

СТАНОВИЩЕ

От Доц. д-р Иван Цинликов д.м.

**На дисертационния труд на Д-р Лъчезар Боянов Лозанов, Докторант в
Първа вътрешна клиника по ендокринология и нефрология, МБАЛ
Токуда Болница - София ЕАД на тема:**

„ХИПОТИРЕОИДИЗЪМ, ЗАТЛЪСТЯВАНЕ И МЕТАБОЛИТЕН СИНДРОМ – ВЗАИМОВРЪЗКИ И РОЛЯ НА ПАТОГЕНЕТИЧНИТЕ ФАКТОРИ”

Поставената тема е актуална и дисертабилна, тъй като се касае за получаване и интерпретиране на информация с фундаментално значение. Това изисква разнообразни подходи и постановки. Асоциацията между висцералното затлъстяване, метаболитния синдром и хипотиреоидизма, като най-честа проява на тиреоидна дисфункция е предмет на засилен интерес и голям брой проучвания през последното десетилетие. Това се обуславя от прогресивно нарастващата честота на тези заболявания и свързаните с тях нарушения, които взаимно се потенцират и определят изключително висок сърдечно-съдов риск, инвалидност и смъртност. Ето защо е нужно осъществяването на проучване върху асоциацията на хипотиреоидизъм, метаболитен синдром и висцерално затлъстяване при възрастни пациенти от българска популация с акцент върху ролята на някои патогенетични фактори и основни характеристики на обменните нарушения.

Дисертационният труд в обем 137 страници, включително списък на използвана литература е представен под приетата форма у нас, въведение с литературен обзор по проблема, цели и задачи, материал и методи, резултати и обсъждане, дискусия, изводи, приноси, публикации и участия в научни форуми и литературна справка.

Считам, че структурата на работата е логично изградена. Дисертацията е онагледена с 136 фигури и 12 таблици.

Библиографската справка е от 280 заглавия, от които 5 на кирилица. Авторът много добре е запознат с литературата по изследвания проблем, и е открил недостатъчно проучените му аспекти.

Литературният обзор е съставен от три раздела:

- В първият раздел, който се състои от 26 стр. е разгледана епидемиологията и медико-социалната значимост на затлъстяването и метаболитния синдром
- Във вторият раздел, състоящ се от 16 стр., е представена връзката между тиреоидната функция и мастната тъкан, както и интеграцията на сигнала за здраве и болест

• В третият раздел, състоящ се от 10 стр., са представени ефектите на тиреоидната дисфункция върху мастната обмяна. Целта е ясно формулирана и обоснована от литературния обзор- да бъдат проучени взаимовръзките между тиреоидната дисфункция, обменното затлъстяване и метаболитния синдром, като бъде направен сравнителен анализ на основните патогенетични фактори, тежестта на метаболитните нарушения при пациенти с хипотиреоидизъм и определяне на сърдечно-съдовия риск.

За изпълнение на целта авторът поставя следните задачи:

- Установяване честотата на тиреоидната дисфункция при възрастни пациенти с обменно затлъстяване и метаболитен синдром, с характеризиране естеството и тежестта на функционалните нарушения.
- Проучване честотата на захарния диабет тип 2, артериална хипертония и дислипопротеинемия при хипотиреоидни пациенти със затлъстяване и метаболитен синдром.
- Определяне на състава, количеството и разпределението на мастните депа при различните групи пациенти със затлъстяване/метаболитен синдром в зависимост от тиреоидната функция.
- Изследване на инсулиновите нива в серума при базални условия и след обременяване с глукоза /ОГTT/ за оценка на инсулиновата резистентност и нейната зависимост от тиреоидната дисфункция.
- Изследване показателите на хронично възпаление и анализ на резултатите според серумните нива на ТСХ в различните групи.
- Изследване на серумните нива на адипоцитокините Лептин и Адипонектин в различните групи, съпоставени с нивата на ТСХ.
- Проучване на хуморалния автоимунитет /анти-TPO и анти-TГ антитела/ при отделните групи.
- Изследване ефектите на заместителната терапия с левотироксин (Л-Т4) върху инсулиновата резистентност и липидния статус.
- Определяне на сърдечно-съдовия риск при различните групи в зависимост от рисковите фактори.

Осъществено е следното проучване:

Обхванати общо 321 лица на възраст от 16 до 65 год., всички от българска популация, от тях: 120 със затлъстяване (ОБ), 144 с метаболитен синдром (МетС) и 2 контролни групи с ИТМ <25 кг/м², от които 28 пациенти с хипотиреоидизъм и 29 здрави лица.

От всички групи 160 пациенти са с автоимунен хипотиреоидизъм, останалите 161 бяха с нормални показатели на тиреоидна функция, без анамнестични показатели за предшестващо тиреоидно заболяване или прекарана оперативна интервенция.

Проучването е извършено на 2 етапа:
1/ ретроспективен анализ на клиничните и лабораторните показатели при 231 неподбрани пациенти с ОБ и МетС, хоспитализирани в Ендокринно отделение през периода 2011/2012 г., от тях 202 с автоимунен хипотиреоидизъм
2/ сравнително мултифункционално изследване на 118 пациенти в насока на тиреоидна дисфункция с извършване на високо-специализирани изследвания отчитащи участието на основните патогенетични фактори и взаимовръзки, което е извършено през периода 2013-2016г.

Случаите са разпределени в следните равни по брой групи, сравними по пол и възраст:

- група А/ 31 хипотиреоидни пациенти с ОБ/МетС (ИТМ = $36,1\text{ кг}/\text{м}^2$)
- група В/ 30 еутиреоидни с ОБ/МетС (ИТМ = $38,6 \text{ кг}/\text{м}^2$)
- група С/ 28 хипотиреоидни пациенти (ИТМ < $25 \text{ кг}/\text{м}^2$)
- група К/ 29 здрави лица (ИТМ < $25 \text{ кг}/\text{м}^2$)

Използвани са следните методи:

1. Клинични методи: анамнеза за настоящи оплаквания и минали заболявания, оценка на общото състояние, телесно тегло и ИТМ ($\text{кг}/\text{м}^2$), обиколка на талията, артериално налягане и сърдечен статус, палпаторна оценка на щитовидната жлеза
2. Инструментални изследвания:
 - Ехография на щитовидната жлеза с определяне на размерите, структурата и кръвоснабдяване на жлезата, извършена с помощта на апарат General Electric ,Logiq 5 Expert
 - Body Impedance Analyser ("Tanita") - с отчитане процентите на общата, висцералната мастна тъкан и телесните течности
3. Лабораторни изследвания: всички лабораторни тестове СА извършени в Клиничната лаборатория на „Токуда болница“ с ръководител Д-р Веселина Колева с интегрирана автоматична система Architect 8200ci Abbott USA. Използвани са оригинални реактиви, както и контроли и калибратори, верифицирани за работа на посочената аналитична система. Изследванията на Лептин и Адипонектин се извършени в същата лаборатория от проф. д-р Радка Аргирова.
 - За Хормонални и имунологични тестове
 - Тиреоидни хормони
 - Тиреоидни антитела
 - Инсулин в серума
 - 3б. Биохимични показатели
 - 3с. Специализирани тестове за показатели на тъканно възпаление и адipoцитокини- Интерлевкин-6, CRP, Лептин, Адипонектин
4. Статистически методи- Методи на описателната статистика, Методи за проверка на хипотези, Корелационен анализ

Резултати:

1. Честота на тиреоидната дисфункция, артериалната хипертония и захарния диабет при затлъстяване и метаболитен синдром:
 - С най-висок относителен дял (43,7%) – общо 101 са пациентите с хипотиреоидизъм (тиреоидит на Хашимото), потвърдени с позитивни ТРО-антитела и специфични ехографски характеристики на жлезата. Сравнението по отношение на хипотиреоидизма между пациентите с MetS (61 случая) и тези с ОБ (40 случая) показва, че честотата на същия спрямо общия контингент е сходна, съответно 43,2% и 44,4%.
 - Честотата на въглехидратните нарушения също е различна. При MetS тя е 68% и 71% респективно при пациентите с и без хипотиреоидизъм, 53% от

тези с хипертиреоидизъм и при 78,6% от еутиреоидните лица с тиреоидит на Хашимото. При половината от случаите се касае за манифестен ЗД-2, а в останалата част- за нарушен глюкозен толеранс или гликемия на гладно, т.е. предиабет. Тези проценти са сигнификантно по-ниски при пациентите с ОБ без данни за МетС: честота на ЗД-2 между 2 и 5%, предиабет в 10-12% (независимо от тиреоидния функционален статус).

2. Честота на артериална хипертония, захарен диабет тип 2 и липиден профил при хипотиреоидни пациенти със затлъстяване и метаболитен синдром

- По отношение честотата на ТРО-антителата и serumния TCX разликите между групите са статистически високозначими ($p<0,0001$). Всички случаи от гр.В са антитяло-негативни и показват четирикратно по-ниска средна стойност на TCX в сравнение с тези в гр. А.
- Честотата на артериалната хипертония при 101 пациенти с хипотиреоидизъм (гр.А) е 67,3% срещу 54,5% при 101 лица с МетС/ОБ без хипотиреоидизъм (гр.В). Разликата в честотите е статистически значима ($P<0,05$).
- При пациентите от гр.А е установена статистически значима положителна корелация между TCX и холестерола ($r=0,220$, $P=0,029$), както и наличие на такава между TCX и триглицеридите ($r=0,238$, $P=0,018$). Такива не бяха доказани при пациентите от гр.В.
- При адекватно лекуваните пациенти от гр. А (52 случаи) TCX е 4-кратно по-нисък в сравнение със средната му стойност при 48 пациенти без адекватна заместителна терапия ($2,49 \pm 0,8 \text{ mIU/l}$, срещу $9,42 \pm 8,22 \text{ mIU/l}$, $p < 0,01$). Това съответства на разликите между тяхните медиани (2,57 и 6,33), средните стойности на СТ4 ($15,64 \pm 1,2 \text{ pmol/l}$ и $12,64 \pm 2,5 \text{ pmol/l}$), както и тези на холестерола и ТГ.

3. Сравнителен анализ на клинико-лабораторните показатели при пациенти със затлъстяване и метаболитен синдром, съобразно тиреоидната функция

- По отношение на артериалната хипертония данните показват сходна честота между хипо и еутиреоидните пациенти със затлъстяване и метаболитен синдром (гр.А и гр.В), съответно 53,3% и 56,7%, което е четирикратно по-висока в сравнение с пациенти с хипотиреоидизъм и нормално тегло (гр. С)- 14,3%.
- По отношение за захарния диабет разликата в честота му между група А и група В е статистически значима- съответно 26,7% и 16,7%.
- Налице са високо статистически разлики между контролната група и останалите групи по отношение на общия % мазнини, такива се установяват между групи А и група В, сравнени с групи С. Подобни разлики се установяват по отношение на ИТМ, процента (%) висцерална мастна тъкан и FFM.
- По отношение LDL статистически значими разлики има спрямо контролната група (К), но не и между трите групи пациенти (А, В и С), но са налице статистически значими разлики по отношение на HDL между групите със затлъстяване/Метс с и без хипотиреоидизъм (групи А и В) и групата на чистия хипотиреоидизъм (група С).
- Анализът на показателя Lp(a) показва, че същият е сигнификантно по-висок при хипотиреоидните пациенти (групи А и С), като е отчетливо по-

висок при чистия хипотиреоидизъм в гр.С. и над 2 пъти по-висок от контролната група.

4. Изследване ефекта на тиреоидните хормони върху показателите на тъканно възпаление и серумните нива на адипонектините

- Установени са статистически високозначими разлики между групите по отношение на Адипонектин, CRP и IL-6, очертаващи ролята на хипотиреоидизма като независим фактор за тъканно възпаление при затлъстяване и МетС.
- Установено е наличие на статистически високо-значими разлики в стойностите на Интерлевкин-6 между контролната група и хипотиреоидните пациенти с нормално телесно тегло (група С). Също така е налице статистическа разлика между пациентите са с затлъстяване/МетС независимо от техния тиреоиден статус и групата на хипотиреоидните пациенти (гр.С).
- По отношение на CRP е налице значимо повишение в групите А и В, но липсва такова между групи К и С.
- В групите с ОБ/МетС независимо от тиреоидния статус (групи А и В) е налице сигнificantно повишен лептин, което не се установява в групата на пациентите с хипотиреоидизъм (гр.С).
- Изследваните нива на адипонектин показват статистически понижени нива на адипонектин в групите с хипотиреоидизъм, независимо от ИТМ.
- С оглед прецизиране ролята на хипотиреоидизма по отношение на изследваните показатели са обединени групите пациенти с нормален TCX (гр.К и В) в обща група означена като гр.0 (еутиреоидни), а тези с висок TCX (гр.А и С) в обща група- гр. 1 (хипотиреоидни). Всяка от тях включва по 59 пациенти. Статистически значими разлики между средните стойности и медианите в двете обединени групи се установяват по отношение:
 - TCX ($P < 0,0001$), CT4 ($P < 0,0001$), Адипонектин ($P < 0,0001$), IL-6 ($P = 0,002$), ApoB ($P = 0,001$) и Lp(a) ($P < 0,012$).
 - Разликите са най-подчертани по отношение на Адипонектин и Lp(a), които са над 2 пъти по-високи при хипотиреоидните в сравнение с еутиреоидните пациенти. Лептина е с 4 пункта по-нисък при хипотиреоидните, но липсва статистически значима разлика в сравнение с еутиреоидната група.

Корелационен непараметричен анализ за всички лабораторни показатели, показвали високозначими корелации в обединените групи

При хипотиреоидните пациенти (група 1) има положителни корелации между:

- TCX и Адипонектин (фиг.35), $\rho = 0,344$ ($P = 0,002$)
- Лептин и IL-6, $\rho = 0,348$ ($P = 0,010$)
- Лептин и CRP, $\rho = 0,370$ ($P = 0,005$)
- ApoB и LP(a), $\rho = 0,350$ ($P = 0,008$)
- Отрицателни корелации в тази група бяха намерени между:
 - TCX и Лептин, $\rho = -0,351$ ($P = 0,009$)
 - CRP и Адипонектин, $\rho = -0,414$ ($P = 0,002$)

При еутиреоидните пациенти (група 0) са налице положителни корелации между:

- Адипонектин и ApoB, rho= 0,458 (P=0,005)
- Адипонектин и LP(a), rho= 0,362 (P=0,049)
- Лептин и IL-6, rho= 0,295 (P=0,039)
- Лептин и CRP, rho= 0,511 (P=0,001)
- IL-6 г LP(a), rho= 0,390 (P=0,027)
- IL-6 г CRP, rho= 0,675 (P<0,0001)

Обсъждането на резултатите е обективно и коректно. Там те са сравнени с данните на голям брой български и международни проучвания по проблема относно взаимовръзките между тиреоидната дисфункция, обменното затлъстяване и метаболитния синдром. Направен е сравнителен анализ на основните патогенетични фактори, тежестта на метаболитните нарушения при пациенти с хипотиреоидизъм и определяне на сърдечно-съдовия рисък.

Изводите са представени в единадесет точки:

1. В ретроспективно обсервационно проучване при 231 пациенти, всички с висцерално затлъстяване (ОБ) и/или метаболитен синдром (МетС), е установена честота на автоимунните тиреоидни заболявания (АТЗ) 56,3%, с преобладаваща честота на манифестния и субклиничен хипотиреоидизъм- 43,7%, в съотношение 3:1 в полза на женския пол. Установената честота е неколократно по-висока от тази, съобщавана за общата българска популация.
2. Честотата на артериалната хипертония при хипотиреоидните пациенти с ОБ/МетС е сигнификантно по-висока- 67,3%, срещу 54,5% при еутиреоидните, без значима разлика по отношение ИТМ, съответно 36,86 и 37,35 кг/м²
3. Честотното разпределение между двете групи по отношение ЗД-тип 2 е 20,8% при хипотиреоидните срещу 17,8% при еутиреоидните пациенти, като тези с НГТ и НГГ са съответно 26,7% и 23,7%. Без въглехидратни нарушения са 31,2% от болните с МетС срещу 85,5% от случаите с ОБ, като разликите са статистически значими
4. Установени са статистически значими корелации между ТСХ, общия холестерол и З-глицеридите при хипотиреоидните пациенти с ОБ/МетС, като липсват такива в групата еутиреоидни, при сравними стойности на ИТМ между двете групи. Това определя повишен атерогенен рисък при хипотиреоидизъм, независим от този свързан с наднормено тегло.
5. Показателите за оценка на липидния статус показват, че стойностите на Lp(a) при хипотиреоидните пациенти са сигнификантно по-високи в сравнение с тези при еутиреоидните пациенти с ОБ/МетС, независимо от останалите показатели на липидния статус.
6. Доказана е значима позитивна корелация между LP(a), ApoB с показателите на тъканното възпаление IL-6 и CRP, които са фактори на атерогенезата и сърдечно-съдовия рисък.
7. Резултатите от настоящето проучване доказват наличие на високозначими положителни корелации между ИТМ, % висцерална мастна тъкан, ТСХ, CRP, IL-6, HOMA-IR, гликемията, високите инсулинови нива на гладно и на 120-та минута след обременяване с глюкоза. Същите демонстрират взаимовръзката между инсулиновата резистентност, хроничното възпаление и хипотиреоидизма като едни от основните патогенетични фактори за повишена честота на ЗД- 2 и сърдечно-съдовите усложнения при пациентите с тиреоидна дисфункция.

8. Адипоцитокините Лептин и Адипонектин показват реципрочни отклонения при изследваните групи хипотиреоидни пациенти – повишени серумни нива на Адипонектин и снижени нива на Лептина в сравнение с тези при еутиреоидните лица, което съответства на корелациите им с ТСХ. При хипотиреоидните лица Лептинът корелира с CRP и IL-6, докато при здравите такава корелация липсва. Това доказва ролята на Лептина в хроничното възпаление свързано с нарушена тиреоидна секреция.

9. Адипонектинът корелира сигнificantно с високи серумни нива на АроВ и Lp(a). Същият може да се разглежда като патогенетичен фактор при хипотиреоидизъм свързан с атерогенните липопротеини и повишен сърдечно-съдов риск, независим от телесната маса и % висцерална мастна тъкан.

10. Направеният анализ на получените данни показва, че по стойностите на Адипонектин може да се синтезира модел, позволяващ да се прогнозира вероятна адипонектинова резистентност и да се определи с голяма степен на точност дали даден пациент попада в рисковата група за сърдечно-съдови инциденти. Това би имало много важно практическо значение при оценката на кардио-васкуларния риск в рисковите групи.

11. Установяването на патогенетичните връзки между хипотиреоидизма, затлъстяването и метаболитния синдром, имат оригинален принос за науката и практиката. Те биха позволили създаване на индивидуализирани терапевтични подходи, които трябва да бъдат съобразени с индивидуалните характеристики при пациентите.

Основни приноси:

1. Доказва се висока честота на субклиничния и манифестния хипотиреоидизъм при високостепенно затлъстяване и метаболитен синдром. Той е свързан и с повишена честота на артериалната хипертония и захарния диабет-тип 2 в сравнение с тази в общата популация.

2. Установявят се високозначими положителни корелации между ИТМ, % висцерална мастна тъкан, ТСХ, CRP, IL-6, HOMA-IR, гликемията и високите инсулинови нива. Същите демонстрират взаимовръзката между инсулиновата резистентност, хроничното възпаление и хипотиреоидизма като едни от основните патогенетични фактори за повишена честота на ЗД-2 и сърдечно-съдовите усложнения при пациентите с тиреоидна дисфункция.

3. За първи път в България са въведени нови показатели за оценка на липидния статус при хипотиреоидни пациенти- Lp(a) и АроВ, които са доказани високо-специфични предиктивни показатели за сърдечно-съдова и мозъчно-съдова исхемична болест.

4. За първи път в България са проучени промените на адипоцитокините (лептин, адипонектин) и показателите на тъканно възпаление- интерлевкин-6 и CRP и тяхното значение за метаболитните нарушения при хипотиреоидизъм.

5. Доказва се, че при хипотиреоидизъм адипонектинът в серума е сигнificantно повишен като корелира с високи серумни нива на АроВ и Lp(a), независимо от телесното тегло и процента на висцералната мастна тъкан. Това представлява оригинален научен принос, доказващ патогенетичната му роля при автоимунния хипотиреоидизъм.

6. Въведен е терминът „адипонектинова резистентност”, който позволява по стойността на адипонектина да се прогнозира с определена степен на точност

дали даден пациент попада в рискова група за сърдечно-съдови или мозъчни инциденти. Това би имало много важно практическо значение за клиничната практика.

7. Доказана е необходимостта от провеждане на ТСХ-скрининг при всички лица със затлъстяване и метаболитен синдром с оглед ранна диагноза и лечение на хипотиреоидизма.

По темата на дисертацията дисертанта има 3 научни публикации и 4 съобщения, а 3 от съобщенията са изнесени на авторитетни международни конгреси.

Заключение: Дисертационният труд на д-р Лозанов по своята значимост, актуалност, оригиналност и мащабност отговаря на научните критерии за "докторска дисертация". Д-р Лъчезар Лозанов покрива критериите посочени от Правилника за развитие на академичния състав в МБАЛ Токуда Болница - София ЕАД.

Комплексната оценка на дисертационния труд ми дава основание да препоръчам на Уважаемото Научното Жури да присъди образователната и научна степен „доктор“ по научна специалност „вътрешни болести“ (7.1) на Д-р Лъчезар Боянов Лозанов.

Плевен
26.10.2016г.

Автор:
Доц. д-р Иван Цинликов