
12. Wright JJ, Powers AC, Johnson DB. Endocrine toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Nat Rev Endocrinol* 2021; 17(7): 389–399.
13. Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, Hodi FS, Min L, Krop IE, et al. Incidence of endocrine dysfunction following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018; 4(2): 173–182.
14. Akturk HK, Alkanani A, Zhao Z, Yu L, Michels AW. PD-1 inhibitor immune-related adverse events in patients with preexisting endocrine autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103(10): 3589–3592.
15. Chieng JHL, Htet ZW, Zhao JJ, Tai ES, Tay SH, Huang Y, et al. Clinical presentation of immune-related endocrine adverse events during immune checkpoint inhibitor treatment. *Cancers (Basel)* 2022; 14(11):1–17.
16. Haanen J, Obeid M, Spain L, Carbonnel F, Wang Y, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2022; 33(12): 1217–1238.
17. Collins M, Soularue E, Marthey L, Carbonnel F. Management of patients with immune checkpoint inhibitor-induced enterocolitis: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18(6): 1393–1403.
18. Reynolds K, Thomas M, Dougan M. Diagnosis and management of hepatitis in patients on checkpoint blockade. *Oncologist* 2018; 23(9): 991–997.
19. Lee PY, Oen KQX, Lim GRS, Hartono JL, Muthiah M, Huang DQ, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte ratio predicts development of immune-related adverse events and outcomes from immune checkpoint blockade: a case-control study. *Cancers (Basel)* 2021; 13(6): 1–14.

20. Al Ashi SI, Thapa B, Flores M, Ahmed R, Rahim SEG, Amir M, et al. Endocrine toxicity and outcomes in patients with metastatic malignancies treated with immune checkpoint inhibitors. *J Endocr Soc* 2021; 5(8):bvab100.
21. Johnson DB, Friedman DL, Berry E, Decker I, Ye F, Zhao S, et al. Survivorship in Immune Therapy: Assessing Chronic Immune Toxicities, Health Outcomes, and Functional Status among Long-term Ipilimumab Survivors at a Single Referral Center. *Cancer Immunol Res* 2015; 3: 464–469.
22. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, Bingham CO 3rd, Brogdon C, Dadu R, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer* 2017; 5: 95.
23. Larkin J, Sileni VC, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Lao CD, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2019; 381:1535–1546.
24. de Filette J, Andreescu CE, Cools F, Bravenboer B, Velkeniers B. A Systematic Review and Meta-Analysis of Endocrine-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Horm Metab Res* 2019; 51:145–156.
25. Okada N, Iwama S, Okuji T, Kobayashi T, Yasuda Y, Wada E, et al. Anti-thyroid antibodies and thyroid echo pattern at baseline as risk factors for thyroid dysfunction induced by anti-programmed cell death-1 antibodies: a prospective study. *Br J Cancer* 2020; 122(6):e771-777.
26. Toi Y, Sugawara S, Sugisaka J, Ono H, Kawashima Y, Aiba T, et al. Profiling Preexisting Antibodies in Patients Treated With Anti-PD-1 Therapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol* 2019; 5:376–383.
27. Tan MH, Iyengar R, Mizokami-Stout K, Yentz S, MacEachern MP, Shen LY, et al. Spectrum of immune checkpoint inhibitors-induced endocrinopathies in cancer patients: a scoping review of case reports. *Clin Diabetes Endocrinol* 2019; 5:1.
28. Lee H, Hodi FS, Hurder AG, Ott PA, Buchbinder EI, Haq R, et al. Characterization of thyroid disorders in patients receiving immune checkpoint inhibition therapy. *Cancer Immunol Res* 2017; 5: 1133-1140.
29. Tsoli M, Kaltsas G, Angelousi A, Alexandraki K, Randeve H, Kassi E. Managing ipilimumab-induced hypophysitis: challenges and current therapeutic strategies. *Cancer Manag Res* 2020; 12: 9551–9561.
30. Faje AT, Sullivan R, Lawrence D, Tritos NA, Fadden R, Klibanski A, et al. Ipilimumab-induced hypophysitis: a detailed longitudinal analysis in a large cohort of patients with metastatic melanoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(11): 4078–4085.
31. Jessel S, Weiss SA, Austin M, Mahajan A, Etts K, Zhang L, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced hypophysitis and patterns of loss of pituitary function. *Front Oncol* 2022; 12: 836859.
32. Caturegli P, Dalmazi GDi, Lombardi M, Grosso F, Larman HB, Larman T, et al. Hypophysitis secondary to cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 blockade: insights into pathogenesis from an autopsy series. *Am J Pathol* 2016; 186 (12): 3225-3235.
33. Amereller F, Deutschbein T, Joshi M, Schopohl J, Schilbach K, Detomas M, et al. Differences between immunotherapy-induced and primary hypophysitis—a multicenter retrospective study. *Pituitary* 2022; 25(1): 152–158.
34. Faje AT, Lawrence D, Flaherty K, Freedman C, Fadden R, Rubin K, et al. High-dose glucocorticoids for the treatment of ipilimumab-induced hypophysitis is associated with reduced survival in patients with melanoma. *Cancer* 2018; 124: 3706–3714.
35. Grouthier V, Lebrun-Vignes B, Moey M, Johnson DB, Moslehi JJ, Salem JE, Bachelot A. Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Primary Adrenal Insufficiency: WHO Vi-giBase Report Analysis. *Oncologist* 2020; 25(8): 696-701.
36. Lu D, Yao J, Yuan G, Gao Y, Zhang J, Guo X. Immune checkpoint inhibitor-associated new-onset primary adrenal insufficiency: a retrospective analysis using the FAERS. *J Endocrinol Invest* 2022; 45(11): 2131–2137.
37. Quandt Z, Young A, Anderson M. Immune checkpoint inhibitor diabetes mellitus: a novel form of autoimmune diabetes. *Clin Exp Immunol* 2020; 200(2): 131–140.
38. Wright JJ, Salem JE, Johnson DB, Lebrun-Vignes B, Stamatouli A, Thomas JW, et al. Increased Reporting of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Diabetes. *Diabetes Care* 2018; 41: e150–e151.
39. de Filette JMK, Pen JJ, Decoster L, Vissers T, Bravenboer B, Van der Auwera BJ, et al. Immune checkpoint inhibitors and type 1 diabetes mellitus: a case report and systematic review. *Eur J Endocrinol* 2019; 181: 363–374.
40. Stamatouli AM, Quandt Z, Perdigoto AL, Clark PL, Kluger H, Weiss SA, et al. Collateral Damage: Insulin-Dependent Diabetes Induced With Checkpoint Inhibitors. *Diabetes* 2018; 67: 1471–1480.

Address for correspondence:

● **Лъчезар Б. Лозанов,**

● Acibadem City Clinic,

● Токуда Болница, Клиника по Вътрешни

● болести, Отделение по Ендокринология,

● бул. „Н. Вапцаров“ 51 Б, София 1407

● e-mail: l.lozanov@abv.bg

● **Lachezar B. Lozanov,**

● Acibadem City Clinic, Tokuda Hospital,

● Clinic of Internal Diseases, Department of

● Endocrinology, 51B „N.Vaptsarov“ Blvd.,

● Sofia 1407

● e-mail: l.lozanov@abv.bg

Ефективност на перкутанното склерозиране под ехографски контрол като метод за лечение на кистични възли на щитовидната жлеза

Лилова, Лора В., Янкова, Инна А., Димитрова, Инна Д., Петрова, Даниела П., Стойнова, Мария А., Шинков, Александър Д., Ковачева, Русанка Д.

Клиника по Тиреоидни и метаболитни костни заболявания, УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“
Категра по Ендокринология, Медицински Факултет, Медицински университет, София

Адрес за кореспонденция:

Д-р Лора Лилова,

УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“,
ул. „Здраве“ № 2, София 1431,
email: loravvililovaa@abv.bg

Постъпване: 20.03. 2024

Приемане: 01. 05. 2024

Резюме

Перкутанното склерозиране под ехографски контрол (ПСЕК) е алтернативен нехирургичен метод за лечение на кистични възли на щитовидната жлеза (ЩЖ).

Цел на настоящото проучване е да се оцени терапевтичната ефективност на ПСЕК, като се проследи редукцията в обема на третирани възли в рамките на 12 месеца след процедурата.

Материали и методи: В тригодишно проспективно проучване са включени 126 пациенти (97 жени, 29 мъже; средна възраст $46,2 \pm 15$ г.) с предимно кистични възли на ЩЖ. При всеки от тях е извършено ехографско изследване с определяне на изходните размери и обем на възела и тънкоиглена пункционна биопсия (ТПБ) с цитология за изключване на малигненост. Под ехографски контрол е извършена аспирация на кистичното съдържимо и апликация на 95% етанол в обем средно 47% (33-54) от обема на аспирираната течност. Ефектът от процедурата е проследен на трети (М3), шести (М6) и дванадесети (М12) месец след манипулацията, с оценка на промяната в обема и наличието на остатъчна кистична компонента.

Резултати: Наблюдава се значима редукция на обема на М3 (81,1%) и на М6 (89%) спрямо изходния. Намаляването на обема между М3 и М6 също е значимо ($p < 0,001$). При 11 от първоначално третирани възли (11,6%) процедурата е извършена повторно на М3 поради неоптимален ефект (редукция на обема под 50% от изходния). Постигнатата редукция на размерите се задържа на М12 при всички проследени пациенти. Манипулацията бе понесена добре с преходна болка в мястото на инжектиране при част от пациентите.

Заключение: ПСЕК е високо ефективен и безопасен метод, който трябва да се има предвид като терапия на първи избор при пациенти с кистични възли на ЩЖ.

Ключови думи: перкутанно етанолово склерозиране, кистични възли на щитовидната жлеза, ехография

Въведение

Честотата на диагностицираните възли в щитовидната жлеза (ЩЖ) се увеличи значително през последните години, основно поради нарастващата употреба на ултразвуковото изследване (УЗИ). Установените посредством палпация тиреоидни възли са едва 5%, а чрез използването на ехографския метод този процент се увеличава до 70% (1,2). Кистичните възли съставляват 15-25% от всички възли в ЩЖ. Механизмите, по които възникват са два – внезапна хеморагия в съществуващ възел (хеморагични кисти) и кистична дегенерация с натрупване на колоид (колоидни кисти) (3). Според количеството на кистичната компонента, възлите се разделят на изцяло кистични (>90%), предимно кистични (75-90%), смесени (50-75%), предимно солидни (35-50%) (4). По литературни данни рискът за малигненост при изцяло кистичните възли е много нисък (<1%), докато при предимно кистичните варира между 3% и 18% и се определя от ехографските характеристики на солидната част (5,6). Подходът при асимптомните и малки по размер кисти е ехографско наблюдение, като в голяма част от случаите е възможна спонтанна резорбция на кистичното съдържимо (7). Критериите, по които се определя необходимостта от терапевтична намеса са няколко – големина на възела, суспектни ехографски характеристики, наличие на клинична симптоматика или козметичен дефект. Аспирацията на течността под ехографски контрол е едновременно диагностична и терапевтична процедура, водеща до бърза редукция на обема на възела в до 50% от случаите (8). Недостатък на този метод е високата честота на рецидиви – 40-59% (9,10). Големите по размер възли (≥ 4 см), както и рецидивиращите кистични възли са кандидати за хирургично лечение.

Поради възможните пер- и постоперативни усложнения, както и риска от траен хипотиреоидизъм, все по-използвани са алтернативни минимално инвазивни методи, включващи химична и термоаблация. С внедряването им в клиничната практика значително се увеличиха възможностите за лечение. Перкутанното склерозизиране под ехографски контрол (ПСЕК) е ефективен и безопасен метод, който за първи път е приложен върху кистични възли през 80-те години на ХХ век (11). Процедурата включва аспирация на кистичното съдържимо, последвана от инстилиране на 95-99% етанол в кухината на възела (12). Механизмът, по който се осъществява терапевтичният ефект, е свързан с директното токсично действие на етанола, който предизвиква клетъчна дехидратация и денатурация на

протеини с краен резултат коагулационна некроза (13). Впоследствие се развива фиброза, водеща до редукция в обема на третирания възел. Методът се отличава с бърз ефект, ниска цена, достъпност и липса на сериозни усложнения. Докладват се много добри резултати – редукция на обема на третирания възли 80-100% при изцяло кистични възли и 65-85% при предимно кистични възли (14-16). Приложението на ПСЕК при солидни възли има ограничен ефект и изисква по-голям брой процедури, поради което не се прилага рутинно (17). Принципът за етанолово склерозизиране е прилаган и у нас при случаи на хиперплазия на паращитовидни жлези в рамките на вторичен хиперпаратиреоидизъм (18).

Целта на настоящето проучване е да се оцени ефективността на ПСЕК като метод за лечение на предимно кистични възли на ЩЖ, като се проследи редукцията в обема на третирания възли в рамките на една година.

Материали и методи

В периода януари 2020 г. до януари 2023 г. в Трета клиника на Университетска специализирана болница по ендокринология (УСБАЛЕ) са преминали 140 пациенти с кистични възли в ЩЖ. В настоящето проучване са включени 126 пациенти (97 жени, 29 мъже; средна възраст $46,2 \pm 15$ г.), с предимно кистични възли, които отговарят на следните включващи критерии:

1. Клинична симптоматика (шиен дискомфорт, затруднение при преглъщане)
2. Наличие на видима подутина в шийна област, създаваща козметичен дефект
3. Кистична компонента $\geq 50\%$ от обема на възела
4. Бенигнен цитологичен резултат от тънкоиглена пункционна биопсия (ТПБ) – категории 1 и 2 по Бетезда

Четиринадесет пациенти не отговаряха на критериите и не бяха включени. Всички пациенти са подгнали информирано съгласие, одобрено от болницата.

Ехографско и цитологично изследване

При всички пациенти е извършено ехографско изследване на шийна област с ултразвукови апарати Aloka ProSound 6 и 7, с линеен трансдюсер (13,3 MHz) от двама изследователи. Обемът на възела (V) е определен по формулата за елипсойд – $V [ml] = 0,479 \times l \times t \times ar [cm]$, където l, t и ar представляват трите размера – надлъжен (l), предно-заден (ar) и транзверзален (t). При всички пациенти преди извършване на ПСЕК е направена ТПБ на солидната компонента на възела за изключване на малигненост.

Описание на процедурата

След дезинфекция на кожата, под постоянен ехографски контрол е аспирирана кистичната течност в максимален възможен обем, с игла 21-22G. Веднага след това в кухината на възела е инстилиран 95% етанол в калкулиран обем 50-100% от този на аспирираната течност. Непосредствено след процедурата са отбелязани възможни странични ефекти.

Пациентите са проследени ехографски на трети (М3), шести (М6) и дванадесети месец (М12) след процедурата. При всяка от визитите са оценени размерите, ехогенността и кръвотокът на възела и е изчислен обемът му. Като критерий за добър резултат беше възприета редукция на обема с $\geq 50\%$. Втори курс на ПСЕК е проведен в следните случаи:

- 1) Редукция на обема на възела по-малко от 50%;
- 2) Наличие на остатъчна кистична компонента;
- 3) Персистиране на козметичен дефект/клинична симптоматика.

Статистически анализ

Данните са обработени и анализирани със статистически пакет IBM SPSS 19.0 за Windows. Числовите променливи са представени като средна стойност и стандартно отклонение или медиана и интерквартилен размах според типа на разпределение на данните. Използвани са тестове на Kolmogorov-Smirnov и Shapiro-Wilk за проверка нормалността на разпределението. За анализ на числовите променливи са използвани параметрични (корелационен анализ на Pearson) и непараметрични методи (ранков анализ на Wilcoxon, Mann-Whitney U-test). Проверката на хипотези е извършена след предварително зададено ниво на значимост 0,05 ($p < 0,05$).

Резултати

Основните характеристики на изследваните пациенти и третирани възли са представени в Таблица 1. Установи се значимо по-висок изходен обем при пациентите от мъжки пол (11,7 ml срещу 6,67 ml, $p = 0,012$), което определя необходимостта от апликация на по-голямо количество етанол.

Наблюдавахме умерена, но значима позитивна корелация между възрастта на пациента и изходния обем на възела ($p = 0,005$).

При всички 126 пациенти е извършено перкутанно склерозиране с етанол в една сесия. Проследените пациенти на М3 са 95 (75,4%), на М6 – 58 (46%), а на М12 – 26 (20,6%). При 11 от пациентите проследени на М3 (11,6%), е проведен

втори курс на ПСЕК поради неоптимален първоначален ефект, като 6 от тях са проследени на М6, а 4 на М12.

Установи се значимо намаляване на обема на третирани възли на трети и шести месец от процедурата, съответно с 81,1% и 89,0% (Таблица 2). Разликата в обема на М3 и М6 също беше значима ($p < 0,001$). При 3 (3,16%) от пациентите на М3 е отчетен непълен ефект от процедурата – пълна резорбция на кистична компонента, но неоптимална редукция на обема спрямо изходния ($< 50\%$). Предвид липсата на остатъчна течност, не е предприет втори курс на ПСЕК. Постигнатият резултат се задържа на М6.

Втори курс на ПСЕК е извършен на М3 при 11 (7 мъже и 4 жени) предимно кистични възли с изходен обем $17,1 \pm 16$ ml. Резултатите са представени в Таблица 3. Изходният обем, количеството на аспирираната кистична течност и обемът на приложени етанол бяха отново по-големи при мъжете. След повторното ПСЕК се установи значимо нарастване на процента на редукция на обема, респективно от 31% (М3) на 88,2% (М6).

При пациентите, проследени една година след извършване на ПСЕК ($n = 26$), се намери задържане на резултата, постигнат на М6. Медианата на редукция на М12 е 91,4% (77-96,4). При нито един от пациентите не се наблюдаваха рецидиви на М6 и М12.

По време на процедурата не бяха докладвани сериозни нежелани реакции. Част от пациентите съобщиха за преходна локална болка по време на апликацията на етанол, която спонтанно отзвучаваше в рамките на 10-20 мин. след процедурата.

Обсъждане

В настоящето проучване се оцени ефективността на ПСЕК като метод за лечение на предимно кистични възли в ЩЖ. Наблюдавахме значима редукция на обема три месеца след процедурата при 81% от третирани възли. Постигнатият ефект се запазва при 95% от пациентите на шести месец, както и при всички, проследени на дванадесети месец. Установихме продължаващо намаляване на обема до шестия месец след ПСЕК, след което се достига плато. Неоптимален първоначален ефект наложи процедурата да се повтори при 11 от пациентите на трети месец, като наблюдението след повторното ПСЕК показва отлични резултати – значима редукция на обема на шести месец с 88% спрямо изходния. Нашите резултати са сходни с публикуваните в литературата проучвания. Zingrillo и сътр. провеждат 5-годишно проспективно проучване сред 43 пациенти с кистични възли в ЩЖ, третирани с ПСЕК поради отказ от хирургично

Таблица 1. Характеристики на пациентите преди провеждане на ПСЕК

	Общо (n=126)	Мъже (n=29)	Жени (n=97)	P
Средна възраст (гог.)	46.2 ± 15.0	47±14.0	46±15.0	0.85
Съотношение (%)		23	77	
Изходен обем на възела (ml)	7.7 (3.7-17.6)	11.7 (5.8-23.2)	6.7 (3.6-15.3)	0.012
Количество аспирирана течност (ml)	7.5 (2.5-12.8)	11.5 (7.5-16.5)	4.5 (2.0-10)	0.001
Количество етанол (ml)	2.5 (1-6)	5.0 (2.5-6.25)	2.0 (1.0-5)	0.003
Съотношение етанол/обем на възела (%)	29.0 (21-54)	33.0 (19-47.2)	33.0 (21.1-46)	0.74
Съотношение етанол/аспирирана течност (%)	47.0 (33-54)	50.0 (37.2-54)	47.0 (33.3-50)	0.66

Таблица 2. Промяна в обема на възлите при проследяване на М3, М6 и М12

Данните са представени като медиана и размах.
(p* < 0,05) – спрямо изходния обем преди ПСЕК,
(p** < 0,001) – спрямо изходния обем и обема на М3;
М3 – три месеца след ПСЕК; М6 – шест месеца след ПСЕК;
М12 – дванадесет месеца след ПСЕК; ns - not statistically significant.

	V0 (ml)	V3 (ml)	V6 (ml)	V12 (ml)	P
Общо	7.7 (3.7-17.6)	0.95* (0.38-2.64)	0.75** (0.38-2.64)	0.6 (0.20-1.22)	<0.05* <0.001**
Жени	6.7 (3.6-15.3)	0.94* (0.41-2.71)	0.6** (0.28-1.42)	0.6* (0.3-1.22)	<0.001*
Мъже	11.7 (5.8-23.2)	2.3 (0.51-5.5)	2.4 (0.5-4.5)	0.54 (0.4-3.8)	ns

Таблица 3. Сравнение между възлите с добър първоначален ефект и възлите, подложени на втори курс ПСЕК на М3

	Редукция <50% (n=11)	Редукция ≥50% (n=84)	P
Средна възраст (гог.)	47 (36-60)	46 (39-61)	0.66
Жени/мъже (%)	36/64	78/22	0.68
Изходен обем на възела (ml)	15.5 (3.7-13.3)	9.0 (4.1-16.0)	0.52
Количество аспирирана течност (ml)	10.0 (2.0-21.0)	8.3 (3.0-13.0)	0.61
Количество етанол (ml)	3.0 (0.8-7.0)	3.0 (1.0-6.0)	0.61
Съотношение етанол/обем на възела (%)	20 (15.0-48.0)	33 (23.3-44.0)	0.60
Съотношение етанол/аспирирана течност (%)	33.3 (25.0-53.3)	47.0 (33.3-50)	0.56

лечение или рецидив след аспирация (19). Авторите докладват терапевтична ефективност при 93% от възлите, с постигната редукция на обема 91,9±11,4% на 24 месец. В случаите с незадоволителен резултат (7%), определен като степен на редукция <50%, е преминато към хирургично лечение. Постигнатата редукция на обема 24 месеца след ПСЕК се задържа в хода на проследяването и не са регистрирани рецидиви.

Ефективността на метода е изследвана в ретроспективно проучване на Kim и сътр.,

включващо 217 тиреоидни възли – 127 изцяло кистични и 90 предимно кистични (20). Наблюдавано е значимо намаление на обема на първи месец от проследяването и продължаваща редукция през целия период на наблюдение (6,0±5,6 мес.). Ефектът на ПСЕК при двете групи възли е оценен на базата на разликата между изходния обем и измерения в края на проследяването. Регистрирана е значимо по-голяма редукция в обема на кистичните спрямо предимно кистичните възли (89,7% vs 78,2%, P<0,001). Допълнителни методи на лечение

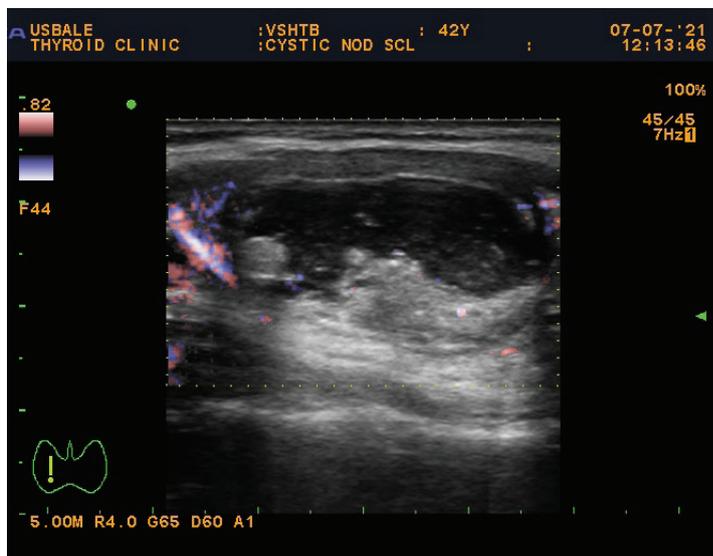
(хирургично, термоаблативно) са използвани при 29 възли – 6 почти изцяло кистични и 23 предимно кистични. Направеният корелационен анализ показва, че изходният обем на възела и кръвотокът на солидната компонента са независими предиктори за ефективност на ПСЕК при предимно кистичните възли. На база на тези резултати авторите допускат, че ПСЕК би имало по-малка ефективност при големи по обем кистични възли, с богато кръвоснабдена солидна част. Нашите резултати потвърждават тези изводи – изходният обем на възлите е по-голям в групата на първоначален неуспех спрямо групата на добър терапевтичен отговор (15,5 мл срещу 9,0 мл).

Важно практическо значение има дългосрочната ефективност на метода. Наскоро публикуван метаанализ, включващ 1667 тиреоидни възли, третирани с етанол, установява задържане на постигнатите резултати в рамките на 10-годишно проследяване (21). Авторите подчертават, че правилният подбор на възлите е от първостепенно значение за постигането на оптимален ефект. Описаните критерии са сходни със зададените от нашия колектив – кистична компонента, съставляваща минимум 50% от обема на възела, бенигнен цитологичен резултат от ТПБ, липса на суспектни ехографски характеристики. Използваното количество етанол в проучванията варира от 25 до 100% от това на аспирираната кистична течност, като се препоръчва използване на най-ниския ефективен обем. В мнозинството от цитираните проучвания повторна терапевтична сесия е извършена средно 4 седмици след първата, което е по-рано, от заложеното в дизайна на нашето проучване (11, 16, 26). Резултатите от проучвания с дълъг период на проследяване (3-7 год.) установяват, че ефектът на етанола се разгръща в рамките на три до шест месеца, както и заложеният от тях срок за отчитане на първоначалния отговор към лечението (22,23). Това е причината, поради която възприехме този ритъм на проследяване в нашето проучване. Наблюдават се известни различия между критериите за преценка на първоначалния отговор – редукция на кистичния обем с по-малко от 20% или персистираща течна компонента (4,24). Характеристиките, асоциирани с необходимост от повторен курс на ПСЕК са голям изходен обем на възела и многокамерност (24–27).

Установена е позитивна корелация между обема на кистичната компонента и отговора към лечението. Резултатите от голямо многоцентрово проучване показват, че редукцията на обема на възлите с преобладаваща кистична част (50-75%) е 79% спрямо 98% за изцяло кистичните възли (4). Посоченото намаление е отчетено в края на 10-годишен период на проследяване.

Въпреки високата ефективност на метода трябва да бъдат отбелязани някои недостатъци и ограничения като възможността за настъпване на рецидив в различни етапи на проследяването (28). В нашето проучване наблюдавахме настъпване на максимален ефект на М6, което предполага критериите за рецидив да бъдат определени като нарастване на обема след М6. Липсват общоприети критерии, с които да се дефинира неуспехът от терапията и последващото поведение. Според някои автори първоначалният ефект трябва да бъде оценен ехографски един месец след процедурата, като персистираща кистична част >1 мл, редукция на обема с по-малко от 50% или наличие на кръвоснабдена солидна компонента са индикации за предприемане на нов терапевтичен курс (19,26,29). В литературата се описват случаи на късни рецидиви след първоначално постигнат оптимален резултат (29). В едно 4-годишно проучване Suh и сътр. неуспех от ПСЕК е докладван при 18.7% от лекуваните пациенти на първи месец. В хода на ехографското наблюдение (средно 10 м.) късен рецидив е установен при 24.1% от случаите, а общата честота на рецидивите в рамките на целия период на наблюдение е 38.3%. Тези резултати подчертават важността на продължаващото ехографско проследяване в рамките на 12-24 месеца от процедурата. В нашето проучване ние не установяваме рецидиви на клиничната симптоматика или ехографски обективизирано нарастване на възлите. Трябва да се отбележи обаче малкият брой проследени от нас болни на М12, което затруднява изводите ни относно честотата на рецидивите след ПСЕК.

Нашето проучване има някои ограничения. На първо място, периодът на проследяване е относително кратък, което е характерно за повечето проучвания в тази област. На второ място, броят на проследените пациенти в края на първата година е малък, което не позволява да се оцени цялостната ефективност на метода. Липсва и контролна група, третирана с друг аблативен метод, чрез която да се направи съпоставка с ПСЕК. По-нататъшното проследяване на изследваната група би могло да даде ценна информация за предимствата на етаноловото склерозизиране и факторите, обуславящи дългосрочната му ефективност.



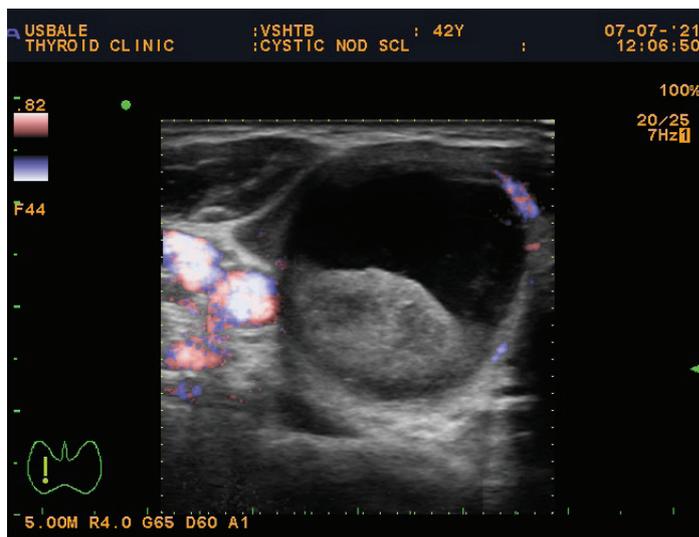
Фигура 1.

Ехографски образ на почти изцяло кистичен възел в ляв дял.

A

Преди ПСЕК - размери 31/19/26 мм, обем 7,66 мл;
Надъжен срез

Напречен срез



B

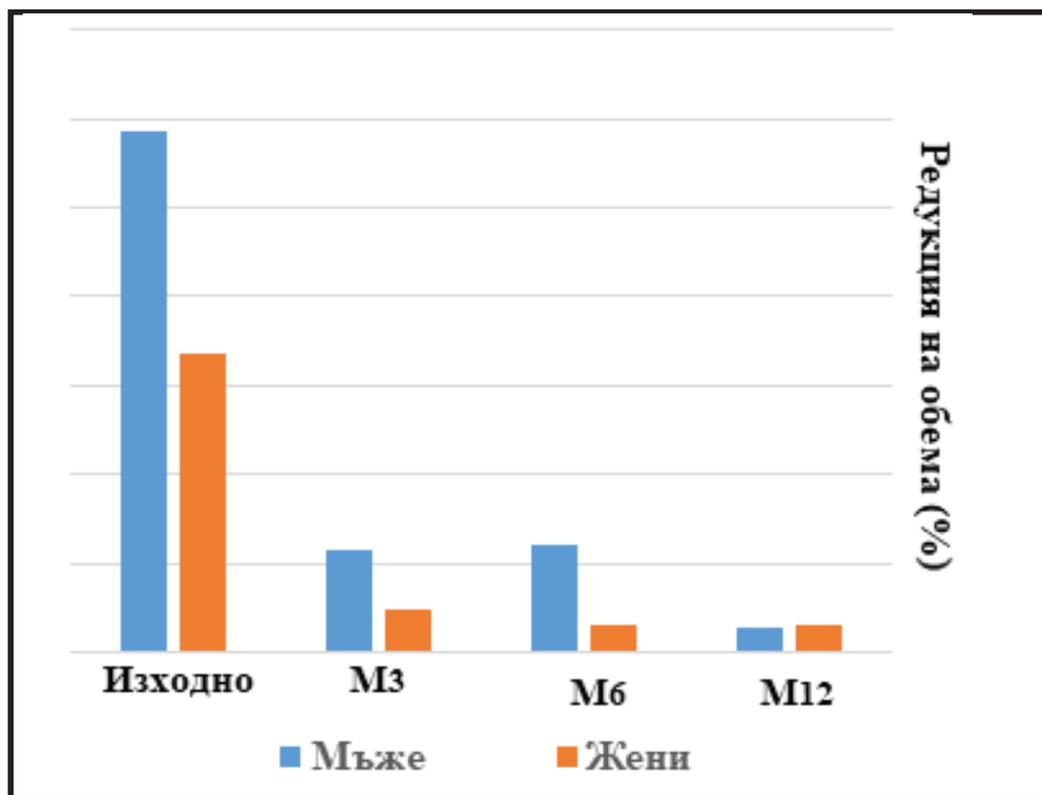
Три месеца след ПСЕК - 88% редукция на изходния обем с пълно изчезване на кистичната компонента.
Надъжен срез





Напречен срез

Фигура 2. Редукция в обема на третираните възли при проследяване



Заклучение

Резултатите от настоящето проучване показват, че ПСЕК е високо ефективен и безопасен метод за лечение на кистични възли на щитовидната жлеза. Намаляването на обема настъпва рано в хода на проследяването и продължава в рамките на първата година след процедурата. С оглед на възможността за постигане на бърз и траен терапевтичен ефект, ниската честота на рецидиви и достъпността, методът се явява терапия на първи избор при кистични тиреоидни възли.

Efficacy of Percutaneous Ultrasound-Guided Ethanol Ablation as a Treatment Method of Cystic Thyroid Nodules

Lilova, Lora V., Yankova, Inna A., Dimitrova, Inna D., Petrova, Daniela P., Stoyanova, Mariya A., Shinkov, Alexander D., Kovatcheva, Roussanka D.

Department of Thyroid and metabolic bone diseases, University Hospital of Endocrinology „Acad Ivan Penchev“
Department of Endocrinology, Medical Faculty, Medical University, Sofia

Address for correspondence:

Lora Lilova, MD,

University Hospital of Endocrinology „Acad. Ivan Penchev“,
2 Zdrave Str., Sofia 1431,
email: loravvilovaa@abv.bg

Submitted: 20.03.2024

Accepted: 01.05.2024

Abstract

Ultrasound-guided percutaneous ethanol ablation (PEA) is an alternative non-surgical method for the treatment of cystic thyroid nodules.

The **aim** of the present study was to evaluate the therapeutic effectiveness of PEA by monitoring the reduction in volume of the treated nodules within 12 months after the procedure.

Materials and methods: One hundred and twenty-six subjects (97 females, 29 males; mean age 46,2±15 years) with predominantly cystic thyroid nodules were enrolled in this three-year prospective study. All patients underwent an ultrasound examination with evaluation of the baseline nodule size and volume, followed by a fine-needle aspiration biopsy (FNAB) with cytology to exclude malignancy. Ultrasound-guided aspiration of the cystic fluid was performed and 95% ethanol was applied into the cavity to a volume of 47% (33-54) of the aspirated fluid. The effect was evaluated at three (M3), six (M6), and twelve (M12) months after the PEA when the changes in the volume and the presence of residual cystic component were assessed.

Results: Compared to the baseline, the mean volume of the nodules decreased significantly at M3 (81,1% and M6 (89%). The volume reduction between M3 and M6 was also significant ($p < 0,001$). In 11 patients (11,6%), a second PEA was done at M3 due to suboptimal effect (volume reduction less than 50% of the initial volume). The reduction in volume was maintained at M12 in all patients who were followed-up. The procedure was well tolerated with transient pain at the injection site, reported by some of the patients.

Conclusion: PEA is a highly effective and safe method and should be considered as a first-line treatment for patients with cystic thyroid nodules.

Key words: Percutaneous ethanol ablation, cystic thyroid nodules, ultrasound

Introduction

The incidence of thyroid nodules has increased significantly primarily due to the routine use of ultrasound. Thyroid nodules identified through palpation represent a mere 5% of cases, whereas employing ultrasound elevates the detection rate to 70% (1,2). Cystic nodules account for 15-25% of all thyroid nodules. They occur through two main mechanisms – sudden hemorrhage into an existing thyroid nodule (hemorrhagic cysts) and cystic degeneration with an accumulation of colloid (colloid cysts) (3). Based on the amount of the cystic fluid,

nodules are divided into completely cystic (>90%), predominantly cystic (75-90%), mixed (50-75%), and predominantly solid (35-50%) (4). According to the literature data, the risk of malignancy in completely cystic nodules is very low (<1%), while in predominantly cystic nodules it ranges from 3% to 18% and is determined by the sonographic characteristics of the solid part (5,6). The approach for asymptomatic and small-sized cysts involves ultrasound surveillance, with spontaneous resolution of cystic contents observed in a significant number of cases (7). Several criteria determine the need for therapeutic intervention, including nodule size, suspicious

ultrasound features, presence of compressive symptoms or cosmetic concerns. Ultrasound-guided fluid aspiration is both a diagnostic and therapeutic procedure, resulting in rapid reduction of nodule volume in up to 50% of cases (8). However, a disadvantage of this method is the high recurrence rate, ranging from 40-59% (9,10). Large-sized nodules (≥ 4 cm) as well as recurrent cystic nodules are considered appropriate for surgical treatment.

Due to potential peri- and post-procedure complications, as well as the risk of permanent hypothyroidism, alternative minimally invasive approaches are becoming more commonly employed, such as chemical and thermal ablation. Their incorporation into clinical practice significantly broadens the range of available treatment options. Ultrasound-guided percutaneous ethanol ablation (PEA) is an effective and safe method, first applied to cystic nodules in the 1980s (11). The procedure involves aspiration of the cystic contents followed by application of 95-99% ethanol into the nodular cavity (12). The therapeutic effect is achieved through the direct toxic action of ethanol, inducing cellular dehydration and protein denaturation, ultimately leading to coagulation necrosis (13). Subsequently, fibrosis develops resulting in volume reduction. The method is characterized by rapid efficacy, low cost, accessibility and absence of serious complications. Promising outcomes have been reported – a reduction in the volume of the treated nodules of 80-100% in entirely cystic nodules and 65-85% in predominantly cystic nodules (14–16). The application of PEA in solid nodules has limited efficacy and requires multiple procedures, therefore it is not routinely applied (17). The principle of ethanol sclerotherapy has also been applied in our country in cases of parathyroid gland hyperplasia within secondary hyperparathyroidism (18).

The **aim** of the present study was to evaluate the effectiveness of PEA as a treatment method for predominantly cystic thyroid nodules, by assessing the reduction in volume of the treated nodules within one year.

Materials and methods

From January 2020 to January 2023, 140 patients with cystic thyroid nodules were admitted to the Department of Thyroid and Metabolic Bone Diseases of the University Hospital of Endocrinology (USHATE). The present study enrolled 126 patients (97 women, 29 men), mean age $46,2 \pm 15$ years with predominantly cystic thyroid nodules who met the following inclusion criteria:

1. Compressive symptoms (neck pain, dysphagia)
2. Presence of a visible swelling in the neck area, causing a cosmetic concern
3. Cystic component $\geq 50\%$ of the nodule volume
4. Benign cytological result of fine-needle aspiration biopsy (FNAB) – Bethesda categories 1 and 2

Fourteen patients did not meet the criteria and were excluded from further analysis. All patients signed an informed consent approved by the hospital.

Ultrasound and cytological evaluation

All patients underwent a neck ultrasound examination using with Aloka ProSound 6 and 7 ultrasound machines, using a linear probe (13,3 MHz) by two investigators. The volume of the nodule (V) was determined by the formula for an ellipsoid – $V [ml] = 0,479 \times l \times t \times ap [cm]$, where l, t and ap represent the three dimensions – longitudinal (l), anterior-posterior (ap) and transverse (t). Prior to PEA, all patients underwent FNAB of the solid component of the nodule to rule out malignancy.

Procedure description

After skin disinfection, the cystic fluid was aspirated to the maximum possible volume, using a 21-22G needle. Immediately afterward, 95% ethanol was injected into the nodule cavity in a calculated volume of 50–100% of the aspirated fluid volume. Possible side effects were noted immediately after the procedure.

Patients were followed up with ultrasound examination at three months (M3), six months (M6) and twelve months (M12) post-procedure. The following ultrasound parameters were evaluated at each visit – size, volume, echogenicity and blood flow. A volume reduction of $\geq 50\%$ was considered a criterion for a favorable outcome. A second PEA course was performed in the following cases:

- 1) Reduction in nodule volume of less than 50%;
- 2) Presence of residual cystic component;
- 3) Persistence of cosmetic issue/compressive symptoms.

Statistical methods

The data were processed and analyzed using the statistical software IBM SPSS 19.0 for Windows. Numeric variables are presented as mean and standard deviation or median and interquartile range according to the type of data distribution. Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests were used to verify the normality of data distribution. Parametric (Pearson correlation analysis) and non-parametric methods (Wilcoxon rank analysis, Mann-Whitney U-test) were used to analyze the numeric variables. Hypothesis testing was conducted at a predetermined significance level of 0,05 ($p < 0,05$).

Results

The main clinical characteristics of the patients and treated nodules are presented in *Table 1*. A significantly higher initial volume was observed in male patients (11,7 ml vs. 6,67 ml, $p=0,012$), necessitating the application of a larger amount of ethanol.

We observed a moderate but significant positive correlation between patient age and baseline nodule volume ($p=0,005$).

All 126 patients underwent percutaneous PEA in a single session. The patients followed-up at M3 were 95 (75,4%), at M6 – 58 (46%) and at M12 – 26 (20,6%). A second course of PEA was performed in 11 of the patients followed up at M3 (11,6%), due to suboptimal initial outcomes, with 6 of them followed up at M6 and 4 at M12.

A significant decrease in the volume of treated

nodes was found at three and six months post-procedure, by 81,1% and 89,0%, respectively (Table 2). The difference in volume between M3 and M6 was also significant ($p < 0,001$). In 3 patients (3,16%) at M3, an incomplete effect of the procedure was noted – complete absorption of the cystic component, but insufficient volume reduction compared to the initial (<50%). Given the absence of residual fluid, a second course of PEA was not undertaken. The achieved result persisted at M6.

A second course of PEA was performed at M3 in 11 patients (7 men and 4 women) with predominantly cystic nodules and an initial volume of $17,1 \pm 16$ ml. The results are presented in Table 3.

In patients followed up one year after PEA ($n=26$), maintenance of the achieved result at M6 was found. The median reduction at M12 was 91,4% (77-96,4). No recurrences were observed at M6 and M12 in any of the patients.

During the procedure no serious adverse reactions were reported. Some patients experienced transient local pain during ethanol application, which spontaneously resolved within 10-20 minutes after the procedure.

Discussion

The present study evaluated the effectiveness of PEA as a treatment modality for predominantly cystic thyroid nodules. We observed a significant reduction in volume three months post-procedure in 81% of treated nodules. This effect persisted in 95% of the patients at the sixth month and in all patients followed up at the twelfth month. We found a continuous decrease in volume up to the sixth month following the procedure, after which a plateau was reached. In cases where the initial effect was suboptimal, 11 patients required repeated procedures at the third month, with subsequent follow-up showing excellent results – 88% reduction in volume at the sixth month compared to baseline.

Our results are consistent with prior research. Zingrillo et al. conducted a 5-year prospective study among 43 patients with cystic thyroid nodules treated with ethanol ablation due to failed surgical treatment or recurrence after aspiration (19). The authors reported therapeutic efficacy in 93% of the nodules, achieving a volume reduction of $91,9 \pm 11,4\%$ at 24 months. In cases with an unsatisfactory response (7%), defined as a degree of reduction <50%, surgical treatment was performed. The effectiveness of the method was also investigated in a retrospective study by Kim et al., which included 217 thyroid nodules – 127 completely cystic and 90 predominantly cystic (20). They observed a significant reduction in volume at the first month of follow-up, with continued reduction throughout the observation period lasting $6,0 \pm 5,6$ months. The effect of PEA in both types of nodules was assessed based on the difference between baseline volume and measurements at the end of follow-up. A significantly greater reduction in the volume of cystic versus predominantly cystic nodules was registered (89,7% vs 78,2%, $P < 0,001$).

Additional treatment techniques (surgical, thermoablative) were used in 29 nodules – 6 almost entirely cystic and 23 predominantly cystic. The correlation analysis conducted showed that the initial volume of the nodule and the blood flow of the solid component are independent predictors of the effectiveness of PEA in predominantly cystic nodules. Based on these results, the authors suggest that the method would be less effective in large-volume cystic nodules with a richly blood-supplied solid part. Our results confirm these findings—the baseline volume of the nodules was greater in the initial failure group compared to the good response group (15,5 mL vs. 9,0 mL).

The long-term effectiveness of the method holds practical significance. A recent meta-analysis involving 1667 thyroid nodules treated with ethanol showcased sustained results over a 10-year follow-up period (21). The authors emphasized the crucial role of proper patient selection in attaining optimal outcomes. The described criteria are similar to those set by our team – a cystic component constituting at least 50% of the nodule volume, a benign cytology result, and absence of suspicious ultrasound features.

The amount of ethanol used in the studies ranged from 25 to 100% of that of the aspirated cystic fluid, with the recommendation to use the lowest effective volume. In the majority of the cited studies, a repeat therapeutic session was performed approximately 4 weeks after the first, which is earlier than planned in our study design (11, 16, 26). Results from studies with a longer follow-up period (3-7 years) found that the effect of ethanol unfolds within three to six months, which is the timeframe they set for reporting the initial response to treatment (22,23). Based on this finding we implemented the same follow-up schedule in our study. Certain discrepancies are observed in the criteria used to assess the initial response – reduction in cystic volume of less than 20% or persistent liquid component (4,24). The characteristics associated with the need for a repeat course of PEA are a large initial nodule volume and multichamber cystic lesions (24–27).

A positive correlation has been established between the volume of the cystic component and the treatment response. Results from a large multicenter study show that the reduction in volume of nodules with a predominantly cystic portion (50-75%) is 79% compared to 98% for entirely cystic nodules (4). This reduction was observed over a 10-year-follow-up period.

Despite the high effectiveness of the method, some drawbacks and limitations should be noted, such as the possibility of recurrence at different stages of follow-up (28). In our study, we observed maximal effect at M6, which implies that recurrence criteria should be defined as volume increase after M6. There are no universally accepted criteria to define therapy failure and subsequent management.

According to some authors, the initial effect should be assessed by ultrasound one month after the procedure, as a persistent cystic portion >1 ml, a volume re-

Table 1. Baseline characteristics of treated patients before PEA

	Total (n=126)	Male (n=29)	Female (n=97)	P
Age (y)	46.2 ± 15.0	47±14.0	46±15.0	0.85
Ratio (%)		23	77	
Baseline nodule volume (ml)	7.7 (3.7-17.6)	11.7 (5.8-23.2)	6.7 (3.6-15.3)	0.012
Aspirated fluid volume (ml)	7.5 (2.5-12.8)	11.5 (7.5-16.5)	4.5 (2.0-10)	0.001
Ethanol volume (ml)	2.5 (1-6)	5.0 (2.5-6.25)	2.0 (1.0-5)	0.003
Ethanol/nodule volume ratio (%)	29.0 (21-54)	33.0 (19-47.2)	33.0 (21.1-46)	0.74
Ethanol/aspirated fluid ratio (%)	47.0 (33-54)	50.0 (37.2-54)	47.0 (33.3-50)	0.66

Table 2. Changes in nodule volume at M3, M6 u M12 follow-up

Data are presented as median and interquartile range.
(p* < 0,05) – compared to the initial volume before PEA,
(p** < 0,001) – compared to the initial volume and the volume of M3;
M3 – three months after PEA;
M6 – six months after PEA;
M12 – twelve months after PEA;
ns – not statistically significant.

	V0 (ml)	V3 (ml)	V6 (ml)	V12 (ml)	P
Total	7.7 (3.7-17.6)	0.95* (0.38-2.64)	0.75** (0.38-2.64)	0.6 (0.20-1.22)	<0.05* <0.001**
Female	6.7 (3.6-15.3)	0.94* (0.41-2.71)	0.6** (0.28-1.42)	0.6* (0.3-1.22)	<0.001*
Male	11.7 (5.8-23.2)	2.3 (0.51-5.5)	2.4 (0.5-4.5)	0.54 (0.4-3.8)	ns

Table 3. Comparison between nodules with good initial effect and nodules undergoing a second course of PEA at M3

	Reduction <50% (n=11)	Reduction ≥50% (n=84)	P
Mean age (y)	47 (36-60)	46 (39-61)	0.66
Female/male (%)	36/64	78/22	0.68
Baseline nodule volume (ml)	15.5 (3.7-13.3)	9.0 (4.1-16.0)	0.52
Aspirated cystic fluid volume (ml)	10.0 (2.0-21.0)	8.3 (3.0-13.0)	0.61
Ethanol volume (ml)	3.0 (0.8-7.0)	3.0 (1.0-6.0)	0.61
Ethanol volume/nodule volume ratio (%)	20 (15.0-48.0)	33 (23.3-44.0)	0.60
Ethanol ethanol/aspirated cystic fluid volume ratio (%)	33.3 (25.0-53.3)	47.0 (33.3-50)	0.56

duction of less than 50%, or the presence of a blood-supplied solid component are indications for undertaking a new therapeutic course (19, 26, 29). Cases of late recurrences after initially achieved optimal result have also been reported (29).

In a 4-year study, Suh et al. (29) reported failure of the procedure in 18,7% of treated patients at the first month. During ultrasound follow-up (average 10 months), late recurrence was found in 24,1% of cases, and the total frequency of recurrences within the entire observation period was 38,3%. These results emphasize the importance of continued ultrasound monitoring within 12-24 months of the procedure.

In our study we did not observe recurrences in

clinical symptoms or ultrasound-visualized nodule enlargement. However, the limited number of patients followed up to M12 presents a challenge in drawing definitive conclusions regarding the frequency of recurrences after PEA. Further research with a larger sample size and longer follow-up duration would provide valuable insights into the recurrence rate and long-term efficacy of the procedure.

Our study has several limitations. Firstly, the follow-up period is relatively short, which is typical of most studies in this field. Secondly, the number of patients followed at the end of the first year is small, which does not allow for a comprehensive evaluation of the

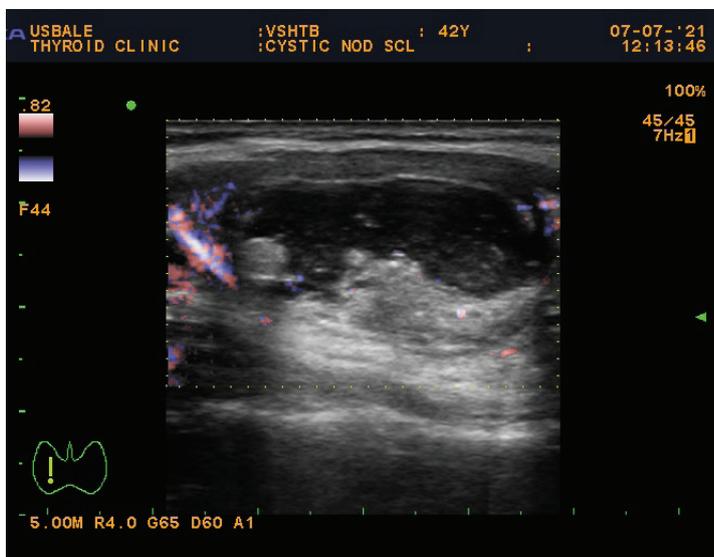


Figure 1.

Ultrasound image of an almost entirely cystic nodule in the left lobe.

A

Before PEA - size 31/19/26 mm, volume 7.66 ml;



B

Three months after PEA - 88% reduction of the initial volume with complete disappearance of the cystic part.



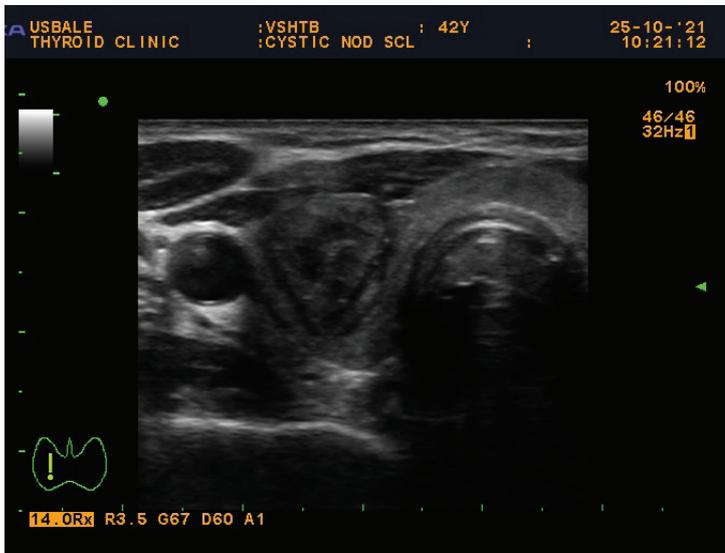
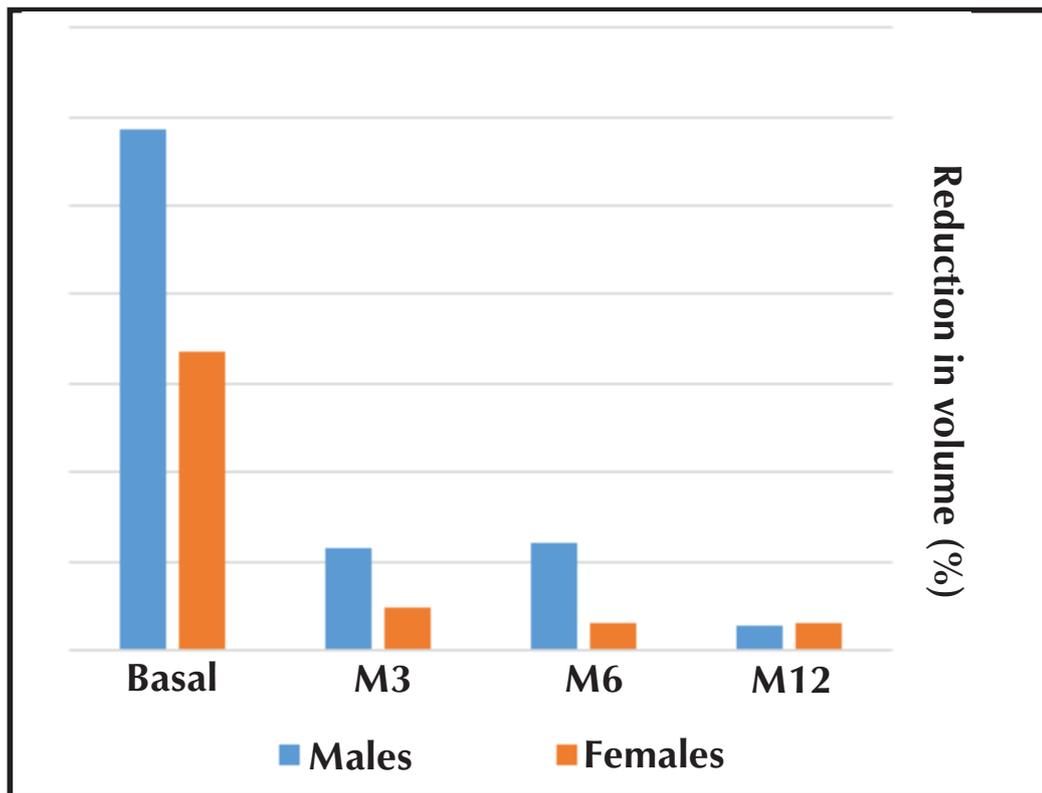


Figure 2. Reduction in volume of treated nodules during follow-up



method's overall effectiveness. Additionally, there is a lack of a control group treated with another ablative method for comparison with PEA. Further follow-up of the study group could provide valuable information on the advantages of ethanol sclerotherapy and the factors influencing its long-term effectiveness.

Conclusion

The results of the present study indicate that percutaneous ultrasound-guided ethanol ablation is a highly effective and safe method for treating cystic thyroid nodules. Volume reduction occurs early in the follow-up period and continues within the first year after the procedure. Considering the potential for achieving rapid and sustained therapeutic effect, the low recurrence rates, and its accessibility, PEA emerges as a first-line therapy for cystic thyroid nodules.

References

1. **Gharib H, Papini E.** Thyroid Nodules: Clinical Importance, Assessment, and Treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007; 36(3): 707–735.
2. **Guth S, Theune U, Aberle J, Galach A, Bamberger CM.** Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. *Eur J Clin Invest* 2009; 39(8): 699–706.
3. **Salabè GB.** Pathogenesis of thyroid nodules: histological classification? *Biomed Pharmacother* 2001; Vol. 55,
4. **Deandrea M, Trimboli P, Creanza A, Garino F, Mormile A, Bertolino S, et al.** Long-term follow-up of cystic thyroid nodules treated with percutaneous ethanol injection (PEI) using two different approaches. *Eur J Endocrinol* 2020;183(5): 489–495.
5. **Shi X, Liu R, Gao L, Xia Y, Jiang Y.** Diagnostic Value of Sonographic Features in Distinguishing Malignant Partially Cystic Thyroid Nodules: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;1 2: 624409.
6. **Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al.** 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016; 26(1): 1–133.
7. **Kuma K, Matsuzuka F, Yokozawa T, Miyauchi A, Sugawara M.** Fate of untreated benign thyroid nodules: Results of long-term follow-up. *World J Surg* 1994; 18(4): 495–498.
8. **Smith MD, Serpell JW, Morgan JL, Cheng MS.** Fine needle aspiration in the management of benign thyroid cysts. *ANZ J Surg* 2003; 73(7): 477-479.
9. **Choi WJ, Baek JH, Choi YJ, Lee JH, Ha EJ, Lee WC, et al.** Management of cystic or predominantly cystic thyroid nodules: Role of simple aspiration of internal fluid. *Endocr Res* 2015; 40(4): 215–219.
10. **Morgan JL, Serpell JW, Cheng MS.** Fine-needle aspiration cytology of thyroid nodules: how useful is it? *ANZ J Surg* 2003;73(7): 480-483.
11. **Cho W, Sim JS, Jung SL.** Ultrasound-guided ethanol ablation for cystic thyroid nodules: Effectiveness of small amounts of ethanol in a single session. *Ultrasonography* 2021; 40(3): 417–427.
12. **Verde G, Papini E, Pacella CM, Gallotti C, Delpiano S, Strada S, et al.** Ultrasound guided percutaneous ethanol injection in the treatment of cystic thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 41(6): 719-724.
13. **Ahmed M, Brace CL, Lee FT, Goldberg SN.** Principles of and Advances in Percutaneous Ablation. *Radiology* 2011; 258(2): 351–369.
14. **Sung JY, Kim YS, Choi H, Lee JH, Baek JH.** Optimum First-Line Treatment Technique for Benign Cystic Thyroid Nodules: Ethanol Ablation or Radiofrequency Ablation? *Am J Roentgenology* 2011; 196(2): W210–214.
15. **Zingrillo M, Torlontano M, Chiarella R, Ghiggi Mr, Nirchio V, Bisceglia M, et al.** Percutaneous Ethanol Injection May be a Definitive Treatment for Symptomatic Thyroid Cystic Nodules not Treatable by Surgery: Five-Year Follow-Up Study. *Thyroid* 1999; 9(8): 763–767.
16. **Ferreira MC, Piaia C, Cadore AC.** Percutaneous ethanol injection versus conservative treatment for benign cystic and mixed thyroid nodules. *Arch Endocrinol Metab* 2016; 60(3): 211–216.
17. **Hahn SY, Shin JH, Na DG, Ha EJ, Ahn HS, Lim HK, et al.** Ethanol ablation of the thyroid nodules: 2018 consensus statement by the Korean society of thyroid radiology. *Korean J Radiol* 2019; 20(4): 609–620.
18. **Kovacheva R, Borisova A-M, Kanev N, Kirilov G, Katarjieva E, Vazelov E, Krivoshiev S.** Percutaneous sclerosing under ultrasound control of the parathyroid glands - an alternative in the complex treatment of secondary hyperparathyroidism. *Roentgenologia i Radiologia* 1994; 4: 33-36 (In Bulgarian) [Ковачева Р, Борисова А-М, Кънев Н, Кирилов Г, Катарджиева Е, Възелов Е, Кривошиев С. Перкутанно склерозизиране под ехографски контрол на паращитовидните жлези – една алтернатива при комплексното лечение на вторичен хиперпаратиреоидизъм. *Рентгенология и радиология* 1994; 4: 33-36].
19. **Zingrillo M, Torlontano M, Chiarella R, Ghiggi MR, Nirchio V, Bisceglia M, Trischitta V.** Percutaneous ethanol injection may be a definitive treatment for symptomatic thyroid cystic nodules not treatable by surgery: five-year follow-up study. *Thyroid* 1999; 9(8): 763-767.
20. **Kim YJ, Baek JH, Ha EJ, Lim HK, Lee JH, Sung JY, et al.** Cystic versus predominantly cystic thyroid nodules: Efficacy of ethanol ablation and analysis of related factors. *Eur Radiol* 2012; 22(7): 1573–1578.
21. **Cesareo R, Tabacco G, Naciu AM, Crescenzi A, Bernardi S, Romanelli F, et al.** Long-term efficacy and safety of percutaneous ethanol injection (PEI) in cystic thyroid nodules: A systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2022; 96(2): 97-106.
22. **Raggiunti B, Fiore G, Mongia A, Balducci G, Ballone E, Capone F.** A 7-year follow-up of patients with thyroid cysts and pseudocysts treated with percutaneous ethanol injection: volume change and cost analysis. *J Ultrasound* 2009; 12(3): 107–111.
23. **Lee SJ, Ahn IM.** Effectiveness of Percutaneous Ethanol Injection Therapy in Benign Nodular and Cystic Thyroid Diseases: Long-term Follow-up Experience. *Endocr J* 2005; 52(4): 455–462.
24. **Basu N, Dutta D, Maisnam I, Basu S, Ghosh S, Chowdhury S, et al.** Percutaneous ethanol ablation in managing predominantly cystic thyroid nodules: An eastern India perspective. *Indian J Endocrinol Metab* 2014; 18(5): 662.
25. **Guglielmi R, Pacella CM, Bianchini A, Bizzarri G, Rinaldi R, Graziano FM, et al.** Percutaneous Ethanol Injection Treatment in Benign Thyroid Lesions: Role and Efficacy. *Thyroid* 2004; 14(2): 125–131.
26. **Del Prete S, Caraglia M, Russo D, Vitale G, Giuberti G, Marra M, et al.** Percutaneous Ethanol Injection Efficacy in the Treatment of Large Symptomatic Thyroid Cystic Nodules: Ten-Year Follow-Up of a Large Series. *Thyroid* 2002;12(9): 815–821.
27. **Halenka M, Karasek D, Schovanek J, Fryszak Z.** Safe and effective percutaneous ethanol injection therapy of 200 thyroid cysts. *Biomedical Papers* 2020; 164(2): 161–167.
28. **Yim Y, Baek JH, Chung SR, Choi YJ, Lee JH.** Recurrence and additional treatment of cystic thyroid nodules after ethanol ablation: Validation of three proposed criteria. *Ultrasonography* 2021; 40(3): 378–386.
29. **Suh CH, Baek JH, Ha EJ, Choi YJ, Lee JH, Kim JK, et al.** Ethanol ablation of predominantly cystic thyroid nodules: Evaluation of recurrence rate and factors related to recurrence. *Clin Radiol* 2015; 70(1): 42–47.

Краниофарингеом в детска възраст – рядко заболяване с необходимост от мултидисциплинарен подход. Опитът на Варненския експертен център по редки ендокринни болести

Баздарска, Юлия Р.^{1,2}, Галчева, Соня В.^{1,2}, Шефкет, Севим А.^{3,4}, Новакова, Марианна М.⁵, Халваджиян, Ирина Б.^{6,7}, Йотова, Виолета М.^{1,2}

¹ Първа детска клиника и ДООИЛ, УМБАЛ „Св. Марина“, Варна;

² Катедра по Педиатрия, Медицински университет, Варна;

³ Клинична лаборатория, УМБАЛ „Св. Марина“, Варна;

⁴ Катедра по Клинична лаборатория, Медицински университет, Варна;

⁵ Клиника по образна диагностика, УМБАЛ „Св. Марина“, Варна;

⁶ Клиника по Педиатрия, УМБАЛ „Г. Странски“, Плевен;

⁷ Катедра по Педиатрия, Медицински университет – Плевен

Адрес за кореспонденция:

Д-р Юлия Баздарска,

Първа детска клиника с ДООИЛ,

УМБАЛ „Св. Марина“,

гр. Варна, бул. „Хр. Смирненски“ 1, ет. 5,

e-mail: yuliya.bazdarska@gmail.com

Постъпване: 18.03. 2024

Ревизиране: 18. 05. 2024

Приемане: 30. 05. 2024

Резюме

Краниофарингеомът (КрФ) е рядък доброкачествен тумор, като около половината от случаите се диагностицират до 18 годишна възраст.

Цел: да се представят обобщени данни за проследяваните пациенти с КрФ в Експертния център по редки ендокринни болести във Варна (ВЕРЦЕБ).

Пациенти и методи: Ретроспективно проучване (2013-2023 г.) на всички пациенти, проследявани > 1 година. Обработени са демографски, клинични, лабораторни и образни данни, вид и последици от лечението.

Резултати: За посочения период са наблюдавани 7 пациенти (ср. възраст $8,4 \pm 3,9$ г., 71,4% момчета), наблюдавани $42,7 \pm 36,4$ месеца. Средната продължителност на симптомите преди диагностицирането е $5,8 \pm 9,5$ месеца. Най-чести са главоболие, зрителни нарушения и повръщане (57,1%), забавена растежна скорост (42,9%) и др.; 71,4% са консултирани с офталмолог. ЯМР е проведен при всички участници (при петима след предхождащ КТ). Повече от половината пациенти (57,1%) са със супраселарна и селарна формация; 100% са с адамантоматозен тип КрФ. Оперативното лечение е проведено в шест неврохирургични клиники, при трима последвано от лъчелечение. В 71,4% е извършена тотална резекция. Всички пациенти са с постоперативен панхипопитуитаризъм, най-често хипотиреоидизъм и инсулиден диабет (по 100%). Средната възраст на начало на заместителна терапия с човешки рекомбинантен растежен хормон (чрРХ) е $2,75 \pm 2,1$ г. след приключване на лечението. Към момента няма пациенти с настъпил рецидив на КрФ.

Заключение: Краниофарингеомът в детска възраст все още се диагностицира относително късно. Съвременен стандарт за лечение е оперативното му отстраняване, което да се проведе в референтен център с достатъчен обем случаи и с широк мултидисциплинарен екип. Лечението с чрРХ е доказано безопасно и ефективно, като не увеличава рискът от рецидиви.

Ключови думи: краниофарингеом, детска възраст, панхипопитуитаризъм, растежен хормон, мултидисциплинарен подход

Въведение

Краниофарингеомът (КрФ) е рядък доброкачествен ембрионален мозъчен тумор (WHO I0), произхождащ от каранофарингеалния канал и ангажиращ селарна и/или супраселарна област. Според хистологичния вариант се разделя на 2 групи: папиларен и адамантоматозен (характерен повече за детската възраст). Последният се асоциира с кистична компонента, калцификати и наличие на различни мутации в Wnt/ β -catenin пътя, като най-честа е мутацията в гена за β -catenin (CTNNB1) (1). Честотата на КрФ варира от 0,5 до 2,5/1 000 000 население, като 30-50% от случаите се диагностицират във възрастта до 18 г. (2, 3).

В диагнозата на адамантоматозния КрФ се наблюдават два възрастови пика: 5-15 годишна възраст и 45-60 годишна възраст (2). В повечето случаи краниофарингеомите се диагностицират относително късно поради първоначалната неспецифична клинична изява. Според данни от различни епидемиологични проучвания няма разлики в честотата между половете (1-3).

Първите клинични белези за наличие на КрФ включват най-често рецидивиращо главоболие и повръщане като изява на повишеното вътречерепно налягане (ВЧН) (5). Други чести симптоми при изява на КрФ са нарушения в зрението (62-84%) и хормонални дефицити (52-87%), като честотата им корелира с размера и локализацията на тумора (1, 5, 6). Според данни от италианско многоцентрово проучване, при презентацията 48% от участниците са имали поне едно ендокринно нарушение (10).

Решаващо изследване при диагнозата на КрФ е образното изследване на областта хипоталамус-хипофиза, за предпочитане чрез ядрено-магнитен резонанс (ЯМР), а при невъзможност за извършването му – чрез КТ. По настоящем лечението на КрФ включва тотална резекция в случаите, когато е възможно, като основната цел при всяка терапевтична манипулация е запазването на хипоталамуса и неговите функции. В някои от случаите постоперативно се провежда радиотерапия (5,7).

Въпреки високата преживяемост на пациентите с КрФ, диагностицирани в детска възраст (5г. преживяемост в 91-98%, 20 годишна в 87-95%), качеството им на живот е значително засегнато. Този факт се свързва с последствията от хипоталамо-хипофизарната дисфункция, зрителното засягане, метаболитните нарушения, когнитивния и социален дефицити (1,6). Най-често срещаните постпроцедурни последствия при КрФ са панхипопитуитаризъм, очни и неврологични нарушения, както и нарушения в психо-социалната сфера и качеството на живот (4).

Основните функции на хипофизарните хормони са есенциални за поддържане на метаболитните процеси в организма. Този факт, както и голямата честота на дефицитите им при наличието на КрФ, определя особено важността на ранното скриниране, диагностициране и навременно лечение на хормоналните дефицити с цел превенция на усложнения и подобряване на качеството на живот на пациентите и техните семейства. През последните 5 години най-дискутабилна е темата по отношение на лечението с рекомбинантен човешки растежен хормон (чрРХ) сред пациентите с хипофизарни тумори, при които дефицитът на РХ достига до 100%. Още през 2018 г. едното от първите публикувани становища е на немския регистър за краниофарингеоми, което постулира, че лечението с чрРХ е не само безопасно, но и не води до повишен риск от рецидив или растеж на КрФ (11). Горепосоченото лечение води и до допълнителни ползи по отношение на контрола на теглото и подобрява показателите на качеството на живот (11). За оптималното вземане на решения при лечение и проследяване на пациентите с КрФ е необходим мултидисциплинарен експертен екип, включващ като минимум детски ендокринолог/ендокринолог, неврохирург, онколог, невроофталмолог и психолог (1, 6, 7).

Целта на настоящото едноцентрово проучване е да се представи обобщение на проследяваните пациенти с краниофарингеом в Експертния център по редки ендокринни болести във Варна (ВЕРЦЕБ) по отношение на клиничните характеристики при диагностицирането им, лечението на КрФ, наличието на рецидиви, честота и вид на постпроцедурния пан-/хипопитуитаризъм, както и заместителното лечение.

Материали и методи

Проведохме ретроспективно документно проучване сред педиатричните пациенти на ВЕРЦЕБ, обхващащо период от 10 години (01 януари 2013 г. до 01 януари 2023 г.). Включени са всички пациенти, диагностицирани с КрФ и проследявани за повече от 1 пълна година.

Събрани са демографски данни (възраст при диагнозата, пол), клинична картина при диагнозата, време до насочване към експертен център, данни от образни изследвания, вид и обем на лечението и последици от него, следпроцедурно проследяване и заместително лечение. Всички хормонални изследвания са провеждани в Клинична лаборатория на УМБАЛ „Св. Марина“. Клиничната лаборатория извършва постоянен външен лабораторен контрол. Образни изследвания са извършвани в Клиника по образна диагностика на ЯМР Siemens 1,5 Tz. Резултатите са обработени с SPSS 17.0.

Резултати

За 10 годишен период (2013-2023 г.) във Варненския Експертен център по редки ендокринни болести се наблюдавани 7 деца с КрФ с проследяване за повече от 1 година. Пациентите са проследени средно $42,7 \pm 36,4$ месеца (от 1 до 9 год.).

Средната възраст на диагностициране на КрФ е $8,4 \pm 3,9$ г. (от 3,4 г. до 15,5 г.). От проследената група 71,4% (n=5) са момчета. Клиниката при диагностицирането им е представена на *Фигура 1*.

Средната продължителност на симптомите преди диагностицирането е $5,8 \pm 9,5$ месеца, като варира от 1 седмица до 2 години.

Почти всички участници (71,4%, n=5) първоначално са консултирани с офталмолог поради естеството на оплакванията си. Само двама са прегледани от други лекари – детски ендокринолог (данни за забавен растеж) и неврохирург (травма на главата). На всички пациенти е проведен ЯМР на хипоталамус-хипофиза, като 5 от тях имат предхождащ компютър томограф (КТ) на главен мозък с данни за обем заемащ процес.

Повече от половината пациенти (57,1%,

n=4) са с данни за селарна и супраселарна формация, а останалите – само със селарно ангажиране. Резултатите от хистологията при всички участници доказват *адамантоматозен тип КрФ*.

Пациентите са оперирани в *шест* различни неврохирургични клиники между 2 и 4 седмици след поставянето на диагнозата. Една трета (28,6%, n=2) са първоначално оперирани извън страната (Турция и Германия). Повече от половината участници (57,1%, n=4) са провели оперативно лечение в гр. София и само един в гр. Варна. При пет (71,4%) от участниците е извършена тотална резекция на КрФ, а при двама – субтотална. При проследяването, *три деца са с рецидив на КрФ*: две до 12 месеца след субтотално премахване на КрФ, а третото дете – 2 години след тотално премахване на туморната маса. При два от рецидивите са проведени повторни оперативни интервенции, като единият пациент е прорел и лъчетерапия. Единият от пациентите със субтотално премахване на КрФ и рецидив е прорел само адювантно лъчелечение.

В *Таблица 1* са представени обобщените характеристики на отделните случаи.

Таблица 1. Общи характеристики на пациентите с КрФ.

Показатели	Случай 1	Случай 2	Случай 3	Случай 4	Случай 5	Случай 6	Случай 7	Средна стойност
Пол (м/ж)	м	м	м	ж	м	ж	м	71,4% мъжки пол
Възраст при диагностицирането (години)	7,3	8,9	11	6,2	3,4	6,5	15,5	$8,4 \pm 3,9$ г. (3,4 – 15,5)
Продължителност на симптоми (мес.)	1	1	24,5	0,5	0,5	0,25	13	$5,8 \pm 9,5$ мес. (0,5-24,5)
Продължителност на проследяване (мес.)	12	36	30	109	12	76	24	$42,7 \pm 36,9$ мес (от 1 до 9 г.).
Образни изследвания:								
КТ на глава	×	×	×		×	×		71,4%
ЯМР на ХХ	×	×	×	×	×	×	×	100%
Локализация на тумора								
Селарно ангажиране		×	×		×			43%
Селарно и супраселарно ангажиране	×			×		×	×	57,1%
Обем на оперативно лечение								
Тотална резекция	×		×	×	×	×		71,4%
Парциална резекция		×					×	28,6%
Адювантно лъчелечение								
Рецидив		×		×			×	42,9%

Предоперативно и в ранния постоперативен период (10 дни) всички пациенти са консултирани с детски ендокринолог. Постъпването на пациентите към Експертния център за пълна оценка е *средно 18 месеца*, като варира от 1 месец до 8 години. Двама от участниците, постъпили повече от 12 месеца след оперативното лечение, са наблюдавани от детски ендокринолог по местоживееене, без да е предложена пълна заместителна хормонална терапия.

Всички наблюдавани деца са с данни за панхипопитуитаризъм при представянето в Експертния център, с най-малко по 3 хормонални дефицита. Относителният дял пациенти според броя на хормоналните дефицити е представен на *Фигура 2*.

На *Фигура 3* са представени видовете постпроцедурни дефицити и тяхната честота.

Инсипидният диабет (ИД) при изследваната група не е наличен предоперативно, а се развива в ранния постоперативен период в 74,1% от случаите, като заместителната терапия е започната веднага, до 24ч. след операцията. В останалите 25,9%, клиничните белези се появяват до 2^{ра} постоперативен месец. Вторичният хипотиреоидизъм само при един пациент е компенсиран предоперативно. При всички останали пациенти заместителната терапия е започната до 4 седмици след операцията, независимо от нейния обем. При 5 от децата (74,1%) е доказан АСТН дефицит. Лечението с Хидрокортизон в доза от 10 до 12 mg/m² е започнато веднага след операцията само при 3 от тях. Две от децата започват терапия с хидрокортизон след повече от една година от приключилото лечение за КрФ. Относителният дял на пациентите с наднормено тегло е 57,6%, а със затлъстяване са 2^{ма} пациенти (28,6 %). Хипогонадотропен хипогонадизъм са развили само 2-ма пациенти от мъжки пол общо 6 в пубертетна възраст.

С дефицит на РХ са 71,4 % (n=5) от участниците до края на наблюдавания период, от тях на лечение с чрРХ са 80% (n=4). Заместителна терапия е започната средно 2,75±2,1 г. (от 1 г. до 5 г.) след приключване на лечението за КрФ. Според настоящия анализ, това се дължи на няколко фактора: отказ от лечение на семействата поради страх от рецидив или прогресия на КрФ (при един пациент), ненавременното постоперативно насочване към експертен център или липса на проследяване в ранния постоперативен период. Към момента на събиране на данните няма пациенти с настъпил рецидив на КрФ на фона на провежданата хормонална заместителна терапия, вкл. с растежен хормон.

Обсъждане

Настоящата работа представлява първото подобно проведено в страната проучване, което представя обобщени данни за клиничната характеристика, лечението и дългосрочните последици след лечение на КрФ до 18 г. възраст. Проучването на литературата показва, че в България има само една публикация през 2004 г. с по-голяма група деца (n=24) с КрФ. Посоченото проучване е хирургично и има за цели да проследи клиничните прояви и ранните постоперативни резултати, но не и дълготрайните последици и лечението им (15).

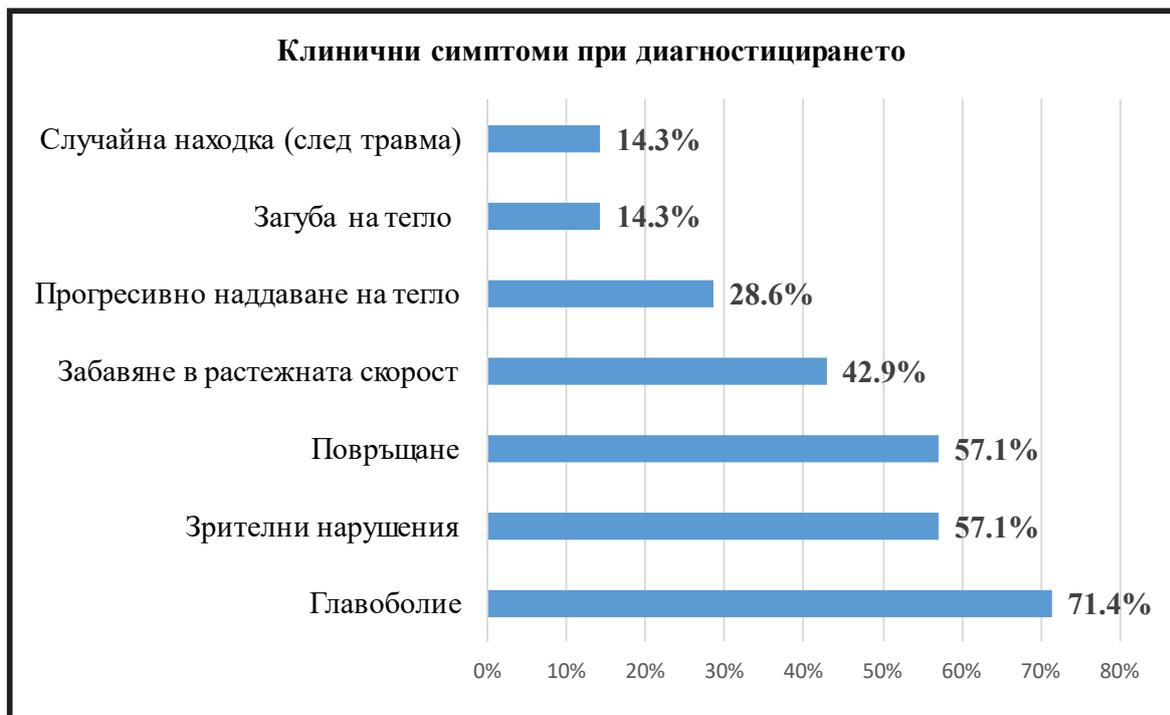
Клинична картина при диагностицирането:

Известно е, че краниофарингеомите са бавно растящи доброкачествени тумори, което от своя страна води до неспецифични клинични симптоми, които трудно се разпознават в началото и това води до по-късното поставяне на диагнозата. Пациентите с данни за повишено ВЧН се диагностицират значително по-рано (4, 10). Времето от появата на клинична картина до диагностицирането варира значително според различни публикувани данни. Според данните на два немски колектива, времето до поставяне на диагнозата варира между 5 до 12 месеца и 0,1 до 108 месеца, съответно (4, 16). Публикация от плевенски колектив на два клинични случая също показва голяма вариация във времеви интервал. Диагностицирането на първия пациент е отнело 2 години, а на втория – 2 седмици (17). Посоченото по-горе неврохирургично проучване е установило, че средният период от първата проява на заболяването до постъпването в клиниката е 2,6 години (15). Нашите данни (средно 6,9 месеца, от 0,1 до 104) са най-близки до тези, публикувани от Hofmann и сътр. (16).

В настоящата кохорта средната възраст на диагностициране е сходна е данните, публикувани от Китай – 8,33±4,64 г., Холандия – 9,7 г. и Италия – 8,4±4,64 г. (5, 9, 10). По отношение на пола, според световните данни мъжкият и женският пол се засягат с еднаква честота (1, 2). В нашата група значително преобладава мъжкият пол, докато в цитираното проучване от 2004 г. 60,7% са момичета (16). Тези особености се дължат на относително малкия брой пациенти с това рядко заболяване у нас, а в последните години най-вероятно са свързани и с по-голямото внимание върху нарушения растеж, все още концентрирано предимно върху момчетата и водещо до потенциално по-ранна диагноза при тях.

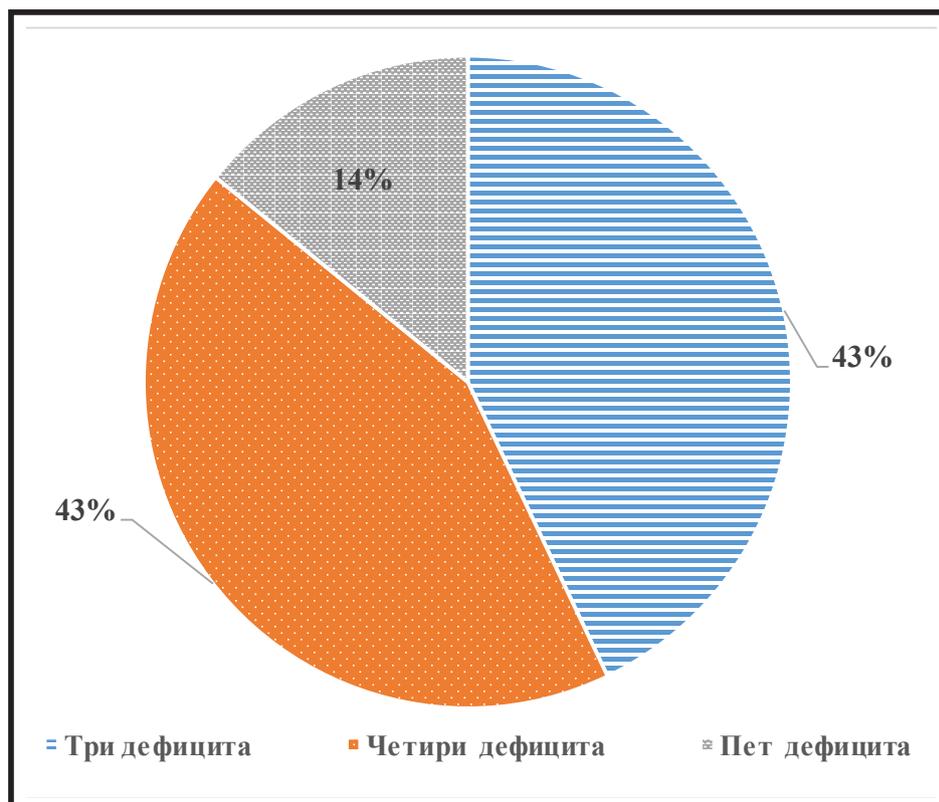
Както посочихме по-горе, най-чест симптом, свързан с повишеното ВЧН, е главоболието, което

Фигура 1. Клинични симптоми при диагностицирането на КрФ.

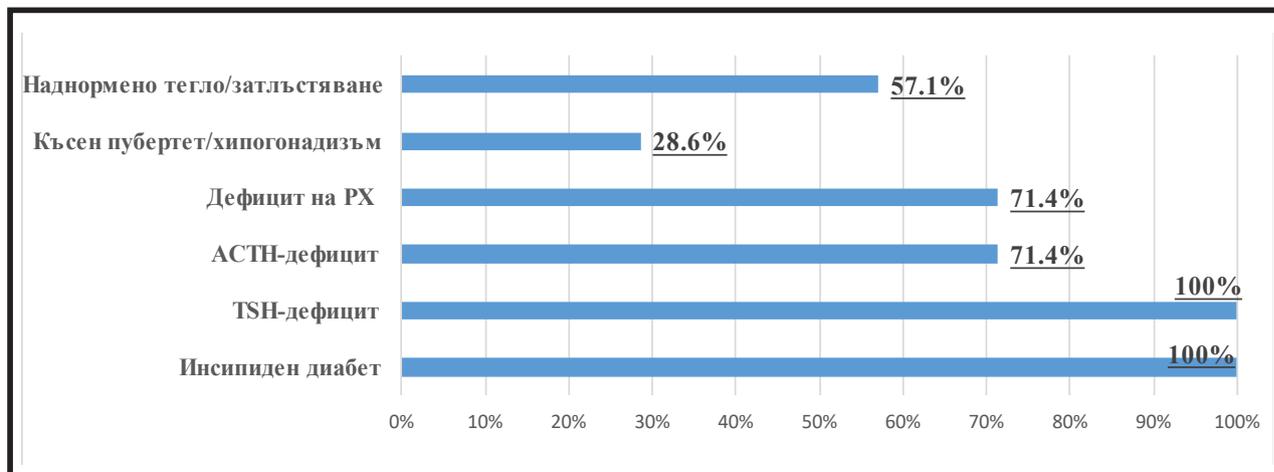


Фигура 2.

Разпределение на пациентите според броя хормонални дефицити след оперативна интервенция.



Фигура 3. Най-чести постпроцедурни хормонални дефицити.



се потвърждава и от настоящите данни (5, 6, 9, 10). Резултатите от друга българска публикация потвърждават най-висока честота на същия симптом (75%), следван от зрителни смущения (60,7%) и ендокринна дисфункция (53,6%), вероятно поради по-голямата възраст на участниците (15). Изолирани ендокринни нарушения при диагностицирането на КрФ се наблюдават по-рядко, като наличието им пряко корелира с по-голяма възраст (>10 г.) и по-голяма продължителност на симптомите (10). В изследваната група няма пациенти, които да се презентират само с ендокринна дисфункция. Това най-вероятно се обяснява с по-малката средна възраст. Данните на Ieresel и сътр. са идентични с настоящите, като честотата на TSH дефицит е 14,3% и не е открит предоперативен ИД (9). Според проучвания с по-голям брой деца с КрФ, полидипсо-полиурията се среща между 4% и 26% (4-6). Прогресивно то наддаване на тегло като първоначален симптом при КрФ е по-рядко срещано и при деца, и при възрастни (15), като нашите данни са сходни с публикуваните (9, 10).

Образни изследвания и лечение

Както вече отбелязахме, първият лекар, който преглежда пациентите, в повечето случаи е офталмолог. Следва образно изследване, което в по-стари проучвания е предимно КТ (1994-2003 г.), а в по-нови - много по-информативният ЯМР (7, 15). ЯМР дава яснота за характеристиката, размерите на тумора и ангажирането на околните структури. Тези предимства на ЯМР от своя страна са определящи за избора на оперативна методика и достъп, прогнозиране на постоперативните усложнения и риска за пациента (7).

Повече от половината ни пациенти са с дан-

ни за селарна и супраселарна формация. Същото се наблюдава и в кохортата на Воекхоф и сътр. (72%), докато в групата на Zucchini и сътр. 85% случаите с КрФ са само със супраселарна локализация (6, 10). Хистологичният вариант при седемте участника е адамантоматозен тип, като честота му е сравнима с тази в световен мащаб (1, 5, 10).

Пак по данни на Zucchini и сътр. (10), около 2/3 от участниците са оперирани в шест различни експертни неврохирургични (НХ) центъра, докато останалата 1/3 в други общо 17 НХ клиники. Подобни данни са публикувани от проучването CranioPharyngeom 2007, където пациентите са лекувани в 63 различни центъра в Австрия, Германия и Швейцария (18). Ситуацията сред нашата популация е сходна. Макар и малко на брой, почти всички пациенти са оперирани в различни НХ клиники, вкл. извън страната. През последните няколко десетилетия значителен брой доказателства подкрепят концепцията, че пациентите с тумори на хипофизата получават най-добрата грижа в специализирани експертни центрове, с персонал от опитни невроендокринолози и неврохирурги (19).

Изборът на типа оперативна интервенция зависи от множество фактори като възрастта на детето, размера и вида на КрФ и опыта на оперативния екип. Нашите данни за обема на оперативното лечение не се различават значимо спрямо публикуваните в световен мащаб. В настоящото проучване в 71,4% е проведена тотална резекция на тумора, което е значимо повече от исторически по-старите данни от България - 17,9% (15). Далеч по-голям е дялът на пълно премахване на КрФ в Германия, Австрия и Швейцария (81%), поради което оперативното

лечение в чужбина на част от изследваните пациенти може да е оказало влияние върху обема на операцията (1). Относителният дял на децата с рецидив (42,8%) до този момент е сходен с този в Италия (46%) и почти два пъти по-висок от този в Холандия – 24% (9, 10). През адювантна лъчетерапия са преминали само 28,6% от групата, като тази честота е сходна с публикуваните данни извън страната (1, 9, 10).

Постоперативни ендокринни последици

Всички пациенти в наблюдаваната от нас група са развили следпроцедурен панхипопитуитаризъм. Данните са сходни с публикуваните в световен мащаб (4, 6, 9, 10). Пациентите с три хормонални дефицита са съпоставими с чуждестранните данни, но относителният дял на тези с 4 дефицита е по-голям от публикувания от 29% (10). Честотата на ИД и вторичен хипотиреоидизъм е по-голяма сред групата ни спрямо данните от проучването Kraniaorharyngeom 2007, но е сходна с публикуваната от други автори (5,6,9). Втори по честота са дефицитите на РХ и АСТН. Вторичният хипокортицизъм според различни източници варира между 63% и 96,8%, докато дефицитът на РХ (100%) е по-голям в изследваната от нас група спрямо повечето публикувани данни, вероятно във връзка с по-малкия брой пациенти (5, 6, 9, 10). Честота на хипогонадизъм е по-ниска спрямо средната публикувана, което се обяснява с по-малката възраст на участниците.

Хипоталамичното затлъстяване при КрФ е средно около 66,7% след проведена интервенция в областта на селата (9). В нашата група относителният дял на пациентите с наднормено тегло и затлъстяване е по-скоро нисък, особено в сравнение с по-стари публикувани серии. Рискови фактори за хипоталамично засягане са по-висок индекс на телесна маса при диагнозата, по-малката възраст при оперативното лечение и обемът на операцията (7, 9, 12). По данни на Van Iersel след тотална резекция на КрФ, 66,7% от децата са с ХЗ, като честотата му е 9,19 пъти по-голяма след пълно отстраняване на тумора (9). От значение са и мерките за профилактика на наднорменото тегло, чрез обучение на родителите, поощряване на физическата активност и др.

Важно е да се отбележи, че двама от пациентите, проследявани първоначално извън Центъра, са започнали заместителна терапия за

дефицит на ТSH и АСТН след повече от 1 г. след оперативното лечение. Средният период от приключило лечение на КрФ и започване на лечението с чрРХ от почти 3 г. значително надвишава препоръчаното в Консенсуса от 2018 г. – 6 мес., както и актуалната препоръка от 2022 г. – 3 месеца (12, 13). Съществуват достатъчно данни в последните 5 години, които са категорични по отношение на индикациите, продължителността и безопасността на лечението с чрРХ, както и мониторирането на терапията и дозовия режим (12, 13). При допълнителен анализ на данните се доказват и предимства по отношение на крайния ръст, костната плътност, метаболитните показатели и телесния състав при лекуваните пациенти с чрРХ (12). В мета-анализ, включващ 3487 деца с КрФ, от които лекувани за дефицит на РХ са 3436, се установява по-ниска честота на рецидиви на краниофарингиом сред лекуваните спрямо нелекуваните деца (14). В потвърждение, в настоящото проучване няма пациенти с рецидив след започване на лечение с чрРХ.

В заключение, краниофарингеомът в детска възраст се диагностицира относително късно у нас и в световен мащаб поради неспецифичните симптоми. Произходът и развитието му сами по себе си изискват мултидисциплинарен подход през целия диагностичен и терапевтичен процес. Основен метод на лечение е оперативното отстраняване на КрФ, което е необходимо да бъде проведено в референтен център с достатъчен обем случаи и отлична колаборация с останалата част от мултидисциплинарния екип, особено ако той се намира в друг център. Универсалният характер на следпроцедурния хипопитуитаризъм, както и късното насочване към експертна грижа налагат незабавни мерки за повишаване на информираността на националните алгоритми за лечението и проследяването на тези пациенти. Лечението с растежен хормон при необходимост е доказано безопасно, подобрява крайния ръст, липидния и глюкозен метаболизъм, както и качеството на живот на пациентите и семействата им. То не увеличава рецидивите и не бива да се отлага необосновано.

Childhood Craniopharyngioma – a Rare Disease Necessitating a Multidisciplinary Approach. The Experience of the Expert Centre for Rare Endocrine Diseases in Varna

Bazdarska, Yuliya R.^{1,2}, Galcheva, Sonya V.^{1,2}, Shefket, Sevim A.^{3,4}, Novakova, Marianna M.⁵, Halvadzhiyan, Irina B.^{6,7}, Iotova, Violeta M.^{1,2}

¹ First Pediatric Clinic and PICU, UMHAT „St. Marina“, Varna;

² Department of Pediatrics, Medical University of Varna;

³ Clinical laboratory, UMHAT „St. Marina“, Varna;

⁴ Department of clinical laboratory, Medical University of Varna;

⁵ Radiology department, UMHAT „St. Marina“, Varna;

⁶ Pediatric clinic, UMHAT „G. Stranski“, Pleven;

⁷ Department of Pediatrics, Medical University of Pleven

Address for correspondence:

D-r Yuliya Bazdarska,

First Pediatric Clinic with PICU,
UMHAT „St. Marina“
Varna, „Hr. Smirnenski“ 1, blvd.,
Email: yuliya.bazdarska@gmail.com

Submitted: 18. 03. 2024

Revised: 18. 05. 2024

Accepted: 30. 05. 2024

Abstract

Craniopharyngioma (CP) is a rare benign tumor, with about half of the cases diagnosed before the age of 18 years.

Objective: to present summarized data for the patients with CP followed up in the Expert Center for Rare Endocrine Diseases in Varna (VECREED).

Patients and methods: We present a retrospective study (2013-2023) of all CP patients followed > 1 year. Demographic, clinical, laboratory and imaging data, type and consequences of treatment were processed.

Results: For the indicated period, 7 patients were treated in the center (mean age 8,4±3,9 years, 71,4% boys), observed for 42,7±36,4 months. The average duration of symptoms before diagnosis was 5,8±9,5 months. The most common were headache, visual disturbances and vomiting (57,1%), decreased growth velocity (42,9%), etc.; 71,4% initially had consultation with an ophthalmologist. MRI was performed in all cases (in five after a previous CT scan). More than half of the patients (57,1%) had suprasellar and sellar formation; 100% have adamantinomatous type of CP. The operations were done in six different neurosurgical clinics, followed by radiotherapy in three cases. Total resection of the tumor was achieved in 71,4%. All patients developed postoperative panhypopituitarism, most frequently hypothyroidism and diabetes insipidus (100% each). The mean age at the start of replacement therapy with human recombinant growth hormone (hrGH) was 2,75±2,1 years after completion of treatment. At the moment, there are no patients with relapse of CP.

Conclusion: Craniopharyngioma in childhood is still diagnosed relatively late. The first line treatment is surgical removal, which should be carried out in a reference center with a sufficient volume of cases and with a broad multidisciplinary team. Growth hormone replacement therapy is proven to be safe and effective without increasing the risk of relapse.

Key words: craniopharyngioma, childhood, panhypopituitarism, growth hormone, multidisciplinary approach

Introduction

Craniopharyngioma (CP) is a rare, benign, embryonal, brain tumor (WHO I 0) originating in the craniopharyngeal canal and involving the sellar and/or suprasellar region. According to the histological variant, it is divided into two groups: papillary and adamantinomatous (more frequent for childhood). The latter is associated with the cystic component, calcifications and the presence of various mutations in the Wnt / β - catenin pathway with the most common mutation in the gene for β - catenin (CTNNB1) (1). The incidence of CP ranges from 0,5 to 2,5/1,000,000 population, while 30-50% of cases are diagnosed before the age of 18 years (2, 3).

In the diagnosis of adamantinomatous CP two age peaks are observed: 5-15 years of age and 45-60 years of age (2). In most cases, craniopharyngiomas are diagnosed relatively late due to the initial non-specific clinical presentation. According to data from various epidemiological studies, there are no differences in incidence between sexes (1-3).

The first clinical signs of CP include recurrent headache and vomiting as a manifestation of increased intracranial pressure (ICP) (5). Other common symptoms of CP are visual disturbances (62-84%) and hormonal deficiencies (52-87%), the frequency of which correlates with the size and location of the tumor (1, 5, 6). According to data from an Italian multicenter study, at presentation 48% of participants had at least one endocrine disorder (10).

A decisive investigation in the diagnosis of CP is the imaging study of the hypothalamus-pituitary region, preferably by magnetic resonance (MRI), but if that is impossible to perform, by CT. Currently, the treatment of CP includes total resection whenever possible, with the primary goal of any therapeutic manipulation being the preservation of the hypothalamus and its functions. In some of the cases, postoperative radiotherapy is performed (5,7).

Despite the high survival rate of patients with CP, diagnosed in childhood (5-year survival in 91-98%, 20-year survival in 87-95%), their quality of life is significantly affected. This latter is associated with the consequences of the hypothalamic-pituitary dysfunction, visual impairment, metabolic disorders, cognitive and social deficits (1, 6). The most common post-procedural consequences in CP are: panhypopituitarism, visual and neurological disorders, as well as impairment in the psychosocial sphere and quality of life (4).

The main functions of pituitary hormones are essential for maintaining metabolic processes in the body. This fact, as well as the high frequency of their deficiencies in the presence of CP, determines the particular importance of early screening, diagnosis and timely treatment of hormonal deficiencies in order to prevent complications and improve the quality of life of patients and their families. In the last 5 years, the most debatable topic has been the treatment with recombinant human growth hormone (rhGH) among patients with pituitary tumors, in which the deficiency of GH reaches

100%. In 2018, one of the first published statements was from the German Craniopharyngioma Registry, which postulated that treatment with rhGH is not only safe, but also does not lead to an increased risk of recurrence or growth of CP (11). The above treatment also brings additional benefits in terms of weight control and improves quality of life indicators (11). For optimal decision-making in the treatment and follow-up of patients with CP, a multidisciplinary expert team is required, including at least a pediatric endocrinologist/endocrinologist, neurosurgeon, oncologist, neuroophthalmologist and psychologist (1, 6, 7).

The aim of the present single-center study is to present the data of the followed-up patients with craniopharyngioma at the Expert Center for Rare Endocrine Diseases in Varna (VECREd) regarding to the clinical characteristics at the diagnosis, the treatment, the presence of relapses, the frequency and type of post-procedural pan-/hypopituitarism, as well as the hormonal replacement treatment.

Materials and methods

We conducted a retrospective case study among pediatric VECREd,s patients covering a 10-year period (January 01, 2013 to January 01, 2023). All patients diagnosed with craniopharyngioma and followed for more than one full year were included.

Demographic data (age at diagnosis and gender) was collected as well as information for: clinical symptoms at diagnosis, time to referral to an expert center, data from imaging studies, type and volume of treatment and its consequences, post-procedural follow-up and replacement treatment.

All hormonal tests were conducted in the Clinical Laboratory of the UMHAT „St. Marina“. The clinical laboratory performs permanent external laboratory control. Imaging studies were performed at the Siemens 1.5 T z MRI Radiology clinic.

The results were processed with SPSS 17.0

Results

For a 10-year period (2013-2023), 7 children with CP were observed in the Varna Expert Centre for Rare Endocrine Diseases for more than 1 year. Patients were followed for an average of $42,7 \pm 36,4$ months (from 1 to 9 years).

The average age of diagnosis of CP was $8,4 \pm 3,9$ years (from 3,4 years to 15,5 years). Of the followed group, 71,4% (n=5) are boys. The initial clinical symptoms at diagnosis are presented in Fig. 1.

The average duration of symptoms before diagnosis was $5,8 \pm 9,5$ months, varying from 1 week to 2 years.

Almost all participants (71,4%, n=5) were initially consulted by an ophthalmologist due to the nature of their complaints. Other doctors - a pediatric endocrinologist (data on delayed growth velocity) and a neuro-

surgeon (head injury), examined only two. All patients underwent hypothalamic-pituitary MRI, and five out of all had previously done a brain-computed tomography (CT) with data for volume-occupying mass. More than half of the patients (57,1%, n=4) had evidence of sellar and suprasellar formation, and the rest only with sellar involvement. The histology results in all participants proved an adamantinomatous type of CP.

Patients were operated on at six different neurosurgical clinics between 2 and 4 weeks after diagnosis. One third (28.6%, n=2) were initially operated on abroad (Turkey and Germany). More than half of the participants (57,1%, n=4) underwent surgical treatment in Sofia and only one in Varna. In five (71,4%) of the participants, total resection of CP was performed, and in two – subtotal resection. During the follow-up, three children had a relapse of CP: two by 12 months after subtotal removal of CP, and the third child – 2 years after total removal of the tumor mass. In two of the recurrences, repeated surgical interventions were performed, and one patient also underwent radiotherapy. One of the patients with subtotal removal of CP and relapse underwent only adjuvant treatment radiation therapy.

Table 1 represents the summarized characteristics of cases.

Preoperatively and in the early postoperative period (10 days), all patients were consulted by a pediatric endocrinologist. Referral of participants to the Expert Centre for full evaluation averaged 18 months, ranging from 1 month to 8 years. Two of the participants who were referred more than 12 months after the surgical treatment, were monitored by a pediatric endocrinologist at their place of residence, without full hormone replacement therapy being offered.

All observed children developed panhypopituitarism at presentation at the Expert Center, with at least 3 hormonal deficiencies. The relative ratios of patients according to the number of hormonal deficiencies are presented in Fig. 2.

Fig. 3 presents the types of post-procedural deficits and their frequency.

Diabetes insipidus in the studied group was not present preoperatively, but developed in the early postoperative period in 74,1% of cases, and replacement therapy was started immediately, up to 24 hours after the operation. In the remaining 25,9%, clinical signs appeared by the 2nd postoperative month. Secondary hypothyroidism in only one patient was compensated preoperatively. In all other patients, replacement therapy was started by 4 weeks after surgery, regardless

Table 1. Characteristic of CP cases

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5	Case 6	Case 7	
Sex (m/f)	m	m	m	f	m	f	m	71,4% male
Age at diagnosis (years)	7,3	8,9	11	6,2	3,4	6,5	15,5	8,4±3,9 г. (3,4 – 15,5)
Duration of symptoms (months)	1	1	24,5	0,5	0,5	0,25	13	5,8±9,5 m. (0,5-24,5)
Follow-up duration (months)	12	36	30	109	12	76	24	42,7±36,9 m. (1-9 years)
Neuroimaging:								
CT	×	×	×		×	×		71,4%
MRI	×	×	×	×	×	×	×	100%
Tumor location								
Sellar		×	×		×			43%
Sellar and suprasellar	×			×		×	×	57,1%
Volume of operation								
Total resection	×		×	×	×	×		71,4%
Partial resection		×					×	28,6%
Radiotherapy	×						×	28,6%
Relapse	×			×			×	42,9%

of its volume. ACTH deficiency was proven in 5 of the children (74,1%). Hydrocortisone treatment in a dose of 10 to 12 mg/m² was started immediately after surgery in only 3 cases. Two of the children started hydrocortisone therapy more than a year after the end of treatment for CP. The relative proportion of overweight patients is 57,6%, and 2 patients are with obesity (28,6%). Only 2 male patients out of six pubertal children developed hypogonadotropic hypogonadism.

Participants who developed GH deficiency for the period of the study were 71,4% (n=5), 80% (n=4) of them were treated with rhGH. Replacement therapy was started for an average of 2,75±2,1 years. (from 1 year to 5 years) after completion of treatment for CP. According to the present study, late initiation of rhGH was due to several factors: family refusal due to fear of recurrence or progression of CP (in one patient), delay postoperative referral to an expert center, or lack of follow-up in the early postoperative period. At the time of data collection, there were no patients with a relapse of CP in the background of ongoing hormone replacement therapy, incl. with growth hormone.

Discussion

The present study is the first of its kind conducted in the country, presenting summarized data on the clinical characteristics, treatment and long-term outcomes after treatment of CP up to 18 years of age. The literature review showed that in Bulgaria there is only one publication in 2004 with a larger group of children (n=24) with CP. This latter study aims are to follow the clinical manifestations and early postoperative results, but not the long-term consequences and its management (15).

Clinical presentation at diagnosis:

Craniopharyngiomas are slow-growing benign tumors, which in turn lead to non-specific clinical symptoms that are difficult to be recognized in the beginning and this leads to late diagnosis. Patients with evidence of increased intracranial pressure are diagnosed significantly earlier (4, 10). The time from the onset of the clinical symptoms to the diagnosis varies considerably according to different published data. According to the data of two German working groups, the time to diagnosis varies between 5 to 12 months and 0.1 to 108 months, respectively (4, 16). A recent publication by the Pleven team of two clinical cases also shows a large variation in the time interval. It took 2 years for the first patient to be diagnosed and 2 weeks for the second (17). The aforementioned neurosurgical study found that the mean time from first disease presentation to clinic admission was 2,6 years (15). Our data (mean 6,9 months, 0,1 to 104) are closest to those published by Hofmann et al. (16).

In the current cohort, the average age of diagnosis is similar to the data published by China – 8,33±4,64

years, the Netherlands – 9,7 years and Italy – 8,4±4,64 years (5,9,10). Regarding gender, according to worldwide data, males and females are affected with equal frequency (1, 2). In our group, the male gender significantly prevailed, while in the cited study from 2004, 60,7% were girls (16). These features are due to the relatively small number of patients with this rare disease in our country, and in recent years they are most likely related to the greater attention on growth disorders, still concentrated mainly on boys and leading to potentially more early diagnosis in them.

As we pointed out above, the most common symptom associated with increased ICP is headache (5, 6, 9, 10), which is also confirmed by the present data. The results of another Bulgarian publication confirm the highest frequency of the same symptom (75%), followed by visual disturbances (60,7%) and endocrine dysfunction (53,6%), probably due to the older age of the participants (15). Isolated endocrine disorders at the diagnosis of CP are observed less frequently, their presence directly correlating with older age (>10 years) and longer duration of symptoms (10). In the studied group nobody presented only with endocrine dysfunction. This is most likely explained by the younger average age. The data of Ieresel et al. was identical to the present, with the incidence of TSH deficiency being 14,3% and no preoperative DI detected (9). According to studies with larger numbers of children with CP, polydipso-polyuria occurs between 4% and 26% (4,5,6). Progressive weight gain as an initial symptom in CP is rare symptom both in children and adults (15) and our data is similar to those published (9,10).

Imaging studies and treatment

As we have already noted, in almost all of the cases with CP the first physician who examines patients is an ophthalmologist. The next comes neuroimaging (7), primarily CT in the past (1994-2003) (15), which nowadays is displaced by much more informative MRI. MRI clarifies the characteristics, dimensions of the tumor and the involvement of surrounding structures. These advantages of MRI determine the choice of operative methodology and access, predicting postoperative complications and patient risk (7). More than half of our patients have evidence of sellar and suprasellar formation. The same was observed in the cohort of Boekhoff et al. (72%, 6), while in the group Zucchini et al. (10) 85% of cases with CP are only with suprasellar localization. The histological variant in the seven participants was an *adamantinomatous* type, with a frequency comparable to reported worldwide (1, 5, 10).

Again, according to Zucchini et al., about 2/3 of the participants were operated in six different expert neurosurgical (NS) centers, while the remaining 1/3 at another total of 17 NS clinics (10). Similar data was published by the Kraniopharyngeom 2007 study, where

Figure 1. Clinical presentation at diagnosis.

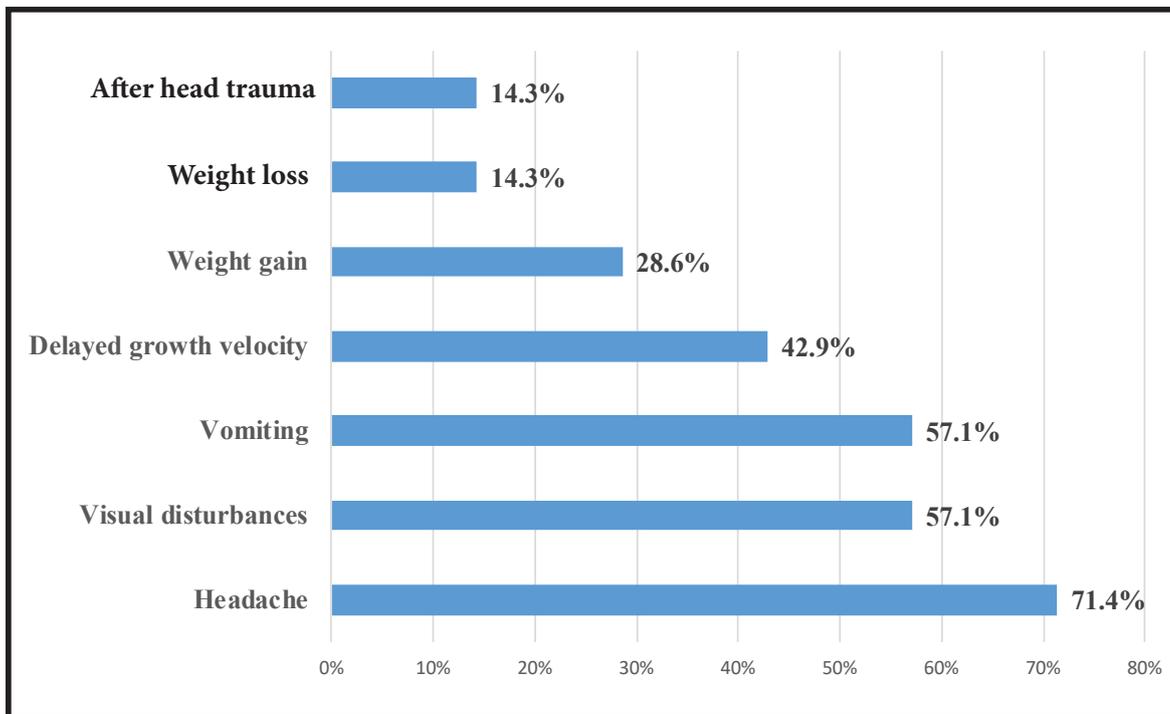


Figure 2.

Distribution of patients according to the number of pituitary deficiencies postoperatively.

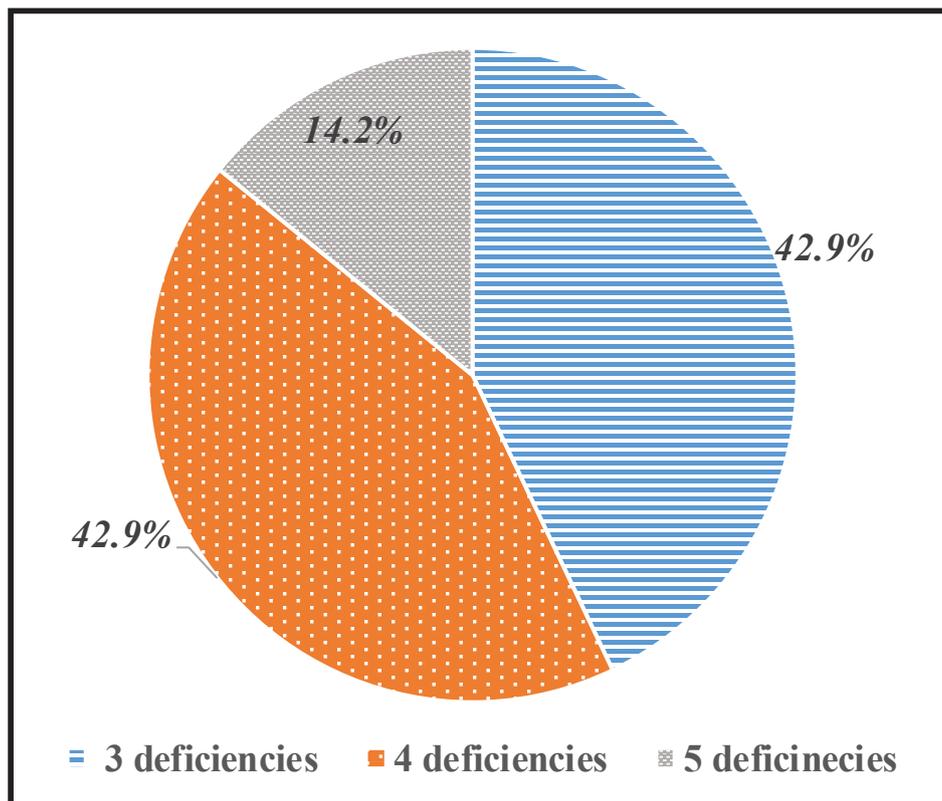
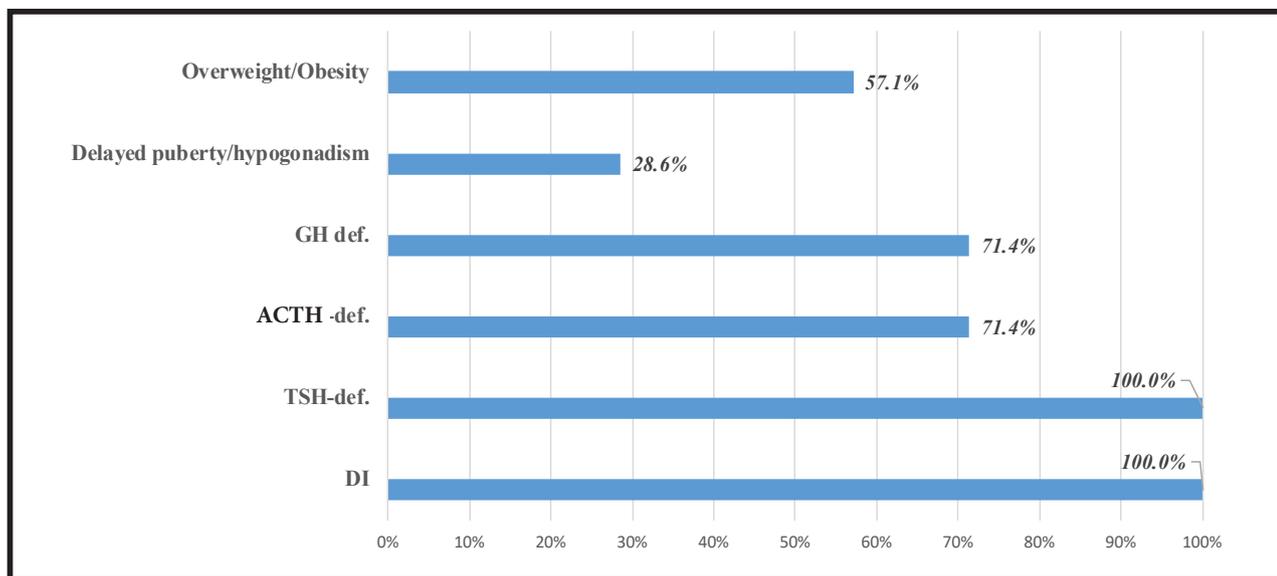


Figure 3. Most frequent postoperative hormonal deficiencies.



patients were treated at 63 different centers in Austria, Germany and Switzerland (18). Our data confirmed what is reported above. Although a smaller number in our study, almost all patients were operated on in various NS clinics, incl. abroad. Over the past few decades, many published papers support the concept that patients with pituitary tumors receive the best care in specialized centers of expertise, staffed by experienced neuroendocrinologists and neurosurgeons (19).

The choice of the type of operative intervention depends on many factors such as the age of the child, the size of the tumor and type of CP, and the experience of the operative team. Our data on the volume of operative treatment do not differ significantly from those published worldwide. In the current study, total resection of the tumor was performed in 71,4%, which is significantly more than historically older data from Bulgaria - 17,9% (15). The proportion of complete removal of CP was much higher in Germany, Austria and Switzerland (81%), therefore the surgical treatment abroad of some of the studied patients may have influenced the volume of surgery (1). The incidence of relapse in the cohort is 42,8% so far is similar to that in Italy (46%) and almost twice as high as that in the Netherlands - 24% (9,10). Only 28,6% of the group underwent adjuvant radiotherapy, and this frequency is similar to published data outside the country (1, 9, 10).

Postoperative endocrine sequelae

All patients in our observed group developed post-procedural panhypopituitarism. The data are similar to those published globally (4, 6, 9, 10). Patients with three hormonal deficiencies are comparable to

foreign data, but the relative proportion of those with 4 deficiencies is greater than the published 29% (10). The incidence of DI and secondary hypothyroidism was higher in our group than in the Kraniopharyngom 2007 study, but similar to that published by other authors (5, 6, 9). The second most frequent are the deficiencies of GH and ACTH. Secondary hypocorticism according to various sources varies between 63% and 96,8% (5, 6, 9), while GH deficiency (100%) was greater in our study group, probably related to the smaller number of patients (5, 9, 10). The incidence of hypogonadism is lower than the published average, which is explained by the younger age of the participants.

Hypothalamic obesity (HO) in CP averaged about 66,7% after intervention in rural areas (9). In our cohort, the relative proportion of overweight and obese patients was rather low, especially compared to older published series. Risk factors for hypothalamic involvement are higher body mass index at diagnosis, younger age at operative treatment, and volume of surgery (7, 9, 12). According to Van Iersel data after total resection of CP, 66,7% of children have HO, and its frequency is 9,19 times greater after complete removal of the tumor (9). The measures for the prevention of excessive weight gain are also important (through training of parents, promotion of physical activity, etc.).

It is important to note that two of the patients initially followed outside the Center started replacement therapy for TSH and ACTH deficiency more than 1 year after the surgical treatment. The median period from completion of CP treatment and initiation of hrGH treatment of nearly 3 years significantly exceeds the 2018 Consensus recommendation of 6 months, as well

as the current 2022 recommendation of 3 months (12, 13). There is sufficient data in the last 5 years to be conclusive regarding the indications, duration and safety of treatment with hrGH, as well as the monitoring of therapy and dosage regimen (12, 13). Further analysis of the data also demonstrates advantages in terms of final height, bone density, metabolic parameters and body composition in treated patients with hrGH (12). A meta-analysis including 3487 children with craniopharyngioma, of whom 3436 were treated for GH deficiency, found a lower incidence of recurrence in treated versus untreated children (14). In confirmation, in the present study, there were no patients who relapsed after initiation of hrGH treatment.

In conclusion, craniopharyngioma in childhood is diagnosed relatively late in our country and worldwide due to the non-specific initial symptoms. Its origin and

development in itself require a multidisciplinary approach throughout the diagnostic and therapeutic process. The choice of treatment is the surgical removal of CP, which needs to be performed in a reference center with sufficient case volume and excellent collaboration with the rest of the multidisciplinary team, especially if it is located in another center. The universal nature of post-procedural hypopituitarism, as well as the late referral to expert care, require immediate measures to increase the awareness of medical professionals and the introduction of national algorithms for the treatment and follow-up of these patients. On-demand growth hormone treatment has been shown to be safe, improve final height, lipid and glucose metabolism, and quality of life for patients and their families. It does not increase relapses and should not be unreasonably delayed.

References

1. Müller HL. The diagnosis and treatment of craniopharyngioma. *Neuroendocrinology* 2020; 110(9-10): 753-766.
2. Miller KD, Ostrom QT, Kruchko C, Patil N, Tihan T, Cioffi G, et al. Brain and other central nervous system tumor statistics. *CA Cancer J Clin* 2021; 71(5): 381-406.
3. Momin AA, Recinos MA, Cioffi G, Patil N, Soni P, Almeida JP, et al. Descriptive epidemiology of craniopharyngiomas in the United States. *Pituitary* 2021; 24(4): 517-522.
4. Otte A, Müller HL. Childhood-onset craniopharyngioma. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106(10): e3820-e3836.
5. Yaxian D, Chunmei Y, Juanyu X, Lei W, Jian G, Chengsong Z. An analysis of clinical characteristics and postoperative complications in children craniopharyngioma. *Childs Nerv Syst* 2021; 37(10): 3033-3040.
6. Boekhoff S, Bison B, Eveslage M, Sowithayasakul P, Müller HL. Craniopharyngiomas presenting as incidentalomas: results of KRANIOPHARYNGEOM 2007. *Pituitary* 2019; 22(5): 532-541.
7. Lohkamp LN, Kasper EM, Pousa AE, Bartels UK. An update on multimodal management of craniopharyngioma in children. *Front Oncol* 2023; 13: 1149428.
8. Zhou Z, Zhang S, Hu F. Endocrine Disorder in patients with craniopharyngioma. *Front Neurol* 2021; 12: 737743.
9. Iersel L, Brokke KE, Adan RAH, Bulthuis LCM, van den Akker ELT, van Santen HM. Pathophysiology and individualized treatment of hypothalamic obesity following 461 craniopharyngioma and other suprasellar tumors: a systematic Review. *Endocr Rev* 2019; 40(1): 193-235.
10. Zucchini S, Di Iorgi N, Pozzobon G, Pedicelli S, Parpagnoli M, Driul D, et al. Physiopathology of growth processes and puberty study group of the Italian society for pediatric endocrinology and diabetology. Management of childhood-onset craniopharyngioma in Italy: a multicenter, 7-Year follow-up study of 145 Patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2022; 107(3): e1020-e1031.
11. Sklar CA, Antal Z, Chemaitilly W, Cohen LE, Follin C, Meacham RL, et al. Hypothalamic-pituitary and growth disorders in survivors of childhood cancer: an Endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103(8): 2761-2784.
12. Boekhoff S, Bogusz A, Sterkenburg AS, Eveslage M, Müller HL. Long-term effects of growth hormone replacement therapy in childhood-onset craniopharyngioma: results of the German craniopharyngioma registry (HIT-Endo). *Eur J Endocrinol* 2018; 179(5): 331-341.
13. Boguszewski MCS, Boguszewski CL, Chemaitilly W, Cohen LE, Gebauer J, Higham C, et al. Safety of growth hormone replacement in survivors of cancer and intracranial and pituitary tumours: a consensus statement. *Eur J Endocrinol* 2022; 186(6): P35-P52.
14. Alotaibi NM, Noormohamed N, Cote DJ, Alharthi S, Doucette J, Zaidi HA, et al. Physiologic growth hormone-replacement therapy and craniopharyngioma recurrence in pediatric patients: a meta-analysis. *World Neurosurg* 2018; 109: 487-496.
15. Naydenov E, Ferdinadov D, Dimova A, Gorcheva D, William A, Gabrovski K, et al. Clinical study on 28 cases with craniopharyngioma in children. *Praemedicus since 1925*. 2004; 25(1-2): 44-48 (In Bulagrian) [Найденов Ем, Фердинандов Д, Димова А, Горчева Д, Уилям А, Габровски К и съавт., Клинично проучване на 28 случая

с краниофарингеом в детска възраст. *Praemedicus since 1925* 2004; 25(1-2): 44-48].

16. **Hoffmann A, Postma FP, Sterkenburg AS, Gebhardt U, Müller HL.** Eating behavior, weight problems and eating disorders in 101 long-term survivors of childhood-onset craniopharyngioma. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2015; 28(1-2): 35-43.

17. **Halvadzhiyan I, Iotova V, Petrova Ch, Tsankov L, Novakova M.** Craniopharyngioma – most frequent tumor in hypothalmo-pituitary area in childhood associated with growth hormone deficiency. *Clinical cases, Pediatría* 2020; (3):30-34 (in Bulgarian) [Халваджиян И, Йотова В, Петрова Ч, Цанков Л, Новакова М.

Краниофарингеомът – най-честият хипоталамо-хипофизарен тумор, свързан с дефицит на растежен хормон в детството, представен с клинични случаи, *Педиатрия* 2020; (3):30-34].

18. **Bogusz A, Boekhoff S, Warmuth-Metz M, Calaminus G, Eveslage M, Müller HL.** Posterior hypothalamus-sparing surgery improves outcome after childhood craniopharyngioma. *Endocr Connect* 2019; 8(5): 481-492.

19. **Casanueva FF, Barkan AL, Buchfelder M, Klibanski A, Laws ER, Loeffler JS, et al.** Pituitary society, Expert group on pituitary tumors. Correction to: Criteria for the definition of pituitary tumor centers of excellence (PTCOE): a pituitary society statement. *Pituitary* 2018; 21(6): 663.

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

Разпространение на захарния диабет и предиабет в България през 2024 година

Борисова, Анна-Мария И., Трифонова, Бояна Ц., Даковска, Лилия Н.,
Топчиева, Нериман Е., Вуков, Мирчо Д.

Клиника по ендокринология, Университетска болница Софиямед,
Медицински факултет, Софийски университет „Свети Климент Охридски“

Адрес за кореспонденция:

Проф. Анна-Мария Борисова,

Клиника по ендокринология и метаболитни заболявания,
Университетска болница Софиямед,
Факултет по медицина,
Софийски университет „Св. Климент Охридски“
Бул. „Димитър Моллов“ 10, София -1797
e-mail: anmarbor@abv.bg

Постъпване: 30.06. 2024

Приемане: 06. 07. 2024

Резюме

Захарният диабет е сериозно хронично заболяване, което причинява много усложнения, страдалия за болния и семейството му, налага значими разходи – лични и обществени. Заболяването има епидемичен характер и това налага регулярен скрининг, за да се актуализира размерът на здравните грижи.

Целта на настоящото изследване е да се определи актуалното разпространение на захарния диабет и предиабет сред българската популация над 20 годишна възраст.

Материал и методи: Данните са получени от българско мултицентрово проучване, което по същество е трансверзално и включва 16 български региона с общо 936 лица – жени и мъже на средна възраст $50,57 \pm 13,61$ г. Възрастовият подбор е съобразен с методологията на Международна диабетна федерация за оценка разпространението на захарния диабет сред възрастни лица (20-79 г.), както и според последното преброяване на населението от Национален статистически институт (НСИ, 2022 г.). Диабетният статус е дефиниран според критериите на WHO/IDF Consultation (Geneva, 2016). Статистическите обработки са направени със SPSS 13,0. Резултати и обсъждане: Захарният диабет в страната има честота 16,55% (диагностициран – 8,22% и недиагностициран – 8,33%), а предиабетът – 20,6% (нарушен глюкозен толеранс – 8,2% и нарушена гликемия на гладно – 12,4%). Честотата на захарния диабет е значимо по-висока при мъжете в сравнение с жените – 63,9% мъже срещу 36,1% жени ($p < 0,001$). Честотата на захарния диабет нараства с напредване на възрастта и са налице значими разлики между младата група на възраст 20-44 г. и другите две групи (9% срещу 35,5% за групата 45-59 г., $p < 0,05$; 9% срещу 55,5% за групата 60-79 г., $p < 0,001$).

Заключение: Разпространението на известния и новодиагностицирания захарен диабет е идентично и това е сериозен сигнал за лошото състояние на здравеопазната ни система, която не е въвела механизми за ранно откриване на заболяването.

Ключови думи: захарен диабет, известен захарен диабет, новодиагностициран захарен диабет, здравеопазна система

Въведение

Захарният диабет е сериозен здравен проблем, който е свързан с остаряването на населението, нарастващата урбанизация, нездравословните хранителни навици, намалената физическа активност и други вредни привычки в поведението и стила на живот. Диабетът е една от водещите причини за смърт и инвалидизация в световен мащаб и засяга хората независимо от местоживеенето, възрастовата група или пола (1).

През 2021 г. диабетите в света са 537 млн. или 10,5% от цялото население. Този брой се предвижда да нарасне и да достигне 643 млн. през 2030 г. и дори 783 млн. през 2045 г. (2).

Захарен диабет тип 2 е най-честият тип диабет (90% от диабета в света). Началото му може да бъде по-отчетливо, подобно на захарен диабет тип 1, но обичайно дълго време липсват симптоми и трудно може да се определи началото на заболяването. В резултат на това има дълъг пре-диагностичен период и около 1/3 до 1/2 от популацията със захарен диабет тип 2 остава недиагностицирана (2).

Намира се връзка между разпространението на захарния диабет и размера на брутния вътрешен продукт в дадената популация. Оказва се, че в страните с висок брутен вътрешен продукт засегнатото население в света е 104 млн. или 11,1% от цялата популация, а в страните с нисък брутен вътрешен продукт захарният диабет е налице при 18,7 млн. или при 5,5% (2).

Ако разгледаме данните за отделните страни публикувани в 10^{то} издание на Диабетния атлас през 2021 г., ще установим, че българските данни са с близки стойности до тези на Германия и Гърция. Честота на захарния диабет в България е 9,9% (8,3-10,6%) срещу 10% (8,1-11,0%) и 9,6% (8,8-10,5%) за Германия, респ. Гърция. След възрастовата стандартизация тези проценти се променят в зависимост от състава на конкретната популация и стават 7,4% (6-8,3%) за България срещу 6,9% (5,5-7,7%) и 6,4% (5,8-7,1%), съответно за Германия и Гърция.

Прави впечатление много високият брой на 1000 души население на недиагностицираните диабетици в Германия 1345 (1092-1486) срещу далече по-малкия брой за Гърция и България – 246,6 (226-269), респ. 134 (111-143) (2).

Проучванията върху разпространението на заболяванията са важни за определяне на размера им и за насоките на приоритетите в решаването им. През 2006 г. в България се проведе първото епидемиологично проучване върху разпространението на захарния диабет при 2415 рандомизационно подбрани лица и се установи честота от 8,36% (3). Данните са публикувани в Diabetes Atlas на IDF през 2009 г. след преизчисление според популационния стандарт на СЗО (4).

През 2012 г. се проведе второ епидемиологично проучване в България върху разпространението на диабета при 2032 рандомизационно подбрани лица и се установи честота от 9,55% (5, 6). През 2017 г. се направи проследяване на част от лицата на кохортата от 2012 г., т.е. 5 г. по-късно, при които е проведен оГТТ (кръвна захар на гладно 6,1-6,9 mmol/l) и диагностициран *Предиабет*, както и на лица с кръвна захар на гладно $\geq 5,6-6,9$ mmol/l от същата популация. Така се установи, че 50% от лицата с диагностициран *Предиабет* след оГТТ през 2012 г. са станали вече диабетици 5 години по-късно, а от лицата с кръвна захар на гладно $\geq 5,6$ mmol/l през 2012 г. – 25% са вече диабетици след 5 години. Така, с добавянето на станалите вече диабетици през 2017 г. към диагностицираните през 2012 г., честотата на захарния диабет в нашата страна достига вече 12,5% през 2017 г. (7).

Данните от тези проучвания са публикувани в български и чуждестранни медицински издания, подробно са обсъдени и показват прогресиращо нарастване в броя на диабетиците в България. Успоредно с това през този дълъг период от 18 г. се развиха значими демографски промени – миграция предимно на младо население извън страната, миграция на работоспособно население към големите градове, финансови проблеми за немалка част от населението с последващ подбор на нездравословни храни, както и липса на възпитание и традиции в областта на физическата активност.

Епидемията от Ковид затрудни обичайната работа на всички институции, в това число и на Национален статистически институт и се отложи регулярното преброяване на населението в България. Едва през декември 2022 г. се публикуваха последните актуални данни за населението в страната, които са необходими за оценка при провеждане на епидемиологично проучване (8). Имайки предвид епидемичното нарастване на захарния диабет в света, което в годините се отчита и в нашата страна, за нас се яви необходимостта от определяне на новото актуално ниво в разпространението на заболяването в България.

Целта на настоящото изследване е да се определи актуалното разпространение на захарния диабет сред българската популация над 20 годишна възраст – общо, отделно за диагностициран захарен диабет (ДЗД) и недиагностициран захарен диабет (НДЗД), както и на въглехидратните нарушения – нарушен глюкозен толеранс (НГТ), нарушение на гликемия на гладно (НГГ) или общо *Предиабет*.

Материали и методи

По данни от Rapорта на Националния статистически институт от 31.12.2022 г. населението на България (20-79 г.) е 4 904 382 жители

– мъже 2 367 262 (48,26%) и жени 2 537 120 (51,73%). Изследваните лица в проучването бяха разпределени по пол, възрастови групи и местоживееене според последното преброяване на населението от 2022 г. (8).

Данните от настоящото проучване са получени на базата от мултицентрово проучване на Българско гружество по ендокринология, 25 март-16 май 2024 г. Проучването по същество е трансверзално (cross-sectional). След щателен статистически анализ бяха предварително подобрени регионите за проучване и оптималния репрезентативен брой на изследваните лица от всеки регион. Изследването е извършено в 16 региона с 51 гнезда на страната. Поканени са 1352 лица на възраст ≥ 20 -79 години, които са подбрани чрез „случаен избор“ от регистри на институции според възраст, пол и местоживееене. Участие взеха 936 лица (69,2%) от поканените, от които 479 жени (51,2%) и 457 мъже (48,8%); граждани са 695 (74,2%) и живеещи в села – 241 (25,7%); изследваните са разпределени в три възрастови групи: 20-44 г. – 342 (36,5%), 45-59 г. – 301 (32,2%), 60-79 г. – 293 (31,3%).

Проведен е стандартен оГТТ с изследване на плазмена глюкоза в Централна сертифицирана лаборатория в гения на вземане на пробите. Изследван е и HbA_{1c} (по сертифициран и стандартизиран метод NGSP). Анализът е проведен на базата на Рапорта на WHO/IDF'2016 г. (9) за определяне актуалния статус на захарния диабет в нашата страна и да бъде основа за сравнение с други страни. Взе се предвид официалния рапорт на НСИ от 2022 г. Възрастният подбор на избраните за изследване лица бе съобразен с методологията на Международната диабетна федерация за оценка на разпространението на захарния диабет сред възрастни (20-79 г.) (10).

Всички отзовали се 936 лица (69,2% от поканените) най-напред се запознаха с характера на изследванията и подписаха Информирано съгласие, което предварително бе разгледано и утвърдено от местната Етична комисия. Участниците попълниха въпросник, който включваше: демографски данни, настоящия им здравен статус, минали заболявания, фамилност с основни хронични заболявания (хипертония, захарен диабет, тиреоидни заболявания, бъбречни заболявания), лечение в миналото и настоящото, тютюнопушене. Член от изследователския екип измери всеки участник – ръст, тегло и артериално налягане в седнало положение след минимум 5 минути покой. На участниците от всички 16 региона е взета кръв между 7,00 и 9,00 часа сутрин след 12 часа нощен глад. Изследваните 936 лица са от следните 16 региони на страната – Враца, Гулянци, Троян, Велико Търново, Разград и

прилежащите им села; Несебър, Ямбол, Нова Загора, Смолян, Димитровград, Минерални бани, Кърджали и прилежащите им села; Сангански, Петрич, Кюстендил, София и прилежащите им села. Изследваните лица бяха разпределени по пол и възрастови групи според последното преброяване на населението от м. декември 2022 г. (8).

Включените 479 жени (51,2%) и 457 мъже (48,8%), на средна възраст $50,57 \pm 13,61$ г. (≥ 20 -79 г.) бяха разпределени според пола и възрастта в групи (Табл. 1).

Направен е и груп анализ, в който се отчетат отношенията между двата пола според възрастовата група и местоживееенето – град или село (Табл. 2).

Методология

Диабетният статус е дефиниран според критериите от Рапорта на WHO/IDF'2016 г. (9). Кръвни проби след венепункция на а. cubitalis са вземани след 12-часов нощен глад за определяне на изходната кръвна захар. При участниците е проведен стандартен оГТТ 75 г глюкоза в 200 мл вода и изследване на гликемията на 120 минута. Изключение е направено само при лицата представили доказателства за наличен захарен диабет. Две лица отказаха да проведат оГТТ и бяха освободени от проучването. Изследван е и HbA_{1c} (по сертифициран и стандартизиран метод NGSP). Всички лабораторни анализи са проведени в Централна сертифицирана лаборатория в гения на вземане на пробите.

Интерпретацията на резултатите от оГТТ е съгласно Report of a WHO/IDF Consultation, Geneva 2016 и са представени в Таблица 3. Диагноза Захарен диабет е поставяна при плазмена глюкоза на гладно $\geq 7,0$ mmol/l или плазмена глюкоза на 120та минута от оГТТ $\geq 11,1$ mmol/l или $HbA_{1c} \geq 6,5\%$. Диагноза Нарушен глюкозен толеранс (НГТ) е поставяна при наличие на два критерия – плазмена глюкоза на гладно < 7 mmol/l и плазмена глюкоза на 120та минута от оГТТ $\geq 7,8$ $< 11,1$ mmol/l. Диагноза Нарушена гликемия на гладно (НГГ) е поставяна при наличие на два критерия – плазмена глюкоза на гладно 6,1-6,9 mmol/l и плазмена глюкоза на 120та минута от оГТТ $< 7,8$ mmol/l (Табл. 3).

На базата на тези критерии изследваните лица бяха разделени в пет групи:

1. Лица без захарен диабет – здрави
2. Лица с предварително диагностициран (известен) захарен диабет – (ДЗД)
3. Лица с новодиагностициран захарен диабет (НДЗД)
4. Лица с нарушен глюкозен толеранс – НГТ
5. Лица с нарушена гликемия на гладно – НГГ

Таблица 1. Разпределение по пол, възраст и местоживеене на 936 изследвани лица.

Местоживеене	Пол		20-44 г.	45-59 г.	60-79 г.	Общо
Град	Жени	Брой, %	114 (31,9%)	117 (32,8%)	128 (35,3%)	357 (100%)
	Мъже	Брой, %	142 (42,0%)	122 (36,1%)	74 (21,9%)	338 (100%)
	Общо	Брой, %	256 (36,8%)	239 (34,4%)	200 (28,8%)	695 (100%)
Село	Жени	Брой, %	45 (36,9%)	31 (25,4%)	46 (37,7%)	122 (100,0%)
	Мъже	Брой, %	41 (34,5%)	31 (26,1%)	47 (39,5%)	119 (100,0%)
	Общо	Брой, %	86 (35,7%)	62 (25,7%)	93 (38,8%)	241 (100,0%)
За страната	Жени	Брой, %	159 (33,2%)	148 (30,9%)	172 (35,9%)	479 (100%)
	Мъже	Брой, %	183 (40,0%)	153 (33,5%)	121 (26,5%)	457 (100%)
	Общо	Брой, %	342 (36,5%)	301 (32,2%)	293 (31,3%)	936 (100,0%)

Таблица 2. Съотношения между двата пола в трите възрастови групи, град-село.

Местоживеене	Пол		20-44 г.	45-59 г.	60-79 г.	Общо
Град	Жени	Брой, %	114 (44,5%)	117 (49,0%)	126 (63,0%)	357 (51,4%)
	Мъже	Брой, %	142 (55,5%)	122 (51,0%)	74 (37,0%)	338 (48,6%)
	Общо	Брой, %	256 (100%)	239 (100%)	200 (100%)	695 (100%)
Село	Жени	Брой, %	45 (52,3%)	31 (50,0%)	46 (49,5%)	122 (50,6%)
	Мъже	Брой, %	41 (47,7%)	31 (50,0%)	47 (50,5%)	119 (49,4%)
	Общо	Брой, %	86 (100%)	62 (100%)	93 (100%)	241 (100%)
За страната	Жени	Брой, %	159 (46,5%)	148 (49,2%)	172 (58,7%)	479 (51,2%)
	Мъже	Брой, %	183 (53,5%)	153 (50,8%)	121 (41,3%)	457 (48,8%)
	Общо	Брой, %	342 (100%)	301 (100%)	293 (100%)	936 (100%)

Лабораторен анализ

Венозната кръв е вземана в туби с Na₂EDTA и NaF, като инхибитори на гликолизата за стабилизация на глюкозата в пробите. Пробите са транспортирани до лабораторията след центрофу-

гиране. Всички проби са анализирани в една Централна лаборатория в деня на вземане на кръвната проба. Глюкозата е количествено определена чрез ензимен референтен метод с hexokinase (Roche reagent) on Cobas e501 analyzer. Резултатите са представени в mmol/L. Оценка на прецизно-

Таблица 3. Критерии за диагностика на захарен диабет, нарушен глюкозен толеранс и нарушена гликемия на гладно (9).

ДИАБЕТ се диагностицира, ако един или повече от следните критерии е налице	НАРУШЕН ГЛЮКОЗЕН ТОЛЕРАНС (НГТ) се диагностицира, ако са налице ДВА от следните критерии	НАРУШЕНА ГЛИКЕМИЯ НА ГЛАДНО (НГГ) се диагностицира, ако са налице ДВА от следните критерии
Плазмена глюкоза на гладно $\geq 7,0$ mmol/l ИЛИ	Плазмена глюкоза на гладно $< 7,0$ mmol/l И	Плазмена глюкоза на гладно 6,1-6,9 mmol/l И
Плазмена глюкоза $\geq 11,1$ mmol/l на 2 ^а час на оГТТ натоварване със 75 г. глюкоза ИЛИ	Плазмена глюкоза $\geq 7,8 < 11,1$ mmol/l на 2 ^а час на оГТТ натоварване със 75 г. глюкоза	Плазмена глюкоза $< 7,8$ mmol/l на 2 ^а час на оГТТ натоварване със 75 г. глюкоза
Случайна глюкоза $> 11,1$ mmol/l или $HbA_{1c} \geq 6,5\%$		

Групи	брой	процент	Кумулативен процент
Здрави	781	83,44%	83,55%
Диабет - общо	155	16,55%	83,45%
Диагностициран диабет	77	8,22%	91,78%
Новодиагностициран диабет	78	8,33%	91,67%
Нарушен глюкозен толеранс	77	8,2%	91,8%
Нарушена гликемия на гладно	116	12,4%	87,6%

Таблица 4.

Разпространение на захарен диабет и нарушен глюкозен толеранс в България през 2024 г.

стта и контроли:

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

2) Inter assay: Level 1 (n=30) CV=1,25%; Level 2 (n=30) CV=1,58%

3) Провеждани са на дневна база две нива на интралабораторен качествен контрол

Лабораторията участва в две EQA системи – българската EQAS и INSTAND и има сертификат за този параметър.

Статистически анализ

Статистическите обработки са направени със SPSS 13,0. Извършен е описателен анализ с помощта на групировки по един или няколко признака, както и диагностичен анализ за оценка на наличието на статистически значими ефекти чрез проверка на статистически хипотези относно наличие на определена връзка, както и хипотези относно ефекти на променливи, измерени на слаби скали. За оценка на нивото на значимост на определени емпирични характеристикисе използват базираните на предположения относно разпределението на тестваните признаци нива.

Като гранична стойност за равнището на значимост се приема 0,05, освен ако не е изрично отбелязана друга стойност.

Резултати

В Таблица 4 се представя разпределението на изследваната кохорта от 936 лица в шест групи според данните от оГТТ.

Разпределението на захарния диабет - общо, Известен захарен диабет, Новодиагностициран захарен диабет, НГТ, НГГ между двата пола и трите възрастови групи е дадено в следващите пет таблици (Табл. 5-9). В горната им част е показано разпределението между трите възрастови групи вътре за дадения пол, а в долната част на таблицата – съотношението между жени и мъже във всяка възрастова група и общо.

Относно местоживееното разпределение на различните типове нарушенията в глюкозния метаболизъм може да се обобщи, че те доминират в градовете срещу селата ($p < 0,01$) и това се представя в следните няколко Таблицы 10-14 за всяко нарушение поотделно.

Таблица 5. Захарен диабет – общо

	пол	20-44 г.	45-59 г.	60-79 г.	Общо
За страната	Жени	1 (1,8%)	19 (33,9%)	36 (64,3%)	56 (100%)
	Мъже	13 (13,1%)	36 (36,4%)	50 (50,5%)	99 (100%)
	Общо	14 (9,0%)*/**	55 (35,5%)**	86 (55,5%)*	155 (100%)
За страната	Жени	1 (7,1%)	19 (34,5%)	36 (41,9%)	56 (36,1%)*
	Мъже	13 (92,9%)	36 (65,5%)	50 (58,1%)	99 (63,9%)*
	Общо	14 (100,0%)	55 (100,0%)	86 (100,0%)	155 (100,0%)

*p<0,001; **p<0,05 >0,01;

Таблица 6. Известен захарен диабет

	пол	20-44 г.	45-59 г.	60-79 г.	Общо
За страната	Жени	0 (0%)	5 (20,8%)	19 (79,2%)	24 (100%)
	Мъже	7 (13,2%)	21 (39,8%)	25 (47,2%)	53 (100%)
	Общо	7 (9,1%)	26 (33,8%)	44 (57,1%)	77 (100%)
За страната	Жени	0 (0%)	5 (19,2%)	19 (43,2%)	24 (31,2%)*
	Мъже	7 (100%)	21 (80,8%)	25 (56,8%)	53 (68,8%)*
	Общо	7 (100%)	26 (100%)	44 (100%)	77 (100%)

*p<0.01,01;

Обсъждане

Не-инфекциозните заболявания са глобален здравен проблем, който нараства много бързо и причинява увеличение на преждевременната смърт, нараства обедняването на населението, удар е върху националната икономика и представлява значителна тежест за системите на здравеопазване (11). Едно от тези заболявания е захарният диабет, който е нараснал в света от 153 (127-182) млн. през 1980 г. на 347 (314-382) млн. през 2008 г. (12). По оценка на IDF през 2021 г. в света вече има 537 млн. диабетици, което води до разходи за здравеопазване от 966 милиарда щатски долара (2).

По данни на IDF сред възрастната популация (20-79 г.) в континента Европа броят на диабетиците за 2021 г. е оценен на 61 млн. или 9,2% от 670 млн. възрастно население. Разпространението на НГТ е 8,2% или 54,8 млн., а на НГГ – 3,8% или 25,6 млн. Може да се обобща, че общо 141,4 млн. европейци имат захарен диабет или предиабет и това е над 21% от европейското население (20-79 г.).

По данни на National Health and Nutrition Examination (NHANES, 2021) разпространението на захарния диабет към 2020 г. в US е 16,6% (95% CI:14,2-18,3) и след ажустиране по възраст става 14,8 (95% CI:13,1-16,7) при скринирани 3757 лица (13). Нашите данни също показват високо разпространение на захарния диабет в България – 16,55% и напълно съвпадат с американските данни, както по отношение на размера на разпространение, така и по отношение нарастването му с напредване на възрастта, както и доминиране на мъжете при това заболяване – мъже 16,3%, жени 13,4% (13). В нашите данни мъжете също доминират – 63,9% (99/155), а жените са 36,1% (56/155), T – 3,377, p<0,001 (Табл. 5). Трябва да се отбележи, че известният захарен диабет значимо по-често е налице при мъжете в сравнение с жените – 68,8% срещу 31,2%, T=3,146, p<0,01 (Табл. 6). В същото време новодиагностицираният захарен диабет е идентичен по честота в двата пола (NS), Таблица 7.

По отношение на възрастовата динамика на диабета може да се отбележи следното. В групата на младата възраст (20-44 г.) има значимо по-

рядко захарен диабет в сравнение с групата от средната възраст (45-59 г.) – 9% срещу 35.5%, $T=2.223$, $p<0.05 >0.01$. Сравнението на групата на младата възраст срещу групата от третата възраст показва още по-голяма значима разлика в честотата на захарния диабет – 9% срещу 55.5%, $T=3.722$, $p<0.001$ (Табл. 5).

Очевидно може да се потвърди епидемичното нарастване на това хронично заболяване, което води до нарастване на сърдечно-съдовите събития, нарушения в бъбречната функция, слепота, ампутации. Всичко това причинява големи страдания на засегнатите и техните семейства, както води и до повишаване на разходите за здравеопазване.

От представения погребен анализ на нашите данни трябва да се подчертае един много важен факт. Разпространението на захарния диабет-общо е 16.55%, като Известният захарен диабет и Новодиагностицираният захарен диабет са с почти идентична честота – 8.22% и 8.33% (NS). Този факт илюстрира много лошото състояние на здравеопазната система в нашата страна, което не позволява своевременно диагностициране на захарния диабет и много лица не погодират наличието на заболяването. Закъснението в диагностицирането има високата цена на сърдечно-съдови инциденти или други характерни за диабета усложнения.

Таблица 7. Новооткрит захарен диабет

	пол	20-44 г.	45-59 г.	60-79 г.	Общо
За страната	Жени	1 (3.1%)	14 (43.8%)	17 (53.1%)	32 (100%)
	Мъже	6 (13.0%)	15 (32.6%)	25 (54.3%)	46 (100%)
	Общо	7 (9.0%)	29 (37.2%)	42 (53.8%)	78 (100%)
За страната	Жени	1 (14.3%)	14 (48.3%)	17 (40.5%)	32 (41.0%)*
	Мъже	6 (85.7%)	15 (51.7%)	25 (59.5%)	46 (59.0%)*
	Общо	7 (100%)	29 (100%)	42 (100%)	78 (100%)

*p=NS

Таблица 8. Нарушен глюкозен толеранс (НГТ)

	пол	20-44 г.	45-59 г.	60-79 г.	Общо
За страната	Жени	4 (11,1%)	9 (25,0%)	23 (63,9%)	36 (100%)
	Мъже	10 (24,4%)	13 (31,7%)	18 (43,9%)	41 (100%)
	Общо	14 (18,2%)	22 (28,6%)	41 (53,2%)	77 (100%)
За страната	Жени	4 (28,6%)	9 (40,9%)	23 (56,1%)	36 (46,8%)
	Мъже	10 (71,4%)	13 (59,1%)	18 (43,9%)	41 (53,2%)
	Общо	14 (100%)	22 (100%)	41 (100%)	77 (100%)

Таблица 9. Нарушена гликемия на гладно (НГГ)

	пол	20-44 г.	45-59 г.	60-79 г.	Общо
За страната	Жени	8 (13,8%)	22 (37,9%)	28 (48,3%)	58 (100%)
	Мъже	13 (22,4%)	24 (41,4%)	21 (36,2%)	58 (100%)
	Общо	21 (18,1%)	46 (39,7%)	49 (42,2%)	116 (100%)
За страната	Жени	8 (38,1%)	22 (47,8%)	28 (57,1%)	58 (50,0%)
	Мъже	13 (61,9%)	24 (52,2%)	21 (42,9%)	58 (50,0%)
	Общо	21 (100%)	46 (100%)	49 (100%)	116 (100%)

Местоживее	жени	мъже	общо
Град	40 (71,4%)	65 (65,7%)	105 (67,7%)
Село	16 (28,6%)	34 (34,3%)	50 (32,3%)
За страната	56 (100%)	99 (100%)	155 (100%)

Таблица 10.

Честота на захарен диабет - общо според местоживеенето (град-село) за жени респ. мъже

Таблица 11.

Честота на **Известен** захарен диабет според местоживеенето (град-село) за жени респ. мъже

Местоживее	жени	мъже	общо
Град	18 (75.0%)	35 (66.0%)	53 (68.8%)
Село	6 (25.0%)	18 (34.0%)	24 (31.2%)
За страната	24 (100%)	53 (100%)	77 (100%)

Таблица 12.

Честота на **Новодиагностициран** захарен диабет според местоживеенето (град-село) за жени респ. мъже

Местоживее	жени	мъже	общо
Град	22 (68.7%)	30 (65.2%)	52 (66.7%)
Село	10 (31.3%)	16 (34.8%)	26 (33.3%)
За страната	32 (100%)	46 (100%)	78 (100%)

Таблица 13.

Честота на **НГТ** според местоживеенето (град-село) за жени респ. мъже

Местоживее	жени	мъже	общо
Град	29 (53,7%)	25 (46,3%)	54 (70.1%)
Село	7 (30,4%)	16 (69,6%)	23 (29.9%)
За страната	36 (46,8%)	41 (53,2%)	77 (100%)

Таблица 14.

Честота на **НГТ** според местоживеенето (град-село) за жени респ. мъже

Местоживее	жени	мъже	общо
Град	45 (49,5%)	46 (50,5%)	91 (78.4%)
Село	13 (52,0%)	12 (48,0%)	25 (21.6%)
За страната	58 (50,0%)	58 (50,0%)	116 (100%)

Заклучение

Регулярният скрининг на Българско гружество по ендокринология актуализира националните данни за разпространение на захарния диабет и предиабета в страната, които са необходими на локалните институции и на международните здравни организации.

Проектът е подкрепен от Българско гружество по ендокринология и реализиран с помощта на доброволни сътрудници от страната:

Д-р Валерия Йотова, Д-р Доцка Атанасова, Д-р Емил Младенов, Д-р Андриан Яков, Д-р Миглена Ризова, Мехмед Лятиф,

Д-р Тодор Черкезов, Д-р Семра Изетова, Д-р Красимир Атанасов, Венета Кушанова, Д-р Емилия Апостолова, Д-р Станка Иванова, Д-р Валя Мичорова, Д-р Мариана Мъзалова, Д-р Тодор Стойков, Д-р Валентина Гущерова, Д-р Маргарита Гетова, Д-р Галина Гарева, Д-р Диляна Вачкова, Д-р Живко Тагарев, Живка Миткова, Николай Рагков, Ангелина Римпова, Радостина Василева, Д-р Надя Домусчиева, Донка Михайлова, Цветелина Калчева, Галя Захариева, Валентин Димов, К. Камчев.

Технически сътрудници: Зорка Методиева, Евгения Борисова, Нериман Топчиева, Радостина Василева, Наталия Дончева и още 32 локални технически сътрудници.

Prevalence of Diabetes Mellitus and Prediabetes in Bulgaria in 2024

Borissova, Anna-Maria I., Trifonova, Boyana C., Dakovska, Lilia N., Topchieva, Neriman E., Vukov, Mircho D.

Clinic of Endocrinology, University Hospital Sofiamed, Medical Faculty, Sofia University „Saint Kliment Ohridski“

Address for correspondence:

Prof. Anna-Maria Borissova,

Clinic of Endocrinology and Metabolic diseases
Sofiamed University Hospital
Faculty of Medicine, Sofia University „St. Kliment Ohridski“
10 Dimitar Mollov Str, Sofia – 1797
e-mail: anmarbor@abv.bg

Submitted: 30.06.2024

Accepted: 06.07.2024

Abstract

Diabetes mellitus is a serious chronic disease that causes many complications, suffering for the patient and his family and imposes significant costs both personal and public. The disease has an epidemic nature and this requires regular screening to update the amount of health care.

The aim of the present study is to determine the current prevalence of diabetes mellitus and prediabetes among the Bulgarian population over 20 years of age.

Material and methods: The data were obtained from a Bulgarian multicenter study, which is essentially transversal and includes 16 Bulgarian regions with a total of 936 individuals – women and men with an average age of $50,57 \pm 13,61$ years. The age selection was in accordance with the methodology of the International Diabetes Federation for assessing the prevalence of diabetes among adults (20-79 years), as well as according to the latest population census by the National Statistical Institute (NSI, 2022). Diabetes status was defined according to the criteria of the Report of a WHO/IDF Consultation (Geneva, 2016). Statistical analyses were performed with SPSS 13,0. Results and discussion: Diabetes in the country has a prevalence of 16,55% (diagnosed – 8,22% and undiagnosed – 8,33%), and prediabetes – 20,6% (Impaired glucose tolerance – 8,2% and Impaired fasting glycaemia – 12,4%). The incidence of diabetes was significantly higher in men compared to women – 63,9% diabetic men versus 36,1% diabetic women ($p < 0,001$). The incidence of diabetes increased with age and there were significant differences between the young group aged 20-44 years with the other two groups (9% vs. 35,5% for the group 45-59 years, $p < 0,05$; 9% vs. 55,5% for the group 60-79 years, $p < 0,001$).

Conclusion: The prevalence of known and newly diagnosed diabetes is identical, and this is a sad indictment of the poor state of our health system, which has not introduced mechanisms for the early detection of diabetes.

Key words: diabetes mellitus, known diabetes, newly diagnosed diabetes, healthcare system

Introduction

Diabetes mellitus is a serious health problem that is associated with an aging population, increasing urbanization, unhealthy eating habits, reduced physical activity and other harmful behavioral and lifestyle habits. Diabetes is one of the leading causes of death and disability worldwide and affects people regardless of location, age group or gender (1).

In 2021, there were 537 million diabetics in the world or 10,5% of the entire population. This number is projected to grow to 643 million in 2030 and even 783 million in 2045 (2).

Type 2 diabetes mellitus is the most common type of diabetes (90% of diabetes in the world). Its onset may be more distinctly similar to type 1 diabetes, but usually there are no symptoms for a long time and it is difficult to determine the onset of the disease. As a result, there is a long pre-diagnosis period and about 1/3 to 1/2 of the population with type 2 diabetes remains undiagnosed (2).

A relationship is found between the prevalence of diabetes and the size of the gross domestic product in the given population. It turns out that in High-income countries, the affected population of the world is 104 million or 11,1% of the total population, and in Low-income countries, diabetes is present in 18,7 million or 5,5% (2).

If we look at the data for individual countries published in the 10th edition of the Diabetes Atlas in 2021, we will find that the Bulgarian data are close to those of Germany and Greece. Frequency of diabetes in Bulgaria is 9,9% (8,3-10,6) against 10% (8,1-11,0) and 9,6% (8,8-10,5) for Germany, respectively Greece. After age standardization, these percentages change depending on the composition of the specific population and become 7,4% (6-8,3) for Bulgaria against 6,9% (5,5-7,7) and 6,4% (5,8-7,1) for Germany and Greece, respectively.

It is striking that the very high number of undiagnosed diabetics per 1000 people in Germany is 1345 (1092-1486) against the far smaller number for Greece and Bulgaria – 246,6 (226-269), respectively 134 (111-143) (2).

Studies on the prevalence of diseases are important for determining their extent and for guiding priorities in addressing them. In 2006, the first epidemiological study on the prevalence of diabetes mellitus was conducted in Bulgaria in 2415 randomly selected individuals and a prevalence of 8,36% was found (3). Data were published in the IDF Diabetes Atlas in 2009 after recalculation according to the WHO population standard (4).

In 2012, a second epidemiological study was conducted in Bulgaria on the prevalence of diabetes in 2,032 randomly selected individuals and a frequency

of 9,55% was found (5, 6). In 2017, some individuals of the 2012 cohort were followed up, i.e. 5 years later, who had an oGTT (fasting blood sugar 6,1-6,9 mmol/l) and diagnosed Prediabetes, as well as individuals with fasting blood sugar $\geq 5,6$ -6,9 mmol/l from the same population. Thus, it was found that 50% of persons diagnosed with prediabetes after oGTT in 2012 had already become diabetic 5 years later, and of persons with fasting blood sugar $\geq 5,6$ mmol/l in 2012 – 25% had already become diabetics after 5 years. Thus, with the addition of those who became diabetics in 2017 to those diagnosed in 2012, the incidence of diabetes in our country already reached 12,5% in 2017 (7).

The data from these studies have been published in Bulgarian and foreign medical editions, discussed in detail and show a progressive increase in the number of diabetics in Bulgaria. In parallel with this, during this long period of 18 years, significant demographic changes developed – migration of mainly young population outside the country, migration of the working population to the big cities, financial problems for a significant part of the population with subsequent selection of unhealthy foods, as well as lack of education and traditions in the field of physical activity.

The COVID epidemic has hampered the usual work of every institution, including the National Statistical Institute, and the regular population census in Bulgaria was postponed. It was only in December 2022 that the last up-to-date data on the country's population, which are necessary for evaluation when conducting an epidemiological study, were published (8). Bearing in mind the epidemic growth of diabetes mellitus in the world, which has also been reported in our country over the years, we felt the need to determine the new current level in the spread of the disease in Bulgaria.

The **aim** of the present study is to determine the current prevalence of diabetes mellitus among the Bulgarian population over 20 years of age – in general, separately for diagnosed diabetes mellitus (DDM) and undiagnosed diabetes mellitus (UDDM), as well as carbohydrate disorders – impaired glucose tolerance (IGT), impaired fasting glycaemia (IFG) or general Prediabetes.

Material and methods

According to the data from the Report of the National Statistical Institute from 31.12.2022, the population of Bulgaria (20-79 years) is 4 904 382 inhabitants – men 2 367 262 (48,26%) and women 2 537 120 (51,73%). Subjects in the study were distributed by sex, age group and place of residence according to the latest population census of 2022 (8).

The data of the present study were obtained on the basis of a multicenter study of the Bulgarian Soci-

ety of Endocrinology, March 25 - May 16, 2024. The study is essentially cross-sectional. After careful statistical analysis, the study regions and the optimal representative number of study subjects from each region were pre-selected. The research was carried out in 16 regions with 51 nests of the country. 1352 individuals aged ≥ 20 -79 years who were 'randomly selected' from institutional registers according to age, gender and place of residence were invited. 936 persons (69,2%) of those invited participated, of which 479 women (51,2%) and 457 men (48,8%); 695 (74,2%) citizens and 241 (25,7%) living in villages; those surveyed were divided into three age groups: 20-44 years-342 (36,5%), 45-59 years-301 (32,2%), 60-79 years-293 (31,3%).

A standard oGTT with plasma glucose testing was performed in a Central Certified Laboratory on the day of sampling. HbA_{1c} was also tested (according to the certified and standardized NGSP method). The analysis was conducted on the basis of the 2016 WHO/IDF Report (9) to determine the current status of diabetes in our country and to be a basis for comparison with other countries. The official NSI report of 2022 was taken into account. The age selection of the subjects included for the study was in accordance with the methodology of the International Diabetes Federation for the estimation of the prevalence of diabetes among adults (20-79 years) (10).

All 936 respondents (69,2% of those invited) first familiarized themselves with the nature of the research and signed an Informed Consent, which was previously reviewed and approved by the local Ethics Committee. Participants completed a questionnaire that included: demographic data, their current health status, past illnesses, family history of major chronic diseases (hypertension, diabetes, thyroid disease, kidney disease), past and current treatment, smoking. A member of the research team measured each participant's height, weight, and blood pressure in a seated position after a minimum of 5 minutes of rest. Participants from all 16 regions had their blood drawn between 7:00 and 9:00 a.m. after a 12^{-hour} overnight fast. The 936 persons studied are from the following 16 regions of the country – Vratsa, Gulyantsi, Troyan, Veliko Tarnovo, Razgrad and their adjacent villages; Nessebar, Yambol, Nova Zagora, Smolyan, Dimitrograd, Mineralni Bani, Kardzhali and their adjacent villages; Sandanski, Petrich, Kyustendil, Sofia and their adjacent villages. The studied persons were distributed by gender and age groups according to the last population census of December 2022 (8).

The included 479 women (51,2%) and 457 men (48,8%), with a mean age of $50,57 \pm 13,61$ years (≥ 20 -79 years) were distributed according to gender and age in groups (Table 1).

Another analysis was made, in which the relations between the two sexes are taken into account according to the age group and the place of residence –

city or village (Table 2).

Methodology

Diabetes status was defined according to the criteria of the WHO/IDF Report 2016 (9). Post a. cubitalis venipuncture blood samples were taken after a 12-hour overnight fast to determine baseline blood sugar. The participants had a standard oGTT of 75 g of glucose in 200 ml of water and glycemia was tested for at 120 minutes. An exception was made only for persons who presented evidence of existing diabetes. Two individuals refused to perform the oGTT and were dropped from the study. HbA_{1c} was also tested (according to the certified and standardized NGSP method). All laboratory analyzes were performed in a Central Certified Laboratory on the day of sampling.

The interpretation of the oGTT results is according to the Report of a WHO/IDF Consultation, Geneva 2016 and are presented in Table 3. Diabetes was diagnosed when fasting plasma glucose $\geq 7,0$ mmol/l or plasma glucose at the 120th minute of oGTT $\geq 11,1$ mmol/l or HbA_{1c} $\geq 6,5\%$. The diagnosis of Impaired Glucose Tolerance (IGT) is made in the presence of two criteria – fasting plasma glucose < 7 mmol/l and plasma glucose at the 120th minute of oGTT $\geq 7,8$ $< 11,1$ mmol/l. Diagnosis Impaired fasting glycemia (IFG) was established in the presence of two criteria – fasting plasma glucose 6,1-6,9 mmol/l and plasma glucose at the 120th minute of oGTT $< 7,8$ mmol/l.

Based on these criteria, the examined persons were divided into five groups:

1. Persons without diabetes mellitus – healthy
2. Persons with pre-diagnosed (known) diabetes mellitus – (DDM)
3. Persons with newly diagnosed diabetes mellitus (NDDM)
4. Persons with impaired glucose tolerance – IGT
5. Persons with impaired fasting glycemia – IFG

Laboratory analysis

Venous blood was collected in tubes with Na₂EDTA and NaF as glycolysis inhibitors to stabilize glucose in the samples. The samples were transported to the laboratory after centrifugation. All samples were analyzed in one central laboratory on the day of blood sampling. Glucose was quantified by an enzymatic reference method with hexokinase (Roche reagent) on Cobas e501 analyzer. Results are presented in mmol/L.

Precision assessment and controls:

1. Intra assay: Level 1 (n=6) CV=1,12%; Level 2 (n=6) CV=0,42%
2. Inter assay: Level 1 (n=30) CV=1,25%; Level 2 (n=30) CV=1,58%
3. Two levels of intralaboratory quality control were carried out on a daily basis

Table 1. Distribution by sex, age and place of residence of 936 examined persons

Residence	Gender		20-44 y.	45-59 y.	60-79 y.	Total
Town	Women	Number, %	114 (31,9%)	117 (32,8%)	128 (35,3%)	357 (100%)
	Men	Number, %	142 (42,0%)	122 (36,1%)	74 (21,9%)	338 (100%)
	Total	Number, %	256 (36,8%)	239 (34,4%)	200 (28,8%)	695 (100%)
Village	Women	Number, %	45 (36,9%)	31 (25,4%)	46 (37,7%)	122 (100,0%)
	Men	Number, %	41 (34,5%)	31 (26,1%)	47 (39,5%)	119 (100,0%)
	Total	Number, %	86 (35,7%)	62 (25,7%)	93 (38,8%)	241(100,0%)
For the country	Women	Number, %	159 (33,2%)	148 (30,9%)	172 (35,9%)	479 (100%)
	Men	Number, %	183 (40,0%)	153 (33,5%)	121 (26,5%)	457 (100%)
	Total	Number, %	342 (36,5%)	301 (32,2%)	293 (31,3%)	936 (100,0%)

Table 2. Ratio between both sexes in the three age groups, urban-rural

Residence	Gender		20-44 y.	45-59 y.	60-79 y.	Total
Town	Women	Number, %	114 (44,5%)	117 (49,0%)	126 (63,0%)	357 (51,4%)
	Men	Number, %	142 (55,5%)	122 (51,0%)	74 (37,0%)	338 (48,6%)
	Total	Number, %	256 (100%)	239 (100%)	200 (100%)	695 (100%)
Village	Women	Number, %	45 (52,3%)	31 (50,0%)	46 (49,5%)	122 (50,6%)
	Men	Number, %	41 (47,7%)	31 (50,0%)	47 (50,5%)	119 (49,4%)
	Total	Number, %	86 (100%)	62 (100%)	93 (100%)	241 (100%)
For the country	Women	Number, %	159 (46,5%)	148 (49,2%)	172 (58,7%)	479 (51,2%)
	Men	Number, %	183 (53,5%)	153 (50,8%)	121 (41,3%)	457 (48,8%)
	Total	Number, %	342 (100%)	301 (100%)	293 (100%)	936 (100%)

The laboratory participates in two EQA systems - the Bulgarian EQAS and INSTAND and has a certificate for this parameter.

Statistical analysis

Statistical analyses were performed using

SPSS 13.0. Descriptive analysis using groupings by one or more characteristics was performed, as well as diagnostic analysis to assess the presence of statistically significant effects by testing statistical hypotheses regarding the presence of a particular relationship, as well as hypotheses regarding effects of variables mea-

Table 3. Criteria for diagnosis of Diabetes, Impaired glucose tolerance and Impaired fasting glycemia (9).

DIABETES should be diagnosed if ONE or MORE of the following criteria are met	IMPAIRED GLUCOSE TOLERANCE (IGT) should be diagnosed if BOTH of the following criteria are met	IMPAIRED FASTING GLUCOSE (IFG) should be diagnosed if BOTH of the following criteria are met
Fasting plasma glucose ≥ 7.0 mmol/l OR	Fasting plasma glucose < 7.0 mmol/l AND	Fasting plasma glucose 6.1-6.9 mmol/l AND
Two-hour plasma glucose ≥ 11.1 mmol/l following a 75 g oral glucose load OR	Two-hour plasma glucose ≥ 7.8 < 11.1 mmol/l following a 75 g oral glucose load	Two-hour plasma glucose < 7.8 mmol/l following a 75 g oral glucose load
A random glucose > 11.1 mmol/l OR HbA _{1c} $\geq 6.5\%$		

Groups	Number	Percent	Cumulative percent
Healthy	781	83,44%	83,55%
Diabetes-total	155	16,55%	83,45%
Diagnosed diabetes	77	8,22%	91,78%
Newly diagnosed diabetes	78	8,33%	91,67%
Impaired glucose tolerance	77	8,2%	91,8%
Impaired fasting glycemia	116	12,4%	87,6%

Table 4.

Prevalence of Diabetes mellitus and Impaired glucose tolerance in Bulgaria in 2024.

sured on weak scales. To estimate the level of significance of certain empirical characteristics, levels based on assumptions about the distribution of the tested characteristics are used. 0,05 is taken as the cut-off value for the level of significance, unless otherwise specified.

Results

Table 4 presents the distribution of the studied cohort of 936 individuals into six groups according to the oGTT data.

The distribution of Diabetes-total, Known diabetes, Newly diagnosed diabetes, IGT, IFG between the two sexes and the three age groups is given in the following five tables (Tables 5- 9). In their upper part, the distribution between the three age groups within the given gender is shown, and in the lower part of the table – the ratio between women and men in each age group and in total.

Regarding the place of residence, the distribution of the different types of disorders in glucose metabolism can be summarized that they dominate in cities versus villages ($p < 0,01$) and this is presented in the following several Tables 10-14 for each disorder separately.

Discussion

Non-communicable diseases are a rapidly growing global health problem, causing an increase in premature death and increasing population impoverishment impacting the national economy and placing a significant burden on health care systems (11). One of these diseases is diabetes mellitus, which has increased worldwide from 153 (127-182) million in 1980 to 347 (314-382) million in 2008 (12). The IDF estimates that in 2021 there are already 537 million diabetics in the world, resulting in healthcare costs of US\$966 billion (2).

According to IDF data, among the elderly population (20-79 years) in continental Europe, the number of diabetics for 2021 is estimated at 61 million or 9,2% of the 670 million elderly population. The prevalence of IGT was 8,2% or 54,8 million, and of IFG – 3,8% or 25,6 million. It can be summarized that a total of 141,4 million Europeans have diabetes or pre-diabetes and this is over 21% of the European population (20-79 years).

According to data from the National Health and Nutrition Examination (NHANES, 2021), the preva-

Table 5. Diabetes - total

	Gender	20-44 y.	45-59 y.	60-79 y.	Total
For the country	Women	1 (1,8%)	19 (33,9%)	36 (64,3%)	56 (100%)
	Men	13 (13,1%)	36 (36,4%)	50 (50,5%)	99 (100%)
	Total	14 (9,0%)*/**	55 (35,5%)**	86 (55,5%)*	155 (100%)
For the country	Women	1 (7,1%)	19 (34,5%)	36 (41,9%)	56 (36,1%)*
	Men	13 (92,9%)	36 (65,5%)	50 (58,1%)	99 (63,9%)*
	Total	14 (100,0%)	55 (100,0%)	86 (100,0%)	155 (100,0%)

*p<0.001; **p<0.05 >0.01;

Table 6. Known diabetes

	Gender	20-44 y.	45-59 y.	60-79 y.	Total
For the country	Women	0 (0%)	5 (20,8%)	19 (79,2%)	24 (100%)
	Men	7 (13,2%)	21 (39,8%)	25 (47,2%)	53 (100%)
	Total	7 (9,1%)	26 (33,8%)	44 (57,1%)	77 (100%)
For the country	Women	0 (0%)	5 (19,2%)	19 (43,2%)	24 (31,2%)*
	Men	7 (100%)	21 (80,8%)	25 (56,8%)	53 (68,8%)*
	Total	7 (100%)	26 (100%)	44 (100%)	77 (100%)

*p<0.01

lence of diabetes in 2020 in the US is 16,6% (95% CI: 14,2-18,3) and after adjustment for age it becomes 14.8 (95% CI: 13,1-16,7) in 3757 persons screened (13). Our data also show a high prevalence of diabetes in Bulgaria – 16,55% and completely coincide with the American data, both in terms of the amount of prevalence and in terms of its increase with advancing age, as well as the dominance of men in this disease – men 16,3 %, women 13,4% (13). In our data, men also dominate– 63,9% (99/155), and women are 36,1% (56/155), T=3,377, p<0,001 (Table 5). It should be noted that known diabetes is significantly more often present in men than in women - 68,8% vs. 31,2%, T=3,146, p<0,01 (Table 6). At the same time, newly diagnosed diabetes is identical in frequency in both sexes (NS) (Table 7). Regarding the age dynamics of diabetes, the following can be noted. In the young age group (20-44 years) there is significantly less diabetes than in the middle age group (45-59 years) – 9% vs. 35,5%, T=2,223, p<0,05 >0,01. The comparison of the young age group versus the third age group shows an even greater significant difference in the incidence of diabetes – 9% versus 55,5%, T=3,722, p<0,001 (Table 5).

The epidemic growth of this chronic disease can clearly be confirmed, leading to an increase in cardiovascular events, kidney function disorders, blindness, amputations. All this causes great suffering to those affected and their families, as well as increasing health care costs.

From the presented detailed analysis of our data, one very important fact should be highlighted. The prevalence of diabetes-overall was 16,55%, with Known Diabetes and Newly Diagnosed Diabetes almost identical in frequency at 8,22% and 8,33% (NS). This fact illustrates the very poor state of the healthcare system in our country, which does not allow timely diagnosis of diabetes and many individuals do not suspect the presence of the disease. Delay in diagnosis has the high cost of cardiovascular events or other diabetes-specific complications.

Conclusion

The regular screening of the Bulgarian Society of Endocrinology updates the national data on the prevalence of diabetes and pre-diabetes in the country, which are needed by local institutions and International health organizations.

Table 7. Newly diagnosed diabetes

	Gender	20-44 y.	45-59 y.	60-79 y.	Total
For the country	Women	1 (3.1%)	14 (43.8%)	17 (53.1%)	32 (100%)
	Men	6 (13.0%)	15 (32.6%)	25 (54.3%)	46 (100%)
	Total	7 (9.0%)	29 (37.2%)	42 (53.8%)	78 (100%)
For the country	Women	1 (14.3%)	14 (48.3%)	17 (40.5%)	32 (41.0%)*
	Men	6 (85.7%)	15 (51.7%)	25 (59.5%)	46 (59.0%)*
	Total	7 (100%)	29 (100%)	42 (100%)	78 (100%)

*p=NS

Table 8. Impaired glucose tolerance (IGT)

	Gender	20-44 y.	45-59 y.	60-79 y.	Total
For the country	Women	4 (11,1%)	9 (25,0%)	23 (63,9%)	36 (100%)
	Men	10 (24,4%)	13 (31,7%)	18 (43,9%)	41 (100%)
	Total	14 (18,2%)	22 (28,6%)	41 (53,2%)	77 (100%)
For the country	Women	4 (28,6%)	9 (40,9%)	23 (56,1%)	36 (46,8%)
	Men	10 (71,4%)	13 (59,1%)	18 (43,9%)	41 (53,2%)
	Total	14 (100%)	22 (100%)	41 (100%)	77 (100%)

Table 9. Impaired fasting glycaemia (IFG)

	Gender	20-44 y.	45-59 y.	60-79 y.	Total
For the country	Women	8 (13,8%)	22 (37,9%)	28 (48,3%)	58 (100%)
	Men	13 (22,4%)	24 (41,4%)	21 (36,2%)	58 (100%)
	Total	21 (18,1%)	46 (39,7%)	49 (42,2%)	116 (100%)
For the country	Women	8 (38,1%)	22 (47,8%)	28 (57,1%)	58 (50,0%)
	Men	13 (61,9%)	24 (52,2%)	21 (42,9%)	58 (50,0%)
	Total	21 (100%)	46 (100%)	49 (100%)	116 (100%)

Residence	Women	Men	Total
Town	40 (71,4%)	65 (65,7%)	105 (67,7%)
Village	16 (28,6%)	34 (34,3%)	50 (32,3%)
For the country	56 (100%)	99 (100%)	155 (100%)

Table 10.

Frequency of diabetes-total according to place of residence (town-village) for women or men

Table 11.

Frequency of known diabetes according to place of residence (town-village) for women or men

Residence	Women	Men	Total
Town	18 (75.0%)	35 (66.0%)	53 (68.8%)
Village	6 (25.0%)	18 (34.0%)	24 (31.2%)
For the country	24 (100%)	53 (100%)	77 (100%)

Table 12.

Frequency of newly diagnosed diabetes according to place of residence (town-village) for women or men

Residence	Women	Men	Total
Town	22 (68.7%)	30 (65.2%)	52 (66.7%)
Village	10 (31.3%)	16 (34.8%)	26 (33.3%)
For the country	32 (100%)	46 (100%)	78 (100%)

Table 13.

Frequency of IGT according to place of residence (town-village) for women or men

Residence	Women	Men	Total
Town	29 (53,7%)	25 (46,3%)	54 (70.1%)
Village	7 (30,4%)	16 (69,6%)	23 (29.9%)
For the country	36 (46,8%)	41 (53,2%)	77 (100%)

Table 14.

Frequency of IFG according to place of residence (town-village) for women or men

Residence	Women	Men	Total
Town	45 (49,5%)	46 (50,5%)	91 (78.4%)
Village	13 (52,0%)	12 (48,0%)	25 (21.6%)
For the country	58 (50,0%)	58 (50,0%)	116 (100%)

The project is supported by the Bulgarian Society of Endocrinology and implemented with the help of voluntary collaborators from the country:

Dr. Valeriya Yotova, Dr. Dotska Atanasova, Dr. Emil Mladenov, Dr. Andrian Yakov, Dr. Miglena Rizova, Mehmed Lyatif, Dr. Todor Cherkeзов, Dr. Semra Izetova, Dr. Krasimir Atanasov, Dr. Veneta Kushanova, Dr. Emilia Apostolova, Dr. Stanka Ivanova, Dr. Valya Michorova, Dr. Mariana Mzalova, Dr. Todor Stoykov, Dr. Valentina Guschterova, Dr. Margarita Getova, Dr. Galina Gareva, Dr. Dilyana Vachkova, Dr. Zhivko Tagarev, Zhivka Mitkova, Nikolay Radkov, Angelina Rimpova, Radostina Vasileva, Dr. Nadia Domuschieva, Donka Mihailova, Tsvetelina Kalcheva, Galya Zaharieva, Valentin Dimov, K. Kamchev.

Technical collaborators:

Zorka Metodieva, Evgenia Borisova, Neriman Topchieva, Radostina Vasileva, Natalia Doncheva and 32 more local technical collaborators.

References

1. WHO STEP wise Approach to NCD Risk Factor Surveillance. *Lancet* 2023; 402.
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels: International Diabetes Federation, 2021.
3. Borissova A-M, Kovatcheva R, Shinkov A, Atanassova I, Vukov M, Aslanova N, et al. Cross-Sectional Study on the Prevalence of Diabetes Mellitus in Non -Selected Bulgarian Population. *Endocrinologia* 2007; 1: 42-49. (In Bulgarian) [Борисова А-М, Ковачева Р, Шинков А, Атанасова И, Вуков М, Асланова Н, и сътр. Проучване върху разпространението на захарния диабет в неподбрана

българска популация по мина Cross-Sectional Study. *Ендокринология* 2007; 1: 42-49].

4. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 4th edn. Brussels: International Diabetes Federation, 2009.

5. Borissova A-M, Shinkov A, Vlahov J, Dakovska L, E. Blajeva, T. Todorov. Prevalence of Diabetes Mellitus and Prediabetes in Bulgaria Today. *Endocrinologia* 2012; 4: 182-192. (In Bulgarian) [Борисова А-М, Шинков А, Влахов Й, Даковска Л, Блажева Е, Тодоров Т. Разпространение на захарния диабет и предиабет в България днес. *Ендокринология* 2012; 4: 182-192].

6. **Borissova A-M, Shinkov A, Kovatcheva R, Vlahov J, Dakovska L, Todorov T.** Changes in the Prevalence of Diabetes Mellitus in Bulgaria (2006–2012). *Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes* 2015; 8: 41-45.
7. **Borissova A-M, Vlahov J, Shinkov A, Dakovska L, Trifonova B.** A 5-year follow-up of subjects with fasting plasma glucose above 5.6 mmol/l found in a screening study in the Bulgarian population (2012-2017). *Clin Med Res* 2021; 10(3): 95-101.
8. **NSI-National Statistical Institute, Census of the Bulgarian population, December 2022.** (In Bulgarian) [НСИ-Национален статистически институт, Преброяване на българското население, декември 2022].
9. **World Health Organization and International Diabetes Federation.** Definition and diagnosis of diabetes mellitus and Intermediate hyperglycaemia. *Report of a WHO/IDF Consultation, Geneva 2016.*
10. **Guariguata L, Whiting D, Weil C, Unwin N.** The International Diabetes Federation Diabetes atlas methodology for estimating global and national prevalence of diabetes in adults. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 94(3): 322-332.
11. **GBD 2021 Diabetes Collaborators.** Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet* 2023; 402.
12. **Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ, et al.** Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Blood Glucose). National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet* 2011; 378 (9785): 31-40.
13. **Stierman B, Afful J, Carroll MD, Chen T-C, Davy O, Fink S, et al.** National Health and Nutrition Examination Survey 2017–March 2020 Prepandemic Data Files—Development of Files and Prevalence Estimates for Selected Health Outcomes National Health Statistics Reports, Number 158 vol. June 14, 2021.

Изисквания за резюме за участие в Национален конгрес по ендокринология, 12-14 октомври 2023 г., Гранд хотел Пловдив

За участие в Националния конгрес по ендокринология с представяне на гадена тема трябва да се кандидатства с резюме, отговарящо на следните изисквания: единствен параграф; структура *Въведение, Цели, Материал и методи, Резултати, Заключение*; шрифт Times New Roman, размер 11 пункта, интервал „single-spaced“; мерни единици в система SI; максимум 350 думи, във формат MS Word (.doc или .docx) и да се изпрати по електронен път на български и английски език на посочен от организаторите Е-мейл адрес.

Да се стандартизира изписването на заглавието, авторите и институцията им по следния начин:

ЗАГЛАВИЕ – размер 12 пункта, удебелени главни букви, в средата на реда

Фамилно име ИНИЦИАЛИ¹, Фамилно име ИНИЦИАЛИ², Фамилно име ИНИЦИАЛИ³

Клиника, Факултет, Университет, град

Представящ автор – подчертано име

Под този текст да се посочат автор за контакт (име, Е-мейл адрес) и желаната форма за представяне – устно съобщение или постер (част от постерите при техническа възможност могат да се представят устно в рамките на 3-5 минути в допълнителна сесия).

Специална комисия ще обсъди и класира заявените резюмета според актуалност/значимост на материала и спазване на горепосочените изисквания, като ще определи и съответната форма за представяне.

Срок за изпращане на резюмета: от 01.03.2023, 0:00 ч. до 30.06.2023, 23:59 ч..

Авторите ще бъдат уведомени за резултата/одобрението на резюметата с допълнителни уточнения по представянето им по електронен път до 20.07.2023 г.

Ръководство на БДЕ



Българско Дружество по Ендокринология (БДЕ)

СЪОБЩЕНИЕ

Напомняме на нашите колеги-членове на БДЕ:

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

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

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

3 Банковата сметка на БДЕ е:

Булбанк, IBAN: BG06UNCR76301076254999

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

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

а) 50,00 лева – за специалист

б) 25,00 лева – за специализант по ендокринология

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

Съгласно член 21. Членството в Сдружението се прекратява при:

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

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

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

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

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

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

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

Българско Дружество по Ендокринология (БДЕ)

Българско дружество по ендокринология *Bulgarian Society of Endocrinology*

Списание
ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ISSN 1310-8131

Journal
ENDOCRINOLOGIA ISSN 1310-8131

Адрес на редакционната колегия:

Клиничен център – УСБАЛЕ
„Акад. Иван Пенчев“ ул. „Здраве“ №2, 1431
София;
Проф. Мария Орбецова, Главен редактор
тел. (032) 602486;

E-mail: morbetzova@abv.bg

Editorial Board address for correspondence:

Clinical Center of Endocrinology
„Acad. Iv. Penchev“, University Hospital 2,
Zdrave Str., 1431 Sofia, Bulgaria;
Prof. Maria Orbetzova, Editor in Chief
Tel (+359) 32602486;

E-mail: morbetzova@abv.bg

Списание „Ендокринология“, издание на Българското дружество по ендокринология, излиза в 4 книжки годишно. В него се отпечатват оригинални научни статии, описания на клинични случаи, обзори, рецензии, информация за проведени и предстоящи научни събития и други материали в сферата на клиничната ендокринология. Обзорните материали от български автори излизат на български език с резюме на български и английски език. Оригиналните статии и казуси се отпечатват едновременно на български и английски език. По усмотрение на авторските колективи и преценка на редакционната колегия въз основа характера на материала, някои оригинални статии могат да бъдат публикувани само на български език. Материалите, предоставени от чужди автори, се 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*
Tel (+359) 32 60 24 86;

E-mail: morbetzova@abv.bg

Адрес на редакционната колегия:

Клиничен център – УСБАЛЕ,
„Акад. Иван Пенчев“
ул. „Здраве“ №2, 1431 София;
Проф. Мария Орбецова, *Главен редактор*
тел. (032) 602486;

E-mail: morbetzova@abv.bg



ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGIA

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

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

Главен редактор

Проф. д-р Мария ОРБЕЦОВА, гм

Редактор на английския текст

Джеф ТОМАС

Отговорен редактор

Румен Нинов

© **Първа корица и графичен дизайн**

Румен НИНОВ

Editor-in-chief

Prof. Maria ORBETZOVA, MD PhD

English language editor

Jeff THOMAS

Art director

Rumen NINOV

© **Cover&Design**

Rumen NINOV

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

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

Адрес на редакционната колегия:

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

Editorial Board address for correspondence:

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

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

- SCOPUS Elsevier

**Bibliographic Databases
(2001-2017)**

- EMBASE

- Bulgarian Citation Index

(since 1996)

- EBSCO

(since 2019)