

# XV Национален симпозиум по ендокринология

19-21 април 2012г. Пловдив

Българско дружество по ендокринология



*„Ендокринология  
без граници“*



# Приветствие

19 април 2012г.  
Пловдив

Имам голямото удоволствие да приветствам с добре дошли членовете на Българско гружество по ендокринология и всички гости на 15<sup>ти</sup> Национален симпозиум по ендокринология. Както винаги Националният симпозиум е мястото, където се представят оригинални научни разработки и последна информация от различни области на ендокринологията. Тази година бяха представени за участие в Националния симпозиум голям брой научни теми. Програмата е структурирана така, че максимален брой участници да имат възможност да посетят интересуващите ги теми. В зала МОСКВА ще протече основната част от Националния симпозиум. В трите дни ще се изнесат различни теми върху темата "Ендокринология без граници" и ще се проведат активни дискусии по различни практически въпроси. Всеки ще може да даде личното си отношение към интересуващата го тема. Не пропускайте да зададете своите въпроси, не пропускайте да дадете своето мнение и да споделите своя опит или грешки, споделете трудностите си. Работете активно с модераторите. В отделна зала ще се представят постерните разработки. Ще се проведат и Сателитни симпозиума.

Аз съм сигурна, че и Вие ще бъдете впечатлени като мен не само от изключително големия брой представени за участие в Националния симпозиум разработки, но и от действително високото им научно ниво. Практическите ползи от тези разработки са също така много и значими. Всичко това без съмнение ще допринесе за издигане на научната стойност на Националния симпозиум по ендокринология и с чувство за пълна удовлетвореност от добре свършена работа, както и с практически ползи ще завършим нашата работа. Така ние, въпреки многобройните прояви в областта на ендокринологията напоследък, с чувство за пълно удовлетворение ще отбележим наистина открояващото се голямо събитие в нашата специалност – 15<sup>ти</sup> Национален симпозиум по ендокринология!

Да научим повече, да дадем повече и на нашите болни!  
Чакам с нетърпение срещата с всички Вас!

*Проф. Д-р Анна-Мария Борисова, гмн  
Председател на Българско гружество по ендокринология*

## **ОРГАНИЗАЦИОНЕН КОМИТЕТ:**

**Почетен председател**

Проф. Драгомир Коев

**Председател**

Проф. Анна-Мария Борисова

**Секретар** – Доц. Цветалина Танкова

**Касиер** – Д-р Александър Шинков

**Членове:**

Проф. Сабина Захариева

Доц. Владимир Христов

Доц. Малина Петкова

Доц. Мария Орбецова

Доц. Кирил Христов

Доц. Калина Коприварова

Доц. Иван Цинликов





## Обща информация:

### Място за провеждане на Симпозиума:

Новотел-Пловдив Тел/Факс: 032/ 934 346

### Регистрация:

**Четвъртък**, 19 април 2012 година от 08,00 до 20,00 часа

**Петък**, 20 април 2012 година от 8,00 до 18,00 часа

**Събота**, 21 април 2012 година от 8,00 до 18,00 часа

*Регистрационното бюро на Симпозиума ще бъде разположено в централното фойе на НОВОТЕЛ – Пловдив*

### Регистрационната такса на участниците включва:

- Участие в научната програма на Симпозиума, 19-21 април 2012
- Участие в Изложбата на фармацевтичната индустрия, 19-21 април
- Програма и абстракти
- Кафе-паузи – 19, 20, 21 април
- Обеди – 20, 21 април
- Вечеря „Добре дошли“ – 19 април
- Вечеря „Среща с приятели“ – 20 април
- Вечеря „Довиждане“ – 21 април
- Конгресна чанта, бадж и конгресни материали

### Такса правоучастие в Симпозиума:

**За членове на БДЕ, регистрирани със съответен талон от списание Ендокринология 2004, IX, 2, 47**

- регистрация по банков път до 31. 03. 2012 – 30,00 лева
- регистрация на място – 45,00 лева
- за членове на БДЕ специализанти, докторанти – 15,00 респ. 22,00 лв.

**За не-членове на БДЕ**

- регистрация по банков път до 31. 03. 2012 – 250,00 лева
- регистрация на място – 350,00 лева

**Членски внос за БДЕ за 2012 г. – 50,00 лева за специалисти**

– 25,00 лева за специализанти и докторанти

**– членове на БДЕ над 70-годишна възраст са освободени от такса-правоучастие**

**Банков превод:**

за Българско дружество по ендокринология

БУЛБАНК – клон Централен, София -1000, пл. Света Неделя 7

**Банков код/BIC:** UNCR BGSF **IBAN:** BG06 UNCR 7630 1076 2549 99

**Превежда:** име и ЕГН на участника, ЕТ / ДКЦ... 15<sup>му</sup> Национален симпозиум по ендокринология 19–21 април 2012 година



## XV Национален симпозиум по ендокринология

### „Ендокринология без граници“

19-21 април 2012 година

Начало на Симпозиума – 15,30 часа на 21. 04. 2012 година

Край на Симпозиума – 19,30 часа на 21. 04. 2012 година

#### Регистрационно бюро:

Ще се приемат документи за регистрация на нови членове на Българско дружество по ендокринология от 19 до 21 юни 2012.

#### Акредитация по Постоянното медицинско обучение

Сертификатите ще бъдат в чантите на участниците в Симпозиума. Кредитите от БЛС са от Категория Б (за контакти – БЛС).

#### Сигурност

Наета е охрана от специализирана фирма пред залите за провеждане на Националния симпозиум и нощна охрана за Изложбата на фармацевтичната индустрия.

#### Хотел (ограничен брой легла, принципа на първия пристигнал):

- Двойна стая – 45,00 лева за легло на нощ

Леглото в двойна стая се заплаща изцяло от лицето направило този избор. Разликата в цената до действителната стойност на нощувката (240,00 лв) ще се доплати от Дружеството по ендокринология.

БДЕ не заплаща консумацията от минибара в стаята на участника в Конгреса.

## Мисия и принципи на Националните конгреси и симпозиуми на Българско дружество по ендокринология

Годишните Национални Конгреси респ. Симпозиуми организирани от БДЕ се явяват мястото за най-голямата годишна среща на специалистите по ендокринология от България и така чрез тях се поддържат академичните традиции на общността.

Ръководството на БДЕ след внимателен подбор кани само изтъкнати европейски и световни учени за участие с пленарни лекции в събитията на Дружеството и така се осъществяват срещи с най-големите експерти по дадения проблем извън пределите на страната ни.

Като академично сдружение БДЕ съдейства за укрепване на добрите връзки с фармацевтичната индустрия и всички институции, които имат отношение към развитието на изследователската и учебна дейност в областта на ендокринологията.

Годишните срещи на БДЕ се организират така, че да се осигури академична независимост на изследователите и лекарите, които са най-добрите „адвокати“ на своите болни.

Основната цел на БДЕ е да се създадат възможности в България за развитие на изследванията в областта на ендокринологията, на условия за по-бързо разпространение на необходимите познания сред общността и на фактори за улесненото им приложение в практиката.

# БЪЛГАРСКО ДРУЖЕСТВО ПО ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

## XV Национален симпозиум по ендокринология

### СПОНСОРИ:

NovoNordisk  
MSD  
Novartis  
Eli Lilly  
Merck-Serono  
Servier  
Sanofi-Aventis  
Hoffmann La Roche  
TEBA  
Berlin-Chemie  
Amgen/GSK  
MEDIMAG-MS  
Aquachim  
Bayer  
Woerwag Pharma  
Gedeon Richter  
Boehringer  
Марвена-Рош  
Нео Балканика  
„Софарма АД/Унифарм АД“  
Stada  
PCP  
Liveda  
MLD Trading  
A&A Medical  
Ecopharm  
Actavis  
Abbott  
Genzyme  
Medtronic

# ПРОГРАМА

## XV Национален симпозиум по ендокринология „Ендокринология без граници“

четвъртък

Зала Москва 19 април 2012 година

15,30-15,35 Откриване на 15<sup>ти</sup> Национален симпозиум по ендокринология

**Проф. Анна-Мария Борисова**

*Председател на Българско Дружество по Ендокринология*

**Opening ceremony of 15<sup>th</sup> National Symposium of Endocrinology**

**Prof. Anna-Maria Borissova**

*President of Bulgarian Society of Endocrinology*

15,35-15,50

Самоконтролът на кръвната захар в стратегията на захарния диабет  
– важна стъпка по пътя към целта

**MEDIMAG – MS**

**Лектор:** Д-р Петя Каменова

*Клиника по диабетология, УСБАЛЕ „Акад. Ив. Пенчев“, София*

Self-monitoring of Blood Glucose in Diabetic Strategy – an Important Step  
on the Way to the Goal

*Petya Kamenova, MD*

*Department of Diabetology, University Hospital, Medical University, Sofia*

16,00-16,30

**Сателитен симпозиум**

Едно плюс едно е повече от две

**ТЕВА**

**Модератор:** Д-р Александър Шинков

16,40-17,10

**Сателитен симпозиум**

Диабет и тиреоидея

**Berlin-Chemie**

**Модератор:** Проф. Анна-Мария Борисова

17,20-17,50

**Сателитен симпозиум**

Клиничен ефект на Prolia върху кортикална и трабекуларна кост

**Лектор:** Д-р Александър Шинков

**Amgen и GSK**

**Модератор:** Д-р Пламен Попиванов

**18,00-19,30 Сателитен симпозиум**

Съвременни подходи в мениджмънта на захарен диабет тип II  
**Boehringer Ingelheim & Eli Lilly**  
*Модератор: Проф. д-р Анна-Мария Борисова*

**19,30-19,40 Официално откриване на 15<sup>та</sup> Национален симпозиум по ендокринология**

**Проф. Анна-Мария Борисова**  
*Председател на БДЕ*

**Opening ceremony of 15<sup>th</sup> National Symposium of Endocrinology**  
**Prof. Anna-Maria Borissova**  
*President of Bulgarian Society of Endocrinology*

**20,00 часа Вечеря „Добре дошли“**

**Българско дружество по ендокринология**  
*Санкт Петербург*

петък

**Зала Москва 20 април 2012 година**

**8,30-10,00 Сесия „Диабет и сърце“**

*Модератори:* Проф. Драгомир Коев, Доц. Цветалина Танкова,  
Доц. Кирил Христов, Доц. Иван Цинликов

**8,30-9,00**

Познаване на параметрите на гликемичния риск за сърдечно-съдова болест и контрол на атеросклеротичните рискови фактори при болни с диабет

**Д-р Борислав Георгиев**

*Национална кардиологична болница, София*

**Assessment of Glycaemic Control Parameters for Cardiovascular Disease and Control of Atherosclerosis Risk Factors in Diabetic Patients**

**Borislav Georgiev, MD**

*National Hospital of Cardiology*

**9,00-9,20**

Остатъчен риск и сърдечно-съдови усложнения при захарен диабет

**Доц. Мария Орбецова**

*Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, МУ, Пловдив*

**Residual Risk and Cardiovascular Complications in Diabetes Mellitus**

**Assoc. Prof. Maria Orbetzova**

*Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, Medical University, Plovdiv*



9,20-9,45

Прегуабет и сърдечно-съдов риск

**Доц. Цветалина Танкова**

*Клиника по диабетология, Клиничен център по ендокринология, МУ, София*

**Prediabetes and Cardiovascular Risk**

**Assoc. Prof. Tsvetalina Tankova**

*Department of Diabetology, Clinical Center of Endocrinology, Medical University, Sofia*

9,45-10,00

**Дискусия**

10,00-10,30

**Кафе-пауза**

**Българско дружество по ендокринология**

10,30-11,30

**Сесия: Тиреоидея и сърце**

**Модератори:** Доц. Русанка Ковачева, Доц. Владимир Христов,

Доц. Жулиета Геренова

10,30-11,00

Щитовидна жлеза и сърце

**Доц. Кирил Христозов**

*Клиника по ендокринология, МУ, Варна*

Thyroid Gland and the Heart

**Assoc. Prof. Kiril Hristozov**

*Clinic of Endocrinology, Medical University Varna*

11,00-11,30

Амиодарон индуцирана тиреоидна дисфункция

**Д-р Борислав Георгиев**

*Национална Кардиологична Болница, София*

11,30-12,00

Нови клинични препоръки за витамин Д

**Д-р Александър Шинков**

*Клиника по тиреоидни и метаболитни костни заболявания*

*Клиничен център по ендокринология, МУ, София*

New Clinical Guidelines for vitamin D

**Alexander Shinkov MD**

*Department of Thyroid and Bone Mineral Diseases*

*Clinical center of endocrinology, MU, Sofia*

**Модератор:** Проф. Анна-Мария Борисова

13,00-14,00

Пакет-обяг

Българско дружество по ендокринология

13,00-14,00

Устно представяне на постери в зала  
(5 минути за всеки представен постер)

Париж

**Модератори:** Доц. Иван Цинликов, Доц. Жулиета Геренова,  
Доц. Малина Петкова, Проф. Лидия Коева

14,00-14,50

СЕСИЯ: Диабетна невропатия

**Модератори:** Проф. Здравко Каменов, Проф. Лидия Коева,  
Доц. Цветалина Танкова, Доц. Мария Орбецова

14,00-14,20

Болезнена диабетна невропатия

**Проф. Здравко Каменов**

Клиника по ендокринология, Университетска болница „Александровска“

Painful Diabetic Neuropathy

**Prof. Zdravko Kamenov**

Clinic of endocrinology, University hospital „Alexandrovska“, Medical University, Sofia

14,20-14,40

Мозък и диабет

**Проф. Лъчезар Трайков**

Клиника по Неврология, УМБАЛ „Александровска“, София

Diabetes and the Brain

**Prof. Latchezar Traykov**

Department of Neurology, University Hospital „Alexandrovska“, Sofia

14,40-14,50

Дискусия

15,00-16,30

Сателитен симпозиум:

Терапевтични предизвикателства в кардио-метаболитната грижа

**Merck Serono**

**Модератор:** Проф. Филип Куманов

Захарен диабет и неалкохолна стеатозна болест

**Доц. Цветалина Танкова**

Клиника по Диабетология, Клиничен Център по Ендокринология,  
Медицински Университет, София

Diabetes and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

**Assoc. Prof. Tsvetalina Tankova**

Department of Diabetology, Clinical Center of Endocrinology, Medical University, Sofia



Дефицит на витамин D – да го дефинираме и лекуваме?

**Проф. Анна-Мария Борисова**

*Клиника по тиреоидни и метаболитни костни заболявания,  
Клиничен център по ендокринология и геронтология, МУ, София*

Vitamin D Deficiency – Definition and Treatment

**Prof. Anna-Maria Borissova**

*Department of Thyroid and Metabolic Bone Diseases, Clinical Center of Endocrinology and Gerontology,  
Medical University, Sofia*

16,30-16,50

Кафе-пауза

Българско дружество по ендокринология

16,50-18,00

**Сесия: Тиреоиден карцином – клинични и имунопатологични аспекти**

**Модератори:** Доц. Русанка Ковачева, Доц. Кирил Христов, Проф. Анна-Мария Борисова

16,50-17,20

Съвременни акценти в диагнозата, лечението и проследяването на диференцирания тиреоиден карцином (ДТК)

**Доц. Русанка Ковачева**

*Клиника по тиреоидни и метаболитни костни заболявания  
Клиничен център по ендокринология, МУ, София*

Contemporary Emphasis in the Diagnosis, Treatment and Follow up of Differentiated Thyroid Cancer (DTC)

**Assoc. Prof. Roussanka Kovatcheva**

*Department of Thyroid and Bone Metabolic Diseases  
Clinical Center of Endocrinology, Medical University, Sofia*

17,20-17,40

Фактори обуславящи прогнозата на диференцирания тиреоиден карцином

**Доц. Жулиета Геренова**

*Катедра Пропедевтика на Вътрешни болести, Медицински Факултет,  
Тракийски Университет, Стара Загора*

Factors Influencing the Prognosis of Differentiated Thyroid Carcinoma

**Assoc. Prof. Julieta Gerenova**

*Department of Propaedeutics of Internal Medicine/Endocrinology,  
Medical Faculty, Trakia University, Stara Zagora, Bulgaria*

17,40-18,00

TGF- $\beta$ , TGF- $\beta$ -рецептор II, Smad4, Smad7 и гендритни клетки при тиреоиден карцином

**Гълъбова М, Иванова К, Ананиев Ю, Йонал Е, Геренова Ж**

*Катедра по обща и клинична патология, Катедра по пропедевтика на вътрешните болести,  
Клиника по ендокринология, Медицински факултет, УМБАЛ, Стара Загора*

TGF- $\beta$ , TGF- $\beta$ -Receptor II, Smad4, Smad7 and Dendritic Cells in Thyroid Cancer  
**Gulubova M<sup>1</sup>, Ivanova K<sup>1</sup>, Ananiev J<sup>1</sup>, Onal E<sup>1</sup>, Gerenova J<sup>2</sup>**

*Department of General and Clinical Pathology<sup>1</sup>, Department of Propedeutics of Internal Diseases,  
Endocrinology Clinics<sup>2</sup>, Medical Faculty, University Hospital- Stara Zagora*

18,00-19,30

Сателитен симпозиум

„Оптимизиране на контрола на диабет тип 2 – терапевтични съображения“  
**MSD**

**Модератор:** Доц. Цветалина Танкова

20,00 часа

Вечеря „Среща с приятели“

**Българско дружество по ендокринология**  
Новотел-Пловдив

събота

**Зала Москва 21 април 2012 година**

08,30-10,30

Сесия: Бъбрек и ендокринни заболявания

**Модератори:** Проф. Анна-Мария Борисова, Доц. Цветалина Танкова,  
Доц. Русанка Ковачева, Доц. Кирил Христов

8,30-9,00

Диабетна нефропатия

**Доц. Владимир Христов**

*Медицински център „Про-вита“*

Diabetic Nephropathy

**Assoc. Prof. Vladimir Hristov**

*Medical Center „Pro-vita“*

9,00-9,30

Съдови калцификати

**Доц. Стефан Кривошиев**

*Клиника по хемодиализа, Университетска болница „Царица Йоанна – ИСУЛ“, София*

Vascular Calcifications

**Assoc. Prof. Stefan Krivoshiev**

*Dialysis Clinic, University Hospital „Tsaritsa Joanna – ISUL“, Sofia*

9,30-10,00

Костен метаболизъм и съдова осификация  
или Меки кости – твърди артерии: коя е връзката?

**Проф. Анна-Мария Борисова**

*Клиника по тиреоидни и метаболитни костни заболявания*

*Клиничен център по ендокринология, Медицински университет, София*

Bone metabolism and vessel ossification or Soft bone – Hard Arteries: A Link?

**Prof. Anna-Maria Borisova**

*Department of Thyroid and Bone Metabolic Diseases*

*Clinical Center of Endocrinology and Gerontology, Medical University, Sofia*



**10,00-10,20**

Нови възможности за лечение на Хиперпаратиреозизъм

**Доц. Русанка Ковачева**

*Клиника по тиреоидни и метаболитни костни заболявания  
Клиничен център по ендокринология, МУ, София*

New Therapeutic Options in the Treatment of Hyperparathyroidism

**Assoc. Prof. Roussanka Kovatcheva**

*Department of Thyroid and Bone Metabolic Diseases  
Clinical Center of Endocrinology, Medical University, Sofia*

**10,20-10,30**

**Дискусия**

**10,30-11,00**

**Кафе-пауза**

**Българско дружество по ендокринология**

**11,00-11,50**

**Сесия: Поликистоза на яйчника**

**Модератори:** Проф. Сабина Захариева, Проф. Лидия Коева,  
Доц. Владимир Христов

**11,00-11,20**

Още за лечението на поликистозната болест

**Проф. Тодор Чернев**

*СБАЛАГ, Майчин дом, София*

**11,20-11,40**

Метаболитни нарушения при синдром на поликистозните яйчници

**Доц. Мария Орбецова**

*Клиника по ендокринология и болести на обмяната, Медицински университет, Пловдив*

Metabolic Disturbances in Polycystic Ovary Syndrome

**Assoc. Prof. Maria Orbetzova**

*Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, Medical University, Plovdiv*

**11,40-11,50**

**Дискусия**

**Зала Пловдив**

**12,00-13,00**

**Сателитен симпозиум**

„Време е за коренна промяна“

**NOVO NORDISK**

**Лектори:** Доц. Живка Бонева и Д-р Пламен Попиванов

13,00-14,30 **Пакет-обяг** **Българско дружество по ендокринология**

13,00-14,00 **Устно представяне на постери в зала**

**Париж**

*(5 минути за всеки представен постер)*

**Модератори:** Доц. Иван Цинликов, Доц. Калина Коприварова,  
Проф. Драгомир Коев, Доц. Живка Бонева

## Зала Москва

14,00-15,00 **Сателитен симпозиум**

Лечението на диабет тип 2 и остеопороза – въпрос на доказателства  
**Servier**

**Модератор:** Проф. Анна-Мария Борисова

15,00-16,00 **Сесия: Усложнения при диабет**

**Модератор:** Доц. Малина Петкова, Проф. Драгомир Коев,  
Доц. Иван Цинликов, Доц. Мария Орбецова

15,00-15,25

Инфекции и диабет

**Доц. Малина Петкова**

*Клиника Вътрешни Болести, УМБАЛ „Св. Анна“, София*

Infections and Diabetes

**Assoc. Prof. Malina Petkova**

*Clinic of Internal Diseases, UMBAL „Sv. Anna“, Sofia*

15,25-15,50

Лечение на захарния диабет при пациенти в критично състояние

**Доц. Живка Бонева**

*Медицински Институт – МВР, София*

Management of Diabetes Mellitus in Critically ill Patients

**Assoc. Prof. Zhivka Boneva**

*Medical Institute – Ministry of Interior, Sofia*

15,50-16,00

**Дискусия**

16,00-16,30

**Кафе-пауза**

**Българско дружество по ендокринология**

**16,30-18,00 Сесия: Хипофиза и надбъбречни жлези**

**Модератори:** Проф. Сабина Захариева, Доц. Владимир Христов

**16,30-17,15 Синдром на Cushing**

Constantine A. Stratakis, MD, DMSci  
**NICHD, NIH**

**17,15-17,35**

Смъртността при синдрома на Кушинг – резултати от пациенти, преминали през един клиничен център

**Мария Янева, Д. Чаракчиев, А. Еленкова, Е. Начев, С. Захариева**

*Клиничен Център по Ендокринология, Медицински Университет, София*

Mortality in Cushing's Syndrome – Results from Patients from a Single Tertiary Clinical Center

**M. Yaneva, D. Tcharaktchiev, A. Elenkova, E. Natchev, S. Zacharieva**

*Clinical Center of Endocrinology, Medical University, Sofia*

**17,35-17,50**

Резултати от лечение с Пегвисомант на болните с акромегалия – собствен опит

**Емил Начев, Владимир Василев, Сабина Захариева**

*Клиничен Център по Ендокринология, Медицински Университет, София*

Results from Pegvisomant Therapy in Patients with Acromegaly-own Experience

**Emil Natshev, Vladimir Vassilev, Sabina Zaharieva**

*Clinical Center of Endocrinology and Gerontology, Medical University, Sofia*

**17,50-18,00 Дискусия**

**18,00-19,30 Самелитен симпозиум**

Новартис – традиции и иновации в Ендокринологията

**Novartis**

**Модератор:** Проф. Сабина Захариева

**19,30 – 19,40 Закриване на 15<sup>ти</sup> Национален симпозиум по ендокринология**

**Проф. Анна-Мария Борисова**

Председател на Българско дружество по ендокринология

**20,00 часа Вечеря „Довиждане“**

**Българско дружество по ендокринология**

*Новотел-Пловдив*

Постеры

Posters



Огюст Ренуар „Молочие с обръч“ 1885г



\* Постерите се монтират в зала Париж от 08,00 до 10,00 часа в деня на представянето им и се демонтират след 19,30 часа същия ден.

**П01. Редък случай на аутоимунен полиендокринен синдром включващ захарен диабет тип 1, склеродерма на BUSCHKE и Базедова болест**

Б. Лозанов, Н. Цанков, Л. Б. Лозанов, Д. Горчева, М. Кадурина\*

Клиника по вътрешни болести и Отделение по кожни болести на Токуда болница София,

\* Катедра по кожни болести към ВМА

**Rare Case of Autoimmune Polyglandular Syndrome Including Type 1 Diabetes, Scleroderma BUSCHKE and Graves' Disease**

Lozanov B. S, N. Tzankov, L.B. Lozanov, D. Gorcheva and M. Kadurina\*

Tokuda Hospital Sofia, Dept. Internal Medicine, Clinic of Dermatology \* Clinic of Dermatology, MMAcademy

**П02. Клинико-морфологични и функционални изследвания на щитовидната жлеза в популация от здрави бременни жени от град София**

Иванова Р. Б, Г. Кирилов, Р. Ковачева, В. Димитрова\*, А-М. Борисова

Клиника по Тиреоидни и метаболитни костни заболявания, Клиничен център по ендокринология,

Медицински университет, София \*Клиника по фетална патология – СБААГ, Майчин дом

**П03. ТБ по УЗ контрол в диагнозата на вторична, извънбелодробна форма на туберкулоза**

Н. Райков, Сн Вичева\*, Д. Караянчев\*\*, А. Райкова\*\*\*

МБАЛ „Варна“, Вътрешно отделение, гр Варна; \*МДОЗС „Марко Марков“

Отделение по клинична патология, гр. Варна; \*\*СБАЛПФЗ „Варна“, – ЕОО; \*\*\*МУ, Плевен

**The use of FNA Under Ultrasound Guidance in the Diagnose of Secondary, Extrapulmonal Tuberculosis (Case Report)**

N. Raikov, Sn.Vicheva\*, D. Karajanchev\*\*, A. Raikova\*\*\*

Varna Hospital, Department of Internal Diseases; \*Dispansary of Oncology „Marko Markov“;

Department of Clinical Pathology; \*\* Dispansary for Prevention of Tuberculosis; \*\*\*MU, Pleven

**П04. Морфологични особености на тиреоидния карцином на фона на тиреоидит на Хашимото**

<sup>1</sup>Сидерова М., <sup>1</sup>Христозов К., <sup>2</sup>Красналиеви И., <sup>3</sup>Ненков Р., <sup>3</sup>Радев Р., <sup>2</sup>Софтова Е.

<sup>1</sup>Клиника по Ендокринология, <sup>2</sup>Катедра по патоанатомия, <sup>3</sup>Клиника по гръдна хирургия,

Университетска болница „Св. Марина“, Варна

**Morphological Features of Thyroid Cancer Associated with Hashimoto's Thyroiditis**

<sup>1</sup>Siderova M., <sup>1</sup>Hristozov K., <sup>2</sup>Krasnaliev I., <sup>3</sup>Nenkov R., <sup>3</sup>Radev R., <sup>2</sup>Softova E.

<sup>1</sup>Clinic of Endocrinology, <sup>2</sup>Department of Pathology, <sup>3</sup>Clinic of thoracic surgery, University hospital „St. Marina“, Varna

**П05. HbA<sub>1c</sub> за диагноза на Т2ЗД и връзката му с гликемията при приемане при пациенти с проведена перкутанна коронарна интервенция поради остър коронарен синдром**

М. Бояджиева<sup>1</sup>, К. Христозов<sup>1</sup>, С. Георгиев<sup>2</sup>, Н. Ушева<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Клиника по Ендокринология, <sup>2</sup>Клиника по Интервенционална кардиология, <sup>3</sup>Катедра по социална

медицина и статистика, МБАЛ „Св. Марина“, Варна

**HbA<sub>1c</sub> for Diagnosis of T2DM and Relationship with Glycemia on Admission in Patients with Performed Percutaneous Coronary Intervention for Acute Coronary Syndrome**

<sup>1</sup>M. Boyadzhieva, <sup>1</sup>K. Hristozov, <sup>2</sup>S. Georgiev, <sup>3</sup>N. Usheva

<sup>1</sup>Clinic of Endocrinology, <sup>2</sup>Clinic of Interventional Cardiology, <sup>3</sup>Department of Social medicine and

statistics, MHAT „Sv. Marina“, Varna

**П06.** Костно-минерална плътност при пре- и постменопаузални жени с Базедова болест и ТАО

<sup>1</sup>Сидерова М., <sup>1</sup>Христозов К., <sup>1</sup>Петрова М., <sup>2</sup>Бочева Я.

<sup>1</sup>Клиника по Ендокринология, <sup>2</sup>Централна клинична лаборатория, УБ „Св. Марина“, Варна

**Bone Mineral Density in Pre- and Postmenopausal Women With Graves' Disease and Graves' Orbitopathy**

<sup>1</sup>Siderova M., <sup>1</sup>Hristozov K., <sup>1</sup>Petrova M., <sup>2</sup>Bocheva Y.

<sup>1</sup>Clinic of Endocrinology, <sup>2</sup>Clinical Laboratory, University hospital „St. Marina“, Varna

**П07.** Сърдечно-съдов риск при болни с неалкохолна стеатозна болест със и без захарен диабет тип 2

Р. Иванова<sup>1</sup>, А. Алексиев<sup>2</sup>, С. Денчев<sup>1</sup>, Л. Матева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Клиника по кардиология, УМБАЛ „Александровска“,

<sup>2</sup>Клиника по гастроентерология, МБАЛ „Св. Иван Рилски“, МУ, София

**Cardiovascular Risk in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease with and Without Diabetes Mellitus Type 2**

R. Ivanova<sup>1</sup>, A. Alexiev<sup>2</sup>, S. Denchev<sup>1</sup>, L. Mateva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Clinic of Cardiology, University Hospital „Alexandrovka“,

<sup>2</sup>Clinic of Gastroenterology, University Hospital „St. I. Rilski“, MU-Sofia

**П08.** Лечение със статини при пациенти с неалкохолна стеатозна болест и дислипидемия

Р. Иванова<sup>1</sup>, М. Господинова<sup>1</sup>, А. Алексиев<sup>2</sup>, С. Денчев<sup>1</sup>, Л. Матева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Клиника по кардиология, УМБАЛ „Александровска“,

<sup>2</sup>Клиника по гастроентерология, МБАЛ „Св. Иван Рилски“, МУ, София

**Statin Therapy in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Dyslipidemia**

R. Ivanova<sup>1</sup>, M. Gospodinova<sup>1</sup>, A. Alexiev<sup>2</sup>, S. Denchev<sup>1</sup>, L. Mateva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Clinic of Cardiology, University Hospital „Alexandrovka“,

<sup>2</sup>Clinic of Gastroenterology, University Hospital „St. I. Rilski“, MU, Sofia

**П09.** Корелационна зависимост на серумните нива на остеопротегерин и sRANKL с костната минерална плътност при пациенти със захарен диабет тип 1

Николай Ботушанов, Павел Павлов\*, Мария Орбецова

Клиника по Ендокринология и болести на обмяната;

\*Централна клинична лаборатория УМБАЛ „Св. Георги“ ЕАД – МУ, Пловдив

**Correlation Between Osteoprotegerin and RANKL with Bone Mineral Density in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus**

Nikolay Botushanov, Pavel Pavlov\*, Maria Orbetzova

Clinic of Endocrinology and Metabolic diseases; \*Central clinical laboratory, UMHAT „Sv. Georgi“ –

Medical University, Plovdiv

**П10.** Ефект от приложението на трансдермален тестостерон или алфа-липоева киселина върху еректилната дисфункция и качеството на живот при пациенти със захарен диабет тип 2

М. Митков, Ив. Александрова, М. Орбецова

Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, Медицински Университет, Пловдив

**Effect of Application of Transdermal Testosterone or Alpha-lipoic Acid on Erectile Dysfunction and Quality of Life in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus**

M. Mitkov, I. Alexandrova, M. Orbetzova

Clinic of Endocrinology and metabolic diseases, Medical University, Plovdiv



**П11. Адипоцитокени, невропептид Y и инсулинова резистентност при obese жени с гиноидно и андроидно преразпределение на мастната тъкан**

М. Орбецова<sup>1</sup>, Д. Колева<sup>1</sup>, М. Митков<sup>1</sup>, И. Атанасова<sup>2</sup>, Ю. Николова<sup>3</sup>, П. Атанасова<sup>4</sup>, Г. Генчев<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, Медицински Университет, Пловдив;

<sup>2</sup> Клиничен Център по Ендокринология, Медицински Университет, София;

<sup>3</sup> Катедра по Физиология, Медицински Университет, Пловдив; <sup>4</sup> Катедра по Анатомия, Хистология и Ембриология, Медицински Университет, Пловдив; <sup>5</sup> Катедра по Социална Медицина и Здравен Менеджмънт; Медицински Университет, София;

**Adipocytokines, Neuropeptide Y and Insulin Resistance in Overweight Women with Gynoid and Android Type of Adipose Tissue Distribution**

M. Orbetzova<sup>1</sup>, D. Koleva<sup>1</sup>, M. Mitkov<sup>1</sup>, I. Atanassova<sup>2</sup>, J. Nikolova<sup>3</sup>, P. Atanassova<sup>4</sup>, G. Genchev<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Clinic of Endocrinology and metabolic diseases, Medical University, Plovdiv; <sup>2</sup> Clinical Centre of Endocrinology, Medical University, Sofia; <sup>3</sup> Department of Physiology, Medical University, Plovdiv;

<sup>4</sup> Department of Anatomy, Histology and Embryology, Medical University, Plovdiv;

<sup>5</sup> Department of Social Medicine and Health Management, Medical University, Sofia

**П12. Тиреоидни нарушения при пациенти с хронична миелоидна левкемия, лекувани с тирозин-киназни инхибитори – предварителни резултати**

Б. Нончев<sup>1</sup>, В. Горанова-Маринова<sup>2</sup>, П. Павлов<sup>3</sup>, М. Орбецова<sup>1</sup>, Ст. Горанов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Клиника по Ендокринология и болести на обмяната;

<sup>2</sup> Клиника по Хематология; <sup>3</sup> Централна клинична лаборатория, МУ, Пловдив

**Thyroid Disorders in Patients with CML, Treated with Tyrosine Kinase Inhibitors – Preliminary Results**

B. Nonchev<sup>1</sup>, V. Goranova-Marinova<sup>2</sup>, P. Pavlov<sup>3</sup>, M. Orbetzova<sup>1</sup>, St. Goranov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Clinic of Endocrinology and metabolic diseases;

<sup>2</sup> Clinic of Haematology; <sup>3</sup> Central Clinical Laboratory, Medical University, Plovdiv

**П13. Ниво на витамин D при болни със Захарен гуабет и Предуабет (предварителни данни)**

Борисова А-М, Шинков А, Влахов Й, Даковска Л, Металова Т, <sup>1</sup>Свинаров Д, <sup>1</sup>Касабова И.

Клиника по тиреоидни и метаболитни костни заболявания, Клиничен център по ендокринология и геронтология, МУ, София; <sup>1</sup>Лаборатория по Клинична фармакология, Университетска болница „Александровска“ – МУ, София

**Level of Vitamin D in Patients with Diabetes Mellitus and Prediabetes (preliminary data)**

Borissova A-M, Shinkov A, Vlahov J, Dakovska L, Matalova T, <sup>1</sup>Svinarov D, <sup>1</sup>Kassabova I. Department of Thyroid and Metabolic Bone Diseases, Clinical Center of Endocrinology and Gerontology, Laboratory of Therapeutic Drug Management & Clinical Pharmacology, „Alexander Hospital“, MU, Sofia

**П14. Ниво на витамин D при болни с функционални тиреоидни нарушения хипотиреоидизъм и хипертиреоидизъм) (предварителни данни)**

Борисова А-М, Шинков А, Влахов Й, Даковска Л, Металова Т, <sup>1</sup>Свинаров Д, <sup>1</sup>Касабова И.

Клиника по тиреоидни и метаболитни костни заболявания, Клиничен център по ендокринология и геронтология, МУ, София; <sup>1</sup>Лаборатория по Клинична фармакология, Университетска болница „Александровска“, МУ, София

**Level of Vitamin D in Patients with Functional Thyroid Disorders – Hypothyroidism and Hyperthyroidism (preliminary data)**

Borissova A-M, Shinkov A, Vlahov J, Dakovska L, Matalova T, <sup>1</sup>Svinarov D, <sup>1</sup>Kassabova I. Department of Thyroid and Metabolic Bone Diseases, Clinical Center of Endocrinology and Gerontology, Laboratory of Therapeutic Drug Management & Clinical Pharmacology, Alexander Hospital, MU, Sofia



## **АЗБУЧНИК:**

- Stratakis С. –  
Александрова И. – 94, 95 *стр.*  
Алексиев А. – 90, 91, 92 *стр.*  
Ананиев Ю. – 66, 67 *стр.*  
Атанасова И. – 93 *стр.*  
Атанасова П. – 93 *стр.*  
Бонева Ж. – 22, 23 *стр.*  
Борисова А-М. – 47, 50, 56, 58, 81, 96, 98, 102 *стр.*  
Ботушанов Н. – 80, 81 *стр.*  
Бочева Я. – 84 *стр.*  
Бояджиева М. – 88 *стр.*  
Влахов Й. – 96, 98, 99, 102 *стр.*  
Василев В. – 79, 80 *стр.*  
Вичева С. – 85, 86 *стр.*  
Генчев Г. – 93 *стр.*  
Георгиев Б. – 30, 32, 39 *стр.*  
Георгиев С. – 88 *стр.*  
Геренова Ж. – 66, 67, 69, 72 *стр.*  
Горанов С. – 86, 87 *стр.*  
Горанова-Маринова В. – 86, 87 *стр.*  
Горчева Д. – 89, 90 *стр.*  
Господинова М. – 91, 92 *стр.*  
Гълъбова М. – 66, 67 *стр.*  
Денчев С. – 90, 91, 92 *стр.*  
Димитрова В. – 81 *стр.*  
Даковска Л. – 96, 98, 99, 102 *стр.*  
Еленкова А. – 79, 80 *стр.*  
Захариева С. – 78, 79, 80 *стр.*  
Иванова К. – 66, 67 *стр.*  
Иванова Б Р. – 81 *стр.*  
Иванова Р. – 90, 91, 92 *стр.*  
Йонал Е. – 66, 67 *стр.*  
Кадурина М. – 89, 90 *стр.*  
Каменов З. – 26, 27 *стр.*  
Касабова – 96, 98, 99, 102 *стр.*  
Каменова П. – 55 *стр.*  
Караянчев Д. – 85, 86 *стр.*  
Кирилов Г. – 81 *стр.*  
Ковачева Р. – 75, 76, 81 *стр.*  
Колева Д. – 93 *стр.*  
Красналиев И. – 82, 83 *стр.*  
Кривошиев С. – 53, 54 *стр.*  
Лозанов Б. – 89, 90 *стр.*  
Лозанов Л. – 89, 90 *стр.*  
Металова – 96, 98, 99, 102 *стр.*  
Матева Л. – 90, 91, 92 *стр.*  
Митков М. – 93, 94, 95 *стр.*  
Начев Е. – 78, 79, 80 *стр.*  
Ненков Р. – 82, 83 *стр.*  
Николова Ю. – 93 *стр.*  
Нончев Б. – 86, 87 *стр.*  
Орбецова М. – 33, 35, 62, 64, 80, 81, 86, 87, 93, 94, 95 *стр.*  
Павлов П. – 80, 81, 86, 87 *стр.*  
Петкова М. – 24, 25 *стр.*  
Петрова М. – 84 *стр.*  
Попиванов П. –  
Радев Р. – 82, 83 *стр.*  
Райков Н. – 85, 86 *стр.*  
Райкова А. – 85, 86 *стр.*  
Сигерова М. – 82, 83, 84 *стр.*  
Софтова Е. – 82, 83 *стр.*  
Свинаров Д. – 96, 98, 99, 102 *стр.*  
Танкова Ц. – 35, 38, 59, 61 *стр.*  
Темелкова Н. –  
Трайков Л. – 28, 29 *стр.*  
Ушева Н. – 88 *стр.*  
Христов В. – 52, 82 *стр.*  
Христозов К. – 44, 46, 82, 83, 84, 88 *стр.*  
Цанков Н. – 89, 90 *стр.*  
Чаракчиев Д. – 78, 79 *стр.*  
Чернев Т. – 64  
Шинков А. – 77, 78, 96, 98, 99, 102 *стр.*  
Янева М. – 78, 79 *стр.*



Резюмега

Abstracts



Егугард Вуйлард „Жена с раирана рокля“ 1895г



## Лечение на захарния диабет при пациенти в критично състояние

**Живка Бонева**

Медицински Институт – МВР, София

Оптималният контрол на захарния диабет при пациентите, хоспитализирани по повод интеркурентни остри и хронични заболявания стоеше малко встрани от обсега на интерес на клиницистите до края на миналия век. Фактът, че захарният диабет носи значително повишен риск за голяма палитра сърдечно съдови, онкологични, бъбречни и други заболявания и непрекъснато нарастващата му честота доведе до удвояване на хоспитализациите на диабетно болните през последните пет години в световен мащаб. По данни на Американската Диабетна Асоциация петдесет процента от директните разходи, предназначени за пациентите със захарен диабет са похарчени за болничното им лечение. Продължителността на болничния престой и разходите по време на хоспитализацията са два пъти по високи при хората с диабет в сравнение с недиабетиците. Това, обаче е само върха на айсберга, тъй като пациентите с известен диабет са само половината от хипергликемичните пациенти в критично състояние и в хирургичните клиници. Статистиките сочат, че честотата на хипергликемията е 32 до 40% в сръжавните болници, но достига 70-80 % при пациентите с остър коронарен синдром и в периоперативния период на клиниките по сърдечна хирургия. Освен с известен диабет, в това число са пациентите с недиагностициран диабет ( $1/3$  до  $1/2$  от тях) и стрес-индуцираната хипергликемия. Ето защо през януари 2012 година Международното Ендокринологично Дружество публикува „Практическо ръководство за лечение на хипергликемията при хоспитализирани пациенти в некритично състояние“ и препоръчва кръвната захар да бъде изследвана при хоспитализацията на всички пациенти.

Установено е, че пациентите с новорегистрирана хипергликемия имат по-висока честота на усложненията, по-висока болнична смъртност и по-често биват превеждани в интензивни отделения, в сравнение с пациентите с известен вече диабет. В случаите на новооткрита хипергликемия изследването на гликирания хемоглобин е много важно за диференциална диагноза между стрес-индуцирана хипергликемия и новодиагностициран, неизвестен преди това диабет. Това има значение както за лечението по време на хоспитализацията на пациент с новооткрит диабет, така и за планиране на подхода спрямо него при изписването.

Етиологията на хипергликемията при болните в критично състояние е многофакторна и е комбинация от наследствена предрасположеност, влияние на остро заболяване и прилаганите медикаменти. В патофизиологията участват повишението на контрарегулаторните хормони; активирането на инфламаторната каскада и оксидативния стрес с резултат повишение на периферната инсулинова резистентност, на чернодробната глюконеогенеза и гликогенолиза и понижено на инсулиновата продукция. И ако в миналото на стрес-индуцираната хипергликемия се гледаше като на адаптивен отговор при болните в критично състояние, то днес се знае, че 60% от тях развиват диабет в рамките на година.

Поредица обсервационни и няколко проспективни рандомизирани проучвания от края на миналия и началото на настоящия век показаха предимствата на интензивния гликемичен контрол при пациентите в критично състояние и в хирургичните отделения. Беше докладвана по-ниска честота на усложненията, по-добро зарастване на раните и по-ниска смъртност. Като резултат – Консенсусно становище на ADA/AACE (American Diabetes Association/American Association of Clinical Endocrinologist) през 2004 година препоръчва стриктния гликемичен контрол за тази популация пациенти.

Последвалите проучвания и метаанализи, обаче показаха, че придържането към прекалено стриктни цели за кръвната захар значително повишава честотата на хипогликемиите и не



води до сигнификантно подобрение на крайните клинични резултати. Тези факти бяха причина през 2009 година ADA/AACE да ревизират предходното консенсусно становище. Понастоящем препоръчаните цели за нивата на кръвната захар са между 7,8 и 10,0 mmol/L, а стойности >10 mmol/L или < 6,1 mmol/L не са желателни при повечето пациенти в критично състояние. Препоръчаният инсулинов режим при пациентите в критично състояние е венозната инсулинова инфузия, докато за не-критично болните се препоръчва подкожно приложение на инсулинов режим, съдържащ базален, прандиален и коригиращ компонент. Въпреки това, към всеки болен в критично или в не-критично състояние трябва да се подхожда индивидуално с необходимост от съобразяване на редица фактори:

- дали пациента е с тип 1 или с тип 2 захарен диабет
- какъв е бил досегашният му контрол на диабета
- каква е била досегашната му антидиабетна терапия
- каква е настоящата му гликемия
- дали пациентът ще се храни;
- ако – не, на сондово или парентерално хранене ще бъде
- какви са придружаващите му заболявания, които могат да влияят на гликемичния контрол
- каква е придружаващата терапия, която може да повлияе гликемичния контрол

Не подлежи на съмнение, че лечението на хипергликемията е критично важно по време на хоспитализация за оптималния изход на което и да е заболяване. На настоящия етап повечето международни диабетни организации смятат, че са необходими допълнителни изследвания и данни както за по-точно дефиниране на таргетите за гликемичен контрол при различните популации хоспитализирани диабетици, така и за това кой инсулинов режим е най-ефикасен и най-безопасен при тях.

## Management of Diabetes Mellitus in Critically ill Patients

**Zhivka Boneva**

*Medical Institute-Ministry of Interior, Sofia*

The optimal control of diabetes mellitus in patients hospitalized due to recurring acute or chronic diseases hasn't been of particular interest for clinicians up until the end of the last century. The fact that diabetes mellitus carries an increased risk for a plethora of cardiovascular, oncological, kidney and other diseases and it's continuously increasing prevalence, have led to a doubling of hospitalizations of diabetic patients in the past five years worldwide. According to the American Diabetes Association 50% of the direct expenses for patients with diabetes mellitus are spent during the hospitalization. The duration of the hospital stay and the expenses during hospitalization are twice as big in diabetics compared to nondiabetics. That, however, is only the tip of the iceberg because patients with already discovered diabetes are only a half of the hyperglycemic patients in need of intensive care and in surgical departments.

Data suggests that the prevalence of hyperglycemia is between 32% and 40% in state hospitals, but climbs up to 70-80% in patients with acute coronary syndrome and in the preoperative period of heart surgery clinics. Taking aside the patients with already diagnosed diabetes, that includes also patients with undiagnosed diabetes ( $1/3$  to a  $1/2$  of them) and stress-induced hyperglycemia. That is why in January 2012 the International Endocrine Society has published a „Practice guide for the treatment of hyperglycemia in hospitalized patients in noncritical condition“ in which it recommended that the blood sugar be determined upon admission of every patient.

It is determined that patients with newly registered hyperglycemia have a higher risk of complications, higher hospital mortality rate and are more commonly being transferred to Intensive Care Units, in comparison to patients with already diagnosed diabetes. In the case of newly discovered hyperglycemia, determining HbA<sub>1C</sub> is crucial for the differential diagnosis between stress-induced hyperglycemia and newly discovered diabetes mellitus. That is important for both the treatment during hospitalization of a patient with newly

diagnosed diabetes, and for the planning of a post-hospitalization strategy.

The etiology of hyperglycemia in critically ill patients is involved with multiple contributing factors such as genetic predisposition, acute illness and applied medications. From a pathophysiologic point of view, most important mechanisms are the increase of contraregulatory hormones, activation of the inflammation cascade and oxidative stress and as a result increase of peripheral insulin resistance, of hepatic gluconeogenesis and glycogenolysis and a decrease of insulin production. And if in the past it was thought that stress-induced hyperglycemia was an adaptive response of patients to their critical condition, today we know that 60% of them develop diabetes in the next year.

A succession of observational and a couple of prospective randomized trials from the end of the last century and the beginning of the current have shown the advantages of intensive glycemic control in critically ill patients and in surgical departments. These studies reported a lower incidence of complications, faster wound closure and lower mortality. As a result, the consensus report of ADA/AACE (American Diabetes Association/American Association of Clinical Endocrinologists) from 2004 recommended strict glycemic control in these patients.

However, later studies and metaanalyses showed that sticking to overly strict targets of blood sugar significantly increases the incidence of hypoglycemia and does not lead to a significant improvement of the endpoint results. These facts, among others, were the main reason for a revision of the previous consensus report by ADA/AACE in 2009. Currently, the recommended levels of blood glucose are between 7,8 and 10,0 mmol/l and values above 10,0 mmol/l and below 6,1 mmol/l are not recommended in most critically ill patients. Recommended insulin treatment for critically ill patients is IV insulin infusion, whilst for non-critical patients a SC administration of insulin, containing a basal, prandial and correctional component is preferred. Critical or noncritical, most important is to approach the patient individually, emphasizing on the following:

- Is the patient with type 1 or type 2 diabetes mellitus?
- What was his previous diabetic control?
- What is his outpatient antidiabetic therapy?
- What is his current glycemia?
- Will the patient be able to eat?
- If not – will there be parenteral nutrition or a enteral tube nutrition?
- What are his concomitant diseases which might influence the glycemic control
- What other drugs the patient is being administered might influence the glycemic control

Without a doubt, treatment of hyperglycemia is crucial during hospitalization for the optimal outcome of every disease. Currently, most international diabetic organizations believe that further studies are needed to pinpoint both the exact targets for glycemic control in the different populations of hospitalized patients but also which insulin regime is the safest and most efficacious.

## Инфекции и диабет

**Малина Петкова**

*Клиника Вътрешни Болести, УМБАЛ „Св. Анна“, София*

Резултатите от редица клинични проучвания, сравняващи болни с диабет с останалата популация, сочат, че около 46% от хората с диабет имат поне 1 хоспитализация или 1 амбулаторен преглед по повод инфекция, докато при останалите тази честота възлиза на 38%. Степента на риска за свързана с диабета инфекция е 2,17, а за смърт по същата причина – 1,92. Тези данни показват значителна заболяемост и смъртност от инфекции при пациентите със захарен диабет.

Метаболитните нарушения при диабет увеличават риска от инфекция, а тя от своя страна влошава състоянието на диабета. При захарен диабет защитните имунни механизми са нарушени. От една страна е нарушен клетъчно-медирианият имунитет с неблагоприятно



влияние на хипергликемията върху фагоцитарния капацитет на полиморфоядрените левкоцити. Налице са и други нарушения във функцията на левкоцитите, отнасящи се до миграционния им капацитет, интрацелуларното очистване и хемотаксиса в резултат вероятно на намалена мембранен флуидитет. Естественият имунитет също е потиснат и проинфламаторните цитокини (TNF, IL-6) са повишени.

Антиоксидантните системи, участващи в бактерицидната активност могат да бъдат компрометирани. Тези увреждания се задълбочават в условията на хипергликемия и ацидемия, но при нормализиране на нивата на гликемията и рН, търпят обратно развитие. В едно наше изследване също установихме, че антиоксидативната защита при пациенти с тип 2 захарен диабет е значително намален в сравнение с хора без диабет ( $0,95 \pm 0,43$  срещу  $1,32 \pm 0,14$  ммол/л,  $p = 0,025$ ).

Макроваскуларните усложнения и микросъдовата дисфункция, които са високо разпространени при захарен диабет, могат да доведат от своя страна до компрометиран отговор към инфекции и нарушен локален кръвоток. Различни травми на долните крайници, поради намалена сетивност в резултат на сензорна невропатия, водят до поява на малки лезии и последващ повишен риск от инфекция. Непълното изпразване на пикочния мехур поради автономна невропатия, често е причина за инфекция на пикочните пътища. Високата концентрация на глюкоза в урината улеснява растежа на някои микроорганизми и благоприятства инфекциозния процес.

#### **Инфекциите при захарен диабет се разделят на:**

1. Често срещани при диабет (орална и езофагеална кандидоза; пародонтоза; пневмония; туберкулоза; холецистит; цистит; пиелонефрит; инфекция на хирургични рани; интертриго; дермофитии).

2. Срещащи се изключително само при диабет (rhinocerebral mucormycosis; malignant (invasive) otitis externa; emphysematous infections- cystitis/pyelitis/pyelonephritis; synergistic necrotizing cellulitis; гангрена на Fournier).

Инфекциозните заболявания от последната група са специфични за пациенти с диабет, протичат изключително тежко и с висока смъртност.

Инфекциите при диабет имат лоша прогноза и това прави тяхната превенция особено важна. Добрият гликемичен контрол, който превантира микро- и макросъдовите усложнения, намалява и честотата на инфекциите при хора с диабет и кардиоваскуларни интервенции.

Профилактиката на диабетното стъпало намалява инфекциите, риска от ампутации, преждевременната смъртност и цената на грижите за тези пациенти.

Приложението на ваксини води до нормализиране на хуморалния отговор при пациенти с диабет. Ето защо имунизацията с пневмококови и антивирусни ваксини е показана при всички пациенти със захарен диабет.

Лечението на диабет-асоцираните инфекции е изключително специфично и на фона на честите и непредвидимите усложнения е необходима ранна диагноза и агресивен терапевтичен подход за редукция на инвалидизацията и смъртността сред диабетната популация.

## **Infections and Diabetes**

**Malina Petkova**

*Clinic of Internal Diseases, UMBAL „Sv. Anna“, Sofia*

Patients with diabetes are predisposed to infections. Nearly half (46%) of all people with diabetes had at least 1 hospitalization or outpatient visit for infections compared with 38% of controls without diabetes. The risk ratio for diabetic vs nondiabetic persons was 1,21. The risk ratio for infectious disease-related hospitalization was up to 2,17, and was 1,92 for death attributable to infection.

Immunologic research has demonstrated several defects in host immune defense mechanisms in diabetic subjects. Phagocytic capabilities of polymorphonuclear leukocytes (PMN) are adversely affected by hyper-

glycemia. Several PMN defects occur in diabetic subjects, including impaired migration, phagocytosis, intracellular killing, and chemotaxis<sup>5</sup>, which may be due to decreased PMN membrane fluidity. Generalized immunologic defects such as these raise the suspicion that diabetic patients may be at an overall increased risk for infection.

Besides generalized impairments of immunity, other nonimmunologic, anatomically specific factors may contribute to an increased infection risk. Macrovascular disease and microvascular dysfunction may result in compromised local circulation leading to delayed response to infection and impaired wound healing. Unawareness of lower extremity trauma due to sensory neuropathy may result in inadequate attention to minor wounds and subsequent increased infection risk<sup>9</sup>. Incomplete bladder emptying due to autonomic neuropathy permits urinary colonization by microorganisms. High glucose concentration in the urine promotes the growth of some microorganisms.

Although these immunologic and anatomical factors would seem to put diabetic subjects at higher risk for infection, only a few infectious diseases have been shown to occur more frequently in diabetic subjects on the basis of studies that used a nondiabetic control group:

**Common in diabetics**

- Pneumonias and tuberculosis
- Pyelonephritis, cystitis, perinephric abscess
- Soft tissue infections including diabetic foot & osteomyelitis
- Necrotizing fasciitis
- Mucocutaneous candidiasis

**Exclusively in diabetics**

- Invasive (malignant) otitis externa
- Rhinocerebral mucormycosis
- Emphysematous infections (pyelonephritis & cholecystitis)

Because many patients with diabetes who develop infections have poor outcomes, strategies to prevent infection are of great importance. Glycemic control, widely appreciated for preventing microvascular and macrovascular sequelae of diabetes, has been demonstrated in a retrospective study<sup>60</sup> and in a prospective cohort study<sup>61</sup> to decrease the incidence of infection in patients with diabetes after cardiac surgery.

Vaccinations elicit normal humoral responses in patients with diabetes, and pneumococcal and influenza vaccines should be administered in all of these patients

## Болезнена диабетна невропатия

**Здравко Каменов**

*Клиника по ендокринология, Университетска болница „Александровска“*

Болката е най-неприятния от всички симптоми на диабетната невропатия (ДН), който налага спешна консултация и лечение. По дефиниция тази болка възниква като директно последствие от нарушенията в соматосензорната система при хора с диабет. Предлагат се различни патогенетични теории фокусирани върху периферните и централните аспекти на възникване на невропатната болка, но точният механизъм все още очаква своето обяснение. Диагнозата на болезнената ДН е клинична, като се основава на описанията на болката, които варират в много широк диапазон при различните пациенти. Използват се разнообразни въпросници и визуални аналогови скали за оценка на характера и интензитета на болката. Диагноза-та както на подлежащата ДН, така и на долорозните ѝ форми, се поставя след изключване на други заболявания, които могат да предизвикат подобни симптоми. Лечението на болезнената ДН продължава да бъде сериозно предизвикателство. Както при останалите диабетни усложнения, стриктният гликемичен контрол и промяната в стила на живот с елиминиране на допълнителни нокси са задължително условие. Терапевтичните възможности са почти изця-



ло ориентирани към купиране на симптомите и в значително по-малка степен към повлияване хода на патогенетичния процес. Те се базират на медикаментозен и немедикаментозен подход. Лекарственото лечение включва три основни групи медикаменти - трициклични антидепресанти (амитриптилин, имипрамин и др.); инхибитори на обратния захват на серотонина и норадреналина (дулоксетин, венлафаксин и др.) и антиконвулсанти (габапентин, прегабалин, карбамазепин, топирамаат и др.). При липса на ефект могат да бъдат добавени опиатни аналгетици (трамадол, оксикодон, морфин с удължено освобождаване и др.). В съображение влизат и локални средства като капсаициновият крем, а за лидокаиновите пластири и шпреят изосорбид динитрат все още се натрупват доказателства. Въпреки големия брой предложени нефармакологични средства за лечение на болезнена ДН (акупунктура, фототерапия, лазер терапия с нисък интензитет, транскутанна електростимулация, електромагнитна неврална стимулация, имплантиране на спинален електростимулатор и др.), данните от медицината на доказателствата за тяхната ефективност са по-ограничени. Едно средство от изключително ограничаване арсенал за патогенетично лечение на ДН е алфа-липоевата киселина. Представен е алгоритъм за лечение на болезнената невропатия. При избора на медикамент следва да бъдат съобразени съпровождащите здравни проблеми - глаукома, ортостатична хипотония, сърдечно-съдови и чернодробни заболявания, отоци, нестабилност и риск от падане, покачване на телното, както и цената на медикаментите.

**В заключение** – болезнената ДН продължава да бъде много трудна терапевтична област, която налага търсенето на нови средства и методи за контрол на болката.

## Painful Diabetic Neuropathy

**Zdravko Kamenov**

*Clinic of endocrinology, University hospital „Alexandrovskia“, Medical University, Sofia*

Pain is the most disturbing symptom of diabetic neuropathy (DN), requiring emergency consultation and treatment. By definition this pain appears as a direct consequence of somatosensory disturbances in people with diabetes. Although different pathogenetic theories have been proposed, focused on peripheral and central aspects of pain development, the exact mechanism still awaits its explanation. The diagnosis of painful DN is a clinical one, based on the descriptions of pain, which vary broadly among different patients. Diverse questionnaires and visual analog scales are used for evaluation of the modality and intensity of pain. The diagnosis of the underlying DN and its painful forms is made after exclusion of other conditions, potentially causing similar symptoms. The treatment of painful DN remains a challenge. Like for other diabetic complications, the strict glycaemic control and life style modification with elimination of additional noxious factors is obligatory. The therapeutic options are almost entirely targeted on symptomatic relief and much less on pathogenetic efforts for altering of the disease progression. Treatment is based on pharmacological and non-pharmacological approaches. Medical treatment includes three main groups of drugs – tricyclic anti-depressants (amitriptyline, imipramine, etc.); serotonin and noradrenalin reuptake inhibitors (duloxetine, venlafaxine, etc.) and anti-convulsants (gabapentin; pregabalin; carbamazepine, topiramate, etc.). In case of ineffectiveness, opiates could be added (tramadol, oxycodone, morphine sulphate sustained release, etc.). Local agents like capsaicin cream also come into consideration, and lidocaine containing plasters and isosorbide dinitrate spray is needed more evidence. Despite the large number of suggested non-pharmacological options for treatment of painful DN (acupuncture, near-infrared phototherapy, low-intensity laser therapy, transcutaneous electrical stimulation, frequency-modulated electro-magnetic neural stimulation, etc.) the data from the evidence based medicine about-

their effectiveness are still limited. Alpha lipoic acid represents one of the very few pathogenetic treatment options in DN. Further, an algorithm for treatment of painful DN is presented. The accompanying conditions and co-morbidities must be taken into consideration when choosing the drug – glaucoma, orthostatic hypotension, cardio-vascular and liver diseases, edema, instability and risk for falling, weight gain, cost.

**In conclusion**, painful diabetic neuropathy remains a very difficult to treat area, which needs further investigations for drugs and methods for pain control.

## Мозък и диабет

**Проф. Лъчезар Трайков**

*Клиника по Неврология, УМБАЛ „Александровска“, София*

Диабет тип 2 (ДТ2) е едно от най-честите метаболитни заболявания и заболяемостта му нараства с възрастта. Данните от сравнителните проучвания между лица с и без диабет сочат, че тези с диабет имат структурни мозъчни промени, които се дължат както на дегенеративни, така и съдови увреди. По-точно, проучванията със структурно мозъчно изобразяване при възрастни с диабет показват, че най-честите лезии са лакунарни инфаркти и мозъчна атрофия. Освен това, има ясни индикации, че диабетът е рисков фактор за широки зони с непълно инфарциране, дължащи се на хронична, дифузна и не толкова тежка исхемия.

Когнитивните нарушения са важно усложнение от ДТ2 директно свързано с мозъчните лезии. Някои нови проучвания сочат, че възрастни пациенти с диабет имат повишен риск от поява на умерени по степен когнитивни нарушения. Един нов систематичен анализ на проспективните проучвания подкрепя тези заключения и показва, че лицата с диабет имат 1,5 пъти по-голям риск от когнитивен спад и 1,6 пъти по-голям риск от бъдеща деменция.

От когнитивна гледна точка, най-засегнати са скоростта на информационната обработка, езекутивните функции и паметта. Терминът езекутивни функции се отнася до когнитивните процеси необходими за успешното планиране, вземане на решение, преценка и контрол на целенасоченото поведение. В среда с променящи се условия езекутивните функции насочват дейностите, които изискват нови отговори. Освен когнитивните симптоми, се наблюдават поведенчески, емоционални и мотивационни нарушения, като апатия, безразличие, раздразнителност и дезинхибиция.

Традиционно езекутивната дисфункция се свързва предимно с увреда на префронталния кортекс. Все пак по-нови данни показват, че мозъчни увреди отдалечени от челния дял, лезии в подкоровите структури или прекъсване на връзките между челни и други зони, може също да предизвика нарушение на езекутивните функции. Дисекзекутивният синдром наблюдаван при пациенти с диабет вероятно се дължи на исхемично прекъсване на паралелните кръгове между префронталния кортекс и базалните ганглии, съответстващи на таламокортикалните връзки. Вероятните рискови фактори за когнитивни нарушения и подкорови увреди установени с невроизобразяването включва и други фактори свързани, но не специфични за диабета, като хипертонията и хиперлипидемията.

Предложените патогенетични механизми за когнитивните нарушения при диабет включва хронична хипогликемия, съдови нарушения, както и увреди в резултат на директния ефект на инсулина върху мозъка. Все още не е ясно дали тези фактори поотделно или в комбинация предизвикват когнитивната дисфункция, но по-нови данни сочат, че при диабет, има значим ефект на мозъчносъдовата болест в резултат предимно на диабетна микроангиопатия.



От терапевтична гледна точка хроничната хипоперфузия при диабетна микроангиопатия е достатъчен аргумент за провеждане на медикаментозна невропротекция. Съвременни проучвания показват, че комбинираното приложение на вазопротектори и невропротектори разкрива оптимистични перспективи за медикаментозно лечение и профилактика на когнитивните нарушения.

## Diabetes and the Brain

**Prof. Latchezar Traykov**

*Department of Neurology, University Hospital „Alexandrovska“, Sofia, Bulgaria*

Type 2 diabetes (T2D) is one of the most common metabolic disorders, and its prevalence increases with age. Compared to non-diabetic individuals, the data suggest that those with diabetes have brain structural changes that reflect neuronal degeneration as well as vascular damage. More exactly, structural brain imaging studies in older adults with diabetes show that cerebral atrophy and lacunar infarcts are more common, relative to people without diabetes. In addition, there are clear indications that diabetes is a risk factor for widespread incomplete infarction, which are associated with more chronic, diffuse, and less severe ischaemia.

Cognitive dysfunction is an important complication of T2D directly associated to brain lesions. Recent studies indicated that older patients with diabetes have an increased risk of having milder degrees of cognitive impairment. A recent systematic analysis of prospective studies supports the conclusion that, compared to people without diabetes, people with diabetes have: a 1,5-fold greater risk of cognitive decline; and a 1,6-fold greater risk of future dementia.

From cognitive point of view, the domains of information processing speed, executive functioning and memory are most often affected. The term executive functions refers to cognitive processes necessary to the successful planning, decision making, judgment and monitoring goal-directed behaviour. In an environment with changing conditions, the executive functions apparently directs activities that demand novel responses. Besides cognitive symptoms, behavioural, emotional, and motivational disturbances may be observed, such as apathy, indifference, impulsivity, irritability, and disinhibition.

Traditionally, executive dysfunction was exclusively related to damage to the (pre)frontal cortex. More recently however, it has been shown that brain damage distant from the frontal lobes, damage to subcortical structures or interruption of connections between frontal and non-frontal areas, may also impair executive functions. The dysexecutive syndrome observed in patients with diabetes probably results from ischaemic interruption of parallel circuits from the prefrontal cortex to the basal ganglia and corresponding thalamocortical connections. Possible risk factors for impaired cognition and subcortical brain imaging abnormalities in diabetes include many factors that are linked to diabetes but are not specific to diabetes, like hypertension and hyperlipidemia.

Proposed pathogenetic mechanisms of cognitive dysfunction in diabetes include chronic hypoglycemia, vascular disease and possible direct effects of insulin on the brain. It is unclear whether these factors individually, or in combination, mediate the pathogenesis of the cognitive dysfunction, but recent data show that in diabetes, there is a significant cumulative burden of cerebrovascular disease resulting predominantly from diabetic microangiopathy.

From therapeutic point of view, the chronic hypoperfusion in diabetic microangiopathy is justifying the conduction of medicament neuroprotection. Recent data show, that the combined application of vasoprotectors and neuroprotectors uncover some optimistic perspectives for medicament treatment and prophylactic of the cognitive disorders.

## Познаване на параметрите на гликемичния риск за сърдечно-съдова болест и контрол на атеросклеротичните рискови фактори при болни с диабет

**Борислав Георгиев**

Национална кардиологична болница

Повишените стойности на артериалното налягане и на холестерола са най-важните рискови фактори за коронарната болест на сърцето. Тютюнопушенето, затлъстяването и намалената физическа активност са важни фактори, които допринасят за развитието ѝ. Диабетът е еквивалент на коронарна болест, но много анализи го възприемат като болест, а не като рисков фактор.

През последните две десетилетия Европейското гружество по кардиология изготвяше препоръки, които бяха приемани от националните гружества с цел уеднаквяване на подходите в цяла Европа. Чрез препоръките за поведение в клиничната практика се опитва да се преодолее пропастта между научните доказателства и тяхното практическо приложение.

**Целта** на настоящата публикация е да представи оценка и анализ на познанията на лекарите за диабета като коронарен рисков фактор/еквивалент на коронарна болест на сърцето според европейските препоръки в кардиологията, анализ на избора на подходи в профилактиката и анализ на резултатите от прилаганата профилактика в реалния живот.

### **Материал и методи**

За целите на научната разработка са проведени на територията на България две описателни, срезови, епидемиологични, поетапни проучвания:

- **BULPRAKT-HEART-study** (*BULgarianPRospectiveAnalysis of thephysicians'KnowledgeandTherapy-choicein HEART Disease Treatment And Prophylaxis*) – проучване в сегем етапа.
- **EUROASPIRE** (*European Actionon Secondary and Primary Prevention byIntervention to Reduce Events*) III – проучване в два етапа.

В **BULPRAKT-HEART-study** се изследва познанието на българските лекари на препоръките за първична и вторична профилактика на сърдечно-съдовите заболявания и предпочитанията за медикаментозен и немедикаментозен контрол на рисковите фактори.

В проучването **EUROASPIRE III** се изследва поведението на лекарите в България към конкретния пациент за контрол на рисковите фактори при болни с висок коронарен риск и при болни с доказана коронарна болест.

### **Резултати**

От проведените от нас две проучвания получаваме някои епидемиологични данни за честотата на диабета сред населението и сред рисковите за коронарна болест на сърцето групи. В анализите на **BULPRAKT-HEART-study** от 2004г. установяваме, че честотата на захарния диабет сред възрастното население в практиките на участвалите в проучването лекари е 4,7%. През 2005 г. честотата на известния диабет сред населението в практиките на анкетиранияте ОПЛ е 6,36%. В проучването **EUROASPIRE III** установяваме, че сред болните с коронарна болест на сърцето диабет се установява при 44,6% от болните. Във високорисковата група болни диабет се установява при 45,7%.

Точните стойности на кръвната захар за определяне на наличието на диабет се познават от 38% от ОПЛ и от 42–46% от специалистите. Над 60% от лекарите познават прицелните стойности на гликирания хемоглобин <6,5%.

Малко над 60% от лекарите знаят точните критерии за добър терапевтичен контрол на диабета. Болшинството лекари се стремят към поддържане на общия холестерол <4,5 mmol/L, около 75% от всички лекари знаят прицелните стойности на LDL-холестерола и около 80% – прицелните стойности на триглицеридите. Значително се подобрява познанието на лекарите по отношение на точните прицелни стойности на артериалното налягане при



болни с диабет. Значимо намалява броят на всички лекарите, които смятат по-високи стойности за прицелни.

Измерената кръвна захар в групата на болните с *доказана коронарна болест* на сърцето е 6,47 mmol/L. HbA<sub>1c</sub> в групата на самоопределящите се като диабетици е 6,70%. Контролът на диабета с кръвна захар на гладно <6,1 mmol/L при болните с диабет в групата пациенти, които се самоопределят като диабетици, е в 21,3%. Кръвна захар на гладно <7 mmol/L в същата група се установява при 34,4%. Ниво на HbA<sub>1c</sub> <6,5% в българската диабетна популация се установява при 47,7% от самоопределящите се като диабетици.

У нас честотата на нормогликемията (кръвна захар на гладно <6,1 mmol/L) в групата болни с *висок коронарен риск* без пациентите с известен диабет е сходна със средната за EUROASPIRE III, по-малко са болните с нарушена гликемия на гладно, но честотата на диагностицирания диабет е най-висока в България (33,6%), а 12% от високорисковите пациенти имат недиагностициран диабет. В групата с *висок коронарен риск* средната стойност на кръвната захар при болните от диабет е 6,43 mmol/L. Гликемичен контрол с кръвна захар на гладно <6,1 mmol/L сред диабетици се постига при 14,3%. Средният HbA<sub>1c</sub> сред самоопределящите се като диабетици в България е 6,55%. HbA<sub>1c</sub> <6,5% се установява при 42,9% от самоопределящите се като болни от диабет.

Една от вероятните причини за лошите резултати у нас е и лошата осведоменост на пациентите за постигнатите стойности на кръвната захар и HbA<sub>1c</sub> и за прицелните стойности на кръвната захар и HbA<sub>1c</sub> под терапия.

Пациентите в България са най-слабо осведомени за стойностите на HbA<sub>1c</sub> и за прицелните нива на HbA<sub>1c</sub> под терапия.

В групата на болните с коронарна болест на сърцето и известен диабет 42,0% са на диета, 43,3% приемат перорална медикация и 33,3% са на инсулин. 23,4% от болните не получават лекарства. Диетолечение в България се прилага най-малко. В групата на болните с висок коронарен риск и наличен диабет установяваме перорална терапия при 71,4%, инсулинолечение при 17,6% и диетолечение при 24,4%. 11% от българските пациенти са без медикаментозна терапия. В сравнение с другите анализирани гържави диетата се прилага най-малко в България.

### **Изводи**

1. Съществува пропаст между клиничните препоръки и тяхното приложение в клиничната практика.

2. Наг  $\frac{1}{2}$  от лекарите не знаят точната дефиниция на захарния диабет според стойностите на кръвната захар, наг  $\frac{1}{4}$  не знаят прицелните стойности на HbA<sub>1c</sub>,  $\frac{1}{3}$  не знаят дефиницията за добър контрол на диабета.

3. Повече от  $\frac{2}{5}$  от българските лекари не знаят точните прицелни стойности на артериалното налягане при хипертония и диабет.

4. Между половината от ОПЛ и  $\frac{2}{3}$  от специалистите знаят прицелните стойности на общия холестерол, наг  $\frac{3}{4}$  – на LDL-холестерола и триглицеридите.

5. Лошото познаване на прицелните стойности се отразява върху лошия контрол на рисковите параметри.

6. Висока е честотата на захарния диабет при болните с коронарна болест на сърцето (сходна с честотата на другите гържави) с лош (но значително по-добър от другите гържави) контрол на кръвната захар и с лош (но съизмерим с другите гържави) контрол под прицелни стойности на HbA<sub>1c</sub>.

7. Сходни са подходите за контрола на гликемията между България и другите европейски гържави със значително занижено диетолечение и перорална терапия и липса на разлика в инсулиновата терапия. Във високорисковата група е занижено диетолечението, малко по-висок е делът на прилагана перорална терапия и е сходно приложението на инсулин.

8. Разнообразните прицелни стойности според различните международни препоръки и липсата на унифициране на тези прицелни параметри създава условие за недоброто познание на точните прицелни стойности според валидните у нас препоръки.

## Assessment of Glycaemic Control Parameters for Cardiovascular Disease and Control of Atherosclerosis Risk Factors in Diabetic Patients

**Borislav Georgiev, MD**

National Hospital of Cardiology

Elevated blood pressure and cholesterol are the most important risk factors for coronary heart disease. Smoking, obesity and reduced physical activity are important factors that contribute to the evolution of the disease. Diabetes is equivalent of coronary artery disease, but many analyzes it as a disease rather than a risk factor.

Over the past two decades the European Society of Cardiology was published recommendations which were endorsed by national societies in order to align the approaches in Europe. Through the recommendations for clinical practice behaviour in trying to bridge the gap between scientific evidence and their practical application.

The purpose of this publication is to provide an assessment and analysis of physicians' knowledge about diabetes as a coronary risk factor/equivalent of coronary heart disease, according to European recommendations in cardiology, analysis of the choice of approaches to prevention and analysis of results of applied prevention in real life.

### **Materials and methods**

For the purposes of scientific work have been conducted in Bulgaria two descriptive, cross-sectional, epidemiological, staged trials: **BULPRAKT-HEART**-study (*BULgarianPRospective Analysis of the physicians' Knowledge and Therapy choice in HEART Disease Treatment And Prophylaxis*) and **EUROASPIRE** (*European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events*) III. In **BULPRAKT-HEART**-study we examined the knowledge of Bulgarian physicians about the recommendations for primary and secondary prevention of cardiovascular diseases and about the preferences for the control of risk factors. EUROASPIRE III study analyzes the behaviour of doctors in Bulgaria to the individual patient to control risk factors in patients with high coronary risk and in patients with proven coronary artery disease.

### **Results**

The outcome of our two studies get some epidemiological data on the incidence of diabetes among the population and risk of coronary heart disease groups. In BULPRAKT-HEART-study of 2004 we find incidence of diabetes among adults in the practices of physicians surveyed 4,7%. In 2005 the frequency of known diabetes in the population of GP practices surveyed was 6,36%. In EUROASPIRE III survey diabetes was found in 44,6% of patients with coronary heart disease. In high-risk group of patients diabetes was found in 45,7%.

The accurate blood glucose value to determine the presence of diabetes is known by 38% of GPs and specialists from 42-46%. Over 60% of physicians knew the target values of glycatedhaemoglobin <6,5%.

Just over 60% of the doctors know the exact criteria for a good therapeutic control of diabetes. Most doctors aim to maintain a total cholesterol <4,5 mmol/L, about 75% of all physicians know the target values of LDL-cholesterol and 80% - the target levels of triglycerides. It is improved significantly the knowledge of physicians of the precise target blood pressure values in patients with diabetes. It is reduced significantly the number of all physicians who consider higher values for the target.

Mean blood glucose level in the group of patients with proven coronary heart disease was 6,47 mmol/L. HbA<sub>1c</sub> in the group of self-defined as diabetics was 6,70%. Control of diabetes with fasting glucose <6,1 mmol/L in patients with diabetes in patients who identified themselves as diabetics is 21,3%. Fasting glucose <7 mmol/L in the same group was found in 34,4%. Level of HbA<sub>1c</sub> <6,5% of the Bulgarian diabetic population was found in 47,7% of self-defined as diabetics.

The rate of normoglycaemia (fasting glucose <6,1 mmol/L) in patients with high coronary risk without known diabetes is similar to the average value in EUROASPIRE III, there are fewer patients with impaired fasting glycaemia, but the rate of diagnosed diabetes was highest in Bulgaria (33,6%) and 12% of high-risk



patients have undiagnosed diabetes. In the group with high coronary risk the mean blood sugar in diabetics was 6,43 mmol/L. Glycaemic control with fasting glucose <6,1 mmol/L in diabetics is achieved in 14,3%. The average HbA<sub>1c</sub> level in diabetics in Bulgaria is 6,55%. HbA<sub>1c</sub> <6,5% was found in 42,9% of self-defined as diabetic.

One possible reason for the poor results in our country is the low awareness of the patients achieved blood glucose levels and HbA<sub>1c</sub> and target blood glucose and HbA<sub>1c</sub> in therapy. Patients in Bulgaria are the least informed of the values of HbA<sub>1c</sub> and target levels of HbA<sub>1c</sub> in therapy.

42,0% of the patients with coronary heart disease and diabetes are on a diet, 43,3% take oral medication and 33,3% were on insulin. 23,4% of patients are not receiving medication. The diet treatment in Bulgaria is low. 71,4% of patients with high coronary risk and proven diabetes take oral therapy, 17,6% were on insulin therapy and 24,4% are on diet therapy. 11% of Bulgarian patients don't receive any medication. Compared with other analyzed countries diet was at least administered in Bulgaria.

### **Conclusions**

There is a gap between the clinical recommendations and their implementation in the clinical practice. More than half of doctors do not know the exact definition of diabetes, over one quarter do not know the target values for HbA<sub>1c</sub>, one third do not know the definition of good diabetes control. More than two fifths of the Bulgarian doctors do not know the exact target values of blood pressure in hypertension and diabetes. Between half of GPs and two thirds of the cardiologists know the target values of total cholesterol, over three quarters – of LDL-cholesterol and triglycerides. Poor knowledge of the target values is transformed in poor control of risk parameters. There is high incidence of diabetes in patients with coronary heart disease (similar to the incidence of other countries), bad (but significantly better than other countries) control of blood glucose and bad (but comparable to other countries) control of target levels of HbA<sub>1c</sub>. The diet and oral therapy are significantly lower and there is no difference in insulin therapy in Bulgaria and the other European countries. The diet is low in the high-risk group, the oral medication is slightly higher and the use of insulin is similar between the countries. Various target values according to various international recommendations and the lack of uniformity of these target parameters create a condition of poor knowledge of the exact target values as valid in our recommendations.

## **Остатъчен риск и сърдечно-съдови усложнения при захарен диабет**

**М. Орбецова**

*Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, МУ, Пловдив*

Захарният диабет е свързан с повишен сърдечно-съдов риск. Въпреки съвременните терапевтични стандарти за прицелни стойности на плазменото ниво на глюкозата, гликирания хемоглобин, липидите и липопротеините, артериалното налягане, диабетиците остават с повишен риск от настъпване на съдов инцидент. Напоследък се засилва вниманието върху този остатъчен риск от съдови събития, който персистира при постигане на целите според настоящите стандарти за лечение, или при неуспех в постигане на целите. Остатъчният риск включва риска, свързан с контрола на хипергликемията, дислипидемията, високото артериално налягане, системното възпаление и нездравословния начин на живот.

По данни на проучването STENO-2 мултифакториалната интервенция е недостатъчна за превенция на развитието или прогресията на микросъдовата болест при повече от 50% от

пациентите с диабет тип 2. Атерогенната дислипидемия, особено повишеното ниво на триглицеридите и пониженото ниво на HDL-холестерола, съпроводено често с повишение на нивото на аполипопротеин В и не-HDL-холестерола, е ключов фактор, свързан с остатъчния съдов риск. Резултатите от проучването Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) показват, че отношението общ/HDL-холестерол също трябва да бъде взето в съображение. Въпреки че статините са крайъгълният камък в терапията на дислипидемията, както показват резултатите от обширни проспективни клинични проучвания, сърдечно-съдовият риск персистира в сигнификантна степен, независимо от ефективното лечение за понижаване на нивото на LDL-холестерола. Терапията със статини не постига елиминиране на сърдечно-съдовия риск, свързан с ниските нива на HDL-С и високите нива на ТГл, както и сигнификантно намаление на смъртността при пациентите с диабет. Данните от наскоро проведени мета-анализи, включващи 90 056 пациенти, от които 18 585 с диабет, показват, че инцидент настъпва при един на всеки седем пациенти за 5-годишен период с констелация от повишено отношение общ/HDL-холестерол ( $>5,0$ ), понижено ниво на HDL-холестерола ( $< 0,90$  mmol/L) и повишено ниво на триглицеридите ( $> 2,26$  mmol/L).

Дислипидемията е въввлечена и в патогенезата на диабетната микроангиопатия. Повишените нива на общия и LDL-холестерола и триглицеридите могат да бъдат причина за развитието на ретинална ексудация и диабетна макулопатия, а повишеното ниво на триглицеридите се свързва и с повишен риск за пролиферативна диабетна ретинопатия. В доклад на Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study (DCCT/EDIC) се посочва, че тежестта на ретинопатията е в позитивна корелация с триглицеридите и в негативна корелация с HDL-холестерола. Съществува позитивна връзка между концентрацията на частиците VLDL с малък и среден размер и точковата оценка за ранно лечение на диабетната ретинопатия (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study-ETDRS) и обратно пропорционална зависимост между нивото на HDL и точковата оценка ETDRS. Ретинопатията при мъжете е позитивно асоциирана и с концентрацията на apoB и LDL.

Повишените нива на триглицеридите и богатите на триглицериди частици VLDL са асоциирани с прогресията на албуминурията. В проучването United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) повишеното ниво на триглицеридите е в независима корелация с инцидентната албуминурия при пациенти с диабет тип 2 (1,13, 95% CI 1,07-1,19,  $p<0,0001$ ) и макроалбуминурия (1,19, 95% CI 1,11-1,27,  $p<0,0001$ ). Допълнителни данни показват, че по-високите нива на HDL-холестерола могат да имат протективен ефект по отношение на нефропатията. Абнормните липидни нива, особено повишеното ниво на триглицеридите, на общия и LDL-холестерола и пониженото ниво на HDL-холестерола, имат отношение към развитието на диабетна нефропатия.

Явно, атерогенната дислипидемия е недостатъчно добре диагностицирана и лекувана в клиничната практика. Промяната на начина на живот е важна първа стъпка в лечението като често е необходима и допълнителна медикаментозна терапия. Добавянето на ниацин, фибрат или омега-3-мастни киселини към статиновата терапия подобрява всички параметри на липидния профил. Проучвания с дефинирани крайни цели оценяват дали тези стратегии са свързани с по-голяма клинична полза в сравнение с монотерапията със статини.

Съществува ясна необходимост от осъвременяване на ефективните интервенции с потенциал за редукция на остатъчния риск за настъпване на сърдечно-съдов инцидент или микросъдови усложнения при пациентите със захарен диабет на оптимална терапия според съвременните стандарти. Инициативата за редукция на остатъчния риск (R3i) препоръчва мултифакторен подход, включващ комбинирана терапия, насочена към таргетни нива на липидите, интензивен контрол на артериалното налягане и на гликемията, както и промяна в начина на живот за намаляване на остатъчния риск.



## Residual Risk and Cardiovascular Complications in Diabetes Mellitus

**M. Orbetzova**

*Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, Medical University, Plovdiv*

Despite current standards of care aimed at achieving targets for low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, blood pressure and glycaemia, diabetic patients remain at high residual risk of vascular events. Atherogenic dyslipidaemia, specifically elevated triglycerides and low levels of high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, often with elevated apolipoprotein B and non-HDL cholesterol, is common in patients with diabetes, and is associated with macrovascular and microvascular residual risk. The Residual Risk Reduction Initiative (R3I) was established to address this important issue. Atherogenic dyslipidaemia contributes to residual macrovascular risk and microvascular complications despite current standards of care for dyslipidaemia and diabetes. Lifestyle modification is an important first therapeutic step. Additionally, pharmacotherapy is often required. Adding niacin, a fibrate or omega-3 fatty acids to statin therapy improves achievement of all lipid risk factors. Outcomes studies are evaluating whether these strategies translate to greater clinical benefit than statin therapy alone.

**In conclusion**, the R3I highlights the need to address with lifestyle and/or pharmacotherapy the high level of residual vascular risk among patients with diabetes who are treated in accordance with current standards of care.

## Предиабет и сърдечно-съдов риск

**Ц. Танкова**

*Клиника по диабетология, Клиничен център по ендокринология, МУ, София*

Предиабет е сборно понятие, обединяващо две междинни състояния на отклонения във въглехидратния толеранс – нарушена гликемия на гладно (НГГ) и нарушен глюкозен толеранс (НГТ), заемащи спектъра между физиологичните стойности на кръвната захар и захарен диабет. Счита се, че предиабет засяга 10-30% от хората в различните популации и може да бъде определен като разрастваща се епидемия.

Понятието нарушен глюкозен толеранс е въведено през 1979г. от National Diabetes Data Group в САЩ с цел да се обозначи състояние с повишен риск от прогресиране към захарен диабет, въпреки че е отбелязано още тогава, че много от тези индивиди ще се върнат към нормален глюкозен толеранс. НГТ е признат от СЗО през 1980г. С установената връзка между постпрандиална кръвна захар и сърдечно-съдов риск се отдава все по-голямо внимание на нарушения глюкозен толеранс. Има доказателства, че постпрандиалната хипергликемия води до редица нарушения – ендотелна дисфункция, повишена тромбогенеза, намалена фибринолиза, повишени адхезионни молекули, неензимно гликиране на протеини, окислителен стрес. Ето защо нарушеният глюкозен толеранс се обсъжда не само като рисков фактор за бъдещ диабет, но и като състояние, определено свързано със сърдечно-съдов риск.

Нарушена гликемия на гладно е сравнително нова категория, въведена през 1997г. от Експертен Комитет на Американската Диабетна Асоциация и приета от СЗО през 1999г. за означаване на зоната между горната граница на нормалната плазмена глюкоза на гладно и долната граница на плазмената глюкоза при захарен диабет. Понятието нарушена гликемия на гладно се отнася за стойности на плазмена глюкоза на гладно след 8-12-часово гладуване между 6,1 и 6,9 mmol/l. НГГ не е клинична единица, но е рисков фактор за бъдещо развитие на диабет и сърдечно-съдови заболявания. Съществува линейна зависимост между плазмена глюко-

за на гладно и риск от захарен диабет и сърдечни инциденти, поради което определянето на конкретна стойност за граница на нормалното ниво е до известна степен условно.

Известно е, че и двете състояния – НГГ и НГТ, са свързани с повишен риск от развитие на захарен диабет. Много често, обаче, предиабет се асоциира с другите компоненти на метаболическия синдром, който сам по себе си носи петкратно повишен риск за захарен диабет тип 2. Всяка година 4 до 9% от хората с предиабет развиват захарен диабет, а около 60% от диабетичите са имали предшествващи НГГ или НГТ. Смята се, че рискът от развитие на захарен диабет при двете състояния на предиабет е почти сходен. При нарушен глюкозен толеранс рискът от прогресиране към диабет е 6-кратно по-висок в сравнение с нормален глюкозен толеранс. За период от 5 години е установена изява на диабет при 24% от лицата с НГГ спрямо 4% при лица с нормален глюкозен толеранс. При нарушена гликемия на гладно е установен 4,7 пъти по-висок риск от прогресиране към диабет в сравнение с нормален глюкозен толеранс. Най-висок риск за прогресия към захарен диабет (около 12 пъти по-висок риск) носи съчетанието на НГГ и НГТ.

През 2006г. СЗО предложи НГГ и НГТ, като състояния между нормален глюкозен толеранс и захарен диабет, да се означават с понятието интермедиерна хипергликемия. При обозначаването им като предиабет се посочва само връзката на тези състояния с диабет, като се отклонява вниманието от значимо повишения при тях сърдечно-съдов риск.

Проведените редица мащабни популационни проучвания показват, че връзката между гликемията и сърдечно-съдовата патология се простира далеч отвъд границите на захарния диабет и дори на предиабета. Установено е, че общата смъртност и смъртността от сърдечно-съдови заболявания показват корелация с нивото на кръвната захар на гладно и на 2<sup>а</sup> час в хода на ОГТТ, включително и в областта на нормогликемия. Хората с НГТ имат 1,48 пъти по-висока обща смъртност и 1,66 пъти по-висок риск от смърт от сърдечно-съдови заболявания в сравнение с индивидите с нормален глюкозен толеранс. За хората с НГГ общата смъртност и смъртността от сърдечно-съдови заболявания са между 1,19 и 1,28 пъти по-високи от тези на индивидите с нормален глюкозен толеранс. Редица проучвания съобщават различни модели на зависимост между сърдечно-съдовата смъртност и гликемията, както и различни прагови стойности на кръвната захар, над които рискът нараства значимо. Резултатите от няколко проучвания (Hoorn study, Framingham Offspring Study и Finish East-West Study) показват, че кръвната захар на втория час при ОГТТ се оказва независим и с по-силна предиктивна стойност фактор за обща смъртност и смъртност от сърдечно-съдови заболявания в сравнение с HbA<sub>1c</sub> и плазмената глюкоза на гладно, която е с най-слаба предиктивна стойност.

В проспективно проучване при 2335 лица с повишен риск за развитие на захарен диабет установихме наличие на дислипидемия при 71,4% от групата с нарушена гликемия на гладно и при 77,5% от хората с нарушен глюкозен толеранс.

Установихме значимо по-високи нива на общ холестерол и триглицериди, както и значимо по-ниски нива на HDL холестерол при НГГ и НГТ спрямо лицата с нормален глюкозен толеранс. При сравнение на двете групи с предиабет установихме значимо по-високо ниво на триглицериди и по-ниско ниво на HDL холестерол при НГТ в сравнение с НГГ. Тези резултати потвърждават тезата, че НГГ и НГТ са две фенотипно различни категории на предиабет с различни патофизиологични механизми, които водят и до различен сърдечно-съдов риск и бъдеща прогресия към захарен диабет при тях. Болшинството от проучванията, фокусирани върху патофизиологията на предиабет, описват НГТ като състояние на по-изразена инсулинова резистентност, особено на нивото на мускулите, докато НГГ се свързва в по-голяма степен с нарушени бета-клетъчна функция и инсулинова секреция. Характерните особености на нарушенията в серумните липиди при състояния на инсулинова резистентност са предимно повишени триглицериди и снижен HDL холестерол, които са всъщност и основните различия, установени в настоящото проучване между лицата с НГГ и НГТ. Друга характерна особеност на липидните отклонения при инсулинова резистентност се отнася до LDL холестерола. В нас



тоящото проучване не установихме разлика в нивото на LDL холестерола между различните групи – с нормален глюкозен толеранс, предиабет (НГГ и НГТ) и захарен диабет. Добре известно е, обаче, че по-скоро качествени, отколкото количествени промени в LDL холестерола са типични за атерогенната дислипидемия при захарен диабет тип 2 – за нея са характерни малките платни LDL частици, които са по-податливи на окисление. Такива отклонения са наблюдавани и при НГТ. Така липсата на значими промени в средните нива на LDL холестерола между лицата с НГГ, НГТ, захарен диабет и нормален глюкозен толеранс не означава, че няма разлика между тези състояния по отношение на сърдечно-съдовия им риск, оценен чрез този главен рисков фактор. Нещо повече, приемането само на количествените промени в нивото на LDL холестерола е неправилно по отношение на точната оценка на сърдечно-съдовия риск. По-точен анализ на промените в серумните липиди би бил възможен, ако може да се определи размерът на LDL частиците.

**Резултатите** от настоящото проучване показват повишени нива на hsCRP при предиабет – НГГ и НГТ, и новооткрит захарен диабет в сравнение с лицата с нормален глюкозен толеранс. И при двете групи с предиабет се наблюдава значимо по-ниско ниво на CRP спрямо групата със захарен диабет. Липсва значима разлика, обаче, в степента на субклинично възпаление между двете групи с предиабет – НГГ и НГТ. Данните в литературата по този въпрос са противоречиви. В стратифициран анализ при 1730 китайци с различен глюкозен толеранс е установено повишено ниво на CRP при лица с НГГ и НГТ, без значима разлика между двете групи. Други автори са съобщили за значимо по-високи нива на CRP при лица с нарушен глюкозен толеранс спрямо група с НГГ. CRP е инфламаторен протеин, показващ състояние на субклинично възпаление при предиабет и е установено, че нивата му предсказват бъдещо развитие на атеросклероза и захарен диабет тип 2. Повишени нива на CRP са наблюдавани при лица с НГГ и НГТ, както и при лица с нормален глюкозен толеранс, които са развили захарен диабет при проследяване. Установено е, че инсулиновата резистентност е основният фактор, определящ концентрацията на CRP. И в настоящото изследване наблюдавахме значима корелация между нивото на hsCRP и индекс за инсулинава резистентност HOMA-IR.

Резултатите от настоящото проучване показват значимо по-високи стойности и на систолното и на диастолното артериално налягане при двете групи с предиабет – НГГ и НГТ, и при новооткрит захарен диабет в сравнение с групата с нормален глюкозен толеранс. При пациентите с новооткрит захарен диабет установихме значимо по-високо систолно налягане спрямо групите с НГГ и НГТ, както и значимо по-високо диастолно налягане спрямо групата с НГГ. Не наблюдавахме значима разлика между стойностите на систолното и диастолното артериално налягане при двете групи с предиабет – НГГ и НГТ.

Метаболитният синдром се счита за един от главните двигатели на епидемиите от захарен диабет и сърдечно-съдови заболявания. Редица проучвания са установили, че рискът за развитие на сърдечно-съдови заболявания, както и за обща и сърдечно-съдова смъртност, са повишени при наличие на метаболитен синдром. Хората с метаболитен синдром са с два пъти по-висок риск за сърдечно-съдова смъртност и три пъти по-висок риск да развият миокарден инфаркт или мозъчен инсулт в сравнение с хората без метаболитен синдром.

На базата на определението на Международната Диабетна Федерация (IDF), модифицирано през 2009г. от IDF, NHLBI, AHA, WHA, IAS и IASO, установихме честота на метаболитен синдром 84,03% при групата с нарушена гликемия на гладно, 89,13% при лицата с нарушен глюкозен толеранс и 89,51% при пациентите с новооткрит захарен диабет. Става ясно, че не само диабет, но и предиабетните състояния твърде често се съчетават с метаболитен синдром. Метаболитен синдром се наблюдава при 76,1% от мъжете и 88,6% от жените с НГГ; при 83,9% от мъжете и 91,8% от жените с НГТ и при 83,3% от мъжете и 94,0% от жените със захарен диабет. Така при мъже метаболитен синдром се оказва с еднаква честота при НГТ и НЗД и по-рядък при НГГ, докато при жени се наблюдава най-често при захарен диабет.

Рискът за метаболитен синдром е 8,82 пъти по-висок при наличие на НГГ (95% CI, 3,19-19,8,  $p < 0,001$ ), 11,26 пъти по-висок при НГТ (95% CI, 4,18-24,6,  $p < 0,001$ ) и 4,87 пъти по-висок при новоду-

агностициран захарен диабет (95% CI, 2,10-9,50,  $p < 0,001$ ). При анализиране на риска за изява на метаболитен синдром се оказа, че предиабет се явява дори по-силен предиктор за метаболитен синдром в сравнение с диабет. Наблюдавахме значимо по-висок риск за изява на метаболитен синдром при жени. Нещо повече, при жени най-висок риск за метаболитен синдром се установи в групата с НГТ, докато при мъже най-високият риск се оказа в групата с НГТ.

**В заключение,** двете предиабетни състояния НГТ и НГТ трябва да се приемат не само като състояния с отклонения в глюкозния толеранс, но и по отношение на връзката им със сърдечно-съдовите рискови фактори.

## Prediabetes and Cardiovascular Risk

**T. Tankova**

*Department of Diabetology, Clinical Center of Endocrinology, Medical University, Sofia*

The two prediabetic states – impaired fasting glucose (IFG) and impaired glucose tolerance (IGT), were initially implemented as intermediate conditions covering the zone between the physiological values of plasma glucose and diabetes. The prevalence of prediabetes is about 10-30% of the adult population in different populations and may be defined as a growing epidemic.

In 1979 the US National Diabetes Data Group recommended the category of impaired glucose tolerance (IGT) to denote a state of increased risk of progressing to diabetes, although it was also noted that many would revert to normal glucose tolerance. This category and definition was accepted by the 1980 WHO report. IGT is not a clinical entity but is a risk factor for future diabetes and adverse outcomes.

In 1997 the ADA Expert Committee introduced the category of impaired fasting glucose (IFG) to describe the zone between the upper limit of normal fasting plasma glucose and the lower limit of the diabetic fasting plasma glucose.

Both IFG and IGT are associated with an increased risk of diabetes. The annualized relative risk of a person with IGT progressing to diabetes is increased 6-fold compared with people with normal glucose tolerance. The annualized relative risk of people with isolated IFG progressing to diabetes compared with people with normal glucose tolerance is 4,7-fold increased. This relative risk is even higher in people with both IFG and IGT being increased 12-fold.

In 2006 WHO recommended using the term intermediate hyperglycaemia to describe glycaemic levels between 'normal' glucose tolerance and diabetes. Use of 'pre-diabetes' may focus just on diabetes and divert attention from the important and significantly increased cardiovascular risk. The relative risk of all-cause mortality is 1,48-fold higher in people with IGT compared with people with normal glucose tolerance. The relative risk of a fatal cardiovascular outcome is 1,66-fold higher. IFG is associated with increased risk of adverse outcomes with a relative risk ranging from 1,19–1,28 for non-fatal myocardial infarction, non-fatal cardiovascular disease, cardiovascular mortality and all-cause mortality.

It is well known that the relationship between glycaemia and both micro- and macrovascular damage is linear and exceeds the diagnostic threshold of diabetes and even that of prediabetes, extending even in the range of glycaemia considered as normal. Despite the elevated glucose levels prediabetes is associated with the classic cardiovascular risk factors such as obesity, hypertension and dyslipidemia. The majority of subjects with prediabetes present the characteristic features of the metabolic syndrome. A number of studies have demonstrated that prediabetes is a state of subclinical inflammation, procoagulation and endothelial dysfunction.

In a cross section study in 2335 subjects at risk of developing diabetes we found dyslipidaemia in 71,4% of IFG and 77,5% of IGT subjects. We established significantly higher levels of total cholesterol and triglycerides as well as significantly lower HDL cholesterol levels in both IFG and IGT as compared to normal glucose tolerance. When comparing the two prediabetic states we found significantly higher triglycerides and significantly lower HDL cholesterol in IGT representing the typical lipid profile associated with



insulin resistance. Another characteristic alteration in serum lipids in the state of insulin resistance concerns LDL-cholesterol. It is well known that qualitative rather than quantitative changes in LDL-cholesterol are typical for the atherogenic dyslipidemia in type 2 diabetes. Thus the nonsignificant difference in the mean levels of LDL-cholesterol in prediabetes as compared with normal glucose tolerance does not mean that there is no difference in the cardiovascular risk as assessed by this major risk marker.

The results from this study showed that both IFG and IGT groups have significantly higher hsCRP concentrations when compared to normal glucose tolerance. CRP is an inflammatory protein representing the state of subclinical inflammation in prediabetes and its levels are found to be predictive for future development of both atherosclerosis and type 2 diabetes. Elevated levels of CRP have been reported in both subjects with IFG and IGT as well as in subjects with normal glucose tolerance who have developed diabetes at follow-up. Insulin resistance has been found to be the main determinant of CRP concentration. In this study we found significant correlation between CRP level and HOMA-IR.

We found significantly higher systolic and diastolic blood pressure in IFG and IGT as compared to normal glucose tolerance. In newly-diagnosed diabetes we established significantly higher systolic blood pressure compared to IFG and IGT and significantly higher diastolic blood pressure than in IFG.

Metabolic syndrome was present in 84,03% of IFG group, in 89,13% of subjects with IGT and in 89,51% of newly-diagnosed type 2 diabetic patients. The risk of metabolic syndrome appeared to be 8,82 times higher in IFG (95% CI, 3,19-19,8,  $p < 0,001$ ), 11,26 times higher in IGT (95% CI, 4,18-24,6,  $p < 0,001$ ) and 4,87 times higher in newly-diagnosed type 2 diabetes (95% CI, 2,10-9,50,  $p < 0,001$ ).

**In conclusion**, the two prediabetic states – IFG and IGT, should be considered from a more complex point of view regarding not only the altered glucose metabolism but also the associated cardiovascular risk.

## Амиодарон индуцирана тиреоидна дисфункция

Борислав Георгиев

Национална Кардиологична Болница

Амиодарон е антиаритмичен медикамент, прилаган твърде масово и все по-често при редица надкамерни и камерни аритмии. Той притежава различни странични ефекти, но сред опасните, налагащи преустановяване на лечението са неговите негативни ефекти върху щитовидната жлеза.

При пациентите, лекувани с амиодарон, нивото на неорганичния йод в плазмата и урината се повишава 40 пъти, докато натрупването на йод в щитовидната жлеза и клирънсът му се понижава сигнификантно. Следователно, динамиката на тиреоидния хормон се променя при почти всички пациенти на терапия с амиодарон. Амиодарон има структурна аналогия с тиреоидните хормони и сърдечните му ефекти създават клинична картина, подобна в много отношения на тази при хипотиреоидизъм. Предполага се, че амиодарон може да индуцира локално хипотиреоидо-подобно състояние в миокарда по няколко възможни механизма:

- 1) инхибиция на периферната конверсия на  $T_4$  до  $T_3$  чрез ензима 5'-дейогаза;
- 2) инхибиция на транспорта на  $T_4$  и  $T_3$  през клетъчната мембрана;
- 3) инхибиция на свързването на  $T_3$  с ядрените рецептори, и
- 4) регулация на изоформите на тиреоидните рецептори.

Новите резултати показват, че дългосрочната терапия с амиодарон може да антагонизира  $T_3$  на клетъчно ниво и следователно противодейства на неговите хормонални ефекти по отношение на електрофизиологичните качества на сърдечния мускул.

Дезетил-амиодарон компетитивно инхибира свързването на  $T_3$  към  $TR\alpha 1$ -рецепторите, но действа като некомпетитивен инхибитор на свързването на  $T_3$  към  $TR\beta 1$ -рецепторите и вероятно е отговорен за локалните хипотиреоидо-подобни ефекти. Това означава, че е необходимо по-

не минимално серумно ниво на тиреоидния хормон, за да може амиодарон да окаже сърдечните си ефекти. Тези промени настъпват независимо от промените на тиреоидната секреция и серумните нива на  $T_3$ . Екзогенното повишение на  $\beta$ -рецепторната плътност и сърдечната честота, медицирани чрез  $T_3$ , също частично се инхибира от амиодарон.

Амиодарон притежава липидно-разтворима бензофуранова молекула, която оказва комплексен ефект върху щитовидната жлеза и може да повлияе значително метаболизма на тиреоидните хормони. Поради високото съдържание на йод в щитовидната жлеза, амиодарон може да предизвика тиреоидна дисфункция при пациенти със съществуваща тиреоидна болест, а така също и деструктивен тиреоидит при пациенти с нормална щитовидна жлеза. Комбинираната честота на хипо- и хипертиреоидизъм при пациенти, приемащи амиодарон, възлиза на 14-18% и, поради изключително дългия му период на полуживот, тиреоидна дисфункция може да възникне до няколко месеца след преустановяване на терапията с медикамента.

Привидно добре познат, амиодарон е един от най-масово използваните антиаритмични медикаменти, но неговите потенциално увреждащи ефекти върху щитовидната жлеза, макар и добре проучени, често биват забравяни в забързаната клинична практика. Кардиолозите често оставят проследяването на пациентите в ръцете на семейните лекари, поради което доброто познаване на индуцираната от амиодарон тиреоидна болест е от жизнено значение.

Стандартната поддържаща доза на амиодарон (100 до 400 mg), освобождава йод в количество, надвишаващо 40 до 300 пъти необходимото за нормалната функция на щитовидната жлеза. Само малък процент от пациентите развиват тежка тиреоидна болест. Повечето пациенти се представят с по-леко засягане на щитовидната функция, която обаче може да се утежни и дори да стигне до фатален изход. Диагнозата на индуцираната от амиодарон тиреотоксикоза не винаги е лесно.

Продължителното приложение на амиодарон при пациенти с еутиреоиден статус и без данни за тиреоидно заболяване води до повишение на серумната концентрация на  $T_4$  ( $> 80$  pmol/l за свободния  $T_4$ ) и понижение на нивото на  $T_3$ . Тези промени се дължат на мощната инхибиция на 5'-дейогазата, ензим, конвертиращ  $T_4$  в  $T_3$ . Серумната концентрация на TSH може първоначално да се повиши, а след това да се нормализира, но при някои пациенти пада под 0,05 mU/l. Това прави трудно диференцирането между еутиреоиден и хипертиреоиден статус, тъй като антиадренергичните ефекти на амиодарон могат да замаскират клиничната картина на хипертиреоидизма.

По време на първите 3 месеца от терапията с амиодарон (таблица 1)

- концентрацията на свободния тироксин ( $T_4$ ) се повишава с около 40%,
- при 40% от пациентите нивото на  $T_4$  надвишава референтния интервал,
- нивото на свободния трийодтиронин ( $T_3$ ) се понижава до най-ниските стойности на референтния интервал, и
- преходно се повишава концентрацията на тиреоид-стимулиращия хормон (TSH).

След първите три месеца на терапия с амиодарон:

- концентрацията на  $T_4$  остава високо (над нормата) при 40% от пациентите,
- концентрацията на  $T_3$  остава около ниската граница на нормата и
- концентрацията на TSH се възстановява до нормата.

При повечето от пациентите на терапия с амиодарон се установява бенигна хипертироксемия. Само около 3-5% от пациентите развиват клинично изявена тиреотоксикоза. Амиодарон индуцира хипотиреоидизъм в около 5-25% от случаите.

- фамилна анамнеза за тиреоидно заболяване, и
- позитивирание на тиреоидни антители.

При наличието на един или повече от тези рискови фактори, е необходимо извършването на тиреоидните функционални тестове преди стартиране на терапията с амиодарон по следната схема:



**Таблица 1.** Тиреоидни функционални тестове при терапия с амиодарон

| Тиреоиден функционален тест | Първи 3 месеца на терапия с амиодарон | След 3 месеца на терапия с амиодарон | Амиодаронова тиреотоксикоза | Амиодаронов хипотиреоидизъм |
|-----------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| T4                          | норма или повишение                   | норма или повишение                  | повишение                   | норма или повишение         |
| T3                          | норма или понижение                   | норма (в редки случаи понижение)     | повишение                   | норма или понижение         |
| TSH                         | (преходно) повишение                  | норма                                | погтискане                  | повишение                   |

### Индуцирана от амиодарон хипертиреозидизъм/тиреотоксикоза

#### Рискови фактори

Рискови фактори за развитие на тиреотоксикоза, индуцирана от амиодарон, са:

- анамнеза за тиреоидно заболяване,
- установяване на струма при физикално или ултразвуково изследване на жлезата,
- веднъж месечно през първите 3 месеца,
- веднъж на всеки 3 месеца през първите 1-2 години, и
- на всеки 6 месеца след това.

### Хипертиреозидизъм, индуциран от амиодарон, тип I

Една таблетка амиодарон 200 mg съдържа 25 mg йод, като при метаболизма ѝ се освобождават около 9 mg йод. Пациент, приемащ амиодарон в поддържаща доза 400 mg дневно следователно приема около 18 mg неорганичен йод, което надвишава със 100 пъти препоръчителната дневна доза. Продължителната терапия с амиодарон при пациенти с подлежаща автономна тиреоидна болест, като болестта на Graves в ремисия или нодуларна струма, може да доведе до хипертиреозидизъм (индуциран от амиодарон хипертиреозидизъм тип I). Това не е непременно индикация за преустановяване на терапията с амиодарон, тъй като състояние се контролира успешно с помощта на антитиреоидни медикаменти. Тази форма на тиреоидизъм обаче е трудна за лечение, особено в районите с относителен йоден дефицит, каквито са например големи части от Европа.

### Хипертиреозидизъм, индуциран от амиодарон, тип II

Амиодарон *per se* може да предизвика и медикаментозно-индуциран деструктивен тиреоидит при пациенти без подлежаща тиреоидна болест (индуциран от амиодарон хипертиреозидизъм тип II). В повечето случаи той отзвучава до 3-4 месеца, независимо дали терапията с амиодарон се преустановява или не. Нарушението на тиреоидната функция е подобно на това при други форми на деструктивен тиреоидит като тиреоидит на de Quervain или постпартален тиреоидит – хипертиреозидизъм, дължащ се на освобождаването на вече синтезираните тиреоидни хормони и загържащ се за няколко седмици, последван от бързо настъпващ хипотиреоидизъм и последващо нормализиране на състоянието.

### Диференциална диагноза

Въпреки че има симптоми, по които могат да бъдат диференцирани двата типа хипертиреозидизъм, индуциран от амиодарон (табл. 2), разграничаването им е трудно, тъй като при един и същи пациент могат да действат и двата механизма.

### Индуциран от амиодарон хипотиреоидизъм

Индуцираният от амиодарон хипотиреоидизъм е по-често срещано и много по-леко състояние от амиодароновата тиреотоксикоза. Честотата на индуцирания от амиодарон хипо-

тиреоидизъм е около 5-25%. Симптомите на заболяването не се различават от тези при типичните форми на хипотиреоидизъм, а именно:

- лесна уморяемост,
- летаргия,
- повишение на телесното тегло, и
- задръжане на течности.

Постоянно повишеното ниво на TSH потвърждава диагнозата. Въпреки че се препоръчва внимателно стартиране на терапията с L-тироксин при пациентите със сърдечно заболяване, пациентите с амиодаронов хипотиреоидизъм изглежда се нуждаят от повишени дози L-тироксин в сравнение с останалите форми на хипотиреоидизъм.

**Таблица 2.** Критерии за диференциална диагноза между хипертиреоидизъм тип I и тип II, индуциран от амиодарон

|  | Tun I                      | Tun II             |
|--|----------------------------|--------------------|
| Подлежащо тиреоидно заболяване                   | да                         | не                 |
| Струма   | дифузна или нодуларна      | необичайна         |
| Усвояване на радиоактивен йод                    | ниско до нормално          | незначително       |
| Антитела срещу TSH-рецепторите в серума          | може да са налични         | отсъстват          |
| Антипероксидаза (микрозомални антитела в серума) | може да са налични         | може да са налични |
| Серумно ниво на интерлевкин 6                    | нормално или леко повишено | силно повишено     |
| Последващ хипотиреоидизъм                        | не                         | възможно           |

**Таблица 3.** Диференциална диагноза между амиодароновата тиреотоксикоза и бенигна хипертироксинемия

|                            | Бенигна хипертироксинемия | Амиодароновата тиреотоксикоза |
|----------------------------|---------------------------|-------------------------------|
| Симптоми на тиреотоксикоза | не                        | да, често тежки               |
| T <sub>4</sub>             | повишение                 | повишение                     |
| T <sub>3</sub>             | норма или понижение       | повишение                     |
| TSH                        | норма                     | погтискане                    |
| Терапия                    | не                        | спешна                        |



Анри Матис „Червени риби“ 1912г



## Щитовидна жлеза и сърце

Кирил Христозов

Клиника по ендокринология, МУ, Варна

Сърцето е цел за множество геномни и негеномни въздействията на щитовидните хормони, поради което повечето пациенти с хипо- или хипертиреозидизъм демонстрират хемодинамични и сърдечно-съдови прояви.

Явният хипотиреозидизъм се характеризира с нарушена ендотелна функция, нормална до потисната систолна функция, левокамерна диастолна дисфункция в покой, систолна и диастолна дисфункция при усилие и склонност към повишено диастолно артериално налягане в резултат от повишено съдово съпротивление. Натрупаните доказателства за ефекта на щитовидните хормони върху регулацията на липидния и хомоцистеинов метаболизъм, съдовата реактивност и артериалното налягане и модулирането на други атеросклеротични фактори обяснява по какъв начин хипотиреозидизма предразполага пациентите към коронарна болест на сърцето.

Явният хипертиреозидизъм увеличава сърдечния ударен обем при ниско системно съдово съпротивление, увеличава сърдечната честота, води до увеличена левокамерна систолна и диастолна функция и увеличена честота на предсърдно мъждене (ПМ).

Обширни проучвания доказват, че дори минимални промени в серумните концентрации на щитовидните хормони водят до големими промени в сърдечно-съдовата функция. Субклиничният хипотиреозидизъм (СХ) е свързан с нарушена левокамерна диастолна функция, едва големима систолна дисфункция и повишен риск за атеросклероза и миокарден инфаркт, докато субклиничният хипертиреозидизъм е свързан с увеличена сърдечна честота, предсърдни аритмии, увеличена левокамерна маса, нарушена камерна релаксация и намалена работа на сърцето при физически усилия.

Определянето на TSH и хормоналните тиреоидни нива остава опора на диагнозата за нарушения във функцията на жлезата. Различни нетиреоидни заболявания и сърдечно-съдови медикаменти могат да променят серумните хормонални нива и да затруднят диагностицирането на тиреоидна дисфункция.

Системни нетиреоидни заболявания (NTI) – сепсис, циркулаторна недостатъчност, състояния след трансплантация и сърдечни операции променят нивата на  $T_4$ ,  $T_3$  и TSH, като тези промени корелират с тежестта на заболяването. При леки заболявания или ранния стадий на по-тежко заболяване, най-забележимата промяна е намалението на  $T_3$  несъответно на  $T_4$ , поради намалена активност на 5'-дейодиназата, която нормално превръща  $T_4$  в  $T_3$ . С нарастване на тежестта на NTI, се наблюдава намаление на TSH и по-късно на  $T_4$ . Дебата продължава около това дали NTI са механизъм за адаптация към болести, съответно хомеостазна регулация на организма да намали метаболитното ниво и протеиновия метаболизъм, или промени с директен увреждащ ефект изискващ корекция.

Множество лекарства, често използвани в кардиологичната практика могат да променят нивата на хормоните на щитовидната жлеза при еутиреоидни пациенти. Понижението на TSH се предизвиква от Dexamethasone и глюкокортикоиди. Основно значение за промяна в тиреоидната функция имат йод-съдържащите медикаменти и радиоконтрастни вещества използвани много често в изобразителната кардиология (коронарна ангиография и компютърна томография). Йод – съдържащите вещества и медикаменти могат да предизвикат при нормална щитовидна жлеза транзиторно намаление на  $T_3$  и  $T_4$  секрецията и повишение на TSH; при еутиреоидни пациенти с хроничен аутоимунен тиреоидит – персистиращ хипотиреозидизъм, а при пациенти с тиреоидна автономия (многовъзлеста гуша) – персистиращ хипертиреозидизъм. С най-голямо клинично значение е Амиодарон-индуцираната тиреотоксикоза.

Хипертиреоидните пациенти с продължителен  $T_3$  ексцес могат да развият миокардна хипертрофия. Този ефект се медира от увеличавения сърдечен работен товар. Развитието на хи-



пертрофия може да бъде в резултат от директния ефект на  $T_3$  върху миокарда или индиректно от стимулация на адренергичната нервна система, увеличеният сърдечен товар или локалното активиране на РАСС. Систолното артериално налягане е почти неизменно повишено, а диастолното намалява при пациенти с явен хипертиреозидизъм, така че пулсовото налягане е характерно по-широко, а средното артериално налягане – леко намалено. Почти 30% от хипертиреозидните пациенти стават хипертензивни. Загубата на еластичност на артериите при по-възрастни хипертиреозидни пациенти е причина за значително увеличение на систолното артериално налягане. Уязвимата популация за тежките сърдечни последици са възрастните пациенти с нелекуван и персистиращ хипертиреозидизъм и лица с преходно сърдечно заболяване.

Синусовата тахикардия в покой е най-честото ритъмно нарушение при хипертиреозидизъм, въпреки че най-често с тиреотоксикозата се асоциира ПМ. Честота на ПМ при хипертиреозидизъм е между 2% и 20%, като с най-висок риск са пациенти от мъжкия пол, с исхемична болест на сърцето, клапен порок или конгестивна сърдечна недостатъчност. Навременната диагностика на хипертиреозидизма и успешно му лечение с радиоiod или тиреостатици е свързано с възстановяване на синусовия ритъм в по-голяма част от пациентите в рамките на 2 до 3 месеца. При пациенти над 60 години с ПМ и по-голяма давност, е по-малко вероятно спонтанното възстановяване на синусовия ритъм. Ето защо, след възстановяване на еутиреоидно състояние, ако ПМ персистира, трябва да се опита електрическа или фармакологична кардиоверсия. При лекувани по този начин пациенти, по-голяма част от тях могат да възстановят синусов ритъм, който да се задържи за по-продължителен период от време.

Пациенти с коронарна атеросклероза често развиват ангина по време на тиреотоксикоза. Понякога ангина се проявява de novo при млади жени с артериографски доказани нормални коронарни артерии. Това състояние се свързва с дисбаланс между увеличената работа на сърцето и кръвоснабдяването, поради което се достига до функционален дефицит на кръвоснабдяването дори при здрави съдове. Хипертиреозидизмът също така предразполага към пулмонална хипертония, която се характеризира с подържане на повишено налягане в пулмоналната артерия и се придружава от прогресивно повишаване на белодробната съдова резистентност.

Лечението на субклиничния хипертиреозидизъм е до известна степен противоречиво, но то се препоръчва при по-възрастни пациенти с многовъзлеста гуша или Базедова болест, особено ако те се считат за рискови за сърдечно-съдови заболявания. Ползите от възстановяване на нивата на TSH до нормални стойности в тези случаи се счита, че превъзхождат риска.

Пациентите с хипотиреозидизъм имат по-висока честота на значима коронарна болест на сърцето, дори след корекция за други рискови фактори като хипертония, захарен диабет или затлъстяване. Хипотиреозидизмът провокира традиционните рискови фактори и води до хиперлипидемия с високоатерогенни, нископлътности липопротеини, индуцира диастолна хипертония, увеличава съсирваемостта на кръвта и директно въздейства на съдовата стена предизвиквайки ендотелна дисфункция с намалена продукция на азотен окис и нарушената вазодилатация.

Лечението на хипотиреозидизма при болни с известна или предполагаема коронарна атеросклероза е терапевтична дилема за клинициста. Хипометаболитното състояние при хипотиреозидизъм е известно, че намалява периферната  $O_2$  утилизация, а брадикардията и намаления миокарден контрактилитет са характеристика на намалената сърдечна работа. Благоприятните ефекти на тиреозидните хормони, да ускоряват тъканната калоригенеза и да упражняват позитивен хронотропен и инотропен ефекти върху сърцето, пораждат възможността заместителната терапия да предизвика влошаване на миокардната исхемия. Неконтролирани клинични проучвания показват значителна вариабилност в клиничните отговори на хипотиреозидни пациенти с ангина пекторис, при които е започнато заместителното лечение със щитовидни хормони.

Препоръките за започване и титриране на  $T_4$  заместителна терапия при пациенти с явен хипотиреозидизъм и известна или предполагаема КБС се основават на започването на  $T_4$  терапия с ниска доза и бавно титриране, което се счита за по-безопасно и ефективно при повечето пациенти с исхемична болест на сърцето. Традиционно препоръчваната начална доза

на  $T_4$  терапия е 12,5-25  $\mu\text{g}$  на ден, с увеличение 12,5 до 25  $\mu\text{g}$  на 4- до 6-седмични интервали, докато серумното TSH ниво достигне нормални граници.

При някои пациенти, поради тежки и необратими лезии на малките съдове, както и след байпас, не позволява да се въведе пълното заместващо лечение. Ако терапията предизвиква влошаване на ангина пекторис, трябва временно да се намали дозата на  $T_4$  заедно с максимизиране на коронародилатиращата медикаментозна терапия съчетана с  $\beta$ -адренергични рецепторни блокери и се обсъди подходяща реваскуларизация.

Перкутанната транслуминална коронарна ангиопластика (PTCA) все по-често е привлекателна алтернатива на коронарния артериален байпас при пациенти с висок оперативен риск, подобен на хипотиреоидизма.

Анализът на последни насоки за лечение на СХ препоръчва лечение при TSH >10 mU/L с цел предотвратяване на прогресия до явен хипотиреоидизъм. Лечение на СХ базирано на сърдечносъдовия риск не се препоръчва поради недостатъчни и неубедителни данни от досегашни проучвания. Въпреки това трябва да се приеме, че лекия хипотиреоидизъм (TSH <10 mU/L) може да въздейства негативно на сърдечно-съдовата система, особено на диастолната функция, ендотелната функция и системната съдова резистентност. Лечението на тази форма на хипотиреоидизъм може да подобри сърдечносъдовата функция и да предотврати КБС, намалявайки по този начин сърдечносъдовия риск.

При повечето пациенти със СХ и съпътстваща хиперхолестеролемия е препоръчително прилагането на левотироксина терапия. Най-малко тримесечен курс на лечение може да даде отговор дали може да се корегира дислипидемията или трябва да се добави статина терапия с повече странични действия и по-голяма финасова стойност. Подобреният клиничен изход за тези пациенти понастоящем се дължи в по-голяма степен на напредъка на кардиоваскуларната медицина отколкото на ендокринната практика.

В бъдеще развитието на тиромиметиците, които селективно регулират липидния метаболизъм и някои специфични аспекти на сърдечно-съдовата функция ще позволи в по-голяма степен да въздейства в тази насока.

## Thyroid Gland and the Heart

*Kiril Hristozov*

*Clinic of Endocrinology, Medical University Varna*

Overt hypothyroidism is characterized by impaired endothelial function, normal to depressed systolic function, left ventricle diastolic dysfunction at rest, systolic and diastolic dysfunction on effort and a tendency to increased diastolic blood pressure due to increased vascular resistance. Hypothyroid patients have more often clinically significant coronary heart disease, even after correction of other risk factors as hypertension, diabetes mellitus and obesity. Hypothyroidism provokes the traditional risk factors and leads to hyperlipidemia with highly atherogenic low density lipoproteins, induces diastolic hypertension, increases blood coagulability and directly acts on the vessel wall leading to endothelial dysfunction with decreased production of nitric oxide and impaired vasodilatation. The treatment of hypothyroid patients with known or supposed coronary heart disease is a therapeutic dilemma.

Overt hyperthyroidism increases cardiac output in conditions of reduced systemic vascular resistance, elevates the heart rate, leads to increased left ventricle systolic and diastolic function and increased prevalence of atrial fibrillation. Patients with coronary heart disease often become symptomatic in thyrotoxic state. Hyperthyroidism predisposes to pulmonary hypertension, which is characterized by increased blood pressure in the pulmonary artery and is accompanied by progressive elevation in pulmonary vascular resistance. Timely treatment of hyperthyroidism and restoration of euthyroid state results in a restoration of sinus rhythm and reversal of cardiac manifestations. Large surveys have proved that even minimal changes in serum concentrations of thyroid hormones lead to considerable changes in cardiovascular function.



## Костен метаболизъм и съдова осификация или Меки кости – твърди артерии: коя е връзката?

**Анна-Мария Борисова**

*Клиника по тиреоидни и метаболитни костни заболявания, Клиничен център по Ендокринология и геронтология, Медицински университет, София*

През 1858 година Rudolf Virchow в своя труд по Клетъчна патология пише: „...Тук ние имаме работа с осификация, а не просто, както сега се смята, с обикновена калцификация; плаките, които обхващат вътрешната стена на съдовете са истински костни плаки...“.

През 1906 година Bunting C.H. в статията си The Formation of True Bone with Cell marrow in a Sclerotic Aorta (*J Exp Med.* 1906 May 25; 8(3):365–376) описва в атеросклеротична плака на аортата на 72-годишен мъж типична костна структура – остеоцити, костни ламели и Хаверсови канали. Авторът говори за метаплазия на съединителнотъканни клетки в остеообласти.

Всичко това се забравя за много години !

През 90<sup>те</sup> години на 20<sup>ти</sup> век се натрупват експериментални данни, че съдовете гладкомускулни клетки вземат участие в съдовата калцификация. В съдовете калцификати са установени костни морфогенни протеини и костни матриксни протеини (*Watson KE. et al. J Clin Invest.* 1994;93:2106–2113; *Shioi A. et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995;15:2003–2009; *Parhami F. et al. J Atheroscler Thromb.* 1996;3:90–94; *Luo G. et al. Nature.* 1997;386:78–81; *Kuro O M. et al. Nature.* 1997;390:45–51).

Понастоящем все по-често костта се сочи като „виновник“ за съдовата калцификация? Предполага се, че съществуват костно-съдови връзки, имайки предвид патофизиологията на двата органа. Кои са причините за тесните връзки между тях:

1. Намалено кръвоснабдяване на костта свързано с атеросклероза на костните съдове и намалена перфузия.
2. Директно действие на костните клетки (ОВ, остеоцити) върху съдовата биология и структура.
3. Действие на общи фактори върху костното ремоделиране и атеросклерозата/калцифицирането (*London Gerard M. Kidney Blood Press Res* 2011;34:203-208).

### **Намалено кръвоснабдяване на костта свързано с атеросклероза на костните съдове и намалена перфузия**

Снабдяване с кръв на феморалната диафиза е различно при млад 42-годишен индивид – добро снабдяване с кръв на кортекса и при възрастен 65-годишен индивид – доминира само периосално снабдяване с кръв, налице е исхемичен костен мозък и голяма костна резорбционна лакуна.

### **Директно действие на костните клетки (ОВ и остеоцити) върху съдовата биология и структура?**

Класическото познание за костта е:

- подпомагаща придвижването
- регулираща минералната хомеостаза.

Но костта има и метаболитна функция, взаимодействие с цялото телесна физиология. ОВ играят ключова роля. Osteocalcin, секретирани от ОВ, играе важна роля в ендокринната регулация на енергийния метаболизъм. Некарбонизиранят osteocalcin регулира експресията на инсулиновите гени, бета-клетъчната пролиферация, освобождението и експресията на adiponectin в адипоцитите. Adiponectin протектира артериите срещу хипертонията, супресира атеросклерозата и активира остеоластогенезата. Плазменото ниво на adiponectin при T<sub>2</sub> диабет и Метаболитен синдром е намалено.

*GLA proteins*, сред които е *osteocalcin*, са експресирани в различни тъкани, но главно в кост и съдови клетки и *GLA proteins* са медиатори или инхибитори във формирането на остеоид. *Osteocalcin* се синтезира главно от ОВ и след карбоксилирането му се свързва с хидроксиапатита на костта. Това води до костна минерализация. *Osteocalcin* вероятно не играе доминираща роля в процеса на съдова калцификация (*Danilevicius C.F. Braz J Med Res 2007,40,4*).

*OPN (osteopontin)* е друг матриксен протеин, който е важен инхибитор на калцификацията. *OPN* се свързва с ОС чрез  $\alpha\beta3$  integrin. Това активира ОС и се повишава костната резорбция. Допуска се, че именно това е механизма, съдействащ за резорбцията на ектопичните калцификати.

Други протеини, свързани с костния метаболизъм са *BMPs*, които принадлежат към суперсемейството на *TGF- $\beta$* .

*BMP-2* е най-интензивно изучаван. Той е експесиран в миофибробластите и може да играе роля в механизма на съдова калцификация чрез стимулиране експресията на ключови молекули за диференциацията на ОВ – *core binding factor alpha-1 (Cbfa-1/Runx2)* и чрез индуциране на апоптоза на съдовите гладко-мускулни клетки, което „отключва“ съдовата калцификация.

След откриването на *OPG*, протеин от фамилията на *TNF*, връзката между остеопорозата и съдовата калцификация стана очевидна. *OPG* е разтворим цитокин и се произвежда от:

- костно-мозъчните стромални клетки
- ОВ
- клетките на имунната система
- съдовите гладко-мускулни клетки
- ендотелните клетки
- белия гроб
- черния гроб
- червата

Експресията на *OPG* може да се супресира от *PTH*, *prostaglandin E2*, *FGF*, някои лекарства (глюкокортикоиди, Циклоспорин А) *OPG* е експесиран в артериите, а *RANK* и *RANKL* не се установяват в съдовите стени на здрави опитни животни. Обратното при опитни животни с липсващ *OPG* – в калцираните им артерии се откриват *RANK* и *RANKL*. Това е индикатор, че системата *OPG/RANK/RANKL* играе важна роля в процесите на калцификация.

Зрелите дълбоко заровени в костта остеоцити експесират *Sclerostin*, гликопротеин произведен от *SOST* гена. *Sclerostin* има негативен ефект върху остеобластогенезата и костното формиране чрез блокиране на *LRP5*, който е ключов активатор на *Wnt/ $\beta$ -catenin* сигнализиращия път (*Dongxing Zhu et al. PloS ONE 2011, Vol 6, Issue 5*).

Експресията на *Sclerostin* е *up-regulated* по време на калцифициране на *VSMC in vitro*. В калцирана медия на експериментална мишка е установена експресия на *Sclerostin*. Следователно по време на съдовия калцификационен процес е налице *up-regulation* на ключови остеоцитни маркери. Необходими са бъдещи изследвания за верифициране фенотипната трансформация на *VSMC* в остеоцит в процеса на съдово калцифициране. Това ще помогне да се разбере етиологията на *VSMC* калцификация.

### **Действие на общи фактори върху костното ремоделиране и атеросклерозата/ калцифицирането**

Общи „дисметаболически“ фактори, които са свързани с взаимодействието кост-артерия:

- Диабет
- Дислипидемия
- Оксидативен стрес
- Акумулация на крайни продукти на гликирането. Всички те се събират в една точка – възпаление.

Външните стимули (хипергликемия, възпаление или други увреди) активират определени клетки (ендотелни клетки, ОВ) и те освобождават *RANKL*.



При високо съотношение RANKL/OPG, RANKL се свързва с рецептора си RANK върху VSMCs и следва диференциацията им в ОБ както и минерализация на матрикса. Когато нивото на OPG е високо или съотношението RANKL/OPG не е повишено, OPG блокира действието на RANKL върху VSMCs за отключване на ОБ диференциация и минерализация. RANKL и OPG са експресирани в скелета и съдовите стени. RANKL и OPG се произвеждат от различни скелетни и съдови клетки. ОБ произвеждат OPG и RANKL, а прицелните клетки за тях в костта са ОС. Така се реализира по най-фин начин куплирането на двата процеса – резорбция и формиране. Характеристиката на прицелните клетки в съдовата система за OPG и RANKL едва сега се изяснява.

RANKL/RANK/OPG системата играе ключова роля в съдовата калцификация. Именно тя се явява потенциален таргет за терапевтична намеса.

Хипергликемията и диабетът активират съдовата активност на BMPs (bone morphogenetic proteins), които спомагат за съдовата калцификация. При инхибиране повишението на BMP този процес не настъпва. Диабетът често се усложнява от ССЗ – съдова калцификация и ендотелна дисфункция, които са свързани именно с BMP (*Bostrom K.I. Circulation Research 2011,108:446-457*).

Съдовият ендотелиум е много голям орган и поради това е интересно да се знае дали той е във фидбек с островните клетки на панкреаса. Има информация, че автокринно BMP-4 поддържа инсулиновата секреция и при нарушения тя би могла да бъде възстановена чрез инфузия с BMP-4. Този протеин се произвежда от съдовия ендотел и може да има физиологична роля в модулацията на инсулиновата секреция от панкреаса. Трайно високото ниво на BMP-4 в съдовите стени или в серума може да бъде ранен симптом за диабет. При намалена активност на BMP се ограничава калцифицирането на съдовете и това е нова стратегия в лечението на диабетната съдова болест.

Калциевият фосфат може да се депозира като биоапатитни кристали (подобно на костта) в кръвоносните съдове и сърдечните клапи при съдова калцификация (*Valdivielso J.M. Nefrologia 2011;31(2):142-7*).

Артериалната калцификация се класифицира според мястото за депозирание на калция:

1. калцификация на интимата (свързана с атероматозните плаки)
  - повишеното отлагане на липиди
  - възпалително-клетъчните инфилтрати.
2. калцификация на медията (Monckeberg's склероза)
  - минерализацията на еластичните фибри, което води до твърдост на съдовете
  - трансформация на съдовите гладко-мускулни клетки в ОБ-подобни клетки.

#### **Инхибитори на калцификацията**

При нормални условия клетките на кръвоносните съдове експресират инхибиращи минерализацията молекули. Липсата им причинява „загуба на естествена инхибиция“, поради което спонтанно нараства калцификацията и се повишава смъртността.

#### *Матриксен Gla Protein (MGP)*

Това е първият инхибитор на калцификацията. Експресирани са в VSMC и ендотелните клетки на нормалните кръвоносни съдове, но експресията му е значително намалена в калцифицираните артерии.

#### *Fetuin A*

Fetuin A е серумен гликопротеин, който инхибира ектопичната съдова калцификация. Той е силен инхибитор на формирането на хидроксиапатит, намалява формирането на кристали in vitro в разтвори съдържащи Ca и P, но не засяга вече формираните кристали.

#### *Osteopontin (OPN)*

Той е фосфопротеин налице в минерализирани тъкани (кост, зъби) като инхибира растежа на апатитните кристали. Понякога се открива в атеросклеротични плаки и в калцирани аортни клапи.

#### *Osteoprotegerin (OPG)*

OPG е член на фамилията на TNF и регулира костната резорбция. OPG се произвежда от много тъкани. В калцирани лезии OPG се намира около зоната. При дефицит на OPG се развива

тежка остеопороза и калцифициране на медията. Следователно OPG е инхибитор на съдовата калцификация

**Активатори на калцификацията** (*TNF, Fibronectin, Type-I collagen, 25-hydroxycholesterol, възпалителни цитокини*)

Алкална фосфатаза

АФ е маркер на ОВ и се разглежда като основен фактор в процеса на съдовата калцификация. АФ е експресирана на повърхността на клетките и съдейства за освобождението на неорганичен Р. Възпалителните цитокини и витамин D индуцират up-regulation за освобождението на неорганичен Р и минерализация.

*Bone morphogenic proteins (BMPs)*

BMP е група от 30 белтъка, които индуцират формиране на кост. BMP принадлежи към суперсемията на TGF-beta. BMP след свързване със специфичния си рецептор причиняват фосфорилация на Smad транскриптиращи фактори, чрез които се индуцира ектопично костно формиране.

BMPs са медиатори на съдовата калцификация:

- BMP2 и BMP4 се включват в минерализацията и локалното възпаление
- BMP7 – забавя съдовата калцификация

BMPs са експресирани в:

- атеросклеротичните лезии
- ендотелните лезии
- VSMC.

## Bone Metabolism and Vessel Ossification or Soft Bone – Hard Arteries: A Link?

**Anna-Maria Borissova**

*Department of Thyroid and Bone Mineral Diseases*

*Clinical Center of Endocrinology and Gerontology, Medical University, Sofia*

It is assumed that there are bone-vascular links, considering the pathophysiology of both organs. What are the reasons for the close links between them:

1. Decreased blood supply to the bone associated with atherosclerosis of bone vessels and decreased perfusion. Specific histological findings in persons of different age groups are illustrated.

2. Direct action of bone cells (OB, osteocytes) on vascular biology and structure.

The role of GLA proteins, Osteocalcin, OPN (osteopontin), BMPs (bone morphogenetic proteins), OPG (Osteoprotegerin), RANK and RANKL, Sclerostin is considered and possible new targets of current and future treatments are highlighted.

3. The action of common factors on bone remodeling and atherosclerosis / calcification (*London Gerard M. Kidney Blood Press Res 2011; 34:203-208*).

General „dysmetabolic“ factors associated with bone-artery interaction:

- Diabetes
- Dyslipidaemia
- Oxidative stress
- Accumulation of glycation end products. They all gather at one point – inflammation.

External stimuli (hyperglycemia, inflammation or other damage) activate certain cells (endothelial cells, OB) and realize their effect through RANKL, BMPs.

Special attention is paid to inhibitors and activators of calcification and especially to BMPs which are expressed in:

- atherosclerotic lesions
- endothelial lesions
- VSMC.



Ойси́н Реншоу «Дете с лейка» 1976г



## Диабетна нефропатия

**Владимир Христов**

Медицински център „Про-вита“

Диабетната нефропатия (ДН) е един от водещите фактори за инвалидизиране и смърт при пациенти с диабет тип 1 и тип 2. В развитите страни диабетът е основна причина за развитие на терминална бъбречна недостатъчност. Клинично, ДН се проявява с характерната триада – хипертония, протеинурия и нарушена бъбречна функция. Началната изявява се протеинурията, а в последствие с намаляване на гломерулната филтрация, в циркулацията започват да се натрупват азотни продукти и се развива ХБН.

Трите най-важни изменения, които се наблюдават в бъбрека са гломерулосклероза, съдови нарушения, и тубуло-интерстициално засягане. Задебеляването на капиллярната базална мембрана и увеличаването на мезангиума на бъбречните гломерули води до различно изразена гломерулосклероза и бъбречна недостатъчност. Дифузната гломерулосклероза е по-често срещана от нодуларната интракапиллярна гломерулосклероза (Kimmelstiel-Wilson lesions), като и двете се съчетават с тежка протеинурия. Гломерулната мезангиална експанзия и тубуло-интерстициалната фиброза в крайна сметка довеждат до необратимо увреждане на бъбречната структура и функция.

Нарушението на бъбречната функция при ДН преминава през няколко стадия, първият от които е хиперфилтрацията ( $GFR > 135 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ), последвана от микроалбуминурия (екскреция на албумин в урината от 30 до 300 мг/24 часа), макроалбуминурия (екскреция на албумин  $> 300 \text{ мг/24 часа}$ ) и уремия. За разлика от другите бъбречни заболявания, протеинурията при диабетната нефропатия не намалява със задълбочаването на бъбречната недостатъчност – пациентите продължават да губят по 10-11 грама белтък на ден с урината.

Важната роля на ангиотензин II в патогенезата на диабетната нефропатия е демонстрирана с помощта на редица експериментални и клинични данни, които показват, че инхибиторите на ангиотензин конвертиращият ензим (АСЕ-инхибитори) имат протективен ефект по отношение на бъбреците, и че тези медикаменти могат да забавят прогресията на гломерулосклерозата. Положителното влияние на АСЕ-инхибиторите и ангиотензин рецепторните блокери (АРВ) върху протеинурията и гломерулосклерозата както в експериментални, така и в клинични условия, предполага, че при диабет се активира системната и/или бъбречната РААС.

## Diabetic Nephropathy

**Vladimir Hristov**

Medical Center „Pro-vita“

Diabetic nephropathy (DN) is one of the leading factors for morbidity and mortality in patients with type 1 or type 2 diabetes. In the developed countries diabetes is the main reason for end-stage kidney insufficiency. The clinical presentation of diabetic nephropathy is dominated by the typical triad – hypertension, proteinuria and impaired kidney function. The first presentation is the proteinuria and after the reduction of glomerular filtration rate (GFR) chronic kidney insufficiency develops.

The three most important changes that can be observed in the kidney of these patients are glomerulosclerosis, vascular impairment and tubule-interstitial impairment. The thickening of the capillary basal membrane and expansion of the glomerular mesangium leads to glomerulosclerosis and kidney insufficiency. The diffuse glomerulosclerosis is more common than nodular intracapillary glomerulosclerosis (Kimmelstiel-Wilson lesions), although both are accompanied by severe proteinuria. Finally the glomerular mesangium expansion and the tubule-interstitial fibrosis lead to irreversible impairment of the kidney structure and function.



Kidney impairment in DN usually goes through several stages, the first of which is the hyperfiltration ( $GFR > 35 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ), followed by microalbuminuria (urine albumin excretion from 30 to 300 mg/24h), macroalbuminuria (urine albumin excretion  $> 300 \text{ mg/24h}$ ) and uremia. Unlike other kidney diseases, proteinuria in DN does not diminish with the development of kidney insufficiency and patients continue losing 10-11 grams of protein a day with the urine.

The treatment of the symptomatic PHPT is usually surgical with consequence – normalization of biochemical abnormalities and increase of bone mineral density. When there are contraindications for surgery or patient's refusal, alternative treatment methods are used as percutaneous alcohol sclerosing and thermal ablation under ultrasound guidance. The aim is to achieve biochemical control of the disease.

Recommendations for asymptomatic PHPT treatment include age, creatinin clearance, calciemia, bone mineral density. Conservative treatment includes control of calciemia and parathyroid hormone level with calcimimetics, vit. D; bone mineral density control with bisphosphonates.

## Съдови калцификати

**Стефан Кривошиев**

*Клиника по диализа, УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“, София*

През последното десетилетие литературата, посветена на съдовите калцификати нараства лавинообразно. Това е в резултат най-вече на утвърждаването на разбирането, че съдовите калцификати не са резултат на пасивно отлагане на калциеви фосфати, а активен процес, повтарящ в голяма степен костното формиране.

Според историята на медицината, първото описание на съдовите калцификати е направено от Леонардо да Винчи през 1505 г. и около 50 години по-късно – от италианския анатом Габриеле Фалопио. През 1855 г. Рудолф Вирхов, в своя труд „Kalk-Metastasen“ описва пет случая с артериални калцификати. Три от тях са при наличие на тежко бъбречно заболяване. Следващата година той добавя три нови случая, отново с бъбречно заболяване. С това започва съвременната история на проблема. Свикнали сме да мислим, че съдовите калцификати са проблем на съвременния начин на живот, но това е доста далеч от истината. Аортни калцификати са открити при човек от халколита, а най-старите доказани коронарни калцификати са при мумията на гревноегипетска принцеса, живяла преди над 3500 години (Horus study). В това проучване с компютърна томография на гревноегипетски мумии съдови калцификати са установени при над 25% от тях, въпреки сравнително младата възраст.

Първите подозрения за клиничната значимост на съдовите калцификати в съвременната медицина се появяват едва през 60те години на 20ти век, въпреки че на тази тема се говори 50 – 100 години по-рано в работите на Вирхов, Мьонкеберг и др. Днес съдовите и по-специално коронарните калцификати се смятат за важен прогностичен белег. Установяването им става с помощта на рентгенографски методи. Най-висока информативна стойност има индексът на коронарна калцификация, който се установява с помощта на електронно-лъчева или мултидетекторна компютърна томография. За момента най-разпространена е скалата на Agatston, но все по-често се използва обемно измерване на калцификатите, а последните години – и количественото определяне на съдържанието на калций в тях. Същите методи се използват и за определяне на аортните калцификати. Много по-лесен и евтин метод, но със значимо по-ниска информационна стойност, е изчисляването на степента на калцификация на коремната аорта на латерална графия на корема. За целта коремната аорта се разделя на 4 сегмента, отговарящи на първи до четвърти лумбален прешлен. Визуално се определя размера на калцификатите, поотделно за предна и задна стена на аортата. Същото определяне може да бъде извършено и с помощта на DXA, с латерално скениране. Прогностичното значение

на съдови калцификати, открити при рентгенография на груги позиции (китки, таз и гр.) при общата популация не е ясно.

Съдовите калцификати са четири вида – калциноза на интимата (калциноза в атероматозна плака, атеросклероза), калциноза на медията (Мьонкебергова склероза или артериосклероза), калцифицираща уремична артериолопатия (калцифилаксия) и клапна калциноза. Тези форми имат както различна патогенеза и различни предразполагащи фактори, така и различна клинична картина и прогностична стойност. Когато говорим за съдови калцификати, обикновено имаме предвид първите две форми. От тях с по-лоша прогноза е калцинозата на интимата, поради наличната стеноза на съда. При калцинозата на медията сърдечните усложнения са последица на увеличената ригидност с последваща артериална хипертония и левокамерна хипертрофия. Калцинозата на медията е свързана най-често с хронично бъбречно заболяване или захарен диабет. Калцифициращата уремична артериолопатия е рядко усложнение при болни на диализно лечение, а при болни без уремия е казуистика. Обикновено се свързва с тежки нарушения на калциево-фосфорната обмяна (тежка хиперфосфатемия), но това не е задължително. Прогнозата е лоша, най-често поради инфекциозни усложнения.

Съдовата калцификация е многократно по-честа при наличие на хронично бъбречно заболяване. Тя се наблюдава и в преддиализния стадий, но при продължително диализно лечение (над 15 – 20 години) се срещат практически при всеки болен, независимо от възрастта и са една от важните причини за изключително високата сърдечно-съдова смъртност при този контингент. При болни на диализно лечение със захарен диабет честотата на съдова калциноза е най-висока. Наред с факторите, участващи във формирането на съдовите калцификати при общата популация, при хронично бъбречно заболяване важна роля играят нарушенията на минералната и костна обмяна и по-специално – хиперфосфатемията. Съдовите калцификати при хронично бъбречно заболяване в много голяма степен се дължат на ненавременно и неправилно лечение на нарушенията на минералната и костна обмяна.

## Vascular Calcification

**Stefan Krivoshiev**

*Dialysis clinic, UMHAT „Tsaritsa Joanna – ISUL“, Sofia.*

Over the last decade literature devoted to vascular calcifications has increased exponentially. Although they were described more than 500 years ago, the first suspicions of their clinical significance appear only in the 1960s. Today, cardiovascular and coronary calcifications in particular are considered an important prognostic sign. Their presence is established using radiological methods. The coronary artery calcium score has the highest informative value and is assessed by CT scanning. Determination of the degree of calcification of the abdominal aorta on lateral lumbar radiography is an easily accessible and cheaper method with satisfactory informative value.

There are four types of vascular calcifications – calcinosis of the intima (calcinosis in atheromatous plaques, atherosclerosis), calcinosis of the media (Mönckeberg's sclerosis, arteriosclerosis), calcifying uremic arteriopathy (calciphylaxis) and valvular calcinosis. These four types have different pathogenesis, different predisposing factors and different clinical and prognostic value.

Vascular calcification is much more common in the presence of chronic kidney disease. The main reason for this are mineral and bone metabolism disturbances in chronic kidney disease. They occur in the predialysis stage, but with continued dialysis (over 15-20 years) are found in virtually all patients, regardless of age and are one of the important reasons for the extremely high cardiovascular mortality in this contingent.



## Самоконтролът на кръвната захар в стратегията на захарния диабет – важна стъпка по пътя към целта

**Петя Каменова**

*Клиника по диабетология, УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“, София*

Постигането на оптимален гликемичен контрол и намаляване честотата на усложненията и сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност е целта в стратегията на захарния диабет. Стандартният метод за мониториране на гликемичния контрол, гликираният хемоглобин ( $Hb A_{1c}$ ), оценява средното ниво на кръвната глюкоза в предшестващите 2 до 3 месеца, следователно той не измерва степента на висока и ниска кръвна захар и индивидуалните гликемични екскурзии. Те са много чести, дори когато нивата на  $Hb A_{1c}$  не са значимо повишени. Стойностите на  $Hb A_{1c}$  могат да бъдат подобни при пациент с минимални флукуации на кръвната захар и при друг с много върхове и спагове в нивото на кръвната глюкоза. Гликемичната вариабилност ни показва „качеството на  $Hb A_{1c}$ “. Има данни, че не само нивото на  $Hb A_{1c}$  но и флукуациите на кръвната глюкоза могат да имат влияние върху усложненията и качеството на живот. Единственият начин реално да се отразят ежедневните вариации на кръвната захар е чрез самоконтрола. Самоконтролът на кръвната захар би трябвало да бъде неразделна част от плана за лечение на захарния диабет, включващ обучение на пациентите в техниката на приложение, целите на лечение, специфични препоръки за честота и време на измервания, идентифициране степента на хипергликемии и хипогликемии, проследяване, базирано на резултатите. Самоконтролът на кръвната захар показва гликемичния отговор към диетата, активността и медикаментите в реално време и осигурява незабавна корекция, ако е необходимо. Настоящи данни показват, че „структурираното глюкозно мониториране“ сигнификантно намалява гликирания хемоглобин. Една от ключовите роли на мониторирането е възможността за идентифициране, лечение и съответно избягване на хипогликемиите. Това е особено наложително за лица с подозирани и доказани неразпознати хипогликемии, които могат да бъдат застрашаващи живота.

Самоконтролът на кръвната захар трябва да бъде оптимизиран, за да осигури реална полезна информация за пациента и неговия лекар с цел подобрене на гликемичния контрол и намаляване на усложненията.

## Self-monitoring of Blood Glucose in Diabetic Strategy – an Important Step on a Way to the Goal

**Petya Kamenova**

*Department of Diabetology, University Specialized Hospital for Active Treatment in Endocrinology „Acad. Iv. Penchev“, Sofia*

Achieving of optimal glycemic control and reducing the rate of complications and cardiovascular morbidity and mortality is the goal of diabetic strategy. The standard method of monitoring glycemic control, glycosylated hemoglobin ( $Hb A_{1c}$ ), provides a time-averaged assessment of blood glucose over the previous 2 to 3 months, so it does not actually measure the extent of high and low blood glucose levels and individual glycemic excursions. They are very common, even with  $Hb A_{1c}$  values are not markedly elevated. The values of  $Hb A_{1c}$  could be similar in a patient with minimal fluctuations in blood glucose and in the other one with a lot highs and lows of blood glucose level. Glycemic variability tells us about the „quali-

ty of HbA<sub>1c</sub>“. There is evidence that it is not just the level of Hb A<sub>1c</sub>, but the fluctuation of blood glucose itself may have an impact on complications and quality of life. The only way to really look at day-to-day glycemic variation is with self-monitoring of blood glucose (SMBG). SMBG is an integral part of diabetic management action plan including patient education in techniques and targets, specific recommendations on frequency and timing, identifying hyperglycemic and hypoglycemic patterns, self care follow-up based on the results. SMBG provides the real time feedback on glycemic response to diet, activity and medications, allowing an immediate correction, if it is necessary. Recent data have shown that „structured glucose monitoring“ significantly reduces Hb A<sub>1c</sub>. One of the key roles of monitoring is the ability to identify, treat, and subsequently avoid hypoglycemia. It is especially mandatory in patients with supposed or proven hypoglycemia unawareness, which is life threatening.

Self-monitoring of blood glucose should be optimized so that to produce a real useful information for both the physician and the patient, aiming to improve glycemic control and reduce complications.

## Дефицит на витамин D – да го дефинираме и лекуваме?

**Анна-Мария Борисова**

*Клиника по тиреоидни и метаболитни костни заболявания, Клиничен център по ендокринология и геронтология, Медицински университет, София*

Кога се приема наличие на дефицит на витамин D? Налице са противоречиви данни. Според Препоръките на Дружеството по ендокринология публикувани в J Clin Endocrinol Metab, July 2011, 96(7):1911-1930, критериите са:

- o Дефицит: 25(OH)D пог 50 nmol/l (пог 20 ng/ml )
- o Недостатъчност: 25(OH)D – 50-72 nmol/l (21-29 ng/ml)
- o Достатъчност: 25(OH)D наг 72 nmol/l (наг 30 ng/ml)

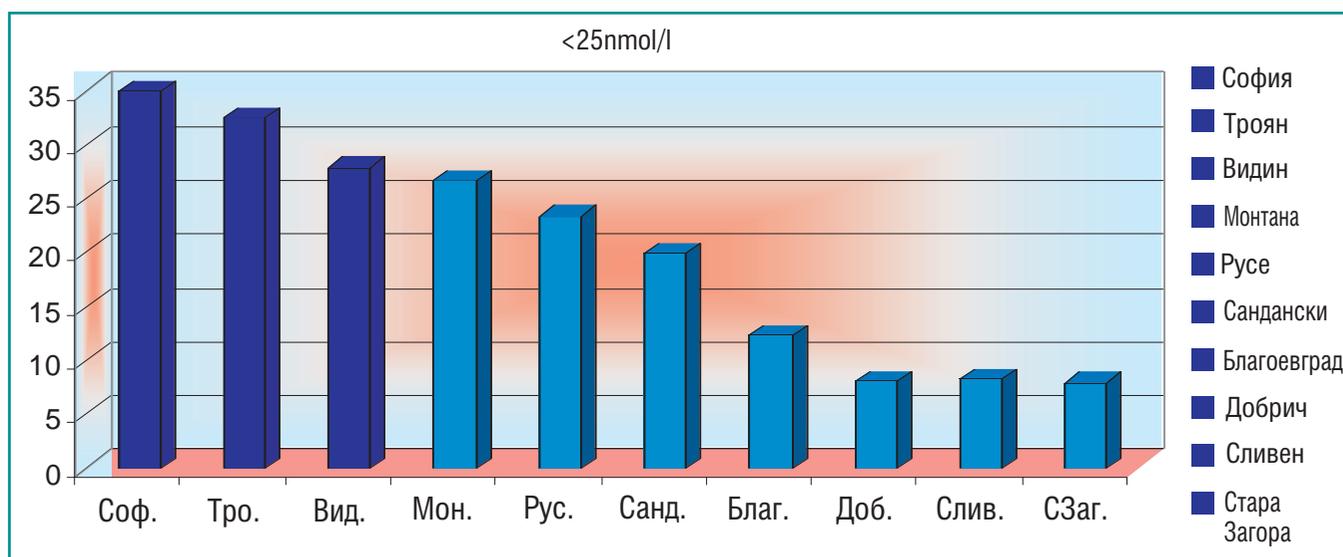
В същото време Института на здравето на САЩ и R. Vieth, Euromedlab, Berlin May 18, 2011 за Европа посочват други критерии:

- o дефицит пог 30 nmol/l (пог 12 ng/ml)
- o достатъчност наг 50 nmol/l (20 ng/ml)

Докато наг половината от възрастната популация на Австрия има ниво на витамин D пог 50 nmol/l, то в България населението наг 20-годишна възраст с ниво на витамин D пог 50 nmol/l е 75,5% (измерено през януари).

По предварителни данни 21,5% от българската популацията е с дефицит на витамин D при cut-off <25nmol/l. Установеният дефицит на витамин D при cut-off <50nmol/l. е налице при 19% от лицата от бялата раса. Разпространението на дефицита на витамин D в България (месец януари) показва значима разлика между Стара Загора, Сливен, Добрич (Източна България) от една страна и София Троян, Видин, Монтана (Северозападна България). Прави впечатление, че Източна България коренно се различава от Западна България по честотата на дефицита на витамин D и трябва да се проследят сезонните промени, за да се интерпретират факторите за тези различия.

При измерване на серумното ниво на витамин D трябва да се има предвид сезона, тъй като нивото му търпи значими промени в различните сезони – най-нисък е през зимата в Северното полукълбо, най-висок е през лятото, а през преходните сезони показва следната особеност – през пролетта нивото му е по-ниско в сравнение с есента. Проучването на българската популация през следващите сезони ще изясни конкретната динамика на този параметър. При анализа трябва да се има предвид и разположението на страната ни – в северното полукълбо между 41° и 44° северна ширина.



Причините за дефицит на витамин D са многобройни – географска ширина, сезон, слънцегреене, оцветка на кожата, лекарства (глюкокортикоиди), чернодробна недостатъчност, бъбречна недостатъчност, затлъстяване, малабсорбция и други.

Последиците на дефицита на витамин D за значими и включват – неврокогнитивна дисфункция, Алцхаймер, шизофрения, депресия, инфекции, артериална хипертония, конгестивна сърдечна недостатъчност, миокарден инфаркт, периферна съдова болест, метаболитен синдром, захарен диабет тип 2, мускулна слабост, остеоартрит, остеопороза, остеомаляция, аутоимунни заболявания (захарен диабет тип 1, мултипла склероза, болестта на Крон, ревматоиден артрит), ракови заболявания (млечна жлеза, черва, простата, панкреас).

Релативният риск (RR) за фрактури и рак на колона намалява прогресивно с повишаване нивото на 25(OH)D от 30 до 110nmol/l. Метаанализ на ефектите на витамин D по отношение на артериалното налягане показва, че той намалява систоличното налягане с 2-6mmHg и това е свързано с намаление на сърдечната, мозъчната и общата смъртност с 9%, 14% респ. 7% (Wu SH. 2010; Witham MD. 2009).

Препоръчаната диетична дневна гажба витамин D е 600IU, която покрива нуждите на ≥97,5% от населението дори при условия на минимално излагане на слънце. Трябва да се има предвид трикратното нарастване на честотата на меланома на кожата според наблюдение на Националния раков институт на САЩ за периода 1975-2006 година. Като се има предвид, че с храната се набавят едва 10-15% от дневните нужди от витамин D, то трябва да се предвиди лечение с препарати витамин D.

За поддържане нивото на 25(OH)D над 30 ng/ml (75 nmol/l) са нужни дневни дози от 1500-2000 IU. ИОМ смята, че по-високоот ниво на серумния витамин D от 100nmol/l (40ng/ml) е свързано с повишение на всички причини за смърт, фрактури, панкреасен и простатен рак. При приложение над 10 000 IU витамин D има риск и ИОМ препоръчва като горно допустима доза на витамин D до 4000 IU.

Кои са биомаркерите за достатъчност на витамин D (Bruce Hollis):

1. 25(OH)D
2. PTH
3. Костната минерална плътност
4. Чревната калциева абсорбция
5. Подвижността
6. Инсулиновата чувствителност
7. Бета-клетъчната функция
8. Иmunната функция
9. Разпространението на раковите заболявания и преживяемост
10. Сърдечно-съдовите инциденти

Науката в момента изживява бум на многобройни изследвания, с които се търси връзката между дефицита на витамин D и редица заболявания. Например Ranagoralan SV et al. Genome Res 2010 установява кратна връзка между дефицита на витамин D и:

- o Тип 1 захарен диабет – 2,9 пъти
- o Болестта на Крон – 3,5 пъти
- o Лупус еритематозес – 5,1 пъти
- o Колоректален рак – 4,0 пъти
- o Хронична лимфолевкоза – 8,3 пъти
- o Ревматоиден артрит – 2,8 пъти
- o Мултиплен склероза – 2,2 пъти

На базата на маркерите от статуса на витамин D (PTH, КМП, чревна абсорбция на калций, инсулинова чувствителност, бета-клетъчна функция, имунна функция) за дефицит се приема циркулиращо ниво на 25(OH)D <70 nmol/l (<32 ng/ml). При ниво на 25(OH)D >30 ng/ml тези заболявания могат да бъдат превентирани. Във всеки случай няма яснота за осигуряване на извънскелетните ефекти на витамин D какви са необходимите дози.

**В заключение** трябва да обобщим, че за поддържане нивото на 25(OH)D над 30 ng/ml (75 nmol/l) са нужни дневни дози от 1500-2000 IU.

## Vitamin D Deficiency – Definition and Treatment

**Anna-Maria Borissova**

*Department of Thyroid and Metabolic Bone Diseases, Clinical Center of Endocrinology and Gerontology, Medical University, Sofia*

How to define vitamin D deficiency? There are conflicting data.

According to the recommendations of the Society of Endocrinology (J Clin Endocrinol Metab, July 2011, 96 (7) :1911-1930), the criteria are:

- Deficit: 25(OH)D below 50 nmol/l (below 20 ng/ml)
- Insufficiency: 25(OH)D - 50-72 nmol/l (21-29 ng/ml)
- Sufficiency: 25(OH)D above 72 nmol/l (above 30 ng/ml)

Meanwhile, IOM (R. Vieth, Euromedlab, Berlin May 18, 2011) indicate other criteria:

- Deficit below 30 nmol/l (below 12 ng/ml)
- Sufficiency above 50 nmol/l (20 ng/ml)

While over half the adult population of Austria has a vitamin D level below 50 nmol/l, in Bulgaria 75,5% of the population over age 20 has a vitamin D level below 50 nmol/l (studied in January 2012).

According to preliminary data 21,5% of Bulgarian is deficient in vitamin D if the cut-off is <25nmol/l. Deficiency of vitamin D in the cut-off <50nmol/l is present in 19% of Caucasian individuals (Bruce Hollis).

The prevalence of vitamin D deficiency in Bulgaria (January 2012) showed no significant difference between Stara Zagora, Sliven, Dobrich (Eastern Bulgaria) on one hand and Troyan, Sofia, Vidin, Montana (Northwestern Bulgaria). It is noteworthy that frequency of vitamin D deficiency in Eastern Bulgaria is quite different from that in Northwestern Bulgaria and seasonal changes should be monitored in order to interpret the factors behind these differences.

Relative risk (RR) of fractures and colon cancer decreased progressively with increasing levels of 25(OH)D from 30 to 110nmol/l.

The recommended dietary daily intake of vitamin D is 600 IU, which covers the needs of ≥97,5% of the population even under conditions of minimal sun exposure, taking into consideration the three-fold increase in the incidence of skin melanoma according to the National Cancer Institute (USA) during 1975-2006. Given that food provides only 10-15% of daily requirements of vitamin D, vitamin D treatments should be considered.

To maintain the level of 25(OH)D above 30 ng/ml (75 nmol/l) daily doses of 1500-2000 IU are necessary.



## Захарен диабет и неалкохолна стеатозна болест

**Ц. Танкова**

*Клиника по Диабетология, Клиничен Център по Ендокринология, МУ, София*

Неалкохолната стеатозна болест (НАСБ) е най-честата форма на чернодробно увреждане. Представлява натрупване на мазнини в черния дроб при лица, които не консумират или консумират минимални количества алкохол и при които не е налице друга причина за чернодробно заболяване. НАСБ включва широк спектър от клинични състояния, вариращи от обикновена чернодробна стеатоза до съчетание на стеатоза с възпаление и некроза и до цироза. Неалкохолният стеатохепатит (НАСХ) е най-тежката форма на НАСБ, при която освен стеатоза са налице възпаление и фиброза.

Неалкохолната стеатозна болест се превръща в клиничен проблем с голямо значение в световен мащаб, тъй като честотата ѝ нараства паралелно с тази на захарен диабет тип 2 и затлъстяване. Счита се, че НАСБ се наблюдава при 17-30% от населението на Европа и САЩ, а по-агресивната форма на заболяването (НАСХ) – при 2-3% от възрастните лица. В ехографско проучване в САЩ е установена стеатоза при 16% от лицата с нормално тегло и при 76% от хората със затлъстяване. НАСБ се наблюдава при лица от двата пола, при всички етнически групи и всички възрастови групи, но с най-висока честота във възрастта от 40 до 49 години. В проучване в САЩ сред деца, починали при инциденти, е установена честота на НАСБ 13%.

Понастоящем има достатъчно доказателства в подкрепа на тезата, че НАСБ представлява чернодробната изява на метаболитния синдром, който е съчетание на рискови фактори – абдоминално затлъстяване, дислипидемия, нарушен въглехидратен толеранс, артериална хипертония. Връзката между НАСБ, НАСХ и метаболитен синдром е от голямо значение, тъй като хората с метаболитен синдром са с повишен риск от захарен диабет тип 2 и сърдечно-съдови заболявания.

Основен рисков фактор за развитие на НАСБ е централното затлъстяване, като е установена честота на НАСБ при ИТМ < 25 кг/м<sup>2</sup> – 16,4%, при ИТМ > 30 кг/м<sup>2</sup> – 75,8 % и при ИТМ > 35 кг/м<sup>2</sup> – 96 %. НАСБ се среща при 27% от случаите с нормална кръвна захар на гладно, като честотата ѝ прогресивно нараства с влошаване на глюкозния толеранс – 43% при нарушена гликемия на гладно и 62% при новооткрит захарен диабет тип 2.

Захарният диабет е рисков фактор за НАСБ, но и НАСБ е свързана с повишен риск от развитие на захарен диабет. В 14-годишно проследяване на пациенти с НАСБ е установено развитие на захарен диабет или нарушен глюкозен толеранс при 78% от тях. В друго проучване е установена висока честота на НАСБ при пациенти със захарен диабет тип 2 – 69,5%. Наблюдавано е нарастване на честотата на НАСБ при пациенти с диабет с напредване на възрастта – 65,4% във възрастова група 40–59 години и 74,6% при лица над 60 години (p<0,001), като е посочена обща честота на НАСБ 71,1% при мъже и 68% при жени. Наблюдавана е по-висока честота на коронарна болест на сърцето (26,6% спрямо 18,3%), мозъчно-съдова болест (20,0% спрямо 13,3%) и периферна съдова болест (15,4% спрямо 10,0%) при лицата с НАСБ спрямо лица без НАСБ. НАСХ се среща при около 30% от пациентите със захарен диабет тип 2 или нарушен глюкозен толеранс. Счита се, че нарушеният глюкозен толеранс е независим предиктор за НАСХ и фиброза. Ето защо при поставена диагноза НАСБ е необходимо да се проведе скрининг за захарен диабет.

Други важни рискови фактори за развитие на НАСБ са дислипидемия (хипертриглицеридемия, снижено ниво на HDL холестерол), фамилен анамнез за захарен диабет тип 2 и за НАСБ, хиперурикемия, артериална хипертония. Наличието на метаболитен синдром увеличава 4 до 11 пъти риска от развитие на НАСБ.

Патогенезата на НАСБ е комплексна и определено свързана с инсулинова резистентност, в основата на която е централното абдоминално затлъстяване. Висцералната мастна тъкан, която представлява ендокринен орган, вероятно играе директна роля за развитие на НАСБ

посредством множество секретирани фактори – адипоцитокени. При лицата с централно затлъстяване са повишени нивата на свободни мастни киселини (СМК), които по пътя на т.нар. „липотоксичност“ оказват неблагоприятен ефект върху редица органи – черен гроб (повишава се чернодробната глюкозна продукция), мускулите (потиска се усвояването на глюкоза от тях), бета-клетките на панкреаса (потиска се инсулиновата секреция). Повишеното постъпване на липиди в черния гроб, както и синтеза им *de novo*, потиснатото окисление на СМК, както и сниженият експорт на липиди, са причина за натрупване на мазнини интрацелуларно в черния гроб. Наблюдава се повишение на нивото на проинфламаторните цитокини – тумор некротизиращ фактор алфа (TNF $\alpha$ ), висфатин, интерлевкин 6 (IL6), интерлевкин 8 (IL8), резистин, както и снижение на нивото на антиинфламаторни цитокини, какъвто е адипонектин. В патогенезата на заболяването определена роля играе и окислителният стрес – наблюдава се окисление на чернодробните липиди, повишени са нивата на окислените LDL.

В редица случаи поставянето на диагнозата НАСБ е затруднено, тъй като заболяването протича безсимптомно. При обективното изследване в 75% от случаите се установява хепатомегалия, както и наличие на елементи на метаболитен синдром – висцерално затлъстяване (повишена обиколка на талия). От лабораторните изследвания най-голямо значение имат аминотрансферазите, като обичайно нивото на ALT превалява над това на AST; нормалните нива на чернодробните ензими, обаче, не изключват диагнозата НАСБ. Ехографското изследване е много полезно и установява умерена или изразена инфилтрация на черния гроб с точност от 75-80%. Чернодробната биопсия е „златен стандарт“ за разграничаване на диагнозата стеатоза (само натрупване на мазнини в черния гроб) от НАСХ (натрупване на мазнини, съчетано с некроза, възпаление и/или фиброза).

Различните форми на НАСБ прогресират по различен начин – обикновената стеатоза прогресира до НАСХ в 10-20% от случаите; 10-20% от доказаните случаи на НАСХ прогресират до цироза и нейните усложнения – чернодробна недостатъчност, хепатоцелуларен карцином. Рискови фактори за прогресиране от стеатоза към НАСХ са ИТМ > 30 кг/м<sup>2</sup>, наличие на захарен диабет тип 2, възраст над 45 години и отношение на чернодробните ензими AST:ALT > 1. По отношение на прогресирането на НАСХ до цироза от значение са по-напредналата възраст, промяната на отношението на AST:ALT  $\geq$  1, ИТМ > 30 кг/м<sup>2</sup>, наличие на нарушен глюкозен толеранс или захарен диабет тип 2, нисък серумен албумин, нисък брой тромбоцити, ниско ниво на адипонектин.

През последните години усилено се коментира връзката между НАСБ и сърдечно-съдови заболявания. При лица с НАСБ/НАСХ се наблюдава по-висока сърдечно-съдова смъртност в сравнение със съответно подбрани пациенти с цироза или хепатит С. Нещо повече, при НАСБ/НАСХ се съобщава за единакъв риск от смъртност от сърдечно-съдови заболявания и от цироза и нейните усложнения. Има данни, че НАСБ е независим рисков фактор за сърдечно-съдова заболеваемост и смъртност при пациенти със захарен диабет тип 2. Пациентите с НАСБ, независимо от стойностите на чернодробните показатели, трябва да се считат за лица с повишен риск от развитие на сърдечно-съдови заболявания. Вероятно понастоящем виждаме само върха на айсберга на това, което може да се окаже едно от основните заболявания през следващите години, тъй като честотата и на метаболитен синдром и на НАСБ прогресивно нарастват. Targher и сътр. са установили, че НАСБ не е просто маркер за сърдечно-съдови заболявания, но вероятно е активно включена в патогенезата им. Наличието на НАСБ предсказва повишен атерогенен риск, независим от наличието на другите елементи на метаболитен синдром. Явно натрупването на мазнини в черния гроб се явява независим рисков фактор за развитие на атеросклероза, различен от наличието на инсулинова резистентност.

Дългосрочно проследяване на пациенти с НАСБ е установило, че лицата с НАСХ са с намалена преживяемост. Популационно проучване на базата на данните от NHANES III показва, че лицата с НАСБ са с повишена, свързана с чернодробно заболяване или обща смъртност, спрямо тези без чернодробно заболяване. В проучване на Adams и сътр. при 420 пациенти с НАСБ е установена по-висока от очакваната обща смъртност, особено при пациенти с нарушена гликемия на гладно



или захарен диабет. Счита се, че смъртността при различните форми на НАСБ е свързана в еднаква степен с усложненията на чернодробната цироза и със сърдечно-съдови заболявания.

Лечението на НАСБ трябва да е комплексно и да включва диета, редукция на теглото, спирание на тютюнопушенето, физическа активност, постигане и поддържане на добър гликемичен контрол, контрол на липидите и артериалното налягане. Този подход значимо ще снижи и сърдечно-съдовия риск, който е повишен при пациентите с НАСБ. Препоръчва се постепенно снижение на телесното тегло – с 0,5 до 1,0кг седмично, тъй като бързата загуба на тегло може да влоши чернодробното заболяване. Тютюнопушенето е рисков фактор за фиброза на черния дроб и трябва да се преустанови.

Тъй като инсулиновата резистентност е в основата на НАСБ/НАСХ, приложението на медикаменти за подобряване на инсулиновата чувствителност е от изключително значение в терапевтичния подход. Редица проучвания са установили снижение на нивата на аминотрансферазите, както и на чернодробното възпаление и некроза (чрез чернодробна биопсия) след приложение на метформин. Приложението на инсулинови агонисти (тиазолидиндиони – пиоглитазон, розиглитазон) е довело до снижение на висцералната мастна тъкан, на маркерите на възпаление (hsCRP, TNF $\alpha$ , IL-6), повишаване на нивото на адипонектин, както и до благоприятен ефект върху фиброзата, стеатозата, и балонната регенерация при НАСХ.

**В заключение,** НАСБ е често заболяване, засягащо до 30% от възрастното население и представлява чернодробната изява на метаболитния синдром. НАСБ често се съчетава с пре-диабет или захарен диабет тип 2. Нещо повече, НАСБ и най-тежката ѝ форма НАСХ, привлича вниманието на изследователите поради факта, че се явява независим рисков фактор за сърдечно-съдова заболеваемост и смъртност. Рискът от смъртност при НАСБ е еднакъв от усложнения на цироза и от сърдечно-съдови заболявания.

## Diabetes and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

**T. Tankova**

*Department of Diabetology, Clinical Center of Endocrinology, Medical University, Sofia*

Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) constitutes one of the most common forms of liver disease found in subjects who do not abuse alcohol and it is becoming a major emerging clinical problem worldwide. NAFLD is considered as the hepatic manifestation of the metabolic syndrome since it is strongly associated with insulin resistance.

The severity of NAFLD ranges from hepatic steatosis alone to a triad constituted by steatosis, hepatocellular necrosis and inflammation (referred to as non alcoholic steatohepatitis - NASH).

Diabetes appears to be a risk factor for NAFLD, but NAFLD is also associated with an increased risk for diabetes development. New-onset diabetes and prediabetes have been found in 78% of NAFLD patients in a 14-year follow-up study. An increase in the rate of NAFLD in type 2 diabetic patients with aging has been established – 65,4% in 40-59 years age group and 74,6% in subjects over 60 years of age ( $p < 0,001$ ). NASH has been found to be present in 30% of patients with type 2 diabetes and impaired glucose tolerance. Impaired glucose tolerance is considered an independent predictor of NASH and fibrosis. Therefore screening for diabetes is needed in NAFLD subject.

An association between NAFLD and cardiovascular disease (CVD) has been recently suggested. NAFLD appears to be associated with an increased risk of cardiovascular disease which augments as the hepatic damage progresses. Several epidemiological studies indicate that NAFLD, especially in its more

severe forms, is linked to an increased risk of CVD, independently of underlying cardiometabolic risk factors. It has been demonstrated that NAFLD patients present increased subclinical atherosclerosis compared to non-steatotic individuals. A few follow-up studies have revealed that CVD is as common cause of death in NAFLD patients as the complications of cirrhosis. NAFLD may not be merely a marker of CVD, but it may certainly be involved in its pathogenesis. Therefore patients with NAFLD regardless of their liver function tests should be considered at a higher risk to develop complications from CVD.

Treatment of NAFLD/NASH patients should include diet, gradual weight reduction, smoking cessation, control of risk factors such as hyperlipidemia, hyperglycemia and arterial hypertension. Metformin has been demonstrated to be effective in NAFLD also decreasing the overall cardiovascular risk which is usually high in these patients.

**In conclusion**, NAFLD appears to be a common disease, affecting about 30% of the adult population, being the hepatic presentation of the metabolic syndrome. NAFLD is strongly associated with prediabetes and type 2 diabetes and with increased cardiovascular morbidity and mortality.

## Метаболитни нарушения при синдром на поликистозните яйчници

**М. Орбецова**

*Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, МУ, Пловдив*

Синдромът на поликистозните яйчници (PCOS) е най-честата ендокринопатия, обхващаща до 14% от жените в репродуктивна възраст. Представява хетерогенно заболяване, характеризиращо се с хиперандрогенизъм и хронична олиго-ановулация. PCOS е асоцииран с много от характеристиките на метаболитния синдром, което води до повишен риск от развитие на сърдечно-съдови усложнения при засегнатите жени.

Между 30% и 80% от жените с PCOS са с *наднормено тегло/затлъстяване*, като се наблюдават големи етнически различия. В наше проучване намираме затлъстяване в 51% и наднормено тегло в 22% от неподбрана популация жени с PCOS. Налице е тясна връзка между степента на затлъстяване и тежестта на клиничната симптоматика, като дори лека редукция на теглото води до сигнификантно подобрение на менструалната цикличност, фертилността и хиперандрогенните характеристики. Няма съмнение, че затлъстяването играе ключова роля в развитието и поддържането на PCOS и повлиява изявата на клиничните и биохимичните характеристики при болшинството носителки на синдрома. Натрупването на тегло много често предшества появата на хиперандрогенизъм и менструални нарушения, което предполага ролята му в последващото разгръщане на PCOS.

Отлагането на мастната тъкан при жените с PCOS е основно от андроиден тип, т.е. увеличава се интраабдоминалното или висцерално мастно депо. Възможно обяснение на механизмите, лежащи в основата на възникване на затлъстяването при PCOS, е комбинирането на генетична предиспозиция, в съчетание с обезогенна околна среда (неправилно хранене и намалена физическа активност). Прокрадва се идеята, че при затлъстелите жени с PCOS нарушението може би възниква по време на интраутеринното развитие и зависи от майчини фактори и теглото при раждане. Вече развило се, затлъстяването само по себе си задълбочава инсулиновата резистентност и хиперинсулинемията, и процесите навлизат в порочен кръг, което се отразява неблагоприятно на всички останали компоненти на синдрома.

Изясняването на физиологията и патофизиологията на мастната тъкан коренно се промени през последните години. Натрупват се все повече доказателства, че хормоните, произвежд-



гани от тази тъкан (*адипоцитокени*), играят ключова роля в регулиране на апетита, енергийния внос и разход, теллото, въглехидратния и липидния метаболизъм и активно се намесват в репродуктивната функция. Редица изследователи, намират повишени нива на атерогенните и намалени нива на антиатерогенните адипоцитокени при PCOS като се търси участието на тези отклонения в патогенезата на синдрома и появата на инсулинова резистентност, дислипидемия, повишен риск от развитие на захарен диабет и сърдечно-съдови усложнения. В наши проучвания адипонектинът е сигнификантно по-нисък, а *лептинът* – по-висок при жени с PCOS в сравнение с контролна група. *Резистинът*, който се свързва с развитие на инсулинова резистентност и се предполага, че осъществява връзката между затлъстяването и диабета, е намерен сигнификантно по-висок при жени с PCOS и съпътстващо затлъстяване. Проучвания от последните години откриват *аномалии на грелиновата регулация* при PCOS, които не са присъщи само на наличните при това заболяване затлъстяване и инсулиновата резистентност. Ние намираме сигнификантно по-ниски нива на грелина при жени с PCOS в сравнение със здрави контроли ( $21,78 \pm 2,12$  спрямо  $34,67 \pm 3,57$  ng/ml;  $p=0,04$ ), като грелинът е в обратна корелация с нивата на инсулина в същата степен, както и с маркерите на инсулинова резистентност.

Наличието на *инсулинова резистентност* и *хиперинсулинемия* при PCOS не само хвърля светлина върху толкова важните патогенетични механизми на заболяването, но наблюденията показват, че късните метаболитни усложнения са от по-голямо значение, отколкото самата репродуктивна дисфункция. Хиперинсулинемията и инсулиновата резистентност са с тенденция към спонтанно задълбочаване при жените с PCOS, дори без да се влошава хиперандрогенизмът.

Проучвания върху големи популации жени с PCOS в зряла възраст съобщават за честота на *въглехидратни нарушения* от 20% до 40%, която е значимо по-висока от намерената в популационни проучвания при жени на същата възраст. Наднорменото тегло е предпоставка за развитие на въглехидратни нарушения, но и слабите жени с PCOS са с повишен риск – 31,1% с НГТ и 7,5% с новодиагностициран диабет. Принципно, честотата на новооткрит диабет при жени с PCOS достига 10%, като повечето от засегнатите се намират в 3<sup>ма</sup> и 4<sup>ма</sup> възрастова декада. Жените с PCOS са предразположени в по-голяма степен и към развитие на гестационен диабет. От друга страна, жени с гестационен диабет имат по-висока честота на PCOS, чиято диагноза се поставя *postpartum* и това е свързано с персистиращи въглехидратни нарушения впоследствие.

При жени PCOS, независимо от младата възраст, могат да бъдат налице повишени нива на VLDL, IDL и LDL; намалени нива на HDL; повишени нива на ТГл, имащи за резултат *повишен липиден атерогенен риск*. И ние, както някои автори намираме липидни нарушения при PCOS дори без съпътстващо затлъстяване. Сигнификантно по-неблагоприятни са всички липидни параметри при жените с PCOS и затлъстяване в сравнение с тези с нормално тегло.

Характерен за PCOS е по-ниският свързващ половите стероиди глобулин (*SHBG*), което води до повишена бионаличност на активни андрогени и се явява рисков фактор за смъртност от ССЗ – налице е стръмно покачване на рисковия градиент със спадане нивата на SHBG. Много от компонентите на метаболитния синдром при PCOS могат да изиграят важна роля в метаболизма на хомоцистеина и да доведат до промяна в нивата му.

Установено е, че плазменният *хомоцистеин* при жени с PCOS е сигнификантно повишен в сравнение с дори по-възрастни контроли със сходен BMI и корелира с плазменния инсулин, пикочната киселина, както и с ехокардиографски данни за диастолна дисфункция (считана за ранен маркер за ССЗ). Намаляването на теллото и съотношението талия/ханш с помощта на физически упражнения води до сигнификантно намаление на хомоцистеина при млади жени с PCOS и наднормено тегло/затлъстяване.

В светлината на комплексните метаболитни и съдови нарушения при PCOS се търси наличие на връзка на синдрома с *хипертонията*. Намерено е, че жените с PCOS имат по-високи нива на артериално налягане в сравнение със здрави контроли със сходно тегло, освен това в по-ранна възраст и по-често с течение на времето и развиват хипертония. Плазмените ренинови нива са по-високи при нормотензивни жени с PCOS в сравнение със здрави контроли, независимо от степента на инсулинова резистентност.

При 24-часово Holter-мониториране някои автори, в това число и ние, откриваме липса на физиологичния нощен спад и по-висока честота на нестабилно артериално налягане – маркер за пре-хипертензивно състояние.

Понастоящем PCOS се разглежда като *метаболически синдром* според съвременните концепции на това понятие, в чиято основа лежи инсулиновата резистентност, а затлъстяването оказва допълнително утежняващ ефект. Носителките на синдрома трябва да бъдат диспансеризирани в насока профилактика, лечение и проследяване на метаболитните нарушения.

## Metabolic Disturbances in Polycystic Ovary Syndrome

**M. Orbetzova**

*Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, Medical University, Plovdiv*

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most common endocrine disorders affecting about 5-14% of women of reproductive age and leading cause of infertility. The global medical importance of the disease is based on the fact that according to the new concepts PCOS is considered as typical representative of metabolic syndrome with insulin resistance and compensatory hyperinsulinaemia being the underlying mechanism. PCOS is associated with higher prevalence of visceral obesity, unfavorable ratio between atherogenic and antiatherogenic adipocytokines, impaired glucose tolerance, diabetes mellitus type 2. There is strong evidence that even in younger age women with PCOS carry on markedly atherogenic lipid profile and other cardiovascular risk factors that later in life (after 15-20 years) might result in higher incidence of cardiovascular morbidity and mortality. Premature development of atherosclerosis, more frequent occurrence of hypertension, gestational diabetes and hypertension during pregnancy are observed in women with this syndrome.

A review of the literature data as well as author's experience on the prevalence and characteristics of overt metabolic syndrome and its separate components in PCOS women with different phenotypes is presented. The author's results are based on several retrospective and prospective studies investigating anthropometric characteristics, carbohydrate and lipid disturbances, alterations in adipose tissue hormones and appetite regulators, circadian rhythms of blood pressure and effect of different therapeutic strategies on metabolic parameters and total cardiovascular risk in PCOS.

## Още за лечението на поликистозната болест

**Проф. Д-р Т. Чернев, д.м.н.**

*СБАЛАГ „Майчин дом“, Медицински университет, София*

Поликистозната яйчникова болест (Синдром на поликистозните яйчници) е медицинско състояние, което в световен мащаб засяга приблизително 6-10% от жените в репродуктивна възраст. За поставяне на диагнозата се взема под внимание проявата на следните симптоми: хронична ановулация, която най-често се проявява като олиго- или аменорея, хиперандрогенизъм с клинични и/или биохимични данни, типична картина на поликистозни яйчници, установена чрез ултразвуков преглед, както и някои дерматологични проблеми като акне, хирзутизъм, себорея, които могат силно да варират в проявата си. В дългосрочен план синдромът на поликистозните яйчници може да бъде причина за стерилитет поради нарушената менструална функция и рисков фактор за развитие на карцином на ендометриума, като може да провокира още и кардиоваскуларни проблеми и развитие на диабет 2<sup>ти</sup> тип.

Резюмема/Abstracts



Пол Гоген, гетайл от „Ave Maria“ 1896г

Патогенезата на тази болест все още не е проучена докрай. Знае се, обаче, че поликистозата се причинява от генетични аномалии и е свързана с нарушен глюкозен толеранс. Установено е, че 50-70% от жените с поликистозна болест са и с инсулинова резистентност. Терапията на инсулиновата резистентност включва промяна в начина на живот при наличие на затлъстяване, използване на инсулинови очувствители като метформин, пиоглитазон, троглитазон и гр., както и в последните години включване в терапията на някои медиатори на инсулиновото действие като хироинозитол и миоинозитол.

**Целта** е особено в случаите на стерилитет, да се преодолее предизвиканата от хиперинсулинемията дисфункция при овариалния отговор към ендогенните гонадотропини и да се възстанови спонтанната овулация и менструалната токсичност, което да доведе до спонтанно настъпване на желаната бременност.

## TGF- $\beta$ , TGF- $\beta$ -рецептор II, Smad4, Smad7 и гендритни клетки при тиреоиден карцином

**Гълъбова М, Иванова К, Ананиев Ю, Йонал Е, Геренова Ж**

*Катедра по обща и клинична патология, Катедра по пропедевтика на вътрешните болести, Клиника по ендокринология, Медицински факултет, УМБАЛ, Стара Загора*

Процесът на туморогенеза при човека има няколко общи характеристики, които се наблюдават почти при всички тумори (Hanahan and Weinberg, 2000). Тези характеристики включват седем функции на туморните клетки. Те са: 1) способността да бъдат резистентни на растежни инхибиторни фактори; 2) да пролиферират в отсъствието на екзогенни растежни фактори; 3) да инвазират и метастазират; 4) да придобиват безграничен репликативен потенциал; 5) да заобикалят механизмите на апоптоза; 6) да стимулират неопластична ангиогенеза и 7) да заобикалят разрушаване от имунната система (Elliot and Blobe, 2005).

Промените в TGF- $\beta$  сигналния път водят до туморогенеза и туморна прогресия. TGF- $\beta$  има двоен ефект в процеса на туморогенеза. Той е туморен супресор в претуморния стадий и туморен промотер в късните етапи на туморогенезата. TGF- $\beta$  се експресира и секретира нормално от тиреоцитите и действа като инхибитор на тяхната пролиферация (Mincione et al., 2011). За разлика от струмата, при карциномите на щитовидната жлеза серумните стойности на TGF- $\beta$  са незначително увеличени в сравнение с контролите (Vesely et al., 2004). В някои тумори блокирането на действието на TGF- $\beta$  се съпровожда и от намалена експресия на TGF- $\beta$ RII (West et al., 2000). Най-силна редукция на TGF $\beta$ RII имунореактивността се наблюдава при най-силно малигнените недиференцирани, анапластични карциноми (Lazzereschi et al., 1997).

При друго изследване е намерена повишена експресия на R-SMADs (SMAD2/3), на инхибиторния SMAD7 и на общия медиатор SMAD4 (co-SMAD) в туморната тъкан на фоликуларния и папиларния карциноми на щитовидната жлеза (Matsuo et al., 2010). Смята се, че SMAD4 често мутира при тиреоидните карциноми като тези промени се считат за ранни в процеса на туморогенезата (Lazzereschi et al., 2005). Установена е също повишена експресия на Smurf1 и SMAD7 в туморна клетъчна линия от анапластичен тиреоиден карцином (Cerutti et al., 2003). Увеличена експресия на SMAD7 е намерена и в група от папиларни и фоликуларни тиреоидни карциноми (Matsuo et al., 2010). Тези резултати показват, че SMAD7 и Smurf1 участват в тиреоидната туморогенеза.

### **Заобикаляне на имунната система, гендритни клетки**

Туморните клетки експресират тумор-специфични антигени, които нормално могат да се разпознават от имунната система и водят до унищожаването им. По време на туморогенезата повечето туморни клетки придобиват способността да заобикалят имунния надзор. Въпреки че съществуват много механизми, чрез които се получава имунен толеранс към ту-



морните клетки, основна роля в имуносупресията играе медираната от самите туморни клетки имуносупресия чрез секретиране на TGF- $\beta$ , основният имуносупресорен цитокин (Mincione et al., 2011). Чрез него се подтиква зреенето на гендритните клетки в тумора (Gulubova et al., 2011).

#### Материал и методу

Изследвани са имунохистохимично 45 пациенти с тиреоидни карциноми с антители срещу TGF- $\beta$ , Smad4, Smad7, TGF $\beta$ RII, CD1a и CD83.

#### Резултати

Експресията на протеините от TGF- $\beta$ -сигналния път е слаба до липсваща в: 71,1% за TGF- $\beta$ ; 28,2% за TGF $\beta$ RII; и в 75,6% за Smad4. Преживяемостта за пациентите е по-къса при случаите с висока експресия за TGF- $\beta$  ( $p=0,02$ ) и при експресия на Smad4 в туморните ядра ( $p=0,03$ ).

В инвазивния фронт на тумора преобладава инфилтрация с незрели CD1a<sup>+</sup> гендритни клетки, като по-високият брой на гендритни клетки 59,3% се наблюдава при пациентите в I и II клиничен стадий ( $\chi^2=6,279$ ;  $p=0,012$ ).

В **заключение** можем да кажем, че тъканната експресия на протеините от TGF- $\beta$ -сигналния път и на маркерите за незрели гендритни клетки и за макрофаги може да се използва като диагностично средство за определяне тежестта, развитието и прогнозата на тиреоидния карцином.

#### References

Cerutti JM, Ebina KN, Matsuo SE, Martins L, Maciel RMB, Kimura ET. Expression of Smad4 and Smad7 in human thyroid follicular carcinoma cell lines. *J Endocrinol Invest* 2003;26(6):516-521.

Elliott RL, Blobe GC. Role of transforming growth factor beta in human cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(9):2078-2093.

Gulubova M, Ananiev JR, Vlaykova TI, Yovchev Y, Tsoneva V, Manolova IM. Role of dendritic cells in progression and clinical outcome of colon cancer. *Int J Colorectal Dis* 2011 DOI 10.1007/s00384-011-1334

Lazzereschi D, Ranieri A, Mincione G, Taccogna S, Nardi F, Colletta G. Human malignant thyroid tumors displayed reduced levels of transforming growth factor beta receptor type II messenger RNA and protein. *Cancer Res* 1997;57(10):2071-2076.

Lazzereschi D, Nardi F, Turco A, Ottini L, D'Amico C, Mariani-Costantini R, Gulino A, Coppa A. A complex pattern of mutations and abnormal splicing of Smad4 is present in thyroid tumors. *Oncogene* 2005;24:5344-5354.

Matsuo SE, Fiore A-P ZP, Siguematu SM, Ebina KN, Friguglietti CUM, Ferro MC, Kulcsar MA, Kimura ET. Expression of SMAD proteins, TGF-beta/activin signaling mediators, in human thyroid tissues. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2010;54(4):406-412.

Mincione G, Di Markantonio MC, Tarantelli C, D'Inzeo S, Nicolussi A, Nardi F, Donini CF, Coppa A. EGF and TGF- $\beta$ 1 effects on thyroid function. *J Thyroid Res* 2011 doi:10.4061/2011/431718

Vesely D, Astl J, Lastuvka P, Matucha P, Sterzl I, Betka J. Serum levels of IGF-I, HGF, TGFbeta1, bFGF and VEGF in thyroid gland tumors. *Phys Res* 2004;53(1):83-89.

West J, Munoz-Antonia T, Johnson JG, Klotch D, Muro-Cacho CA. Transforming growth factor- $\beta$  type II receptors and Smad proteins in follicular thyroid tumors. *Laryngoscope* 2000;110:1323-1327.

## TGF- $\beta$ , TGF- $\beta$ -Receptor II, Smad4, Smad7 and Dendritic Cells in Thyroid Cancer

Gulubova M<sup>1</sup>, Ivanova K<sup>1</sup>, Ananiev J<sup>1</sup>, Onal E<sup>1</sup>, Gerenova J<sup>2</sup>

Department of General and Clinical Pathology<sup>1</sup>, Department of Propedeutics of Internal Diseases, Endocrinology Clinics<sup>2</sup>, Medical Faculty, University Hospital, Stara Zagora

The complex process of tumor formation in humans includes some hallmarks, that occur in almost all tumors. These hallmarks include seven functions that cancer cells acquire: 1) the ability to become resistant to growth inhibitory factors; 2) to proliferate in the absence of exogenous growth factors; 3) to invade and metastasize; 4) to achieve limitless replication potential; 5) to evade apoptosis, 6) to recruit a blood supply through angiogenesis and; 7) to evade destruction by the immune system (Elliot and Blobe, 2005).

The alterations in TGF- $\beta$  signaling pathway may play an important role in tumorigenesis and tumor progression. TGF- $\beta$  appears to have a dual effect in tumorigenesis. It can act as a tumor suppressor in the pretumor stage, and as a tumor promoter in late stage of tumorigenesis. TGF- $\beta$  is normally expressed and secreted by thyrocytes, acting as a potent inhibitor of thyroid cell growth (Mincione et al., 2011). Instead of TGF- $\beta$  increase in goiter, in thyroid carcinomas not significant changes in blood levels of TGF- $\beta$ 1 have been observed compared to normal controls (Vesely et al., 2004). Some thyroid carcinomas, being independent to TGF $\beta$ -mediated growth inhibition, showed also downregulation of TGF $\beta$ RII (West et al., 2000). A statistically significant reduction of TGF $\beta$ RII immunoreactivity was observed in the extremely aggressive anaplastic thyroid tumors (Lazzereschi et al., 1997). Another investigation shows an increased immun-expression of R-SMADs (SMAD2/3), of the inhibitory SMAD7 and of the common mediator SMAD4 (co-SMAD) in the tumor tissue of follicular and papillary thyroid cancers (Matsuo et al., 2010). It is considered that SMAD4 is often mutated in thyroid tumors, and these changes are early in the process of tumorigenesis (Lazzereschi et al., 2005). The levels of Smurf1 and SMAD7 are overexpressed in the anaplastic thyroid carcinoma cell line (Cerutti et al., 2003). An increase of SMAD7 expression has been found in a group of papillary and follicular carcinomas (Matsuo et al., 2010). These results indicate that Smurf1 and SMAD7 are involved in thyroid tumorigenesis.

### *Evasion of the immune system, dendritic cells*

Cancer cells express tumor-specific antigens that normally would be recognized by the immune system and lead to destruction of the cancer cell. During tumorigenesis, most cancer cells acquire the ability to evade this immunosurveillance. Although there are multiple mechanisms by which cancer cells evade an immune response, a major mechanism is active cancer cell-mediated immunosuppression via secretion of TGF- $\beta$ , which is a potent immunosuppressive cytokine (Mincione et al., 2011). Via the secretion of TGF- $\beta$  tumor cells suppress the maturation of dendritic cells (Gulubova et al., 2011).

### **Material and Methods**

Forty five patients with thyroid cancers were investigated immunohistochemically with antibodies against TGF- $\beta$ , Smad4, Smad7, TGF $\beta$ RII, CD1a, CD83 u CD68.

### **Results**

The expression of the proteins from TGF- $\beta$ -signaling pathway is weak to missing in: 71,1% for TGF- $\beta$ ; 28,2% for TGF $\beta$ RII; and in 75,6% for Smad4. The patients' survival was shorter in the cases with higher TGF- $\beta$  expression in the tumor cytoplasm ( $p=0,02$ ) and with existing SMAD4 expression in the tumor nucleus ( $p=0,03$ ).

Also, the high infiltrate of CD1a<sup>+</sup> dendritic cells in the tumor border was found in 59,3% of patients in I and II clinical stages ( $\chi^2=6,279$ ;  $p=0,012$ ).

In conclusion we may state that tissue expression of the proteins from TGF- $\beta$ -signaling pathway and of markers of immature dendritic cells might be used as a diagnostic tool for determination the aggravation, progression and prognosis of thyroid cancer.

### **References**

**Cerutti JM, Ebina KN, Matsuo SE, Martins L, Maciel RMB, Kimura ET.** Expression of Smad4 and Smad7 in human thyroid follicular carcinoma cell lines. *J Endocrinol Invest* 2003;26(6):516-521.

**Elliott RL, Blobe GC.** Role of transforming growth factor beta in human cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(9):2078-2093.

**Gulubova M, Ananiev JR, Vlaykova TI, Yovchev Y, Tsoneva V, Manolova IM.** Role of dendritic cells in progression and clinical outcome of colon cancer. *Int J Colorectal Dis* 2011 DOI 10.1007/s00384-011-1334

**Lazzereschi D, Ranieri A, Mincione G, Taccogna S, Nardi F, Colletta G.** Human malignant thyroid tumors displayed reduced levels of transforming growth factor beta receptor type II messenger RNA and protein. *Cancer Res* 1997;57(10):2071-2076.

**Lazzereschi D, Nardi F, Turco A, Ottini L, D'Amico C, Mariani-Costantini R, Gulino A, Coppa A.** A complex pattern of mutations and abnormal splicing of Smad4 is present in thyroid tumors. *Oncogene* 2005;24:5344-5354.

**Matsuo SE, Fiore A-P ZP, Sigumatu SM, Ebina KN, Friguglietti CUM, Ferro MC, Kulcsar MA, Kimura ET.** Expression of SMAD proteins, TGF-beta/activin signaling mediators, in human thyroid tissues. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2010;54(4):406-412.

**Mincione G, Di Markantonio MC, Tarantelli C, D'Inzeo S, Nicolussi A, Nardi F, Donini CF, Coppa A.** EGF and TGF- $\beta$ 1 effects on thyroid function. *J Thyroid Res* 2011 doi:10.4061/2011/431718



Vesely D, Astl J, Lastuvka P, Matucha P, Sterzl I, Betka J. Serum levels of IGF-I, HGF, TGFbeta1, bFGF and VEGF in thyroid gland tumors. *Phys Res* 2004;53(1):83-89.

West J, Munoz-Antonia T, Johnson JG, Klotch D, Muro-Cacho CA. Transforming growth factor- $\beta$  type II receptors and Smad proteins in follicular thyroid tumors. *Laryngoscope* 2000;110:1323-1327.

## Фактори обуславящи прогнозата на диференцирания тиреоиден карцином

**Жулиета Геренова**

Катедра Пропедевтика на Вътрешни болести, Медицински Факултет, Тракийски Университет, Стара Загора

### Първоначално лечение

1. Първоначално лечение на диференцирания карцином на щитовидната жлеза (ДТК) винаги трябва да се предхожда от внимателно ехографско изследване на шийната област, за да се оцени състоянието на лимфните възли. Първоначалното лечение за ДТК е винаги **потална или почти потална тиреоидектомия**, когато диагнозата е поставена преди операцията и възелът е  $\geq 1$  см, или независимо от размера и хистологията (папиларен или фоликуларен), ако има данни за метастатичен, мултифокален или фамилен ДТК.

- По-малки по обем хирургични процедури могат да бъдат прилагани в случай на егностра-нен ДТК, диагностициран на трайния хистологичен препарат след операция, извършена за доб-рокачествени образувания на щитовидната жлеза; при условие, че туморът е малък, интра-тиреоидно разположен и от благоприятен хистологичен тип (класически папиларен или фоли-куларен вариант на папиларен или минимално инвазивен фоликуларен карцином).

- Ползата от профилактична дисекция на централни лимфни възли, при липса на доказател-ства за ангажирането им, е противоречива. Тя не е показана при фоликуларен рак на щитовид-ната жлеза. Дисекция на лимфните възли трябва да се извършва в случай на предоперативно предполагаеми и/или интраоперативно доказани метастази на лимфните възли.

2. Хирургичното лечение обикновено е последвано от **приложение на  $^{131}\text{I}$** , което цели ост-раняването на остатъчна тъкан от щитовидната жлеза или потенциално микроскопичен ост-атъчен тумор. Тази процедура намалява риска от локорегионални рецидиви и улеснява дъл-госрочно наблюдение, на базата на измерване на серумния Тг и диагностичното сканиране на цяло тяло с радиоактивен йод.

Аблация с радиоактивен йод се препоръчва за всички пациенти с изключение на тези с много нисък риск (тези с унифокални Т1 тумори,  $< 1$  см по размер, с благоприятна хистология, липса на екстратиреоидна експанзия или метастази в лимфните възли) (**Таблица 1**). Ефективната аблация на щитовидната жлеза изисква достатъчно ефективна стимулация чрез TSH. За абла-цията на щитовидната жлеза с радиоактивен йод на следоперативните остатъци на тирео-иден паренхим при пациенти с добре диференциран карцином на щитовидната жлеза, без дан-ни за метастази, се използва фиксирана доза от 3700 MBq (100 mCi)  $^{131}\text{I}$ .

### Стагиране и оценка на риска

Най-популярна е American Joint Committee on Cancer/International Union Against Cancer (AJCC/IUAC) TNM системата, основана главно от степента на разпространение на тумора и възрастта на пациента. Европейския консенсусен доклад определя три категории на риск за установяване на показания за аблация с радиоактивен йод (**Таблица 1**):

**Таблица 1.** Стратификация на риска за пациенти с ДТК, според Европейския консенсусен доклад

| Много нисък риск                         | Нисък риск   | Висок риск                                      |
|--|--|---|
| Интра tireоиден тумор ( $T_1 \leq 1$ см) | Интра tireоиден тумор ( $T_1 > 1$ см и $T_2$ )     | Интра tireоиден тумор ( $T_3$ )                 |
| Не агресивна хистология                  | Агресивна хистология                               | Микро- и макроскопска инвазия ( $T_3$ - $T_4$ ) |
| Няма локални или отдалечени метастази    | Липса на локални или далечни метастази             | Локорегионални метастази<br>Далечни метастази   |
| Тотална tireоидектомия                   | Операция в по-малък обем от тотална tireоидектомия | Непълна резекция на тумор                       |

- Липсва индикация за аблация с радиоактивен йод – при пациенти с много ниска степен на риск [Унифокален  $T_1$  ( $<1$  см)  $N_0 M_0$ , липса на прорастване извън капсулата на щитовидната жлеза, благоприятна хистология]

- Вероятни индикации за нисък риск [ $T_1$  ( $> 1$  см) или  $T_2 N_0 M_0$  или мултифокален  $T_1 N_0 M_0$ , или неблагоприятна хистология].

- категорични признаци за висока степен на риск (всяко  $T_3$  и  $T_4$  или всяко  $T$ ,  $N_1$ , или всяко  $M_1$ ) (Таблица 2) Пациентите могат да бъдат класифицирани като с отличен, приемлив или непълен отговор към терапията.

- Пациентите с отличен отговор (неоткриваем базален и стимулиран Tg, отрицателни Tg антители и негативна ехография на шийна област) имат много малък риск от рецидив и проследяването им в дългосрочен план се базира на физикално изследване 1/годишно и изследване на супресирани стойности на серумния Tg.

- Пациентите с приемлив отговор (неоткриваем базален Tg, стимулиран Tg  $<10$  ng/ml, тенденция за понижаване на серумния Tg, Tg антители – липсват или намаляват, негативна шийна ехография) изискват по-стриктно проследяване за допълнително лечение в случай на наличие на доказателства за прогресия на заболяването.

- При пациенти с незадоволителен отговор (головим базален и стимулиран Tg, тенденция за загържане на серумното ниво на Tg или покачването му, данни за персистиране или рецидив на заболяването, позивиращо се с  $^{131}I$ ) трябва да се продължи с интензивно проследяване на шийната област с ултразвук (в различни проекции), целотелесна сцинтиграфия с  $^{131}I$  и FDG- PET. По-голямата част от тези пациенти ще изискват допълнително лечение като хирургична резекция,  $^{131}I$  терапия, външно лъчево облъчване и системна терапия.

### **Краткосрочно проследяване**

Целта на последващите действия е ранното откриване и лечение на персистиращо или рецидивиращо локорегионално или с дистални прояви заболяване.

- Два до три месеца след първоначалното лечение - оценка функцията на щитовидната жлеза ( $FT_4$ , TSH), за да се провери адекватността на  $LT_4$  супресивната терапия.

- На 6<sup>мес</sup> -12 месец се цели да се установи дали пациента няма прояви на заболяването (таблица 2). Това се прави въз основа на физикалното изследване, измерването на базалните и стимулирани серумни нива на Tg с или без диагностична целотелесна сцинтиграфия. По това време повечето от пациентите (близо 80%) ще принадлежат към нискорискови категории – нормална шийна сцинтиграфия и неоткриваеми ( $<1,0$  ng/ml) стимулирани серумни нива на Tg при липса на серумни Tg антители. Диагностичната целотелесна сцинтиграфия не добавя никаква клинична информация и може да се пропусне. Тези пациенти могат да бъдат разглеждани в пълна ремисия и риска за наличие на последващ рецидив е много нисък ( $<1,0\%$  за 10 годишен период).

### **Дългосрочно проследяване**

- Последващото проследяване на пациенти, при които няма данни за наличие на заболяване и риска за наличие на последващ рецидив е много нисък ( $<1,0\%$  за 10 годишен период).



**Таблица 2.** Първоначално лечение и проследяване на базата на стратификация на риска

|  | Много нисък риск                       | Нисък риск  | Висок риск  |
|--|--|---|---|
| Аблация с радиоактивен йод                               | Няма индикация                         | Условна индикация   | Категорична индикация   |
| Проследяване Tg на фона на LT <sub>4</sub> Стимулиран Tg | на всеки 6-12 месеца<br>Не е индициран | на всеки 6-12 месеца<br>на 12 месеца, ако Tg на фона на LT <sub>4</sub> е неголовим | на всеки 6-12 месеца<br>на 12 месеца, ако Tg на фона на LT <sub>4</sub> е неголовим |
| Ехография на шийна област                                | на всеки 6-12 месеца                   | на всеки 6-12 месеца  | на всеки 6-12 месеца  |
| Диагностична целотелесна сцинтиграфия                    | Не е от полза                          | Не е необходима, ако стимулирания Tg е неголовим                                    | Може да е от полза  |

### **Дългосрочно проследяване**

- Последващото проследяване на пациенти, при които няма данни за наличие на заболяване по време на първото проследяване се състои от физикален преглед, измерване на базален серумен Tg на фона на LT<sub>4</sub> терапия и ехографско изследване на шията веднъж годишно. Неголовимият базален серумен Tg (<0,1 ng/ml) с ултрасензитивни тестове дава същата информация като стимулираната Tg стойност.

- При пациенти с данни на персистиращо заболяване, или с доловими или увеличаващи се с времето нива на серумния Tg, е необходимо локализиране на болестта. В тази категория са 5% - 10% от пациентите с ДТК с локални или дистални метастази при диагностицирането и допълнително още 5%-10%, които развиват рецидив на заболяването по време на проследяването. 18FDG-PET може да се използва за откриване на рецидив или метастази с висока степен на чувствителност (80%-90%); тази методика е показана за пациенти, които не поглъщат радиоактивен йод. Пациентите, които са <sup>131</sup>I-WBS отрицателни и 18FDGPET, -положителни показват с по-ниска степен на диференциация заболяване, с по-агресивен ход, и с по-лоша прогноза по отношение на <sup>131</sup>I-WBS положителни и 18FDG-PET-негативни пациенти, които имат по-малко агресивен ход и по-добра прогноза.

### **Лечение**

- Лечението на локорегионален рецидив се основава на комбинация от операция и терапия с радиоактивен йод. Външна лъчетерапия може да бъде удачна, когато пълна хирургична ексцизия не е възможна или когато липсва значително поемане на радиоактивен йод от тумора.

### **Терапия с Levo-thyroxine**

Супресивната терапия с тиреоидни хормони е също важна част от лечението на рака на щитовидната жлеза и е ефективна за спиране на растежа на микроскопични клетки от рак на щитовидната жлеза или резидуален рак на щитовидната жлеза.

- Ниско-рискови пациенти без заболяване след първоначалното лечение може да преминат от супресивна към заместителна LT<sub>4</sub> терапия, с цел поддържане нивото на серумния TSH в нормални граници.

- Висок риск по време на диагнозата може да се прояви с липса на заболяване при последващото проследяване след първоначалното третиране. При тези пациенти, обаче, риска от рецидив при дългосрочно проследяване може да бъде значителен, затова е препоръчително да се запазят супресивни дози на LT<sub>4</sub> терапия (TSH ~ 0,1 IU/ml), още в продължение на 3-5 години.

### **References:**

1. **Cancer Staging Manual. 6th edition.** American Joint Committee on Cancer: AJCC, New York, USA: Springer 2002.
2. **Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR et al.** American Thyroid Association Guidelines Taskforce. The American Thyroid Association Guidelines for the Management of Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2009; 19: 192-230.

roid Association Guidelines Taskforce Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006; 16: 109–142

3. **Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR et al.** The American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid. *Thyroid* 2009; 19: 1167–1214.

4. **F. Pacini, M. G. Castagna, L. Brilli & G. Pentheroudakis.** Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 21 (Supplement 5): v214–v219, 2010.

5. **Pacini F, Schlumberger M, Dralle H et al.** European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 787–803.

6. **Rago T, Vitti P.** Role of thyroid ultrasound in the diagnostic evaluation of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 226: 913–928.

## Factors Influencing the Prognosis of Differentiated Thyroid Carcinoma

**Julieta Gerenova**

*Department of Propaedeutics of Internal Medicine/Endocrinology, Medical Faculty, Trakia University, Stara Zagora, Bulgaria*

### **Initial treatment**

1. The initial treatment of differentiated thyroid carcinoma (DTC) should always be preceded by careful exploration of the neck by US to assess the status of lymph node chains. The initial treatment for DTC is total or near-total thyroidectomy whenever the diagnosis is made before surgery and the nodule is  $\leq 1$  cm, or regardless of the size and histology (papillary or follicular) if there is metastatic, multifocal or familial DTC.

- Less extensive surgical procedures may be accepted in the case of unifocal DTC diagnosed at final histology after surgery performed for benign thyroid disorders, provided that the tumour is small, intrathyroidal and of favourable histological type (classical papillary or follicular variant of papillary or minimally invasive follicular).

- The benefit of prophylactic central node dissection in the absence of evidence of nodal disease is controversial. It is not indicated in follicular thyroid cancer. Compartment-oriented microdissection of lymph nodes should be performed in cases of preoperatively suspected and/or intraoperatively proven lymph node metastases.

2. Surgery is usually followed by the **administration of  $^{131}\text{I}$**  activities aimed at ablating any remnant thyroid tissue and potential microscopic residual tumour. This procedure decreases the risk of locoregional recurrence and facilitates long-term surveillance based on serum Tg measurement and diagnostic radioiodine whole body scan (WBS).

- Radioiodine ablation is recommended for all patients except those at very low risk (those with unifocal  $T_1$  tumours,  $<1$  cm in size, with favourable histology, no extrathyroidal extension or lymph node metastases) (Table 1). Effective thyroid ablation requires adequate stimulation by TSH. Radioiodine ablation of postsurgical thyroid remnants in patients with well-differentiated thyroid carcinoma without evidence of metastatic disease, is made using a fixed dose of 3700 MBq (100 mCi) of  $^{131}\text{I}$ .

### **Staging and risk assessment**

The most popular is the American Joint Committee on Cancer/International Union Against Cancer (AJCC/IUAC) TNM staging system based mainly on the extent of tumour and age. European Consensus Report defined three categories of risk to establish the indication for radioiodine ablation therapy (Table 1):

- no indication for radioiodine ablation in very low-risk patients [unifocal  $T_1$  ( $<1$  cm)  $N_0 M_0$ , no extension beyond the thyroid capsule, favourable histology]

- probable indication in low-risk [ $T_1$  ( $>1$  cm) or  $T_2 N_0 M_0$  or multifocal  $T_1 N_0 M_0$ , or unfavourable histology]

- definite indication in high-risk (any  $T_3$  and  $T_4$  or any  $T_1$ ,  $N_1$ , or any  $M_1$ ) (Table 2).

Patients can be classified as having an excellent, acceptable or incomplete response to therapy.

- Patients with an excellent response (undetectable basal and stimulated Tg, negative AbTg and negative neck US) should have a very low risk of recurrence and their long-term followup will be based on



**Table 1.** Risk stratification for DTC patients according to the European Consensus Report

| Very low risk                                | Low risk   | High risk   |
|--|--|---|
| Intrathyroidal tumour (T <sub>1</sub> ≤1 cm) | Intrathyroidal tumour (T <sub>1</sub> >1 cm and T <sub>2</sub> ) | Intrathyroidal tumour (T <sub>3</sub> )                         |
| No aggressive histology                      | Aggressive histology   | Micro or macroscopic invasion (T <sub>3</sub> -T <sub>4</sub> ) |
| No local or distant metastases               | No local or distant metastases                                   | Locoregional metastases<br>Distant metastases                   |
| Complete surgery                             | Less than total thyroidectomy                                    | Incomplete tumour resection                                     |

yearly physical examination and suppressed Tg value.

- Patients with an acceptable response (undetectable basal Tg, stimulated Tg <10 ng/ml, trend of Tg in decline, AbTg absent or declining, substantially negative neck US) require a closer follow-up reserving additional treatment in the case of evidence of disease progression.

- Patients with an incomplete response (detectable basal and stimulated Tg, trend of Tg stable or rising, structural disease present, persistent or recurrent RAIavid disease present) require continued intensive follow-up with neck ultrasound, cross-sectional imaging, RAI imaging and FDG-PET imaging. The majority of these patients will require additional therapy such as surgical resection, RAI therapy, external beam irradiation and systemic therapies.

**Table 2.** Initial treatment and follow-up based on risk stratification

|   | Very low risk                   | Low risk  | High risk   |
|---|---------------------------------|---|---|
| Ablative radioiodine therapy                      | No indication                   | Probable indication   | Definitive indication   |
| Follow-up: Tg on LT <sub>4</sub><br>Stimulated Tg | Every 6–12 months<br>Not useful | Every 6–12 months<br>At 12 months if Tg on<br>LT <sub>4</sub> is undetectable | Every 6–12 months<br>At 12 months if Tg on<br>LT <sub>4</sub> is Undetectable |
| Neck US   | Every 6–12 months               | Every 6–12 months   | Every 6–12 months   |
| Diagnostic WBS                                    | Not useful                      | Nor required if stimula-<br>ted Tg is undetectable                            | May be helpful  |

### **Short-term follow-up**

The aim of the follow-up is the early discovery and treatment of persistent or recurrent locoregional or distant disease.

- Two to three months after initial treatment thyroid function tests (FT<sub>3</sub>, FT<sub>4</sub>, TSH) should be obtained to check the adequacy of LT<sub>4</sub> suppressive therapy.

- At 6–12 months the follow-up is aimed to ascertain whether the patient is free of disease (Table 2). This follow-up is based on physical examination, neck US, basal and stimulated serum Tg measurement with or without diagnostic WBS. At this time most (nearly 80%) of the patients will belong to the low-risk categories and will disclose normal neck US and undetectable (<1,0 ng/ml) stimulated serum Tg in the absence of serum Tg antibodies. Diagnostic WBS does not add any clinical information in this setting and may be omitted. These patients may be considered in complete remission and their rate of subsequent recurrence is very low (<1,0% at 10 years).

### **Long-term follow-up**

- The subsequent follow-up of patients considered free of disease at the time of their first follow-up will consist of physical examination, basal serum Tg measurement on LT<sub>4</sub> therapy and neck US once a

year. Undetectable basal serum Tg (<0,1 ng/ml) using ultrasensitive assays should give the same information as a stimulated Tg value.

- Patients with evidence of persistent disease, or with detectable levels of serum Tg increasing with time, require imaging techniques for the localization of disease. Included in this category are the 5%–10% of DTC patients presenting with local or distant metastases at diagnosis and an additional 5%–10% that develop recurrent disease during follow-up. 18FDG-PET can be used to detect recurrence or metastases with a high degree of sensitivity (80%–90%) and it is particularly indicated for patients who do not take up radioiodine. <sup>131</sup>I-WBS-negative and 18FDGPET-positive patients indicate a group of patients with more aggressive and less differentiated disease carrying a worse prognosis with respect to <sup>131</sup>I-WBS-positive and 18FDG-PET-negative patients, who have less aggressive disease and better prognosis.

### **Treatment**

- Treatment of locoregional disease is based on the combination of surgery and radioiodine therapy. External beam radiotherapy may be indicated when complete surgical excision is not possible or when there is no significant radioiodine uptake in the tumour. Chemotherapy – Targeted therapy might become the first-line treatment of metastatic refractory thyroid cancer in the near future.

### **Levo-thyroxine therapy**

Thyroid hormone suppression therapy is also an important part of the treatment of thyroid cancer and is effective in stopping the growth of microscopic thyroid cancer cells or residual thyroid cancer.

- Low-risk patients free of disease after initial treatment may be shifted from suppressive to replacement LT<sub>4</sub> therapy, with the goal of maintaining serum TSH level within the normal range.

- High risk at the time of diagnosis may appear free of disease at their first followup after initial treatment. In these patients, however, the risk of relapse in the long-term follow-up may be significant, therefore it is advisable to maintain these patients on suppressive doses of LT<sub>4</sub> therapy (TSH ~0,1 IU/ml) for 3–5 further years.

### **References:**

7. Cancer Staging Manual. 6<sup>th</sup> edition. American Joint Committee on Cancer: AJCC, New York, USA: Springer 2002.
8. **Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR et al.** American Thyroid Association Guidelines Taskforce. The American Thyroid Association Guidelines Taskforce Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006; 16: 109–142.
9. **Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR et al.** The American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid. *Thyroid* 2009; 19: 1167–1214.
10. **F. Pacini, M. G. Castagna, L. Brilli & G. Pentheroudakis.** Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 21 (Supplement 5): v214–v219, 2010.
11. **Pacini F, Schlumberger M, Dralle H et al.** European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 787–803.
12. **Rago T, Vitti P.** Role of thyroid ultrasound in the diagnostic evaluation of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 226: 913–928.

## **Съвременни акценти в диагнозата, лечението и проследяването на диференцирания тиреоиден карцином**

**Р. Ковачева**

*Клиника по тиреоидни и метаболитни заболявания, МУ, София*

Тиреоидният карцином (ТК) е най-честият злокачествен ендокринен тумор, който в 95% от случаите е диференциран (ДТК): папиларният му вариант (ПТК) се среща в около 80%, а фоликуларният (ФТК) – в 15% от случаите. Той се представя като тиреоиден възел, който само в 5% от случаите се палпира. По ехографски данни честотата на тиреоидните възли нараства с възрастта и след 60 г. надхвърля 50%. Преобладават клинично неизявените и непалпиращи се възли, които някои автори наричат „инциденталомии“. Честотата на ТК сред тях е 25%, обичайно с бавно протичане и добра прогноза.



През последните години се натрупаха много нови знания относно възникването, диагностиката, лечението и прогнозата на ТК.

Честотата на ТК е 3-4 пъти по-висока при жени, което насочва към вероятна роля на естрогените за растежа и развитието на този тумор. Изследвания *in vitro* недвусмислено доказват, че тиреоидните клетки експресират функционално активни рецептори на естрогените, които допринасят за повишена адхезия, миграция и инвазия. В експериментални условия е доказано, че естрогените и SERMs участват в регулацията на тиреоидната микроваскуларизация.

Най-разпространеният метод за диференциална диагноза на тиреоидните възли е тънкоиглената биопсия с цитологично изследване. Основен проблем при този метод са биопсиите с недостатъчен или затрудняващ интерпретацията цитологичен материал – около 20% от случаите. Някои автори съобщават за 23% честота на ТК сред случаите с трудна за интерпретация цитология. В тези случаи от особена полза е изследването на цитологичния материал за наличието на някои мутации, характерни за ТК, като BRAF, RAS, RET/PTC и PAX8/PPARG. BRAF мутацията, която е най-добре проучена, може да се използва както за диагноза, така и за прогноза на ТК. 45% от BRAF-позитивните тумори са в напреднал стадий (III и IV) на заболяването, със склонност към екстратиреоидна инвазия и далечни метастази и са установени при по-възрастни пациенти. Тези данни показват също така, че тумори, носители на BRAF-мутация са с по-неблагоприятна прогноза.

През последните 30 години се е променило разпределението на най-честия ДТК - ПТК според размерите при установяването му в различните възрастови групи. Наблюдава се диспропорционално нарастване на микрокарцинома при пациенти над 45 г. – 43%, спрямо 34% при пациенти под 45 г. Този факт най-вероятно се дължи на широкото използване на визуализиращи методи и на инцидентното му откриване при хирургично лечение на щитовидната жлеза по друг повод.

По отношение на терапевтичния алгоритъм, надделяват данните за по-нисък процент на рецидиви и по-добра преживяемост след тотална тиреоидектомия, отколкото след лобектомия. Схващането за задължителна профилактична централна лимфна дисекция отстъпва място на индивидуалната преценка на клиничните показания и стадия на тумора за извършването ѝ. В случаите на висок оперативен риск или отказ от хирургично лечение, е възможно прилагане лазерна термоаблация на първичния тумор или склерозизиране с абсолютен алкохол на достъпни лимфни метастази.

Последващото решение за лечение с радиоiod трябва да бъде взето въз основа на баланса полза/вреда от провеждането му. Ползите включват:

- 1) по-лесна интерпретация на серумните нива на Tg;
- 2) повишаване чувствителността на последващото целотелесно скениране с радиоiod за установяване на метастази;
- 3) осигуряване на оптимални условия за последващо приложение на лечение с радиоiod;
- 4) намаляване на рецидивите и смъртността от ТК. Най-значимите рискове и странични ефекти включват назо-лакрималната система, слюнчените жлези, белия гроб, гастроинтестинални проблеми, хематопоезата, засягане на фертилитета, и не на последно място възникване на други злокачествени тумори.

Проследяване нивото на Tg като туморен маркер и системното ехографско изследване на шийната област са основни методи за контрол на заболяването. Времето за удвояване стойностите на Tg е надежден прогностичен белег по отношение появата на регионални и далечни метастази, както и по отношение преживяемостта на пациенти с ТК.

**В заключение,** напредъкът в изучаването на факторите за появата и развитието на ТК открива нови перспективи за лечение, контрол и прогноза на заболяването.

## Contemporary Emphasis in the Diagnosis, Treatment and Follow up of Differentiated Thyroid Cancer

**R. Kovatcheva**

*Department of Thyroid and Metabolic Bone Diseases, Medical University, Sofia*

Thyroid cancer (TC) is the most frequent endocrine tumor, with the prevalence of the differentiated forms in 95%: PTC in about 80% and FTC – in 15% of cases. In the last years a lot of new data about risk factors, diagnosis, treatment options and prognosis were accumulated.

The potential role of estrogens to the higher incidence of TC in women will enable the possible development of antiestrogenic therapy targeting invasion and migration of thyroid cells.

Recent studies have demonstrated the feasibility of mutation detection in clinical FNA samples from thyroid nodules and their contribution to improving the diagnostic accuracy of FNA cytology. It appears that molecular testing is most beneficial for thyroid FNA samples with indeterminate cytology, where it can resolve the diagnosis in a significant number of cases. In addition to BRAF mutation, which has been studied most extensively, detection of RAS, RET/PTC, and PAX8/PPAR $\gamma$  mutations also contribute substantially to cancer diagnosis. Some of these molecular markers, particularly BRAF, can also be used for tumor prognostication.

To minimize the risk of recurrence and to optimize the treatment of patients with thyroid cancer, a total thyroidectomy should be performed as the initial operation. The role of prophylactic central neck dissection remains controversial, and the risks of this procedure may outweigh the benefits.

The benefits of I-<sup>131</sup> include the following: (1) facilitating the interpretation of subsequent serum thyroglobulin levels, (2) increasing the sensitivity of metastatic disease detection on subsequent RAI whole-body scans, (3) maximizing therapeutic effect of subsequent therapies, (4) decreasing recurrence and disease-specific mortality for unknown and known locoregional and distant metastatic disease. The more significant risks and side effects involve organ systems including eye/nasolacrimal, salivary, pulmonary, gastrointestinal, hematopoietic, and gonads as well as secondary primary malignancies.

Measurement of stimulated Tg combined with neck ultrasonography after total thyroidectomy may exclude the need for ablation in 56% of low-risk patients without TgAb. Tg-doubling time is a very potent dynamic factor for predicting cause-specific survival, distant metastases, and loco-regional recurrence in patients with PTC.

## Нови клинични препоръки за витамин Д

**Александър Шинков**

*Клиника по тиреоидни и метаболитни костни заболявания, Клиничен център по ендокринология и геронтология, Медицински университет, София*

Витамин Д е важен за развитието, функционирането и поддържането на скелета и мускулатурата. Напоследък се предполага, че той оказва и благоприятни извънскелетни ефекти. Витамин Д представлява хормон, който се синтезира основно в кожата и в по-малка степен се получава от храната. Оптималните нива дневните нужди на витамин Д са обект на много дискусии. През годините са издавани различни препоръки. През декември 2010 г. Институтът по медицина на САЩ издаде доклад за хранителните нужди от витамин Д на населението. През юли 2011 г. Ендокринното дружество (САЩ) публикува Клинични препоръки за оценка, лечение и профилактика на дефицита на витамин Д. Това е последната публикувана препоръка по въпроса и затова ще бъде разгледана подробно в настоящата дискусия.

Работната група, изготвила препоръките, проучи значителен обем литературни данни и оцени валидността и надеждността на наличната информация. В резултат бяха публикувани препоръки, които обхващат дефиницията и диагнозата на дефицита на витамин Д, дават препоръки за нужните дози и прицелни серумни нива.



Авторите препоръчват скрининг за дефицит на витамин Д сред рисковите групи. Като мярка за състоянието на витамин Д в организма следва да се използва серумното ниво на 25(OH) D. Дефицит се дефинира като нива пог 20 ng/ml (50 nmol/l), а недостатъчност – като 21–29 ng/ml (52,5–72,5) nmol/l.

Кърмачетата и децата до 1 г се нуждаят от 400 IU/d (IU = 25 ng), а децата над 1 г – от 600 IU/d за нормално костно и мускулно развитие. Нуждите на възрастните между 19 и 50 г и 50 и 70 г са от минимум 600 IU/d за поддържане на нормална костна и мускулна функция. Тези над 70 г имат нужда от минимум 800 IU/d. Не ясно дали тези дози са достатъчни за осигуряване на извънскелетните ефекти на витамин Д. Наличните данни сочат обаче, че за трайно поддържане на нивата на 25(OH) D над 30 ng/ml са нужни дневни дози от поне 1500–2000 IU.

За профилактика и лечение на дефицит на витамин Д са нужни по-високи дози. За лечение на дефицит при кърмачета и деца до 18 години се препоръчват 2000 IU/d витамин Д2 или Д3 или 50000 IU витамин Д2 или Д3 веднъж седмично в продължение на 6 седмици за достигане на прицелни нива на 25(OH)D над 30 ng/ml. Всички възрастни с дефицит трябва да се лекуват с 50 000 IU витамин Д2 или Д3 веднъж седмично или еквивалента на 6000 IU/d в продължение на 8 седмици за достигане на прицелни нива на 25(OH)D над 30 ng/ml. Впоследствие, при всички лица с прехождащ дефицит се продължава с поддържаща доза около 1,5 пъти по-висока от препоръчваната обичайна дневна доза за съответната възрастова група.

В Препоръките се обсъждат и максималните поносими поддържащи дози, които не трябва да се надвишават без лекарско наблюдение. За кърмачета до 6-месечна възраст те са 1000 IU/d, 6–12 м – 1500 IU/d, за деца 1–3 г – 2500 IU/d, за деца 4–8 г – 3000 IU/d и за деца от 9 г и възрастни – 4000 IU/d. Изключение са болни със затлъстяване, малабсорбция или приемащи медикаменти, които повлияват обмяната на витамин Д. За тях се препоръчват по-високи поддържащи дози (6000–10,000 IU/d).

Работната група препоръчва прием на витамин Д също и за профилактика на паданията при възрастни хора, но не за профилактика на сърдечностъдовата болестност и смъртност.

## New Clinical Guidelines for Vitamin D

**Alexander Shinkov**

*Clinical Center of Endocrinology*

Vitamin D is important for bone and muscle development, function, and preservation. It has been recently proposed that it has a number of additional, extraskeletal benefits to health. Vitamin D is a unique hormone, primarily synthesized by a photosynthetic reaction in the skin and to a lesser extent delivered to the body through the food. Optimal vitamin D levels and dietary intake have been the object of multiple discussions. Several recommendations have also been issued in the past. A new public health report on dietary intake requirements for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine (IOM) was released on November 30, 2010. In July 2011 the Endocrine Society issued Clinical Practice Guidelines for the evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency. As to the moment this is the most recent and up-to-date set of guidelines related to the problem and therefore it will be discussed in detail.

The Task force preparing the Guidelines reviewed a large body of literature and estimated the validity and the scientific weight of the published evidence. As a result Clinical Practice Guidelines were issued.

The Guidelines encompass the definition and diagnosis of vitamin D deficiency, the recommended daily intake and target serum levels. The authors of the Guidelines recommend screening for vitamin D deficiency among the risk groups. The serum levels of 25(OH) D should be used as a measurement of the vitamin D state. Vitamin D deficiency is defined as a 25(OH)D below 20 ng/ml (50 nmol/l) and vitamin D insufficiency as a 25(OH) D of 21–29 ng/ml (52,5–72,5) nmol/l.

Infants and children aged 0–1 yr require at least 400 IU/d (IU = 25 ng) of vitamin D and children 1 yr and older require at least 600 IU/d to maximize bone health. Adults aged 19–50 yr require at least 600 IU/d of vitamin D to maximize bone health and muscle function. All adults aged 50–70 and 70+ yr require at least 600 and 800 IU/d, respectively, of vitamin D to maximize bone health and muscle function. It is unknown whether the abovementioned daily doses are enough to provide all the potential nonskeletal health benefits associated with vitamin D. However, to raise the blood level of 25(OH)D above 30 ng/ml may require at least 1500–2000 IU/d of supplemental vitamin D.

The Guidelines state also the maintenance tolerable upper limits of vitamin D, which is not to be exceeded without medical supervision. They should be 1000 IU/d for infants up to 6 months, 1500 IU/d for infants from 6 months to 1 yr, at least 2500 IU/d for children aged 1–3 yr, 3000 IU/d for children aged 4–8 yr, and 4000 IU/d for everyone over 8 yr.

Higher doses are required for prevention and treatment of vitamin D deficiency. For vitamin D-deficient infants, toddlers aged 0–1 yr, and for children aged 1–18 yr, treatment with 2000 IU/d of vitamin D2 or vitamin D3, or with 50,000 IU of vitamin D2 or vitamin D3 once weekly for 6 wk is recommended to achieve a blood level of 25(OH)D above 30 ng/ml. All vitamin D-deficient adults should be treated with 50,000 IU of vitamin D2 or vitamin D3 once a week for 8 wk or its equivalent of 6000 IU of vitamin D2 or vitamin D3 daily to achieve a blood level of 25(OH)D above 30 ng/ml. In all deficient subjects maintenance doses 1.5-fold higher than the stated daily allowance are recommended. In obese patients, patients with malabsorption syndromes, and patients on medications affecting vitamin D metabolism, a higher dose is suggested (at least 6000–10,000 IU/d) of vitamin D to treat vitamin D deficiency to maintain a 25(OH)D level above 30 ng/ml.

Further on, the Task Force recommends vitamin D supplementation within the mentioned dose ranges for the prevention of falls, but not for the prevention of cardiovascular morbidity or mortality.

## Смъртност при синдрома на Кушинг – резултати от пациенти, преминали през един клиничен център

**М. Янева, Д. Чаракчиев, А. Еленкова, Е. Начев, С. Захариева**

*Клиничен Център по Ендокринология, Медицински Университет, София*

Синдромът на Кушинг е рядко заболяване. Ето защо данните, касаещи заболяемостта и смъртността от това заболяване, са твърде оскъдни. Целта на настоящото проучване бе да се направи анализ на заболяемостта и смъртността при пациентите със синдрома на Кушинг, като се обобщат данните на всички пациенти, преминали през референтно клинично звено-клиника по хипоталамо-хипофизарни и надбъбречни заболявания, УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“, Клиничен Център по Ендокринология, за периода 1965–2010 г. За целта бе създаден единен регистър на пациентите със синдром на Кушинг (n=546). Настоящата презентация представя етапите в изработване на българския регистър на пациентите със синдром на Кушинг, както и резултатите от анализа на заболяемостта и смъртността при пациентите с това заболяване.



## Mortality in Cushing's Syndrome – Results from Patients from a Single Tertiary Clinical Center

*M. Yaneva, D. Tcharaktchiev, A. Elenkova, E. Natchev, S. Zacharieva*

*Clinical Center of Endocrinology, Medical University, Sofia*

Cushing's syndrome is a rare disease. Therefore, data concerning morbidity and mortality from this condition are insufficient. The aim of the present study was to calculate the prevalence and the mortality in patients with Cushing's syndrome. We analyzed the data of all patients, treated in a single tertiary clinical unit – the department of hypothalamo-pituitary and adrenal diseases, USBALE „Acad. Ivan Penchev“, Clinical Centre for Endocrinology, for the period 1965-2010. For this purpose was created a register of patients with Cushing's syndrome (n = 546). This presentation demonstrates the stages in the development of the Bulgarian register of patients with Cushing's syndrome, as well as the results of the analysis of the morbidity and mortality in this disease.

## Резултати от лечение с Pegvisomant при болни с акромегалия – собствен опит

*Е. Начев, В. Василев, С. Захариева*

*КЦЕГ, София*

Акромегалията е клиничен синдром вследствие на повишена секреция на Растежен хормон (РХ). Лечението на болните с акромегалия е: оперативно, лъчелечение и медикаментозно. То се осъществява по алгоритъм, съобразно препоръките на консенсуса за лечение на акромегалия и индивидуализирано спрямо конкретния пациент. Pegvisomant е структурен аналог на РХ, който блокира рецепторите на РХ и понижава нивата на IGF-1.

**Цел.** Настоящото обсервационно проучване цели да установи ефекта от прилагане на Pegvisomant при болни с акромегалия, показани за лечение с този медикамент.

**Пациенти и методи.** От 18 месеца на лечение са включвани постепенно 15 пациенти (4 мъже и 11 жени) с активна акромегалия, отговарящи на критериите за лечение с Pegvisomant. Всичките след оперативно лечение, 6 и след лъчелечение. Началната доза е 15мг/дн. 14 от пациентите са на комбинирано лечение с блокери на секрецията на РХ / Octreotide LAR и Cabergoline/. Пациентите се проследяват на 3-и, 6-и месец от започване на лечението и след това на всеки 6 месеца, според критериите за наблюдение на болни с акромегалия. 5 от пациентите са само с начална визита, а останалите 10 – с последващи визити и са проследени. Основният показател – IGF-1 е определян по имунорадиомеричен метод.

**Резултати.** При девет от десетте проследени пациенти се наблюдава значително намаляване на IGF-1 средно с 44 %. При трима са достигнати нормални стойности на IGF-1. При двама установихме увеличаване на стойностите на IGF-1, след първоначалното понижаване, което най-вероятно е следствие на „escape“ феномен и наложи увеличаване на дозата на 30мг/дн при един от пациентите. При един от пациентите лечението бе временно спряно поради непоносимост. Не са наблюдавани други сериозни странични ефекти, включително и нарастване на аденома в хипофизата.

**Извод.** Лечението с Pegvisomant е ефективно. Недостатъчният първоначален отговор при повечето пациенти най-вероятно се дължи на необходимостта от насищане на рецепторите на РХ. Това може да се преодолее с по-продължително прилагане на същата доза на медикамента или на постепенното ѝ увеличаване, както и с прилагане на по-висока начална доза с последващо постепенно намаляване. Липсата на отговор при един от болните може да се свърже с резистентност към лечението или необходимост от по-висока доза за насищане на рецепторите. Наличието на „escape“ феномен при част от пациентите налага увеличаване на дозата. Лечението на този етап може да се прецени като безопасно, но краткото време от началото на лечението не дава възможност за категоричен извод, особено по отношение на обемния процес в хипофизата.

## Results from Pegvisomant therapy in patients with acromegaly – own experience

**E. Nacthev, V. Vasilev, S. Zacharieva**

*Clinical Centre of Endocrinology and Gerontology, Sofia*

Acromegaly is a clinical syndrome caused by hypersecretion of growth hormone (GH). Treatment modalities include surgery, radiotherapy and medical therapy. The management follows an algorithm recommended by the consensus guidelines for acromegaly treatment and is adjusted to the specific characteristics of individual patients. Pegvisomant is a structural analogue of GH which blocks GH receptors and decreases IGF-1 levels.

**Aim.** The present observational study was planned to evaluate the effect of Pegvisomant therapy in patients with acromegaly in whom the drug is indicated.

**Patients and methods.** For a period of 18 months, 15 patients (4 males and 11 females) with active acromegaly who met the criteria for Pegvisomant treatment were included in the study. All of them have had surgery and 6 have received also radiotherapy before inclusion in the study. The initial dose of Pegvisomant was 15 mg/day. 14 of the patients received combined treatment with antagonists of GH secretion (Octreotide LAR and Cabergoline). Patients were evaluated at the 3-rd and the 6-th month after start of the treatment and every six months after that according to the criteria for monitoring of patients with acromegaly. 5 of the patients had only initial evaluation and the other 10 were followed-up at consecutive visits. The main index IGF-1 was measured by immunoradiometric assay.

**Results.** A significant reduction of IGF-1 levels with an average of 44 % was observed in nine of the ten patients who were followed-up. In three of them IGF-1 values reached normal levels. Two of them experienced an increase of IGF-1 following an initial reduction. This was most probably due to escape phenomenon and led to augmentation of the dose to 30 mg/day in one of the patients. In another patient therapy was temporarily discontinued because of intolerance. No other adverse effects were observed, including pituitary adenoma growth.

**Conclusions.** Pegvisomant therapy is effective. The insufficient initial response in the majority of patients is most probably due to the necessity for saturation of GH receptors. It may be overcome with longer administration of the same dose of the drug or its gradual augmentation as well as application of higher initial dose and subsequent reduction. The lack of response in one of the patients may be related to resistance to the therapy or need for higher dose for receptor saturation. The presence of escape phenomenon in a part of the patients demands dose augmentation. Currently, therapy may be considered safe, but the short time after start of the treatment does not allow for definitive conclusions, especially in terms of pituitary tumour growth.



Анри Матис детал от „Червената стая“, 1908г

## П1. Корелационна зависимост на серумните нива на Остеопротегерин и sRANKL с костната минерална плътност при пациенти със захарен диабет

**Николай Ботушанов, Павел Павлов\*, Мария Орбецова**

Клиника по Ендокринология и болести на обмяната

\*Централна клинична лаборатория, УМБАЛ „Св. Георги“ ЕАД – МУ, Пловдив

**Въведение:** Произвежданят от остеобластите остеопротегерин повлиява костния метаболизъм, като подтиска костната резорбция чрез подтискане свързването на RANKL с неговия рецептор- RANKL -лиганд. sRANKL е основен стимулиращ фактор за образуване на зрели остеокласти и стимулира костната резорбция. Произвежда се основно от остеобластите и активираните Т-лимфоцити. Захарният диабет (ЗД) тип 1 се свързва с редуция на костното минерално съдържание, като съществуват противоречиви данни за намалена остеобластна функция и/или повишена костна резорбция.

**Цел:** Да се проучи корелационната зависимост на серумните нива на остеопротегерин и sRANKL с костноминералната плътност (КМП) при пациенти със захарен диабет тип 1.

**Материал и методи.** В проучването участваха 42 жени и 32 мъже със захарен диабет тип 1 на средна възраст  $26,44 \pm 3,09$  год и средна продължителност на заболяването  $10,79 \pm 8,3$  год и контролна група от 25 жени и 15 мъже на средна възраст  $25,41 \pm 2,91$  год без захарен диабет. КМП в  $g/cm^2$  на лумбалния отдел на гръбначния стълб /L2-L4 в предно-задна позиция/, шийката на фемура, триъгълника на Ward и трохантера беше измерена чрез двойно-енергийна рентгенова абсорбциометрия на апарат DPX-A- Lunar (версия 1,15). Определени бяха стойностите на остеопротегерин в  $pg/ml$  и на sRANKL в  $pmol/l$ .

**Резултати и обсъждане:** КМП (L2-L4) в групата със захарен диабет е с  $0,038 g/cm^2$  и с  $0,052 g/cm^2$  съответно за жените и мъжете по-ниска от тази при контролната група, което е статистически несигнификантно ( $p=0,240$ ). Отчете се сигнификантно понижено КМП на шийката на фемура и на трохантера ( $p=0,031$ ) при пациентите със захарен диабет в сравнение с контролната група, като това беше по-силно изразено при мъжете ( $p=0,02$ ). КМП и в двете изследвани групи и за двата пола не зависи от телесното тегло, възрастта и височината на изследваните пациенти. Продължителността на ЗД оказва несигнификантно отрицателно въздействие върху костната плътност / $r = -0,093$ /. Подобно е и въздействието на метаболитния контрол /оценен чрез стойностите на  $HbA_{1c}$  върху КМП ( $r = -0,17$ ). Стойностите на серумния остеопротегерин не показваха сигнификантна разлика при двете изследвани групи ( $46,93 \pm 88,45 pg/ml$ ;  $43,308 \pm 82,76 pg/ml$ ;  $p=0,062$ ); Отчете се несигнификантна отрицателна корелация на серумния остеопротегерин с КМП / L2-L4/ / $r = -0,197$ / и с КМП на шийката на фемура ( $r = -0,237$ ). Стойностите на sRANKL показаха сигнификантна разлика при двете изследвани групи / $0,391 \pm 0,20 pmol/l$ ;  $0,453 \pm 0,12 pmol/l$ ;  $p=0,005$ /; Отчете се сигнификантна корелация на серумния sRANKL с КМП / L2-L4/ ( $r = 0,77$ ) и с КМП на шийката на фемура ( $r = 0,83$ ). Получените резултати показват променено съотношение остеопротегерин / sRANKL, като намалена КМП при пациентите със ЗД тип 1 би могла да се дължи повишена костна резорбция поради недостатъчната инхибираща роля на остеопротегерин върху RANKL.

**Ключови думи:** захарен диабет тип 1; костноминерална плътност; остеопротегерин, sRANKL

## П1. Correlation Between Osteoprotegerin and RANKL with Bone Mineral Density in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus

**Nikolay Botushanov, Pavel Pavlov\*, Maria Orbetzova**

Clinic of Endocrinology and Metabolic diseases

\*Central clinical laboratory, UMHAT „Sv. Georgi“ – Medical University, Plovdiv



**Introduction:** Osteoprotegerin expressed by osteoblasts inhibits bone resorption by binding with its ligand RANKL, thereby preventing RANKL from binding with its receptor RANK. RANKL itself stimulates osteoclasts' survival and formation thus increasing bone resorption. Diabetes mellitus (DM) type 1 is associated with reduced bone mineral density (BMD) but controversial data show reduced bone formation and/or increased bone resorption.

**The aim** of the study is to investigate the correlation between osteoprotegerin and RANKL with BMD in patients with type 1 DM

**Materials and methods.** 42 premenopausal women and 32 men with type 1 DM with average age 26,44 ± 3,09 years and mean disease duration 10,79 ± 8,3 years and age matched control group of 25 women and 15 men without diabetes participated in the study. BMD in g/cm<sup>2</sup> of the lumbar spine (L2-L4 in AP-position), femoral neck, trochanter and Ward's triangle were measured by dual DXA (DPX-A-Lunar version 1,15). Osteoprotegerin values in pg/ml and sRANKL in pmol/l were also measured.

**Results and discussin:** BMD (L2-L4) was with 0,038 g/cm<sup>2</sup> (women) and 0,052 g/cm<sup>2</sup> (men) lower in the diabetic group compare with nondiabetics, which is nonsignificant (p=0,240). Significantly lower BMD of the trochanter (p=0,031) and femoral neck (p=0,02) was found in diabetic group. BMD in both groups and for both sexes did not depend on body weight, age and height. Duration of DM and HbA<sub>1c</sub> values showed a weak negative correlation with BMD (r = -0,093; r = -0,17) respectively. Osteoprotegerin values did not show a significant difference in both groups (46,93 ± 88,45 pg/ml; 43,308 ± 82,76 pg/ml; p=0,062); sRANKL values showed significant difference in both groups (0,391 ± 0,20 pmol/l; 0,453 ± 0,12 pmol/l; p=0,005). The results showed changed relation osteoprotegerin/ sRANKL and reduced BMD in patients with type 1 DM could be result of increased bone resorption due to insufficient inhibition of RANKL action.

**Key words:** diabetes mellitus type 1, bonemineral density, osteoprotegerin, sRANKL

## П2. Клинико-морфологични и функционални изследвания на щитовидната жлеза в популация от здрави бременни жени от град София

**Иванова Р.Б., Г. Кирилов, Р. Ковачева, В. Димитрова, А-М. Борисова**

Клиника по Тиреоидни и метаболитни костни заболявания, Клиничен център по ендокринология, МУ, София, Клиника по фетална патология – СБААГ, Майчин дом

Бременността е период по време на който настъпват физиологични промени в тиреоидната функция обуславящи гестационна зависимост на тиреоидните хормони. Поради това използването на референтните граници за здрави не бременни жени е неприложимо. Не са подходящи за сравнения и предлаганите стойности за бременни с комерсиални китове, поради несъобразяване с конкретните популационни характеристики. Това налага създаване и използване на триместър специфични референтни граници и стойности за бременност за конкретна популация.

За целта изследвахме 450 здрави бременни жени в различен триместър на средна възраст 29,13 ± 4,98 год. и 50 здрави контроли на средна възраст 32,61 ± 6,12 год., след предварителен клиничен и ехографски преглед и изключващи критерии при пациентки с минали и настоящи тиреоидни заболявания, хиперемезис гравидарум, установени автоимунни заболявания и диагностициран захарен диабет след подписване на декларация за участие и попълнен въпросник. Определян е ехографски обем, TSH, FT<sub>4</sub>, FT<sub>3</sub> за бременни по триместри и контроли, определени са 2,5<sup>th</sup>, 50<sup>th</sup>, 97,5<sup>th</sup> при същите категории. Динамиката на изследваните показатели по време на бременността съответстват на общоприетите нормативи. Изследваната популация здрави бременни жени от гр. София е с по-добри показатели в сравнение с тези от проучвания на Национално ниво в рамките на Националната програма за контрол на йодния. Поради невъзможност за изследване и на тиреоидни антитела, получените референтни граници и стойности са само препоръчителни за клиницистите, като преценката за състоянието на пациенти и включване на заместително лечение следва да се преценява комплексно.

### ПЗ. Морфологични особености на тиреоидния карцином на фона на тиреоидит на Хашимото

<sup>1</sup>Сидерова М., <sup>1</sup>Христозов К., <sup>2</sup>Красналиев И., <sup>3</sup>Ненков Р., <sup>3</sup>Радев Р., <sup>2</sup>Софтова Е.

<sup>1</sup>Клиника по Ендокринология, <sup>2</sup>Катедра по патоанатомия, <sup>3</sup>Клиника по гръдна хирургия, Университетска болница „Св. Марина“, Варна

**Въведение:** Асоциацията на тиреоидита на Хашимото с диференцирания тиреоиден карцином е отдавна дискутирана, но причинно-следствената връзка е спорна. Съобщава се до 30% едновременно наличие на двете заболявания, което предполага, че тиреоидитът на Хашимото може да бъде преинвазивен. От друга страна, проспективни проучвания не установяват повишен риск за тиреоиден рак при пациенти с аутоимунен тиреоидит.

**Целта** на проучването беше да се определи едновременното наличие на тези две заболявания и да се анализират хистологичните особености на тиреоидния карцином при съпътстващ тиреоидит на Хашимото.

**Материали и методи:** Ревизирани бяха 83 случая на тиреоиден карцином, оперирани за период от 3 години. Те бяха разделени в три групи: група А – диференциран тиреоиден карцином без фокална или дифузна лимфоцитна инфилтрация (35 случая); група В – тиреоиден карцином с тиреоидит на Хашимото (26 случая) и група С – тиреоиден карцином само с локална лимфоцитна инфилтрация (22 случая).

**Резултати:** Хистологичното изследване показва комбинация от щитовиден карцином и тиреоидит на Хашимото в 29,2% от случаите (31,9% от жените и 28,6% от мъжете).

Най-честият морфологичен вариант, асоцииран с аутоимунен тиреоидит бе папиларният карцином (70%). Група В показва и най-голяма честота на микрокарциноми под 1 см (69%) в сравнение с група А (57,1%) и група С (59%). Друга особеност беше мултифокалното разпространение в група В (61,5%) срещу 31% в група А и 4,5% в група С. Не се установиха значими различия в лимфното метастазизиране и съдовата инвазия между трите групи.

**Изводи:** Локалната лимфоцитна инфилтрация, т. нар. огнищен тиреоидит, не променя обичайната хистологична картина на тиреоидния карцином. На фона на истинския тиреоидит на Хашимото обаче, често се срещат микрокарциноми, които трудно могат да бъдат разграничени ехографски от петнистата хипоехогенност на тиреоидита. Въпреки малките си размери под 1 см, малигнените лезии, асоциирани с тиреоидита на Хашимото често са мултифокални. Последното подчертава необходимостта от извършване на тотална тиреоидектомия при тези пациенти.

**Ключови думи:** тиреоидит на Хашимото, тиреоиден карцином, мултифокалност, микрокарцином.

### ПЗ. Morphological Features of Thyroid Cancer Associated with Hashimoto's Thyroiditis

<sup>1</sup>Siderova M., <sup>1</sup>Hristozov K., <sup>2</sup>Krasnaliev I., <sup>3</sup>Nenkov R., <sup>3</sup>Radev R., <sup>2</sup>Softova E.

<sup>1</sup>Clinic of Endocrinology, <sup>2</sup>Department of Pathology, <sup>3</sup>Clinic of thoracic surgery, University hospital „St. Marina“, Varna

**Introduction:** The association between thyroiditis of Hashimoto and differentiated thyroid cancer has been discussed in the literature but the relationship is still controversial. Coexistence of these diseases is reported up to 30% suggesting that autoimmune thyroiditis may be a precancerous. On the other hand, prospective case-control studies did not establish an increased risk of thyroid cancer in patients with Hashimoto's thyroiditis.

**The aim** of the study was to determine the coexistence of these two diseases in our institution and to analyze the histological features of Hashimoto's associated thyroid carcinoma.



**Materials and methods:** We reviewed all 83 cases of thyroid cancer patients, operated for a period of three years. They were divided in three groups: group A – differentiated thyroid carcinomas without focal or diffuse lymphocytic infiltrates (35 cases); group B – thyroid carcinomas with Hashimoto's thyroiditis (26 cases); group C – thyroid carcinomas with only local lymphocytic infiltration (22 cases).

**Results:** On histology we found coexistence of thyroid carcinoma and Hashimoto's thyroiditis in 29,2% of the cases (31,9% in women and 28,6% in men). Papillary carcinoma was the most prevalent morphological type (70%) associated with autoimmune thyroiditis. Microcarcinomas below 1 cm were most commonly detected in group B (69%), compared to group A (57,1%) and group C (59%). Another distinct feature was the prevalence of multifocal thyroid carcinoma in group B (61,5%) versus 31% in group A and 4,5% in group C. The differences in lymph node metastasis and vascular invasion were not significant between the three groups.

**Conclusions:** Local lymphocytic infiltrates do not change the usual histological appearance of the thyroid carcinoma. True Hashimoto's thyroiditis, however, frequently hosts microcarcinomas, which US can hardly distinguish on the patchy hypoechogenic background. Although of small size below 1cm, thyroid malignancies associated with Hashimoto's thyroiditis are frequently multifocal, the latter underlining the importance of total thyroidectomy for these patients.

**Key words:** Hashimoto's thyroiditis, thyroid cancer, multifocal, microcarcinoma

#### П4. Костно-минерална плътност при пре- и постменструални жени с Базедова болест и ТАО

<sup>1</sup>Сигерова М., <sup>1</sup>Христозов К., <sup>1</sup>Петрова М., <sup>2</sup>Бочева Я.

<sup>1</sup>Клиника по Ендокринология, <sup>2</sup>Централна клинична лаборатория, Университетска болница „Св. Марина“, Варна

**Въведение:** Тиреотоксикозата е известен рисков фактор за остеопороза, дължаща се на повишен костен turnover. Глюкокортикоидите, често прилагани при ТАО имат допълнителен негативен ефект върху костно-минералната плътност (КМП) чрез потискане на костното формиране.

**Целта** на проучването беше да се изследва ефекта на тиреоидните хормони, тиреоидните антитела и глюкокортикоидното лечение върху костта чрез оценка на КМП и фрактурен риск при жени с Базедова болест, с и без съпътстваща ТАО и кортикостероидно приложение.

**Методи:** Участваха 42 жени с активна Базедова болест, средна възраст  $55,8 \pm 12,8$  години (23 жени с тиреотоксикоза и 19 тиреотоксични със съпътстваща ТАО и глюкокортикоидно лечение). За контроли послужиха 40 здрави жени, средна възраст  $53,2 \pm 7,1$ , без щитовидно заболяване. Анализирани бяха клиничните характеристики, давността на тиреотоксикозата, кумулативната доза и продължителност на глюкокортикоидната терапия, серумните нива на TSH, FT<sub>4</sub>, FT<sub>3</sub>, TSH рецепторните антитела (TRAb), TPO антитела. КМП на бегрена шийка и лумбални прешлени бе измерена с DEXA остеометър GE-Lunar Prodigy, а 10<sup>-годишният</sup> фрактурен риск бе калкулиран с FRAX.

**Резултати:** Установи се значимо по-ниска КМП (g/cm<sup>2</sup>) на гръбнак и бегрена шийка в двете подгрупи пациентки с и без ТАО в сравнение с контролите ( $p=0,0002$ ;  $p<0,0001$ ), както и сигнификантно по-висок фрактурен риск ( $p<0,0001$ ;  $p<0,0001$ ). Директното сравнение на двете подгрупи показва значимо по-ниска КМП на гръбнак при пациентките без ТАО ( $p=0,049$ ). Продължителността на тиреотоксикоза при тези пациентки беше по-дълга ( $43,6$  срещу  $32$  месеца,  $p=0,45$ ). При всички жени с тиреотоксикоза се установи негативна корелация между FT<sub>3</sub> и КМП ( $p=0,038$ ), както и между FT<sub>4</sub> и КМП ( $p=0,005$ ) и положителна връзка между TRAb и КМП, със статистическа значимост за бегрена шийка ( $p=0,039$ ). Установи се и негативна корелация между TRAb и фрактурния риск за бегрени фрактури ( $p=0,045$ ).

**Изводи:** Резултатите ни потвърждават негативното влияние на хипертиреозидизма върху костно-минералната плътност. TRAb, често в по-високи стойности при пациентите с ТАО, биха могли да оказват протективен ефект върху костта, но за потвърждаването на тази теза са необходими допълнителни проучвания.

#### P4. Bone Mineral Density in Pre- and Postmenopausal Women with Graves' Disease and Graves' Orbitopathy

<sup>1</sup>Siderova M., <sup>1</sup>Hristozov K., <sup>1</sup>Petrova M., <sup>2</sup>Bocheva Y.

<sup>1</sup>Clinic of Endocrinology, <sup>2</sup>Clinical Laboratory, University hospital „St. Marina“, Varna

**Objectives:** Thyrotoxicosis is established risk factor for osteoporosis due to increased bone turnover. Glucocorticoids often administered for Graves' orbitopathy (GO) have additional negative impact on bone mineral density (BMD) by diminishing bone formation. The aim of this study was to examine the influence of thyroid hormones, thyroid antibodies and glucocorticoid treatment on bone by assessing BMD and fracture risk in women with Graves' thyrotoxicosis alone or with Graves' orbitopathy (GO) and steroid treatment.

**Methods:** 42 females with active Graves' disease, mean age 55,8±12,8 (23 women with thyrotoxicosis and 19 thyrotoxic with concomitant GO and glucocorticoid therapy) were enrolled in the study. 40 healthy women, mean age 53,2±7,1, without thyroid disease served as age-matched controls. We analyzed the clinical features, duration of thyrotoxicosis, cumulative dose and duration glucocorticoid treatment, serum levels of TSH, FT<sub>4</sub>, FT<sub>3</sub>, TSH receptor antibodies (TRAb), TPO antibodies. BMD of femoral neck and lumbar spine were measured by GE-Lunar Prodigy DEXA and the 10<sup>year</sup> fracture risk was calculated with FRAX tool.

**Results:** The study showed significantly lower spine and femoral BMD (g/cm<sup>2</sup>) in both subgroups of patients with and without GO compared to controls (p=0,0002; p<0,0001), as well as significantly higher fracture risk (p<0,0001; p<0,0001). Comparison between the subgroups found out significantly lower spine BMD in patients without GO (p=0,049) and no difference for femoral BMD. However, the duration of thyrotoxicosis in this first subgroup was longer (43,6 vs 32 months, p=0,45). In patients' group as a whole we observed negative correlation between FT<sub>3</sub> and BMD (p=0,038), as well as between FT<sub>4</sub> and BMD (p=0,005) and positive association between TRAb and BMD, with statistical significance for femoral BMD (p=0,039). There was a negative significant correlation between TRAb and fracture risk for hip fractures (p=0,045).

**Conclusions:** Our results confirm the negative effect of hyperthyroid status on BMD. TRAb, often in higher titers in patients with GO, may have protective role for the bone, but further research is needed.

#### P5. ТБ по УЗ контрол в диагнозата на вторична, извънбелогробрна форма на туберкулоза (Описание на клиничен случай)

Н. Райков, Сн. Вичева\*, Д. Караянчев\*\*, А. Райкова\*\*\*

МБАЛ „Варна“, Вътрешно отделение, Варна; \*МДОЗС „Марко Марков“ – Отделение по клинична патология, Варна; \*\*СБАЛПФЗ „Варна“ – ЕОО; \*\*\* МУ, Плевен

**Цел:** Доказване, че ТБ на шийни ЛВ може да бъде възлова за бързата диагноза на вторична, извънбелогробрна форма на туберкулоза.

**Материали и методи:** През м.1. 2012г. пациентът Р. Д. (48г), по професия моряк, е репатриран, по-повод едностранен, видим пакет шийни ЛВ.

• **Локален статус:** Щитовидна жлеза: мекоеластична консистенция, без възли. По дясна шийна стена – видима подутина, с плътна консистенция, лобулирана, слабо подвижна.



• *Ехография на щитовидна жлеза и шия:* Солитарен микровъзел в десен лоб с  $D=3\text{mm}$ , без суспектни УЗ критерии; двустранни, единични микрокистички. Ясна шийна стена: пакет от ЛВ, неясно очертани; по-големите (диаметър до 25mm) с кистозни огнища.

• Направена ТБ на девет ЛВ; пунктатите са макроскопски бяло-жълтеникави цвят, непрозрачни. Аспирирана 2,5 куб. см течност със същия вид.

*В ДД:* туберкулоза, саркоидоза.

• Цитологичен резултат: Лейкоцити; групи от епителоидни клетки, гигантски клетки тип Лангханс; Дг: Грануломатозен лимфаденит, при вероятна туберкулоза.

• Рография на бял дроб и консулт с пулмолог: Калцификати в ляв корен и огнища на Гън в 0/1. Дг: Вторична извънбелогробна форма на туберкулоза.

• Хоспитализация в СБАЛПФЗ и проведено туберкулоstaticно лечение.

**Резултати:** Регресия на описаната находка. Подобряване на състоянието на пациента.

**Изводи:** ТБ на периферни ЛВ е възможен метод за бързо доказване на вторична, извън белогробна форма на туберкулоза.

## П5. The use of FNA Under Ultrasound Guidance in the Diagnose of Secondary, Extrapulmonary Tuberculosis (Case Report)

*N. Raikov, Sn.Vicheva\*, D. Karajanchev\*\*, A. Raikova\*\*\**

Varna Hospital, Department of Internal Diseases; \*Dispansary of Oncology „Marko Markov“; Department of Clinical Pathology; \*\* Dispansary for Prevention of Tuberculosis; \*\*\*MU, Pleven

Fine needle aspiration biopsy (FNA) under ultrasound guidance of accessible, peripheral lymph nodes (LN) is a possible method for a rapid diagnose of secondary, extrapulmonary tuberculosis.

**Aim:** To prove, that the use of FNA of cervical LN may facilitate the diagnose of extrapulmonary tuberculosis.

**Materials and Methods:** In November 2011, R.D. (48 years old man), working as a sailor, was repatriated, because of right side enlarging cervical lamb.

**Local status:** Thyroid: elastic, smooth consistence on palpation, without lams. A visible right side cervical swelling, that is hard and lobulated.

**Thyroid and cervical ultrasound:** a solitary micronodule is seen in the right thyroid lobe / without any suspicious US sighns/. A lamb of pathologically enlarged lymph nodes, some of them with cystic changes, is seen on the right side of the neck.

FNA was made on nine of the nodes. The aspirates had white-yellow colour; opaque.

**Cytology:** Granulomatose lymphadenitis; possible tuberculosis.

**X ray examination of the chest:** Calcificates in the left hilus; „Gun sign“ in 0/1.

**Conclusion:** Secondary, extrapulmonary tuberculosis.

The patient was sent to Pulmonary Hospital for tuberculostatic treatment.

**Results:** The patient recovered soon; a regression of the pathologic findings was marked.

**Conclusion:** FNA under ultrasound guidance of peripheral LN is a possible method for a rapid diagnose of secondary, extrapulmonary tuberculosis.

## П6. Тиреоидни нарушения при пациенти с хронична миелоидна левкемия, лекувани с тирозин-киназни инхибитори – предварителни резултати

*Б. Нончев<sup>1</sup>, В. Горанова-Маринова<sup>2</sup>, П. Павлов<sup>3</sup>, М. Орбецова<sup>1</sup>, Ст. Горанов<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Клиника по Ендокринология и болести на обмяната; <sup>2</sup>Клиника по Хематология;

<sup>3</sup>Централна клинична лаборатория, МУ, Пловдив

**Въведение:** Влиянието на тирозин-киназните инхибитори (ТКИ) върху тиреоидната функция при пациенти с хронична миелоидна левкемия (ХМЛ) е сред най-слабо проучените в литературата, данните са оскъдни и противоречиви.

**Цел:** Да се проучат параметрите на тиреоидната функция, морфология и аутоимунитет при пациенти с ХМЛ, лекувани с ТКИ.

**Пациенти и методи:** Анализирани са 25 болни, съотношение мъже: жени – 1/1,08, средна възраст 55 г. (20-76 г.). В хронична фаза са 20 (80,0%), в акцелерираща – 3 (12,0%) и в бластна криза – 2 (8,0%). В група с нисък риск по Сокал са 9(36,0%), по Хасфорд – 5 (20,0%), с интермедиерен риск – съответно 10 (40,0%) и 11 (44,0%), с висок риск – съответно 6 (24,0%) и 9 (36,0%). На стандартна доза Imatinib 400mg са 14 (56,0%), на 300 mg – 6 (25,0%), на 600mg – 3 (12,0%), един пациент (4,0%) е на лечение с Nilotinib 600 mg и един пациент (4,0%) е на лечение с Dasatinib 100mg. Средното време от диагнозата е 31,4 мес. (5-68 мес.), средно време на лечение с ТКИ 24,3 мес. (5-68 мес.).

Изследвани бяха следните тиреоидни показатели: ТСХ, ФТ<sub>3</sub>, ФТ<sub>4</sub>, ТАТ, ТПОАТ (хемилуминисцентен имунен анализ), ТРАТ (ELISA), ултразвуково изследване на щитовидна жлеза.

**Резултати и обсъждане:** Отклонения в тиреоидните показатели бяха установени при 20,0% от изследваните пациенти. Анализът не показва статистически значими различия между групите болни с и без тиреоидни увреждания по отношение на пол, възраст, доза и срок на лечението с ТКИ, фаза на болестта. Детайлната оценка на двамата болни с понесена парциална тиреоидна резекция не установи необходимост от увеличение на дозата на заместителното лечение с тиреоидни хормони след започване на терапия с ТКИ.

## P6. Thyroid Disorders in Patients with CML, Treated with Thyrosine Kinase Inhibitors – Preliminary Results

**B. Nonchev<sup>1</sup>, V. Goranova-Marinova<sup>2</sup>, P. Pavlov<sup>3</sup>, M. Orbetzova<sup>1</sup>, St. Goranov<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Clinic of Endocrinology and metabolic diseases; <sup>2</sup>Clinic of Haematology;

<sup>3</sup>Central Clinical Laboratory, Medical University, Plovdiv

**Background:** The effect of Thyrosine-Kinase Inhibitors (TKI) on thyroid function in CML patients is poorly investigated, the data being scanty and controversial.

**Aim:** To investigate the parameters of thyroid function, morphology and autoimmunity in patients with CML on TKI therapy.

**Material and methods:** Twenty five patients were analyzed, male/female ratio = 1/1,08, mean age – 55 ys (20-76ys). In chronic phase were 20 patients (80,0%), in accelerated phase were 3 patients (12,0%) and in blast phase were 2 patients (8,0%). Fourteen patients (56,0%) received Imatinib 400 mg, 3 patients (12,0%) received Imatinib 600mg, 6 patients (24,0%) received Imatinib 300mg, 1 patient (4,0%) received Nilotinib 600 mg, and another one (4,0%) was treated with Dasatinib 100 mg. The average duration of TKI therapy was 24,3 months (5-68 months), and the average period after the diagnosis was 31.4 months (5-68 months).

The following thyroid markers were analyzed: TSH, FT<sub>3</sub>, FT<sub>4</sub>, TAB, TPO-Ab (hemiluminescent immune analysis), TRAB (ELISA), ultrasonography.

**Results and discussion:** Abnormal thyroid tests were found in 20,0% of the studied patients. No significant differences were found between patients with and without thyroid disorders in terms of age, sex, dose of Imatinib, duration of therapy, phase of the disease. The assessment of the two patients with partial thyroid resection showed that they did not require increased doses of levothyroxine replacement after starting TKI therapy.



## **П7. HbA<sub>1c</sub> за диагноза на Т2ЗД и връзката му с гликемията при приемане при пациенти с проведена перкутанна коронарна интервенция поради остър коронарен синдром**

**М. Бояджиева<sup>1</sup>, К. Христов<sup>1</sup>, С. Георгиев<sup>2</sup>, Н. Ушева<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Клиника по Ендокринология, <sup>2</sup>Клиника по Интервенционална кардиология, <sup>3</sup>Категора по социална медицина и статистика, МБАЛ „Св. Марина“, Варна

Хипергликемията при приемане се среща често при пациенти с остър коронарен синдром и обикновено се обяснява с физиологичния стрес, но е възможно също да е резултат от недиагностициран диабет.

**Цел:** да определим HbA<sub>1c</sub> cut-off за откриване на недиагностициран Т2ЗД и да установим вероятната му връзка с гликемията при приемане.

**Материали и методи:** При 94 пациента, с проведена перкутанна коронарна интервенция поради остър коронарен синдром и без анамнеза за гликемични нарушения се изследва кръвната глюкоза (КГ) при приемане. Глюкозният толеранс се определи между 3-10 ден след дехоспитализацията според критериите за плазмена глюкоза в хода на ОГТТ (СЗО-2006 г.).

**Резултати:** 27,7 % от пациентите бяха с новооткрит Т2ЗД според ОГТТ, а 47,4% от тях бяха с HbA<sub>1c</sub> < 6,5%. HbA<sub>1c</sub> cut-off > 5,9% имаше най-висока комбинация от чувствителност (78,9%) и специфичност (86,5%) за откриване на Т2ЗД. Гликираният хемоглобин и КГ при приемане на новооткритите диабетици бяха значитимо по-високи в сравнение с тези при лицата с нормален глюкозен толеранс (7,0±0,5 спрямо 5,5±0,1%, p 0,006; 8,4±0,6 спрямо 5,5±0,3 ммол/л, p<0,0001 съответно). Стойността на КГ при приемане > 7,1 ммол/л имаше 90% сензитивност и 77,3% специфичност за откриване на ЗД. При пациентите с HbA<sub>1c</sub> <6%, гликираният хемоглобин показва корелация единствено с КЗ на 120' (Pr 0,42, p 0,01), докато при пациентите с HbA<sub>1c</sub> ≥6,0% се наблюдава корелация с КГ при приемане (Pr 0,76, p 0,0002), 0'- и 120'-КГ в хода на ОГТТ (Pr 0,89, p< 0,0001; Pr 0,69, p 0,0007 съотв.).

**Заклучение:** КГ при приемане > 7,1 ммол/л, често определяна като „стресова“, налага по-нататъшно изследване. Оптималният cut off за HbA<sub>1c</sub> >5,9% за диагностициране на Т2ЗД при изследваната популация е по-нисък от препоръчвания от СЗО и АДА.

## **П7. HbA<sub>1c</sub> for Diagnosis of T2DM and Relationship With Glycemia on Admission in Patients with Performed Percutaneous Coronary Intervention for Acute Coronary Syndrome**

**<sup>1</sup>M. Boyadzhieva, <sup>1</sup>K. Hristozov, <sup>2</sup>S. Georgiev, <sup>3</sup>N. Usheva**

<sup>1</sup>Clinic of Endocrinology, <sup>2</sup>Clinic of Interventional Cardiology, <sup>3</sup>Department of Social medicine and statistics, МНАТ „Св. Марина“, Varna

**Aim:** Hyperglycemia on admission is common finding in patients with acute coronary syndrome and is often explained with the physiological stress but it could be possible to be a result of an undetected diabetes too. Aim: to create HbA<sub>1c</sub> cut-off for detecting undiagnosed diabetes and to determine the possible relationship between glycemia on admission and HbA<sub>1c</sub>.

**Materials and methods:** We studied 94 patients without history of glucose abnormalities who underwent percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome and admission blood glucose was measured. Glucose tolerance was defined according to WHO-2006 criteria for plasma glucose during OGTT performed 3-10 days after hospital discharge.

**Results:** The OGTT classified 27,7% of patients with newly diagnosed T<sub>2</sub>DM and 47,4% of them had

HbA<sub>1c</sub> < 6,5%. The HbA<sub>1c</sub> cut-off of > 5,9% for identifying diabetes had the highest combination of sensitivity (78,9 %) and specificity (86,5%). Glycated haemoglobin and blood glucose on admission of newly diagnosed diabetics were significantly higher compared with normal glucose tolerance subjects (7,0±0,5 vs 5,5±0,1%, p 0,006; 8,4±0,6 vs 5,5±0,3 mmol/l, p<0,0001 resp.). The cut-off value >7,1 mmol/l of admission glycemia had 90% sensitivity and 77,3% specificity for detecting diabetes. In patients with HbA<sub>1c</sub><6,0%, glycated haemoglobin correlated only with 120'-glycemia (Pr 0,42, p 0,01), while in patients with HbA<sub>1c</sub> ≥6,0% glycated haemoglobin correlated with admission glycemia (Pr 0,76, p 0,0002), 0'- and 120'-glycemia during OGTT (Pr 0,89, p< 0,0001; Pr 0,69, p 0,0007 resp.).

**Conclusions:** Glycemia on admission >7,1 mmol/l which is frequently classified as stress-related requires further testing. The optimal HbA<sub>1c</sub> cut-off >5,9% for identifying diabetes in our population is lower than that proposed by WHO and ADA.

## П8. Редък случай на аутоимунен полиендокринен синдром включващ захарен диабет тип 1, склеродерма на Buschke и Базедова болест

**Б. Лозанов, Н. Цанков, А. Б. Лозанов, Д. Горчева, М. Кадурина\***

Клиника по вътрешни болести и Отделение по кожни болести на Токуда болница София,  
\* Катедра по кожни болести към ВМА

Касае се за жена на 41 г. възраст със захарен диабет тип 1, диагностициран преди 17 г., с късни съдови и неврологични усложнения, диабетна нефропатия и ХБН I-ва ст., постъпила в Клиниката в силно увредено общо състояние, с изявен оточен синдром, висока протеинурия, хипопротеинемия, двустранен хидроторакс и асцит, с лош метаболитен контрол на диабета при интензифициран режим с аналогови инсулини. Анамнестични данни за субтотална резекция на щитовидната жлеза по повод Базедова болест преди 19 г., лекувана системно с Levothyroxin 150 mg дн., на фона на който през последните месеци TSH е 71,1 mIU/l, FT<sub>4</sub> – 8,8 pmol/l, FT<sub>3</sub> – 3,1 pmol/l; ТРО-Ab умерено повишен, TSHR-Ab в норма. След корекция на дозите до 300 mg LT<sub>4</sub> + 50 mg T<sub>3</sub> тиреоидните хормони в серума достигнаха референтни стойности, TSH – 3,1 mIU/l. След комплексно лечение, проведено с пулсови дози кортикостероиди, венозни инфузии на белтъчни разтвори, високи дози фуросемид и др, състоянието на болната се подобри значително. Отоците по крайниците останаха несъществено повлияни и много плътни, с имбибиране на подкожната тъкан в гърбочина. Направената кожна биопсия показва хистологични белези за склеродема на Buschke (Buschke – Olendorf Syndrome), изразени със задебеляване и хиалинизирани на колагенните влакна, натрупване на глюкозоаминогликани в гърбочката и средна дерма. Описан в началото на 20<sup>ти</sup> век, днес е доказано, че този синдром се гължи на хередитерно заболяване на съединителната тъкан с аутозомна доминантност и непълна пенетрантност, най-често се съчетаващ се със захарен диабет.

Описаният случай би могъл да се отнесе към Аутоимунните полиендокринни синдроми (АПС-тип 3) с наличието на няколко генно детерминирани аутоимунни нарушения, включващи и такива на дермалната съединителна тъкан. Необходимостта от високи поддържащи дози левотироксин в конкретния случай може да се свърже с нефрозния синдром като късно усложнение на захарния диабет.

## П8. Rare Case of Autoimmune Polyglandular Syndrome Including Type 1 Diabetes, Scleroderma Buschke and Graves' Disease

**Lozanov B.S\*, N. Tzankov\*, L. B. Lozanov\*, D. Gorcheva\* and M. Kadurina\*\***

\*Tokuda Hospital Sofia, Dept. Internal Medicine, Clinic of Dermatology

\*\* Clinic of Dermatology, Military Medical Academy, Sofia)



It concerns a woman 41 yr of age with history of diabetes type 1 which has been diagnosed 17 yr ago with present data of cardiovascular and neurological diabetic complications, including nephropathy and gr.1 renal insufficiency. She was admitted to Hospital in severe condition worsening 3 months ago, presenting by generalized edema, high grade of albuminuria and hypoalbuminemia, bilateral hydrothorax and ascites, with poor glycemic control in spite of the intensive therapy by insulin analogues. She underwent subtotal thyroidectomy 19 yr ago for a reason of Graves' disease followed by substitution with Levothyroxin 150 mcg daily up to date. On the same dose  $LT_4$  our results revealed TSH 71 mIU/l,  $FT_4$  - 8,8 pMol/l (ref.r.: 9,1 - 19),  $FT_3$  - 3,1 pMol/l (norm.), TPO-Ab - 23 mU/l (ref.r. 0 - 5), TSHR-Ab - 1,1 IU/l. After combination applied with Triiodothyronin 50 mcg/l in addition to higher daily dose  $LT_4$  (300 mcg) the serum level of TSH decreased to normal range (3,1 mIU/l),  $FT_4$  increased to 14,9 pMol/l. The therapy was conducted also with Human-albumin infusions and high doses diuretics (Furosemid) as well as correction of insulin therapy. Despite the remarkable improvement observed in clinical condition and laboratory data, the edematous skin features expressed in extremities were negligibly reduced remaining abnormally thick and firm. It was undertaken skin biopsy which showed histological features expressed as thickening, hyaline change of collagen fibers with accumulation of glucosaminoglycans in the deep and the middle layers of derma which are observed as specific for Scleroderma Buschke (Buschke - Olendorf Syndrome). This syndrome described in the beginning of 20<sup>th</sup> century is proved later as a rare hereditary disorder of connective tissue which is inherited dominantly with incomplete penetrance and frequently associated with type 1 diabetes.

The case described here should be relied to Autoimmune polyglandular syndrome type 3 characterized by several genetic autoimmune determinants including those of the connective tissue. The requirement of high supplemented doses thyroid hormones in the case might be due to diabetic nephropathy.

## П9. Сърдечно-съдов риск при болни с неалкохолна стеатозна болест със и без захарен диабет тип 2

*Р. Иванова<sup>1</sup>, А. Алексиев<sup>2</sup>, С. Денчев<sup>1</sup>, Л. Матева<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Клиника по кардиология, УМБАЛ „Александровска“, <sup>2</sup> Клиника по гастроентерология, МБАЛ „Св. Иван Рилски“, МУ, София

Добре известна е връзката между захарния диабет (ЗД) тип 2 и повишения сърдечно-съдов риск (ССР). При болните с неалкохолна стеатозна болест (НАСБ) също се обсъжда повишен ССР. Обсъжда се значението на различни биомаркери, но влиянието на диабета в тези случаи не е напълно уточнено. Ние оценихме и сравнихме честотата и степента на отклонения на някои свързани със ССР фактори при 250 болни с НАСБ с или без ЗД тип 2. Липсва разлика между двете групи с и без ЗД по отношение честотата и тежестта на метаболитния синдром, категориите ораненост и ИТМ, коремна обиколка, честота и типа на дислипидемия, отношението триглицериди/ HDL-холестерол, пикочната киселина, базален инсулин и инсулин на 120<sup>ма</sup> минута от ОГТТ (но значимо по-висок на 60-та минута -  $p=0,029$ ); типа на НАСБ (стеатоза, стеатозен хепатит), наличие или отсъствие на фиброза, степента на активност и стадия на фиброза, АСТ и АЛТ. Болните с НАСБ и ЗД тип 2 бяха по-възрастни от тези без ЗД ( $p=0,001$ ), имаха по-високи стойности на глюкозата ( $p=0,0001$ ), глюкоза/инсулин отношението на 60<sup>ма</sup> минута от ОГТТ ( $p=0,0001$ ), НОМА-IR ( $p=0,022$ ),  $HbA_{1c}$  ( $p=0,0001$ ), ГТТ ( $p=0,007$ ), феритин ( $p=0,024$ ), по-нисък брой тромбоцити  $p=0,01$ ), QICKI ( $p=0,002$ ), инсулин/ глюкоза отношение на 60-та минута от ОГТТ ( $p=0,0001$ ). Индивидуалният риск за ИБС или смърт от остър коронарен синдром за 10<sup>-годишен</sup> период от време- Framingham Risk Score и SCORE също бяха по-високи при диабетичите ( $p=0,05$ ).

**В заключение**, редица метаболитни и други фактори, свързани с НАСБ определят повишен ССР, независимо от ЗД. От друга страна при НАСБ с диабет нарушенията във възлехидратната обмяна водат до допълнително повишаване на риска.



Огюст Реноар „Майка“ , 1894г



## P9. Cardiovascular Risk in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease with and Without Diabetes Mellitus Type 2

R. Ivanova<sup>1</sup>, A. Alexiev<sup>2</sup>, S. Denchev<sup>1</sup>, L. Mateva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Clinic of Cardiology, University Hospital „Alexandrovska“, <sup>2</sup>Clinic of Gastroenterology, University Hospital „St. I. Rilski“, MU, Sofia

The relationship between the diabetes mellitus type 2 (DM) and increased cardiovascular risk (CVR) is well known. In patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) an increased cardiovascular risk is also present. The role of different biomarkers is discussed, but the influence of diabetes in these cases is not yet clear. In this study we evaluated and compared the frequency and the degree of deviations of some factors, related with increased CVR in 250 patients with NAFLD with and without DM. In comparison of the groups with and without DM, there was no difference regarding the frequency and severity of metabolic syndrome, the weight status categories and BMI, waist circumference, the frequency and the type of dyslipidemia, the triglycerides/HDL-cholesterol ratio, uric acid levels, fasting insulin and insulin levels at 120 min during OGTT (but significantly higher insulin levels at 60 min of OGTT in DM-  $p=0,029$ ); the of NAFLD (simple steatosis/ steatohepatitis) with or without fibrosis, the degree of activity and stage of fibrosis, AST and ALT levels. The patients with NAFLD and DM were older compared to those without DM ( $p=0,001$ ). In this group of cases, the serum levels of blood glucose ( $p=0,0001$ ), glucose/ insulin ratio at 60 min during OGTT ( $p=0,0001$ ), HOMA-IR ( $p=0,022$ ), HbA<sub>1c</sub> ( $p=0,0001$ ), GGT ( $p=0,007$ ) and ferritin ( $p=0,024$ ) were significantly higher and the values of platelets ( $p=0,01$ ), QICKI ( $p=0,002$ ), and insulin/glucose ratio at 60 min during OGTT ( $p=0,0001$ ) – significantly lower. The calculated Framingham Risk Score and SCORE were also higher in cases with DM ( $p=0,05$ ).

**In conclusion**, there are many metabolic and other factors, related to NAFLD, but independent of DM, which are associated with increase cardiovascular risk. On the other hand, in NAFLD and DM the impaired glucose metabolism is related with additional increase of CVR.

## P10. Лечение със статини при пациенти с неалкохолна стеатозна болест и дислипидемия

P. Иванова<sup>1</sup>, M. Господинова<sup>1</sup>, A. Алексиев<sup>2</sup>, C. Денчев<sup>1</sup>, Л. Матева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Клиника по кардиология, УМБАЛ „Александровска“,

<sup>2</sup>Клиника по гастроентерология, МБАЛ „Св. Иван Рилски“, МУ, София

Неалкохолната стеатозна болест (НАСБ) е тясно свързана с метаболитния синдром (МС), съответно с дислипидемия и повишен сърдечно-съдов риск (ССР). По тази причина днес статините се прилагат все по-често при болните с НАСБ. Натрупаха се достатъчно данни, доказващи безопасността им, включително при пациентите с повишени аминотрансферази. Остава обаче открит въпросът полезни ли са статините за самата НАСБ.

Ние оценихме ефектите на продължително 5-годишно приложение на статини при 100 болни с НАСБ с повишени чернодробните ензими и дислипидемия. За целия период на наблюдение бе регистрирана клинична изява на ИБС само при 3 болни със ЗД тип 2. Приложението на статини доведе до трайно намаляване на общия и LDL-холестерола ( $p < 0,001$ ), триглицеридите ( $p < 0,05$ ) и повишение на HDL-холестерола ( $p < 0,05$ ). Чернодробните ензими също намаляха значимо ( $p < 0,001$ ), най-изразено ГПТ ( $p < 0,01$ ). Те останаха в референтни стойности за целия период от лечение ( $n=36$ ), трайно намалени ( $n=7$ ), с флукутиращо повишение до 3xГПГ ( $n=50$ ). Значимо нарастване на чернодробните ензими (2%) бе свързано с тежка степен на стеатоза и придружаващ ЗД. Временното спиране на медикамента и редукция на дозата позволи продължаване на лечението. Значимо намаляха и стойностите на С-реактивния протеин и феритина ( $p < 0,05$ ). Ехографски стеатозата нама-

ля средно с една степен. Не наблюдавахме значими промени в ИТМ, глюкозата, гликирания хемоглобин и маркерите на инсулиновата резистентност. Въпреки това, при 7 от болните с изходно нарушен глюкозен толеранс бе регистриран новопоявил се ЗД тип 2.

**В заключение,** приложението на статини при болни с НАСБ и дислипидемия намалява риска от поява на тежка ИБС и се отразява благоприятно върху НАСБ, но не променя инсулиновата резистентност и не прегназва от поява на ЗД тип 2.

## **P10. Statin Therapy in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Dyslipidemia**

**R. Ivanova<sup>1</sup>, M. Gospodinova<sup>1</sup>, A. Alexiev<sup>2</sup>, S. Denchev<sup>1</sup>, L. Mateva<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Clinic of Cardiology, University Hospital „Alexandrovska“,

<sup>2</sup> Clinic of Gastroenterology, University Hospital „St. I. Rilski“, MU, Sofia

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is closely related with metabolic syndrome and corresponding dyslipidemia and increased cardiovascular risk (CVR). Today, this is the reason for increased use of statins in patients with NAFLD. There are enough data, showing their safety, including in patients with elevated liver enzymes. But, the question for their beneficial effect on NAFLD is still opened.

We evaluated the effects of long-term (5 years) statin therapy in 100 patients with NAFLD with elevated liver enzymes and dyslipidemia. For the whole follow-up period, coronary heart disease (CHD) was established only in 3 cases with diabetes mellitus type 2. The use of statins lead to firm decrease of total cholesterol and LDL-cholesterol ( $p < 0,001$ ), triglycerides ( $p < 0,05$ ) and increase of HDL-cholesterol ( $p < 0,05$ ). A reduction of liver enzymes levels was found, the most evident in GGT values ( $p < 0,01$ ). For the follow-up period of treatment, the changes of liver enzymes were in the reference range ( $n=36$ ), permanent decreased ( $n=7$ ), or with fluctuating elevation up to 3 times above the upper limit of normal ( $n=50$ ). The significant increase of liver enzymes (2%) was related with the presence of severe degree of steatosis and diabetes. The temporary stop of statin use and reduction of the dose allowed the continuation of statin therapy. The levels of CRP and ferritin also decreased significantly ( $p < 0,05$ ). The ultrasound degree of steatosis was changed gradually. There were no significant changes in the values of BMI, blood glucose, glycated hemoglobin and the markers of insulin resistance. In 7 cases with impaired glucose tolerance initially, a newly diagnosed DM was established.

**In conclusion,** statin therapy in patients with NAFLD and dyslipidemia decreases the risk for CHD and has beneficial effect on NAFLD, and with no effect on insulin resistance and development of DM type 2.

## **P11. Адипоцитокини, невротенгид Y и инсулинова резистентност при обезни жени с гиноидно и андроидно преразпределение на мастната тъкан**

**М. Орбецова<sup>1</sup>, Д. Колева<sup>1</sup>, М. Митков<sup>1</sup>, И. Атанасова<sup>2</sup>, Ю. Николова<sup>3</sup>, П. Атанасова<sup>4</sup>, Г. Генчев<sup>5</sup>**

<sup>1</sup> Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, Медицински Университет, Пловдив; <sup>2</sup> Клиничен Център по Ендокринология, Медицински Университет, София; <sup>3</sup> Катедра по Физиология, Медицински Университет, Пловдив; <sup>4</sup> Катедра по Анатомия, Хистология и Ембриология, Медицински Университет, Пловдив; <sup>5</sup> Катедра по Социална Медицина и Здравен Мениджмънт; Медицински Университет, София;

**Цел на проучването:** Да се сравнят нивата на някои хормони на мастната тъкан при жени с двата основни типа затлъстяване – гиноидно и андроидно.

**Методи:** Проучването обхваща 2 групи сходни по възраст и телесно тегло жени с андроидно ( $n=32$ ) и гиноидно ( $n=27$ ) затлъстяване и група сходни по възраст клинично здрави ( $n=24$ ) с нормално тегло и телесни пропорции. Изследвани са лептин, резистин, тумор-некротичен фактор  $\alpha$



((TNF $\alpha$ ), невропептид Y (NPY), кръвна захар и инсулин. Изчисляван е НОМА индекс.

**Резултати:** Нивата на лептин при жените с гиноидно затлъстяване не се различават сигнификантно от тези при контролите и при жените с андроидно затлъстяване. Контролите са със сигнификантно по-ниски нива на лептин в сравнение със жените с андроидно затлъстяване. NPY е сигнификантно по-висок при контролите в сравнение с жените с андроидно затлъстяване и не показва значими разлики между двете групи жени със затлъстяване. Нивата на TNF $\alpha$  са сходни и в трите групи. Резистинът не показва сигнификантни разлики между групите, но е с тенденция към най-ниски стойности в контролната група. При жените с андроидно затлъстяване инсулинът е сигнификантно по-висок в сравнение с жените с гиноидно затлъстяване и с контролите. Инсулинова резистентност се открива само при жените с андроидно затлъстяване. Базалният инсулин и НОМА-индексът при жените с гиноидно затлъстяване не се различават значимо от тези при контролите.

**Изводи:** Резултатите от това проучване допринасят за изясняване на взаимовръзката между хормоните на мастната тъкан и инсулиновата резистентност при затлъстяване. Когато е налице преразпределение на мастната тъкан в областта на корема при сходно количество и процент мастна тъкан, лептиновата продукция е по-висока и се развива инсулинова резистентност. При гиноиден тип преразпределение на мастната тъкан не се открива изразена инсулинова резистентност, лептиновите нива не се различават сигнификантно от тези при контроли с нормално телесно тегло.

## P11. Adipocytokines, Neuropeptide Y and Insulin Resistance in Overweight Women with Gynoid and Android Type of Adipose Tissue Distribution

M. Orbetzova<sup>1</sup>, D. Koleva<sup>1</sup>, M. Mitkov<sup>1</sup>, I. Atanassova<sup>2</sup>, J. Nikolova<sup>3</sup>, P. Atanassova<sup>4</sup>, G. Genchev<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Clinic of Endocrinology and metabolic diseases, Medical University, Plovdiv, <sup>2</sup> Clinical Centre of Endocrinology, Medical University, Sofia; <sup>3</sup> Department of Physiology, Medical University, Plovdiv

<sup>4</sup> Department of Anatomy, Histology and Embryology, Medical University, Plovdiv <sup>5</sup> Department of Social Medicine and Health Management, Medical University, Sofia

**Aim** of the study was to compare the levels of certain adipose tissue hormones in women with the two main morphological types of obesity – android and gynoid obesity.

**Methods:** The study comprised of 2 groups of age- and weight-matched women with android (n=32) and gynoid (n=27) type of obesity, and a group of age matched healthy women (n=24) with normal weight and body constitution. Leptin, resistin, tumour necrosis factor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), neuropeptide Y (NPY), glucose and insulin were determined. HOMA index was calculated.

**Results:** Leptin levels in women with gynoid obesity did not differ significantly from both the controls and the women with android obesity. The control women had significantly lower leptin levels compared to women with android obesity. NPY was significantly higher in the control women compared to the women with android obesity and did not differ significantly between the two groups of obese women. TNF $\alpha$  levels in all groups were very similar. Resistin did not show significant differences between all groups but there was a tendency to the lowest levels in the controls. In women with android obesity, insulin was significantly higher compared to both the women with gynoid obesity and the controls. Insulin resistance was found in the women with android obesity only. Basal insulin and HOMA index in the women with gynoid obesity did not differ significantly from the values in the control group.

**Conclusion:** The results from this study contribute to understanding the association of adipose tissue hormones and insulin resistance in obesity. When adipose tissue is predominantly distributed in the abdominal area at similar amount and percentage of body fats, leptin production is higher, and insulin resistance develops. In the gynoid type of adipose tissue predisposition, overt insulin resistance is not found, leptin levels does not differ significantly from those in the control group.

**П12. Ефект от приложението на трансдермален тестостерон или алфа-липоева киселина върху еректилната дисфункция и качеството на живот при пациенти със захарен диабет тип 2**

**М. Митков, Ив. Александрова, М. Орбецова**

Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, Медицински Университет, Пловдив

Еректилната дисфункция (ЕД) е неспособност за получаване и/или задържане на ерекция, достатъчна за осъществяване на успешен полов акт. ЕД се изявява в 28-75% от мъжете с диабет, като този процент нараства с възрастта и паралелно на продължителността на диабета.

**Целта** на настоящото проучване е да се изследва еректилната функция и качеството на живот при пациенти с тип 2 захарен диабет (Т2ЗД) след приложение на трансдермален тестостерон или алфа-липоева киселина.

**Материал и методи:** Рандомизирано, проспективно, отворено клинично проучване на ефекта от 12 седмично приложение на трансдермален тестостерон или алфа-липоева киселина върху еректилната функция и качеството на живот при 45 мъже с Т2ЗД и ЕД. Проследявани са телесно тегло, ВМІ, албумин, липиди, HbA<sub>1c</sub>; тестостерон, SHBG, LH, FSH и микроалбуминурия; попълвани са въпросници IIEF и SF-36 за оценка на ЕД и качество на живот преди и след 12 седмично лечение с алфа-липоева киселина (600 мг парентерално за 7 дни, последвано от 2 x 600 мг перорално) или с трансдермален тестостерон 50 мг дневно.

**Резултати:** Лечението с тестостерон доведе до сигнификантна редукция на ВМІ (P<0,01), повишаване нивата на тестостерона (P<0,01), повишаване на SHBG (P<0,05), подобряване на гликемичния контрол и липидния профил (общ холестерол P<0,05, HDL-холестерол P<0,05, триглицериди P<0,05). В групата на лечение с алфа-липоева киселина сигнификантно се понижават ВМІ (P<0,01), HbA<sub>1c</sub> (P<0,01), общ холестерол (P<0,01), HDL-холестерол (P<0,01) и триглицериди (P<0,01). Отчита се сигнификантно подобрене на показателите за ЕД и в двете групи. Общо е налице подобрене в самооценката за физическо състояние (P=0,001), за ограничения в резултат на влошено физическо състояние (P<0,001) и общото възприятие за здраве (P=0,021).

**Изводи:** Трансдермалният тестостерон има място в лечението на ЕД при пациенти с Т2ДМ след оценка на индикациите и съобразяване със страничните действия на препарата. Своевременното започване на лечение с алфа-липоева киселина води до подобрене в еректилната функция и качеството на живот при пациенти с Т2ДМ, дори без субективни и/или клинични симптоми на късни усложнения.

**П12. Effect of Application of Transdermal Testosterone or Alpha-lipoic Acid on Erectile Dysfunction and Quality of Life in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus**

**M. Mitkov, I. Alexandrova, M.Orbetzova**

Clinic of Endocrinology and metabolic diseases, Medical University, Plovdiv

Erectile dysfunction (ED) is the inability to obtain and/or maintain an erection sufficient for successful intercourse. ED is expressed in 28-75% of men with diabetes, this percentage increases with age and in parallel with the duration of diabetes. The aim of the study was to investigate the erectile function and quality of life in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) after treatment with transdermal testosterone or alpha-lipoic acid.

**Material and methods:** A randomized, prospective, open-label study of the effects of 12 weeks of transdermal administration of testosterone or alpha-lipoic acid on erectile function and quality of life in 45 men



with ED and T2DM. Body weight, BMI, albumin, lipids, HbA<sub>1c</sub>; testosterone, SHBG, LH, FSH and microalbuminuria were followed-up; IIEF and SF-36 questionnaires for assessment of ED and quality of life were fulfilled before and after 12 weeks of treatment with alpha-lipoic acid (600 mg parenterally for 7 days followed by 2 x 600 mg orally) or with transdermal testosterone 50 mg daily.

**Results:** Testosterone treatment led to significant reduction of BMI (P<0,01), increase of testosterone levels (P<0,01) and SHBG (P<0,05), improvement of glycaemic control and lipid profile (total cholesterol - P<0,05, HDL-cholesterol - P<0,05, triglycerides - P<0,05). In the group of alpha-lipoic acid treatment significant decrease of BMI (P<0,01), HbA<sub>1c</sub> (P<0,01), total cholesterol (P<0,01), HDL-cholesterol (P<0,01), and triglycerides (P<0,01) was found. Significant improvement in indicators of ED was reported in both groups. In total, an improvement in self-assessment of physical condition (P = 0,001), limitation due to poor physical condition (P <0,001) and general health perception (P = 0,021) was revealed.

**Conclusion:** Transdermal testosterone has a place in the treatment of ED in patients with T2DM after assessment of compliance with the indications and side effects of the preparation. Timely initiation of treatment with alpha-lipoic acid leads to an improvement in erectile function and quality of life in patients with T2DM, even without subjective and / or clinical signs of late diabetes complications.

### **П13. Ниво на витамин D при болни със Захарен диабет и Предуа-бет (предварителни данни)**

**Борисова А-М, Шинков А, Влахов Й, Даковска Л, Металова Т, 'Свинаров Д, 'Касабова И.**

Клиника по тиреоидни и метаболитни костни заболявания, Клиничен център по ендокринология и геронтология, Медицински университет, София 'Лаборатория по Клинична фармакология, Университетска болница „Александровска“, Медицински университет, София

В последните години въпросите около дефицита на витамин D придобиват все по-голямо здравно и социално значение. В България няма системно популационно проучване върху нивото на витамин D. Наши по-ранни изследвания доказват, че дефицитът на витамин D води до намаление в инсулиновата секреция и ефективност. Интересът ни се насочи именно към възможната връзка между нивото на витамин D и нарушенията във възлехидратния толеранс – Захарен диабет и Предуабет.

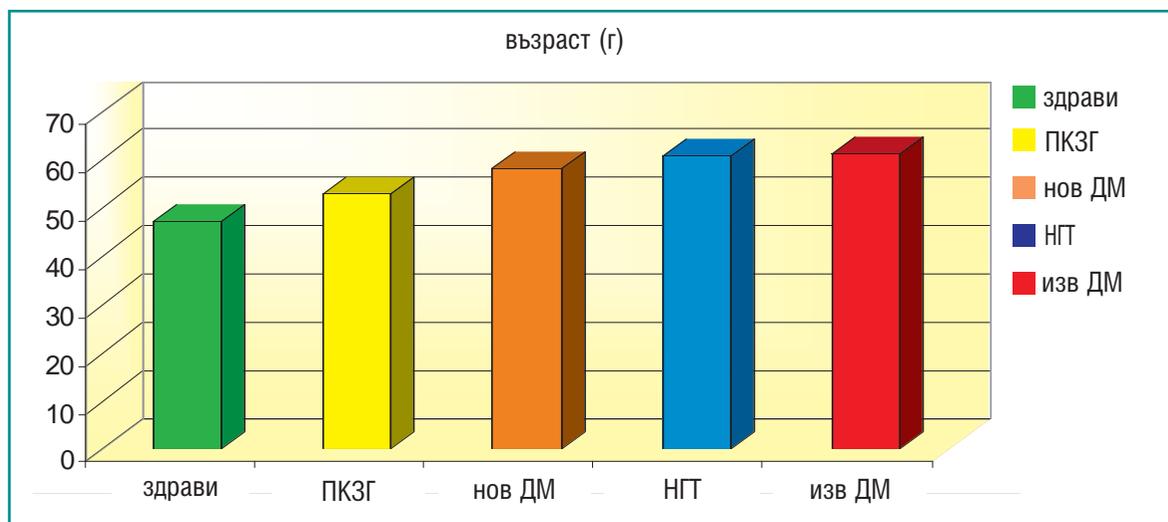
**Целта** на настоящото проучване бе да се съпостави нивото на витамин D при здрави лица и при болни със Захарен диабет и Предуабет.

**Материал:** Изследвани са 2032 лица – 1076 (53%) жени и 956 (47%) мъже, на средна възраст 49,30 ±14,75 (≥20 години до 80 години), живеещи в големи градове (София, Видин, Монтана, Сливен, Стара Загора, Добрич, Русе, Благоевград) – 964 (47,4%), в малки градове (Дунавци, Троян, Бяла, Сангански) – 467 (23%), в села – 535 (26,3%) и в Дом за стари хора – 66 (3,2%). **Метод:** Изследванията са проведени сутрин на гладно след 12<sup>часов</sup> нощен глад. Взета е венозна кръв за изследване на витамин D и кръвната захар. При 98 лица с доказана кръвна захар на гладно ≥6,0 mmol/l е проведен oГТТ със 75g глюкоза и съгласно критериите на СЗО са определени групи лица с Новооткрит захарен диабет, Нарушен глюкозен толеранс (НГТ) и Повишена кръвна захар на гладно (ПКЗГ), както и здрави. Кръвната захар е изследвана на Векстап, а нивото на 25(OH)D е определяно чрез валидиран LC-MS/MS метод.

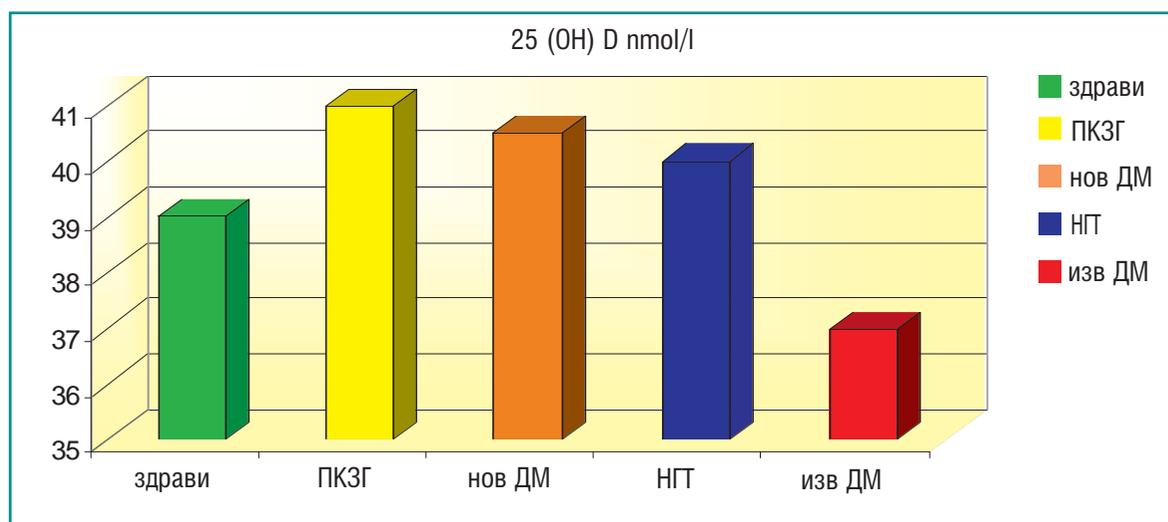
**Резултати:** Сред изследваните 2032 лица са открити 144 (7,1%) болни с известен Захарен диабет, 50 (2,46%) новооткрити диабетици или общо 194 лица със Захарен диабет (9,56%). След проведения oГТТ е доказан Предуабет при 75 лица (3,7%), от които 32 (1,6%) са с Нарушен глюкозен толеранс и 43 (2,1%) – с Повишена кръвна захар на гладно. Установихме, че най-възрастни са болните с известен Захарен диабет, а най-млади – здравите лица и разликата е значима, p<0,001 (Фигура 1). Прави впечатление открояването на графиката на трите групи болни – с Известен диабет, с Новооткрит диабет и с Нарушен глюкозен толеранс като най-възрастни и срещу тях стоят по-младите групи – лицата с Повишена кръвна захар на гладно и здравите. Кръвната захар е

изследвана на Вескман, а нивото на 25(OH)D е определяно чрез валидиран LC-MS/MS метод.

От всички изследвани групи болните с известен Захарен диабет имат най-ниско ниво на 25(OH)D (37 nmol/l). Разликата със здравите лица е незначима – 37 срещу 39 nmol/l, NS. Прави впечатление, че както нараства възрастта от групата с ПКЗГ, през новооткрития диабет, НГТ към известния диабет, така и спада нивото на витамин D (Фигура 2).



**Фигура 1.** Средна възраст на изследваните групи лица – здрави, Известен диабет, Новооткрит диабет, лица с НГТ и лица с Повишена на гладно кръвна захар.



**Фигура 2.** Ниво на 25(OH)D в петте групи – здрави, Известен диабет, Новооткрит диабет, лица с НГТ и лица с Повишена на гладно кръвна захар.

### Обсъждане и изводи:

Захарният диабет per se не дава отражение върху нивото на витамин D. Диабетиците имат ниво на витамин D като това на общата популация. Основният фактор, определящ нивото на витамин D се явява възрастта. Необходимо е по-задълбочено разглеждане на участниците в отделните групи в светлината както на възрастта им, така и по отношение на местоживеенето, по-



ла им, приема на препарати с витамин D и други параметри включени в скрининга. Необходимо е да се оцени честотата на дефицита на витамин D в отделните групи след ажустиране за възраст и пол. В настоящата работа са представени само първите впечатления от пряката роля на самия Захарен диабет респ. Предиабет върху нивото на витамин D.

### **P13. Vitamin D Levels in Subjects with Diabetes Mellitus and Prediabetes** *(a preliminary report)*

**AM. Borissova<sup>1</sup>, Shinkov A. <sup>1</sup>, Vlahov J. <sup>1</sup>, Dakovska L. <sup>1</sup>, Metalova T,  
Svinarov D, <sup>2</sup> Kasabova I. <sup>2</sup>**

Clinic of Thyroid and Metabolic Bone Disorders, Clinical Center of Endocrinology – MU, Sofia <sup>1</sup>,  
Laboratory of Clinical Pharmacology, University Hospital „Alexandrovska“ – MU, Sofia <sup>2</sup>

The issue of vitamin D deficiency has been gaining recently healthcare and social significance. Up to the moment no systematic study of the problem has been done in Bulgaria. Earlier studies of our team have demonstrated that the vitamin D deficiency led to decreased insulin sensitivity and efficiency. Therefore the aim of the current work is to investigate a possible relationship between vitamin D levels and the carbohydrate disorders in diabetes and prediabetes by a comparison of the levels of 25(OH) D in subjects with diabetes and prediabetes and non-diabetic control population.

**Material:** A random sample of 2032 subjects – 1076 (53%) female and 956 (47%) male, aged 49,30+/-14,75 (20 – 80 y) was included. The participants were from larger towns (Sofia, Vidin, Montana, Sliven, Stara Zagora, Dobrich, Rousse, Blagoevgrad) – 964 (47,4%), small towns (Dunavtsi, Troyan, Byala, Sandanski) – 467 (23%), vilages – 535 (26,3%) and retired persons' institutions – 66 (3,2%).

**Method:**

Venous blood was drawn after 12-hour fast and 25(OH)D by LC-MS/MS and blood glucose by glucose oxidase method were measured. In 98 subjects with fasting blood glucose  $\geq 6,0$  mmol/l a standard oGTT was performed. Further on the subjects were divided after the WHO recommendations into groups with diabetes, impaired glucose tolerance, increased fasting blood glucose or healthy.

**Results:**

History of diabetes reported 144 (7,1%) of the studied 2032 subjects. In 50 (2,5%) diabetes was newly-diagnosed and the total diabetes prevalence reached 9,6%. prediabetes was confirmed in 75 subjects (3,7%), 32 (1,6%) had impaired glucose tolerance and 43 (2,1%) – increased fasting blood glucose. The mean age was highest in the group with the known diabetes and lowest in the healthy subjects ( $p < 0,001$ ) (Figure 1). Higher mean age was observed also in the groups with newly-diagnosed diabetes and impaired glucose tolerance, but not in the fasting blood glucose group ( $p = NS$ ).

The lowest mean level of 25(OH) D (37 nmol/l) was observed in the diabetic subjects. The difference to the healthy subjects (39 nmol/l) was not significant,  $p = NS$ . (Фигура 2).

**Discussion and conclusions:**

Diabetes does not influence vitamin D levels per se. The preliminary data from our study do not demonstrate different vitamin D levels in the diabetic subjects as compared to the non-diabetic population. The major factor determining 25(OH)D levels in our study was the age. Further investigation of the additional factors such as living conditions, gender, vitamin D intake, etc. may throw additional light on the problem. It would be rational to compare at a further stage the the age- and gender-adjusted 25(OH) D levels in the defined groups.

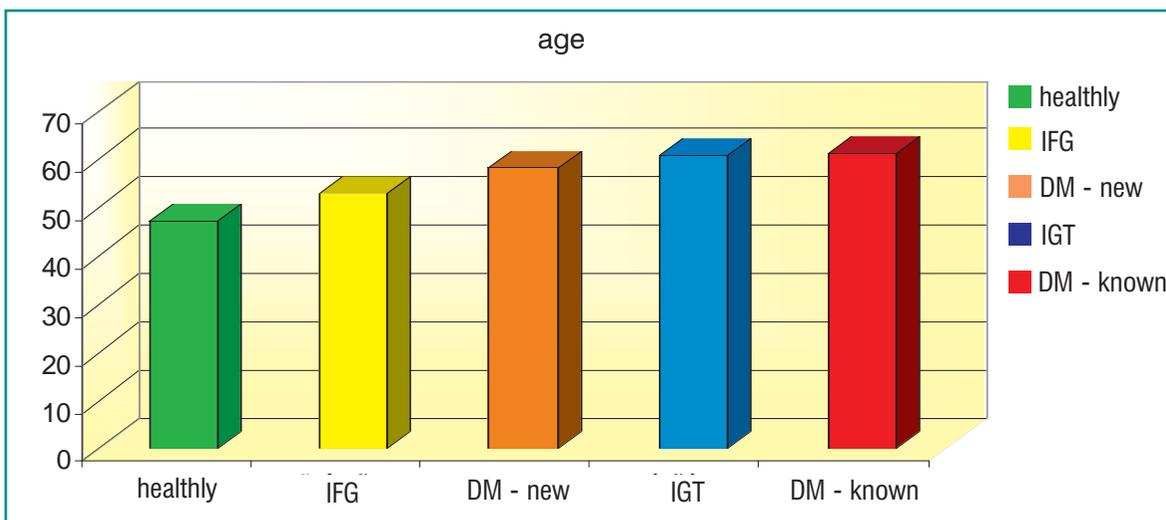


Figure 1. Mean age in the studied subjects.

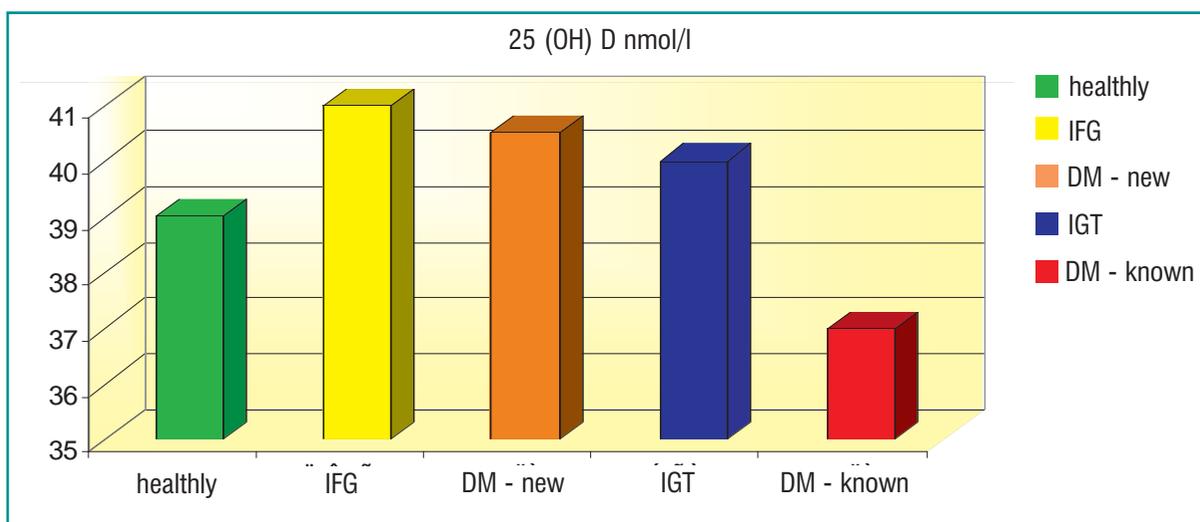


Figure 2. 25(OH)D levels in the studied subjects

**П14. Ниво на витамин D при болни с функционални тиреоидни нарушения (хипотиреоидизъм и хипертиреоидизъм) (предварителни данни)**

**Борисова А-М, Шинков А, Влахов Й, Даковска Л, Металова Т, Свинаров Д, Касабова И.**

Клиника по тиреоидни и метаболитни костни заболявания, Клиничен център по ендокринология и геронтология, МУ, София; <sup>1</sup>Лаборатория по Клинична фармакология, Университетска болница „Александровска“, МУ, София



В последните години въпросите около дефицита на витамин D придобиват все по-голямо здравно и социално значение. В България няма системно популационно проучване върху нивото на витамин D. Не са известни изследвания върху възможната връзка между тиреоидните функционални нарушения – хипотиреоидизъм и хипертиреоидизъм и нивото на витамин D.

**Целта** на настоящото проучване бе да се съпостави нивото на витамин D при здрави лица с това при болни с хипотиреоидизъм или хипертиреоидизъм.

**Материал:**

Изследвани са 2032 лица – 1076 (53%) жени и 956 (47%) мъже, на средна възраст  $49,30 \pm 14,75$  ( $\geq 20$  години до 80 години), живеещи в големи градове (София, Видин, Монтана, Сливен, Стара Загора, Добрич, Русе, Благоевград) – 964 (47,4%), в малки градове (Дунавци, Троян, Бяла, Сангански) – 467 (23%), в села – 535 (26,3%) и в Дом за стари хора – 66 (3,2%).

**Метод:**

Изследванията са проведени сутрин на гладно след 12-часов нощен глад. Взета е венозна кръв за изследване на витамин D. Нивото на 25(OH)D е определяно чрез валидиран LC-MS/MS метод. Референтните нива на TSH са 0,34-5,6 mIU/L и на - FT<sub>4</sub> 7,5-21,0 pmol/L. При ниво на TSH над 5,6mIU/L е прието наличие на хипотиреоидизъм, а при ниво на TSH под 0,34 mIU/L – на хипертиреоидизъм.

**Резултати:**

Средното ниво на 25(OH)D за изследваните лица е  $38,75 \pm 17,09$  pmol/l (от 0,1 до 139,00 pmol/l). Сред изследваните 2032 лица са открити 91 (4,47%) лица с хипертиреоидизъм (клиничен и субклиничен) и 125 (6,15%) лица с хипотиреоидизъм (клиничен и субклиничен). На таблици 1 и 2 са представени данните от сравнението на двете групи болни с функционални тиреоидни нарушения (хипотиреоидизъм и хипертиреоидизъм) с групата на здравите лица по отношение на параметрите възраст и ниво на 25(OH)D.

**Таблица 1.** Възраст и ниво на витамин D при болни с хипотиреоидизъм и здрави лица

| група                   | Болни с хипотиреоидизъм | здравни           | р      |
|-------------------------|-------------------------|-------------------|--------|
| брой                    | 125                     | 1817              |        |
| възраст (години)        | $54,03 \pm 14,5$        | $48,7 \pm 14,5$   | <0,001 |
| серумно ниво на 25(OH)D | $35,65 \pm 17,13$       | $38,90 \pm 17,06$ | <0,04  |

**Таблица 2.** Възраст и ниво на витамин D при болни с хипертиреоидизъм и здрави лица

| група                   | Болни с хипотиреоидизъм | здравни           | р      |
|-------------------------|-------------------------|-------------------|--------|
| брой                    | 91                      | 1817              |        |
| възраст (години)        | $53,80 \pm 16,95$       | $48,73 \pm 14,55$ | <0,001 |
| серумно ниво на 25(OH)D | $40,19 \pm 17,41$       | $38,90 \pm 17,05$ | NS     |

На таблица 3 е направено сравнение на двата параметъра [възраст и ниво на 25(OH)D] в двете групи тиреоидно болни – хипотиреоидни и хипертиреоидни.

**Таблица 3.** Възраст и ниво на витамин D при болни с хипотиреоидизъм и болни с хипертиреоидизъм

| група                   | Болни с хипотиреоидизъм | Болни с хипертиреоидизъм | р  |
|-------------------------|-------------------------|--------------------------|----|
| брой                    | 125                     | 91                       |    |
| възраст (години)        | $54,3 \pm 14,5$         | $53,80 \pm 16,95$        | NS |
| серумно ниво на 25(OH)D | $35,67 \pm 17,13$       | $40,19 \pm 17,41$        | NS |

**Обсъждане:**

Болните с хипотиреозизъм са значимо по-възрастни от здравите лица ( $p < 0,001$ ) и нивото на 25(OH)D е значимо по-ниско при тях ( $p < 0,04$ ).

Болните с хипертиреозизъм са значимо по-възрастни от здравите лица ( $p < 0,001$ ), но нивото на 25(OH)D при тях е незначимо по-високо в сравнение с нивото при здравите лица (NS).

Следователно не само възрастта определя нивото на 25(OH)D при нарушена функция на щитовидната жлеза. Роля явно играят и самите тиреоидни хормони и типа на обмяната в организма, която те определят.

При сравнението между двете групи болни – с хипотиреозизъм и с хипертиреозизъм се установява, че те не се различават по възраст, NS. По показателя 25(OH)D двете групи болни не се различават значимо, въпреки че нивото му е по-ниско при болните с хипотиреозизъм в сравнение с тези с хипертиреозизъм –  $35,67 \pm 17,13$  срещу  $40,19 \pm 17,41$ , NS (таблица 3).

Тези факти неоспоримо показват, че тиреоидните хормони играят роля по отношение серумното ниво на 25(OH)D. Очевидно болните с хипотиреозизъм имат значимо по-ниско серумно ниво на 25(OH)D не само поради значимо по-голямата си възраст спрямо здравите лица. За сравнение болните с хипертиреозизъм са също значимо по-възрастни от здравите лица. Но при хипотиреозизъм се намесва намаленото усвояване в стомашно-чревния тракт, както и общо намалената обмяна в организма. Трябва да се приеме, че намалената обмяна допринася за намаление в синтеза на витамин D. Необходимо е да се проведат още по-задълбочени проучвания в детайлите в тези нарушения.

**Извод:**

При хипотиреозизъм значимо е намалено серумното ниво на 25(OH)D.

## **П15. Level of Vitamin D in Patients with Functional Thyroid Disturbances – Hypothyroidism and Hyperthyroidism (a preliminary report)**

**A.M. Borissova<sup>1</sup>, Shinkov A.<sup>1</sup>, Vlahov J.<sup>1</sup>, Dakovska L.<sup>1</sup>, Metalova T<sup>1</sup>, Svinarov D,<sup>2</sup> Kasabova I.<sup>2</sup>**

*Clinic of Thyroid and Metabolic Bone Disorders, Clinical Center of Endocrinology – Medical University Sofia<sup>1</sup>, Laboratory of Clinical Pharmacology, University Hospital „Alexandrovska“ – MU, Sofia<sup>2</sup>*

The issue of vitamin D deficiency has been drawing much interest recently. Up to the moment no systematic study of the problem has been done in Bulgaria. The data on the relationship of vitamin D deficiency and thyroid dysfunction is also scarce.

The aim of the current work is to investigate the prevalence of vitamin D deficiency in subjects with hypothyroidism and hyperthyroidism

**Material:**

A random sample of 2032 subjects – 1076 (53%) female and 956 (47%) male, aged  $49,30 \pm 14,75$  (20–80 y) – 964 (47,4%) from 6 cities, 467 (23%) from small towns, 535 (26,3%) from villages and 66 (3,2%) from retired persons' institutions were studied.

**Methods:**

The serum levels of TSH, FT<sub>4</sub>, 25(OH) D were measured. Thyroid dysfunction was defined as hypothyroidism (TSH  $> 5,6$  mU/l) and hyperthyroidism (TSH  $< 0,34$  mU/l). Development and validation of a LC-MS/MS determination of 25(OH)D was performed. Vitamin D insufficiency was defined as 25(OH) D levels  $< 50$  nmol/l and vitamin D deficiency –  $< 25$  nmol/l.



**Results:**

The mean 25(OH)D level was  $38,75 \pm 17,09$  nmol/l. Hypothyroidism was found in 125 (6,15%) of the studied subjects, hyperthyroidism – in 91 (4,47%). The comparative data (age and level of vitamin D) between two groups patients with hypothyroidism and hyperthyroidism were shown on the table 1 and 2.

**Table 1.** Age and level of vitamin D in patients with hypothyroidism and healthy subjects

| Group         | Patients with hypothyroidism | Healthy subjects  | p      |
|---------------|------------------------------|-------------------|--------|
| Number        | 125                          | 1817              |        |
| Age (y)       | $54,03 \pm 14,5$             | $48,7 \pm 14,5$   | <0,001 |
| 25(OH)D level | $35,65 \pm 17,13$            | $38,90 \pm 17,06$ | <0,04  |

**Table 2.** Age and level of vitamin D in patients with hyperthyroidism and healthy subjects

| Group         | Patients with hypothyroidism | Healthy subjects  | p      |
|---------------|------------------------------|-------------------|--------|
| Number        | 91                           | 1817              |        |
| Age (y)       | $53,80 \pm 16,95$            | $48,73 \pm 14,55$ | <0,001 |
| 25(OH)D level | $40,19 \pm 17,41$            | $38,90 \pm 17,05$ | NS     |

On table 3 we made the same parallel between two groups of hypothyroid and hyperthyroid patients.

**Table 3.** Age and level of vitamin D in patients with hypothyroidism and hyperthyroidism

| Group         | Patients with hypothyroidism | Patients with hyperthyroidism | p  |
|---------------|------------------------------|-------------------------------|----|
| Number        | 125                          | 91                            |    |
| Age (y)       | $54,3 \pm 14,5$              | $53,80 \pm 16,95$             | NS |
| 25(OH)D level | $35,67 \pm 17,13$            | $40,19 \pm 17,41$             | NS |

**Discussion:**

The patients with hypothyroidism were older than healthy subjects ( $p < 0,001$ ) and 25(OH)D levels were lower in the hypothyroid group ( $35,67 \pm 17,13$  nmol/l v.s.  $38,90 \pm 17,05$ ,  $p < 0,04$ ).

The patients with hyperthyroidism were older than healthy subjects ( $p < 0,001$ ), but 25(OH)D levels were bigger in the hyperthyroid group ( $40,19 \pm 17,41$  nmol/l, v.s.  $38,90 \pm 17,05$ ,  $p = NS$ ).

Two groups of hypo and hyperthyroid patients were age and 25(OH)D level identical (table 3). Therefore not only age determine the 25(OH)D level in patients with thyroid disturbances. The thyroid hormone and the type of metabolic state play important role. The patients with hypothyroidism usually have a less gastrointestinal absorption and lower metabolic state. It is possible that this situation is the reason for smaller synthesis of 25(OH)D. Additional factors that may influence the synthesis and metabolism of vitamin D should be analyzed for firmer conclusions.

**Conclusion:**

We have found lower vitamin D levels in the hypothyroid subjects

# Училище по ендокринология

- Тиреоидни и паратиреоидни заболявания
  - Диабет
  - Остеопороза

Българско дружество по ендокринология

Хотел Калина, Трявна  
12-14 октомври, 2012

