



# ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGIA

Списанието се индексирва от/The journal is indexed by:  
• Elsevier Bibliographic Databases, (SCOPUS) Netherlands  
• EMBASE • EBSCO  
• Bulgarian Citation Index

## Editorial Board/Редакционна колегия и съвет

**Editor-in-Chief:** Maria ORBETZOVA  
**Главен редактор:** Мария ОРБЕЦОВА

*Honorary Editor-in-Chief: Bojan Lozanov*  
*Почетен главен редактор: Боян Лозанов*

<b>Анелия Томова/Aneliya Tomova</b>	<b>Катя Тодорова/Katia Todorova</b>
<b>Анна-Мария Борисова/</b> Anna-Maria Borissova	<b>Кирил Христовов/Kiril Hristozov</b>
<b>Атанаска Еленкова/Atanaska Elenkova</b>	<b>Лидия Коева/Lidia Koeva</b>
<b>Владимир Христов/Vladimir Christov</b>	<b>Малина Петкова/Malina Petkova</b>
<b>Георги Кирилов/Georgi Kirilov</b>	<b>Митко Митков/Mitko Mitkov</b>
<b>Драгомир Коев/Dragomir Koev</b>	<b>Михаил Боянов/Mihail Boyanov</b>
<b>Живка Бонева /Zhivka Boneva</b>	<b>Нарцис Калева/Nartsis Kaleva</b>
<b>Жулиета Геренова/Julietta Gerenova</b>	<b>Пламен Попиванов/Plamen Popivanov</b>
<b>Здравко Каменов/Zdravko Kamenov</b>	<b>Радка Савова/Radka Savova</b>
<b>Иван Цинликов/Ivan Tzinlikov</b>	<b>Русанка Ковачева/Roussanka Kovatcheva</b>
<b>Илиана Атанасова/Iliana Atanassova</b>	<b>Сабина Захариева/Sabina Zacharieva</b>
<b>Калинка Коприварова/Kalinka Koprivarova</b>	<b>Филип Куманов/Philip Kumanov</b>
	<b>Цветалина Танкова/Tsvetalina Tankova</b>

## International Scientific Board/Международен научен съвет

**A. Bulatov (Moscow)/ А. Булатов (Москва)**  
**M. Coculescu (Bucharest)/М. Кокулеску (Букурещ)**  
**G. Erdogan (Ankara)/Г. Ердоган (Анкара)**  
**J. Fovenyi (Budapest)/Й. Фъовени (Будапеща)**  
**A. Isidori (Rome)/А. Изигори (Рим)**  
**B. Karanfilski (Scopie)/Б. Каранфилски (Скопие)**  
**P. Kendall-Taylor (Newcastle upon Tyne)/П. Кендъл-Тейлър (Нюкасл на Тайн)**  
**G. Krassas (Thessaloniki)/Г. Красас (Солун)**  
**J. H. Lazarus (Cardif)/ Дж. Лазарус (Кардиф)**  
**E. Nieschlag (Munster)/ Е. Нишлаг (Мюнстер)**  
**S. Refetoff (Chicago)/ С. Рефетов (Чикаго)**  
**M. Serrano Rios (Madrid)/ М. Серрано Риос (Мадриг)**

Том XXIV / Volume XXIV

**Съдържание**

**Обзори**

- **Боянов, Михаил А.**  
Субклинични форми на първичен хиперпаратиреозизъм 59
- **Ханджиева-Дърленска, Теодора Св., Гроздев, Константин С., Каменов, Здравко А.**  
Бариатрична хирургия и вкусови предпочитания: нови механизми за редукция на теглото 68

**Оригинални статии**

- Савова, Радка Х., Аршинкова, Маргарита А., Кундуржиев, Тодор Г., Славчева, Олга Т., Янева, Наташа Я., Модева, Искра В., Константинова, Мая М.**  
Обща смъртност при пациенти с възникнал през детството захарен диабет 74
- Белчева, Милена И., Попова, Ралица Д., Ушева, Наталия В., Бочева, Яна Д., Панчева, Ружа З., Балеv, Боян Д., Христозова, Христина Я., Калева, Валерия И., Йотова, Виолета М.**  
Влошено костно здраве и неговите предиктори при пациенти в дълготрайна ремисия на остра лимфобластна левкемия, лекувана в детството: резултати от един център в България 96

**Указания за авторите**

112

**Journal Endocrinologia** volume XXIV, number 2/2019

**Contents**

**Reviews**

- **Boyanov, Mihail A.**  
Subclinical Forms of Primary Hyperparathyroidism 59
- **Handjieva-Darlenska, Teodora Sv., Grozdev, Konstantin S., Kamenov, Zdravko A.**  
Bariatric Surgery and Taste: New Mechanisms for Weight Loss 68

**Original articles**

- **Savova, Radka H., Archinkova, Margarita A., Kundurzhev, Todor G., Slavcheva, Olga T., Yaneva, Natasha Y., Modeva, Iskra V., Konstantinova, Maia M.**  
All-Cause Mortality in Patients with Childhood Onset Diabetes Mellitus 85
- **Belcheva, Milena I., Popova, Ralitsa D., Usheva, Natalya V., Bocheva, Yana D., Pancheva, Ruzha Z., Balev, Boyan D., Hristozova, Hristina Y., Kaleva, Valeriya I., Iotova, Violeta M.**  
Impaired Bone Health and its Predictors in Long-Term Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Results from a Single Center in Bulgaria 104

**Instructions to authors**

112



## Субклинични форми на първичен хиперпаратиреозидизъм

**Боянов, Михаил А.**

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

## Subclinical Forms of Primary Hyperparathyroidism

**Boyanov, Mihail A.**

Clinic of Endocrinology and Metabolism, University Hospital „Alexandrovska“,  
Department of Internal Medicine, Medical University, Sofia

### Резюме

Първичният хиперпаратиреозидизъм (ПХПТ) е описан подробно за първи път през 19<sup>ти</sup> век като болест на бъбречните камъни, костните фрактури и силните болки. Класическата му картина включва различни съчетания от скелетни, бъбречни, стомашно-чревни и невро-мускулни симптоми и белези. Класическата форма на болестта е рядко срещана. С въвеждането на измерванията на серумния калций през втората половина на 20<sup>ти</sup> век се установява, че най-типичната проява за ПХПТ е хиперкалциемията. Открита е нова форма на болестта – олиго- или даже безсимптомна, но в присъствието на умерена хиперкалциемия. Тази форма е установявана при 1-2% от постменопаузалните жени с остеопороза. Възможността за измерване на серумния парацитовиден хормон (ПТХ) довежда до описанието на трета, още по-лека форма на заболяването, а именно на безсимптомния и нормокалциемичен ПХПТ. Тази форма вероятно е и началото на самата болест ПХПТ. Тя напредва много бавно във времето и може да персистира без промяна до 1-2 десетилетия. Основният аргумент при поставяне на диагнозата е патологичното съотношение между серумната калциемия и нивата на ПТХ. При тези субклинични форми нараства и мястото на образните методи в локализационната диагностика. Класическата лечебна стра-

### Abstract

Primary hyperparathyroidism (PHPT) was described in the 19<sup>th</sup> century as a disease of „stones, bones and moans“. The classical clinical picture of PHPT may include different combinations of typical skeletal, renal, gastro-intestinal and neuro-muscular signs and symptoms. The classical forms are known to be a rare disease. With the introduction of serum calcium measurements in the second part of the 20<sup>th</sup> century hypercalcemia became the landmark of PHPT. A new form of PHPT was identified – namely an oligo- or asymptomatic one in the presence of mildly elevated serum calcium. This form was described in up to 1-2 % of postmenopausal women with osteoporosis. The introduction of serum PTH measurement techniques allowed the identification of a third even milder form of the disease, namely the asymptomatic and normocalcemic presentation. This form might be viewed as the earliest stage of PHPT. It progresses very slowly over time and might remain steady for up to one or two decades. The cornerstone in the diagnosis is the abnormal proportion of serum PTH and serum calcium. The importance of imaging techniques for the localization of possible parathyroid adenomas grows in the setting of asymptomatic and normocalcemic forms. The classical

тегия, а именно хирургичното отстраняване на свърх-функциониращата паращитовидна тъкан, в част от случаите днес е заменена от изчаквателно поведение. Обсъждат се различни аспекти в диагностиката и лечението на тези особени форми на ПХПТ.

### **Ключови думи:**

паращитовидни жлези; първичен хиперпаратиреоидизъм; безсимптомни форми; диагноза; лечение

### **Въведение и определение**

Първичният хиперпаратиреоидизъм (ПХПТ) представлява заболяване в резултат на неадекватно висока спрямо нивата на калциемията секреция на паращитовиден хормон. То е описано подробно за първи път през 19<sup>ти</sup> век от Олбрайт като болест на бъбречните камъни, костните фрактури и силните болки („bones, stones and moans“) (1). Класическата му картина включва различни съчетания от скелетни, бъбречни, стомашно-чревни и невро-мускулни симптоми и белези (2). Класическата форма на болестта днес е рядко срещана. Днес по-чести са безсимптомните форми на ПХПТ, на които през 2013 г. беше посветен специален симпозиум с последваща публикация на клинични указания (3).

### **Епидемиология**

Дълго време не е било ясно каква е точно честотата на ПХПТ. Наличието на добре подгържани регистри в редица страни е позволило комбиниране на данни от Великобритания, САЩ и Швеция, които показват болестност от ПХПТ от 1/1000 при мъжете и 2-3/1000 при жените (4). Тези данни съвпадат много добре с данните, че ПХПТ се открива у 1% от постменопаузалните жени с остеопороза. Като се има предвид, че около 1/3 от постменопаузалните жени имат остеопороза (около 30%), то 1% от 30% е точно 0,3%, което е равно на 3/1000. Заболеваемостта от ПХПТ е средно 10 пъти по-ниска от болестността – средно 3/10 000. Mayo Clinic (Rochester) започва да води регистър на ПХПТ от 1965 г., който позволява детайлна оценка на естествена еволюция на заболяването от самата поява на повишените нива на ПТХ. Така става възможно да се регистрират и 2 пика на заболеваемост от ПХПТ в САЩ - през 1974 г. и 1998 г. (4). Всъщ-

treatment strategy, surgical removal of the hyper-functioning parathyroid glands, is nowadays replaced by a „wait-and-see“ approach. The various aspects in the diagnosis and treatment of this particular subclinical form of PHPT are discussed.

### **Key words:**

parathyroid glands; primary hyperparathyroidism; asymptomatic forms; diagnosis; treatment

ност, тези 2 пика съответстват на напрегъка в лабораторната диагностика: първият – на възможността за масово измерване на калциемията, а вторият – на серумния ПТХ. Така се оформят и 2 нови, ранни форми на болестта. С въвеждането на измерванията на серумния калций през втората половина на 20-ти век се установява, че най-типичната проява за ПХПТ е хиперкалциемията. Открита е нова форма на болестта – орого- или даже безсимптомна, но в присъствието на умерена хиперкалциемия (асимптомна ПХПТ, аПХПТ) (4,5). Тази форма е установявана при 1-2% от постменопаузалните жени с остеопороза и съставлява до  $\frac{3}{4}$  от съвременния ПХПТ. Възможността за измерване на серумния паращитовиден хормон (ПТХ) довежда до описанието на трета, още по-лека форма на заболяването, а именно на безсимптомния и нормокалциемичен ПХПТ. Тази форма (нПХПТ) се открива в до  $\frac{1}{4}$  от съвременните пациенти и вероятно е началото на самата болест ПХПТ. Тя напредва много бавно във времето и може да персистира без промяна до 1-2 десетилетия (1,6).

### **Клинични белези на асимптомния ПХПТ**

Две са основните системи, които показват отклонения от нормата при аПХПТ – това са *костите и бъбреците* (7).

**Остеопороза и фрактури.** По отношение на костите при изследване за остеопороза с двойно-енергийна рентгенова абсорбциометрия и наличен аПХПТ се открива *типичният „дензитометричен подпис“* на хиперпаратиреоидизма – КМП обичайно е най-силно понижена на предмишницата, следвана от бедрената шийка и лумбалния гръбнак (1). При типичната постменопаузална остеопороза последователността е обратна. Разбира се, това не е абсолютно правило. Дълго време се е приемало, че при ПХПТ основно се засяга кортикалната кост. Затова особено

внимание се обръща на остеогензитометрията на предмишницата. ПХПТ е показание за допълнително измерване и на предмишницата (8). Проучване върху 116 пациенти с аПХПТ показва, че 11,2% от тях имат остеопороза само на предмишницата (9). Следователно, допълнителното измерване на предмишницата ще увеличи броя пациенти с остеопороза и респективно – с показание за хирургично лечение. Следва да се има предвид, че остеогензитометрията не е средство за поставяне на диагнозата ПХПТ, а за регистриране на последствията от болестта след биохимичното и хормоналното ѝ доказване. С въвеждането на съвременните методи за изобразяване на трабекуларната микроархитектоника като периферна компютърна томография с висока разделителна способност (hr-pQCT) и трабекуларен костен скор (Trabecular Bone Score, TBS) се констатира и засягане на спонгиозата при ПХПТ (7). Доказани са и нарушения на колагеновия скелет. Всички тези данни поставят въпроса за фрактурния риск при ПХПТ. Неотдавна се приемаше, че той вероятно съответства на нивото на КМП (тоест е слабо повишен), но съвременните данни подказват *сигурно повишение на вертебралния фрактурен риск*, а по отношение на *невертебралния – сигурно е само повишаването на фрактурите на предмишницата* (7). Затова е силно препоръчителен скринингът за фрактури на прешлените с *латерални рентгенографии или опцията Vertebral Fracture Assessment (VFA)* на модерните остеогензитометри. Нивата на костните биохимични маркери са повишени с поне 50% (главно кръстосаните телопептиди и проколагеновият тип 1 пропептид), но ролята им при ПХПТ засега е неизяснена. Ролята на калкулатора за фрактурен риск FRAX също остава спорна, защото ПХПТ може да се инкорпорира във въпросника само като „вторична остеопороза“ и не се отчита специфичното влияние върху различните костни компартименти. За България пък въобще липсва валидирана формула за изчисляване по FRAX.

**Бъбреци – нефрокалculoza, нефрокалциноза и хиперкалциурия.** Калциевата реабсорбция в бъбреците зависи от няколко фактора освен от самия ПТХ: тип 1 рецептора за ПТХ, калций-чувствителния рецептор, тубулните калциеви транспортери и количеството на филтрирания натрий. *Хиперкалциурия се открива в до 30% от пациентите с аПХПТ (> 250 mg за ♀ и > 300 mg за ♂ за 24 часа)* (7). Тя е резултат на високата калциемия в плазмата и първичния гломерулен филтрат (твърде много филтриран Са). *Нефрокалculoza, нефрокалциноза или ХБН се откриват в до 20% от случаите с аПХПТ* (7). Обратно, около 3%

от пациентите с нефролитиаза въобще и поне 10-15% от тези с двустранна рецидивираща нефролитиаза имат някаква форма на хиперпаратиреоидизъм. Регистърът на Клиниката Майо в Рочестър е позволил да се опишат взаимосвързаностите на хиперкалциурията с други фактори. Оказва се, че нефролитиазата не корелира достатъчно силно с размера на хиперкалциурията – други фактори като висок индекс на телесна маса, мъжки пол, ниско рН на урината и високо съдържание на оксалати оказват по-значимо влияние (10,11). Решаващо значение за откриване на калциевите отлагания в бъбреците имат *образните методи – ултразвукова и компютърно-томографска диагностика*. При сравнение на диагностичната им сила при 40 пациента с аПХПТ се установява, че с УЗИ нефрокалculoza се открива в 10% от тях (с медиана на размера на калкулите – 6,5 mm), а със спирален КТ – в 38% (при медиана 3 mm) (12). Друго изследване при 96 пациенти с аПХПТ доказва нефролитиаза в 20,8% от тях като у  $\frac{2}{3}$  се касае за единичен камък (13). Гломерулната филтрация (eGFR) е била < 60 ml/min. у 8,3%.

**Некласически черти – сърдечно-съдови (СС) и нервни-психични.** В проучването PEARS се установява леко повишение на СС-смъртност, корелираща и с нивото на ПТХ (14). В друго проучване при пациенти с хиперкалциемия се регистрира понижен коронарен резерв, също корелиращ с ПТХ (15). При пациенти с аПХПТ са доказвани и повишена твърдост на съдовата стена, повишен индекс intima-media thickness (16). Търсена е връзка и с леко повишение на общия и HDL-холестерола, както и с умерено намаление на артериалното налягане. Всички тези данни са с умерена сила, макар и достоверни, и затова консенсусното становище от 2013 г. е, че при аПХПТ *не се налага специална кардиологична оценка, различна от тази в общия случай* (7). Утвърждава се впечатлението, че каротидите вероятно реагират по-изразено на хиперкалциемията и повишения ПТХ от коронарните съдове.

На клиницистите са добре познати многобройните неспецифични оплаквания на пациентите с аПХПТ: умора, слабост, тревожност, потиснатост, влошена памет, които изглеждат се подобряват след оперативно отстраняване на източника на секреция на ПТХ (7). Отделни проучвания докладват повишена честота на депресия, а други – на влошена когнициия – неблагоприятни промени в речевата памет и неречевото абстрактно мислене. Недостатъчността на данните заляга в консенсусното становище от 2013 г., че при аПХПТ *не се налага специална невро-психиатрична оценка, различна от тази при общия пациент* (7).

### Биохимична и хормонална диагностика на аПХПТ

Основният аргумент при поставяне на диагнозата е патологичното съотношение между серумната калциемия и нивата на ПТХ (17). По определение ПХПТ се характеризира с неадекватно висока секреция на ПТХ спрямо актуалната калциемия. Главният въпрос тук е, че в началото на диагностичния процес обикновено не е наличен изследван ПТХ, а само данни за серумни калций и фосфати. Тук важи правилото, че ПТХ повлиява двата електролита (Са и Р) в противоположни насоки. Биологичното му действие е да съхранява и увеличава калциемията, както и да стимулира фосфатурията. Затова при ПХПТ е налице тенденция за хиперкалциемия в съчетание с хипофосфатемия. При аПХПТ изменението може и да не бъдат толкова изразени, но съотношението на калция и фосфатите в серума да е променено. В специално проучване, посветено на този въпрос, се цитира праг на съотношението калций/фосфати в  $\text{mmol/l} > 2,7$ , който насочва към възможен ПХПТ (18). Практически важна е и методиката, с която се измерва общият серумен калций. Атомната абсорбциометрия (методика ААС) осигурява по-точни резултати от стандартното изследване. При съмнение за промени в плазмените белтъци (тоест на свързаната с тях фракция на калция) се препоръчва изчисляване на албумин-коригиран общ калций. Изследването на йониран Са е по-информативно от общата фракция или албумин-коригирания общ калций, но подобно на методиката ААС е по-скъпо и не е налично във всички лаборатории. Измерването на ПТХ също се влияе от прилаганите лабораторни методи (19). Ако се ползва плазма с EDTA, стабилността на пробите на стайна  $t^{\circ}$  е до 24 ч., и само 6 ч., ако се ползва серум. От друга страна, серумният калций може да се измери само от серумна проба. Приложението на различни китове за ПТХ води до различен резултат. Първата генерация от лабораторни китове измерва и различни по дължина С-фрагменти на ПТХ (отломки) и се отчитат фалшиво повишени нива, например при ХБН (17). Втората генерация китове, към които спада и масово прилаганата у нас модификация с електро-хеми-луминесценция (например Elecsys на Roche Diagnostics) може да отчита и фрагмента 7-84 РТН, което да завиши получавания резултат с до 20% спрямо реалната стойност. Третата генерация китове определя цялостната аминокиселинна последователност 1-84, но те са значително по-скъпи и по-малко достъпни (17). При интерпретацията на резултатите следва да се има предвид, че при създаването на нормите за

ПТХ не са били изключвани дефицитните на витамин D лица. Затова и ако за изработване на норми се ползват само такива с нива на 25(OH)D  $> 30 \text{ ng/dl}$ , то горната граница на ПТХ би спаднала  $< 45-50 \text{ pg/ml}$  (при норма на производителя  $< 65 \text{ pg/ml}$ ) (19-21). Важно условие при търсене на здравите лица е и нормалният хранителен прием на калций (1 g дневно) и запазената гломерулна филтрация ( $> eGFR > 60 \text{ ml/min}$ ) (19-21).

При съмнение за ПХПТ е задължително да се измерят едновременно серумният калций и ПТХ. Разработени са съвременни номограми, които отчитат пресечната точка на калциемията и нивата на ПТХ в зависимост от витамин D статуса (22,23). Класическите номограми са в една равнина (двуизмерни) (22), но има разработени и триизмерни модели (23). Колкото е по-ниско нивото на 25(OH)D, толкова по-висока е стойността на ПТХ при една и съща стойност на калциемията. Предложена е и формула за изчисляване на очаквана горна граница на индивидуална стойност на ПТХ:

Горна индивидуална граница на ПТХ (pg/ml) =  $120 - [6 \times \text{общ серумен калций в mg/dl}] - [1/2 \times \text{серумен 25(OH)-vitamin D в ng/ml}] + [1/4 \times \text{възрастта в години}]$  (21).

В последните десетилетия се обръща все по-голямо внимание на формата на аПХПТ с нормокалциемия. За да се приеме нормокалциемичен аПХПТ е необходимо серумният калций (общ и йониран) да е нормален при няколко различни измервания, а повишеното ниво на ПТХ да се открие поне 2 пъти през интервал 3-6 месеца (24). 4-10% от лицата с ПХПТ имат нормален общ и повишен йониран калций, поради което се препоръчва определянето и на двата вида калциемия. Нормокалциемичният аПХПТ вероятно е първа, най-ранна фаза на ПХПТ и остава без динамика за средно 3-5 години (7).

**Вторични причини за повишение на серумния ПТХ.** Повишените нива на ПТХ при нормални общ и йониран калций поставят и въпроса за изключване на вторичен или функционален хиперпаратиреоидизъм. Най-често срещаните в клиничната практика причини за такъв са обобщени в Таблица 1.

**Дефицит на витамин D при ПХПТ (17).** Регистрира се сходна честота с тази в общото население. Допълнителен фактор за понижаване на серумния 25(OH)D е повишената под влияние на ПТХ активност на  $1\alpha$ -хидроксилазата ( $\uparrow 1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ). Дефицитът на витамин D се асоциира с повишен обем на паратиреоидните аденони. Заместването с витамин D до серумни нива над  $30 \text{ ng/dl}$  понижава серумния ПТХ с до  $4 \text{ pg/ml}$  ( $40 \text{ pmol/l}$ ) и то след поне 6 месеца. Заместването не повишава серумния калций, но в

**Таблица 1.** Диференцирана диагноза на ПХПТ – най-често срещани в клиничната практика причини за вторично повишени нива на ПТХ при нормални общ и йонизиран калций – по (25).

Причина	Забележка
Недостатъчност на витамин D	Изключва се при 25(OH)D > 30 ng/dl = 75 pmol/l
Нисък хранителен прием на Ca с храната	Ако е < 620 mg; у нас е средно 380 mg дневно
Малабсорбция	Целиакия и други
↓ Mg	Хипомагнезиемията може да доведе и до функционален хипопаратиреоидизъм
Антирезорбтивни средства – бифосфонати, деносумаб	При лечение с бифосфонати – слабоповишение; при Деносумаб – по-значимо, до 3 месеца след апликацията
Ренална хиперкалциурия	<i>Причини:</i> ↑натриурия, ексцесивен прием на чай и кафе, бримкови диуретици, генетични дефекти в транспортерите (paracellin 1, TRV5 и други)
Псевдохипопаратиреоидизъм	Биохимична констелация за хипопаратиреоидизъм (хипокалциемия!)
Редки причини	Болест на Paget, тежък хипотиреоидизъм

някои случаи е възможно повишение на калциурията.

**Фамилна доброкачествена хипокалциурична хиперкалциемия** (26). Касае се за наследствено заболяване, при което типичен белег е наличието на фамилност и хиперкалциемия от млада възраст. ПТХ може да е нормален, потиснат или леко повишен. Патогномонично е ниското съотношение калций/креатинин в урината (Ca/Cr в урина < 0,01; по-точно е изследването от 24-часова диуреза). Окончателната диагноза е генетична – търсят се инактивиращи мутации, засягащи екстрацелуларната част на калций-чувствителния рецептор (тип 1), G-свързания протеин (тип 2) или специфичен транспортер AP2 (тип 3).

**Ред на биохимичните и хормонални изследвания.** Традиционната първа стъпка в диагностиката на аПХПТ включва: серумни Ca, P, креатинин (eGFR), алкална фосфатаза, ПТХ, 25(OH)D. На втора стъпка се изследват: 24-часова калциурия, фосфатурия, креатининурия (или поне съотношение Ca/Cr от еднократна уринна порция), Mg<sup>2+</sup>, евентуално ТСХ. При обосновано съмнение третата стъпка включва тест с калциево обременяване или приложение на тиазиди, евентуално генетично изследване.

**Тиазиден тест** – показан при хиперкалциурия за DD между нормокалциемичен ПХПТ и вторичен ХПТ вследствие хиперкалциурия (25). В продължение на 2 седмици се приемат по 50 mg Hydrochlorothiazide дневно при бедна на сол диета (контрол на калий на 7<sup>ми</sup> и 14<sup>ми</sup> ден). Появата на

значим спад на калциурията и ПТХ (често до норма без изява на хиперкалциемия потвърждава наличието на ренална хиперкалциурия. Изява на хиперкалциемия без значим спад на ПТХ насочва към ПХПТ.

**Тест с калциево обременяване** (25,27,28). Най-опростеният му вариант (но по-слабо стандартизиран) е перорален – прием на 1 g елементарен калций per os и измерване на серумни Ca<sup>2+</sup> и ПТХ след 2-3 часа. Оригиналният вариант включва i.v. приложение на 2 mg/kg тегло йонизиран калций (например 15 mg/kg тегло калциев глюконат) за 3 часа и измерване на Ca<sup>2+</sup> и ПТХ – на 4<sup>ми</sup> час. Тестът може да се интерпретира, ако йонизираният калций в хода на теста надхвърли 1,35–1,40 mmol/l, а ПТХ спадне под медианата на нормата (с > 35% или > 50%) – тогава се изключва автономен характер на секрецията на ПТХ и се търси вторична причина (виж Табл. 1). При ПХПТ намалението на ПТХ е минимално или въобще отсъства. И все пак – ПТХ може да спадне (но недостатъчно) и при ПХПТ (25,27,28).

Генетични изследвания. Над 10% от лицата с ПХПТ имат мутация в 1 от посочените в Таблица 2 – 11 гена. Касае се за фамилни форми (унаследяеми), част от които съставляват така наречения синдромен ПХПТ, при който той е само част от множествена ендокринна болест (например синдромите MEN, съчетанието ПХПТ-тумори на челюстта и други). Затова е важно изясняването на фамилната анамнеза и провеждането на посочените генетични изследвания.

**Таблица 2.** Най-често срещани мутации, които водят до хиперкалциемия и/или ПХПТ – по (17).

Заболяване	Отговорен ген / белтък	Хромозомен локус
MEN 1	Менин	11q13
MEN 2 и MEN 3	RET-протоонкоген	10q11,2
MEN 4	CDKN1B (p27, KIP1)	12p13
ПХПТ + тумор на челюстта	CDC73 (ген за парафибромин)	1q31,2
Фамилен ПХПТ	Менин, парафибромин, p21 и други	11q13, 1q31,2, 3q21,1 и други
Тежък ПХПТ на новороденото	Калций-чувствителен рецептор	3q21,1
Доброкачествена фамилна хипокалциурия тип 1	Калций-чувствителен рецептор	3q21,1
Доброкачествена фамилна хипокалциурия тип 2	GNA11	19p3
Доброкачествена фамилна хипокалциурия тип 3	AP2S1	19q13,2-q13,3
Несиндромен ПХПТ	ПТХ	11p15,3-p15,1

**Легенда:** CDKN1B – Cyclin-dependent kinase inhibitor 1B (p27Kip1)  
 GNA11 – G- α11 subunit      AP2S1 – adaptor protein 2 α subunit

### Локализационна диагностика

**Ултразвуково изследване на шийна област и нуклеарно-медицинска диагностика.** Топичната диагностика не се различава от тази при класическите симптоматични форми на ПХПТ. Важно е да се отбележи, че тя има смисъл едва след лабораторното доказване на автономна секреция на ПТХ и не е част от поставяне на диагнозата ПХПТ. Според част от авторите от локализационна диагностика се налага само, ако в бъдеще се има предвид радикално лечение (17). Прилагат се и двата метода – ултразвукова диагностика и нуклеарно-медицински изследвания. Приложени поотделно, те диагностицират вярно източника на секреция на ПТХ в около 2/3 от случаите, като чувствителността на УЗИ е малко по-добра от тази на сцинтиграфското изследване (70% спрямо 64% при 57% специфичност и за двете) (29). Сцинтиграфското изследване има по-голяма сила, ако се касае за множествена хиперплазия или ектопично разположени паращитовидни жлези (ПЩЖ). Днес еднофотонната емисионна томография с КТ (SPECT-CT) с изотопа Tc<sup>99m</sup>-sestamibi се предпочита пред класическата сцинтиграфия. Съчетанието от УЗИ и SPECT-CT е способно да локализира паратиреоидната лезия в средно 80% (29).

**Тънкоиглена биопсия на паращитовидна жлеза.** ТБ на ПЩЖ се извършва при наличие на съмнителна за паратиреоидна лезия от УЗИ и отрицателен резултат от скенирането с Tc<sup>99m</sup>-sestamibi (30). От солидните компоненти на лезиите се добива материал основно за цитологично изследване, а от кистичните компоненти – основно смив за ПТХ. Двете изследвания заедно (смив + цитология) осигуряват най-добра диагностична стойност (30). ТБ на ПЩЖ донякъде отстъпва пред SPECT-CT (или сцинтиграфията) поради факта, че тя доказва/отхвърля наличието на паратиреоидна тъкан, но трудно може цитологично да се различи нормална от автономизирана жлеза (31). В това отношение късното отмиване на радиоизотопа при SPECT-CT показва паратиреоидния локус и доказва неговия патологичен характер (т.е. изследването носи и функционална информация). В голямо проучване е доказано повишаване на средната стойност на ПТХ в смив в следната последователност – нормална ПЩЖ (3,7 pg/ml), хиперплазия на ПЩЖ (32,2 pg/ml), паратиреоиден аденом (71,9 pg/ml) и паратиреоиден карцином (579 pg/ml) (32). В това проучване се доказва и известно припокриване на стойностите на ПТХ от смив на нормални и хиперплазирани жлези (32). Обикновено положителната ултразвукова

находка при отрицателен резултат от SPECT-CT предполага, че изобразяваната структура може да е и лимфен възел (най-честа диференциална диагноза на паратиреоидния аденом). Описан е случай на спонтанна ремисия на ПХПТ след ТБ на лезията – вероятно заради кръвоизлив (33). ТБ се ползва в някои центрове и с цел белязване на подходящите за отстраняване паратиреоидни жлези със специфично багрило, което да подпомогне хирурга в анатомичната ориентация (34). И най-сетне, до ½ от пациентите с ПХПТ имат и болест на щитовидната жлеза, която също може да наложи ТБ (35).

### Радикално лечение на аПХПТ

аПХПТ може да остане без промяна в продължение на средно до 10 г. Обикновено след това започва прогресия на хиперкалциемията и клиничните прояви. Фармакоикономически изследвания показват, че оперативното лечение на аПХПТ е много по-изгодно, ако пациентът има очаквана продължителност на живот > 3 г. (36). Консенсусната конференция от 2013 г. е утвърдила следните показания за хирургично лечение на аПХПТ (Таблица 3).

**Таблица 3.** Показания за хирургично лечение на аПХПТ според консенсусната конференция от 2013 год. (37)

Вид показание	
Възраст	< 50 г.
sCa	1,0 mg/dl (=0,25 mmol/l) >горна граница
Скелетни прояви	DXA T-score < -2,5 на прешлени, бедро или предмишница Прешленни фрактури (рентгенограми, КТ, МРТ или VFA)
Бъбречни прояви	Креатининов клирънс < 60 ml/min. 24-часова калциурия > 400 mg/ден (> 10 mmol/ден) и повишен риск за образуване на камъни (биохимичен риск) Нефрокалculoza или нефрокалциноза (рентгенограми, КТ, УЗИ)

**Легенда:** DXA – двойно-енергийна рентгенова абсорбциометрия

VFA – vertebral fracture assessment (латерална морфометрия на прешленни тела)

Класическият оперативен метод е с ендотрахеална анестезия, но все повече се налагат мини-инвазивните (ендоскопски) методики (38). Билатерална експлорация на шията се налага основно при хиперплазия на повече от 1 жлеза, както и при липса на доказана локализация. Съвременна опция за отчитане на успех от оперативното лечение е интраоперативното измерване на ПТХ след отстраняването на предполагаемата паратиреоидна лезия. Спадането на серумния ПТХ с

над 50% поне 10 минути след отстраняването ѝ предполага успех на интервенцията (37). От решаващо значение за безпроблемното протичане на оперативното лечение е опитът на ендокринния хирург. При наличие на хирург с голям опит успехът от оперативното лечение доближава 95–98% (37,38). Интересна опция за отстраняване на паратиреоидната тъкан е аблацията с високоинтензивен фокусиран ултразвук (High Intensity Focused Ultrasound, HIFU) (39).

### Медимекантозно лечение и изчаквателно наблюдение при аПХПТ

При липса на показания или съгласие от страна на пациента за хирургично лечение на аПХПТ като алтернатива се е наложило медикаментозното лечение със структурирано наблюдение. Медикаментозното лечение включва 3 стратегии: достатъчна набавка на калций и витамин D, приложение на бифосфонати и на калцимитетици.

**Заместване с калций и витамин D.** Приемът на много бедна на калций диета или тежкия дефицит на витамин D са класически модели за стимулация на секрецията на ПТХ и разрастването на паратиреоидната тъкан. В проучването

NURSES Health Study рискът за изява на ПХПТ е бил най-висок в най-ниската петинка на калциевия прием (41). В консенсусното становище от 2013 г. се приема за необходим прием на калций както общото население (1 g дневно). По отношение на витамин D се целят нива > 20 ng/dl, оптимално – около 30 ng/dl като за достигането и поддържането им се предпочитат умерените дози – средно 1000 IU дневно (40).

**Бифосфонати.** Най-добре проучено е прило-

жението на алендронат. Той води до повишение на КМП, понижение на костните маркери, без промяна в серумните калций и ПТХ (40). Не са налични данни за антифрактурен ефект на бифосфонатите в този специфичен клиничен сценарий.

**Калцимитетици (Cinacalset).** Те са класическо средство за потискане нивата на ПТХ при вторичен ХПТ – с тях се постига намаление до 80%. При ПХПТ калцимитетиците имат галеч по-скромен ефект и се налага приложение на високи (и следователно, скъпи) дози. Серумният калций се нормализира в до ¾ от пациентите, ПТХ спада с до 10-30%, а КМП не се променя (40). Възможни са и нежелани странични действия – артралгия, миалгия, диария, гагене, хипокалциемия.

**Проследяване при провеждане на медикаментозно лечение.** Изчаквателното наблюдение при аПХПТ налага редовно проследяване на серумните калций, фосфати и ПТХ. При стабилно протичане на болестта това може да става и 1 път годишно (3), но в редица случаи е по-уместно проследяване на калциемията на 6 месеца. Ежегодно се проследява и бъбречната функция, а присъмнене за изява на нефрокалулоза или нефрокалци-

ноза се осъществяват рентгенограми, КТ, УЗИ. Костните промени се мониторира с DXA на прешлени, бедро и предмишница на всеки 1-2 години, а при силни остри болки и съмнение за фрактури са необходими рентгенограми или VFA (3). Показанията за преминаване към хирургично лечение при влошаване на състоянието са обобщени в Таблица 4.

От Таблица 4 става ясно, че преминаване към хирургично лечение се налага, когато хиперкалциемията стане значима или болестта премине от асимптомния към симптоматичен стадий.

### Заклучение

Нарастването на диагностичните възможности в ендокринологията доведе до прецизирането на ранните форми на ПХПТ – аПХПТ и нПХПТ. Доброто им познаване прави възможно ранното им откриване и правилно лечение. С това биха се спестили сериозните усложнения от страна на бъбреците и костите, както и свързаната с болестта допълнителна болестност и смъртност.

**Таблица 4.** Показания за преминаване към хирургично лечение на аПХПТ при излизане на проследяваните показатели от оптималните граници – консенсусна конференция 2013 г. (3).

Вид показание	
sCa	1,0 mg/dl (=0,25 mmol/l) >горна граница
Скелетни прояви	DXA T-score < -2,5 на прешлени, бедро или предмишница Прешленни фрактури (рентгенограми, КТ, МРТ или VFA)
Бъбречни прояви	Креатининов клирънс < 60 ml/min. Нефрокалулоза или нефрокалциноза (рентгенограми, КТ, УЗИ)

## References

1. Bilezikian JP. Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103(11): 3993-4004.
2. Silva BC, Cusano NE, Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2018; 32(5): 593-607.
3. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C, Potts JT Jr. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(10): 3561-3569.
4. Clark BL. Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. In: Brandi ML (ed): Parathyroid Disorders. Focusing on Unmet Needs. Front Horm Res. Basel, Karger, 2019, vol 51, pp 13-22.
5. Macfarlane DP, Yu N, Leese GP. Subclinical and asymptomatic parathyroid disease: implications of emerging data. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013; 1(4): 329-340.

6. Cusano NE, Silverberg SJ, Bilezikian JP. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *J Clin Densitom* 2013; 16(1): 33-39.
7. Silverberg SJ, Clarke BL, Peacock M, Bandeira F, Boutroy S, Cusano NE, et al. Current issues in the presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(10): 3580-3594.
8. Wood K, Dhital S, Chen H, Sippel RS. What is the utility of distal forearm DXA in primary hyperparathyroidism? *Oncologist* 2012; 17(3): 322-325.
9. Castellano E, Attanasio R, Gianotti L, Cesario F, Tassone F, Borretta G. Forearm DXA increases the rate of patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism meeting surgical criteria. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(7): 2728-2732.
10. Peacock M. Primary hyperparathyroidism and the kidney: biochemical and clinical spectrum. *J Bone Miner Res* 2002; 17(suppl 2): N87-N94.

11. **Abusahmin H, Geen J, Das G.** Subclinical urolithiasis in patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2018; 9(11): 325-327.
12. **Selberherr A, Hörmann M, Prager G, Riss P, Scheuba C, Niederle B.** „Silent“ kidney stones in „asymptomatic“ primary hyperparathyroidism—a comparison of multidetector computed tomography and ultrasound. *Langenbecks Arch Surg* 2017; 402(2): 289-293.
13. **Tay YD, Liu M, Bandeira L, Bucovsky M, Lee JA, Silverberg SJ, Walker MD.** Occult urolithiasis in asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Endocr Res* 2018; 43(2): 106-115.
14. **Yu N, Donnan PT, Flynn RW, Murphy MJ, Smith D, Rudman A, Leese GP.** Increased mortality and morbidity in mild primary hyperparathyroid patients. The Parathyroid Epidemiology and Audit Research Study (PEARS). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 73: 30-34.
15. **Marini C, Giusti M, Armonino R, Ghigliotti G, Bezante G, Vera L et al.** Reduced coronary flow reserve in patients with primary hyperparathyroidism: a study by G-SPECT myocardial perfusion imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37: 2256-2263.
16. **Rubin MR, Maurer MS, McMahon DJ, Bilezikian JP, Silverberg SJ.** Arterial stiffness in mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(6): 3326-3330.
17. **Eastell R, Brandi ML, Costa AG, D'Amour P, Shoback DM, Thakker RV.** Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(10): 3570-3579.
18. **Madeo B, Kara E, Cioni K, Vezzani S, Trenti T, Santi D, et al.** Serum calcium to phosphorous (Ca/P) ratio is a simple, inexpensive, and accurate tool in the diagnosis of Primary Hyperparathyroidism. *JBM R Plus* 2017; 2(2): 109-117.
19. **Soubierbielle JC, Brazier F, Piketty ML, Cormier C, Minisola S, Cavalier E.** How the reference values for serum parathyroid hormone concentration are (or should be) established? *J Endocrinol Invest* 2017; 40(3): 241-256.
20. **Wallace LB, Parikh RT, Ross LV, Mazzaglia PJ, Foley C, Shin JJ, et al.** The phenotype of primary hyperparathyroidism with normal parathyroid hormone levels: how low can parathyroid hormone go? *Surgery* 2011; 150(6): 1102-1112.
21. **Jin J, Mitchell J, Shin J, Berber E, Siperstein AE, Milas M.** Calculating an individual maxPTH to aid diagnosis of normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2012; 152(6): 1184-1192.
22. **Norman J, Goodman A, Politz D.** Calcium, parathyroid hormone, and vitamin D in patients with primary hyperparathyroidism: normograms developed from 10,000 cases. *Endocr Pract* 2011; 17(3): 384-394.
23. **Harvey A, Hu M, Gupta M, Butler R, Mitchell J, Berber E, Siperstein A, Milas M.** A new, vitamin D-based, multidimensional nomogram for the diagnosis of primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract* 2012; 18(2): 124-131.
24. **Babwah F, Buch HN.** Normocalcaemic primary hyperparathyroidism: a pragmatic approach. *J Clin Pathol* 2018; 71(4): 291-297.
25. **Soubierbielle JC, Cavalier E, Cormier C.** How to manage an isolated elevated PTH? *Ann Endocrinol (Paris)* 2015; 76(2): 134-41.
26. **Bertocchio JP, Tafflet M, Koumakis E, Maruani G, Vargas-Poussou R, Silve C, et al.** Pro-FHH: A risk equation to facilitate the diagnosis of parathyroid-related hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103(7): 2534-2542.
27. **Zhu X, Shan C, Zhu Q, Song L, Zhou Y, Liu J, Zhang K.** Clinical value of calcium load test in differential diagnosis of different types of hyperparathyroidism. *Int J Clin Exp Med* 2014; 7(12): 5445-5452.
28. **Titon I, Cailleux-Bounacer A, Basuyau JP, Lefebvre H, Savouré A, Kuhn JM.** Evaluation of a standardized short-time calcium suppression test in healthy subjects: interest for the diagnosis of primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 2007; 157(3): 351-357.
29. **Scattergood S, Marsden M, Kyrini E, Ishii H, Doddi S, Sinha P.** Combined ultrasound and Sestamibi scintigraphy provides accurate preoperative localization for patients with primary hyperparathyroidism. *Ann R Coll Surg Engl* 2019; 101(2): 97-102.
30. **Li W, Zhu Q, Lai X, Sun J, Jiang Y, Ren X, et al.** Value of preoperative ultrasound-guided fine-needle aspiration for localization in Tc-99m MIBI-negative primary hyperparathyroidism patients. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(49): e9051.
31. **Caleo A, Vitale M, Valvano L, Siano M, Angrisani B, Forlenza M, et al.** Fine needle cytology pre-surgical differentiation of parathyroid neoplasms: Is it reliable? *Cytopathology* 2017; 28(4): 273-279.
32. **Ketha H, Lasho MA, Algaciras-Schimmich A.** Analytical and clinical validation of parathyroid hormone (PTH) measurement in fine-needle aspiration biopsy (FNAB) washings. *Clin Biochem* 2016; 49(1-2): 16-21.
33. **Kara E, Della Valle E, De Vincentis S, Rochira V, Madeo B.** Cured primary hyperparathyroidism after fine-needle aspiration biopsy-induced parathyroid disappearance. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2017; 2017. pii: 17-0125.
34. **Yan S, Zhao W, Wang B, Zhang L.** A novel technology for localization of parathyroid adenoma: Ultrasound-guided fine needle aspiration combined with rapid parathyroid hormone detection and nano-carbon technology. *Surg Innov* 2018; 25(4): 357-363.
35. **Latina A, Castellano E, Cesario F, Boriano A, Attanasio R, Borretta G.** Unknown and already known thyroid abnormalities in primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract* 2018; 24(7): 628-633.
36. **Zanocco KA, Wu JX, Yeh MW.** Parathyroidectomy for asymptomatic primary hyperparathyroidism: A revised cost-effectiveness analysis incorporating fracture risk reduction. *Surgery* 2017; 161(1): 16-24.
37. **Udelsman R, Åkerström G, Biagini C, Duh QY, Miccoli P, Niederle B, Tonelli F.** The surgical management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(10): 3595-3606.
38. **Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, Lee JA, Asa SL, Duh QY et al.** The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surg* 2016; 151(10): 959-968.
39. **Kovatcheva R, Vlahov J, Stoinov J, Lacoste F, Ortuno C, Zaletel K.** US-guided high-intensity focused ultrasound as a promising non-invasive method for treatment of primary hyperparathyroidism. *Eur Radiol* 2014; 24(9): 2052-2058.
40. **Marcocci C, Bollerslev J, Khan AA, Shoback DM.** Medical management of primary hyperparathyroidism: proceedings of the fourth International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(10): 3607-3618.
41. **Paik JM, Curhan GC, Taylor EN.** Calcium intake and risk of primary hyperparathyroidism in women: prospective cohort study. *BMJ* 2012; 345:e6390.

## Address for correspondence:

## Проф. г-р Михаил Боянов

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

## Prof. Dr. Mihail Boyanov

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

## Бариатрична хирургия и вкусови предпочитания: нови механизми за редукция на теглото

Ханджиева-Дърленска, Теодора Св.<sup>1</sup>, Гроздев, Константин С.<sup>2</sup>, Каменов, Здравко А.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Катедра по фармакология и токсикология, Медицински факултет, Медицински университет, София

<sup>2</sup> Катедра по хирургия, Медицински университет, София, Клиника по хирургия, УМБАЛ „Александровска“, София

<sup>3</sup> Катедра по вътрешни болести, Медицински университет, София, Клиника по ендокринология, УМБАЛ „Александровска“, София

## Bariatric Surgery and Taste: New Mechanisms for Weight Loss

Handjieva-Darlenska, Teodora Sv.<sup>1</sup>, Grozdev, Konstantin S.<sup>2</sup>, Kamenov, Zdravko A.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Department of Pharmacology and toxicology, Medical Faculty, Medical University, Sofia

<sup>2</sup> Department of Surgery, Medical University, Sofia, Alexandrovska University Hospital

<sup>3</sup> Department of Internal Diseases, Medical University, Sofia, Clinic of Endocrinology, „Alexandrovska“ University Hospital

### Резюме

Затлъстяването е хронично заболяване с чести рецидиви и все по-често се среща у младите хора. Последните данни сочат, че 2 милиарда хора по света страдат от наднормено тегло, от които 600 милиона са диагностицирани със затлъстяване. Лечението на затлъстяването и придружаващите го заболявания като захарен диабет тип 2, артериална хипертония и хиперлипидемия се свързва със сериозен финансов товар върху здравната система. Очаква се, че до 2030 година ще се увеличи със 130% високостепенното затлъстяване, като 51% от световното население ще страда от затлъстяване. Бариатричната хирургия е най-ефективният метод за редукция на теглото при пациенти с такъв тип затлъстяване. Механизмите, които водят до намаляване на теглото, не са напълно изяснени в литературата. Счита се, че най-основно постоперативната редукция на тегло се дължи на намаляването на обема на стомаха, както и на промяната в секрецията на хормоните, които стимулират и потискат апетита.

### Abstract

Obesity is a chronic and relapsing disease and is becoming more prevalent in younger patients. Latest data suggests that 1,6 billion people worldwide suffer from overweight. Over 400 million people are currently diagnosed with obesity. Treatment of obesity and its comorbidities such as diabetes type 2, arterial hypertension and hypercholesterolemia is a serious burden on the world health system. The forecast suggests that by 2030 morbid obesity will increase by 130%, and 51% of the population will be obese. Bariatric surgery is the most effective treatment of severely obese patients. The mechanisms by which bariatric surgery cause weight loss have not been adequately examined (are not enough clarified.) It is well documented in the literature that weight loss is due to a decreased stomach volume as well as changes in the hormones that stimulate and suppress appetite.

*The review* focuses on the concept of alterations in the sense of taste after obesity surgery.

---

**Целта** на този обзор е да представи промяната във вкусовите предпочитания, вкусовата чувствителност след различните видове бариатрична хирургия. Тези промени биха могли да подпомогнат дългосрочното поддържане на първоначалното намаление на теглото.

---

### Ключови думи:

затлъстяване; бариатрична хирургия; редукция на тегло; вкусова чувствителност

---

### Въведение

Понастоящем затлъстяването се счита за най-широко разпространеното заболяване, свързано с храненето, което засяга не само развитите, но и развиващите се страни. Затлъстяването е хронично заболяване с чести рецидиви и все по-често се среща у младите хора (1). Последните данни сочат, че 2 милиарда хора по света страдат от наднормено тегло, от които 600 милиона са диагностицирани със затлъстяване (2). Лечението на затлъстяването и придружаващите го заболявания като захарен диабет тип 2, артериална хипертония и хиперлипидемия се свързва със сериозен финансов товар върху здравната система. Установено е, че разходите за покриване на лечението в Европейския съюз се равняват на 59 милиарда евро (3). В скорошен анализ на Finkelstein и сътрудници се прогнозира, че до 2030 г. разпространението по света на затлъстяването ще нарастне с 33%, докато на високостепенното затлъстяване – с 130%. Очаква се 51% от световното население да страда от затлъстяване до 2030 г. (3).

Затлъстяването е мултифакторно заболяване, което се свързва с генетични, епигенетични, физиологични, проведенически, социално-културни и на околната среда фактори, които водят до нарушение в баланса между енергийния прием и енергийния разход в продължение на дълъг период от време. Значението на по-малката продължителност на съня, ендокринните нарушители (disruptors) като някои химически съединения в опаковките за храна и в храните, медиането на тютюнопушенето, приема на медикаменти, които повишават теглото, по-напредналата възраст за майчинство, вътреутробните фактори допринасят за епидемията от затлъстяване (4, 5).

Традиционното лечение на затлъстяването

---

### Key words:

obesity; bariatric surgery; weight loss; sense of taste

---

чрез нискоенергийна диета и увеличена физическа активност са доказано ефективни само за кратък период от време и водят до 7% редукция на теглото (6). Лечението на затлъстяването е изключително трудно, поради задействането на метаболитни патофизиологични механизми за поддържане на хомеостазата на тялото, тоест организмът се стреми да си възвърне теглото (7-10). Загубата на тегло при хора със затлъстяване води до промени в хормоните, които регулират апетита (8). Установено е намаляване на плазмените нива на лептин, холецистокинин, пептид YY, глюкагон подобен-пептид 1, инсулин и увеличени нива на грелин, панкреатичен полипептид и увеличено чувство на глад и желание за прием на храна, дори и една година след първоначалната редукция (8). Въвеждането на лекарствени средства за лечение на затлъстяването в последните 10 години е крачка в правилната посока. Въпреки това, дори и най-ефективното лекарство допринася за 5-10% редукция на теглото, което често отново се повишава след спиране на медикамента (6, 11).

Най-ефективният начин за редукция на теглото е чрез бариатричната хирургия, при индицирани за този метод пациенти, което води до значително намаляване на теглото в дългосрочен план (12). Средната редукция на тегло варира между 15 и 35%, в зависимост от вида хирургична интервенция (13). Първите бариатрични интервенции се извършват през 1950 г., като през десетилетията претърпяват различни технически модификации, за да подобрят профила на безопасност и ефикасност. Бариатричната хирургия доведе до подобряването, дори и до излекуването на захарен диабет тип 2 и метаболитния синдром, както и до многобройни благоприятни ефекти върху сърдечно-съдовата система (14, 15). Тези клинично-значими ефекти се наблюдават още в пър-

вите дни до седмици постоперативно. Това доведе до въвеждането на концепцията за „метаболична хирургия“ (16).

Съществуват няколко основни вида бариатрични операции – надлъжна  $2/3$  „ръкавна“ резекция на стомаха (sleeve), различни видове стомашен байпас, билиопанкреатична диверсия с дуоденално прекъсване. Операции като вертикалната гастропластика и поставянето на стомашен пръстен са загубили своето значение във времето и са с ограничено приложение. Механизмите, които водят до редуцията на теглото и промените в метаболизма след бариатрична хирургия, все още не са напълно изяснени. При всички има намаляване вместимостта на стомаха, което играе ключова роля. При билиопанкреатичната диверсия с дуоденално прекъсване и в по-малка степен при стомашния байпас има и допълнителна малабсорбция. Основният механизъм на действие, обаче, трябва да бъде търсен в промяната на невро-хормоналната регулация. Отчитат се промени в хранителното поведение, намаляване на апетита и честотата на храненията (17-21). Също така е установен увеличен енергиен разход (22).

### Основна характеристика на чувството на вкус

Вкусът включва химическото усещане за вкус и обоняние, както и оралното усещане за текстура (23). Три са основните параметри на вкуса: сензорен параметър (установяване на вкуса, например: Това има сладък вкус и колко сладко е?); хедонистичен параметър (награда, например: Харесвам ли сладкия вкус?); физиологичен параметър (какво се случва, например: Приемът на сладко стимулира инсулиновия отговор) (24, 25).

Вкусовите сигнали се генерират от вкусовите рецептори, разположени в устната кухина и даже в тънкото черво (26). Установено е, че рецепторите за сладко са локализирани и в дуоденума, което стимулира отделянето от L-тип клетките в тънкото черво на глюкагон подобния пептид-1, който регулира апетита, инсулиновата секреция и чревния мотилитет (26). Сигналите от устната кухина достигат мозъчната кора и други мозъчни структури. Тези неврони отговарят на петте основни вкуса: сладко, солено, горчиво, кисело и умами (глутамат), но не се свързват с вкусовата награда. Други мозъчни структури – орбитофронталният кортекс и амигдалата отговарят за вкусовата награда. Процесите, случващи се в орбитофронталния кортекс, активират стриатума и

cingulate cortex, две области с преобладаващо влияние върху поведението. Други неврони от орбитофронталния кортекс достигат хипоталамуса, който се свързва с хомеостатичния контрол на храненето. Мазнината не се възприема като вкус. Текстурата на мазните храни активира неврони в орбитофронталния кортекс. Затова различията между сладкия вкус и миризмата на сладолед могат да повлияят върху активацията на неврони за усещането на мазнини (27). Тези механизми са проучени чрез използването на нови технологии като функционален магнитен резонанс (functional magnetic resonance imaging, fMRI) и позитронна-емисионна томография (PET). Използвайки fMRI, промените в невроналната активност в определена мозъчна структура могат да се регистрират чрез промените в кислорода в кръвта чрез контрастно вещество (28).

Отдавна е проучено влиянието на затлъстяването върху вкусовата перцепция и последващите промени в сензорното и хедонистичното възприятие. Затлъстяването се свързва с променена допаминергична невротрансмисия в мозъка. Wang и сътр. описват чрез PET намалена популация на допаминергични рецептори тип 2 в стриатума при пациенти със затлъстяване, което корелира с индекса на телесна маса (29). Затлъстяването води до дългосрочни промени в down-регулацията на допаминовите рецептори (29, 30). При експериментални модели на затлъстяване при животни е установена понижена чувствителност към мазнините, което предопределя повишения им прием и развитието на метаболитни промени (31).

### Хранителни предпочитания след бариатрична хирургия

Промените в апетита след бариатрична хирургия са документирани още през 1970 г. Halmi и сътр. (17) установяват на базата на структурирани интервюта, че пациентите постоперативно достигат по-бързо ситост в сравнение с преди операцията. Това се случва, поради липса на желание за хранене. Интересно е, че авторите установяват статистически значимо намаление в приема на храни с високо съдържание на мазнини и въглехидрати шест месеца постоперативно (17). Същевременно, пациентите съобщават, че тези храни вече не им носят удоволствие. Тези резултати са потвърдени от Brown и сътр. (18). Авторите установяват чрез хранителни дневници, че общият прием на мазнини и въглехидрати е значително по-нисък след стомашен байпас.

Kenler и сътр. (19) са първите, които сравняват ефекта на стомашен байпас и вертикалната гастропластика върху вкусовите предпочитания не само като промяна в обема на стомаха. Това сравнително проучване установява, че пациентите след стомашен байпас консумират 45% по-малко сладки висококалорични храни и напитки и 37% по-малко мляко и сладолед в сравнение с пациентите след стомашна гастропластика. Авторите препоръгат, но не доказват, че това се дължи на страх от Дъмпинг синдром. На базата на тези резултати авторите препоръчват стомашния байпас като по-подходяща процедура за пациентите, които обичат много сладки храни и сладолед. Препоръки, които са описани още 1981 г. от екипа на Sugerman (20).

Olbers и сътр. (21) сравняват пациенти със стомашен байпас и вертикална гастропластика в рандомизирано контролирано проучване. След операцията групата с гастропластика консумират значително повече мазнини и въглехидрати от дневния им общ калориен прием в сравнение с групата с байпас. Интересно е, че групата с байпас съобщават за предпочитание към приема на плодове и зеленчуци и за съзнателно изключване на мазнините, поради дискомфорт след приема им на базата на Дъмпинг синдром (21). По-скорошно проучване демонстрира същите ефекти след стомашен байпас (32). На базата на тези и други проучвания се установи, че стомашният байпас не само намалява количеството на консумираната храна, но и променя усещането и отношението към храната. Така се създаде концепцията за „поведенческа хирургия“ и стимулира научния интерес към тази област от 90-те години на миналия век до наши дни.

За първи път Scraggs и сътр. (33) изследват влиянието на бариатричната хирургия върху вкусовите предпочитания. Авторите съобщават за намаляване в усещането на всички вкусове, но само при горчивия вкус се наблюдава статистическо значим резултат. Година по-късно Virge и сътр.(34) демонстрират, че след стомашен байпас предпочитанията към сладко намаляват. При кохортата от 103 пациента със стомашен байпас 73% от пациентите намират значителна промяна във вкуса на често консумирани храни като месо, сладки храни, даже солени и кисели храни (35, 36). Скорошно изследване при 115 пациенти след лапароскопска sleeve гастректомия показва, че 64% от пациентите имат увеличен вкус към сладкото 6 месеца постоперативно, като постепенно процентът на пациентите спада на 58% на 12 месеца и 36% на 36 месеца. Промените във вкуса

за сладко корелират сигнификантно с крайната редукция на тегло (37). Автори съобщават за дългосрочни промени във вкуса и намален интерес към мазнини и алкохол (70% на 24 месеца) (37). Данните от лонгитудинални проучвания на хранителните предпочитания демонстрират, че пациентите след лапароскопска sleeve гастректомия са склонни повече към прием на мазни и сладки храни в дългосрочен план, докато пациентите след стомашен байпас имат по-голямо предпочитание към приема на зеленчуци и плодове при подобен енергиен прием за двете групи (38). Makaronidis и сътр. установяват, че промените във вкуса след стомашен байпас значително корелират със загубата на тегло (39). Тези промени са дългосрочни при пациенти, които са проследявани повече до 2 години и половина постоперативно, като се наблюдава нежелание за прием на висококалорични храни (40).

### Затлъстяване и хедонизъм

Концепцията за хедонизъм и системата за награда след хранене сравнително от скоро се свързва като потенциален механизъм за развитието на затлъстяването. Сензорно-специфичната ситост се определя като намалено желание за прием на определена храна, но все още остава желание за прием на друг вид храна (41). Хората със затлъстяване определят сладките и мазните храни като по-вкусни и имат чувство за награда при консумацията им (42, 43), както и се отчита повишена невронална активация на централните възнаградителни пътища при показване на снимка на висококалорични храни в сравнение със слабите хора (44). Друго проучване демонстрира, че момичета със затлъстяване имат повишено желание и активация на централните възнаградителни пътища за шоколадов млечен шейк (45). Всички тези данни показват, че хората със затлъстяване имат по-голямо желание за сладки и мазни храни, което се дължи на повишена активация на централните възнаградителни пътища в мезолимбичната система и това би могло да доведе до преяждане. Интересно е, че тези желания се променят след бариатрична интервенция и по-специално след стомашен байпас (46). Освен това, се наблюдават промени в неустовия апетит за сладко и високо-въглехидратни храни постоперативно в сравнение с контроли с нормално тегло и това е независимо от загубата на теглото (47). Метаболитните механизми могат да подпомогнат ефекта на бариатричната хирургия върху централните пътища, свързани

с вкус и хедонизъм. Хормоните глюкагон-подобен пептид-1 (glucagon-like peptide 1, GLP-1) и пептид YY (peptide PP, PYY) се синтезират от L-тип ендокринните клетки на дисталния илеум в отговор на храната. Базалните и постпрандиалните нива на GLP-1 и PYY се повишават след стомашен байпас, но не и след стомашен пръстен (48). Стомашният байпас демонстрира значителен отговор на чревните хормони, които регулират апетита и ме-

таболизма, в сравнение със само рестриктивните операции (48).

**В заключение,** бариатричната хирургия води до промени във вкусовата чувствителност, отношението към храната и вкусовете предпочитания с намалено желание за сладко и мазно. Тези промени най-често се срещат след стомашен байпас. Благоприятното среда по отношението на вкуса е ключова в дългосрочното поддържане на редукцията на теглото.

## References

1. Murray CJ, Ortblad KF, Guinovart C, Lim SS, Wolock TM, Roberts DA, et al. Global, regional, and national incidence and mortality for HIV, tuberculosis, and malaria during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014; 384 (9947):1005-1070.
2. World Obesity Federation, 2016; <https://www.worldobesity.org/about/about-obesity/prevalence-of-obesity>.
3. Finkelstein EA, Khavjou OA, Thompson H, Trogdon JG, Pan L, Sherry B, et al. Obesity and severe obesity forecasts through 2030. *American journal of preventive medicine (AJPM)* 2012; 42(6): 563-570.
4. Keith SW, Redden DT, Katzmarzyk PT, Boggiano MM, Hanlon EC, Benca RM, et al. Putative contributors to the secular increase in obesity: exploring the roads less traveled. *Int J Obes* 2006; 30(11): 1585-1594.
5. Janesick AS, Shioda T, Blumberg B. Transgenerational inheritance of prenatal obesogen exposure. *Mol Cell Endocrinol* 2014; 398(1-2): 31-35.
6. Bray GA. Lifestyle and pharmacological approaches to weight loss: efficacy and safety. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(11 Suppl 1): S81-88.
7. Greenway FL. Physiological adaptations to weight loss and factors favouring weight regain. *Int J Obes* 2015; 39(8): 1188-1196.
8. Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, Purcell K, Shulkes A, Kriketos A, et al. Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. *NEJM* 2011; 365(17): 1597-1604.
9. Schwartz A, Doucet E. Relative changes in resting energy expenditure during weight loss: a systematic review. *Obes Rev* 2010; 11(7): 531-547.
10. Rosenbaum M, Kissileff HR, Mayer LE, Hirsch J, Leibel RL. Energy intake in weight-reduced humans. *Brain Res* 2010; 1350: 95-102.
11. Padwal RS, Majumdar SR. Drug treatments for obesity: orlistat, sibutramine, and rimonabant. *Lancet* 2007; 369(9555): 71-77.
12. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrback K, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004; 292(14): 1724-1737.
13. Cummings DE, Overduin J, Foster-Schubert KE. Gastric bypass for obesity: mechanisms of weight loss and diabetes resolution. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(6): 2608-2615.
14. Ashrafian H, le Roux CW, Darzi A, Athanasiou T. Effects of bariatric surgery on cardiovascular function. *Circulation* 2008; 118(20): 2091-2102.
15. Buchwald H, Estok R, Fahrback K, Banel D, Jensen MD, Pories WJ, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2009; 122(3): 248-256 e5.
16. Buchwald H. The evolution of metabolic/bariatric surgery. *Obes Surg* 2014;24(8):1126-1135.
17. Halmi KA, Mason E, Falk JR, Stunkard A. Appetitive behavior after gastric bypass for obesity. *Int J Obes* 1981; 5(5): 457-464.
18. Brown EK, Settle EA, Van Rij AM. Food intake patterns of gastric bypass patients. *J Am Diet Assoc* 1982; 80(5): 437-443.
19. Kenler HA, Brodin RE, Cody RP. Changes in eating behavior after horizontal gastroplasty and Roux-en-Y gastric bypass. *AJCN* 1990; 52(1):8 7-92.
20. Sugerman HJ, Starkey JV, Birkenhauer R. A randomized prospective trial of gastric bypass versus vertical banded gastroplasty for morbid obesity and their effects on sweets versus non-sweets eaters. *Ann surg* 1987; 205(6): 613-624.
21. Olbers T, Bjorkman S, Lindroos A, Maleckas A, Lonn L, Sjostrom L, et al. Body composition, dietary intake, and energy expenditure after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic vertical banded gastroplasty: a randomized clinical trial. *Ann surg* 2006; 244(5): 715-722.
22. le Roux CW, Aylwin SJ, Batterham RL, Borg CM, Coyle F, Prasad V, et al. Gut hormone profiles following bariatric surgery favor an anorectic state, facilitate weight loss, and improve metabolic parameters. *Ann surg* 2006; 243(1): 108-114.
23. Drewnowski A. Taste preferences and food intake. *Ann rev nutr.* 1997; 17: 237-253.
24. Spector AC, Glendinning JI. Linking peripheral taste processes to behavior. *Curr op neurobiol* 2009; 19(4): 370-377.
25. Spector AC. Linking gustatory neurobiology to behavior in vertebrates. *Neurosc biobehav rev* 2000; 24(4): 391-416.
26. Jang HJ, Kokrashvili Z, Theodorakis MJ, Carlson OD, Kim BJ, Zhou J, et al. Gut-expressed gustducin and taste receptors regulate secretion of glucagon-like peptide-1. *Proc Nat Acad Sci USA* 2007; 104(38): 15069-15074.
27. Rolls ET. Sensory processing in the brain related to the control of food intake. *Proc Nutr Soc* 2007; 66(1): 96-112.

28. **Tataranni PA, DelParigi A.** Functional neuroimaging: a new generation of human brain studies in obesity research. *Obes rev* 2003; 4(4): 229-238.
29. **Wang GJ, Volkow ND, Logan J, Pappas NR, Wong CT, Zhu W, et al.** Brain dopamine and obesity. *Lancet* 2001; 357(9253): 354-357.
30. **Rao RS.** Bariatric surgery and the central nervous system. *Obes surg* 2012; 22(6): 967-978.
31. **Chevrot M, Bernard A, Ancel D, Buttet M, Martin C, Abdoul-Azize S, et al.** Obesity alters the gustatory perception of lipids in the mouse: plausible involvement of lingual CD36. *J Lipid Res* 2013; 54(9): 2485-2494.
32. **Thomas JR, Marcus E.** High and low fat food selection with reported frequency intolerance following Roux-en-Y gastric bypass. *Obes surg* 2008; 18(3): 282-287.
33. **Scruggs DM, Buffington C, Cowan GS, Jr.** Taste Acuity of the Morbidly Obese before and after Gastric Bypass Surgery. *Obes surg* 1994; 4(1): 24-28.
34. **Burge JC, Schaumburg JZ, Choban PS, DiSilvestro RA, Flancbaum L.** Changes in patients, taste acuity after Roux-en-Y gastric bypass for clinically severe obesity. *JADA* 1995; 95(6): 666-670.
35. **Graham L, Murty G, Bowrey DJ.** Taste, smell and appetite change after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Obes surg* 2014; 24(9): 1463-1468.
36. **Ahmed K, Penney N, Darzi A, Purkayastha S.** Taste Changes after Bariatric Surgery: a Systematic Review. *Obes surg* 2018; 28(10): 3321-3332.
37. **Coluzzi I, Raparelli L, Guarnacci L, Paone E, Del Genio G, le Roux CW, et al.** Food Intake and Changes in Eating Behavior After Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. *Obes surg* 2016; 26(9): 2059-2067.
38. **le Roux CW, Bueter M, Theis N, Werling M, Ashrafian H, Lowenstein C, et al.** Gastric bypass reduces fat intake and preference. *Am J Physiol Reg, integr comp physiol* 2011; 301(4): R1057-R1066.
39. **Makaronidis JM, Neilson S, Cheung WH, Tymoszuk U, Pucci A, Finer N, et al.** Reported appetite, taste and smell changes following Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: Effect of gender, type 2 diabetes and relationship to post-operative weight loss. *Appetite* 2016; 107: 93-105.
40. **Thomas JR, Gizis F, Marcus E.** Food selections of Roux-en-Y gastric bypass patients up to 2.5 years postsurgery. *JADA* 2010; 110(4): 608-612.
41. **Nasser J.** Taste, food intake and obesity. *Obe rev* 2001; 2(4):213-8.
42. **Rissanen A, Hakala P, Lissner L, Mattlar CE, Koskenvuo M, Ronnema T.** Acquired preference especially for dietary fat and obesity: a study of weight-discordant monozygotic twin pairs. *Int J Obes Rel Metab Dis* 2002; 26(7): 973-977.
43. **Westenhoefer J, Pudel V.** Pleasure from food: importance for food choice and consequences of deliberate restriction. *Appetite* 1993; 20(3): 246-249.
44. **Stoeckel LE, Weller RE, Cook EW, 3rd, Twieg DB, Knowlton RC, Cox JE.** Widespread reward-system activation in obese women in response to pictures of high-calorie foods. *Neuro Image* 2008; 41(2): 636-647.
45. **Stice E, Spoor S, Bohon C, Veldhuizen MG, Small DM.** Relation of reward from food intake and anticipated food intake to obesity: a functional magnetic resonance imaging study. *J abn psychol* 2008; 117(4): 924-935.
46. **Schultes B, Ernst B, Wilms B, Thurnheer M, Hallschmid M.** Hedonic hunger is increased in severely obese patients and is reduced after gastric bypass surgery. *AJCN* 2010; 92(2): 277-283.
47. **Leahey TM, Bond DS, Raynor H, Roye D, Vithiananthan S, Ryder BA, et al.** Effects of bariatric surgery on food cravings: do food cravings and the consumption of craved foods „normalize“ after surgery? *Surg Obes Relat Dis* 2012; 8(1): 84-91.
48. **Ashrafian H, le Roux CW.** Metabolic surgery and gut hormones - a review of bariatric entero-humoral modulation. *Physiol behavior* 2009; 97(5): 620-631.

### Address for correspondence:

- **Теодора Ханджиева-Дърленска**  
Категра по фармакология и токсикология, Медицински факултет, Медицински университет, София 1431 София, ул. „Здраве“ 2  
teodolah@abv.bg
- **Teodora Handjieva-Darlenska**  
Department of Pharmacology and toxicology, Medical Faculty, Medical University, Sofia 1431 Sofia, 2, Zdrave, Str.  
teodolah@abv.bg

## Обща смъртност при пациенти с възникнал през детството захарен диабет

Савова, Радка Х.,<sup>1</sup> Аршинкова, Маргарита А.,<sup>1</sup> Кунгуржиев, Тодор Г.,<sup>2</sup> Славчева, Олга Т.,<sup>1</sup> Янева, Наташа Я.,<sup>1</sup> Молева, Искра В.,<sup>1</sup> Константинова, Мая М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Университетска Специализирана Болница за Активно Лечение по Детски болести „Проф. Иван Митев“ ЕАД, София

<sup>2</sup> Факултет по Обществено Здраве, Медицински Университет, София

### Адрес за кореспонденция:

Доц. д-р Радка Савова, гм,  
Университетска Специализирана Болница  
за Активно Лечение по Детски болести „Проф. Иван Митев“ ЕАД,  
София 1606, бул. „Академик Иван Гешов“ No 11  
Email: savova\_radka@yahoo.com

### Резюме

**Цел:** Да се проучи общата смъртност при пациенти с възникнал през детството захарен диабет.

**Материал и методи:** Представителна извадка от 670 пациенти, включваща по 1 пациент от всеки възрастов интервал 0-17 години към датата на диагнозата за всяка календарна година за периода 1975–2014 г., бе предоставена на Националната агенция за гражданска регистрация. Получените коректни персонални данни за общо 614 пациента (преживели или починали) бяха включени в сравнителен анализ във връзка с възрастта (0-4, 5-9, 10-17 години), пола, календарната година на диагнозата (<1995>), продължителността на диабета (≤5, 6-9, 10-14, 15-19, >19 години), образованието и местоживеенето на семейството.

**Резултати.** Починалите пациенти са 56 (36 мъже) без свързана с пола статистическа разлика ( $\chi^2=3,56$ ,  $p=0,059$ ). Средна възраст на смъртен изход  $28,8 \pm 7,5$  г. (5,6-43,2 г.), средна продължителност на заболяването  $20,3 \pm 8,1$  г. (7 мес.-38 г.). Кумулативната обща смъртност е 9,11%. Рискови за смъртен изход са продължителността на заболяването ( $\chi^2=17,71$ ,  $p=0,005$ ) и календарната година на диагнозата <1995> ( $\chi^2=34,73$ ,  $p<0,001$ ). Контролирана за давност на диабета, диагнозата преди 1995 г. е независим рисков фактор (OR=0,006,  $p<0,001$ ). По-висок риск за смъртност имат момчетата, заболели след 10 годишна възраст и пациентите от семейства с нисък образователен ценз.

Средната преживяемост е 37,5 години (95% CI 36,4-38,6), несвързана с календарната година на диагноза (Log rank test (Mantel-Cox) –  $p=0,29$ ). Значимо по-ниска (33,5 години, 95% CI 31,5;35,4) е средната преживяемост на пациентите с диагноза, поставена ≥10 годишна възраст в сравнение с тези, заболели на възраст 5-9 години (34,1 години, 95%CI 32,8;35,3) и тези, заболели на възраст <5 години (39,6 години, 95%CI 38,3;40,9),  $p<0,001$ .

**Заклучение.** Кумулативната смъртност при пациентите с диагностициран в детството захарен диабет е висока. Пубертетът, мъжкият пол и ниското образование на родителите влияят негативно на прогнозата на заболяването.

**Ключови думи:** захарен диабет, смъртност, преживяемост, рискови фактори

## Въведение

Въведеното след 1922 г. заместително инсулиново лечение превръща инсулинозависимия захарен диабет на младите хора (понастоящем тип 1 захарен диабет (Т1ЗД) от фатално заболяване в такова с хронично-дегенеративен ход, но с лоша преживяемост. Като резултат през първите десетилетия на инсулиновата ера само един от двамата пациенти, чийто диабет е започнал преди 30 годишна възраст, са имали шанс да посрещнат 55<sup>та</sup> си рожден ден (1). С хронично-дегенеративен ход се характеризира и неинсулинозависимият или тип 2 захарен диабет (Т2ЗД). Пациентите имат и понастоящем все още скъсена продължителност на живот, която се обуславя от:

1. Остро настъпили животозастрашаващи състояния (хипогликемия, кетоацидоза).
2. Хронични прогресиращи усложнения, пряка последица на диабета.
3. Повишената честота на други, придружаващи диабета заболявания, характерни за общата популация (сърдечно-съдови, онкологични и инфекциозни).

Резултат на съдово-дегенеративния синдром са терминалната бъбречна недостатъчност и сърдечно-съдовите заболявания, като последните вече са водеща причина за смъртен изход – 44% от смъртните случаи при Т1ЗД и 52% от смъртните случаи при Т2ЗД в сравнение с бъбречното засягане – 21 % от смъртните случаи при Т1ЗД и 11% при Т2ЗД (2).

Оценката и прогнозирането на разходите за първична и вторична профилактика на заболяването, както и за лечение, се основава на епидемиологичните данни за неговото разпространение и неговите усложнения, преживяемост и смъртност. В България представителни проучвания проследяват заболяемостта и разпространението от тип 1 и тип 2 ЗД (3,4,5), но проучвания, свързани с преживяемостта и смъртността сред диабетиците са предмет на бъдещи проучвания.

Ролята на персистиращата хипергликемия за развитие на съдовите усложнения не е разбрана и е подлагана на дискусии през първите десетилетия на инсулиновата ера. Големите въпроси около значението на гликемичния контрол и вида на прилаганото инсулиново лечение се решават от едно историческо проучване Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) 1983–1993 г., повратно за лечението и профилактиката на късните усложнения при пациентите с Т1ЗД. То категорично доказва вредата на персистиращата хипергликемия, както и положителната роля на интензифицираното

инсулиново лечение за подобряване на гликемичния контрол и в намаляване риска от късни усложнения (6). През 1993 г. мониторинговият орган препоръчва 1 година преждевременно прекратяване на проучването поради факта, че е отговорило на поставените въпроси и че интензифицираното лечение с паралелен контрол на кръвната глюкоза е клинично значимо. Пациентите от конвенционалната група преминават също на интензифицирано лечение, а 90% от всички участници са продължили участието си в EDIC (The Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) с цел лонгитудинално проследяване ефекта на интензифицираната терапия до наши дни. EDIC обобщава началните си резултати и доказва, че интензивният контрол на кръвната глюкоза намалява риска от каквото и да е сърдечно-съдово засягане с 42%, а нефаталните сърдечни инфаркти, мозъчни инсулти или смърт по сърдечно-съдова причина с 57% (7).

Стартират подобни проучвания върху интензифицирания контрол на кръвната глюкоза при Т2ЗД с еднопосочни резултати по отношение редуциране риска от микроваскуларни усложнения (8).

Персистиращата хипергликемия, чиито златен стандарт за измерване във времето е гликираният хемоглобин ( $HbA_{1c}$ ), е значимо свързана с общата смъртност на диабета, като, обаче, връзката е нелинейна, U-образна и смъртността е повишена както при ниските (5,6%) така и при високите стойности (11,8%) на  $HbA_{1c}$  в сравнение с медианата от 8,1% (общ ефект на значимост  $p = 0,008$ ) (9).

Интензифицираното и агресивно лечение на диабета при пациенти с наличен сърдечно-съдов риск повишава риска от смъртен изход (10).

## Цел на настоящото проучване

Да се осъществи трансверзално проучване на общата смъртност при пациенти, заболели от захарен диабет в детско-юношеска възраст, и се проучи влиянието на основни демографски фактори като възраст на заболяване, календарна година на заболяване, пол, давност на диабета, местоживееене и образователен ценз на семейството. Да се оцени общата преживяемост в светлината на същите демографски фактори.

### Материали и методи

Настоящото проучване е напречно-срезово. Съставена е извадка от общия регистър на новозаболените деца в отделието по диабет, включващ период на регистрация 1975-2014 г. (4300 деца) с пълни демографски и клинични данни при първата хоспитализация и наличен единен граждански номер (ЕГН). Извадката беше съставена максимално симетрично, като се включи по едно дете на възраст от 0 до 17 години към датата на диагнозата за всяка календарна година между 1975 г. и 2014 г. включително. Общо 670 пациенти бяха подготвени за справка в Дирекция за единна гражданска регистрация (ГРАО). Календарните години на заболяване бяха групирани в два основни времеви интервала, разделени от историческите резултати на DCCT и последвалите промени в стандартите на лечение и в нашата страна.

**Първият** – 1975-1994 г. беше периодът на лечение, при който:

а) нямаше възможности за ежедневен домашен контрол на кръвната захар; б) не се оценяваше системно гликемията чрез показателя гликиран хемоглобин ( $HbA_{1c}$ ); в) доминираха при децата и юношите схемите на грукратно приложение на интермедиерни или смесени инсулини (конвенционално лечение).

**Вторият период** след 1995 г. са характеризира с:

а) въвеждане на домашните глюкомери за ежедневно многократно проследяване на кръвната глюкоза; б) преминаване към интензифицирано лечение с поне трикратни инжекции на бързодействащ човешки инсулин; в) проследяване на дълготрайни контрол чрез  $HbA_{1c}$ ; г) навлизане на базално-болусните режими с инсулинови аналози и възможност за гъвкаво дозиране според приетите възгледи;

д) навлизане на нови технологии в лицето на инсулиновите помпи и сензори за постоянно мониториране на кръвната глюкоза.

Давността на диабета беше анализирана в четири времеви интервала: до <5 г., 6-9 г., 10-14 г., 15-19 г. и над 19 г. Възрастта на диагностициране на заболяването беше подразделена на следните интервали: <5 г., 5-9 г. и 10-17 г. В анализа бяха включени също образователният ценз на семейството, на първо място в лицето на майката, по изключение баща или родственици, както и местоживеено към датата на диагнозата.

Правото за обработка на личните данни на пациентите е основано на удостоверение от Комисията за защита на личните данни, издадено на главния изследовател.

### Статистически методи

#### А. Дескриптивна статистика.

1. Вариационен анализ (количествени променливи) – средна стойност, стандартно отклонение, минимум, максимум;

2. Честотен анализ (номинални и рангови променливи), абсолютни и относителни честоти; 3. Графични изображения.

#### Б. Методи за проверка на хипотези.

1. Хи-квадрат тест (Chi-square test) – за изследване на връзката между две качествени променливи; 2. Бинарна логистична регресия (Binary logistic regression) – за количествена оценка на факторното влияние върху изследваното събитие; 3. Log rank test (Mantel-Cox) – за сравняване на средните времена на преживяемост.

#### В. Метод за изследване на преживяемостта (Kaplan-Meier)

Използваното критично ниво на значимост е  $\alpha = 0,05$ . Съответната нулева хипотеза се отхвърля, когато Р стойността (P-value) е по-малка от  $\alpha$ . За обработка на данните от проучването е използван специализирания статистически пакет SPSS версия 13,0.

### Резултати

#### I. Общи демографски данни

ГРАО предостави справка към 28.11.2016 г. за 56 пациенти с несъвпадащи ЕГН, които бяха изключени от проучването. Коректната информация за общо 614 пациенти (преживели 558 и починали 56 с посочена дата на смърт) представлява 15% от общия регистър на новозаболените в клиниката. Преживелите пациенти са на средна възраст  $25,4 \pm 10,6$  г., средна давност на диабета  $17,7 \pm 11,2$  г. (285 мъже, 273 жени). Идентифицирани са общо 56 починали на средна възраст към датата на леталния изход  $28,8 \pm 7,5$  г. (5,6-43,2 г.), средна давност на заболяването  $20,3 \pm 8,1$  г. При 6 от починалите леталният изход е преди навършване на 18 г. (Табл. 1).

#### II. Изследване на общата смъртност в зависимост от основни демографски фактори

Общата кумулативна смъртност в изследваната от нас извадка е 9,11%, значително по-висока от смъртността в общата популация (взети данни от Централен статистически институт за една случайна година 2009 г. от изследвания период): обща смъртност 1,42% (мъже - 1,55% и жени - 1,31%). Във възрастовия

диапазон 5-49 г., в които попадат изследваните от нас пациенти към датата на смъртта, общата смъртност на популационно ниво е още по-ниска.

Средна възраст на диагноза на диабета е  $7,8 \pm 4,8$  г. сред преживелите,  $8,7 \pm 4,5$  г. сред починалите,  $p > 0,05$  (Табл.2).

При починалите разликата в зависимост от пола (36 мъже, 20 жени) не достига значимост (Chi-square test -  $\chi^2=3,56$ ,  $p=0,059$ ), но е видна тенденцията за по-висока смъртност сред мъжете: 36/321 (11,2%) срещу 20/293 (6,8%) при жените (Табл.2).

При анализа общо за двата пола възрастта на заболяване не се различава между преживелите и починалите: Chi-square test -  $\chi^2=1,29$ ,  $p=0,524$ . От Таблица 2, обаче, се вижда, че при мъжете, които са по-голямата част от починалите ( $n=36$ ), средната възраст на диагноза е  $10,0 \pm 4,5$  г., докато при жените е  $6,3 \pm 3,5$  г. Таблица 3 показва, че смъртността сред мъжете, заболели след 10 годишна възраст, значимо превъзхожда тази на жените, заболели в същия възрастов интервал - 16,8% спрямо 4,4%,  $p < 0,033$ .

Налице са повече смъртни случаи между пациентите, заболели преди 1994 г. - 46/56, (82,1%). Връзката между годината на заболяване и смъртността е значима, Chi-square test -  $\chi^2=34,73$ ,  $p < 0,001$  (Табл.4).

По-голямата давност на диабета е следващият рисков фактор, значимо свързан с риска за смъртен изход: Chi-square test -  $\chi^2=17,71$ ,  $p=0,005$ . За да се изключи взаимното влияние на двата фактора - по-ранна календарна година на диагноза и давност на заболяването към датата на леталния изход, се проведе анализ с множествена логистична регресия, която показва, че при пациентите, заболели в интервала 1995-2014 г. се намалява рискът от настъпване на смърт в сравнение с периода 1975-1994 г., отношение на шансовете (OR=0,006), ( $p < 0,001$ ) (Табл. 5). С анулиране на фактора давност резултатите показват, че при пациентите, лекувани след 1995 г. намалява значимо рискът за смърт.

#### **Зависимост на смъртността на пациентите от местоживеенето и образователния ценз на родителите**

Образованието на майката (баща, родственик), беше идентифицирано при семействата на 600 пациенти. Родителите с основно или по-ниско образование са 87/600 (14,5%), средно образование 333/600 (55,5%), с полувисше и висше образование - 180/600 (30,0%). Статистически значимо по-висок брой смъртни случаи има

сред пациентите, отглеждани в семейства с основно или по-ниско образование спрямо преживелите - 39,29% срещу 11,95% ( $p < 0,001$ ), както и значимо по-нисък е броят на случаите на починали пациенти сред родителите с висше образование спрямо преживелите 14,28% срещу 31,62%,  $p=0,011$  (Табл.6).

Риск за по-голям брой смъртни случаи спрямо преживелите е местоживеенето в селата (30,36% срещу 17,92%,  $p=0,037$ ), и то сред семействата с ниско образование (Табл. 7). В градовете разпределението на починалите е отново за сметка на семействата с ниско/средно образование. При починалите 17 мъже, заболели след 10 годишна възраст, не присъстват родители с висше образование (14 - основно, 3 - средно образование). Подобно е съотношението сред починалите 13 мъже, заболели на възраст 5-10 г. (8 - основно, 3 - средно, 2 - полувисше/висше).

#### **III. Изследване на преживяемостта (KAPLAN-MEIER)**

Обща преживяемост на пациентите с диабет е 37,5 г. (95% CI 36,4-38,6). Кумулативната преживяемост е показана на Фигура 1. От нея се вижда, че след 15-та година от давността на диабета общо за групата процентът на преживелите започва по-стръмно да намалява. Преживяемостта според календарните години на диагноза в двата времеви интервала преди и след 1994 г. не се различава,  $p=0,155$  (Табл. 8). Кумулативната преживяемост (Фиг. 2) според периода на диагностициране преди и след 1994 г. показва, че критичен период за началната смъртност е след 15 години, едновременно за двете групи.

Анализът на преживяемостта в зависимост от възрастта на диагноза на ЗД показва, че при пациентите с възраст на диагноза над 10 години преживяемостта е най-малка - 33,5 г. (95%CI -31,5;35,4), при пациентите, диагностицирани на възраст 5-9 г. - 34,1 г. (95% CI 32,8;35,3), при заболелите под 5 годишна възраст - най-голяма - 39,6 г. (95% CI 38,3;40,9),  $p < 0,001$  (Табл. 9).

От Фигура 3 се вижда, че сред пациентите, заболели от ЗД преди 5 годишна възраст, намаляване процента на преживелите започва едва след 25 години, а при тези, заболели след 5 годишна възраст, намаляването на преживяемостта започва след 15 години. Най-стръмно спадане се наблюдава при заболелите след 10 годишна възраст.

Не може да се извърши сравнителен тест на преживяемостта във връзка с давността на диабета.

## Савова, Радка Х. и сътудници

**Таблица 1.** Персонални демографски данни на починалите пациенти.

Пол 1/мъже 2/жени	Дата на раждане			Дата на диагноза			Възраст заболя- ване (гог)	Дата смърт			Възраст смърт (гог)	Давност диабет (гог)
	Ден	Мес	Гог	Ден	Мес	Гог		Ден	Мес	Гог		
1	14	8	73	2	6	75	1,80	27	7	07	33,95	32,15
1	1	5	76	14	10	79	3,45	30	12	06	30,66	27,21
1	20	2	84	6	8	87	3,46	15	10	16	32,65	29,19
1	24	6	99	5	2	03	3,61	19	9	16	17,24	13,62
1	4	4	80	8	12	83	3,68	6	8	07	27,34	23,66
1	20	12	81	17	5	86	4,41	21	11	10	28,92	24,51
1	2	6	73	16	10	78	5,37	7	9	01	28,26	22,89
1	28	2	00	16	9	05	5,55	17	4	15	15,14	9,59
1	8	5	81	27	11	86	5,55	12	9	10	29,34	23,79
1	21	6	79	14	1	85	5,56	11	8	04	25,14	19,58
1	9	12	71	13	8	77	5,68	14	5	12	40,43	34,75
1	16	8	75	6	11	82	7,22	12	6	96	20,82	13,60
1	23	2	77	23	7	84	7,42	26	7	03	26,42	19,01
1	9	6	72	4	1	80	7,57	6	7	00	28,08	20,51
1	18	5	70	15	11	78	8,49	6	10	95	25,38	16,89
1	7	9	70	30	3	79	8,56	7	6	05	34,75	26,19
1	13	4	80	12	12	88	8,66	1	3	15	34,88	26,22
1	29	10	75	8	11	84	9,03	16	3	08	32,38	23,36
1	12	6	72	28	7	81	9,13	1	9	15	43,22	34,09
1	4	3	83	15	6	93	10,28	20	6	04	21,29	11,01
1	23	10	74	15	11	85	11,06	21	1	09	34,24	23,18
1	23	11	81	26	1	93	11,17	15	4	12	30,39	19,22
1	24	6	79	7	5	91	11,87	27	11	10	31,42	19,55
1	8	3	79	5	4	91	12,08	16	3	11	32,02	19,95
1	13	12	72	3	3	85	12,22	7	1	01	28,07	15,84
1	11	7	86	7	10	98	12,24	16	11	16	30,35	18,11
1	8	7	73	27	11	85	12,39	30	4	06	32,81	20,42
1	4	1	80	15	10	93	13,78	13	4	04	24,27	10,49
1	19	11	77	25	9	91	13,85	17	2	13	35,24	21,39
1	25	3	72	9	4	86	14,04	17	2	11	38,89	24,86
1	12	7	83	27	8	97	14,12	23	12	13	30,45	16,32
1	21	3	72	15	5	87	15,15	8	3	12	39,96	24,81
1	16	10	83	20	10	00	17,01	5	9	05	21,89	4,88
1	8	8	84	9	10	01	17,17	4	6	02	17,82	0,65
1	15	6	78	18	3	96	17,76	7	8	11	33,14	15,39
1	27	4	81	21	4	99	17,98	11	1	16	34,71	16,72

Пол 1/мъже 2/жени	Дата на раждане			Дата на диагноза			Възраст заболя- ване (гог)	Дата смърт			Възраст смърт (гог)	Давност диабет (гог)
	Ден	Мес	Год	Ден	Мес	Год		Ден	Мес	Год		
2	20	3	89	31	3	90	1,03	9	10	94	5,55	4,52
2	28	6	84	15	10	86	2,30	28	2	16	31,67	29,37
2	7	10	72	10	5	75	2,59	1	6	07	34,65	32,06
2	19	9	81	15	7	84	2,82	11	3	96	14,48	11,66
2	5	5	77	7	11	80	3,51	16	2	08	30,78	27,27
2	3	2	81	27	9	84	3,65	25	9	08	27,64	23,99
2	17	2	78	18	12	81	3,84	9	1	09	30,89	27,06
2	22	9	85	18	12	89	4,24	24	4	05	19,59	15,35
2	25	10	75	18	12	80	5,15	26	1	06	30,25	25,11
2	11	7	74	7	4	80	5,74	11	6	16	41,92	36,18
2	10	3	74	1	3	80	5,98	30	10	13	39,64	33,66
2	22	6	82	19	2	89	6,66	25	6	14	32,01	25,35
2	8	3	72	15	2	79	6,94	9	7	93	21,34	14,40
2	5	3	78	15	3	85	7,03	24	5	01	23,22	16,19
2	25	3	82	26	10	89	7,59	26	6	13	31,25	23,67
2	27	5	78	17	12	87	9,56	25	8	03	25,24	15,69
2	23	12	75	6	1	87	11,04	12	9	04	28,72	17,68
2	21	9	90	14	12	01	11,23	3	1	03	12,28	1,05
2	9	9	76	7	10	88	12,08	1	9	07	30,98	18,90
2	21	8	73	9	10	86	13,13	22	9	02	29,09	15,95
<b>Средни стойности ±SD</b>							<b>8,7±4,5</b>				<b>28,8±7,5</b>	<b>20,3±8,1</b>

**Таблица 2.**

Характеристики, свързани с пола и възрастта на диагноза при преживелите и починалите пациенти.

Починали	Пол	N	%	Възраст на диагностициране			
				Mean	SD	Min	Max
Не	Мъже	285	51,1	7,8	5,0	0,7	17,4
	Жени	273	48,9	7,6	4,5	0,0	17,6
	Общо	558	100,0	7,7	4,8	0,0	17,6
Да	Мъже	36	64,3	10,0	4,5	1,8	18,0
	Жени	20	35,7	6,3	3,5	1,0	13,1
	Общо	56	100,0	8,7	4,5	1,0	18,0

**Таблица 3.** Възраст на заболяване и брой починали в зависимост от половата принадлежност.

Възраст на диагноза (години)	Починали мъже					Починали жени					p
	Да	%	Не	%	Общо	Да	%	Не	%	Общо	
<5	6	5,7	106	94,6	112	8	8,5	86	91,5	94	0,536
4-9	13	16,7	78	85,7	91	8	7,3	101	92,7	109	0,173
10-17	17	16,8	101	85,6	118	4	4,4	86	95,6	90	0,033
<b>Общо</b>	<b>36</b>		<b>285</b>		<b>321</b>	<b>20</b>		<b>273</b>		<b>293</b>	

**Таблица 4.** Връзка между смъртността и календарна година на диагноза на захарния диабет

Година на диагностициране	Статистика	Починали		Общо
		Не	Да	
1975-1994 г.	N	235	46	281
	%	42,1%	82,1%	45,8%
1995-2014 г.	N	323	10	333
	%	57,9%	17,9%	54,2%
Общо	N	558	56	614
	%	100,0%	100,0%	100,0%

### Обсъждане

Настоящото проучване в представителната извадка от 614 пациенти, заболели от ЗД в детско-юношеска възраст, е информативно само за общата смъртност, свързана или не със ЗД и без анализ на конкретните причини. Не е проведен анализ на стандартизираната смъртност, но са включени няколко основни демографски фактора като пол, възраст на диагноза, местоживее, образователен ценз на майката и времеви интервал на диагноза на диабета 1975-1994 г. и 1995-2014 г.. Последният има отношение към стандартите и качеството на лечение на диабета с развитие на медицинските технологии и натрупането на съвременния клиничен опит. Проучването в светлината на демографските показатели цели излъчването на най-рисковите групи за повишена смъртност и скъсена преживяемост сред детско-юношеската популация със ЗД. Давността на заболяването предопределя повишаване на смъртността в хода на късните усложнения на заболяването – микроангиопатия (след 10-15 г. от началото на ЗД или след 11 годишна въз-

раст, на старта на пубертетното развитие) и макроангиопатия с повишен сърдечно-съдов риск, характерна за зрялата възраст.

Общата кумулативна смъртност е съпоставима с тази на групи европейски народи. В Дания за периода 1987-2014 г. е проследена представителна кохорта от 720 деца и пограстващи с диабет, при които се установяват 49 смъртни случая (6,8%). Общата смъртност е обвързана с повишения гликиран хемоглобин и е завишена спрямо смъртността в общата популация (11). При два периода на проследяване от 21,4 и 23,4 г. за Т2ЗД и Т1ЗД в САЩ, 71 от 824 млади пациенти са починали (8,6%). Значимо по-голям е леталитетът при Т2ЗД спрямо Т1ЗД – 11% срещу 6,8%,  $p=0,03$  при по-малка давност към датата на смъртта: 26,9 г. при Т2ЗД (18,1-36,0 г.) срещу 36,5 г. (24,4-45,4 г.) при Т1 ЗД,  $p=0,01$  (12). В проучване на смъртността в Северна Ирландия при 3129 пациенти, заболели от диабет преди 15 годишна възраст за периода 1989-2012 г. са установени 59 смъртни случая с трикратно завишен риск от смъртност спрямо очакваната смъртност в общата популация за съответната възраст и пол, като половината от тях са

**Таблица 5.** Оценка на календарния период на диагноза контролирана за давност на диабета.

	OR	95% CI		p
Година на диагностициране 1995-2014 г.	0,006	0,002	0,023	<0,001
Давност на диабета	1,050	1,003	1,104	0,043

Зависима променлива:  
Починали (га/не)  
Фактори:  
Година на диагностициране  
(1975-1994/1995-2014)  
Давност на диабета

**Таблица 6.**

Сравнителни данни за смъртността в зависимост от образованието на родителите.

Образование	Починали		Живи		p
	N	%	N	%	
Основно	22	39,29	65	11,95	<0,001
Средно	26	46,43	307	56,43	0,196
Висше	8	14,28	172	31,62	0,011
Общо	56	100,0	544	100,0	

идентифицирани като пряко свързани с диабета (13). Трикратно е повишен и рискът от смъртен изход при деца и млади хора в сравнение с общата популация по данни от регистри на Австралия, Швеция и Англия (14-16).

В нашето проучване общата смъртност при мъжете е по-голяма от тази при жените, макар и без статистическа значимост, но в повечето студии разликата между двата пола с по-голяма смъртност сред мъжете достига статистическа достоверност.

При обхванатите в проучване 99% от общо 497232 пациенти в регистъра на Дания 1996-2013г. стандартизираното отношение мъже: жени е 1,29 (P<0,001) (17). Проучване в Норвегия при 7884 пациенти, заболяли от ЗД на възраст 0-14 г., установява значимо по-висока смъртност сред жените (HR 0,50 [95% CI 0,38, 0,65]) (18).

В Америка стандартизираната по възраст

смъртност е с 57% по-висока при мъжете с диабет, с водеща причина сърдечно заболяване при 69,5% (19). В кохорта от 23 752 пациенти с диабет в Англия, заболяли преди 30 годишна възраст, идентифицирани за периода 1972-1993 г. и проследени до 1997 г. са регистрирани 949 смъртни случая, 566 мъже и 383 жени. Смъртността при диабетите е надвишавала тази на общата популация на всяка възраст и е по-висока при мъжете (20).

Сравняването на различни исторически етапи от лечението и контрола на диабета показва оптимистични резултати за подобрена съдба на пациентите с диабет през последните десетилетия, измерена с различни показатели като намалена кумулативна или стандартизирана смъртност (17, 21), подобрена преживяемост или подобрена очаквана продължителност на живот. Така например, очакваната продължителност на живот

**Таблица 7.** Сравнителни данни за смъртността в зависимост от местоживеенето и образованието на родителите

Образование	Починали села		Починали градове		Починали София	
	N	%	N	%	N	%
Основно	14	82,35	9	31,03	-	-
Средно	3	17,65	13	44,83	9	90,0
Висше	-	-	7	24,14	1	1,0
Общо	17	100,0	29	100,0	10	100,0

**Таблица 8.** Преживяемост в зависимост от календарните периоди на диагностициране.

Година на диагностициране	Mean	95% CI	
1975-1994 г.	37,8	36,7	38,9
1995-2014 г.	19,4	19,0	19,8

Log rank test (Mantel-Cox) – p=0,155

**Таблица 9.** Преживяемост на пациентите в зависимост от възрастта на диагностициране

Година на диагностициране (навършени години)	Mean	95% CI	
<5	39,6	38,3	40,9
5-9	34,1	32,8	35,3
10-17	33,5	31,5	35,4

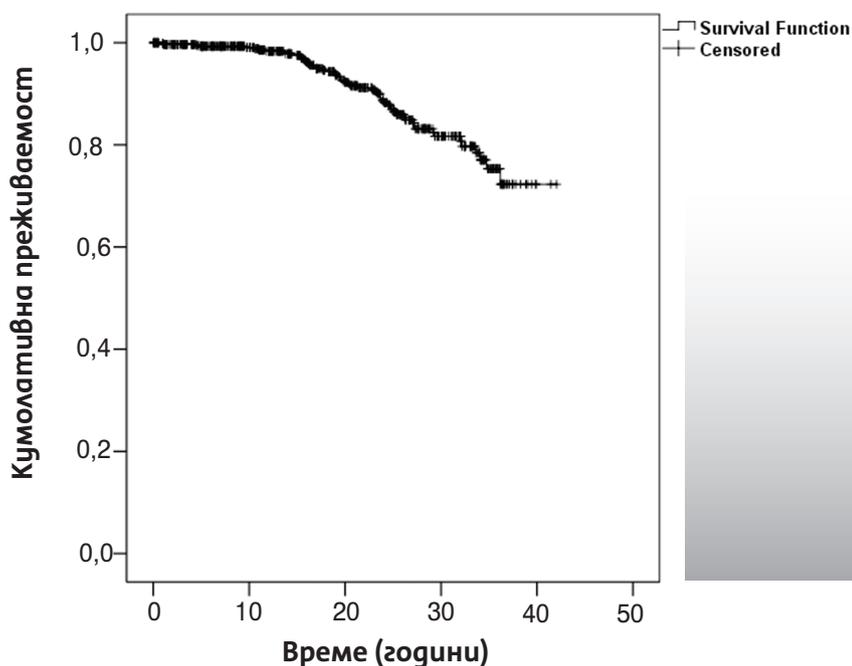
Log rank test (Mantel-Cox) – p=0,001

от раждането към 31.12.2009 г. при пациенти в едно проучване в САЩ, диагностицирани с детски диабет (<17 г.) за периода 1965–1980 г. е с 15 г. по-голяма отколкото при тези, диагностицирани 1950–1964 г.: 68,8 (95% CI 64,7–72,8) срещу 53,4 (50,8–56,0) г., p< 0,0001 (22). Проучване в Швеция показва, че 30,3% от децата, диагностицирани от 1961 г. до 1965 г. са развили нефропатия в интервал от 25 г., сравнени с 8,2% при диагностицираните 1966–1970 г. (23). Норвежкото проучване (18) сравнява два исторически етапа на заболяване 1973-1982 г. и 1999-2012 г. (n=7,884) и установява значимо намаляване на смъртността с 49% (HR 0,51 [95% CI 0,28, 0,93]) при заболялите 1999-2012 г. спрямо първия период 1973-1982 г. (p=0,03).

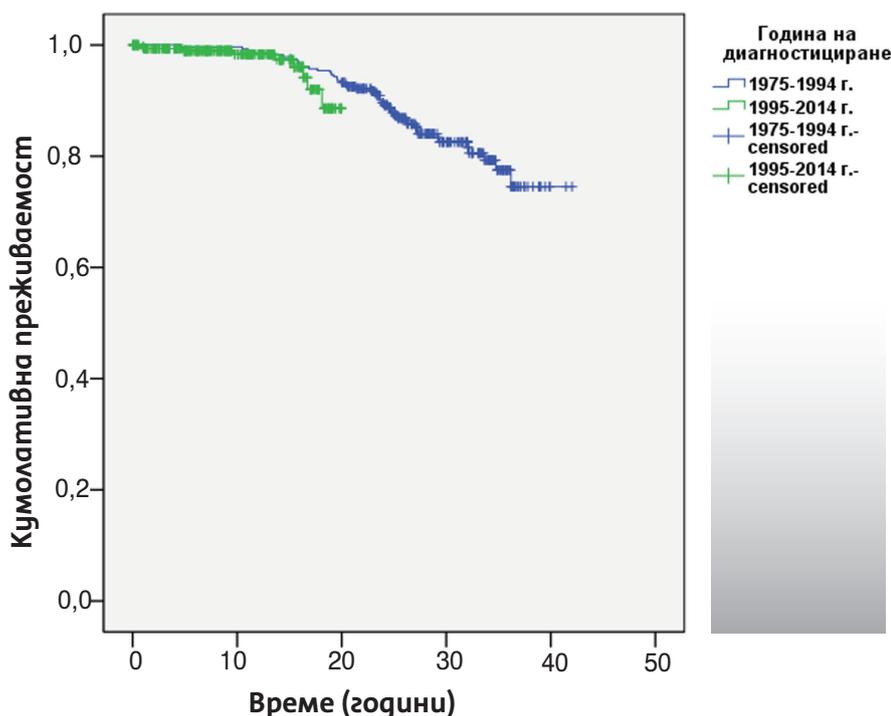
Дори при оптимистичните възможности за подобро лечение и за самоконтрол на пациентите с диабет през последните 2-3 десетилетия очакваната продължителност на живот е все още скъсена в сравнение с общата популация. В едно проспективно проучване в Шотландия при 24691 диабетици над 20 годишна възраст (2008-2010 г.) с регистрирани 1043 смъртни случая се отчита скъсена очаквана продължителност на живот с 11 г., като за жените е дори 13 г. Като цяло най-разпространената причина за загуба на години живот е свързана с исхемична сърдечна болест (36% при мъжете, 31% при жените), но при пациентите под 50 годишна възраст за това допринася и диабетната кома (29,4% при мъжете и 21,7% при жените)(24).

За нас беше изненадващ фактът, че пациентите, заболели след 10 годишна възраст имат най-скъсената продължителност на живот в сравнение с тези, заболели в по-ранна

възраст. Винаги сме свързвали появата на диабета в ранна детска възраст като сериозен рисков фактор за по-лоша прогноза и по-ранна изява на късните усложнения. Хипотези за ускоряване на диабетната микроангиопатия по време на пубертета съществуват, възможно свързани с физиологията на растежа и свързаните растежни фактори. Пубертетната възраст, обаче, е характерна със сериозни психологични трансформации, емоционална нестабилност, поведенчески отклонения, свързани с храненето, бунтарство, конфликти с родителите, отхвърляне на чуждо мнение, дефицитна самооценка, употреба на алкохол и наркотици, опити за спиране на инсулинолечението или пропускане на инжекции на принципа „проба-грешка“. Зачестяват остри усложнения, персистира инсулинов дефицит и неконтролирана хипергликемия. Този възрастов период съвпада със повишена нестабилност на семействата и децата често се отглеждат от един родител с дефицит на морална и емоционална подкрепа при новопоявил се диабет. Възрастовата група 14-17 г. показва най-лошия гликемичен контрол в сравнение с всички останали възрастови периоди, но и увеличава риска от несвързани пряко с диабета причини за преждевременна смърт. В цитираното по-горе финландско проучване (21) при намаляваща стандартизирана смъртност 1985-1989 г. спрямо 1970-1974 г. между пациентите, заболели преди 14 годишна възраст, при тези с диагноза на 15-29 години смъртността нараства от 1,4 (1970-1974) г. до 2,9 след 1985 г., в 39% дължаща се на алкохол и наркотици. Американско проучване също показва липсата на предимство за



**Фигура 1.** Кумулативна преживаемост на общата група на пациентите с диабет



**Фигура 2.** Кумулативна преживаемост в зависимост от календарния период на диагноза на ЗД (преди и след 1995 г.)

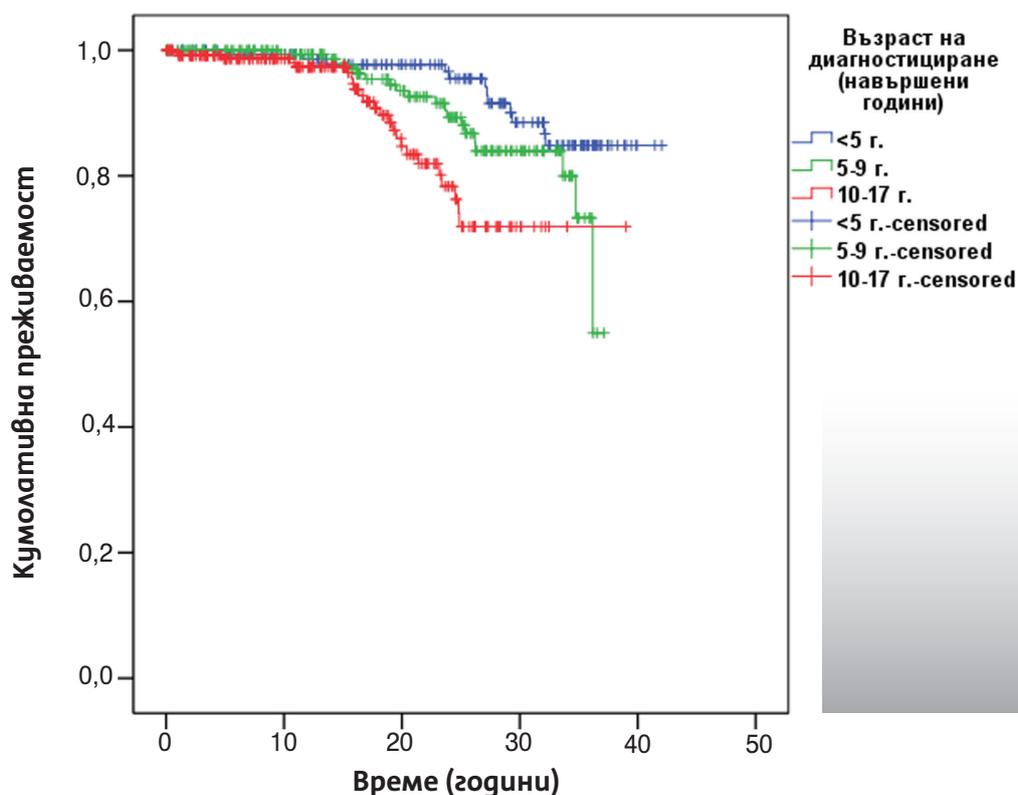
намаляване на смъртния риск при заболяните на 20-29 г. спрямо тези, заболяли преди 20 г. (25).

Рискови за повишена смъртност остават според нашето проучване децата на ниско-образованите родители. Това се потвърждава от проследяването на кохорта от 14647 пациенти, заболяли в детска възраст в Швеция (1978-2008 г.) с регистрирани 238 смъртни случая, при които ниското ниво на образование на майката значимо увеличава риска от смъртност при момчетата ( $p=0,046$ ), докато ниския икономически статус предсказва повишена смъртност и при двата пола ( $p<0,001$ ) (26).

По-ниският образователен ценз в семейството (основно и средно образование) доминира почти изцяло в групата на починалите мъже, заболяли след 5 и 10 годишна възраст. Предстои да се изясни връзката между педагогическите и възпитателни възможности на семейството и физиологичните и психо-емоционални особености на мъжкия пол, които в крайна сметка повишават риска от преждевременна смърт.

Ние установихме 6 случая на преждевременна смърт преди 18 г. 6/56 (10,7%). За три от децата имаме информация-прекъснато лечение по вина на родителите. Преждевременна смърт, несвързана с късните усложнения на диабета отчитат и много други регистри, като 20/78 случая при деца в Швеция се дължат на диабетна кетоацидоза и 17/78 са внезапна смърт в леглото (27).

Внезапната смърт в леглото „Dead in bed“ при пациенти с диабет без обясними от аутопсията причини е известен



**Фигура 3.** Кумулативна преживяемост във връзка с възрастта на диагноза на ЗД.

клиничен факт, приблизително 6% от всички смъртни случаи във възрастта до 40 години (28). Една от хипотезите, намерила доказателства в хода на непрекъснато глюкозно мониториране (29), е продължителната нощна хипогликемия на фона на придобитата автономна недостатъчност и автономна невропатия/миокардиопатия с ритъмно-проводни нарушения (30,31).

#### Заклучение

Захарният диабет тип 1 е хронично дегенеративно, нелечимо заболяване с нарастваща честота 3-5% годишно в детско-юношеската възраст. Като с острите си усложнения, така и с хроничния дегенеративен синдром и повишената честота на други придружаващи заболявания диабетът, настъпил в детско-юношеска възраст все още води до повишена смъртност, скъсена преживяемост и намалена с години очаквана продължителност на живот. Тази тревожна тенденция показва, че грижите за здравето на пациентите не включват

само доброто стартово обучение за самоконтрол, а се превръща в задача пред много повече институции и екипи, отговорни за социалния, икономически и психологичен статус на позрастващите. Опазването на психичното здраве и насочената работа сред прицелни рискови групи от млади пациенти и техните семейства е жизнено важно за подобряване прогнозата на ЗД. Въвеждане на екипна работа с подготвени психолози, пациентски организации и млади диабетици, преодолели психологичните бариери, контролиращи добре заболяването и „успели“ в живота като цяло е също от голямо значение. Литературната справка, свързана с настоящото проучване показва, че младите пациенти с настъпил диабет дори във възрастта 20-29 години имат своите психологични проблеми, рисково поведение и липса на мотивация за самоконтрол и, че възрастовият преход 18-30 години е предмет на комплексни грижи от екипи специалисти педиатри и интернисти диабетолози.

## All-Cause Mortality in Patients with Childhood Onset Diabetes Mellitus

Savova, Radka H.,<sup>1</sup> Archinkova, Margarita A.,<sup>1</sup> Kundurzhiev, Todor G.,<sup>2</sup> Slavcheva, Olga T.,<sup>1</sup> Yaneva, Natasha Y.,<sup>1</sup> Modeva, Iskra V.,<sup>1</sup> Konstantinova, Maia M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> University Specialized Hospital for Pediatric Diseases „Prof. Ivan Mitev“, Sofia

<sup>2</sup> Faculty of Public Health, Medical University, Sofia

---

### Address for correspondence:

Assoc. Prof. Radka Savova, MD, PhD

University Specialized Hospital for Pediatric Diseases „Prof. Ivan Mitev“

Sofia 1606, 11 „Acad. Ivan Geshov“ str.

E-mail: savova\_radka@yahoo.com

### Abstract

**Aim:** To establish all cause mortality in patients with childhood onset diabetes mellitus.

**Material and methods.** A representative sample of 670 patients, consisting of at least 1 patient from every age interval 0-17 at the time of diagnosis and each calendar year 1975 to 2014 was submitted to the National Agency for Personal Identification. The correct personal data for 614 patients (surviving or deceased) were included in a comparative analysis according to age (0-4, 5-9, 10-17), gender, calendar year of diagnosis (<1995>), duration of diabetes (≤5, 6-9, 10-14, 15-19, > 19 years), education and the place of residence of the family.

**Results:** The number of deceased patients was 56 (36 males) with no gender related difference,  $X^2=3,56$ ,  $p=0,059$ ). The mean age of death was  $28,8 \pm 7,5$  years (5,6-43,2 years) and the mean disease duration was  $20,3 \pm 8,1$  years (7 months – 38 years). All-cause cumulative mortality was 9,11%. The disease duration was a risk factor for death ( $X^2=17,71$ ,  $p=0,005$ ) as well as the calendar year at diagnosis <1995> ( $X^2=34,73$ ,  $p<0,001$ ). Adjusted for disease duration, diagnosis before 1995 was an independent risk factor for death (OR=0,006,  $p<0,001$ ). A higher risk of mortality was found among boys aged  $\geq 10$  years at diagnosis and in patients from families with a low standard or education.

The mean survival age was 37,5 years (95% CI 36,4-38,6) and was unrelated to the calendar year at diagnosis (Log rank test (Mantel-Cox) –  $p=0,290$ ). The survival of patients diagnosed at age  $\geq 10$  years was 33,5 years (95% CI 31,5; 35,4), significantly lower compared to those aged 5-9 years – 34,1 years (95% CI 32,8; 35,3) and those aged <5 years – 39,6 years (95% CI 38,3; 40,9),  $p<0,001$ .

**Conclusion:** The cumulative mortality among patients with childhood onset diabetes is high. Puberty, male gender as well as a low standard of education of the parents have a negative influence on the prognosis of the disease.

---

**Key words:** diabetes mellitus, mortality, survival, risk factors

## Introduction

Insulin treatment, implemented after 1922, turns the insulin dependent diabetes mellitus of young people (currently known as type 1 diabetes mellitus (T1DM)) from a fatal disease into one with a chronically-degenerative course but with unfavourable survival. As a result, during the first decades of the insulin era only one in every two patients, whose diabetes had started before the age of 30, reached the age of 55 (1). Non-insulin dependent or type 2 diabetes mellitus (T2DM) is also characterized by a chronically-degenerative course. Currently these patients still have a shortened life expectancy, which is due to:

1. Acute life-threatening conditions (hypoglycemia, ketoacidosis).
2. Chronic progressive complications caused by diabetes.
3. Increased frequency of other diseases, typical for the general population (cardiovascular, oncological and infectious).

The vascular-degenerative syndrome results in terminal renal failure and cardiovascular diseases, the latter being the leading cause of death – 44% of all deaths in T1DM and 52% of all deaths in T2DM compared to kidney involvement – 21% of all deaths in T1DM and 11% in T2DM (2).

The evaluation and forecasting of primary and secondary disease prevention costs, as well as costs for treatment, are based on the epidemiological data for the frequency, complications, survival and mortality. In Bulgaria representative studies investigate the morbidity and the frequency of type 1 and type 2 DM (3-5), but surveys related to the survival and mortality rate among diabetic patients will be the subjects of future research.

The role of persisting hyperglycemia for the development of vascular complications was not clearly understood and had been a subject of discussion during the first decades of the insulin era. The great issues about the role of glycemic control and the type of insulin treatment were answered by the historical study „Diabetes Control and Complications Trial“ (DCCT) 1983-1993 which was the turning point for the treatment of patients with T1DM and the prevention of late complications (6). In 1993 the Monitoring organ recommended premature suspension of the study due to the fact that it had already responded to the questions asked and that the intensive treatment with parallel blood glucose control was clinically significant. The patients from the conventional group switched to intensive treatment and 90% of all participants continued their participation in EDIC (The Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) for the purpose of long-term monitoring of the effect of intensive therapy up to the present. EDIC summarizes its initial results and proves that intensive treatment reduces the risk of cardiovas-

cular events by 42% and the risk of nonfatal myocardial infarction, stroke, or death from cardiovascular disease by 57% (7).

Similar studies with intensive glycemic control have started for type 2 diabetes and have proven the results for reducing the risk of microvascular complications (8).

The persistent hyperglycemia, which gold standard for time-dependent measuring is the glycated hemoglobin ( $HbA_{1c}$ ) is significantly related to general mortality in diabetes but following a nonlinear, U-shaped function and general mortality risk is increased at both low (5,6%) and high (11,8%)  $HbA_{1c}$  compared with the median  $HbA_{1c}$ : 8,1% (overall effect = 0,008) (9). The intensive and aggressive treatment of diabetes in patients with pre-existing cardiovascular risk increases the risk of death (10).

## Aim of the study

To perform a transversal study of the general mortality rate in patients with childhood onset of diabetes mellitus and to study the impact of major demographic factors such as age of onset, calendar year of diagnosis, gender, duration of diabetes, education and place of residence of the family as well as to establish a mean survival rate in the light of the same demographic factors.

## Material and methods

The present study is cross-sectional. A representative sample was derived from the registry of newly diagnosed children in the department of diabetes, which includes all registered children in the period 1975 -2014 (4300 children) with complete demographic and clinical data obtained during the first hospitalization and with available personal identification numbers (PIN). The sample was composed as symmetrically as possible, consisting of at least 1 patient from every age 0-17 at the time of diagnosis for each calendar year from 1975 to 2014 included. A total of 670 patient files were submitted to the National agency for personal identification (GRAO). The calendar years of disease onset were grouped into two main time periods, divided by the historical DCCT results and the subsequent changes in treatment standards in our country.

The first one – 1975-1994 was the period of treatment in which:

- a) there were no resources for daily home control of blood sugar;
- b) the glycemia was not estimated by the glycated hemoglobin ( $HcA_{1c}$ );
- c) conventional treatment regimens with two injections of insulin mixtures or intermediate insulin were dominating among children and adolescents.

The second period after 1995 was characterized by:

- a) the introduction of home glucose meters for daily multiple blood glucose monitoring;
- b) switching to intensified treatment with injections of rapid-acting human insulin at least three times per day;
- c) monitoring of long-term control by HbA<sub>1c</sub>;
- d) introduction of basal-bolus regimens with insulin analogues and flexible dosing according to the taken carbohydrates; e) the advancement of new technologies such as insulin pumps and sensors for continuous glucose monitoring.

The duration of diabetes was analyzed for four time intervals: <5 years, 6-9, 10-14, 15-19 and over 19 years. The age at the time of diagnosis was subdivided into the following intervals: <5 years, 5-9 and 10-17 years. The analysis also included the level of education of the family, especially of the mother, exceptionally father or relatives, as well as the residence of the family at the time of diagnosis.

The authorization to process patients, personal data is based on a certificate, issued to the principal investigator, by the Commission of Personal Data Protection.

## Statistical methods

### A. Descriptive statistics.

1. Variation analysis (quantitative variables) - mean value, standard deviation, minimum, maximum; 2. Frequency analysis (nominal and range variables), absolute and relative frequencies; 3. Graphic images.

### B. Methods for verifying hypotheses.

1. Chi-square test – to analyze the relationship between two qualitative variables; 2. Binary logistic regression – for a quantitative estimate of the factor effect on the event under study; 3. Log rank test (Mantel-Cox) - to compare the mean survival periods.

### C. Survival Analysis (Kaplan-Meier method)

The critical level of significance used is  $\alpha = 0,05$ . The corresponding null hypothesis is rejected when the p value is less than  $\alpha$ . The specialized Statistical Package SPSS version 13,0 was used for data processing in the study.

## Results

### I. General demographic data

GRAO provided a report on 28/11/2016 for 56 patients with non-matching PINs and they were excluded from the study. The accurate information for a total of 614 patients (558 alive and 56 dead with a reported date of death represents 15% of the general registry of newly-diagnosed patients in the clinic for the examined period. The mean age of the living patients, 285 males and 273 females was  $25,4 \pm 0,6$  years and mean duration of diabetes diagnosis –  $17,7 \pm 11,2$  years. A total

of 56 deceased patients, 36 males and 20 females were identified with mean age  $28,8 \pm 7,5$  years (5,6-43,2) at the lethal outcome date and the median duration of the disease was  $20,3 \pm 8,1$  years. Six of the patients died before the age of 18 years (Table 1).

### II. Study of general mortality rate in relation to main demographic factors

The general cumulative mortality in the sample we studied is 9,11% which is significantly higher than the mortality in the general population (according to data from the Central Statistical Institute for one random year from the survey period – 2009): general mortality rate is 1,42% (men – 1,55% and women – 1,31%). In the age group of 5-49 years, in which the patients studied pertain at the date of death, the mortality rate in the general population is even lower.

The mean age of diabetes diagnosis is  $7,8 \pm 4,8$  years among the living patients,  $8,7 \pm 4,5$  years among the deceased,  $p > 0,05$  (Table 2). In those who died, the gender difference (36 men, 20 women) is not statistically significant (Chi-square test –  $X^2 = 3,56$ ,  $p = 0,059$ ), but there is a trend for higher mortality among men: 36/321 (11,2%) versus 20/293 (6,8%) in women (Table 2). In the general analysis for both sexes, the age of the disease onset does not vary significantly between living and deceased patients (Chi-square test –  $X^2 = 1,29$ ,  $p = 0,524$ ). From Table 2, however, it can be seen that for men, who make up the majority of the deceased patients ( $n=36$ ), the mean age of diagnosis is  $10,0 \pm 4,5$  years, while for women it is  $6,3 \pm 3,5$  years. Table 3 shows that in males, diagnosed at age  $\geq 10$  years, the mortality rate significantly exceeds that of women in the same age range, 16,8% versus 4,4%,  $p < 0,033$ .

There are more deaths among patients who are diagnosed before 1994 – 46/56, (82,1%). The relationship between the year of diagnosis and the mortality rate is significant- Chi-square test –  $X^2 = 34,73$ ,  $p < 0,001$  (Table 4).

The longer disease duration is another risk factor, significantly associated with the risk for death: Chi-square test –  $X^2 = 17,71$ ,  $p = 0,005$ . In order to exclude the mutual influence of both factors – the earlier calendar year of diagnosis and the duration of the disease at the date of death, a multiple logistic regression analysis was performed. It showed that the risk for death in the period 1995- 2014 is reduced compared to 1975-1994, odds ratio (OR=0,006), ( $p < 0,001$ ) (Table 5). Nullifying the duration factor, the results show that the patients, treated after 1995, have a significantly reduced risk of death.

### Relationship between patients, mortality, the place of residence and parental education.

The education of the mother (father, relative) was identified in the families of 600 patients. Parents with primary or lower education were 87/600 (14,5%), secondary education 333/600 (55,5%) and with college

**Table 1.** Personal demographic data of deceased patients

Gender 1/male 2/female	Date of birth			Date of diagnosis			Age at diagnosis	Date of death			Age at death	Diabetes duration
	Day	Month	Year	Day	Month	Year	Year	Day	Month	Year	Years	Years
1	14	8	73	2	6	75	1,80	27	7	07	33,95	32,15
1	1	5	76	14	10	79	3,45	30	12	06	30,66	27,21
1	20	2	84	6	8	87	3,46	15	10	16	32,65	29,19
1	24	6	99	5	2	03	3,61	19	9	16	17,24	13,62
1	4	4	80	8	12	83	3,68	6	8	07	27,34	23,66
1	20	12	81	17	5	86	4,41	21	11	10	28,92	24,51
1	2	6	73	16	10	78	5,37	7	9	01	28,26	22,89
1	28	2	00	16	9	05	5,55	17	4	15	15,14	9,59
1	8	5	81	27	11	86	5,55	12	9	10	29,34	23,79
1	21	6	79	14	1	85	5,56	11	8	04	25,14	19,58
1	9	12	71	13	8	77	5,68	14	5	12	40,43	34,75
1	16	8	75	6	11	82	7,22	12	6	96	20,82	13,60
1	23	2	77	23	7	84	7,42	26	7	03	26,42	19,01
1	9	6	72	4	1	80	7,57	6	7	00	28,08	20,51
1	18	5	70	15	11	78	8,49	6	10	95	25,38	16,89
1	7	9	70	30	3	79	8,56	7	6	05	34,75	26,19
1	13	4	80	12	12	88	8,66	1	3	15	34,88	26,22
1	29	10	75	8	11	84	9,03	16	3	08	32,38	23,36
1	12	6	72	28	7	81	9,13	1	9	15	43,22	34,09
1	4	3	83	15	6	93	10,28	20	6	04	21,29	11,01
1	23	10	74	15	11	85	11,06	21	1	09	34,24	23,18
1	23	11	81	26	1	93	11,17	15	4	12	30,39	19,22
1	24	6	79	7	5	91	11,87	27	11	10	31,42	19,55
1	8	3	79	5	4	91	12,08	16	3	11	32,02	19,95
1	13	12	72	3	3	85	12,22	7	1	01	28,07	15,84
1	11	7	86	7	10	98	12,24	16	11	16	30,35	18,11
1	8	7	73	27	11	85	12,39	30	4	06	32,81	20,42
1	4	1	80	15	10	93	13,78	13	4	04	24,27	10,49
1	19	11	77	25	9	91	13,85	17	2	13	35,24	21,39
1	25	3	72	9	4	86	14,04	17	2	11	38,89	24,86
1	12	7	83	27	8	97	14,12	23	12	13	30,45	16,32
1	21	3	72	15	5	87	15,15	8	3	12	39,96	24,81
1	16	10	83	20	10	00	17,01	5	9	05	21,89	4,88
1	8	8	84	9	10	01	17,17	4	6	02	17,82	0,65
1	15	6	78	18	3	96	17,76	7	8	11	33,14	15,39
1	27	4	81	21	4	99	17,98	11	1	16	34,71	16,72

	Date of birth			Date of diagnosis			Date of diagnosis	Date of death			Age at death	Diabetes duration
	Day	Month	Year	Day	Month	Year	Year	Day	Month	Year	Years	Years
2	20	3	89	31	3	90	1,03	9	10	94	5,55	4,52
2	28	6	84	15	10	86	2,30	28	2	16	31,67	29,37
2	7	10	72	10	5	75	2,59	1	6	07	34,65	32,06
2	19	9	81	15	7	84	2,82	11	3	96	14,48	11,66
2	5	5	77	7	11	80	3,51	16	2	08	30,78	27,27
2	3	2	81	27	9	84	3,65	25	9	08	27,64	23,99
2	17	2	78	18	12	81	3,84	9	1	09	30,89	27,06
2	22	9	85	18	12	89	4,24	24	4	05	19,59	15,35
2	25	10	75	18	12	80	5,15	26	1	06	30,25	25,11
2	11	7	74	7	4	80	5,74	11	6	16	41,92	36,18
2	10	3	74	1	3	80	5,98	30	10	13	39,64	33,66
2	22	6	82	19	2	89	6,66	25	6	14	32,01	25,35
2	8	3	72	15	2	79	6,94	9	7	93	21,34	14,40
2	5	3	78	15	3	85	7,03	24	5	01	23,22	16,19
2	25	3	82	26	10	89	7,59	26	6	13	31,25	23,67
2	27	5	78	17	12	87	9,56	25	8	03	25,24	15,69
2	23	12	75	6	1	87	11,04	12	9	04	28,72	17,68
2	21	9	90	14	12	01	11,23	3	1	03	12,28	1,05
2	9	9	76	7	10	88	12,08	1	9	07	30,98	18,90
2	21	8	73	9	10	86	13,13	22	9	02	29,09	15,95
<b>Average values ±SD</b>							<b>8,7±4,5</b>				<b>28,8±7,5</b>	<b>20,3±8,1</b>

**Table 2.**

Gender and age at diagnosis of the living and deceased patient

Deceased	Gender	N	%	Age at diagnosis			
				Mean	SD	Min	Max
No	Males	285	51,1	7,8	5,0	0,7	17,4
	Females	273	48,9	7,6	4,5	0,0	17,6
	Total	558	100,0	7,7	4,8	0,0	17,6
Yes	Males	36	64,3	10,0	4,5	1,8	18,0
	Females	20	35,7	6,3	3,5	1,0	13,1
	Total	56	100,0	8,7	4,5	1,0	18,0

**Table 3.** Age at diagnosis and number of deceased patients in relation to the gender

Age at diagnosis (years)	Deceased males					Deceased females					p
	Yes	%	No	%	Total	Yes	%	No	%	Total	
<5	6	5,7	106	94,6	112	8	8,5	86	91,5	94	0,536
4-9	13	16,7	78	85,7	91	8	7,3	101	92,7	109	0,173
10-17	17	16,8	101	85,6	118	4	4,4	86	95,6	90	0,033
<b>Total</b>	<b>36</b>		<b>285</b>		<b>321</b>	<b>20</b>		<b>273</b>		<b>293</b>	

**Table 4.** Relationship between the mortality rate and the year of diagnosis of diabetes

Year of diagnosis	Statistics	Deceased		Total
		No	Yes	
1975-1994 y.	N	235	46	281
	%	42,1%	82,1%	45,8%
1995-2014 y.	N	323	10	333
	%	57,9%	17,9%	54,2%
<b>Total</b>	N	558	56	614
	%	100,0%	100,0%	100,0%

and higher education – 180/600 (30,0%). Among patients from families with primary or lower education there was a statistically significant higher number of deaths, compared to the living patients - 39,29% versus 11,95% ( $p < 0,001$ ). Among patients with parents with higher education the number of the deceased was significantly lower than the number of the living patients 14,28% vs. 31,62%,  $p=0,011$  (Table 6).

Residence in villages is associated with a significantly higher rate of deceased to living patients (30,36% against 17,92%,  $p = 0,037$ ) and this was observed in the families with lower education (Table 7). In towns the distribution of the deceased patients was more prevalent in the families with low/secondary education. Among the 17 deceased males, diagnosed after the age of 10, none had parents with higher education (14- primary, 3- secondary school). The distribution is similar among the deceased 13 males, diagnosed at ages between 5-10 years (8 – primary, 3 – secondary, 2 – higher education).

### III. Survival analysis (Kaplan-Meier)

The overall survival for patients with diabetes is 37,5 years (95% CI 36,4-38,6). Cumulative survival is shown in Figure 1. It shows for the entire group that after the 15th year of diagnosis the percentage of living patients decreases more steeply.

The survival rate according to the calendar year of diagnosis at both time periods, before and after 1994, is not significantly different,  $p=0,155$  (Table 8). The cumulative survival (Figure 2) according to the period of diagnosis – before and after 1994- indicates that the critical period for initial mortality is 15 years of the duration of the disease for both groups. The survival analysis, based on the age of diagnosis of DM, shows that patients, diagnosed at the age of 10 or older, have the shortest survival – 33,5 years (95% CI – 31,5, 35,4), those aged 5-9 years at the time of diagnosis – 34,1 years (95% CI 32,8; 35,3) and those aged <5 years – 39,6 years (95% CI 38,3; 40,9),  $p<0,001$  (Table 9).

Figure 3 shows that among patients, diagnosed with DM before the age of 5 the survival rate starts declining after 25 years from the disease onset and among those, who are diagnosed after the age of 5, the decrease in survival rate starts after 15 years. The steepest survival decline is observed in patients, diagnosed after 10 years of age.

Intermediate analysis of survival in relation to the duration of diabetes could not be performed.

**Table 5.** Estimation of the calendar period of diagnosis in relation to the duration of diabetes

	OR	95% CI		p
<b>Year of diagnosis</b>				
<b>1995-2014 y.</b>	0,006	0,002	0,023	<0,001
<b>Duration of diabetes</b>	1,050	1,003	1,104	0,043

Dependent variable: Deceased (yes/no)

Factors: Year of diagnosis (1975-1994/ 1995-2014)

Duration of diabetes

**Table 6.**

Relationship between patients' mortality and parental education

Education	Deceased patients		Living patient		p
	N	%	N	%	
<b>Primary</b>	22	39,29	65	11,95	<0,001
<b>Secondary</b>	26	46,43	307	56,43	0,196
<b>Higher</b>	8	14,28	172	31,62	0,011
<b>Total</b>	56	100,0	544	100,0	

## Discussion

The current study in a representative sample of 614 patients diagnosed with DM in childhood and adolescence, is informative only in relation to all-cause mortality, whether or not related to DM, and without an analysis of the specific causes. The standardized mortality was not analyzed but several major demographic factors such as gender, age of diagnosis, residence, maternal education, and time period of diagnosis (1975-1994 and 1995-2014) are examined. The latter has a bearing on the standards and quality of diabetes treatment with the development of medical technologies and the accumulation of clinical experience. The study of demographic factors aims to show the groups at highest risk for increased mortality and shortened survival among children and adolescents with DM. The duration of diabetes predetermines an increase in mortality in the course of late complications of the disease – microangiopathy (10-15 years after the onset of DM or after 11 years of age, at the start of puberty) and

macroangiopathy with increased cardiovascular risk – typical for adulthood.

The overall cumulative mortality is comparable to that of other European nations. In Denmark, for the period between 1987 and 2014, a representative cohort of 720 children and adolescents with diabetes was followed up, with 49 deaths observed (6,8%). The all-cause mortality rate is associated with the higher glycated hemoglobin levels and is increased, compared to the mortality in the general population (11). In the United States, for a median observation period of 21,4 and 23,4 years for the T2DM and T1DM cohorts, respectively, 71 of 824 patients (8,6%) died. A significant mortality excess is noted in T2DM compared with T1DM (11 vs. 6,8%,  $p=0.03$ ), with a significantly shorter disease duration at the date of death: 26,9 years for T2DM (18,1–36,0) vs. 36,5 (24,4–45,4) years for T1DM,  $p=0.01$  (12). In a study of mortality among 3129 patients in Northern Ireland, diagnosed with diabetes before the age of 15 years during the period 1989-2012, 59 deaths were observed with a threefold higher mortality risk than that expected for

**Table 7.** Relationship between patients' mortality, the place of residence and parental education

Education	Deceased patients in villages		Deceased patients in towns		Deceased patients in Sofia	
	N	%	N	%	N	%
<b>Primary</b>	14	82,35	9	31,03	-	-
<b>Secondary</b>	3	17,65	13	44,83	9	90,0
<b>Higher</b>	-	-	7	24,14	1	1,0
<b>Total</b>	17	100,0	29	100,0	10	100,0

**Table 8.** Survival rate according to the calendar periods of diagnosis

Calendar year of diagnosis	Mean	95% CI	
1975-1994 y.	37,8	36,7	38,9
1995-2014 y.	19,4	19,0	19,8

Log rank test (Mantel-Cox) – p=0,155

**Table 9.** Survival analysis according to the age at diagnosis of diabetes

Age at diagnosis (years)	Mean	95% CI	
<5	39,6	38,3	40,9
5-9	34,1	32,8	35,3
10-17	33,5	31,5	35,4

Log rank test (Mantel-Cox) – p=0,001

the corresponding age and sex in the general population. Over half of the deaths were related to acute or chronic complications of diabetes (13). According to data from the Australian, Swedish and English registers, the risk of death in children and young people with T1DM is increased threefold compared to the general population (14-16).

In our study the all-cause mortality rate in males has a tendency to be higher than in females, without statistical significance, but in most studies the gender gap with higher mortality among males is statistically significant.

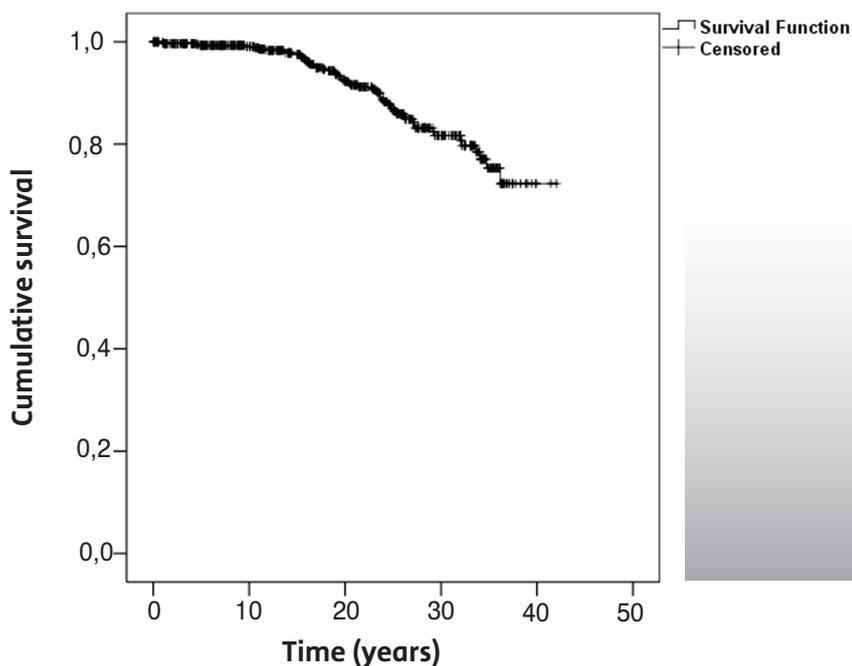
In a study of 99% of all the 497232 patients from The Danish National Diabetes Register for the period between 1996 and 2013, the men: women standardized mortality rate ratio is 1,29 (P<0,001) (17). A study in Norway of 7884 patients with childhood-onset diabetes at age 0–14 years finds significantly lower mortality in females than in males (HR 0,50 [95% CI 0,38, 0,65]) (18). In the USA, the age-adjusted mortality rate is 57% higher for diabetic men than for diabetic women. Heart disease is present in 69,5% of the death certificates of people with diabetes (19). In a cohort of 23 752 diabetic patients diagnosed under the age of 30 years from throughout the United Kingdom, identified during 1972–93 and followed up to 1997, 949 deaths occur- 566 in males and 383 in females. All cause mortality rates in the patients with diabetes exceed those in the general population for all ages and within the cohort are higher for males than females (20).

The comparison between different historical stages of treatment and control of diabetes shows optimistic results for improved prognosis of life for the patients with diabetes type 1 over the past decades, evaluated by different indicators such as cumulative or standardized mortality (17, 21), survival or life expectancy. For

example, in a US prospective cohort study of 933 participants with childhood-onset (aged <17 years) type 1 diabetes, diagnosed from 1950 to 1980, the life expectancy at birth for those diagnosed 1965–1980 is 15 years greater than participants diagnosed 1950–1964: 68,8 [95% CI 64,7–72,8] vs. 53,4 [50,8–56,0] years, respectively, p<0,0001 (22). A study in Sweden shows that 30,3% of children diagnosed between 1961 and 1965 had developed nephropathy after 25 years, compared with 8,2% of those, diagnosed between 1966 and 1970 (23). The Norwegian study compares two historical stages of disease 1973-1982 and 1999-2012 (n=7,884) and finds a significant decrease in mortality of 49% (HR 0,51 [95% CI 0,28, 0,93]) for those diagnosed in 1999–2012 compared with those diagnosed in 1973–1982 (p=0,03) (18).

Even with the optimistic opportunities for improved treatment and self-control of diabetic patients over the last 2-3 decades, life expectancy is still shorter than that of the general population. In a prospective study in Scotland of 24691 diabetics over the age of 20 (2008-2010) with 1043 deaths recorded, a shortened life expectancy of 11 years for men and 13 years for women is reported. Overall, the largest percentage of the estimated loss in life expectancy is related to ischemic heart disease (36% in men, 31% in women) but death from diabetic coma or ketoacidosis is associated with the largest percentage of the estimated loss occurring before the age of 50 years (29,4% in men and 21,7% in women) (24).

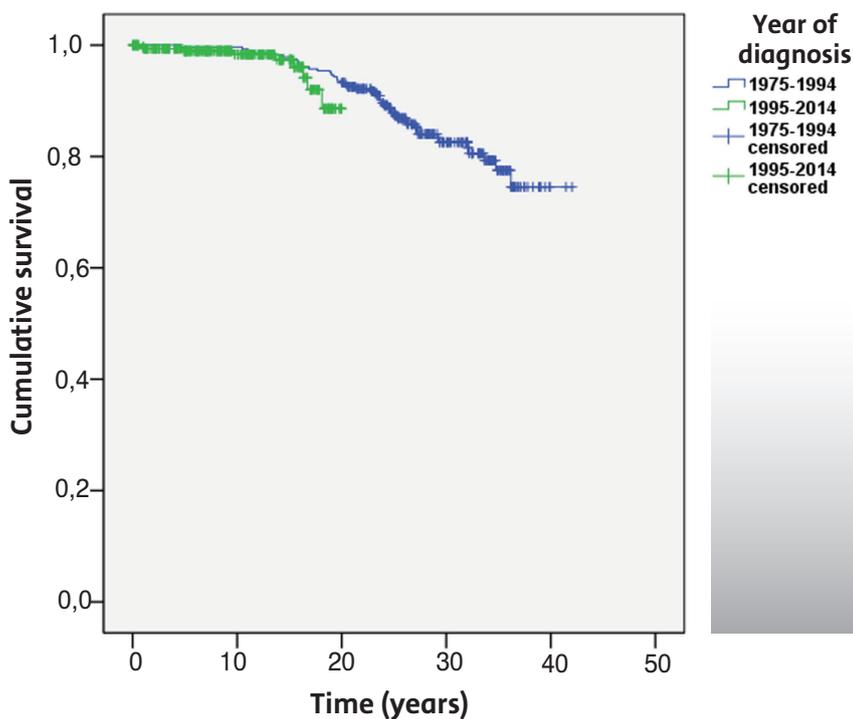
It was surprising for us that the patients, diagnosed after the age of 10, have a shorter life expectancy compared to those diagnosed at an earlier age. We have always associated the onset of diabetes in early childhood as a serious risk factor for worse prognosis and earlier occurrence of the late complications. There are



hypotheses about the acceleration of diabetic microangiopathy during puberty, possibly related to the physiology of growth and the associated growth factors. The age of puberty, however, is characterized by serious psychological transformations, emotional instability, diet-related behavioral abnormalities, rebellion, conflicts with the parents, rejection of a foreign opinion, deficient self-assessment, alcohol and drug use, attempts to stop insulin therapy or miss-injection of the „sample-error“ principle. Acute complications become more frequent and the insulin deficiency and the uncontrolled hyperglycemia persist. This age period coincides with increased family instability, and the children are often raised by one parent with a deficiency of moral and emotional support for newly diagnosed diabetics. The age group 14-17 years shows the worst glycemic control compared to all other age groups but also has an increased risk of non-diabetes-related causes of premature death.

In the above-mentioned Finnish study (21) the standardised mortality ratio in the early onset cohort (age 0-14 years) decreases from 3,5 in the patients diagnosed in 1970-1974 to 1,9 in those diagnosed in 1985-1989. In contrast, the standardised mortality ratio in the late onset cohort (15-29 years) increases from 1,4 in those diagnosed in 1970-1974 to 2,9 in those diagnosed in 1985-1989. Mortality due to alcohol and drug abuse related causes increases in the late onset cohort and accounts for 39% of the deaths (21). An American study also shows no advantage in reducing the mortality risk in patients, diagnosed at 20-29 years compared with those, diagnosed before age 20 years (25). According to our study, the children of low-educated parents remain at risk for increased mortality. This is confirmed by the cohort follow-up (1978-2008) of 14647 patients

**Figure 1.** Cumulative survival of the whole group of patients with diabetes



**Figure 2.** Cumulative survival according to the calendar period of diagnosis (before and after 1994)

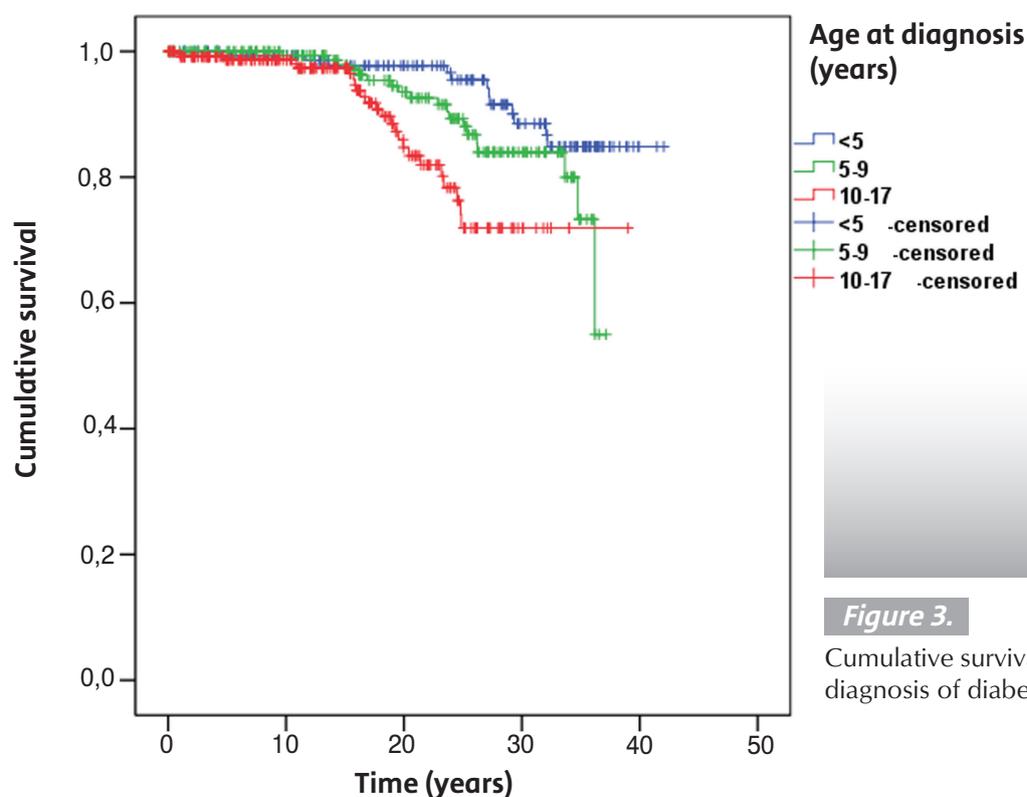


Figure 3.

Cumulative survival according to the age at diagnosis of diabetes mellitus

with childhood-onset type 1 diabetes in Sweden with 238 deaths, where low maternal education predicts mortality for male patients only ( $p=0,046$ ), whereas parental income support predicts mortality in both sexes ( $p<0,001$  for both) (26).

The lower educational qualification of the family (primary and secondary education) dominates almost entirely in the group of deceased males diagnosed after the age of 5 and 10 years. The relationship between the pedagogical and educational abilities of the family and the physiological and psycho-emotional peculiarities of the male sex, which in the end increase the risk of premature death, is yet to be clarified. We found 6 cases of premature death before the age of 18 years 6/56 (10,7%). We have information for three of the children - discontinued treatment due to parents' fault. Premature death, not related to the late complications of diabetes, is also reported by many other registries, with 20/78 cases in children in Sweden due to diabetic ketoacidosis and 17/78 due to „dead-in-bed“ syndrome (27).

„Dead-in-bed“ in diabetic patients with negative autopsy is a known clinical fact and such deaths occur in 6% of all deaths in diabetic patients below age 40 years (28). One of the hypotheses confirmed by continuous glucose monitoring (29) is the long-term hypoglycemia in combination with acquired autonomic dysfunction and autonomic neuropathy/ myocardopathy with rhythm and conduction disorders (30, 31).

## Conclusion

Type 1 diabetes mellitus is a chronic degenerative, incurable disease with an increasing incidence of 3-5% per year in childhood and adolescence. With its acute complications as well as with the chronic degenerative syndrome and the increased incidence of other concomitant diseases, diabetes with onset in childhood and adolescence still leads to increased mortality, shortened survival and reduced life expectancy. This worrying trend shows that patient health care includes not only good start-up training for self-control, but also becomes a task for many more institutions and teams, responsible for the social, economic and psychological status of adolescents. The protection of mental health and work with targeted-risk groups of young patients and their families is vital to improving the DM forecast. Introducing teamwork with trained psychologists, patient organizations and young diabetics, overcoming psychological barriers, controlling illness and „succeeding“ in life as a whole is also of great importance. The literature reference of this study shows that even young diabetic patients diagnosed at 20-29 years have their psychological problems, risky behavior and lack of motivation for self-control and that the age transition from 18 to 30 years is subject to complex care by teams of pediatricians and internists diabetologists.

1. Deckert T, Poulsen JE, Larsen M. Prognosis of diabetics with diabetes onset before the age of thirty-one. I. Survival, causes of death, and complications. *Diabetologia* 1978;14: 363–370.
2. Morrish NJ, Wang S-L, Stevens LK, Fuller JH, Keen H and the WHO Multinational Study Group. Mortality and causes of death in the WHO multinational study of vascular disease in diabetes. *Diabetologia* 2001; 44: S14.
3. Zaneva V, Damianova M. Morbidity and distribution of childhood Diabetes mellitus. *Pediatrics* 1986; 25(4): 30-36 (In Bulgarian) [Цанева В, Дамянова М. Честота и разпространение на захарния диабет в детската възраст. *Педиатрия* 1986; 25(4): 30-36].
4. Savova R, Kalinov K, Chavrakova S, Koprivarova K, Popova G, Goranova S. Incidence of insulin-dependent diabetes mellitus among children from Western Bulgaria (1889-1994). *Endocrinologia* 1998; 2: 23-30 (In Bulgarian) [Савова Р, Калинов К, Чавръкова С, Коприварова К, Попова Г, Горанова С. Заболеваемост от инсулинозависим захарен диабет сред децата от западна България (1889-1994). *Ендокринология* 1998; 2: 23-30].
5. Borissova A -M, Shinkov A, Kovatcheva R, Vlahov J, Dakovska L, Todorov T. Clin Med Insights Endocrinol Diabetes 2015; 8: 41–45. *Published online doi:10.4137/CME*
6. Nathan DM, Bayless M, Cleary P, Genuth S, Gubitosi-Klug R, Lachin JM, et al. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study at 30 Years. *Advances and Contributions. Diabetologia* 2013; 62(12): 3976-3986.
7. Narayan KMV. Glycemic Control and Cardiovascular Disease in Patients With Type 1 Diabetes. *Clinical Diabetes* 2006; 24(2): 88-89. <https://doi.org/10.2337/diaclin.24.2.88>
8. UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–853.
9. Schoenaker D M, Dominique S., Chaturvedi N, Fuller JH, Soedamah-Muthu SS and the EURODIAB Prospective Complications Study Group. Glycemic Control and All-Cause Mortality Risk in Type 1 Diabetes Patients: The EURODIAB Prospective Complications Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 99(3): DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2013-2824>
10. Cefalu WT, Watson K. Intensive Glycemic Control and Cardiovascular Disease Observations From the ACCORD Study. Now What Can a Clinician Possibly Think? *Diabetes* 2008; 57(5): 1163-1165. <https://doi.org/10.2337/db08-0220>
11. Sandahl K, Nielsen LB, Svensson J, Johannesen J, Pociot F, Mortensen HB, et al. Increased mortality in a Danish cohort of young people with Type 1 diabetes mellitus followed for 24 years. *Diabet Med* 2016 Mar 30. doi: 10.1111/dme.13124. [Epub ahead of print]
12. Konstantino MI, Molyneaux L, Limacher-Gisler F, Al-Saeed A, Luo C, Wu T, et al. Long-term complications and mortality in young-onset diabetes. *Diabetes care* 2013; 36: 3863-3868.
13. Morgan E., Black CR, Abid N, Patterson CC. Mortality in type 1 diabetes diagnosed in childhood in Northern Ireland during 1989-2012: A population-based cohort study. *Pediatric Diabetes* May 2017. DOI: 10.1111/pedi.12539
14. O'Grady, M. J. Delaney J, Jones TW, Davis EA. Standardised mortality is increased three-fold in a population-based sample of children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatric diabetes* 2012 <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2012.00885.x>.
15. Törn C, Ingemansson S, Lindblad U, Gudbjörnsdóttir S on behalf of the DISS study group. Excess mortality in middle-aged men with diabetes aged 15–34 years at diagnosis. *Acta Diabetol* 2011; 48(3): 197–202.
16. Soedamah-Muthu SS, Soedamah-Muthu JH, Fuller HE, Mulnier VS, Raleigh RA, Lawrenson HM. All-cause mortality rates in patients with type 1 diabetes mellitus compared with a non-diabetic population from the UK general practice research database, 1992–1999. *Diabetologia* 2006; 49(4): 660–666.
17. Green A., Sortso C, Jensen PB, Emneus M. Incidence, morbidity, mortality, and prevalence of diabetes in Denmark, 2000–2011: results from the Diabetes Impact Study 2013. *Clin Epidemiol* 2015; 7: 421–430. doi: 10.2147/CLEP.S88577
18. Gagnum V, Stene LC, Sandvik L, Fagerland MW, Njølstad PR, Joner G, et al. All-cause mortality in a nationwide cohort of childhood-onset diabetes in Norway 1973-2013. *Diabetologia* 2015; 58(8): 1779-1786. doi: 10.1007/s00125-015-3623-7.
19. Ken Gu, Cowie CC, Harris MI. Mortality in Adults With and Without Diabetes in a National Cohort of the U.S. Population, 1971–1993. *Diabetes Care* 1998; 21(7): 1138-1145. <https://doi.org/10.2337/diacare.21.7.1138>.
20. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, Botha JL, Burden AC, Waugh NR, et al. The British Diabetic Association Cohort Study, I: all-cause mortality in patients with insulin-treated diabetes mellitus. *Diabet Med* 1999; 16 (6): 459–465
21. Harjutsalo V, Forsblom C, Per-Henrik Groop P-H. Time trends in mortality in patients with type 1 diabetes: nationwide population based cohort study. *BMJ* 2011; 343 doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.d5364>
22. Miller RG, Secrest AM, Sharma RK, Songer TJ, Orchard TJ. Improvements in the Life Expectancy of Type 1 Diabetes The Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study Cohort. *Diabetes* 2012; 61(11): 2987-2992
23. Nordwall M, Bojestig M, Arnqvist HJ, Ludvigsson J. Declining incidence of severe retinopathy and persisting decrease of nephropathy in an unselected population with type 1 diabetes—the Linköping Diabetes Complications Study. *Diabetologia* 2004; 14: 1266–1272.
24. Shona J. Livingstone. Estimated Life Expectancy in a Scottish Cohort With Type 1 Diabetes, 2008-2010. *JAMA, Jan. 6, 2015*, doi:10.1001/jama.2014.16425
25. Conway BN, Lopes-Virella MF, Blot WJ. Late adulthood mortality among African-American and white American people with Type 1 diabetes according to age at diabetes diagnosis. *Diabet Med* 2018 (35): 6: <https://doi.org/10.1111/dme.13617>
26. Yonas T, Berhan YT, Eliasson M, Möllsten A, Waernbaum I, Dahlquist G - on behalf of the Swedish Childhood Diabetes Study Group 2013. Impact of Parental Socioeconomic Status on Excess Mortality in a Population-Based Cohort of Subjects With Childhood-Onset Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38(5): 827-832. <https://doi.org/10.2337/dc14-1522>
27. Dahlquist G, Källén B. Mortality in Childhood-Onset Type 1 Diabetes. A population-based study. *Diabetes Care* 2005; 28(10): 2384-2387.
28. Sovik O, Thordarson H. Dead-in-bed syndrome in young diabetic patients. *Diabetes Care* 1999; 22 Suppl 2: B40-42.
29. Tanenberg RJ, Newton CA, Drake AJ. Confirmation of hypoglycemia in the „dead-in-bed“ syndrome, as captured by a retrospective continuous glucose monitoring system. *Endocr Pract* 2010; 16: 244-248.
30. Weston PJ, Gill GV. Is undetected autonomic dysfunction responsible for sudden death in Type 1 diabetes mellitus? The 'dead in bed, syndrome revisited. *Diabet Med* 1999; 16: 626-631.
31. Tu E, Twigg SM, Semsarian C. Sudden death in type 1 diabetes: the mystery of the 'dead in bed, syndrome. *Int J Cardiol* 2010; 138: 91-93.

## Влошено костно здраве и неговите предиктори при пациенти в дълготрайна ремисия на остра лимфобластна левкемия, лекувана в детството: резултати от един център в България

Белчева, Милена И.<sup>1</sup>, Попова, Ралица Д.<sup>2</sup>, Ушева, Наталия В.<sup>3</sup>, Бочева, Яна Д.<sup>4</sup>, Панчева, Ружа З.<sup>5</sup>, Балеv, Боян Д.<sup>2</sup>, Христовова, Христина Я.<sup>1</sup>, Калева, Валерия И.<sup>1</sup>, Йотова, Виолета М.<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Клиника по детска клинична хематология и онкология

<sup>2</sup> Катедра по образна диагностика и лъчетерапия

<sup>3</sup> Катедра социална медицина и организация на здравеопазването

<sup>4</sup> Катедра по обща медицина и клинична лаборатория

<sup>5</sup> Катедра по хигиена и епидемиология

<sup>6</sup> Първа детска клиника с ДООИЛ, Медицински Университет Варна

### Адрес за кореспонденция:

Д-р Милена Белчева,  
УМБАЛ „Св. Марина“,  
Клиника по детска хематология и онкология,  
бул. „Хр. Смирненски“1, Варна 9010, България  
e-mail: milenabeltcheva@yahoo.com

### Резюме

**Цел:** Оценка на костното здраве и факторите, повлияващи костната минерална плътност (Bone Mineral Density, BMD) при пациенти в дълготрайна ремисия на остра лимфобластна левкемия (ОЛЛ), лекувани в детска възраст.

**Пациенти и методи:** Проспективно са оценени 46 пациенти на възраст 9 до 32 год. (средно  $20,6 \pm 6,2$  год.) и 35 съответстващи по пол и възраст здрави контроли. Проведени са антропометрични, биохимични и хормонални изследвания. BMD, BMD Z-score, костното минерално съдържание (BMC), мастната маса (ММ) и мускулната маса на крайниците (АММ) са оценени чрез целотелесна Dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA). Информация за физическата активност (ФА) е получена чрез въпросници и интервю.

**Резултати:** Преживелите ОЛЛ, особено тези над 18 год., имат сигнификантно по-нисък BMD Z-score в сравнение с контролите (съответно  $-0,017 \pm 0,88$  срещу  $0,54 \pm 1,16$ ,  $p=0,016$  и  $-0,18 \pm 0,85$  срещу  $0,69 \pm 1,18$ ,  $p=0,003$ ). Преживелите под 18-год. възраст имат сходни показатели на BMD, BMD Z-score и BMC с връстниците си, но по-ниски нива на витамин D, калций и фосфор, както и намалена ФА. Сравнени с жените-контроли, лекуваните жени имат сигнификантно ниски BMD ( $p=0,02$ ), BMD Z-score ( $p=0,04$ ) и BMD T-score ( $p=0,03$ ). Няма участник с SDS BMD < -2. BMD Z-score < -1 е налице в 13% при преживелите и в 5,7% при контролите ( $p=0,26$ ) и е сигнификантно по-чест при жените. Пациентите с BMD Z-score < -1 имат значимо по-ниски телесна маса и BMI, ММ и АММ, както и понижена ФА. Те са лекувани с по-интензивна терапия. Кумулативна доза глюкокортикоиди, приложена при лечението, телесна маса и показатели на ФА към момента на оценката са независими предиктори на BMD при мултивариационен анализ.

**Заключение:** Пациентите в дълготрайна ремисия на лекувана в детството ОЛЛ имат по-ниска костна минерална плътност, включително съобразен с възрастта Z-score, около периода на постигане на индивидуалния максимум, в сравнение със здрави контроли. Жените, подложени на интензивно лечение имат по-висок риск, потенциран от намалена ФА. ФА е ефективен и безопасен инструмент за профилактика и отсрочване на късната морбидност.

**Ключови думи:** костна минерална плътност, остра лимфобластна левкемия, дълготрайна ремисия

## Въведение

Множество фактори влияят върху костното здраве на индивидите с успешно лечение за остра лимфобластна левкемия (ОЛЛ) в детството. Заболяването, проявяващо се в ранна възраст, чрез директна левкемична инфилтрация или чрез опосредствани ефекти променя развитието и минерализацията на скелета. Терапията (високи кумулативни дози глюкокортикоиди и цитостатици) има доказан ефект върху остеобластната активност и пролиферация. Трайни хормонални (растежен хормон, гонадотропини, полови стероиди) дефицити, индуцирани и от краниалната лъчетерапия (КЛ), потискат костното моделиране и репаративните процеси в критичния за костното здраве период на пубертета и през целия следващ живот. От друга страна, продължителното обездвижване по време на терапията и фиксиране на нездравословни поведенически стереотипи след завършване на иначе успешното лечение могат да потенцират нарушенията в костния метаболизъм (1-5). Всички тези процеси предпоставят нисък индивидуален пик на костната маса и риск за рано настъпващи остеопения/остеопороза при преживелите, а следователно последващи болестност и инвалидизация.

Въпреки многобройните изследвания, данните за последици върху костното здраве на лекувана в детството малигнена хемопатия (МХ) остават противоречиви. Някои автори установяват почти пълно възстановяване или липса на съществена абнормност в костната минерална плътност (КМП) след терапията (6,7). Други докладват персистираща и сигнификантно понижена КМП (8,9). При съвременната ефикасна терапия групата на преживелите ОЛЛ е най-многобройната и бързо увеличаваща се популация сред успешно лекуваните за неоплазма в детството, включително и в нашата страна, което изправя медицинските специалисти пред необходимост от навременно установяване и адекватно повлияване на нарушенията в костното здраве на тези индивиди, навлизащи в ранната си зрялост.

Цел на настоящето изследване е оценка на костното здраве и факторите, повлияващи КМП при пациенти в дълготрайна ремисия на ОЛЛ, лекувани в детска възраст и проследявани в един център.

## Пациенти и методи

Проспективно са оценени 46 пациенти на възраст 9 до 32 год. (средно  $20,6 \pm 6,2$  год.) и в ремисия над 5 год. след края на терапия за ОЛЛ. Всички те са диагностицирани и лекувани преди 18-год. възраст в клиниката по Детска хематология и онкология между 1988 и 2012 год. (25-годишен период) съобразно актуалните към момента терапевтични протоколи (Dana Farber Cancer Institute (DFCI), BFM1998, ALL IC-BFM 2002, BFM 2002). Данни за инициалната характеристика на заболяването и информация за проведеното лечение са извлечени от медицинските досиета на участниците. Средната възраст при диагнозата е  $83,6 \pm 55,0$  месеца; 32,6% от болните са стратифицирани в група на висок риск. Дванадесет (26,1%) от пациентите (9 под 18-год. и 3<sup>ма</sup> над 18<sup>год.</sup> възраст) са лекувани само с химиотерапия (ХТ), 34 (73,9%) – с ХТ и КЛ. Петима (10,9%) са подложени на конвенционална противорецидивна ХТ, при един от тях лечението е завършено с трансплантационен режим. Честотата и общата доза на КЛ, както и кумулативната доза на глюкокортикоиди (ГК) са сигнификантно по-високи при преживелите, достигнали пълнолетие, в сравнение с тези под 18<sup>год.</sup> възраст във връзка с по-ранния период в който е проведено лечението и препоръките на актуалния към тогавашния момент протокол – съответно 88,9% и 52,6%, ( $p=0,007$ ),  $17,6 \pm 7,9$  Gy срещу  $7,3 \pm 7,6$  Gy, ( $p=0,04$ ) и  $6,6 \pm 2,8$  g/m<sup>2</sup> срещу  $4,7 \pm 2,3$  g/m<sup>2</sup> ( $p=0,01$ ). Общата доза лъчетерапия върху ЦНС е 24 Gy в 14/46 (30,4%), 18 Gy в 3/46 (6,5%), 12 Gy в 12/46 (26,1%) и 14 Gy в 5/46 (10,8%). Няма значима разлика между двата пола в честотата на проведената КЛ при всички участници, както и във възрастовите групи под и над 18 години ( $p=0,54$ ). Към момента на изследването средната възраст на лекуваните с КЛ в доза 24 Gy е по-голяма ( $p=0,001$ ) в сравнение с подложените на по-малка доза или лекувани без лъчетерапия.

С доза 24 Gy са облъчени 64,3% от жените и само 30,8% от мъжете ( $p=0,04$ ) от анализиранията група. Средният период на проследяване след лечение е 13,2 год. (5 - 25 год.) и не се различава за преживяелите под и над 18-год. възраст.

Контролната група се състои от братя/сестри на участниците, деца и познати на медицинския персонал, студенти по медицина и лекари, и включва 35 здрави индивиди, съответстващи по възраст и пол, като 10 от тях са до 18 години, а 25 – над 18 години. Обща характеристика и антропометрични показатели на участниците са представени на Таблица 1.

В рамките на едногодневно посещение в клиниката са измерени антропометрични показатели – ръст (P), с точност до 0,5 cm на стенен ръстomer, без обувки и тегло (T), с точност до 100 g, на електронна теглилка, с леко долно облекло. Използвана е усреднената стойност от три последователни измервания. BMI е изчислен и представен по стандартния начин ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ).

След 12-ч. нощно гладуване са взети кръвни проби за биохимични и хормонални изследвания (Ca, P, Mg, витамин D, PTH, TSH, FT<sub>4</sub>, LH, FSH, IGF-1). На основата на референтните стойности и медианата за възраст и пол при всеки от участниците е изчислен стандартизиран IGF-1 Z-score. Хипогонадизъм при мъжете е дефиниран при серумни нива на тестостерон  $<8 \text{ pmol}/\text{l}$  и повишени или понижени нива на FSH и LH, съответно над 10 mIU/ml и под референтната граница (10). При участниците от женски пол, гонадната функция е оценена на базата на менархе, регулярност на менструалния цикъл и провеждана заместителна хормонална терапия. Като маркер за бъбречна функция е изследвано съотношение албумин/креатинин в сутрешна урина; не е установена абнормност.

Информация за актуалното здравословно състояние, предходни фрактури и текущ прием на медикаменти е събрана чрез въпросник и интервю. Нито един от изследваните не е лекуван с РХ, нито приема добавки, съдържащи калций/витамин D. Пациентката, лекувана с трансплантационен режим, получава заместителна терапия поради овариална недостатъчност, а една от участниците-контроли приема орални контрацептиви. Друг пациент е на терапия с антиконвулсанти.

Информация за двигателната активност, свързана с ежедневните дейности и в свободното време (вид, продължителност, честота, интензитет) и екранно време, е получена на базата на въпросници и структурирано интервю с всеки от участниците. Изчислени са Godin leisure-time activity score (GLAs) (11) и времето, прекарано

в интензивна и умерена физическа активност (ФА), спорт и активно придвижване (мин./седмично), обозначено за по-кратко като „активно време/седмично“. ФА е преценена като адекватна на препоръките при интензивна/умерена активност в продължение на 60 мин./дн. за участниците под 18 год. и 150/мин/седмично за навършилите пълнолетие (12).

Чрез цялостелна Dual-energy X-ray Absorptiometry (DEXA, Lunar Prodigy) са измерени костното минерално съдържание (Bone Mineral Content, BMC) и костната минерална плътност (Bone Mineral Density, BMD) за цяло тяло на всички участници, включително и за тези под 20-год. възраст (средна възраст 14,9 год., медиана 15,4 год.). За анализа са използвани BMC, BMD и BMD Z-score, отчетени от апарата на базата на референтни и стандартизирани по възраст и пол стойности (USA (Combined NHANES/Lunar) Total Body Reference Population (v112), без допълнително съотнасяне към ръста. Нормален Z-score (костно здраве) е дефиниран при стойности  $\geq -1$ . Поради младата възраст на участниците, малкия им брой и липсата на индивиди с ниска за възрастта костна маса (SDS BMD  $\leq -2$ ), при анализа е използвана категорията „умерен дефицит на КМП“, дефиниран като стойности на BMD Z-score  $< -1$  и  $\geq -2$ . За 24 преживели и 25 контроли, навършили 20 год. е анализиран и T-score, без да бъде интерпретиран като „остеопения“/„остеопороза“ (препоръки на International Society for Clinical Densitometry, ISCD и на Българското Дружество по Ендокринология, БДЕ) (13,14). Анализирани са и отчетените от апарата цялостелна мастна маса (Fat Mass, FM), мускулна маса (Lean Mass, LM) и мускулна маса на крайниците (Appendicular Muscle Mass, AMM) като индикатор за скелетната мускулатура.

Статистическата обработка е извършена с помощта на статистически пакет SPSS for Windows, ver. 20.0. Приложени са: дескриптивен анализ за представяне на данните; t-критерийна Стюдънт и дисперсионен анализ (ANOVA) за сравняване на средни стойности и относителни дялове при нормално разпределение на извадките и непараметричният критерий U-критерий на Mann-Whitney при различно от нормалното разпределение на количествените данни; корелационен анализ (r-коефициент на Пийърсън, Кендал  $\tau$ -b коефициент), както и линеарен регресионен анализ. За статистически достоверни са приемани разлики, при които  $p \leq 0,05$ .

Съпоставяне на КМП между пациентите без и с КЛ не е проведено поради относително голям дял участници, подложени на лъчетерапия в групата на навършилите 18 год. и значителен брой деца с незавършено пубертетно развитие в

**Таблица 1.**

Обща характеристика и антропометрични показатели на участниците

Показател	Преживели ОЛЛ (n=46)	Контроли (n=35)
Възраст при изследване год.	20,6 (6,2) (9 – 32 г)	22,0 (6,3) (9 – 32 г)
< 18 г	19 (41,3%)	10 (28,6%)
> 18 г	27 (58,7%)	25 (71,4%)
М:Ж	52,5:47,8	54,3:45,7
Антропометрични показатели		
Ръст cm	164,8 (10,5)	169,2 (12,0)
Ръст Z-score	-0,1 (0,97) *	0,38 (0,92)
Тегло kg	67,4 (18,8)	62,5 (16,4)
BMI kg/m <sup>2</sup>	24,5 (5,2) **	21,4 (3,8)
BMI Z-score	0,58 (1,0) ***	-0,31 (0,75)

\* – сигнификантна разлика с контролната група (\* p<0,05; \*\* p<0,005; \*\*\* p<0,0001)

Показателите са отразени като средна стойност, (стандартно отклонение)

Показател	Преживели ОЛЛ (n=46)	Контроли (n=35)
Ca mmol/l	2,41 (0,1)*	2,47 (0,11)
P mmol/l	1,16 (0,3)*	1,27 (0,3)
Vit D ng/ml	19,79 (10,0)**	28,9 (12,1)
PTH pg/ml	38,92 (18,2)	35,3 (19,6)
IGF-1 SDS	2,41 (2,2)	1,74 (1,9)
TSH mIU/l	2,32 (0,8)	2,11 (1,1)
FT <sub>4</sub> pmol/l	13,73 (1,6)	13,8 (1,5)
LH mIU/ml	5,6 (7,8)	4,96 (2,5)
FSH mIU/ml	5,3 (5,1)	4,87 (1,9)
Testosteron nmol/l	9,40 (9,9)	10,48 (10,5)

**Таблица 2.**

Биохимични и хормонални параметри

\* – сигнификантна разлика с контролната група (\* p<0,05; \*\* p<0,001)

групата на нелекуваните с лъчетерапия. Сравнение на показателите за костно здраве според използвания лечебен протокол не е уместно, тъй като само трима пациенти, лекувани по Протокол DFCI не са подложени на КЛ срещу 12 от лекуваните по Протоколи VFM и високия процент на участници под 18 год. сред лекуваните по Протоколи VFM.

### Резултати

Нито един от преживелите не показва дефицит на растежен хормон (SDS IGF-1 2,41±2,2). Нивата на PTH, хормоните на щитовидната жлеза и LH, FSH, тестостерон и естрадиол при пациентите и контролите са сходни. При един от мъжете, лекувани за ОЛЛ се установява хипогонадотропен хипогонадизъм. Серумните нива на калций и фосфор са сигнификантно по-ниски при

преживелите, но остават в референтни стойности. Серумните нива на витамин D са силно понижени в сравнение с контролите, като различията са най-подчертани при децата. Разликата остава сигнификантна и след отчитане на сезона, в който е проведено изследването (15,97±6,55 ng/ml срещу 37,3±12,3 ng/ml, p<0,0001). (Табл. 2.)

В сравнение с контролната група, преживелите ОЛЛ имат намалена двигателна активност и по-продължително екранно време. Едва 44% от тях покриват препоръките за здравословна ФА, срещу 69% от здравите им връстници (p=0,03). В ежедневието си те имат близо 40% по-малко активно време/седмично (p=0,04), а екранното време, надвишава с 30% това на контролите (p=0,01).

Параметрите на ВМС и ВМД на участниците са представени на Таблица 3. Пациентите в дълготрайна ремисия на ОЛЛ имат по-ниски

абсолютни стойности на цялостната BMD и BMC и сигнификантно по-нисък BMD Z-score в сравнение с контролите (-0,017±0,88 срещу 0,54±1,16, p=0,016). Преживелите под 18-годишен възраст не показват значима разлика в BMD (1,07±0,10 срещу 1,07±0,18 g/cm<sup>2</sup>, p=0,94), SDS BMD (0,22±0,89 срещу 0,16±1,07, p=0,87) и BMC (2315,62±556,72 g срещу 2144,3±896,89 g, p=0,59) по отношение на контролната група в същия възрастов интервал. Навършилите пълнолетие се представят със сигнификантно по-нисък BMD Z-score (-0,18±0,85 срещу 0,69±1,18, p=0,003) и при тях, в сравнение с контролите на същата възраст, отклоненията в стойностите на BMD (1,15±0,13 срещу 1,21±0,11, p=0,08) и BMC (2649,28±660,73 срещу 2860,96±551,89 g, p=0,22) са по-изразени. Наблюдава се тенденция към по-нисък BMD T-score при 24-мата пациенти над 20-годишен възраст в сравнение с 25 контроли от същата възрастова група (-0,18±1,3 срещу 0,48±1,27, p=0,07).

При анализ в зависимост от пола, преживелите момчета/мъже, както и момичета/жени имат по-ниски стойности на BMD, SDS BMD и BMC в сравнение със съответните контроли, като измененията са по-подчертани при женския пол, но не достигат статистическа значимост. Най-абнормни са показателите на костното здраве при жените, лекувани за ОЛЛ. В сравнение с контролите-жени BMD (p=0,02), BMD Z-score (p=0,04) и BMD T-score (p=0,03) са сигнификантно по-ниски, а BMC е значително понижено (p=0,07). Не се установява разлика в характеристиките на костта при мъжете с ОЛЛ в сравнение с мъжете-контроли.

Няма участник с по-ниска от очакваната за възрастта КМП. Умерен дефицит (BMD Z-score<-1) се установява при 6/46 (13,04%) от преживелите и при 2/35 (5,71%) от контролите (p=0,26). С SDS BMD<-1 се представят 5/22 (22,72%) от преживелите момчета/жени и само 1/24 (4,16%) от преживелите момчета/мъже (p=0,07). Умерен дефицит на КМП е сигнификантно по-чест при жените, лекувани за ОЛЛ в сравнение с жените-контроли (28,57% срещу 0%, p=0,04).

Сред участниците, навършили 20 год., 6/24 (25%) от преживелите и 2/25 (8%) от контролите имат BMD T-score между -1 и -2,5 (p=0,12). С T-score <-1 се представят 4/12 (33,33%) преживели жени и 2/12 (16,66%) преживели мъже (p=0,37). Разликата в честотата на индивидите с T-score <-1 при жените (33,33%) в сравнение с жените контроли (16,66%) не е сигнификантна (p=0,36), но средната стойност на показателя при тях е значително по-ниска (p=0,04). Една пациентка (29 год.) има BMD Z-score -1,8 и T-score -2,5. Друга (22 год.) се представя със BMD Z-score -1,4,

T-score -2,2 и данни за траматична фрактура след края на лечението.

Независимите фактори, които в комбинация най-значимо описват промените в BMD (R<sup>2</sup>=79%) при мултивариационен анализ са: **кумулятивна доза ГК** (β=-0,204, t=-2,871, p=0,006), **Телесна маса** (β=0,812, t=11,384, p<0,0001) и **Godin Leisure-time Activity score** (β=0,233, t=3,276, p=0,002).

В сравнение с преживелите с нормална КМП, тези с умерен дефицит (83,3% от които жени) имат различна антропометрична характеристика и телесна композиция. (Табл. 4.) Половината са с ниско Т и ВМІ, а абсолютните стойности на мастна маса, мускулна маса и апендикулярна мускулна маса са значимо по-ниски. Хормоналният статус и биологичните маркери на калциево-фосфорната обмяна между двете групи не показват различия. Обратно, неблагоприятни поведенически модели (намалена ФА и тютюнопушене) са по-чести при преживелите с дефицит. Те имат по-малко активно време/седмично и по-нисък процент от тях покриват препоръките за здравословна ФА (33% срещу 46%), като разликата не достига сигнификантност, вероятно поради малкия брой случаи.

Преживелите без и с дефицит на костна плътност са различават съществено по тежестта на понесените терапевтични въздействия. Възрастта при диагнозата и инициалната рискова група на болестта са еднакви, но 2/3 от пациентите с дефицит са лекувани в по-ранен период и с интензивна терапия. Средната доза КЛ при тях е по-висока (21,6±5,4 Gy срещу 16,9±6,1 Gy, p=0,03), като доза от 24 Gy е приложена при 80% от облъчените индивиди с дефицит и само при 34% от останалите преживели, лекувани с лъчетерапия (p=0,03).

### Обсъждане

Настоящото изследване е първо по рода си у нас и установява влошени характеристики на костното здраве средно 13 години след края на терапията за ОЛЛ в детска възраст, особено при индивидите, достигнали пълнолетие, и при жени. Въпреки по-високата честота на остеопения/остеопороза при жени в общата популация, голяма част от изследванията, фокусирани върху преживелите МХ в детството докладват ниски показатели на КМП при мъжкия пол (15-18). Сигнификантно абнормните параметри на КМП при жените, лекувани за ОЛЛ в нашата серия и преобладаването на женския пол сред индивидите с умерен дефицит на КМП в отличие от публикуваните данни могат да бъдат обяснени с понесените терапевтични въздействия. Висок процент от преживелите, навършили 18 год.,

Показател	Преживели ОЛЛ	Контроли
<b>Всички участници</b>	<b>n=46</b>	<b>n=35</b>
BMC g	2511,5(635,5)	2656,2 (732,0)
BMD g/cm <sup>2</sup>	1,12 (0,1)	1,17 (0,2)
BMD Z-score	-0,017 (0,9)*	0,54 (1,2)
BMD T-score#	-0,18 (1,3)	0,48 (1,3)
Масна маса kg	<b>22,99 (9,9)***</b>	14,72 (9,31)
Мускулна маса kg	41,52 (12,1)	45,39 (12,9)
АММ kg	19,52 (6,4)	21,02 (6,8)
<b>Мъже</b>	<b>n=13</b>	<b>n=13</b>
BMC g	3154,33 (459,5)	3176,46 (395,4)
BMD g/cm <sup>2</sup>	1,25 (0,1)	1,26 (0,9)
BMD Z-score	0,14 (0,8)	0,63 (1,2)
BMD T-score#	0,36 (1,2)	0,5 (1,2)
<b>Жени</b>	<b>n=14</b>	<b>n=12</b>
BMC g	2180,31 (431,61)	2519,17 (498,92)
BMD g/cm <sup>2</sup>	1,06 (0,1)*	1,16 (0,1)
BMD Z-score	-0,48 (0,8)**	0,76 (1,2)
BMD T-score#	-0,72 (1,2)*	0,47 (1,4)

**Таблица 3.**

Показатели на телесна композиция и костна плътност

АММ – Апендикуларна Мускулна Маса

# – за участници над 20-годишен възраст: преживели ОЛЛ мъже n=12; преживели ОЛЛ жени n=12; контроли мъже n=13; контроли жени n=12

\* – сигнификантна разлика с контролната група (\* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,0001)

предимно от женски пол, са лекувани в ранен период, с високи кумулативни дози ГК и при разширени индикации и висока препоръчителна доза на КЛ. По-голяма част от облъчените с 24 Gy пациенти са момичета. Една от най-големите системно проследявани кохорти с конвенционално лечение за ОЛЛ (St. Jude Lifetime Cohort Study, SJLIFE; n= 845) докладва сходни резултати, като единствено КЛ в доза  $\geq 24$  Gy корелира сигнификантно с SDS BMD  $\leq -1$  (OR 2,05), при това жените показват повишена ранимост спрямо високата радиотерапевтична доза (19). Малкият брой участници и случайната диспропорция между пациентите от двата пола, лекувани в по-ранния времеви период в нашата група не ни позволява категорично заключение в подкрепа на това наблюдение, въпреки едностранните резултати.

Характеристиката на преживелите жени с умерен дефицит на КМП в изследваната серия припокрива някои от рисковите фактори за остеопороза при менопаузални жени в общата популация – ниска телесна и мускулна маса, намалена двигателна активност, тютюнопушене. Теглото има благоприятен ефект върху КМП,

установен както при здрави юноши, така и при възрастни (20,21). Той се обяснява с директния биомеханичен ефект върху скелета, както и с известен протективен ефект на мастната тъкан чрез метаболизиране на андрогените в естроген. Ниски Т и ВМІ корелират с абнормна КМП и в други изследвания, касаещи лекувани за ОЛЛ индивиди (22-24). Физическата активност има доказан остеогенен ефект (25,26), опосредстван от мускулатурата. Съществува подчертана корелацията между мускулната маса и КМП, обективизирана както в млада, така и в напреднала възраст (27). Мускулната маса и най-вече мускулната сила на крайниците, е сигнификантно и силно асоциирана с КМП при 493 индивиди в дълготрайна ремисия на ОЛЛ от кохортата на SJLIFE, очертавайки потенциалната роля на интервенции, насочени към укрепване на мускулатурата за подобряване на костното здраве (28). В този смисъл значително намалените мускулна маса (LM и особено АММ) и ФА на жените с дефицит в сравнение с останалите преживели, както и с контролната група, са рискови фактори за последващо загълбочаване на наличните още в

Показател	Преживели с BMD SDS $\geq$ -1 n=40	Преживели с BMD SDS <-1 n=6
Ръст cm	16,06 (10,9)	163,4 (8,2)
Тегло kg	69,61 (18,5)*	52,66 (14,5)
BMI kg/m <sup>2</sup>	25,26 (5,0)**	19,44 (3,2)
BMI Z-score	0,76 (0,9)**	-0,67 (0,4)
Мастна маса kg	23,96 (10,1)**	16,51 (4,51)
Мускулна маса kg	42,77 (11,9)	33,18 (10,3)
АММ kg	20,24 (6,4)*	14,72 (4,9)
ВМС g	2590,7 (627)*	1983,2 (419)
BMD g/cm <sup>2</sup>	1,14 (0,1)**	1,0 (0,1)
BMD Z-score	0,19 (0,7)***	-1,42 (0,3)
BMD T-score	0,16 (1,1)**	-1,9 (0,6)
Индивиди с ФА, съответстваща на препоръките %	46	33
Активно време/седмично (мин/седм)	271 (244)	230 (255)
GLAs	25,03 (20,8)	25,0 (21,4)
Екранно време (мин/дн)	206 (105)	126 (66)
Тютюнопушене %	33	50

Таблица 4.

Антропометрични показатели, телесна композиция и физическа активност при преживели ОЛЛ с и без дефицит на костна маса

GLAs – Godin leisure-time activity score

\* – сигнификантна разлика с контролната група (\* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,0001)

ранната им зрялост абнормности в показателите на костното здраве. Следва да се отчита и перспективата за ранно отпадане на защитната роля на естроген в контекста на потенциална, индуцирана от терапията овариална недостатъчност в по-късния им живот. Съвременните терапевтични протоколи са тясно обвързани с инициалния риск на болестта, което вероятно ще промени тежестта и спектъра на късните ефекти. Все пак, високият брой оздравели, лекувани до началото на милениума и разширените индикации на костно-мозъчната трансплантация при МХ в последните години обособяват специфична група на преживели в млада възраст с влошено костно здраве. Сред тях жените, подложени на интензивно лечение се представят с по-висок риск, потенциран от намалена сгъвателна активност.

Честотата на индивидите с умерен дефицит на КМП в настоящата серия (13%) е относително по-ниска в сравнение с публикуваните данни, а ниска КМП, дефинирана според критериите на ISCD не се установява при нито един от изследваните. В по-голяма група с приблизително същия интензитет на лечение и дози на КЛ, оценена на

средно 30 год. възраст при 2 пъти по-голям период след края на лечението, честотата на индивиди с дефицит на КМП е 24% (в 36% при мъже и 16% при жени) (16). Следва да се вземе под внимание, че преживелите в нашата серия са сравнително млади. Възраст над 30 години при оценка на костното здраве увеличава два пъти релативния риск за намалена КМП в сравнение с по-ранна възраст при изследването. В датска кохорта от 346 преживели (средна възраст 24,5 г; период на проследяване 16,7 г), честотата на умерен дефицит на цялостелесната КМП след ОЛЛ (n=166) е 40%, а на тежък – 10% (23). В серия от 89 пациенти с ОЛЛ и НХЛ оценени на приблизително същата възраст и в същия срок след края на терапията Venmiloud et al. установяват честота на умерен дефицит от 49% и тежък – в около 10%, но близо 20% от участниците са лекувани с трансплантация (10). Повечето от тези проучвания оценяват предимно регионални показатели на КМП. Изследваната от нас цялостелесна КМП отразява основно състоянието на кортикалните кости. Трабекуларните кости (лумбални прешлени, феморална шийка) имат по-

интензивен метаболизъм и са по-податливи на неблагоприятно терапевтично въздействие (29). Промените в тях настъпват по-рано и са по-тежки в сравнение с тези в кортикалната кост (15,16). Целотелесното изследване не позволява оценяването на КМП като волуметричен показател, чрез което се компенсират недостатъците на двуизмерния модел и се неутрализира ефекта от големината на изследваната кост. В този смисъл са и препоръките за изследване не само на целотелесната КМП, но и на КМП на лумбални прешлени като по-информативна в сравнение с останалите области, особено при деца и млади възрастни, каквато методика при нас не е прилагана.

Изследването ни не установява разлика в КМП при индивидите под 18-годишен възраст в сравнение с връстниците им средно 13 години след края на лечението. Възможно е това да е вследствие „наваксване“ в развитието на скелета след прекарването заболяване, още повече че 12/19 (63,2%) от тях са диагностицирани преди 5<sup>-та</sup> си година, а останалите 7 (36,8%) са на възраст под 10 години при завършване на терапията. Доколкото интензивното натрупване на костна маса настъпва през пубертета, при голяма част от нашите пациенти болестта и лечението ѝ не интерферират с този критичен за развитието на скелета период. Лекуваните за ОЛЛ деца обаче се представят (на възраст средно 15 години) със значително по-ниски нива на витамин D, калций, фосфор и двигателна активност. Само 5% от тях имат съответна на препоръчителната ФА, а GLAs и активното седмично време възлизат съответно на 40% и 60% от тези при децата-контроли. При това, 13 (68,4%) са на възраст до 16 години и 8 (42%) още не са завършили пубертетното си развитие.

Предвид доказаната роля на ФА за костната минерализация в детско-юношеската възраст и значението ѝ на независим предиктор на КМП в нашето изследване, въпреки липсата на значими абнормности в костните параметри при лекуваните за ОЛЛ деца, тяхната значително по-ниска двигателна активност съчетана с намалени серумни нива на витамин D и нарушения в калциево-фосфорната обмяна ги поставят в риск от субоптимален индивидуален пик в минерализацията на скелета и последваща ранна морбидност.

Възприетите в хода на терапията стереотипи на обездвижване показват изразена устойчивост и преодоляването им след края на лечението е трудно. Под 50% от преживелите в дълготрайна ремисия след неоплазма в детството имат ФА, адекватна на препоръчителната (30). Физическа активност, включена рано след завършване или дори още в хода на терапията подобрява в

по-голяма степен и по-ефективно КМП и натрупването на костна маса, отколкото възприетата в по-късни срокове или възраст (24). Затова времето за промяна на стереотипите е от критично значение. Обучение и мотивация на пациентите и семействата им за здравословни поведенчески модели, въвеждане на програми за физически упражнения, целящи увеличаване и укрепване на мускулната маса, хранителен режим с достатъчен прием на калций и витамин D, както и суплементация при необходимост, са с най-голям потенциал за подобряване на костното здраве при лекуваните за ОЛЛ в детството. Дълготрайният ефект на интервенционалните програми все още не е категорично доказан, но може да бъде оптимизиран чрез ранно начало и достатъчна продължителност на въздействието (31).

Малкият брой участници е несъмнен недостатък на настоящото изследване. По тази причина изводите могат да се разглеждат като първоначални, а самото изследване – като пилотно. Разширен анализ, включващ лекуваните за ОЛЛ от трите национални центрове би позволил по-категорични заключения и би очертал с по-голяма прецизност проблемите на костното здраве при тази специфична таргетна група.

## Заключение

При изследване на пациенти в дълготрайна ремисия на лекувана в детството ОЛЛ ние установяваме по-ниска КМП, включително съобразен с възрастта Z-score, около периода на постигане на индивидуалния максимум, в сравнение със здрави контроли. Въпреки че част от болните са претърпели по-интензивна терапия, преживелите нямат тежка увреда. Налице е обаче риск за костното им здраве, който се очаква да нараства с възрастта. Влиянието на ФА е недвусмислено. Тя е ефективен и безопасен инструмент за профилактика и отсрочване на късната морбидност, като при това не изисква голям материален ресурс. Насочено и риск-адаптирано проследяване на КМП при пациентите с терапия за ОЛЛ в детството е съществен компонент в дългосрочната комплексна грижа.

# Impaired Bone Health and its Predictors in Long-Term Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Results from a Single Center in Bulgaria

Belcheva, Milena I.<sup>1</sup>, Popova, Ralitsa D.<sup>2</sup>, Usheva, Natalya V.<sup>3</sup>, Bocheva, Yana D.<sup>4</sup>, Pancheva, Ruzha Z.<sup>5</sup>, Balev, Boyan D.<sup>2</sup>, Hristozova, Hristina Y.<sup>1</sup>, Kaleva, Valeriya I.<sup>1</sup>, Iotova, Violeta M.<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Clinic of Pediatric Clinical Hematology and Oncology,

<sup>2</sup> Department of Imaging and Radiotherapy

<sup>3</sup> Department of Social Medicine and Health Care Organization

<sup>4</sup> Department of General Medicine and Clinical Laboratory

<sup>5</sup> Department of Hygiene and Epidemiology

<sup>6</sup> First Pediatric Clinic with DOIL, Varna Medical University,

## Address for correspondence:

Milena Belcheva, MD

UMHAT „St Marina“, Clinic of Pediatric Hematology and Oncology

<sup>1</sup> „Hr. Smirnenki“ Blvd, Varna 9010, Bulgaria

e-mail: milenabeltcheva@yahoo.com

## Abstract

**Aim:** The aim of this study is to evaluate the bone health and to determine the factors affecting bone mineral density (BMD) in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL).

**Methods:** We compared 46 long-term survivors, aged 9-32 years (mean age 20,6±6,2 y), to 35 age- and sex-matched controls and assessed anthropometric features and biochemical and hormonal parameters. BMD, BMD Z-score, bone mineral content (BMC), fat mass (FM), lean mass (LM) and appendicular muscle mass (AMM) were measured by whole body Dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA). Participants' physical activity (PA) was assessed by questionnaires and interview.

**Results:** Compared to controls, ALL survivors and especially those older than 18y had significantly lower BMD Z-scores (-0,017±0,88 vs 0,54±1,16, p=0,016 and -0,18±0,85 vs 0,69±1,18, p=0,003, respectively). Survivors younger than 18 y had BMD, BMD Z-score and BMC similar to those of their healthy peers, but lower serum levels of vitamin D, calcium and phosphorus, as well as reduced PA. Female survivors had significantly lower BMD (p=0,02), BMD Z-score (p=0,04) and BMD T-score (p=0,03) compared to female controls. No participants had SDS BMD lower than -2. The frequency rate of BMD Z-score below -1 was 13% among survivors and 5,7% among controls (p=0,26) and such S-scores were significantly more frequent among female survivors. ALL patients with BMD Z-score below -1 had lower weight and BMI, FM and AMM, and experienced reduced PA. They were treated with more intensive therapy. Multivariate analysis indicates that cumulative glucocorticoid dose, weight and PA parameters are all independent predictors of low BMD in survivors.

**Conclusion:** Long-term childhood ALL survivors have lower BMD and BMD Z-scores at an age close to their individual bone mass peak compared to controls. Females treated with intensive therapy are at a higher risk of low BMD and this risk is increased by their low PA. Increasing PA is a safe and effective means to preventing and delaying the late morbidity.

**Key words:** bone mineral density, acute lymphoblastic leukemia, long-term survivors

## Introduction

Multiple factors affect bone health in individuals following successful treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL). The disease, which occurs at an early age, interferes with skeletal growth and mineralization either through direct leukemic infiltration or indirectly. Treatment factors such as high cumulative doses of glucocorticoids (GC) and chemotherapeutic agents have been shown to affect osteoblastic activity and proliferation. Cranial radiotherapy (CR) induces permanent hormonal deficits (related to growth hormone, gonadotropins, and sex steroids) that suppress bone mineralization during puberty – a period critical for bone development – and bone repair throughout later life. Moreover, the prolonged immobilization during therapy and the adoption of unhealthy behaviors after the completion of an otherwise successful treatment can further increase disturbances in bone metabolism (1-5). All of these processes presuppose a low individual bone mass peak and a risk of early osteopenia/osteoporosis, as well as subsequent morbidity and disability.

Although studies on the subject abound, the long-term effects on the bone health of survivors of childhood ALL remain controversial. Some studies have reported an almost complete recovery or a lack of significant bone mineral density (BMD) deficits after therapy (6,7), while others describe persistent and significant BMD decline (8,9). With modern effective therapy, ALL survivors form the largest and most rapidly growing population among childhood cancer survivors. Medical professionals thus need to timely identify and adequately manage the bone health problems in these individuals, as they enter their early adulthood.

**The objective** of this study is to evaluate the bone health of long-term childhood ALL survivors treated and followed-up at a single tertiary center and to determine the factors affecting their BMD.

## Patients and methods

We evaluated 46 patients aged 9 to 32 years (mean age  $20,6 \pm 6,2$  years) who were in remission for  $\geq 5$  years following the completion of treatment. They had all been diagnosed and treated before 18 years of age in the period between 1988 and 2012 (a 25-year period) at the Clinic of Paediatric Hematology and Oncology in accordance with current therapeutic ALL protocols (Dana Farber Cancer Institute (DFCI) Consortium protocol 87-01, BFM 1998, ALL IC-BFM 2002, BFM 2002). Data concerning initial disease characteristics and treatment were extracted from patients' medical records. Mean age at diagnosis was  $83,6 \pm 55,0$  months; 32,6% of all patients were stratified in a high-risk group.

Twelve (26,1%) patients (9 <18 and 3 >18 years at study evaluation) were only treated with chemotherapy (CT), 34 (73,9%) – with both CT and CR. Five (10,9%) had subsequent conventional CT for relapse, and only one of them was treated with myeloablative CT followed by hemopoietic stem cell transplantation. The frequency and total dose of CR and the cumulative dose of GC were significantly higher in survivors aged >18 than in survivors under 18 because treatment took place over an earlier period and according to the recommendations of the current DFCI protocol, 88,9% and 52,6%, ( $p=0,007$ ),  $17,6 \pm 7,9$  Gy and  $7,3 \pm 7,6$  Gy, ( $p=0,04$ ), and  $6,6 \pm 2,8$  g/m<sup>2</sup> and  $4,7 \pm 2,3$  g/m<sup>2</sup> ( $p=0,01$ ), respectively. The total dose of CR was 24 Gy in 14/46 (30,4%), 18 Gy in 3/46 (6,5%), 12 Gy in 12/46 (26,1%), and 14 Gy in 5/46 patients (10,8%). Equal proportions of patients within the male and female groups were treated with CR ( $p = 0,54$ ), both in the whole sample and in the groups below and above 18 years of age. At the time of the evaluation, the mean age of the patients who received 24 Gy was higher ( $p=0,001$ ) than that of those treated with a lower dose or without CR. Sixty-four percent of females and 30,8% of males ( $p=0,04$ ) were irradiated with 24 Gy. The mean follow-up period was  $11,3 \pm 4,4$  years (range 5-25 years),  $8,3 \pm 2,0$  years and  $13,5 \pm 4,3$  years in the age groups below and above 18 years, respectively.

The control group consisted of participants' siblings, the medical staff's children and acquaintances, medical students and physicians, and included 35 age- and sex-matched healthy individuals, 10 of them <18 and 25 >18 years of age. Table 1 presents the demographic and anthropometric characteristics of the participants.

We assessed anthropometric parameters during a day-long visit to the clinic. Height was measured with an accuracy of 0,5 cm using a wall-mounted stadiometer and having patients wear no shoes. Weight was measured to the nearest 100 g, using an electronic balance scale and having patients only wear light underclothes. We used the weighted average of three successive measurements. BMI was calculated and presented following standard procedure (kg/m<sup>2</sup>).

After the participants spent 12 hours fasting overnight, we collected blood samples for biochemical and hormonal tests (Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, PTH, Thyroid-stimulating Hormone (TSH) and FT<sub>4</sub>, Luteinizing Hormone (LH), Follicle stimulating Hormone (FSH), Insulin Growth Factor-1 (IGF-1)). An IGF-1 Z-score was calculated for each participant using sex- and age-adjusted reference range and median values. Male hypogonadism was defined as serum testosterone levels < 8 nmol/L and increased or decreased FSH and LH levels, above 10 mIU/ml and below the reference limit, respectively (10). The gonadal function in female participants was evaluated on the basis of

spontaneous menarche, the regularity of participants' menstrual cycle and the use of hormonal replacement therapy. The albumin/creatinine ratio in the morning urine sample was used as a surrogate marker of patients' renal function; no abnormality was detected.

We collected information about current health problems, medication intake, and previous fractures by means of a questionnaire and an interview. No patient had had GH replacement therapy. No participant was taking calcium/vitamin D supplements. One female patient treated with myeloablative CT was undergoing hormone replacement therapy for ovarian failure, and one of the female controls was using oral contraceptives. One patient was on anticonvulsants.

We used questionnaires and structured interviews with each participant to collect information about patients' physical activity (PA) related to routine daily activities and during leisure time (type, duration, frequency, and intensity) and daily screen time. We calculated Godin Leisure-time Activity Scores (GLAs) (11) and the time spent in intensive and moderate physical activity, sport and active transportation (min/week), which we call „active time/week“. PA was judged to meet recommendations when participants < 18 years of age spent 60 min/day in intense/moderate activity and participants ≥ 18 years of age spent 150 min/week (12).

All patients', including those < 20 years of age (mean age 14,9 years, median 15,4 years), bone mineral content (BMC) and BMD were measured by total body Dual-energy X-ray Absorptiometry (DEXA, Lunar Prodigy). BMD Z-scores were generated on the basis of sex- and age-standardized reference values (USA, Combined NHANES/Lunar Total Body Reference Population (v. 112)) without further adjustment to height. Normal Z-score (bone health) was defined at ≥ -1. The analysis used „moderate BMD deficit“ defined as BMD Z-score < -1 and ≥ -2 because the study participants were young, the sample was relatively small, and there were no participants whose bone mass was low for age (SDSBMD ≤ -2). We also analyzed the T-scores of 24 survivors and 25 controls ≥ 20 years of age without interpreting them as „osteopenia“/„osteoporosis“ (according to the recommendations of the International Society for Clinical Densitometry, ISCD and of the Bulgarian Society of Endocrinology, BSE) (13,14). Total body fat mass (FM), lean mass (LM) and appendicular muscle mass (AMM) as a surrogate for the skeletal muscle mass were also analyzed.

We used SPSS for Windows, Ver. 20.0 to carry out our quantitative analysis. We present descriptive statistics, Student's t-scores, ANOVAs comparing mean values and relative shares when the samples are normally distributed and Man-Whitney's non-parametric U-criteria when data are not normally distributed, correlation analyses (Pierson's r-coefficient and Kendall's τ-b coefficient) and linear regression analyses. Differences are

statistically significant when  $p < 0,05$ .

We did not compare the BMD of patients with CR to that of patients without CR because a relatively large share of participants > 18 years of age had been irradiated and a significant number of children who had not undergone radiotherapy had still incomplete pubertal development. A comparison of DEXA parameters by treatment protocol was not appropriate, since only three patients treated according to the DFCl protocol were not irradiated versus 12 of those treated according to BFM protocols and a high percentage of subjects < 18 years of age had been treated according to BFM protocols.

## Results

No survivor showed evidence of growth hormone deficiency (mean SDSIGF-1  $2,41 \pm 2,2$ ). Serum levels of PTH, thyroid hormones, LH, FSH, testosterone and estrogen did not differ between patients and controls. Hypogonadotropic hypogonadism was detected in one male patient. Although significantly lower than those of the controls, patients' serum levels of calcium and phosphorus remained within reference values. Vitamin D levels were significantly inferior in survivors than in controls, with differences being higher among children. The difference remained significant after adjusting for the season in which the samples were collected ( $15,97 \pm 6,55$  ng/ml vs  $37,3 \pm 2,3$  ng/ml,  $p < 0,0001$ ). (Table 2).

Compared to controls, ALL survivors had reduced PA and a longer screen time. Only 44% of them met the recommendations for healthy PA, against 69% of their healthy peers ( $p=0,03$ ). In their daily lives they spent nearly 40% less time being active per week ( $p=0,04$ ), and their screen time exceeded the screen time of the controls by 30% ( $p=0,01$ ).

Participants' BMC and BMD are presented in Table 3. Compared to controls, patients in long-term ALL remission had lower total body BMD and BMC absolute values and significantly lower BMD Z-scores ( $-0,017 \pm 0,88$  vs  $0,54 \pm 1,16$ ,  $p=0,016$ ). Survivors younger than 18 years of age did not have BMD ( $1,07 \pm 0,10$  vs  $1,07 \pm 0,18$  g/cm<sup>2</sup>,  $p=0,94$ ), SDSBMD ( $0,22 \pm 0,89$  vs  $0,16 \pm 1,07$ ,  $p=0,87$ ) and BMC ( $2315,62 \pm 556,72$  g vs  $2144,3 \pm 896,89$  g,  $p=0,59$ ) significantly different from those of their healthy peers. Patients older than 18 years of age presented with significantly lower BMD Z-scores ( $-0,18$  vs  $0,85$ ,  $p=0,003$ ) and inferior BMD ( $1,15 \pm 0,13$  vs  $1,21 \pm 0,11$ ,  $p=0,08$ ) and BMC ( $2649,28 \pm 660,73$  vs  $2860,96 \pm 551,89$  g,  $p=0,22$ ) compared to controls in the same age group. There was a tendency toward lower BMD T-scores in the 24 patients ≥ 20 years of age compared to the 25 controls in the same age group ( $-0,18 \pm 1,3$  vs  $0,48 \pm 1,27$ ,  $p=0,07$ ).

When data were analyzed by sex, both male and female survivors presented with lower BMD, SDSB

**Table 1.**

Demographic and anthropometric characteristics of the participants

Parameters	Survivors (n=46)	Controls (n=35)
<b>Age at evaluation,</b> y mean (SD), range	20,6 (6,2) (9 - 32 z)	22,0 (6,3) (9 - 32 z)
< 18 z	19 (41,3%)	10 (28,6%)
> 18 z	27 (58,7%)	25 (71,4%)
M:F (%)	52,5:47,8	54,3:45,7
Anthropometry mean (SD)		
Height, cm	164,8 (10,5)	169,2 (12,0)
Height Z-score	-0,1 (0,97) *	0,38 (0,92)
Weight, kg	67,4 (18,8)	62,5 (16,4)
BMI kg/m <sup>2</sup>	24,5 (5,2) **	21,4 (3,8)
BMI Z-score	0,58 (1,0) ***	-0,31 (0,75)

\* p<0,05; \*\* p<0,005; \*\*\* p<0,0001)

Parameters mean (SD)	Survivors (n=46)	Controls (n=35)
Ca mmol/l	2,41 (0,1)*	2,47 (0,11)
P mmol/l	1,16 (0,3)*	1,27 (0,3)
Vit D ng/ml	19,79 (10,0)**	28,9 (12,1)
PTH pg/ml	38,92 (18,2)	35,3 (19,6)
IGF-1 SDS	2,41 (2,2)	1,74 (1,9)
TSH mIU/l	2,32 (0,8)	2,11 (1,1)
FT <sub>4</sub> pmol/l	13,73 (1,6)	13,8 (1,5)
LH mIU/ml	5,6 (7,8)	4,96 (2,5)
FSH mIU/ml	5,3 (5,1)	4,87 (1,9)
Testosteron nmol/l	9,40 (9,9)	10,48 (10,5)

**Table 2.**

Biochemical and hormonal parameters of the participants

\*p<0,05; \*\* p<0,001

MD and BMC than the age-matched healthy controls. The distortions were greater in females than in males, but did not reach statistical significance. Women  $\geq$  18 years of age treated for ALL presented with the most abnormal parameters. BMD ( $p=0,02$ ), BMD Z-scores ( $p=0,04$ ) and BMD T-scores ( $p=0,03$ ) were significantly lower in female survivors than in controls and BMC was considerably reduced ( $p=0,07$ ) in survivors. There was no significant difference in DEXA parameters between men treated for ALL and male controls.

No participant presented with a low for age BMD. Six out of 46 (13,04%) survivors and 2/35 (5,71%) controls ( $p=0,26$ ) had moderate deficit (BMD Z-score  $< -1$ ). Five out of 22 (22,72%) female survivors and only 1/24 (4,16%) male survivors presented with SDSBMD  $< -1$ . Moderate BMD deficit was significantly more frequent in females  $\geq$  18 years of age treated for ALL than in female controls (28,57% vs 0%,  $p=0,04$ ).

Among participants  $\geq$  20 years of age, 6/24 (25%) survivors and 2/25 (8%) controls had a BMD T-score  $>$

-1 and  $< -2,5$  ( $p=0,12$ ). Four out of 12 (33,33%) female survivors and 2/12 (16,66%) male survivors presented with T-scores  $< -1$  ( $p=0,37$ ). The percentage of women with a T-score  $< -1$  in the patients' group was similar to that in the controls' group (33,33% vs 16,66%,  $p=0,36$ ), but the mean value of this parameter was significantly lower after treatment ( $p=0,04$ ). One patient (29 yo.) had a BMD Z-score of -1,8 and a T-score of -2,5. Another patient (22 yo.) presented with a BMD Z-score of -1,4, a T-score of -2,2 and a history of post-traumatic fracture after therapy completion.

Together, the cumulative dose of glucocorticoids ( $\beta=-0,204$ ,  $t=-2,871$ ,  $p=0,006$ ), body weight ( $\beta=0,812$ ,  $t=11,384$ ,  $p<0,0001$ ) and Godin Leisure-time Activity score ( $\beta=0,233$ ,  $t=3,276$ ,  $p=0,002$ ) explained 79% of the variation in BMD in a multivariate analysis. Compared to survivors with normal BMD, survivors with a moderate BMD deficit (83,3% of them were women) had different anthropometric characteristics and body composition. (Table. 4.) Half of them had lower weight

and BMI, and their absolute FM, LM and AMM values were significantly lower than those of survivors with normal BMD. The hormonal tests and calcium and phosphorus serum levels were similar between the two groups. In contrast, unhealthy behavioral patterns (such as reduced PA and smoking) were more common in survivors with deficits. They spent less active time per week and a lower percentage of them met the recommendations for healthy PA (33% vs 46%), with the difference failing to reach statistical significance possibly due to the small number of cases.

Survivors with and without BMD deficit differed significantly in terms of the burden of the therapy they had undergone. The age at diagnosis and the initial disease risk group were similar, but 2/3 of the patients with deficit were treated in an earlier period and with intensive therapy. Their mean CR dose was higher ( $21,6 \pm 5,4$  Gy versus  $16,9 \pm 6,1$  Gy,  $p=0,03$ ), and 80% of them have been irradiated with 24 Gy compared to only 34% of survivors without deficits treated with radiotherapy ( $p=0,03$ ).

### Discussion

This is the first study to evaluate the bone health of childhood ALL survivors in Bulgaria. We identified distorted bone parameters an average of 11 years after treatment completion, especially in individuals above 18 years of age and in women. Despite the higher reported incidence of osteopenia/osteoporosis in women in the general population, most of the studies focused on survivors of childhood hematologic malignancies have reported low BMD in males (15-18). The intensity of therapy explains the significantly abnormal DEXA parameters in women treated for ALL in our sample and the prevalence of females among the individuals with moderate BMD deficits – two trends in contrast with the patterns reported in existing publications. A high percentage of ALL survivors over 18, mainly females, had been treated during an earlier period, with high doses of GC, extended CR indications, and a significantly higher recommended dose of CR. The majority of patients irradiated with 24 Gy were girls. One of the largest systematically monitored cohorts treated with conventional ALL therapy (St. Jude Lifetime Cohort Study, SJLIFE;  $n = 845$ ) reported similar results.

Only doses of CR  $\geq 24$  Gy correlated significantly with SDSBMD  $\leq -1$  (OR 2,05), and women presented with higher vulnerability to this CNS radiotherapy dose (19). The small number of participants and the occasional disproportion between the patients of both sexes treated during the earlier time period in our group did not allow for us to make a definite conclusion in support of this observation, despite the unidirectional results.

The women with moderate BMD deficits in our

sample share some of the same risk factors for osteoporosis that menopausal women in the general population typically exhibit – low body weight and muscle mass, decreased PA and smoking. Body weight has a beneficial effect on BMD and the latter appears both in healthy adolescents and in adults (20,21). The increased biomechanical load on the skeleton and the protective effect that the adipose tissue produces by metabolizing androgens into estrogen explain this beneficial impact. Low weight and BMI correlate with a low BMD discovered by other studies on ALL survivors (22-24). Physical activity has a marked osteogenic effect (25,26), mediated by musculature. There is a positive correlation between muscle mass and BMD both among children and adults (27). The individual muscle mass and, especially the muscle strength of the extremities, is significantly and strongly associated with BMD for the 493 individuals in long-term remission in the SJLIFE cohort, indicating the potential role of muscle strengthening interventions in maintaining bone health (28). Therefore, the reduced muscle mass (LM and especially AMM) and the lower PA that characterize women with BMD deficits in our series increase the risk of deterioration of bone abnormalities detected in their early adulthood in later life. It is also possible that estrogen loses its protective role in the context of a potential therapy-induced ovarian failure in their further life. Modern therapeutic protocols are more adapted to the initial disease risk, which is likely to reduce the range and the severity of late effects. However, the high number of survivors treated before 2000 and the extended indications of transplantation in children with hematologic malignancies over the past decades result in a specific group of young survivors with impaired bone health. The women subjected to intensive therapy are at a higher risk, additionally exacerbated by their reduced PA.

The incidence of moderate BMD deficits in ALL survivors within our series (13%) was lower than that previously reported, and low BMD defined according to ISCD criteria was not detected in any of the participants. In a larger cohort treated with a similar intensity and similar doses of CR and evaluated at a mean age of 30 years, the incidence of individuals with low BMD was 24% (36% in males and 16% in females) after a follow-up period about twice longer than the one of our study (16). It should be noted that the survivors in our sample are relatively young. The risk of reduced BMD increases twofold when survivors are assessed in their 30s compared to when the tests are performed at an earlier age. In a Danish cohort of 346 childhood cancer survivors (mean age 24.5, follow-up period 16.7 years), the incidence of a moderate BMD deficit in ALL survivors ( $n = 166$ ) was 40% and the incidence of a severe deficit – 10% (23). Among 89 childhood AL Land Non-Hodgkin lymphoma survivors assessed at approximately the

Parameters	Survivors	Controls
mean (SD)		
<b>All Participants</b>	<b>n=46</b>	<b>n=35</b>
BMC g	2511,5(635,5)	2656,2 (732,0)
BMD g/cm <sup>2</sup>	1,12 (0,1)	1,17 (0,2)
BMD Z-score	-0,017 (0,9)*	0,54 (1,2)
BMD T-score#	-0,18 (1,3)	0,48 (1,3)
Fat mass, kg	<b>22,99 (9,9)***</b>	14,72 (9,31)
Lean mass, kg	41,52 (12,1)	45,39 (12,9)
AMM kg	19,52 (6,4)	21,02 (6,8)
<b>Males</b>	<b>n=13</b>	<b>n=13</b>
BMC g	3154,33 (459,5)	3176,46 (395,4)
BMD g/cm <sup>2</sup>	1,25 (0,1)	1,26 (0,9)
BMD Z-score	0,14 (0,8)	0,63 (1,2)
BMD T-score#	0,36 (1,2)	0,5 (1,2)
<b>Females</b>	<b>n=14</b>	<b>n=12</b>
BMC g	2180,31 (431,61)	2519,17 (498,92)
BMD g/cm <sup>2</sup>	1,06 (0,1)*	1,16 (0,1)
BMD Z-score	-0,48 (0,8)**	0,76 (1,2)
BMD T-score#	-0,72 (1,2)*	0,47 (1,4)

**Table 3.**

DEXA characteristics of the participants

AMM – Appendicular muscle mass  
 # – in participants ≥ 20 years: male survivors, n=12; female survivors, n=12; male controls, n=13; female controls, n=12  
 \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,0001

same age and within the same period after treatment completion, Benmiloud et al. reported a moderate BMD deficit in 49% and a severe deficit – in about 10%, but almost 20% of the patients in the cohort were treated with transplantation (10). Most of these studies focus on regional BMD indicators. The total body BMD values used in our study mainly assess cortical bones. The metabolism of trabecular bones (lumbar spine, femoral cervix) is more intensive and thus they are more vulnerable to adverse therapeutic expositions (29). Changes in trabecular bones occur earlier and are more severe than those affecting the cortical bones (15,16). Furthermore the total body DEXA examination does not allow for BMD to be assessed as a volumetric parameter. This latter approach compensates for the inconvenience of the two-dimensional model and neutralizes the effect of the bone size. ISCD recommends that evaluation shall not be limited to total body BMD but shall also include the lumbar spine since the latter provides more information, especially in children and adolescents however this approach has not been applied in our study.

The BMD of ALL survivors below the age of 18 in our series did not significantly differ from that of their healthy peers after an average follow-up of 8 years.

This finding may be the result of skeletal development „catch up“ after treatment. This is especially likely given that 12 out of all 19 survivors < 18 years of age (63,2%) were diagnosed before they had turned 5 years of age and the remaining 7 (36,8%) were close to 10 years of age by the time of treatment completion. Since the intensive accumulation of bone mass takes place during puberty, both the disease and its therapy apparently did not affect the skeletal development of a great proportion of our patients during this critical period. However, survivors < 18 years of age (mean age 14,9 years) presented with significantly lower levels of vitamin D, calcium, phosphorus and PA. Only 5% of them met the recommendations of healthy PA, and their GLAs and active time/week were 40% and 60% of those of their healthy peers, respectively. Moreover, 13 of them (68,4%) were below the age of 16 and 8 (42%) had not completed their pubertal development yet.

PA is an important factor for bone mineralization during childhood and adolescence. It appears as an independent predictor of BMD in our study. Despite the absence of significant abnormalities in bone parameters of childhood ALL survivors < 18 years of age, their significantly lower PA in combination with reduced vitamin D serum

Variable	ALL Survivors	
	BMD SDS $\geq$ -1 n=40	BMD SDS <-1 n=6
Height, cm	16,06 (10,9)	163,4 (8,2)
Weight, kg	69,61 (18,5)*	52,66 (14,5)
BMI kg/m <sup>2</sup>	25,26 (5,0)**	19,44 (3,2)
BMI Z-score	0,76 (0,9)**	-0,67 (0,4)
Fat mass, kg	23,96 (10,1)**	16,51 (4,51)
Lean mass, kg	42,77 (11,9)	33,18 (10,3)
AMM kg	20,24 (6,4)*	14,72 (4,9)
BMC g	2590,7 (627)*	1983,2 (419)
BMD g/cm <sup>2</sup>	1,14 (0,1)**	1,0 (0,1)
BMD Z-score	0,19 (0,7)***	-1,42 (0,3)
BMD T-score	0,16 (1,1)**	-1,9 (0,6)
Participants with PA adequate to recommendations, %	46	33
Active time/week, / min/week	271 (244)	230 (255)
GLAs	25,03 (20,8)	25,0 (21,4)
Screen time, min/day	206 (105)	126 (66)
Smoking, %	33	50

**Table 4.**

Comparison of anthropometry, body composition and physical activity in ALL survivors in relation with bone deficit

GLAs - Godin leisure-time activity score  
\* p<0,05 ; \*\* p<0,01;  
\*\*\* p<0,0001

levels put them at risk for suboptimal individual peak of bone mineralization and subsequent early morbidity.

Sedentary lifestyle stereotypes established during treatment resist subsequent changes and are difficult to overcome. Less than 50% of childhood cancer survivors meet recommended PA levels (30). Increased PA improves BMD and bone mass formation more effectively if introduced early upon treatment completion or even during therapy (24). Therefore, the timing of stereotypes' changes is of critical importance. Training and motivating patients and their families to maintain healthy behavioral patterns, introducing muscle-mass-strengthening exercises to their daily routines, and sticking to a diet rich in calcium and vitamin D with supplementation if needed, have the potential to improve the bone health of ALL survivors. The long-term effect of such intervention programs is yet to be clarified, but can be optimized should they start early and continue for as long as they are needed (31).

The limited cohort size of this study prevents us from advancing unreserved conclusions and entails that this endeavor shall be approached as a pilot study. A broader analysis including all childhood ALL survivors

from all three national centers in Bulgaria would lend greater weight to our conclusions and would allow for a more precise understanding of the problems related to bone health that this target group experiences.

### Conclusion

Our study evaluates childhood ALL patients in long-term remission and finds that, compared to their healthy peers, survivors have lower BMD and BMD Z-scores at an age close to their individual bone mass peak. Although some of them had undergone more intensive treatment, there has been no severe damage caused by this exposure. However, survivors' bone health is at risk, which is expected to increase later in life. The positive role of physical activity on these outcomes is unambiguous. Increasing physical activity is a safe and effective means to preventing and delaying the late morbidity at a small material cost. The targeted and risk-adapted monitoring of BMD in childhood ALL survivors is an essential component of the long-term complex care.

1. Wasilewski-Masker K, Kaste SC, Hudson MH, Esiashshvili N, Mattano LA, Meacham LR. Bone mineral density in survivors of childhood cancer: long-term follow-up guidelines and review of the literature. *Pediatrics* 2008; 121: e705-7013.
2. Sala A, Barr RD. Osteopenia and cancer in children and adolescents. *Cancer* 2007; 109: 1420-1431.
3. Siviero Miachon AA, de Martino Lee ML, Guerra-Junior J, Spinola-Castro AM. Are survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia at increased risk for low bone mass? *J Leuk* 2014; 2(4). <http://dx.doi.org/2329-6917.1000150>
4. Mostoufi-Moab S, Halton J. Bone morbidity in childhood leukemia: epidemiology, mechanisms, diagnosis and treatment. *Curr Osteoporos Rep* 2014; 12: 300-312.
5. Van der Sluis IM, van den Heuvel-Eibrink MM. Osteoporosis in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50(2 Suppl): 474-478.
6. Kadan-Lottick N, Marshall JA, Baron AE, Krebs NF, Hambridge KM, Albano E. Normal bone mineral density after treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia diagnosed between 1991-1998. *J Pediatr* 2001; 138(6): 898-904.
7. Mandel K, Atkinson S, Barr RD, Pencharz P. Skeletal morbidity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1215-1221.
8. Mäkitie O, Heikkinen R, Toiviainen-Salo S, Henriksson M, Puukko-Viertomies L-R, Jahnukainen K. Long-term skeletal consequences of childhood acute lymphoblastic leukemia in adult males: a cohort study. *Eur J Endocrinol* 2013; 168: 281-288.
9. Brennan BM, Rahim A, Adams JA, Eden OB, Shalet SM. Reduced bone mineral density in young adults following care of acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Br J Cancer* 1999; 79: 1859-1863.
10. Benmiloud S, Steffens M, Beauloye V, de Wandeleer A, Devogelaer JP, Brichard B, et al. Long-term effects on bone mineral density of different therapeutic schemes for acute lymphoblastic leukemia or non-Hodgkin lymphoma during childhood. *Horm Res Pediatr* 2010; 74: 241-250.
11. Godin G, RJ Shephard. Godin leisure-time exercise questionnaire. *Med Sci Sports Exerc* 1997; 26 Suppl 6: S36-38.
12. Global recommendations on physical activity for health. *World Health Organization* 2010 ISBN 9789241599979
13. Grabtree NJ, Arabi A, Bachrach LK, Fewtrell M, Fuleihan GEH, Kecskemeti HH, et al. Dual-energy X-ray absorptiometry interpretation and reporting in children and adolescents: The Revised 2013 ISCD Pediatric Official Position. *J Clin Densitom* 2014; 17: 225-242.
14. Recommendations for good clinical practice in osteoporosis. *Bulgarian society of Endocrinology, Sofia, 2013* (In Bulgarian) (Препоръки за добра практика по остеопороза, БДЕ, София, 2013).
15. Tillmann V, Darlington ASE, Eiser C, Bishop NJ, Davies HA. Male sex and low physical activity are associated with reduced spine bone mineral density in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Bone Miner Res* 2002; 17(6): 1073-1080.
16. Thomas IH, Donohue JE, Ness KK, Dengel DR, Baker KS, Gurney JG. Bone mineral density in young adult survivors of acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2008; 113: 3248-3256.
17. Siegel DA, Claridy M, Mertens M, George E, Vangile K, Simoneaux S, et al. Risk factors and surveillance for reduced bone mineral density in pediatric cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer* 2018; 64: e26488 <https://doi.org/10.1002/pbc.26488>.
18. Landier W, Armenian SH, Lee J, Thomas O, Wong FL, Francisco L, et al. Yield of screening for long-term complications using the Children's Oncology Group long-term follow-up guidelines. *J Clin Oncol* 2012; 30(35): 4401-4408.
19. Gurney JG, Kaste SC, Liu W, Srivastava DK, Chemaitilly W, Nes KK, et al. Bone mineral density among long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: results from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61: 1270-1276.
20. De Laet C, Kanis JA, Oden A, Johanson H, Johnell O, Delmas P, et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1330-1338.
21. Baumgartner RN, Stauber PM, Koehler KL, Romero L, Garry PJ. Associations of fat and muscle masses with bone mineral in elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 1996; 63(3): 365-372.
22. Choi YJ, Park SY, Cho WK, Lee JW, Cho KS, Park SH, et al. Factors related to decreased bone mineral density in childhood cancer survivors *J Korean Med Sci* 2013; 28: 1632-1638.
23. den Hoed MAH, Klap BC, te Winkel ML, Pieters R, van Waas M, Neggers SJCMM, et al. Bone mineral density after childhood cancer in 346 long-term adult survivors of childhood cancer. *Osteoporos Int* 2015; 61(7): 1313-1318.
24. Kaste SC, Rai SN, Fleming K, McCammon EA, Tylavsky FA, Danish RK, et al. Changes in bone mineral density in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46: 77-87.
25. Dias Quiterio AL, Carnero EA, Baptista FM, Sardinha LB. Skeletal mass in adolescent male athletes and nonathletes: relationship with high-impact sports. *J Strength Cond Res* 2011; 25(12): 3439-3447.
26. Bass SL, Saxon L, Daly RM, Turner CH, Robling AG, Seeman E, et al. The effect of mechanical loading on the size and shape of bone in pre-, peri-, and postpubertal girls: a study in tennis players. *J Bone Miner Res* 2002; 17(12): 2274-2280.
27. Makovey J, Naganathan V, Sambrook P. Gender differences in relationships between body composition components, their distribution and bone mineral density: a cross-sectional opposite sex twin study. *Osteoporos Int* 2005; 16(12): 1495-1505.
28. Joyce ED, VG Nolan, Ness KK, Ferry RJ, Robinson LL, Pui C-H, et al. Association of muscle strength and bone mineral density in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Arch Phys Med Rehabil* 2011; 92(6): 873-879.
29. Kaste SC. Bone-mineral density deficits from childhood cancer and its therapy: a review of at-risk patient cohorts and available imaging methods. *Pediatr Radiol* 2004; 34(5): 373-378.
30. Ness KK, Leisenring WM, Huang S, Hudson MM, Gurney JG, Whelan K, et al. Predictors of inactive lifestyle among adult survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *Cancer* 2009; 115(9): 1984-1994.
31. Zhang FF, Kelly MJ, Must A. Early nutrition and physical activity interventions in childhood cancer survivors. *Curr Obes Rep* 2017; 6(2): 168-177.

# Българско дружество по ендокринология *Bulgarian Society of Endocrinology*

**Списание**  
**ЕНДОКРИНОЛОГИЯ** ISSN 1310-8131

**Journal**  
**ENDOCRINOLOGIA** ISSN 1310-8131

**Адрес на редакционната колегия:**

Клиничен център – УСБАЛЕ  
„Акад. Иван Пенчев“ ул. № Здраве 2, 1431  
София;  
Проф. Мария Орбецова, Главен редактор  
тел. (032) 602486  
Мобилен: 0887771322  
E-mail: morbetzova@abv.bg

**Editorial Board address for correspondence:**

Clinical Center of Endocrinology  
„Acad. Ivan Penchev“, University Hospital,  
2 Zdrave Str., 1431 Sofiq, Bulgaria;  
Prof. Maria Orbetzova, *Editor in Chief*  
Tel. (++359) 32602486;  
Mobile: (++359) 887771322  
E-mail: morbetzova@abv.bg

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

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

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

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

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

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

Обемът на представените материали не трябва да превишава 10 стандартни (по 1800 знака) страници за оригиналните статии, 14 страници за обзорните статии, 4 страници за казусите, 2 страници за информацията относно научни прояви и научни дискусии, 1 страница за рецензии на монографии, учебници и пр. В посочения обем не се включват титулната страница и резюмето.

Структурата на статиите трябва да отговаря на следните изисквания:

#### Титулна страница

а) заглавие, имена на авторите, месторабота, научна организация. При повече авторски звена с арабска цифра се маркират кореспондиращите им автори.

б) същите данни на английски език се изписват под българския текст. При статии от чужди автори българският текст следва английския.

в) адрес за кореспонденция – съдържа данните на автора за кореспонденция на български и на английски език – име, месторабота, пощенски и електронен адрес.

#### Резюме

Резюмето се представя на отделна страница в обем до 250 думи. То трябва да бъде структурирано както следва: цел, материали и методи, резултати и заключение. Тази структура не важи за обзорните статии. Посочват се пет ключови думи.

#### Основен текст

Оригиналните статии трябва да са структурирани както следва: въведение, материал и методи, резултати, обсъждане, заключение и/или изводи. В текста се допускат само официално приети международни съкращения, останалите трябва да бъдат

required to submit within 3 weeks the corrected version together with the English language translation (not applicable for reviews articles). A cover letter, signed by all authors is mailed to the editors, stating any conflicts of interest and that the manuscript in full or any part of it has not been published elsewhere or simultaneously submitted for publication, except as an abstract of congress participation.

The size of each paper should not exceed 10 standard pages (1800 characters) for original research articles, 14 pages for reviews, 4 pages for case reports, 2 pages for short communications, discussions or scientific events announcements or comments and 1 page on medical book reviews. The manuscripts should be structured as follows:

#### Title page

a) Title, names of authors (family name followed by given name), affiliation. If more than one affiliation, they should be designated by Arabic numbers in Bulgarian and English languages.

b) A short title up to 8 words should be provided

c) Address of the corresponding author name, postal address (business or home as preferred), phone number, fax number, email address.

#### Abstract

The abstract should occupy the next page of the manuscript and not exceed 250 words. The abstracts of original research papers should be clearly structured with Aim; Materials and methods; results; Conclusions. Abstracts of review papers may not follow that structure. Up to five key words should be written after the abstract.

#### Main text

Original papers should be structured as follows: Introduction; Aim; Materials and methods; Results; Discussion; Conclusion. Any abbreviation that is not commonly accepted should be written in full followed by the abbreviation in parentheses at first mention in the text. The International System of Units (SI) should be used for all measurement units. Citations in the text are designated by their bibliography sequential numbers in parentheses.

#### Tables and figures

Each table should be on a separate page after the bibliography with the table caption preceding it. All illustrations should be submitted as separate

пояснения в текста при първа поява. За мерните единици е задължителна международната система SI. Цитатите вътре в текста се отбелязват само с номерата им в книгописа, оградени с малки скоби.

## Таблицы и илюстрации

Всяка таблица се представя на отделна страница след книгописа. Заглавията на таблиците се изписват над тях. Илюстрациите се предоставят на отделни файлове. Графики и диаграми се предоставят във форматите .xls (MS Excel), .ppt (MS Power Point), .eps (encapsulated postscript), които позволяват редактиране. Снимки (собствени), както и репродукциите на ползвани от чужди източници от Интернет да бъдат представени в добро качество във формат JPEG и с резолюция 300 dpi. Текстът към илюстрациите се представя в края на основния текст, след таблиците. Номерацията на таблиците и илюстрациите е с арабски цифри и се посочва в основния текст. При използване на чужд илюстративен материал, последния трябва да бъде придружен със съответното съгласие за възпроизвеждане от носителя на авторските права. Това се указва в текста към илюстрацията.

## Книгопис

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

files. Diagrams and graphs should be prepared in .XLS (MS Excel), PPT (MS Power Point), EPS (encapsulated postscript) file formats that permit further processing. Bitmap images (photographs etc.) should be submitted in JPEG format and resolution 300 dpi. The figure captions are added to the main article document after the tables. All tables and figures are numbered sequentially and should be referred to in the text. If illustrations from other source are used, the latter should be accompanied by the relevant permission for reproduction with a reference in the figure caption.

## References

The references should be presented on a separate page at the end of the manuscript. It is recommended that the number of references should not exceed 25 titles for original research articles and 40 titles for the reviews. It is advisable that sources on the topic from the recent five years be used. The references are listed in their order of first appearance in the text. They should follow the Vancouver format and the Uniform requirements (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3142758/>). All authors should be listed for papers with up to six authors; for papers with more than six authors, the first only should be listed, followed by et al. The authors are followed by the full title of the paper (Only the first word is capitalized). The journal title is abbreviated in conformity with the latest edition of Index medicus, followed by year, volume, issue in parentheses (not necessary for periodicals with a continuous pagination throughout the volume) and full first and last page.

Chapters of books are cited in the same way, the full name of the chapter first, followed by „In:“, full title of the book, editors, publisher, town, year, first and last pages of the cited chapter.

## Examples

### Reference to a journal article:

#### 1. McLachlan S, Prumel MF, Rapoport B.

Cell Medial or Humoral immunity in Graves' ophthalmopathy? *J endocrinol Metab* 1994; 78 (5): 1070-1074

#### 2. Christov VI, Gocheva N, Petkova M, Zacharieva S, Tankova Tz, Orbetzova M, et al.

A consensus of the Bulgarian Insitute Metabolic Syndrome on the metabolic syndrome. *Nauka Endocrinologia*. 2010; 2; 53-70 (In Bulgarian)

номерирани на страниците в тома). пълни начална и крайна страница. Главни (раздели) от книги се изписват по аналогичен начин, като след автора и заглавието на главната (раздела) се отбелязват имената на редакторите, пълното заглавие на книгата, издателството, градът и годината на издаване, началната и крайната страница. Източниците на кирилица следва да бъдат представени и с оригиналния им превод на английски език или транслитерация (ако източникът няма оригинален превод и резюме на английски) и със забележка в скоби (in Bulgarian). Книгописът на оригиналните статии се отпечатва след английския текст.

### Примери:

#### Статия от списание:

1. **McLachlan S, Prumel MF, Rapoport B.** Cell Medical or Humoral immunity in Graves' ophthalmopathy? *J endocrinol Metab* 1994; 78 (5): 1070-1074

2. **Christov VI, Gocheva N, Petkova M, Zacharieva S, Tankova Tz, Orbetzova M, et al.** A consensus of the Bulgarian Institute Metabolic Syndrome on the metabolic syndrome. *Nauka Endocrinologia*. 2010; 2; 53-70 (In Bulgarian) (Христов Вл, Гочева Х, Петкова М, Захариева С, Орбецова М. и съавт. Консенсус на Българския институт „Метаболитен синдром“ за поведение при метаболически синдром. *Наука Ендокринология* 2010; 2: 53-70).

#### Глава (раздел) от книга:

3. **Delange F.** Endemic Cretenism. In: Braveman L, Utiger R, editors. *The Thyroid*. 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Co; 1991. p. 942-955.

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

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

### References to a book chapter:

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

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

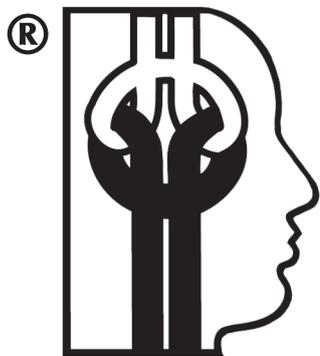
### Address for sending the manuscripts and other editorial correspondence

#### Editorial Board address for correspondence:

Clinical Center of Endocrinology  
„Acad. Ivan Penchev“, University Hospital,  
2 Zdrave Str., 1431 Sofiq, Bulgaria;  
Prof. Maria Orbetzova, Editor in Chief  
Tel. (+359) 32602486;  
Mobile: (+359) 887771322  
E-mail: morbetzova@abv.bg

#### Адрес на редакционната колегия:

Клиничен център – УСБАЛЕ  
„Акад. Иван Пенчев“ ул. № Здраве 2, 1431  
София;  
Проф. Мария Орбецова, Главен редактор  
тел. (032) 602486  
Мобилен: 0887771322  
E-mail: morbetzova@abv.bg



# ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

## ENDOCRINOLOGIA

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

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

**Главен редактор**

Проф. д-р Мария ОРБЕЦОВА, гм

**Редактор на английския текст**

Джеф ТОМАС

**Отговорен редактор**

Румен Нинов

© **Първа корица и графичен дизайн**

Румен НИНОВ

**Editor-in-chief**

Prof. Maria ORBETZOVA, MD PhD

**English language editor**

Jeff THOMAS

**Art director**

Rumen NINOV

© **Cover&Design**

Rumen NINOV

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

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

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

• SCOPUS Elsevier  
Bibliographic Databases  
(since 2001)

- EMBASE
- EBSCO

(since 2019)

- Bulgarian Citation Index

(since 1996)

**Адрес на редакцията:**

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

**Editorial Board address for correspondence:**

Clinical Center of Endocrinology „Acad. Ivan Penchev“, University Hospital,  
2 Zdrave Str., 1431 Sofia, Bulgaria;  
Mobile: (+359) 887771322 (Prof. Maria Orbetzova) E-mail: morbetzova@abv.bg