



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

Ендокринология

Endocrinologia

Българско дружество по ендокринология

- Роже Гилмен – бащата на невроендокринологията
Roger Guillemin – the Father of Neuroendocrinology
- Саркопения и хранене
Sarcopenia and Nutrition
- Репродуктивни характеристики при български пациентки с ревматоиден артрит
Reproductive Characteristics in Bulgarian Patients with Rheumatoid Arthritis
- Костен статус при постменопаузални диабетички – водещи фактори
Bone Status in Postmenopausal Diabetics – Leading Factors
- Множествени ендокринопатии при пациент на имуно-терапия (клиничен случай)
Multiple Endocrinopathies in a Patient on Immunotherapy (a Case Report)

4/2024

Bulgarian Society of Endocrinology



ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGIA

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

Editorial Board/Редакционна колегия и съвет

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

Александър Шинков / Alexander Shinkov	Мира Сидерова / Mira Siderova
Анелия Томова / Aneliya Tomova	Митко Митков / Mitko Mitkov
Анна-Мария Борисова / Anna-Maria Borissova	Михаил Боянов / Mihail Boyanov
Антоанета Гатева / Antoaneta Gateva	Нарцис Калева / Nartsis Kaleva
Атанаска Еленкова / Atanaska Elenkova	Невена Чакърова / Nevena Chakarova
Боян Нончев / Boyan Nonchev	Пламен Попиванов / Plamen Popivanov
Вера Карамфилова / Vera Karamfilova	Радка Савова / Radka Savova
Георги Кирилов / Georgi Kirilov	Ралица Робева / Ralitsa Robeva
Живка Бонева / Zhivka Boneva	Румяна Димова / Roumyana Dimova
Здравко Каменов / Zdravko Kamenov	Русанка Ковачева / Roussanka Kovatcheva
Катя Тодорова / Katia Todorova	Сабина Захариева / Sabina Zacharieva
Кирил Христов / Kiril Hristozov	Филип Куманов / Philip Kumanov
Малина Петкова / Malina Petkova	Цветалина Танкова / Tsvetalina Tankova

International Scientific Board/Международен научен съвет

M. Nordio (Rome) / М. Нордио (Рим)
S. Vujovic (Belgrade) / С. Вуювич (Белград)
Ch. Di Lorenzo (Rome) / К. Ди Лоренцо (Рим)
P. Kendall-Taylor (Newcastle upon Tyne) / П. Кендъл-Тейлър (Нюкасъл на Тајн)
J. H. Lazarus (Cardif) / Дж. Лазарус (Кардиф)
E. Nieschlag (Munster) / Е. Нишлаг (Мюнстер)
S. Refetoff (Chicago) / С. Рефетов (Чикаго)

Съдържание**Историческа хроника**

- **Сабина Захариева**
Роже Гилмен – бащата на невроендокринологията 223

Обзори

- **Ганева, Илиана Г., Асьов, Явор С., Попова, Вероника Й.¹, Мирчев, Владислав Е.**
Саркопения и хранене 233

Оригинални статии

- **Танев, Добромир Ив., Робева, Ралица Н.**
Репродуктивни характеристики при български пациентки с ревматоиден артрит 248
- **Борисова, Анна-Мария И., Мекова, Ралица В., Стоянова, Калина Т.**
Костен статус при постменопаузални диабетички – водещи фактори 263

Казус

- **Лозанов, Лъчезар Б., Калинкова, Мария К., Горчева, Десислава Г., Терзиева, Кристиа И.**
Множествени ендокринопатии при пациент на имунотерапия (клиничен случай) 281

Journal Endocrinologia volume XXIX, number 4/2024**Contents****Historical Chronicle**

- **Sabina Zacharieva**
Roger Guillemin – the Father of Neuroendocrinology 223

Reviews

- **Ganeva, Iliana G., Assyov, Yavor S., Popova, Veronika Y., Mirchev, Vladislav E.**
Sarcopenia and Nutrition 233

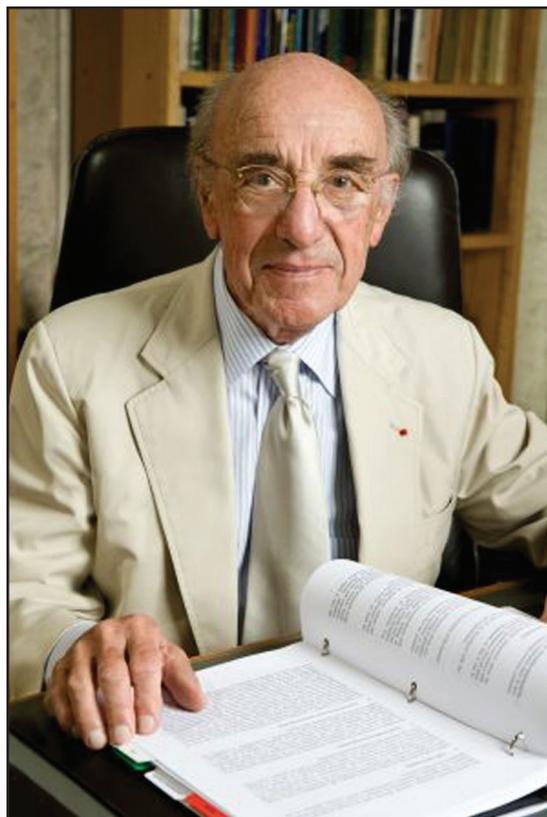
Original articles

- **Tanev, Dobromir Iv., Robeva, Ralitsa N.**
Reproductive Characteristics in Bulgarian Patients with Rheumatoid Arthritis 255
- **Borissova, Anna-Maria I., Mekova, Ralitsa V., Stoyanova, Kalina T.**
Bone Status in Postmenopausal Diabetics – Leading Factors 272

Casus

- **Lozanov, Lachezar B., Kalinkova, Maria K., Gorcheva, Desislava I., Terzieva, Krista I.**
Multiple Endocrinopathies in a Patient on Immunotherapy (a Case Report) 285





Роже Гилмен – бащата на невроендокринологията

Проф. д-р Сабина Захариева, дмн

Експертен център по редки ендокринни болести,
УСБАЛЕ „Акад. Ив. Пенчев“

Roger Guillemin – the Father of Neuroendocrinology

Prof. Sabina Zacharieva, PhD, DMSc

Expert Center for Rare Endocrine Diseases,
USHATE „Acad. Iv. Penchev“

Началото

Roger Guillemin (Роже Гилмен) е роден в Дижон, столицата на областта Бургундия, Франция, на 11 януари 1924 г. Получава бакалавърска степен от Университета на Бургундия през 1942 г. Записва медицина в Медицинския факултет в Дижон през 1943 г. Година по-късно Гилмен се премества в Лион, за да завърши обучението си и да започне лекарска практика. Навършва пълнолетие в края на Втората световна война и за кратко е част от нелегалното движение. Изпратен е в завод за боеприпаси в рамките на принудителния цивилен труд. Бяга от завода, като на пропускателен пункт близо до Швейцария помага на хора, бягащи от войната. Завършва медицина в Университета в Лион през 1949 г. Работи като селски лекар в малката община Saint-Seine-l'Abbaye в Бургундия. Намирал работата си за удовлетворяваща, но интелектуално ограничаваща, отбелязвайки, че „в онези дни можех да се грижа за всички си пациенти с три рецепти, включително аспирин“.

Гилмен е силно заинтересуван от изследванията на унгарско-канадския ендокринолог Ханс Селие върху реакцията на тялото на стрес. Селие пръв показва, че мозъкът и хипофизната жлеза контролират тази реакция и описва системата на хипоталамо-хипофизно-надбъбречната ос, чрез която тялото се справя със стреса. Гилмен има желание да напише дисертация върху работата, която включва лабораторни изследвания на хормони. Предизвикателство пред желанието му да провежда изследвания е била липсата на достъп до лаборатория. „В Дижон нямаше никаква лаборатория, освен за груба анатомия“.

Трудният път към научните изследвания

Още в началото на лекарската си кариера Гилмен проявява интерес и към друг въпрос, обект на дискусия в научните среди. Допускало се е, че мозъкът упражнява контрол върху освобождаването на хипофизните хормони, но естеството на този контрол остава предпологаемо, а не доказано. Според общоприетата концепция, контролът се осъществява директно чрез невроните, но по-късно се лансира хипотезата за неврохуморален контрол. Тази идея, датираща от 30-те години на миналия век, е по-пълно формулирана през 40-те години от британския физиолог Джефри Харис, чиито изследвания върху животни показват, че електрическата стимулация на хипоталамуса, а не на хипофизата, може да предизвика овулация. Въпреки това, експерименталното доказване на съществуването на хуморални фактори, произведени от хипоталамуса и достигащи до предния дял на хипофизата през порталната съдова система, както предполага Харис, остава изключително трудно. Гилмен става привърженик на неврохуморалната хипотеза и бил убеден, че произведените от хипоталамуса хормони са пептиди. Трябвало е да измине повече от десетилетие, за да докаже това твърдение!

При посещение на Ханс Селие в Париж, нетърпеливият и амбициозен Гилмен предприема пътуване, за да чуе лекцията му и да бесежда с него. Селие приема молбата му да прекара една година в неговата лаборатория в Университета в Монреал, Канада. Няколко месеца по-късно, Гилмен пише: „Постъпих в новосъздадения Институт по експериментална медицина и хирургия на Селие в Университета на Монреал“. Започва работа върху 4-годишен проект и през 1953 г. защитава докторска степен по физиология и експериментална ендокринология на тема „Индуцирана хипертония от дезоксикортикостерон (ДОСА) при нефректомирани плъхове, поддържани живи от диализа“.

По време на престоя си в Канада, Гилмен се среща с Джефри Харис, което връща първоначалния му интерес към неврохуморалната хипотеза, според която предният дял на хипофизата се регулира от „хуморални“ фактори, транспортирани от хипоталамуса през порталната съдова система. Въпреки продуктивното сътрудничество със Селие, контактът с Джефри Харис в Канада оформя пътя на Гилмен към следващите му научни търсения. След като напуска лабораторията на Селие, той е назначен за асистент професор по физиология в Медицинския колеж на Университета Бейлър в Хюстън, Тексас, където остава до 1970 г.

Битката за доказване на съществуването на хипоталамичните освобождаващи фактори

В Университета Бейлър усилията на Гилмен се насочват директно към доказване на хипотезата на Харис. Обсебен от неврохуморалната теория, с рядко усърдие и невероятна упоритост, Гилмен изследва взаимодействията между хипофизните хормони и мозъка и механизмите, чрез които тези хормони контролират основни функции като растеж, възпроизводство и справяне със стреса. Първоначалната му цел е да определи структурата на наречения от него кортикотропин-освобождаващ фактор (КОФ) – хипоталамичният хормон, който стимулира освобождаването от предния дял на хипофизата на адренотропичен хормон (АКТХ) – основен хормон, определящ отговора към стрес, описан от Селие. В средата на 50-те години на миналия век Гилмен проектира изключително оригинален експеримент, който макар и елементарен като изпълнение, представлява нова стратегия. Той култивира едновременно хипоталамични и хипофизни клетки и забелязва, че когато двата вида тъкани останат в близък контакт, хипоталамичните клетки произвеждат вещество, което стимулира освобождаването на АКТХ от клетките на хипофизата. Когато двете клетъчни популации са разделени, освобождаването на АКТХ спира. Гилмен стига до логичното заключение, че хипоталамусът произвежда сигнали, които са хуморални, а не невронни, тъй като те могат

да действат върху клетките на хипофизата само при култивиране в среда. Този експеримент е усложнен допълнително от факта, че по това време няма аналитичен метод за измерване на АКТХ, както и на кортикостерон. Напредъкът към реализиране на тази цел е бавен, поради което Гилмен насочва вниманието си към други предполагаеми освобождаващи фактори.

Гилмен продължава битката за доказване на „хуморалната“ хипотеза в атмосфера на широко разпространен скептицизъм, често стигащ до откривена подигравка от страна на неговите опоненти. Големи трудности среща и по отношение на финансирането на тази дейност. Мащабът на неговите усилия за пречистване със съществуващата хроматографска техника в края на 50-те и 60-те години на миналия век е огромен. Освобождаващите фактори са къси пептидни вериги от аминокиселини, присъстващи в малки количества в хипоталамуса. Наред с факта, че самият хипоталамус е малка част от мозъка, Гилмен осъзнава, че при наличната методология ще са необходими много големи количества хипоталамична тъкан за извличане и биохимично характеризиране на хипотетичните хуморални фактори.

Роже Гилмен се завръща във Франция през 1960 г. и става професор по ендокринология в Колеж дьо Франс в Париж, където работи до 1963 г. Във Франция той започва да събира овчи хипоталамуси, като в продължение на три години са натрупани пет милиона фрагмента за изследване. До края на 60-те години броят на овчите хипоталамуси, доставени от много кланници в Тексас достига близо 500 000. Изпраща един от учениците си, Уайли Вейл да обучи работниците в кланницата как да отделят хипоталамуси.

За сепариране и обработка на големи количества тъкани са били необходими нови хроматографски техники. Използвани са 3-метрови хроматографски колони, които достигали до тавана на лабораторията. Техникът, който изливал хипоталамичен екстракт в горната част на колоната, трябвало да комуникира с този, отговарящ за събирането на отпадъчните води чрез ръчни приемно-предаватели (уоки-токи)! Един комплект колони бил пълен с новата смола Serhadex, произведена от биотехнологичната компания Pharmacia, базирана в Стокхолм през 1959 г. Задачата е обезсърчителна, а лабораторията периодично е разтрисана от слухове, че конкурентите са успешни в собственото си търсене. Членовете на лабораторията на Гилмен работят почти 24 часа в денонощието, 7 дни в седмицата и всички опити да разполагат с малко свободно време са осуетени от напомняния, че „трябва да спечелим това състезание!“

Усилията се увенчават с успех. Нобелова награда

През 1969 г. Гилмен успява да изолира първия от предполагаемите освобождаващи фактори, наречен тиреотропин освобождаващ фактор (ТОФ), стимулиращ функцията на щитовидната жлеза. Интересно е, че ТОФ се оказва прост трипептид, генериран чрез обработка на голям протеинов прекурсор. За съжаление на Гилмен, бившият му сътрудник Андрю Шали и екипът му в Ню Орлиънс успяват да пречистят ТОФ и да определят неговата аминокиселинна последователност приблизително по едно и също време с екипа на Гилмен. Шали изпреварва Гилмен и с публикуването на структурата на ГОФ, състоящ се от 10 аминокиселини. По тази причина Нобеловата награда се споделя от двамата изследователи – Роже Гилмен и Андрю Шали.

През 1969 г. Джонас Солк предлага на Гилмен да създаде лаборатория по невроендокринология в основания от него Институт Солк за биологични изследвания в Калифорнийския университет в Ла Хоя, квартал на Сан Диего. Гилмен се присъединява заедно с екипа си към Института Солк през 1970 г. Работи като постоянен сътрудник и професор-изследовател до пенсионирането си през 1989 г. По-късно е избран за временен президент на Института Солк от октомври 2007 г. до февруари 2009 г. Успехът с изолирането на ТОФ е последван от идентифицирането на втори пептид, наречен гонадотропин освобождаващ фактор (ГОФ), който стимулира секрецията на лутеинизиращ хормон (ЛХ) и фоликулостимулиращ хормон (ФСХ). По-късно групата на Гилмен характеризира соматостатин, (който инхибира освобождаването на растежен хормон) и соматотропин освобождаващ фактор (който стимулира освобождаването на растежния хормон).

За своите открития върху производството на пептидни хормони в мозъка Гилмен получава Нобеловата награда за физиология и медицина през 1977 г. съвместно с Андрю Шали и Розалин Ялоу (последната разработила радиоимунологичния метод за измерване на хормони, присъстващи в минимални концентрации).

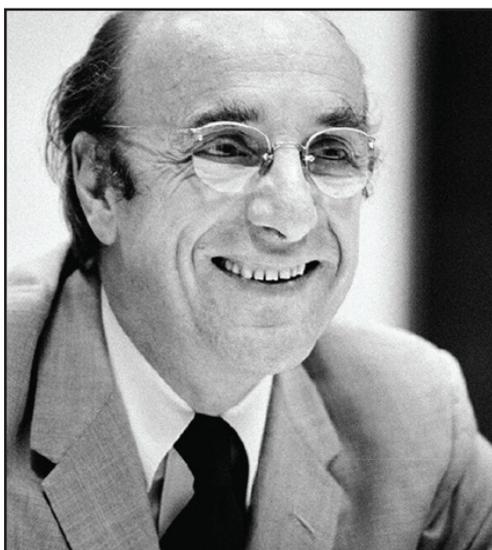
Приносите на Гилмен се приемат за революция в невроендокринологията. Тези открития отварят пътя към ново разбиране на механизмите, които контролират функцията на хипофизата и към нов подход в лечението на заболявания като преждевременен пубертет, тумори на хипофизата, тумори на панкреаса, ендометриоза и рак на простатата.

Гилмен не успява да изолира и характеризира биохимично КОФ, неговата първоначална цел от 50-те години на миналия век. Силно нестабилен, този фактор остава неуловим и изискващ технически трудни анализи за проследяване на изолирането му. През 1981 г. екип от института Солк, ръководен от американския ендокринолог Уайли Вейл, ученик на Гилмен, успява да пречисти и секвенира КОФ.

Признания, награди

В допълнение към Нобеловата награда за 1977 г., Гилмен е носител на голям брой признания за работата си. Те включват международната награда Gairdner, наградата Dickson, наградата Passano, наградата Lasker и Националният медал за наука на президента, връчен му от тогавашния президент Джимми Картър.

През 1973 г. родната Франция го награждава с Ордена на френския почетен легион, най-високият орден за заслуги в страната, за приноса му към науката и здравеопазването. Също така има почетни докторски степени от Университета в Рочестър и Университета в Чикаго. Гилмен е избран за член на Националната академия на науките (1974 г.) и на Американската академия на изкуствата и науките (1976 г.).



Роже Гилмен в спомените на неговите сътрудници и ученици. Интересни факти от живота му

Въпреки големите си постижения, Гилмен винаги изтъква приноса на хората, които са работили заедно с него. „Имах невероятната привилегия да работя с прекрасни сътрудници, някои много по-знаещи в собствената си област от мен, всички пълни с ентузиазъм и споделящи общата етика на науката“, пише той, докато прави оценка на постигнатото при получаването на Нобелова награда.

„Роже винаги е бил лично вдъхновение“, казва професор Грег Лемке, главен научен директор на Института Солк. Неговото любопитство да разбере мозъчната регулация на хипофизата доведе до открития, които повлияха на живота на милиони. Една от сътрудничките му пише: „Той не позволи никакво прекъсване на работата, която беше цел на живота му. Това беше типичният Гилмен – щом реши да предприеме нещо, няма сила, която да го спре. Той изискваше абсолютна отгаденост и увличаше с личен пример. Очакваше, че винаги, когато сметне за необходимо, ще се откажем от всичко, което ни занимава извън лабораторията, и ще се появим на работа. Повече от един път той настоя колегата, който беше на почивка, да се върне, защото се разпространи слух, че някой се доближава до успешното характеризиране на нов хипоталамичен фактор. Постоянният стрес от възможни неуспехи, или още по-лошо, от това да бъдеш изпреварен от колега, предизвика значителни здравословни проблеми, които измъчваха Гилмен с години“.

Докато е в Института Бейлър в Хюстън, Гилмен е ментор на много бъдещи лидери в областта на ендокринологията и медицинските изследвания, включително Катрин и Жан Ривие, както и Уайли Вейл. Всички те ще го последват в Института Солк през 1970 г., ще станат професори и ще продължат работата по идентифицирането на освобождаващите хормони.

Когато лабораторията в Института Солк е открита, използването на компютърна техника е в начален стадий, но Гилмен вече осъзнава, че сложните статистически методи са абсолютно изискване за правилната обработка на сложни данни. Сътрудниците му споделят – „Всички трябваше да ходим на уроци по статистика и той нае компютърен специалист, който да ни помогне да разработим и внедрим статистически програми“.

Нищо чудно, че професор Ръсти Гейдж от лабораторията по генетика на Института Солк описва Гилмен като „упорит визионер“.

Гейдж казва: „Проектът беше частично финансиран от Националния здравен институт на САЩ (NIH). В един момент имаше среща с представители на NIH, за да се реши дали работата трябва да продължи. За щастие, получи се разрешение за продължение, а NIH финансираше проекта дори през периодите, когато напредъкът беше малък“. В резултат на обработката на огромния брой овчи хипоталамуси, Гилмен изолира само 1 mg ТОФ.

„Роже беше много конкурентен учен“, казва професор Роналд Евънс, директор на лабораторията за генна експресия на Института Солк. Основният конкурент на Гилмен, биохимикът Анджо Шали, който е работил върху освобождаващите фактори за своята докторска степен, се присъединява за постдокторска работа към екипа на Гилмен в Университета Бейлър през 1957 г. Двамата имат сходни интереси и съвместно работят върху откриването и изолването на хипоталамичните хормони. Работейки върху овчи хипоталамуси, Гилмен осъзнава, че е подценил мащаба на задачата си. „Роже смяташе, че ще минат с малък брой овчи хипоталамуси, може би 40 или 50“, казва в обширно интервю проф. Грег Лемке. Изследването в крайна сметка изисква повече от 250 000 овчи хипоталамуси. Гилмен изпраща Анджо Шали в Швеция, за да осигури голяма част от световните доставки на Sephadex за колоните за пречистване. Съвместната работа с Шали продължава няколко години, но в крайна сметка се разпада. Шали се гразни от ръководството на Гилмен, гледайки на годините си в Хюстън като на борба, в която той и Гилмен имат „много горчива, неприятна връзка“. Шали създава своя собствена конкурентна изследователска дейност в университета Тулейн в Ню Орлиънс. Гилмен и Шали остават конкуренти повече от две десетилетия, като тази ситуация не се променя от споделяната Нобелова награда.

Вероятно повлиян от френското си възпитание и образование, Гилмен се отдава на различни интелектуални занимания. Освен брилянтен и иновативен учен, Гилмен е и художник. Той е запален колекционер на френски и американски картини и скулптури, както и на папюаска и предколумбова керамика. Много от събраните произведения реставрира самостоятелно. Разполагайки с компютърна техника, Гилмен решава да насочи артистичния си ум към дизайн на плакати, с цел рекламиране на своите лекции. Тази идея е началото на наречения по-късно от него „абстрактен импресионизъм“. Неговите красиви цифрови картини скоро след това са изложени в представителни галерии. Гилмен също така организира изложби на своето изкуство в сътрудничество с местни университети в Съединените щати, като дарява голяма част от приходите от продажбите на студентски организации.

Първоначалната концепция на Джонас Солк за института, който основава, е да бъде средище, където науката, философията и изкуството ще се слепят. И днес могат да се видят черни дъски, стратегически разположени от двете страни на дъбора на института, където Солк е предполагал, че академиците ще се събират, за да изготвят и споделят нови идеи. Планът му не бива осъществен, но това не накърнява славата на Института Солк като една от най-престижните институции за биологични изследвания в света. Гилмен решава да преразгледа първоначалната идея на Солк и да насърчи организирането на различни художествени изложби, включително с картини на Франсоаз Жило (партньор и майка на двете деца на Пабло Пикасо, по-късно втора съпруга на Джонас Солк).

Животът на Гилмен е изпълнен с изкуство и музика. Поддържа близки отношения с художниците Франсоаз Жило и Ники гоо Сен Фал. Той е ценител на вината от Бургундия, като по време на мандата му като президент на Института Солк през 2007–2009 г. се сервира бяло вино на обедните срещи на

преподавателите. Цени връзките си със семейството, студентите, докторантите, колегите и приятелите и остава незабравим спомен у всички тях.

През 2013 г., Гилмен разсъждава върху кариерата си: „Всяка една от тези молекули, които изолирахме с много трудности през годините, в момента се използват в съвременната медицина в оригиналната последователност, или като аналози... В крайна сметка мисля, че се справихме и използвахме добре парите на NIH“. Когато през септември 2017 г. е попитан в интервю за La Jolla Light каква е философията му за живота, Гилмен отговаря: „Помагайте на хората. Наистина исках да бъда лекар и знаех, че всичките ми усилия ще бъдат насочени към това да помагам на хората“. Чрез своите изследвания, които правят възможни всички тези постижения, той със сигурност реализира целта си. През своя дълъг живот Гилмен става свидетел на развитието на клинични проучвания и нови лечения, базирани на откритите от него хормони на хипоталамуса, като по този начин се връща отново към първоначалния си статус на лекар, винаги в готовност да помага на пациентите.

При честването на 100-годишнината на Гилмен, професорът от Института Солк Тони Хънтър казва. „Още преди пристигането ми в Института Солк като постдокторант през 1971 г., Роже беше утвърден и виден учен. Няколко месеца по-късно неговият екип обяви своето историческо откритие на невропептида соматостатин и това създаде огромно вълнение, напълно заслужено. През годините Роже беше голямо вдъхновение за мен и неговото откритие на соматостатина беше пример за новаторски изследвания, които се превърнаха в отличителен белег на Института. Трудно е да се повярва, че сега, повече от петдесет години по-късно, отбелязваме 100-ия рожден ден на Роже. За мен е чест да отпразнувам неговия наистина удивителен живот посветен на науката и изкуството.“

Личен живот

През 1950 г., когато Гилмен се разболява от туберкулозен менингит за него се грижи медицинската сестра Люсиен Жан Биларг. Благодарение на лечението с наскоро открития стрептомицин и на положените грижи, той се възстановява и след това встъпва в брак с медицинската си сестра. По-късно Люсиен става професионален изпълнител на клавесин. Той и съпругата му са женени 69 години, а тя умира през 2021 г. на 100-годишна възраст. Двойката има пет дъщери и един син (Шантал, Франсоа, Клер, Хелен, Елизабет и Сесе).

Роже Гилмен умира в началото на 2024 г. В публикуваното съобщение от Института Солк се казва: „Роже Гилмен, изтъкнат професор от Института Солк, Сан Диего, Ла Хоя, Калифорния, САЩ, носител на Нобелова награда за физиология и медицина от 1977 г. и считан за „баща на невроендокринологията“, почина на 21 февруари 2024 г. в Дел Мар, Калифорния, на 100-годишна възраст“. „Невероятно сме натъжени да научим за кончината на Роже“, казва

президентът на Института Солк Джералд Джойс. „Той остава забележително наследство в Института Солк и по света. Неговият блясък, отгаденост и страст към откритията доведоха до някои от най-значимите постижения на миналия век в познанията ни за човешкия мозък. Той беше скъп колега и наставник на мнозина. Аз лично скърбя за загубата му и знам, че говоря от името на цялата общност на Солк, когато казвам, че нашият свят е по-малко светъл без него“.

В заключение, трудно е да се добави нещо повече към тези силни думи. Да отгадем почит и се преклоним към този гениален ум, към тази светла личност, вдъхновение за своите съвременници и за поколенията напред.

Използвани източници:

1. **Mornex R.** 1977 Nobel Prize for medicine. Roger Guillemin and Andrew Schally. *Pathol Biol (Paris)* 1978; 26 (3-4):150-151.
2. **Raju TN.** The Nobel chronicles. 1977: Roger Charles Louis Guillemin (b 1924); Andrew Victor Schally (b 1926); Rosalyn S Yalow (b 1921). *Lancet* 1999; 354 (9188): 1481.
3. **Roger M.** Heroes in endocrinology: Nobel Prizes. *Rev Prat* 2005; Spec. No:5-7.
4. **Roger Guillemin.** Hypothalamic hormones a.k.a. hypothalamic releasing factors. *J Endocrinol* 2005; 184 (1): 11-28.
5. **Roger Guillemin.** Somatostatin. The beginnings 1972. *Mol Cell Endocrinol* 2008; 286 (1-2): 3-4.
6. **Roger Guillemin.** Neuroendocrinology: a short historical review. *First published: 09 March 2011.* <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05936.x>
7. **Roger Guillemin, Greg Lemke.** A Conversation with Roger Guillemin. *Annu Rev Physiol* 2013; 75: 1-22.
8. **Wouter W de Herder.** Review. Heroes in endocrinology: Nobel Prizes. *Endocr Connect* 2014; 3(3): R94-R104.
9. **Stueven AK, Kayser A, Wetz C, Amthauer H, Wree A, Tacke F, et al.** Somatostatin Analogues in the Treatment of Neuroendocrine Tumors: Past, Present and Future. *Int J Mol Sci* 2019; 20(12): 3049.
10. Salk News. Salk Institute mourns the loss of Nobel Laureate Roger Guillemin, distinguished professor emeritus. *Facebook X Linked In Threads Reddit Email Print.* February 23, 2024.
11. **In Memoriam: Roger Guillemin.** <https://laskerfoundation.org/in-memoriam-roger-guillemin/>
12. **Geoff Watts.** Roger Charles Louis Guillemin. *Lancet* 2024; 403 (10434):1332.
13. **Rivier C, Hunter T, Evans RM.** Roger Guillemin (1924 to 2024): Discoverer of brain hormones that control physiology. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2024; 121(20): e2407309121.

Саркопения и хранене

Ганева, Илиана Г.¹, Асьов, Явор С.², Попова, Вероника Й.¹, Мирчев, Владислав Е.¹

¹ Клиника по ендокринология и болести на обмяната, Медицински институт на МВР, София

² Клиника по ендокринология, УМБАЛ "Александровска,"

Постъпване: 02.12.2024 / Приемане: 09.12.2024

Sarcopenia and Nutrition

Ganeva, Iliana G.¹, Assyov, Yavor S.², Popova, Veronika Y.¹, Mirchev, Vladislav E.¹

¹Clinic of Endocrinology and Metabolic diseases, Medical Institute of the Ministry of Internal Affairs, Sofia

²Clinic of Endocrinology, University Hospital „Alexandrovskia“

Submitted: 02.12.2024/Accepted: 09.12.2024

Резюме

Саркопенията в състояние, свързано със загуба на мускулна сила и маса, настъпваща с напредване на възрастта и е основен фактор, определящ риска от падане и нарушена способност за извършване на ежедневни дейности, загуба на независимост и смъртност. Рискът от недोхранване е често срещан сред възрастни хора и е основен предразполагащ фактор към саркопения и повишена загуба на мускулна маса с напредване на възрастта. Саркопенията е неразделен компонент на синдрома на слабост (frailty) и кахексия, като припокриването между тези състояния често прави диференциална диагноза между тях много трудна. В световен мащаб влиянието на саркопенията върху заболяемостта, смъртността и разходите за здравеопазване, я поставят в основата на множество научни изследвания и дебати с цел търсене на ефективни методи за профилактика и лечение. Хранителните интервенции и различни режими с упражнения (аеробни и срещу съпротивление) се доказаха

Abstract

Sarcopenia is a condition associated with loss of muscle strength and mass that occurs with age. It is a major factor that determines the risk of falls and impaired ability to perform daily activities, loss of independence and mortality. Malnutrition is common among older adults and is a major predictive factor for sarcopenia and increased muscle loss with age. Sarcopenia is an integral component of frailty and cachexia. The overlap between these conditions often makes the establishment of a differential diagnosis between them very difficult. Worldwide, in order to search for effective methods for prevention and treatment, the impact of sarcopenia on morbidity, mortality and healthcare costs has placed it at the heart of numerous scientific studies and debates. As part of the treatment nutritional interventions and various exercise regimens (aerobic and resistance) have been shown to be effective methods that influence and reduce the complications associated

като ефективни методи за повлияване и намаляване на усложненията, свързани със саркопенията.

Настоящият обзор разглежда съвременните познания за саркопения и overlap-синдромите (малнутриция, frailty и кахексия), както и ролята на храненето като част от комплексния подход в превенцията и лечението на саркопенията.

Ключови думи:

саркопения, малнутриция, синдром на слабост, хранителна интервенция

with sarcopenia.

This review examines the current knowledge of these conditions – sarcopenia and the overlap-syndromes (malnutrition, frailty and cachexia), as well as evaluating the role of nutrition as part of a complex approach in the prevention and treatment of sarcopenia.

Key words:

sarcopenia, malnutrition, frailty, nutritional intervention

Въведение

Саркопенията е загуба на мускулна маса и сила, настъпваща с напредване на възрастта. Намаляването на мускулната маса и сила са очаквани компоненти на стареенето, но скоростта на спад се различава значително в популацията, което предполага, че модифицируеми поведенчески фактори като диета и начин на живот оказват влияние върху мускулната функция в напреднала възраст (1-3).

Лошото хранене е един от най-често срещаните проблеми при лечение на възрастни хора. Много хора в тази популация имат нисък прием на хранителни вещества поради различни причини, които включват, както физически дефицити, така и икономически затруднения. Приемът на храна намалява с около 25% между 40 и 70 години (4). В сравнение с по-младите, възрастните хора се хранят по-бавно, имат понижено чувство на глад и жажда, приемат по-малки порции и се хранят по-рядко. Механизмите на „анорексията на стареенето“ не са напълно разбрани, но включват набор от физиологични, психологически и социални фактори, които влияят върху апетита и консумацията на храна, включват загуба на вкус и обоняние,

повишено чувство на насищане, затруднения при глъчване и нарушена функция на червата (1,4-6).

Зъбните проблеми при възрастните хора ги правят по-склонни да избират по-меки храни, в които често липсват протеини; забавеното изпразване на стомаха се свързва с намален апетит, а хормоналните промени причиняват по-дълготрайно чувство на ситост. Липсата на физическа сила прави пакетираните, преработени храни по-привлекателни, а по-високата цена на месото в сравнение с храните, богати на нишесте, е една от причините, хората, живеещи с фиксиран доход, да предпочитат именно тях (1,5-7).

Негативните последици от тези промени се усложняват от ефектите на функционални увреждания, които оказват влияние върху способността за достъп и приготвяне на храна, психологически проблеми като депресия и гемения, както и социалните ефекти от живота и храненето сам. Ниският прием на храна и монотонните диети излагат възрастните хора на риск от недостатъчен прием на хранителни вещества.

По този начин в един порочен кръг намаляването на мускулната сила и физическите възможности в напреднала възраст увели-

чават риска от лошо хранене, докато то от своя страна допринася за по-нататъшно намаляване на физическите способности и саркопения (1, 6- 9).

Хранене в ранните етапи от живота и риск от саркопения

Малко са проучванията, които изследват ролята на диетата в ранна детска възраст за развитието на мускулната маса и ефектът ѝ върху мускулната функция в по-късна възраст. Съществуват доказателства, че рискът от слабост е по-висок при възрастни хора, които са израснали в условия на бедност и са изпитвали глад в детството си. Проучвания с животински модели показват, че храненето в ранна възраст е ключово, тъй като мускулният растеж в неонаталния период е силно чувствителен към вариации в приема на хранителни вещества (1,11,12). Две проучвания разглеждат ролята на вариациите в диетата на бебета, като регистрират различни резултати. Сред децата в проучването ALSPAC продължителността на кърменето не е свързана с физическа работоспособност, оценена на възраст 9 годишна възраст (13), докато при юноши, изследвани в кохортата HELENA, по-голямата продължителност на кърменето е свързана с измерими разлики във физическото представяне – особено в пиковата мускулна сила на долната част на тялото (14). В съответствие с тези последни констатации е доказано, че по-голямата продължителност на кърменето и по-доброто придържане към препоръките за хранене при бебета са свързани с по-голяма чиста маса в по-късна детска възраст (15).

Скорошно голямо китайско проучване, включващо кохортата CHARLS, доказва, че излагането на глад в ранния живот е свързано с по-висок риск от възможна саркопения при възрастни хора, а поддържането на нормален хранителен статус в напреднала възраст, може да намали този риск, независимо от ефектът на ранното излагане на глад (16).

Дефиниция за саркопения и диференциална диагноза

Саркопенията се счита за заболяване, което съчетава загуба на мускулна маса и сила. Към днешна дата липсва стандартна дефиниция или „златен стандарт“ в инструменталната диагностика за дефиниране на саркопенията. Първоначално саркопенията се е определяла чрез загубата на чиста маса при количествено измерване според дефинициите на Baumgartner и Newman. В наши дни, препоръките показват необходимостта от комбиниране на количествена (маса на скелетната мускулатура) и качествена (функция на скелетната мускулатура) оценка за диагностицирането на саркопения (17).

През 2018 г. Европейската работна група по саркопения при възрастни хора, второ издание (EWGSOP2) ревизира препоръките за диагностика на саркопенията. Ниската мускулна сила е използвана като основен параметър на саркопенията, приемана като най-надеждна мярка за мускулна функция и прогностичен фактор за по-висока честота на неблагоприятните последици, свързани със саркопенията, като падания, фрактури, физическо увреждане и смъртност. Саркопенията е вероятна, когато се установи ниска мускулна сила, като диагнозата се потвърждава от наличието на понижение в количеството/качеството на мускулната тъкан. Физическата издръжливост се използва за категоризиране на тежестта на саркопенията, като наличието на трите критерия дефинира тежката саркопения (18, 19).

Концепцията за саркопения се припокрива с други синдроми, които са често срещани в напреднала възраст – недохранване (малнутриция), кахексия и синдром на слабост (*frailty*). Те са взаимосвързани по отношение на основните етиологични фактори и неблагоприятни здравни последици като инвалидизация, зависимост от друго лице, институционализация, падания и преждевременна смърт. Загубата на тегло е най-честата характеристика при тези състояния, като леки вариации разграничават тези

синдроми един от друг. Загубата на тъкан при саркопенията и слабостта включва главно намаление в мускулната маса, докато при малнутрицията и кахексията – както на немастна маса, така и на мастна маса. Ключова разлика между недохранването и кахексията е, че понижението в теглото при кахексия е много значимо, настъпва рано и се повлиява слабо от диетични интервенции. Редуциран функционален капацитет, обща слабост, изтощение и ниска физическа активност са често срещани при всички тези състояния (20- 22).

1 Малнутриция

Белтъчно-енергийното недохранване е резултат от гладуване или неадекватен прием на храна, което води до загуба както на мускулна, така и на мастна маса. Състоянието се коригира при захранване, но когато не се лекува, допринася за развитието на саркопения и слабост. Белтъчно-енергийното недохранване е един от основните рискови фактори за загуба на скелетна мускулна маса. Основните причини за намален енергиен прием, се свързват с физиологични промени, настъпващи с възрастта като анорексия или загуба на апетит, лошо съзъбие или нарушение в гъвкателния акт, проблеми с преглъщането, нарушения във вкуса и обонянието, забавено изпразване на стомаха и констипация, хормонални промени, хранителни зависимости, лошо физическо и психическо здраве, както и социални и икономически затруднения. Възрастните хора, живеещи в институции показват по-висока честота на разпространение на малнутриция и саркопения, в сравнение с тези, живеещи в общността (22).

Европейското дружество за клинично хранене и метаболизъм (ESPEN, 2015) препоръчва хората с риск от недохранване да бъдат идентифицирани с помощта на валидирани инструменти за скрининг, като не дава препоръки за използване на конкретен метод. Диагнозата недохранване се поставя при констатация на нисък индекс на телесна маса (ИТМ) ($<18,5 \text{ kg/m}^2$) самостоятелно или чрез комбинация от наличие на непреднаме-

рена редукция в теглото ($>5\%$ през последните 3 месеца или $>10\%$ от тегло за неопределен период от време) с нисък индекс на немастна маса или поднормен ИТМ, дефиниран спрямо възраст и пол (23) (Табл. 1).

Глобалната лидерска инициатива за недохранване (GLIM) публикува консенсус относно основните диагностични критерии за дефиниране на недохранването при възрастни в клинични условия. Избрани са три фенотипни критерия (неволева загуба на тегло, нисък индекс на телесна маса и намалена мускулна маса) и два етиологични критерия (намален прием на храна и наличие на възпаление или друго тежко заболяване). За поставяне на диагнозата е необходимо да са налице поне един фенотипен и един етиологичен критерий (24, 25) (Табл. 2).

Множество проучвания доказват тясната връзка между недохранването и тежката саркопения, особено при възрастни, хоспитализирани пациенти, настанени в рехабилитационни центрове, пациенти с ХБН, на хемодиализа или с онкологично заболяване (26).

2 Кахексия

Кахексията се дефинира като многофакторен синдром, характеризиращ се със прекомерна непреднамерена редукция на телесно тегло, загуба на мускулна маса със/без загуба на мастна маса поради подлежащо основно заболяване. Обикновено се свързва с повишен катаболизъм, като възстановяване не може да настъпи само с въвеждане на хранителна интервенция (27). Разпространението на кахексията в общата популация пациенти е 1%, а при пациенти с онкологични заболявания достига 50-80% (22). Тя се свързва и с други хронични заболявания като хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), хронична сърдечна недостатъчност, хронично бъбречно заболяване, хронични инфекциозни и възпалителни заболявания, включително СПИН.

Все още липсва единен консенсус относно диагностицирането на кахексията, като повечето проучвания използват различни гранични стойности или симптоми на загуба на тегло. През 2008 г. Evans и сътр. предлага-

Таблица 1. Алтернативни начини за поставяне на диагноза малнутриция (по 23).

Алтернативни начини за поставяне на диагноза малнутриция:
Алтернатива 1: <ul style="list-style-type: none">• ИТМ < 18,5 kg/m²
Алтернатива 2: <ul style="list-style-type: none">• Непредизвикана загуба на тегло > 10% за неопределен период или > 5% за последните 3 месеца в комбинация с едно от• ИТМ < 20 kg/m², ако е < 70 години или < 22 kg/m², ако е ≥ 70 години или• FFMI < 15 kg/m² за жени и < 17 kg/m² за мъже

Таблица 2. Фенотипни и етиологични критерии за диагноза на малнутриция (по 25).

Фенотипни критерии
<ul style="list-style-type: none">• Загуба на тегло %• Нисък ИТМ (kg/m²)• Редукция в мускулната маса
Етиологични критерии
<ul style="list-style-type: none">• Намален прием на храна• Възпаление

гат систематичен подход за диагностициране на кахексията, включвайки документирана загуба на тегло > 5% за 12 месеца или ИТМ < 20 kg/m² заедно с наличие 3 от следните критерии: умора (умората се дефинира като физическа и/или умствена умора в резултат на усилие; невъзможност за продължаване на извършваната дейност със същата интензивност с последващо влошаване на производителността), анорексия (общ калориен прием < 20 kcal/kg телесно тегло/ден; < 70% от обичайния прием на храна или намален апетит), намалена мускулна сила, намалена индекс на немасна маса (обиколка на мишница < 10-ти перцентил за възраст и пол; индекс апендикуларна скелетната мускулна маса, определен чрез DEXA - < 5,45 kg/m² за жени и < 7,25 kg/m² за мъже), абнормни биохимични изследвания: данни за анемия (Hb < 120g/L), хипоалбуминемия (< 3,2 g/dL или 32 g/L) или повишени маркери на възпаление (CRP > 5,0 mg/l, IL-6 > 4,0 pg/ml) (28).

През 2011 г. Argilés и колектив представят изчисляване на CАchexia SCORe (CASCO) в диагностичния алгоритъм на кахексията, който включва:

- (i) загуба на телесно тегло и състав;
- (ii) възпаление/ метаболитни нарушения/ имunosупресия;
- (iii) нарушено физическо представяне;
- (iv) анорексия;
- (v) качество на живот (29).

Общите патофизиологични механизми правят трудна диференциацията на двете състояния. В обзор на Moreira-Pais са открити следните разлики между саркопенията и кахексията:

1. Промените в мускулния фенотип са водещи при двете състояния. При саркопенията възниква специфична денервация или атрофия на тип II (бързо съкращаващи) мускулни влакна, последвано от реинервация на тип I двигателни единици, докато при раковата кахексия настъпва специфичен спад в

експресията на влакна от тип I (бавни) и увеличаване на влакна от тип II, като подлежащите механизми, стоящи зад тези промени все още се проучват.

2. Индуцираната от възрастта невромускулна генервация е една от основните причини за загуба на мускулна маса и сила при саркопения;

3. Докато при раковата кахексия водещ механизъм е мускулният инактивитет,

4. Хроничното възпаление е налице и при двете състояния, но то допринася в по-голяма степен развитието на ракова кахексия (30).

3 Синдром на слабост – frailty

Синдромът на слабост се свързва с прогресивно влошаване в дейността на физиологичните системи, намалени функционални резерви като се асоциира с повишена физическа и/или психологическа уязвимост към стресови фактори, увеличен риск от неблагоприятни здравни последици като инвалидизация или смърт (31).

Две основни теоретични рамки описват frailty синдрома. Първата, въведена от Рокууд и Митницки (модел за натрупване на дефицити), разглежда frailty като неспецифичен многоизмерен резултат от натрупване на дефекти, свързани с възрастта. Според тази теория frailty-синдрома се проявява в четири форми: физическа, когнитивна, социална и нутритивна (22). Той дефинира слабостта като общата сума от вредни фактори, свързани с възрастта – „дефицити“, като това могат да бъдат симптоми, сензорни увреждания, абнормни клинични находки или лабораторни резултати, заболявания, инвалидизация или липса на социална подкрепа. Изчисленият общ резултат, наречен индекс на слабост (FI) представлява сбора на всички „дефицитни“ резултати, разделен на броя на включените елементи. Теоретично диапазонът на FI е между 0 (няма видими дефицити, добро здраве) и 1 (дефицити във всички показатели), като редица проучвания показват много високи нива на смъртност при резултати $\geq 0,7$ (31). Сложността на този модел пречатства неговото приложение в изследователски или клинични условия (22). Фенотипният модел, описан от Fried,

представлява междинно състояние между слабост и саркопения, където мускулната атрофия се счита за основния биологичен субстрат. Според Fried, наличието на frailty при възрастни индивиди се определя от наличието на три от следните пет критерия:

1. самодокладвана загуба на тегло с $\geq 4,5$ kg или документирана редукция на тегло с $>5\%$ за една година;

2. мускулна слабост: 20% по-ниска сила на захвата (коригирана за пола и ИТМ);

3. липса на енергия и изтощение, което се съобщава от самия пациент (3–4 дни в седмицата или през повечето време);

4. скорост на придвижване, измерена чрез 4-метрова дистанция с изчисляване скорост на придвижване (коригирана за пола и височината); и

5. нисък енергоразход – енергиен разход <383 kcal/седмица за мъже и <270 kcal/седмица за жени (22, 31, 32).

Разбирането за възникване на frailty синдром се свързва с процеса на стареене и е резултат от натрупване на молекулярни и клетъчни увреждания в хода на целия живот, които повлияват процеса на клетъчно оцеляване, протеинов синтез и ефикасност на репаративните процеси. Патологичните пътища, водещи до frailty и саркопения включват много от биологичните белези на стареенето като геномна и епигенетична нестабилност, загуба на протеостаза, митохондриална дисфункция, скъсяване на теломерите, изчерпване на стволови клетки, клетъчно стареене и нарушено междуклетъчно сигнализиране. Тези промени, свързани с възрастта, са придружени от повишен риск за развитие на „дегенеративни“ заболявания, засягане на силата или баланса (31, 33).

Мускулна атрофия, динапения и нарушена мускулна функция са общи характеристики между фенотипния модел на слабост и саркопенията, а намалената физическа активност обикновено се свързва с прогресия и на двете състояния. Това довежда до предложението за саркопенията като биологичен субстрат на слабостта и сливане на двете състояния в нова клинична единица, наречена физическа слабост и саркопения (34).

Различни студии съобщават, че изложени на риск от недोхранване възрастни лица в азиатските общности, варира от 16 до 73%, а сред възрастните хора в Европа е около 48,4%. Недохранването увеличава риска от саркопения от два до три пъти, а хората със саркопения и недохранване имат по-висок процент на смъртност. Съществуват доказателства, че адекватният прием на протеини, витамин Д, антиоксидантни хранителни вещества и дълговерижни полиненаситени мастни киселини оказва позитивен ефект при саркопения. Идентифицирането на лица, изложени на риск от недохранване с цел осигуряване на ранна интервенция, е важна стратегия за общественото здраве и предотвратяване развитието на саркопения и свързаните с нея усложнения (35- 41).

Хранителна интервенция при саркопения

• Протеин

Хранителните протеини осигуряват аминокиселините, необходими за синтез на мускулни протеини. Няколко рандомизирани контролирани проучвания оценяват ролята на добавянето на протеин самостоятелно или в комбинация с други хранителни вещества. В проучване, включващо 120 лица на възраст от 70 до 85 години с frailty-синдром, получавали суроватъчен протеин в дози от 0,8; 1,2 и 1,5 g/kg телесно тегло в продължение на 12 седмици, показва, че най-високата спрямо най-ниската доза от суроватъчен протеин се свързва със значително увеличение в апендикуларната скелетна мускулна маса, индекса на скелетната мускулна маса и скоростта на походката. В друго проучване сред 112 души на възраст над 65 години със саркопения или динапения, добавки с 10 g суроватъчен протеин и 800 IU витамин Д заедно с или без програма от упражнения срещу съпротивление, сравнено със самостоятелната двигателна програма, показва че комбинацията от упражнения и суроватъчен протеин подобрява апендикуларната мускулна маса при възрастни със саркопения, но не и при тези с нормална мускулна маса (42).

Доказателствата от Health, Aging, and

Body Composition Study показват, че възрастни лица, чиято диета съдържа около 1,2 g протеин/kg телесно тегло/дневно губят 40% по-малко апендикуларна чиста маса в тригодишно проследяване в сравнение с тези, приемащи 0,8 g протеин/kg телесно тегло/дневно. В двете независими кохорти - Women's Health Initiative и the Framingham Offspring study е установено, че приема на протеин приблизително 1,2 g/kg телесно тегло/ден предпазва от намаление в силата на захващане. Въз основа на тези наблюдения няколко експертни групи изготвят препоръки за поддържане и/или повишаване на мускулната маса в напреднала възраст, като предлагат дневен прием на протеин от най-малко 1,0-1,2 g/kg тегло при здрави лица; 1,2-1,5 g/kg тегло при лица с остри или хронични заболявания и до 2,0 g/kg телесно тегло при тежки заболявания, наранявания или недохранване (43- 45).

За възрастни хора, занимаващи се с упражнения, се препоръчва дневен прием от поне 1,2 g протеин/kg телесно тегло или 20-g протеинова добавка, която да се консумира скоро след тренировъчни сесии с цел стимулиране на mTOR пътя и анаболните реакции в мускула. Настоящите препоръки насърчават възрастните хора да приемат 25-30 g висококачествен протеин с най-малко 2,5 g левцин при всяко хранене (43).

β-хидрокси-β-метил бутират (HMB) е метаболит на левцина, който стимулира мускулната протеинова синтеза и инхибира протеолизата. Ранни изследвания показат, че добавянето на HMB запазва мускулната маса при здрави възрастни след 10 дни обездвижване, но скорошни мета-анализи съобщават за незначителен ефект от добавянето на HMB за намаляване загубата на чиста маса при възрастни. В обобщение, приемът на умерени количества (25-30 g) висококачествен протеин (с високо съдържание на левцин и незаменими аминокиселини) при всяко хранене се препоръчва за поддържане мускулите при възрастни хора като част от комплексния подход и двигателна активност (43).

• **Витамин Д**

Връзката между дефицита на витамин Д и миопатията се изследва от много години (46), но ролята на витамин Д и ефекта му върху нормалната мускулна сила и физическо представяне остават спорни (47). Потенциалните механизми, които свързват витамин Д с мускулната функция, са сложни и включват както геномни, така и негеномни ефекти (46, 48). Рецепторът на витамин Д (VDR) е изолиран в скелетните мускули, а полиморфизмите на VDR са свързани с разликите в мускулната сила (48). На геномно ниво, свързването на биологично активната форма на витамина (1,25-дихидроксивитамин Д) води до засилена транскрипция на редица протеини, включително тези, участващи в метаболизма на калция (46). Негеномните действия на витамин Д в момента са по-малко разбрани (47). В мускулната тъкан витамин Д модулира експресията на гена IGF-1 фактор-свързващ протеин-3 и калциевите канали в сарколемата; оказва невро-трофичен ефект и повлиява нервната проводимост. Дефицитът на витамин Д се свързва с мускулна атрофия, намалена мускулна сила и мощност, нарушение в равновесието и съответно повишен риск от падания и повтарящи се фрактури (49).

В NHANES III проучването сред мъже и жени на възраст 60 и повече години, е установено, че ниски нива на витамин Д (серумен 25-хидроксивитамин Д < 15 ng/mL) се свързва с четирикратно увеличение на риска от слабост, а метаанализ Vischoff-Ferrari и сътр. показва, че допълнителният прием на витамин Д (700–1000 IU на ден) намалява риска от падане с 19%. От друга страна, не всички наблюдателни проучвания откриват връзка между витамин Д статуса и физическото представяне (1).

Клинични проучвания показват, че мускулната сила може да се подобри в резултат на добавяне на витамин Д. 800 IU витамин Д значително подобрява силата на долните крайници при лица на 65 и повече години. Препоръчва се измерване на плазмените нива на витамин Д сред възрастни хора, особено сред тези, живеещи в социални институции, както и добавяне на витамин Д при пациенти

с плазмено ниво под 40 pmol/L. С цел повишаване на серумените нива на витамин Д до оптималната стойност 75-100 pmol/L, препоръчителните дневни дози (между 400 и 600 IU) често не са достатъчни. Приемът на 700 до 1000 IU на ден позволява постигане на задоволителни плазмени нива на витамин Д (49).

• **Креатин**

Креатинът е азотно съединение, което се синтезира в бъбреците и черния дроб от аргинин, глицин и метионин, или постъпва с храната (напр. постно червено месо, птиче месо, морски гарове). Дневните нужди от креатин (~1–3 g) се осигуряват равномерно чрез ендогенен синтез и чрез храната. Около 60% от креатина се съхранява в мускулите като фосфокреатин, където служи като буфер за ресинтезиране на АТФ. Креатинът увеличава клетъчната хидратация/осмоларитет, подобрява индуцираната от упражнения експресия на миогенни транскрипционни фактори и IGF-1 сигнализирането и потиска разграждането на мускулни протеини и възпалението. Скорошен мета-анализ показва, че добавките с креатин предизвикат по-голямо увеличаване на чистата маса, мускулната сила на горни и долни крайници при възрастни хора в сравнение с плацебо, добавен към тренировки срещу съпротивление. Разнопосочни резултати са регистрирани в проучвания с добавяне на креатин при различни хронични катаболни състояния. Сред хора с болест на Паркинсон, креатина подобрява силата на горни крайници и изправянето от стол. Добавянето на креатин повишава телесното тегло и мускулната сила при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, но не подобрява мускулната сила при хора с хронична обструктивна белодробна болест или HIV инфекция (43, 50).

Като цяло, въпреки че краткосрочните проучвания предполагат известна полза от употребата на креатин в допълнение към упражненията при пациенти със саркопения, съществува необходимост от дългосрочни проучвания за ефектите му сред тази популация. Доказателствата за безопасността относно бъбречната функция при добавяне на креатин,

не показват повишен риск от увреждане на бъбречната функция в тези случаи (43).

• **Антиоксидантни хранителни вещества**

Проспективни проучвания сред възрастни показват, че по-ниския прием на антиоксиданти (каротеноиди, витамин Е, витамин С) се свързва с по-късен функционален спад. Констатациите от 12-годишното проследяващо проучване Framingham Offspring Cohort (средна възраст 61 ± 9 години), с повторна оценка на диетата и физическото представяне, в напълно коригиран модел, показва, че по-високия среден прием на каротеноиди, ликопен и лутеин \pm зеаксантин са свързани с по-малка загуба в силата на захвата при проследяване ($n = 2452$), а по-високия прием на каротеноиди и витамин Е съответно с по-малко намаление в скоростта на походката ($n = 2422$). Връзка между приема на витамин С и мускулното представяне не е регистрирана (51).

В мета-анализ витамините С и Е не показват стимулиране на мускулния растеж след силова тренировка. Проследяване на млади спортисти, приемали добавки с витамин С и Е, регистрира намаляване на оксидативния стрес в тялото чрез серумно изследване, но не установява увеличаване в силата на долни крайници сред участниците, както и намаление в мускулното увреждане. Все още липсват достатъчно убедителни доказателства в подкрепа на употребата на витамин Е и витамин С за превенция и лечение на саркопения (52).

• **Омега-3 мастни киселини**

Дълговерижни полиненаситени мастни киселини (PUFA), като „морската омега-3“ ейкозапентаенова киселина (EPA) и докозахексаенова киселина (DHA), съдържащи се в рибата и добавки от рибено масло, се изследват като компоненти на здравословните диетични модели поради техните противвъзпалителни свойства. Обсервационни проучвания подкрепят положителния ефект на диетата, богата на PUFA върху мускулната сила, физическа функция и чиста маса при възрастни (43).

Мета-анализ, показва че добавката на омега-3 мастни киселини оказва позитивен

ефект върху скелетната мускулна маса, изометричната контракция и максималната мускулна сила в квадрицепса. Нива на омега-3 мастни киселини в храната са отрицателно свързани със саркопенията, а повече от 2 g/ден омега-3 мастни киселини се свързват с увеличаване на мускулната маса и подобряване скоростта на ходене. Според експертни становища, дози от 3000 mg/ден DHA плюс EPA (повече от 800 mg/ден EPA) са необходими за оказване на положителен ефект върху физическото представяне при възрастни хора, като по-ниските дози нямат значителни ефект върху мускулната сила (52).

• **Микронутриенти**

Все повече доказателства показват, че ниският прием на микронутриенти се свързва с повишен риск от саркопения. Системни анализи доказват, че пациентите със саркопения имат по-нисък прием на калций, магнезий, натрий и селен, спрямо възрастните без саркопения, а магнезият, селенът и калцият изглеждат са най-обещаващите минерали за превенция или лечение на саркопения (53).

Магнезият е вторият най-разпространен вътреклетъчен катион след калия. Той участва в редица метаболитни пътища като синтез на пептиди и ДНК, сигнална трансдукция, контрол на кръвната захар, мускулна контракция, стимулирана секреция и транслокация на йонни канали. Дефицитът на магнезий се свързва с увеличаване на реактивните кислородни видове и увреждане на протеините в клетката (53).

Доказано е, че по-високият прием на магнезий корелира положително с апендикулярната мускулна маса, а положителна връзка между приема на магнезий и силата на захвата са демонстрирани в различни срезови проучвания. Настоящите данни показват, че добавките с магнезий забавят свързаната с възрастта загуба на скелетна мускулна маса, въпреки че доказателствата са основно на базата на обсервационни и срезови проучвания (52).

Селенът е основен микроелемент, който упражнява повечето от своите биологични ефекти чрез селеноцистеин. Тази аминокиселина

селина е включена в селенопротеините чрез трансляционни машини, които обикновено функционират като оксидоредуктазни ензими в различни метаболитни пътища, предпазващи от оксидативно увреждане (63).

Въпреки че приемът на селен сред възрастни лица е нисък и това се свързва с по-лоша мускулна функция, проспективните проучвания не показват значим ефект от приема на селен върху функцията на скелетната мускулатура. Според препоръките на ЕС дневният хранителен прием на селен е 20–75 µg за възрастни. Тъй като повечето от наличните данни се базират на наблюдателни проучвания, определянето на ефекта от добавките със селен при пациенти със саркопения изисква бъдещи големи рандомизирани контролирани проучвания (52).

В анализ на UK Biobank, е установено, че лицата с по-висок прием на калий са свързани с по-ниски шансове за развитие на саркопения (42).

Срезови проучвания показват, че дневният прием на калций корелира отрицателно с общия процент на мазнини и положително с костната маса на крайниците. Дневният прием на калций е значително по-нисък при пациенти със саркопения, отколкото при тези без саркопения. Анализ сред 396 283 участници в UK Biobank разкрива, че по-високият прием на калций е свързан с по-ниски шансове за саркопения. Анализ на четвъртото Корейско национално изследване на здравето и храненето (KNHANES) също установява, че дневният прием на калций е в положителна корелация с апендикуларната скелетна мускулна маса при 1339 възрастни корейци. Въпреки това, други студии установяват, че допълнителният прием на калций в рамките на 6 месеца няма значителен ефект върху мускулната сила. Все още липсват достатъчно проучвания оценяващи ефекта на калция върху пациенти със саркопения (42).

• Пробиотици и пребиотици

Човешката чревна микробиота се състои от 10–100 трилиона микроорганизми, като Bacteroidetes и Firmicutes преобладават при възрастните. Сложната екосистема

играе жизненоважна роля в чревните имунни и ендокринни функции, енергийната хомеостаза, хранителния статус и поддържането на здравето, изпълнявайки междинна роля в процесите на разграждане на въглехидрати, протеини и липиди и доставката на енергия (54).

При възрастните хора промените в състава на чревната флора са свързани с прогресия на заболявания и развитие на frailty-синдром. Van Tongeren и съпр. са първите изследователи, които съобщават за връзка между frailty и състава на микробиота в червата. Намаляване на количеството на *Bacterioides /Prevotella*, *Lactobacilli* и *Faecalibacterium prausnitzii* и увеличаване на гела на *Atorobium*, *Ruminococcus* и *Enterobacteriaceae*, предполага, че бутиратът играе важна роля в укрепването на връзките между чревните клетки и предотвратяване разпространението на микроби и възпалителни промени. В проучването ELDERMET от 2007 г., изследващо ролята на чревната микробиота като индикатор за здраве при 161 ирландски лица на възраст над 65 години, е установена директна връзка между бактериите, произвеждащи бутират, и по-добрия функционален капацитет и здравословно състояние сред възрастни индивиди, живеещи в общността. В изследване, публикувано през 2021 г., чрез анализ на фекални проби от 60 здрави контроли и 27 пациенти със саркопения, е регистрирано общо намаляване на микробното разнообразие сред индивидите със саркопения по отношение на произвеждащите бутират родове *Lachnospira*, *Roseburia*, *Fusicantennibacter*, *Lachnoclostridium* и *Eubacterium*, докато *Lactobacillus* не показват значима промяна (55, 56).

Така оста „черво-мускул“ е предложена като възможна цел при разработване на интервенции срещу физическа слабост и саркопения. Предклиничните данни показват, че добавки с различни щамове *Lactobacillus* намаляват свързания с възрастта спад в мускулна маса и сила при мишки, чрез намаляване на провъзпалителните сигнали, инхибиране на мускулната атрофия и стимулиране на мускулната митохондриална биогенеза (57–60).

Проучвания съобщават за сегем

пробиотични добавки, съдържащи *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus plantarum* и *Bifidobacterium longum* с позитивен ефект върху мускулния растеж. Пребиотици –инулин и куркумин, късоверижни мастни киселини (SCFAs) и някои храни (кефир, диета с високо съдържание на въглехидрати и полипептид от стриги) подобряват мускулната маса или функцията чрез промяна в микробното разнообразие и намаляване съотношението *Firmicutes/Bacteroidetes*. Okamoto и сътр. установяват, че инулинът, комбиниран с микробна трансплантация, подобрява мускулната издръжливост, но не и мускулната маса в миши модели. При саркопения, добавките, съдържащи *L. casei*, *L. paracasei* и *B. Longum* се свързват с възстановяване от загубата на мускулна маса при гризачи, но все още причинно-следствената връзка между възрастовата дисбиоза и мускулната атрофия не е доказана (54).

Fielding и сътр., установяват, че сред възрастни индивиди, групата с по-висока сила на долните крайници има по-високо относително изобилие от *Prevotella* и *Barnesiella* в сравнение с групата с по-ниска сила на долните крайници. Друго проучване показва положителна корелация между *Lachnospira*, *Eubacterium*, *Ruminococcus* и силата на захвата (61). Проучване на Sugimura и сътр. показва положителна корелация между *Eggerthella* и силата на захвата/ИТМ при мъже и жени; положителна корелация между *Blautia* и сила на захвата/ИТМ само при мъжете, както и отрицателна корелация между *Faecalibacterium* и сила на захвата/ИТМ. Тези родове чревни микроби биха могли да подпомогнат процеса на увеличаване на мускулната сила или предотвратяване на мускулна слабост, но се изискват допълнителни проучвания за уточняване на причинно-следствената връзка (61).

• **Храни, богати на нитрати**

Ползите за здравето от диета, богатата на зеленчуци, се обясняват отчасти с високото им съдържание на нитрати, които са важен биологично активен кардиопротективен компонент. Приблизително 80% от

общия хранителен прием на нитрати идва от зеленчуците, като листните зеленчуци и цвеклото са най-богати на нитрати, следвани от плодовете и месото (62).

Сокът от цвекло увеличава бионаличността на азотен оксид (NO) чрез превръщане на нитратите в нитрити в устната кухина от коменсални бактерии. Повишаването на системните нива на NO регулира митохондриалното дишане и подобрява контрактилните свойства на скелетните мускули, кръвната перфузия и доставката на хранителни вещества към мускулите и мозъка, като по този начин оказва положително въздействие върху физическото представяне. При възрастни хора добавянето на сок от цвекло подобрява ендотелната функция, намалява кръвното налягане и подобрява толерантността към упражнения. Въпреки това, в скорошно интервенционно проучване добавянето на сок от цвекло не повлиява значимо физическото представяне при възрастни хора, включени в шестседмична програма за аеробни упражнения (43).

• **Естествено срещани фитохимикали от плодове**

Урсоловата киселина, пентациклически тритерпеноид, съдържащ се в ябълките, е показала ефективност за намаляване мускулната атрофия и стимулиране на мускулната хипертрофия в проучвания с мишки като повлиява инсулин/IGF-1 сигналния път в скелетните мускули. Допълнително е установен и ефект за понижаване нивата на кръвната захар на гладно, плазмения холестерол и триглицериди (63). Етанолов екстракт от мушмула (*Eriobotrya japonica*), съдържащ урсолова киселина, предотвратява индуцираната от дексаметазон мускулна атрофия при плъхове (63, 65).

Томатидинът, съдържащ се в неузрелите и зелени домати, е метаболит на α -томатина, който е показал ефективност в подобряване мускулната сила и намаляване на натрупването на мастна тъкан в мускулите (63).

Уролитин А е метаболит от група на елагитанини (полифенолни съединения), които се откриват в нара, горските плодове и

в някои ядки. Съществуват проучвания, доказващи ефекта на уролитин А за индукция на митофагията в мускулите и подобряване на мускулната функция при гризачи. Резултатите от проучвания при животни предполагат, че добавянето на тези естествени съединения може да има позитивен ефект при възрастни индивиди със саркопенията като допълнение към водещите методи за превенция и лечение (63).

Добавките на билкова основа предизвикват значим интерес при пациенти със саркопения. Куркуминът от *Curcuma longa*, алкалоиди и стероидни лактони от *Withania somnifera* (Solanales), катехини от *Camellia sinensis*, проантоцианидин от гроздови семки, гингероли и шогаоли от *Zingiber officinale* са показали положителен ефект върху скелетните мускули при изследвания върху хора. Розмариновата киселина в розмарина демонстрира позитивен ефект в усвояването на глюкоза в скелетните мускулни клетки и активиране на аденозин монофосфат-

активираната протеин киназа (АМРК). В проучване е установено, че екстракт от шишангра /*Schisandra chinensis*/, традиционна азиатска билка, подобрява силата в бедрените мускули при възрастни жени. Проучвания върху животни предполагат, че екстракт от *Schisandra chinensis* оказва благоприятни ефекти за намаляване на белтъчното разграждане и увеличаване на протеиновия синтез; проявява антиоксидантни и противовъзпалителни ефекти върху скелетната мускулатура. Шишангрин А и шишангрин В са основните активни съставки екстракта от шишангра, свързани с инхибиране на мускулната атрофия в различни експерименти с животни и стимулиране на диференциацията на мускулните клетки. Ресвератрол, катехин, соев протеин, женшен и други вещества, за които е известно, че имат антиоксидантно, противораково и забавящо стареенето действие, също се въвеждат като полезни за предотвратяване на саркопенията (63, 65). Въпреки че проучвания *in vitro*

Таблица 3. Хранителни вещества, които могат да повлияят саркопенията и препоръчителен дневен прием (по 52).

Нутриент	Препоръчителна доза за прием
Протеин	1-1.2 g/kg/d за здрави възрастни; 1.2-1.5 g/kg/d за лица с недохранване или 25-30 g протеин на хранене
Левцин	2.5-2.8 g на хранене
НМВ	3 g/d
Витамин Д	800-1000 IU/d
Витамин Е	400 IU/d
Витамин С	45 до 90 mg/d
Магнезий	300 mg/d за мъже и 270 mg/d за жени
Селен	25-75 µg/d
Калций	1000-1200 mg/d
Пробиотици	400 µg/d
Неорганичен нитрат	3.7 mg/kg/d
Колаген	50 ml/d
Полифеноли	>500 µg

и в модели на гризачи показват обещаващи резултати, доказателствата при стареещи човешки мускули са неубедителни.

Заклучение

Храненето играе важна роля, както в превенцията, така и в лечението на саркопенията. Налични са множество доказател-

ства за връзка между начина на хранене и мускулната маса и функция, но съществува необходимост от допълнителни проспективни проучвания, които да изяснят оптималния профил и схема за прием на различните хранителни вещества сред възрастните хора, да се определят оптималните дози и продължителност на прием с цел най-висока ефективност в борбата със саркопенията (Табл. 3).

References

1. **Robinson S, Cooper C, Aihie Sayer A.** Nutrition and sarcopenia: a review of the evidence and implications for preventive strategies. *J Aging Res* 2012; 2012: 510801.
2. **Cruz-Jentoft J, Baeyens JB, Bauer JM, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al.** Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2010; 39(4): 412–423.
3. **Syddall H, Roberts HC, Evandrou M, Cooper C, Bergman H, Aihie Sayer A.** Prevalence and correlates of frailty among community-dwelling older men and women: findings from the Hertfordshire Cohort Study. *Age Ageing* 2010; 39(2): 197–203.
4. **Nieuwenhuizen WF, Weenen H, Rigby P, Hetherington MM.** Older adults and patients in need of nutritional support: review of current treatment options and factors influencing nutritional intake. *Clin Nutr* 2010; 29(2): 160–169.
5. **Murphy C.** The chemical senses and nutrition in older adults. *J Nutr Elder* 2008; 27(3-4): 247–265.
6. **Bartali B, Salvini S, Turrini A, Lauretani F, Russo CR, Corsi AM, et al.** Age and disability affect dietary intake. *J Nutrition* 2003; 133(9): 2868–2873.
7. **Heersink JT, Brown CJ, Dimaria-Ghalili RA, Locher JL.** Undernutrition in hospitalized older adults: patterns and correlates, outcomes, and opportunities for intervention with a focus on processes of care. *J Nutr Elder* 2010; 29(1): 4–41.
8. **Stratton RJ.** Malnutrition: another health inequality? *Proc Nutr Soc* 2007; 66(4): 522–529.
9. **Kaiser M, Bandinelli S, Lunenfeld B.** Frailty and the role of nutrition in older people. A review of the current literature. *Acta Biomedica* 2010; 81(1): 37–45.
10. **Ward KA, Das G, Roberts SA, Berry JL, Adams JE, Rawer R, et al.** A randomized, controlled trial of vitamin D supplementation upon musculoskeletal health in postmenarchal females. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(10): 4643–4651.
11. **Alvarado BE, Zunzunegui MV, Béland F, Bamvita JM.** Life course social and health conditions linked to frailty in Latin American older men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008; 63(12):1399–406.
12. **Davis TA, Fiorotto ML.** Regulation of muscle growth in neonates. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009; 12(1): 78–85.
13. **Lawlor DA, Cooper RA, Bain C, Smith GD, Irwin A, Riddoch C, et al.** Associations of birth size and duration of breast feeding with cardiorespiratory fitness in childhood: findings from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Eur J Epidemiol* 2008; 23(6): 411–422.
14. **Artero EG, Ortega FB, Espana-Romero V, Labayen I, Huybrechts I, Papadaki A, et al.** Longer breastfeeding is associated with increased lower body explosive strength during adolescence. *J Nutr* 2010; 140(11): 1989–1995.
15. **Robinson SM, Marriott LD, Crozier SR, Harvey NC, Gale CR, Inskip HM, et al.** Variations in infant feeding practice are associated with body composition in childhood: a prospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94 (8): 2799–2805.
16. **Wu T, Yan X, Liu Y, Ma N, Dang J, Zhong P, et al.** Association between early life exposure to the great famine and possible sarcopenia in older Chinese adults: a national cross-sectional study. *BMJ* 2023; 13: 65240.
17. **Calcaterra L, Abellan van Kan G, Steinmeyer Z, Angioni D, Proietti M, Sourdet S, et al.** Sarcopenia and poor nutritional status in older adults. *Clin Nutr* 2024; 43(3): 701–707.
18. **Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al.** Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019; 48(1): 16–31.

19. Coletta G, Phillips SM. An elusive consensus definition of sarcopenia impedes research and clinical treatment: A narrative review. *Ageing Res Rev* 2023; 86: 101883.
20. Jeejeebhoy KN. Malnutrition, fatigue, frailty, vulnerability, sarcopenia and cachexia: overlap of clinical features. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012; 15(3): 213-219.
21. Gingrich A, Volkert D, Kiesswetter E, Kiesswetter E, Thomanek M, Bach S, et al. Prevalence and overlap of sarcopenia, frailty, cachexia and malnutrition in older medical inpatients. *BMC Geriatr* 2019; 19(1):120.
22. Ali AM, Kunugi H. Physical Frailty/Sarcopenia as a Key Predisposing Factor to Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Its Complications in Older Adults. *BioMed* 2021; 1(1):11-40.
23. Cederholm T, Bosaeus I, Barazzoni R, Bauer J, Gossium AV, Klek S, et al. Diagnostic criteria for malnutrition - An ESPEN Consensus Statement. *Clin Nutr* 2015; 34(3): 335-340.
24. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr* 2019; 38(1):1-9.
25. Sieber CC. Malnutrition and sarcopenia. *Aging Clin Exp Res* 2019; 31; 793-798.
26. Shimizu M, Sakuma K. Malnutrition and Sarcopenia. Combating Malnutrition through Sustainable Approaches. *IntechOpen*; 2023. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.104967>
27. Ali S, Garcia JM. Sarcopenia, Cachexia and Aging: Diagnosis, Mechanisms and Therapeutic Options. *Gerontology* 2014; 60: 294-305.
28. Evans WJ, Morley JE, Argilés J, Bales C, Baracos V, Guttridge D, et al. Cachexia: a new definition. *Clin Nutr* 2008; 27(6): 793-799.
29. Argilés JM, López-Soriano FJ, Betancourt A, Serpe R, Busquets S. The cachexia score (CASCO): a new tool for staging cachectic cancer patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2011; 2: 87-93.
30. Moreira-Pais A, Ferreira R, Oliveira PA, Duarte JA. Sarcopenia versus cancer cachexia: the muscle wasting continuum in healthy and diseased aging. *Biogerontology* 2021; 22(5): 459-477.
31. Martin FC, Ranhoff AH, Falaschi P, Marsh D. Frailty and Sarcopenia. In: Falaschi P, Marsh D (eds) *Orthogeriatrics. Practical Issues in Geriatrics*. 2021; Springer
32. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56(3): M146-156.
33. Coelho-Junior HJ, Calvani R, Picca A, Tosato M, Landi F, Marzetti E, et al. Protein Intake and Frailty in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients* 2022; 14(13): 2767.
34. Landi F, Cherubini A, Cesari M, Calvani R, Tosato M, Sisto A, et al. Sarcopenia and frailty: From theoretical approach into clinical practice. *European Geriatric Medicine* 2016; 7: 197-200.
35. Chen LK, Arai H, Assantachai P, Akishita M, Chew S, Dumlao LC, et al. Roles of nutrition in muscle health of community-dwelling older adults: evidence-based expert consensus from Asian Working Group for Sarcopenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2022; 13:1653-1672.
36. Leij-Halfwerk S, Verwijs MH, van Houdt S, Borkent JW, Gaitoli PR, Pelgrim T, et al. Prevalence of protein-energy malnutrition risk in European older adults in community, residential and hospital settings, according to 22 malnutrition screening tools validated for use in adults ≥65 years: a systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2019; 126:80-89.
37. Correia M, Sulo S, Brunton C, Sulz I, Rodriguez D, Gomez G, et al. Prevalence of malnutrition risk and its association with mortality: nutrition Day Latin America survey results. *Clin Nutr* 2021; 40: 5114-5121.
38. Tan VMH, Pang BWJ, Lau LK, Jabbar KA, Seah WT, Chen KK, et al. Malnutrition and sarcopenia in community-dwelling adults in Singapore: Yishun Health Study. *J Nutr Health Aging* 2021; 25: 374-381.
39. Gümüşsoy M, Atmiş V, Yalçın A, Bahşi R, Yiğit S, Arı S, et al. Malnutrition-sarcopenia syndrome and all-cause mortality in hospitalized older people. *Clin Nutr* 2021; 40: 5475-5481.
40. Robinson SM, Reginster JY, Rizzoli R, Shaw SC, Kanis JA, Bautmans I, et al. Does nutrition play a role in the prevention and management of sarcopenia? *Clin Nutr* 2018; 37: 1121-1132.
41. Zanker J, Sim M, Anderson K, Balogun S, Brennan-Olsen SL, Dent E, et al. Consensus guidelines for sarcopenia prevention, diagnosis and management in Australia and New Zealand. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2023; 14: 142-156.
42. Ganapathy A, Nieves JW. Nutrition and Sarcopenia-What Do We Know? *Nutrients* 2020; 12(6): 1755.
43. Calvani R, Picca A, Coelho-Junior HJ, Tosato M, Marzetti E, Landi F. Diet for the prevention and management of sarcopenia. *Metabolism* 2023; 146: 155637.
44. Bauer J, Biolo G, Cederholm T, Cesari M, Cruz-Jentoft AJ, Morley JE, et al. Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE Study Group. *J Am Med Dir Assoc* 2013;14: 542-559.
45. Deutz NP, Bauer JM, Barazzoni R, Biolo G, Boirie Y, Bosy-Westphal A, et al. Protein intake and exercise for optimal muscle function with aging: recommendations from the ESPEN Expert Group *Clin Nutr* 2014; 33: 929-936.
46. Hamilton B. Vitamin D and human skeletal muscle. *Scand J Med Sci Sports* 2010; 20 (2): 182-190
47. Annweiler C, Schott AM, Berrut G, Fantino B, Beauchet O. Vitamin D related changes in physical performance: a systematic review. *J Nutr Health Aging* 2009; 13(10): 893-898.

48. **Ceglia L.** Vitamin D and its role in skeletal muscle. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009; 12(6): 628–633.
49. **Serafini E, Marzetti E, Calvani R, Picca A, Tosato M, Bernabei R, et al.** Nutritional approach to sarcopenia. *JGG* 2019; 67: 52-61.
50. **Morley JE, Argiles JM, Evans WJ, Bhasin S, Cella D, Deutz NEP, et al.** Society for Sarcopenia, Cachexia, and Wasting Disease. Nutritional recommendations for the management of sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc* 2010; 11(6): 391-396.
51. **Robinson S, Granic A, Cruz-Jentoft AJ, Sayer AA.** The role of nutrition in the prevention of sarcopenia. *Am J Clin Nutr* 2023; 118(5): 852-864.
52. **Liu S, Zhang L, Li S.** Advances in nutritional supplementation for sarcopenia management. *Front Nutr* 2023; 10(10):1189522.
53. **Yang SW, Chen YY, Chen WL.** Association between oral intake magnesium and sarcopenia: a cross-sectional study. *BMC Geriatr* 2022; 22(1): 816.
54. **Liu C, Cheung WH, Li J, Chow SKH, Yu J, Wong SH, et al.** Understanding the gut microbiota and sarcopenia: a systematic review. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2021; 12(6): 1393-1407.
55. **Kang L, Li P, Wang D, Wang T, Hao D, Qu X.** Alterations in intestinal microbiota diversity, composition, and function in patients with sarcopenia. *Sci Rep* 2021; 11(1): 4628.
56. **Supriya R, Singh KP, Gao Y, Li F, Dutheil F, Baker JS.** A Multifactorial Approach for Sarcopenia Assessment: A Literature Review. *Biology (Basel)* 2021; 10(12): 1354.
57. **Giron M, Thomas M, Dardevet D, Chassard C, Savary-Auzeloux I.** Gut microbes and muscle function: can probiotics make our muscles stronger? *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2022; 13: 1460–1476.
58. **Chen YM, Wei L, Chiu YS, Hsu YJ, Tsai TY, Wang MF, et al.** Lactobacillus plantarum TWK10 supplementation improves exercise performance and increases muscle mass in mice. *Nutrients* 2016; 8: 205.
59. **Chen LH, Chang SS, Chang HY, Wu CH, Pan CH, Chang CC, et al.** Probiotic supplementation attenuates age-related sarcopenia via the gut-muscle axis in SAMP8 mice. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2022; 13:515–531.
60. **Lee K, Kim J, Park SD, Shim JJ, Lee JL.** Lactobacillus plantarum HY7715 ameliorates sarcopenia by improving skeletal muscle mass and function in aged Balb/c mice. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 10023.
61. **Sugimura Y, Yang Y, Kanda A, Mawatari A, Tamada Y, Mikami T, et al.** Association between Gut Microbiota and Muscle Strength in Japanese General Population of the Iwaki Health Promotion Project. *Microorganisms* 2024; 12(3) :622.
62. **Bondonno CP, Blekkenhorst LC, Prince RL, Ivey KL, Lewis JR, Devine A, et al.** Association of Vegetable Nitrate Intake With Carotid Atherosclerosis and Ischemic Cerebrovascular Disease in Older Women. *Stroke* 2017; 48(7): 1724-1729.
63. **Kwak JY, Kwon KS.** Pharmacological Interventions for Treatment of Sarcopenia: Current Status of Drug Development for Sarcopenia. *Ann Geriatr Med Res* 2019; 23(3): 98-104.
64. **Jang YJ.** The Effects of Protein and Supplements on Sarcopenia in Human Clinical Studies: How Older Adults Should Consume Protein and Supplements. *J Microbiol Biotechnol* 2023; 33: 143-150.
65. **Jang JY, Kim D, Kim ND.** Pathogenesis, Intervention, and Current Status of Drug Development for Sarcopenia: A Review. *Biomedicines* 2023; 11(6): 1635.

Address for correspondence:

Д-р Илиана Ганева,

Клиника по ендокринология и болести на обмяната, Медицински институт на МБР;
Бул. „Генерал Скобелев“ №79, София,
e-mail: iliana.ganeva@gmail.com

Dr. Iliana Ganeva,

Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, Medical Institute of the Ministry of Internal Affairs;
Bul. „General Skobelev №79, Sofia,
e-mail: iliana.ganeva@gmail.com

Репродуктивни характеристики при български пациентки с ревматоиден артрит

Танев, Добромир Ив.¹, Робева, Ралица Н.²

¹ Клиника по Вътрешни Болести,

Национална Многопрофилна Транспортна Болница „Цар Борис III“

² УСБАЛЕ „Акад. Ив. Пенчев“, Катедра по Ендокринология, МФ, Медицински Университет, София

Адрес за кореспонденция:

Д-р Добромир Танев, гм,

НМТБ „Цар Борис III“ София 1233,

бул. „Княгиня М. Луиза“ №108-110

Тел: (02) 932 32 32

e-mail: dobri_tanev@yahoo.com

Постъпване: 30.09.2024

Ревизиране: 11.11.2024

Приемане: 17.11.2024

Резюме

Цел: Състоянията, свързани с флукуация на половите хормони като менархе, бременност и менопауза може да модулират честотата на изява и активността на ревматоидния артрит (РА) при засегнатите жени. С оглед на това, настоящото проучване си постави за цел да проучи репродуктивните характеристики у български пациентки с РА.

Материали и методи: 117 пациентки с ревматоиден артрит (РА) на средна възраст 62.02 (28-85) години, от които 100 постменопаузални жени, бяха включени в настоящото ретроспективно проучване. Беше събрана информация относно репродуктивната им анамнеза, като се отчиташе възрастта на изява на заболяването (пре- или постменопаузално).

Резултати: Средната възраст на диагностициране на РА при изследваните пациентки беше 50 години, като най-голям брой пациентки бяха развили РА в периода до 10 години след настъпване на менопауза. Средната възраст на менархе беше по-късна при жените с РА в сравнение с общата популация, докато възрастта на менопауза беше сходна с обичайната в същата популация. Не се установиха различия в броя на бременностите, възрастта на менархе или менопауза между жените, диагностицирани с РА преди и след менопаузата. Преждевременна и ранна (спонтанна и индуцирана) менопауза бяха установени съответно при 2% и 12% от жените с РА. При пациентките беше установена висока честота на аборти по желание, гинекологични заболявания и по-специално на карцином на маточната шийка.

Заклучение: Проследяването на овариалната функция, скринингът за HPV инфекция и цервикална неоплазма следва да бъдат силно препоръчвани на пациентките с РА и нас.

Ключови думи: ревматоиден артрит, репродукция, аборти, менопауза, карцином

Въведение

Ревматоидният артрит представлява системно хронично възпалително заболяване с автоимунна генеза, характеризиращо се с прогресивна ставна увреда, екстраартикуларни прояви и повишени възпалителни маркери (1,2). Развитието на заболяването е свързано с генетична предиспозиция към производство на автореактивни Т и В клетки, наред с провокиращ инцидент – най-често вирусна или бактериална инфекция, активираща автореактивните лимфоцити (3). В допълнение, РА е заболяване, което засяга предимно женския пол, като съотношението жени : мъже достига 4-5:1 при пациенти под 50-годишна възраст със спад до 2:1 в по-възрастната популация (4).

Половият диморфизъм в заболяемостта предполага модулиращ ефект на половите хормони върху имунологичните характеристики и клиничните прояви на РА. Естрогените може да повлияят възпалителния отговор, синтеза на имуноглобулини и цитокини, експресията на Toll-Like Receptor 7, както и макрофагеалната функция (5). Счита се, че естрогените осъществяват провъзпалителни ефекти върху В-лимфоцитите, потискат Т-хелперната тип 1 функция, но стимулират производството на Т-клетъчните тип 2 цитокини (6). За разлика от амбивалентните ефекти на естрогените, прогестеронът и андрогените осъществяват основно противвъзпалителни и имunosупресивни ефекти (7). Поради тясната връзка между хормоналните влияния и имунитета, не е учудващо, че състояния, свързани с флукутация на половите хормони като менархе, бременност и менопауза може да модулират честотата и активността на РА (6,8).

Освен това, генетични, епигенетични и социо-икономически въздействия може да оказват допълнителен ефект върху изявата и симптоматиката на РА в различните расови и етнически групи (9). Вероятно достъпът до нови биологични терапии, както и нагласите по отношение приема на орални контрацептиви и хормоно-заместителна

терапия са също сред ключовите фактори, модулиращи фенотипната изява на РА при жените в различните етапи от живота им (9-11), въпреки че резултатите от проучванията понякога са противоречиви.

С оглед на това, настоящото проучване има за цел да разгледа репродуктивните характеристики на български жени с РА, като опише потенциалните рискове и възможните методи за тяхната превенция.

Материали и методи

Участници и протокол на проучването

В проучването бяха включени 117 пациентки с ревматоиден артрит (РА) на средна възраст 62,02 (28-85) години. Диагнозата РА беше поставена съобразно актуалните международни препоръки (12). Всички пациентки попълниха анкета, включваща данни относно репродуктивната им анамнеза. Беше събрана информацията относно възрастта на менархе, наличието на редовен или нередовен менструален цикъл, брой бременности, спонтанни аборти, мъртви раждания и живородени деца, както и възраст на менопауза – съответно естествена или индуцирана от хирургични интервенции. Беше отчетено наличието на ранна или преждевременна менопауза съобразно утвърдените международни препоръки (13). Бяха уточнени също възрастта на изява на РА и формата на заболяването – серопозитивна или серонегативна. Беше събрана информацията относно терапевтичните режими при пациентките, като се отчиташе приема на кортикостероиди и метотрексат. Пациентките бяха запознати с целите на проучването, като всички предоставиха писмено информирано съгласие за участие в него.

Статистически анализ

Резултатите бяха представени чрез средна \pm стандартно отклонение (SD) [медана] за количествените променливи или като честота (%) за дихотомните променливи. Разликите в честотите бяха определени по метода χ^2 – квадрат и чрез точния критерий на Fisher. След тест на Kolmogorov-Smirnov

за нормалност на разпределението, разликите между две групи бяха определяни чрез Mann-Whitney тест. Беше прието критично ниво на значимост 0,05 при проверка на хипотези. Статистическият анализ беше извършен чрез статистически пакет MedCalc® Statistical Software version 22.021 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2024).

Резултати

Средната възраст на РА диагноза при изследваните пациентки беше $50,94 \pm 14,19$ [50] години. В менопауза бяха 100 от тях (85,5%),

докато 17 пациентки (14,5%) бяха пременопаузални. При 45 (38,5%) от пациентките РА беше диагностициран преди менопауза, а при останалите 72 (61,5%) – след менопауза. Средната възраст на менопауза при жените беше $49,37 \pm 4,92$ [50] години, като най-голям брой пациентки бяха развили РА в периода до 10 години след настъпване на менопауза (Фиг. 1).

Репродуктивните характеристики на постменопаузалните жени, диагностицирани пре- или постменопаузално с РА са представени на Таблица 1.

Две от изследваните постменопаузални жени (2%) бяха с преждевременна менопауза,

Фигура 1. Възраст на РА диагноза спрямо възраст на менопауза при изследваните жени. 0 - менопауза.

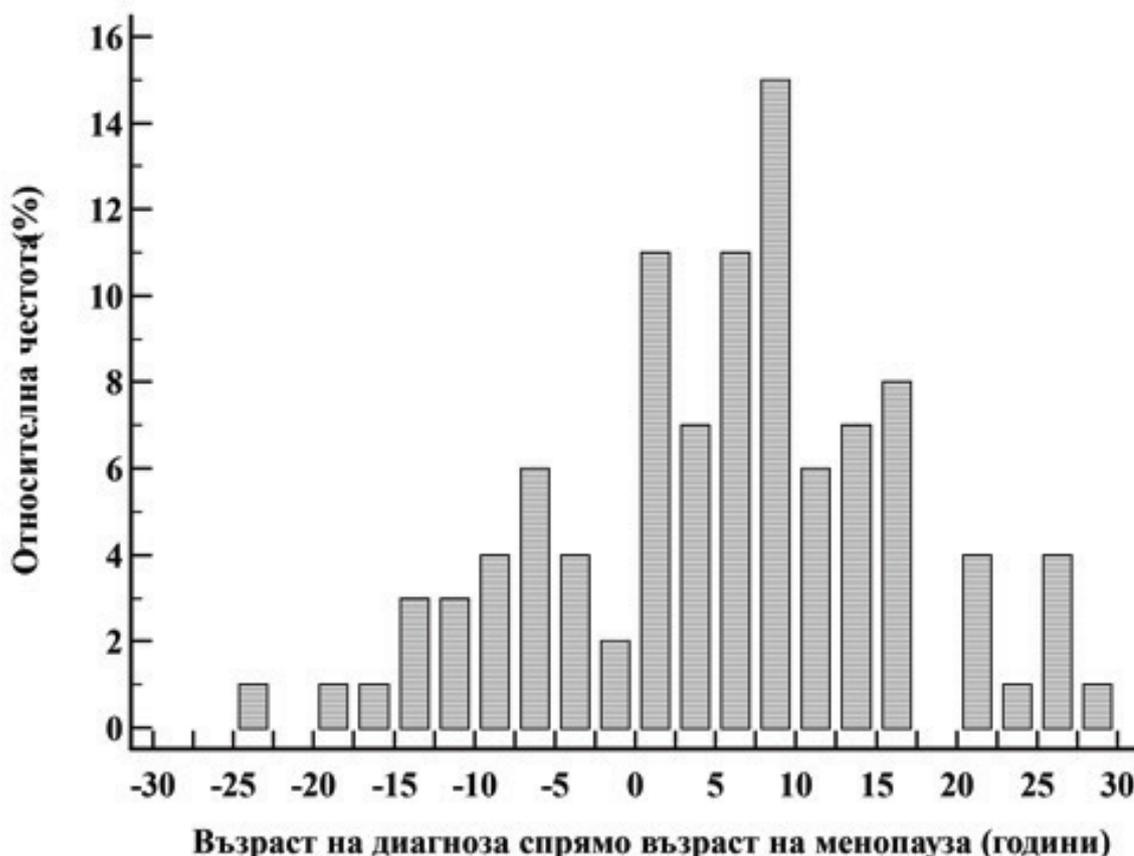


Таблица 1. Репродуктивни характеристики при постменопаузални жени с ревматоиден артрит (РА), диагностицирани със заболяването преди или след менопауза. М-медиана; m-средна стойност; SD – стандартно отклонение; (%) – честота.

	РА преди менопауза			РА след менопауза			
	n	m/ M/ (% , n)	SD	n	m/ M/ (% , n)	SD	p
Възраст (години)	28	60.00 [58.50]	7.37	72	67.72 [69.00]	8.53	<0.001
ИТМ (кг/м ²)	28	27.76 [27.97]	4.72	72	27.59 [27.22]	5.60	0.634
Тютюнопушене (%)	28	39.3% (11)		72	30.6% (22)		0.479
Серопозитивен РА	28	92.9% (26)		72	73.6% (53)		0.053
Възраст на диагноза (години)	28	42.60 [43.00]	8.30	72	59.21 [58.50]	8.30	<0.001
Възраст на менархе (години)	28	13.80 [14.00]	1.88	72	13.94 [14.00]	1.41	0.802
Възраст на менопауза (години)	28	50.96 [50.00]	4.54	72	48.75 [50.00]	4.95	0.081
Репродуктивен период (години)	28	37.11 [37.00]	4.39	72	34.80 [36.00]	5.26	0.047
Общ брой бременности	28	2.67 (2.50)	1.74	72	2.74 (2.00)	1.71	0.940
Поне една бременност (%)	28	92.9% (26)		72	98.6% (71)		0.188
Поне един спонтанен аборт (%)	28	14.3% (4)		72	6.9% (5)		0.262
Поне един индуциран аборт (%)	28	35.7% (10)		72	45.8% (33)		0.379
Поне едно живо раждане (%)	28	92.9% (26)		72	95.8% (69)		0.617

едната – поради преждевременна овариална недостатъчност, а другата – поради оперативна интервенция за карцином на маточната шийка.

Честотата на ранна менопауза беше 12% (12 жени), като при 5 от тях (41,7%) причините за по-ранната менопауза бяха ятрогенни /оперативни интервенции поради доброкачествени или злокачествени гинекологични заболявания/. Общо 4 жени споделиха, че са прилагали хормонална терапия (две жени – с орални контрацептиви и две с хормоно-заместителна терапия). Седем от жените (5,98%) бяха диагностицирани със злокачествени неоплазми /2 с тумори на

млечни жлези, 4 – на маточна шийка и една – на щитовидна жлеза/. Не се установиха никакви различия в репродуктивните особености между жените със серопозитивен и серонегативен РА ($p > 0,05$ за всички изследвани показатели).

Обсъждане

Нашите резултати показват, че основният пик на изява на РА при българските пациентки е през перименопаузалния период и по-специално до 10 години след менопауза. Аналогични са резултатите в световен мащаб, които показват най-голяма честота на изява на заболяването във възрастта 50-54 години (14). Средната възраст на диагностициране е около 55 години, като обаче в някои страни се установява тенденция към развитие на заболяването и в по-напреднала възраст (15). Въпреки че при много пациенти РА се изявява след 58-60 години (РА с късно начало), други развиват РА в по-млада възраст – с пик около 40 години (РА с ранно начало), което може да се отрази неблагоприятно върху тяхната репродуктивна функция. Наблюдавани са съществени различия в клиничните симптоми, имунологичната активност, разпределението по пол и прилаганата терапия между пациентите с РА с ранно или късно начало (14,16). Не е уточнена обаче ролята на променената хормонална среда за клиничното протичане при тези две форми на заболяването.

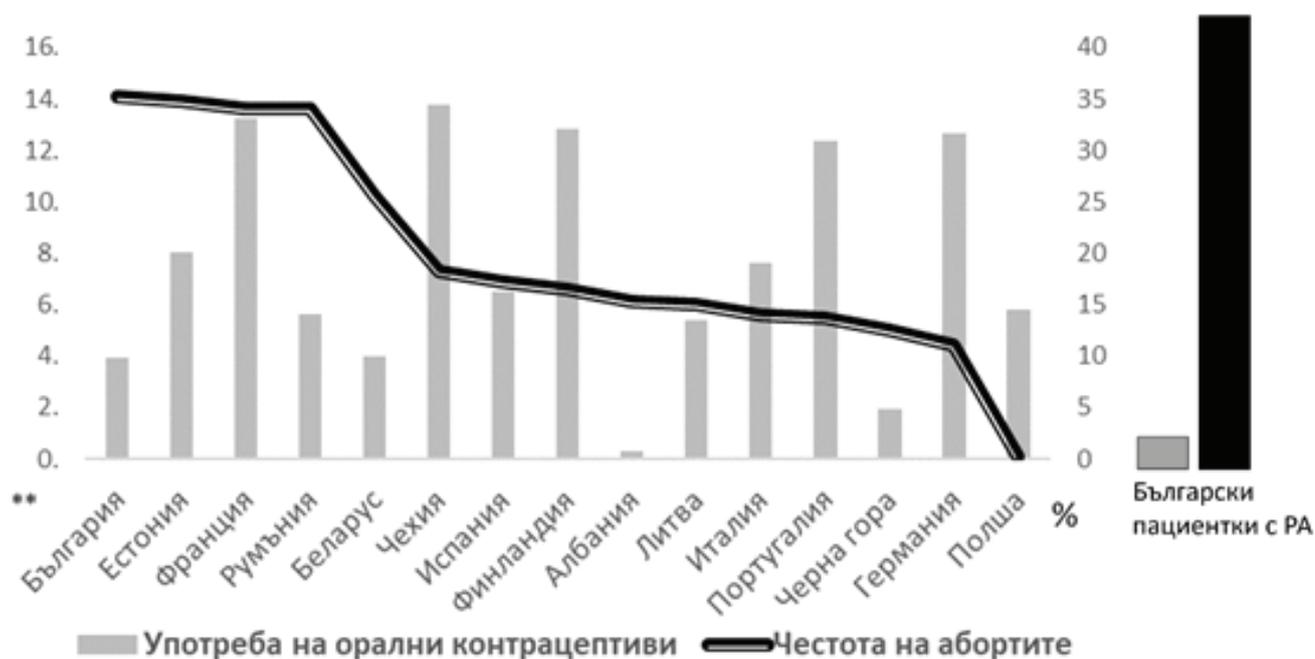
С оглед на това ние сравнихме клиничните и репродуктивните характеристики при жени с РА, изявили болестта пре- и постменопаузално със средна разлика във възрастта на диагноза между двете групи от 17 години. Подобно на предходните изследвания жените с пременопаузална изява на РА показаха тенденция към по-честа серопозитивност в сравнение с останалите жени (16). Учудващо обаче, не се установиха съществени различия в репродуктивните характеристики между жените, развили РА преди и постменопауза. Възрастта на менархе не се различаваше в двете групи, аналогично на резултатите от други проучвания (17). Същевременно, възрастта на менархе и в двете групи беше значимо по-късна (медиана – 14 години) в сравнение със средната, публикувана в проучванията в нашата страна (12-13 години) ($p < 0,001$) (18,19). Най-голямото изследване до момента върху рисковите фактори за РА установява, че възраст на

менархе над 14 години увеличава с 13% шанса за развитие на РА при изследваните жени в сравнение с тези, при които менархе е настъпило на 13 години (20). Аналогично, проучване при двойки сестри, от които едната страда от РА след менопауза, а другата не, показва по-късно менархе при засегнатата сестра в сравнение със здравата, което се асоциира и с различия в HLA системата между тях (21). В допълнение, френски колектив установява, че по-дълготрайната експозиция на ендогенни или екзогенни естрогени обуславя значимо по-нисък риск от РА при жените (22).

В изследваната от нас кохорта броят на бременностите, абортите и живите раждания не се различаваше значимо между жените с РА, изявили болестта пре- или постменопаузално. Обратно, Vanas et al. установяват повече жени с поне една бременност сред пациентките, изявили РА след менопауза в сравнение с тези, изявили болестта в репродуктивните си години, като и в двете групи броят на бременностите е много по-малък, отколкото в общата популация (17). Следва обаче да се отбележи, че в цитираното проучване са включени само жени с РА, лекувани с метотрексат, докато в нашето проучване няма такова ограничение. Интересно, най-голямото проучване до момента установява, че жените с 4 или повече деца имат повишен риск от РА в сравнение с жените с две деца (20). Бременността води до клинична ремисия при много голяма част от пациентките с РА, без паралелна промяна в имунологичните маркери като ревма фактор, докато след бременността може да се наблюдава екзacerbация; за съжаление до момента не са изяснени причините за тези вариации (23). Те, обаче, може да бъдат свързани с промени в репродуктивните планове на пациентките с РА в различните етнически групи. Специфичен за нашата популация феномен е много високата честота на абортите по желание за сметка на нисък процент жени, употребяващи орални контрацептиви (Фигура 2). Съответно в нашето проучване се установи много висока честота на абортите по желание и в двете изследвани групи пациентки. Абортите по желание са сред известните

Фигура 2.

Честота на абортите съпоставена с честотата на употреба на орални контрацептиви в България и други страни – по данни на EUROSTAT и United Nations 2014-2019, както и специфично при български пациентки с РА; ** брой/1000 жени/гог; (https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/demo_fabortind/default/table?lang=en; https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org.development.desa.pd/files/files/documents/2020/Jan/un_2019_contraceptiveusebymethod_databooklet.pdf).



рискови фактори за РА, докато употребата на орални контрацептиви може да има протективен ефект (11, 24). Необходими са целенасочени действия от страна на ревматолозите, ендокринолозите и акушер-гинеколозите у нас за намаляване на честотата на абортите по желание в общата популация и специфично сред жените с РА.

В нашето проучване два пъти повече жени с пременопаузален РА бяха преживели поне един спонтанен аборт в сравнение с тези с постменопаузална изява, въпреки

че разликата не достигна статистическа значимост поради ниския абсолютен брой инциденти. Скорошно датско проучване установява значимо по-висока честота на спонтанни аборти при жени с РА изява преди 35 години и малка давност на болестта в сравнение със здравите жени, докато при жените над 35 години не се установяват подобни различия (25). Това показва необходимостта от мултидисциплинарни грижи и по-често клинично и имунологично проследяване на пациентките с РА, изявен в млада възраст, които планират бременност.

Средната възраст на менопауза при изследваните от нас жени с РА (49.37 години) не се различаваше от тази в общата популация българки (49.30 години) (26). Обратно, сред полски РА пациентки, лекувани с метотрексат, менопаузата настъпва значително по-рано в сравнение с общата популация (17). Менопауза на възраст под 45 години е известен значим рисков фактор за развитие на РА (20). Същевременно е налице двупосочна връзка между преждевременната и ранна менопауза от една страна и РА - от друга. Пациентките с РА показват по-бързо понижаване на нивата на анти-Мюлеровия хормон в сравнение със здравите жени (27). Обаче, жените с преждевременна овариална недостатъчност често са позитивни за различни аутоантитела, включително за ревматоиден фактор (28). Връзките между по-бързото изчерпване на яйчниковата функция и възпалителното ставно заболяване може да се опосредстват от общи патогенни генетични варианти, аутоимунен дисбаланс, фактори на околната среда и/или психо-социален стрес (29), но са необходими допълнителни проучвания, които да разкрият конкретните патофизиологични механизми.

При изследваната от нас група се установи висока честота на ранна менопауза, свързана най-вече с оперативна хистероофоректомия за доброкачествени и злокачествени заболявания. Впечатление прави много високата честота на жени с карциноми и по-специално с карцином на маточната шийка сред пациентките с РА. В международната литература е описана по-висока честота на репродуктивни заболявания включително ендометриоза и инфертилитет при

жени с РА (29). Те, също така, показват 28 % по-висок риск от малигнени заболявания, особено на пикочен мехур, маточна шийка, бял гроб, простата, меланом и някои по-редки хематологични неоплазми (30,31). При жени с РА се наблюдава висока честота не само на цервикален карцином, но и на високостепенна цервикална дисплазия (32). Инфекцията с човешки папилома вирус (human papilloma virus, HPV), която е основен фактор за развитие на цервикална дисплазия, увеличава значително шанса от развитие на РА при млади жени, докато ваксинацията срещу вируса намалява риска с почти 50% (33). Скорошно проучване установява каузална връзка между РА и карцинома на маточната шийка, която би могла да се опосредства от интерлевкин-18 (Xu et al., 2024). Независимо от причините, става ясно, че болните с РА са група, в която приоритетно следва да се провежда скрининг за HPV и цервикални неоплазми. Необходими са също нови проучвания, които да установят най-добрите терапевтични подходи при пациентки с РА и HPV инфекция.

В заключение, нашето проучване показва по-късно менархе в сравнение с общата популация, нормален фертилитет и обичайна възраст на менопауза сред български пациентки с РА. Установи се висока честота на индуцирани аборти сред изследваните жени, както и висок процент РА пациентки, лекувани за карцином на маточна шийка. Проследяването на овариалната функция, скринингът за HPV инфекция и цервикална неоплазма следва да бъдат силно препоръчвани на пациентките с РА у нас.

Reproductive Characteristics in Bulgarian Patients with Rheumatoid Arthritis

Tanev, Dobromir Iv.¹, Robeva, Ralitsa N.²

¹ Department of Internal Medicine, National Multi-profile Transport Hospital „Tsar Boris III“

² USHATE „Acad. Iv. Penchev“, Department of Endocrinology, MF, Medical University, Sofia

Address for correspondence:

Dobromir Tanev, MD, PhD,

NMTH „Tzar Boris III“ Sofia 1233

Knyaginya Mariya-Luiza Blvd №108-110

Tel: (02) 932 32 32

e-mail: dobri_tanev@yahoo.com

Submitted: 30.09.2024

Revised: 11.11.2024

Accepted: 17.11.2024

Abstract

Objective: Conditions associated with sex hormone fluctuation, such as menarche, pregnancy, and menopause, may modulate the development and activity of rheumatoid arthritis (RA) in affected women. Therefore, the present study aims to investigate reproductive characteristics in Bulgarian RA patients.

Materials and methods: 117 patients with rheumatoid arthritis (RA) with a mean age of 62.02 (28-85) years, of whom 100 were postmenopausal women, were included in the present retrospective study. Information on their reproductive history was collected, taking into account the age of disease onset (pre- or postmenopausal).

Results: The average age of RA diagnosis in the studied patients was 50 years, with the largest number of patients diagnosed with RA within ten years after menopause. The mean age of menarche was delayed in women with RA compared to the general population. However, the age of menopause was similar to that reported in the same population. No differences were found in the number of pregnancies, age at menarche, or menopause between women diagnosed with RA before and after menopause. Premature and early (spontaneous and induced) menopause was found in 2% and 12% of women with RA, respectively. In female patients, a high frequency of induced abortions, gynecological diseases, and specifically cervical carcinoma was found.

Conclusion: Follow-up of ovarian function, screening for HPV infection, and cervical neoplasm should be strongly recommended for RA patients in our country.

Key words: RA, reproduction, abortions, menopause, carcinoma

Introduction

Rheumatoid arthritis is a systemic chronic inflammatory disease characterized by progressive joint damage, extra-articular manifestations, and elevated inflammatory markers and autoantibodies (1,2). The development of the disease is associated with a genetic predisposition to the production of autoreactive T and B cells, along with a provoking incident – most often a viral or bacterial infection, activating autoreactive lymphocytes (3). In addition, RA is a female-predominant disease, with the female-to-male ratio reaching 4–5:1 in patients under 50 years of age, and decreasing to 2:1 in the older population (4). Gender dimorphism in the disease incidence suggests a modulating effect of sex hormones on the immunological characteristics and clinical manifestations of RA. Estrogens may influence the inflammatory response, immunoglobulin and cytokine synthesis, Toll-Like Receptor 7 expression, as well as macrophage function (5). Estrogens are thought to suppress T-helper type 1 function, but they stimulate T-cell type 2 cytokine production and exert pro-inflammatory effects on B-lymphocytes (6). Contrary to the ambivalent effects of estrogens, progesterone and androgens have anti-inflammatory and immunosuppressive influence (7). Considering the close interrelations between hormonal milieu and immunity, it is not surprising that conditions associated with sex hormone fluctuation, such as menarche, pregnancy, and menopause, may modulate the incidence and activity of RA (6,8). Furthermore, genetic, epigenetic, and socioeconomic influences might affect RA expression and symptomatology across racial and ethnic groups (9). Probably, access to new biologic therapies, as well as the use of oral contraceptives and hormone replacement therapy, are also among the key factors modulating the phenotypic expression of RA in women at different stages of their lives (9-11), although the results of the studies are sometimes conflicting.

In view of this, the present study aims to examine the reproductive characteristics of Bulgarian women with RA, describing potential risks and possible methods for their prevention.

Materials and methods

Participants and study protocol

Female patients (n=117) with rheumatoid arthritis (RA) with a mean age of 62,02 (28-85) years were included in the present retrospective study. The diagnosis of RA was made according to current international recommendations (12). All patients completed a questionnaire about their reproductive history. Data were collected on age at menarche, presence of regular or irregular menstrual cycle, number of pregnancies, miscarriages, stillbirths, live births, and age of menopause – natural or surgically induced, respectively. The presence of early or premature menopause was recorded according to established international recommendations (13). The age of RA onset and the disease's form (seropositive or seronegative) were also specified. Information was collected on patients' therapeutic regimens, including corticosteroids and methotrexate. The patients provided written informed consent to participate in the study.

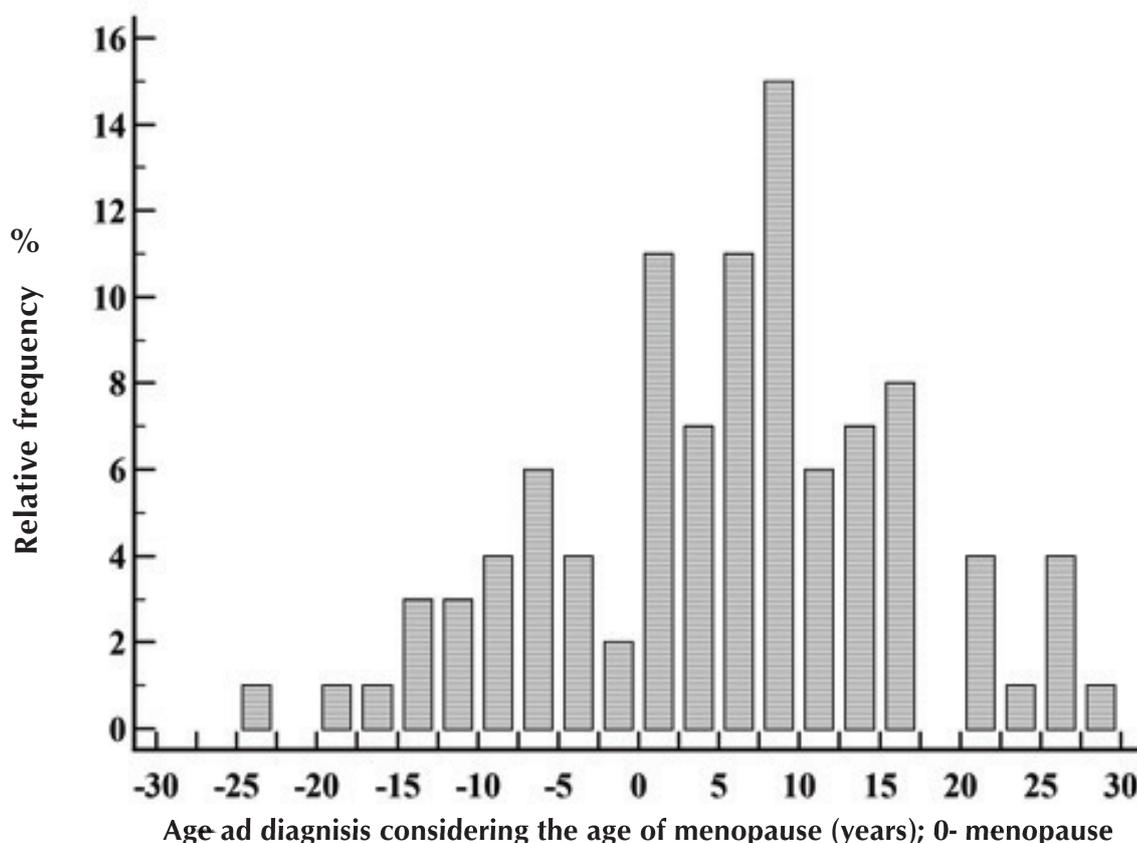
Statistical analysis

Results were presented as mean±standard deviation (SD) [median] for quantitative variables or as frequency (%) for dichotomous variables. Differences in frequencies were determined by the χ -squared method and Fisher's exact test. After a Kolmogorov–Smirnov test for normality of distribution, the Mann–Whitney test was used to determine differences between the two groups. A critical significance level of 0.05 was accepted in hypothesis testing. Statistical analysis was performed using the statistical package MedCalc® Statistical Software version 22,021 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2024).

Results

The average age of RA diagnosis in the studied patients was 50,9± 14,19 [50] years. One hundred of them (85.5%) were in menopause, while 17 patients (14,5%) were premenopausal. In 45 (38,5%) of the patients, RA was diagnosed before menopause, and in the remaining 72 (61,5%) – after menopause. The mean age of menopause in women was 49,37±4,92 [50] years, with the highest number of patients developing RA within ten

Figure 1. Age at rheumatoid arthritis (RA) diagnosis according the age of menopause.



years of menopause (Fig. 1). The reproductive characteristics of postmenopausal women diagnosed pre- or postmenopausal with RA are presented in Table 1.

Two of the studied postmenopausal women (2%) had premature menopause, one due to premature ovarian failure and the other due to surgery for cervical carcinoma. The frequency of early menopause was 12% (12 women), and in 5 of them (41,7%), the causes of early menopause were iatrogenic (operative interventions due to benign or malignant gynecological diseases). A total of 4 women reported that they had used hormonal therapy (oral contraceptives /n=2/ or hormone replacement therapy /n=2/). Seven of the investigated women (5,98%) were diagnosed with malignant neoplasms (2 with tumors of the

mammary glands, 4 – of the cervix, and one – of the thyroid gland). No differences in reproductive characteristics were found between women with seropositive and seronegative RA ($p>0,05$ for all investigated parameters).

Discussion

Our results show that the peak of RA in Bulgarian patients occurs during the perimenopausal period and, in particular, up to 10 years after menopause. Similarly, other studies have shown the highest incidence of the disease at 50-54 years (14). The average age of diagnosis is about 55 years, although, in some countries, there is a trend toward developing the disease at an older age (15). Although many patients develop RA after

Table 1. Reproductive characteristics in postmenopausal women with rheumatoid arthritis (RA) diagnosed with the disease before or after menopause. M-median; m-mean value; SD – standard deviation; (%) - frequency.

	RA before Menopause			RA after Menopause			
	n	m/ M/ (% , n)	SD	n	m/ M/ (% , n)	SD	p
Age (years)	28	60.00 [58.50]	7.37	72	67.72 [69.00]	8.53	<0.001
Body Mass Index (kg/m²)	28	27.76 [27.97]	4.72	72	27.59 [27.22]	5.60	0.634
Smoking (%)	28	39.3% (11)		72	30.6% (22)		0.479
Seropositive RA (%)	28	92.9% (26)		72	73.6% (53)		0.053
Age at diagnosis (years)	28	42.60 [43.00]	8.30	72	59.21 [58.50]	8.30	<0.001
Age at menarche (years)	28	13.80 [14.00]	1.88	72	13.94 [14.00]	1.41	0.802
Age at menopause (years)	28	50.96 [50.00]	4.54	72	48.75 [50.00]	4.95	0.081
Reproductive period (years)	28	37.11 [37.00]	4.39	72	34.80 [36.00]	5.26	0.047
Number of pregnancies	28	2.67 (2.50)	1.74	72	2.74 (2.00)	1.71	0.940
At least one pregnancy (%)	28	92.9% (26)		72	98.6% (71)		0.188
At least one miscarriage (%)	28	14.3% (4)		72	6.9% (5)		0.262
At least one induced abortion (%)	28	35.7% (10)		72	45.8% (33)		0.379
At least one live birth (%)	28	92.9% (26)		72	95.8% (69)		0.617

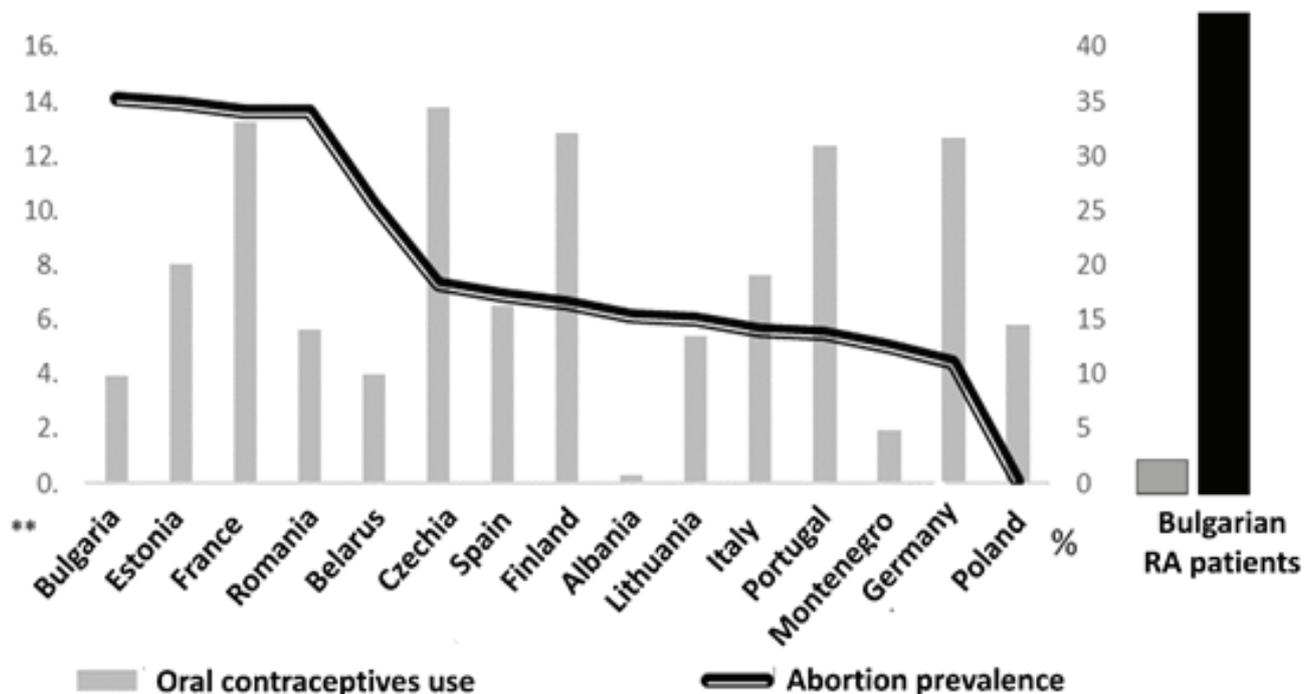
age 58-60 (late-onset RA), others develop RA at a younger age, with a peak around age 40 (early-onset RA), which can adversely affect their reproductive function. Substantial differences in clinical symptoms, immunological activity, gender distribution, and administered therapy were observed between early- and late-onset RA patients (14,16). However, the role of sex hormonal fluctuations in the clinical characteristics of these two RA forms has not been specified.

Therefore, we compared the clinical and reproductive features of pre- and postmenopausal RA women. The difference in the mean age of RA diagnosis between the two groups was approximately 17 years. Similar to previous studies,

women with premenopausal RA showed a trend toward more frequent seropositivity compared to other women (16). Interestingly, no significant differences in reproductive characteristics were found between women who developed pre- and postmenopausal RA. Age at menarche did not differ between the two groups, in accordance with the results of other studies (17). However, the age of menarche in both groups was significantly delayed (median – 14 years) compared to the average reported for our country (12-13 years) ($p < 0.001$) (18,19). The largest study to date on risk factors for RA found that the age of menarche greater than 14 years increased the chance of developing RA by 13% in the women studied com-

Figure 2.

Frequency of abortions compared with the frequency of oral contraceptive use in Bulgaria and other countries - according to EUROSTAT and United Nations data 2014-2019, as well as specifically in Bulgarian patients with RA; ** - number/1000 women/year; (https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/demo_fabortind/default/table?lang=en; https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org.development.desa.pd/files/files/documents/2020/Jan/un_2019_contraceptiveusebymethod_databooklet.pdf).



pared with those whose menarche occurred at 13 years (20). Similarly, a study of female siblings, one suffering from postmenopausal RA and the other not, showed later menarche in the affected sister compared to the healthy sister, which was also associated with HLA differences between them (21). In addition, a French study found that longer exposure to endogenous or exogenous estrogens confers a significantly lower risk of RA in women (22).

In our cohort, the number of pregnancies, abortions, and live births did not differ significantly between women with RA presenting the disease pre- or postmenopausally. Conversely, Banas et al. found more women with at least one pregnancy among patients who presented with RA after menopause compared to those who presented with the disease in their reproductive years. The number of pregnancies in both groups was much lower than in the general population (17). However, it should be noted that the cited study included

only women with RA treated with methotrexate, whereas our study had no such limitation. Interestingly, the largest study to date found that women with four or more children had an increased risk of RA compared to women with two children (20). Pregnancy leads to clinical remission in a very large proportion of RA patients, without a parallel change in immunological markers such as rheumatoid factor, while exacerbations can be observed after pregnancy; unfortunately, the reasons for these variations have not yet been clarified (23). However, they may be related to changes in the reproductive plans of RA patients in different ethnic groups. A phenomenon specific to our population is the very high frequency of elective abortions at the expense of a low percentage of women using oral contraceptives (Figure 2). Accordingly, in our study, a very high frequency of induced abortions was found in both studied patient groups. Abortions are among the known risk

factors for RA, while the use of oral contraceptives may have a protective effect (11,24). Targeted actions by rheumatologists, endocrinologists, and gynecologists in our country are needed to reduce the frequency of elective abortions in the general population and specifically among women with RA.

In our study, twice as many women with premenopausal RA had experienced at least one miscarriage compared with those with postmenopausal onset, although the difference did not reach statistical significance due to the low absolute number of incidents. A Danish study found a significantly higher rate of miscarriages in women with RA onset before 35 years and a short history of the disease compared to healthy women, while no similar differences were found in women over 35 years of age (25). These findings indicate the need for multidisciplinary care and more frequent clinical and immunological follow-up of patients with RA, manifested at a young age, who are planning pregnancy.

The average age of menopause in the RA women we studied (49,37 years) did not differ from that in the general population of Bulgarian women (49,30 years) (26). Conversely, among Polish RA patients treated with methotrexate, menopause occurred significantly earlier compared to the general population (17). Menopause before the age of 45 is a known significant risk factor for the development of RA (20). At the same time, there is a bidirectional association between premature and early menopause on the one hand and RA on the other. Female RA patients show a faster decrease in anti-Müllerian hormone levels than healthy women (27). However, women with premature ovarian failure often test positive for various autoantibodies, including rheumatoid factor (28). Associations between faster deterioration of ovarian function and inflammatory joint disease may be mediated by common pathogenic genetic variants, autoimmune imbalance, environmental factors, and/or psychosocial stress (29). However,

additional studies are needed to reveal the specific pathophysiological mechanisms.

In our group, a high incidence of earlier menopause was found, primarily associated with operative interventions for benign or malignant reproductive diseases. The very high frequency of women with carcinomas, and in particular with carcinoma of the cervix, among RA patients is noticeable. A higher incidence of reproductive diseases in women with RA, including endometriosis and infertility, has been described in the scientific literature (29). Patients with RA have also shown a 28% higher risk of malignancies compared to the general population, particularly of the bladder, cervix, lung, prostate, skin, and some rare hematological neoplasms (30,31). Women with RA have a 50% higher incidence of high-grade cervical dysplasia and cervical carcinoma (32). Infection with the human papillomavirus (HPV), which is a major factor in the development of cervical dysplasia, significantly increases the chance of developing RA in young women. At the same time, vaccination against the virus reduces the risk by almost 50% (33). A recent study established a causal relationship between RA and cervical carcinoma that could be mediated by interleukin-18 (34). Regardless of the reasons, it is clear that RA patients are a group in which screening for HPV and cervical neoplasms should be performed as a priority. New studies are also needed to establish the best therapeutic approaches in women with RA and HPV infection.

In conclusion, our study shows normal fertility and the usual age of menopause but later menarche among Bulgarian RA patients compared to the general population. A high incidence of elective abortions was found among the women studied, as well as a high percentage of RA patients treated for cervical carcinoma. Follow-up of ovarian function, as well as screening for HPV infection and cervical neoplasm, should be strongly recommended for RA patients in our country.

1. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2016; 388(10055): 2023-2038.
2. Jahid M, Khan KU, Rehan-UI-Haq, Ahmed RS. Overview of Rheumatoid Arthritis and Scientific Understanding of the Disease. *Mediterr J Rheumatol* 2023; 34(3): 284-291.
3. Lin YJ, Anzaghe M, Schülke S. Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis. *Cells* 2020; 9(4): 880.
4. Kvien TK, Uhlig T, Ødegård S, Heiberg MS. Epidemiological aspects of rheumatoid arthritis: the sex ratio. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1069: 212-222.
5. Maranini B, Bortoluzzi A, Silvagni E, Govoni M. Focus on Sex and Gender: What We Need to Know in the Management of Rheumatoid Arthritis. *J Pers Med* 2022; 12(3): 499.
6. Cutolo M, Straub RH. Sex steroids and autoimmune rheumatic diseases: state of the art. *Nat Rev Rheumatol* 2020; 16(11): 628-644.
7. Raine C, Giles I. What is the impact of sex hormones on the pathogenesis of rheumatoid arthritis? *Front Med (Lausanne)* 2022; 9: 909879.
8. Cutolo M, Gotelli E. Complex role of oestrogens in the risk and severity of rheumatoid arthritis in menopause. *RMD Open* 2023; 9(2): e003176.
9. Yip K, Navarro-Millán I. Racial, ethnic, and healthcare disparities in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2021; 33(2): 117-121.
10. Daraghme DN, Hopkins AM, King C, Abuhelwa AY, Wechalekar MD, Proudman SM, et al. Female reproductive status and exogenous sex hormone use in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab and csDMARDs. *Rheumatology (Oxford)* 2023; 62(2): 583-595.
11. Hadizadeh F, Johansson T, Johansson Å, Karlsson T, Ek WE. Effects of oral contraceptives and menopausal hormone therapy on the risk of rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2024; 63(8): 2101-2108.
12. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010; 62(9): 2569-2581.
13. European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI, Webber L, Davies M, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod* 2016; 31(5): 926-937.
14. Cai Y, Zhang J, Liang J, Xiao M, Zhang G, Jing Z, et al. The Burden of Rheumatoid Arthritis: Findings from the 2019 Global Burden of Diseases Study and Forecasts for 2030 by Bayesian Age-Period-Cohort Analysis. *J Clin Med* 2023; 12(4): 1291.
15. Pavlov-Dolijanovic S, Bogojevic M, Nozica-Radulovic T, Radunovic G, Mujovic N. Elderly-Onset Rheumatoid Arthritis: Characteristics and Treatment Options. *Medicina (Kaunas)* 2023; 59(10): 1878.
16. Innala L, Berglin E, Möller B, Ljung L, Smedby T, Södergren A, et al. Age at onset determines severity and choice of treatment in early rheumatoid arthritis: a prospective study. *Arthritis Res Ther* 2014; 16(2): R94.
17. Banas T, Hajdyla-Banas I, Pitynski K, Niewęgłowska D, Juszczak G, Ludwin A, et al. Age at natural menopause in women on long-term methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *Menopause* 2016; 23(10): 1130-1138.
18. Tomova A, Genov N, Kumanov F, Robeva R. [Menarche in Bulgarian-secular trend in twenty century]. *Akush Ginekol (Sofia)* 2009; 48(3): 10-14 (In Bulgarian).
19. Stoev R, Mitova Z. Age at Menarche in Sofia Girls /2014-2018/. *Acta Morphol Anthropol* 2022; 29(3-4): 183-187.
20. Jiang LQ, Zhang RD, Musonye HA, Zhao HY, He YS, Zhao CN, et al. Hormonal and reproductive factors in relation to the risk of rheumatoid arthritis in women: a prospective cohort study with 223 526 participants. *RMD Open* 2024; 10(1): e003338.
21. Deighton CM, Sykes H, Walker DJ. Rheumatoid arthritis, HLA identity, and age at menarche. *Ann Rheum Dis* 1993; 52(5): 322-326.
22. Salliot C, Nguyen Y, Gelot A, Mariette X, Boutron-Ruault MC, Seror R. Lifetime female hormonal exposure and risk of rheumatoid arthritis in postmenopausal women: Results from the French E3N cohort. *Joint Bone Spine* 2022; 89(5): 105374.
23. Hazes JM, Coulie PG, Geenen V, Vermeire S, Carbonnel F, Louis E, et al. Rheumatoid arthritis and pregnancy: evolution of disease activity and pathophysiological considerations for drug use. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50(11): 1955-1968.
24. Hee JY, Huang S, Leong KP, Chun L, Zhang YO, Gongye R, Tang K. Pregnancy loss and the risk of rheumatoid arthritis in Chinese women: findings from the China Kadoorie biobank. *BMC Public Health* 2022; 22(1): 1768.
25. Nathan NO, Mørch LS, Wu CS, Olsen J, Hetland ML, Li J, Rom AL. Rheumatoid arthritis and risk of spontaneous abortion: a Danish nationwide cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2020; 59(8): 1984-1991.
26. Boianov M, Popivanov P, Protich M. [Mean age of menopause onset in Bulgarian women]. *Akush Ginekol (Sofia)* 2001; 42(2): 3-6.
27. Brouwer J, Dolhain RJEM, Hazes JMW, Eler NS, Visser JA, Laven JSE. Decline of ovarian function in patients with rheumatoid arthritis: serum anti-Müllerian hormone levels in a longitudinal cohort. *RMD Open* 2020; 6(3): e001307.

References

28. Hoek A, Schoemaker J, Drexhage HA. Premature ovarian failure and ovarian autoimmunity. *Endocr Rev* 1997; 18(1): 107-134.
29. Li PF, Li S, Zheng PS. Reproductive Effect by Rheumatoid Arthritis and Related Autoantibodies. *Rheumatol Ther* 2024; 11(2): 239-256.
30. Mercer LK, Davies R, Galloway JB, Low A, Lunt M, Dixon WG, et al; British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR) Control Centre Consortium. Risk of cancer in patients receiving non-biologic disease-modifying therapy for rheumatoid arthritis compared with the UK general population. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52(1): 91-98.
31. Beydon M, Pinto S, De Rycke Y, Fautrel B, Mariette X, Seror R, Tubach F. Risk of cancer for patients with rheumatoid arthritis versus general population: a national claims database cohort study. *Lancet Reg Health Eur* 2023; 35: 100768.
32. Kim SC, Schneeweiss S, Liu J, Karlson EW, Katz JN, Feldman S, Solomon DH. Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs and Risk of High-Grade Cervical Dysplasia and Cervical Cancer in Rheumatoid Arthritis: A Cohort Study. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68(9): 2106-2113.
33. Yang G, Ren Z, Wang K. Association between human papillomavirus infection or immunization and risk for rheumatoid arthritis. *Front Immunol* 2023; 14:1130217.
34. Xu M, Chen H, Tan T, Xie K, Xie H, Li Q. Exploring the causal association between rheumatoid arthritis and the risk of cervical cancer: a two-sample Mendelian randomization study. *Arthritis Res Ther* 2024; 26(1): 35.

www.endotext.org

- ✓ Свободно достъпен сайт, предлагащ изчерпателна информация във всички области на клиничната ендокринология, предоставена от екип водещи световни специалисти ръководен от Prof. Leslie De Groot (САЩ).
- ✓ Поместваните материали, текущо актуализирани, са съобразени със съвременните международни стандарти за диагностика и лечение на ендокринните заболявания

Костен статус при постменопаузални диабетички – водещи фактори

Борисова, Анна-Мария И., Мекова, Ралица В., Стоянова, Калина Т.

Клиника по Ендокринология, Университетска болница Софиямед, Катедра по Вътрешни болести, Медицински факултет, Софийски университет "Свети Климент Охридски", София

Адрес за кореспонденция:

Проф. Анна-Мария Борисова,

Клиника по ендокринология и метаболитни заболявания,
Университетска болница Софиямед
Катедра по Вътрешни болести, Факултет по медицина,
Софийски университет "Св. Климент Охридски",
Ул. "Димитър Моллов", 10, София -1797
e-mail: anmarbor@abv.bg

Постъпване: 30.11.2024

Ревизиране: 13.12.2024

Приемане: 14.12.2024

Резюме

Хетерогенността на диабетната остеопатия се дължи на многобройни и сложни фактори, с припокриващи се и противоречиви ефекти върху костните клетки, костната структура и ангиогенезата на костта.

Цел: да се оцени ролята на характерните за захарен диабет тип 2 (Т2ЗД) метаболитни нарушения върху състоянието на костите при постменопаузални жени.

Материал: Изследвани са 47 постменопаузални жени с Т2ЗД, на средна възраст $59,19 \pm 6,53$ г., в две възрастови групи: млади – 49–59 г. ($n=22$) и възрастни – 59–69 г. ($n=25$), на перорално лечение; BMI за цялата група 30.64 kg/m^2 (от $21,0$ до $41,7 \text{ kg/m}^2$).

Методи: Направени са стандартни биохимични и хормонални изследвания – HbA_{1c} , креатинин, алкална фосфатаза, beta-CrossLaps, PTH, $25(\text{OH})\text{D}$. Измерена е костната минерална плътност (BMD) в двете стандартни точки на скелета (DXA). Използван е Bio Impedance за измерване на абдоминалната мастна тъкан (%), мускулната и костна маса.

Резултати: В метаболитна декомпенсация са $72,4\%$ ($34/47$) от изследваните ($p < 0,001$) – $\text{HbA}_{1c} > 7\%$. При $80,9\%$ ($38/47$) е налице затлъстяване и наднормено тегло – $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ($p < 0,001$). В групата на младите мускулна маса над 45 kg е налице в $81,8\%$ ($18/22$), а под 45 kg – в $18,2\%$ ($4/22$), $p < 0,001$. В групата на по-възрастните в 52% ($13/25$) мускулната маса е над 45 kg и в 48% – под 45 kg , NS. Костна маса $< 2,5 \text{ kg}$ е налице при 64% ($16/25$) от 59-69 г. диабетички, докато костна маса $> 2,5 \text{ kg}$ има при 36% ($9/25$), $p < 0,001$. В групата 49-59 г. няма значима разлика ($< 2,5 \text{ kg}$ – $45,5\%$ срещу $> 2,5 \text{ kg}$ – $54,5\%$, NS). В групата на по-възрастните (59-69 г.) остеопороза и остеопения на бедро има в $91,66\%$ ($22/24$) срещу $8,3\%$ ($2/24$) нормална костна плътност, $p < 0,02$.

Заключение: Въпреки недвусмисленото влияние на многобройни фактори, свързани със захарния диабет (на първо място гликемичната декомпенсация), които намаляват качеството на костта и променят костната обмяна, то най-важна се явява възрастта. Тя основно определя състоянието на костта.

Ключови думи: захарен диабет, метаболитна декомпенсация, качество на костта, възраст

Въведение

Захарният диабет и остеопорозата са често срещани хронични заболявания със сериозни клинични усложнения. Патофизиологията на двете заболявания и свързаните с тях усложнения е многофакторна и някои от механизмите са до голяма степен проучени. При захарен диабет тип 2 (Т2ЗД) е налице високо-нормална костна минерална плътност (BMD-bone mineral density) и в същото време повишен фрактурен риск (1). Има противоречиви данни за честотата на бедрените фрактури при болните с Т2ЗД в сравнение със здраво население. Hothersall et al. установяват 1,05-кратно увеличение в риска от фрактура на бедрената кост при жени с Т2ЗД в сравнение с общото население и липса от повишен риск при мъже с Т2ЗД, но Holm et al. съобщават за 1,8-кратно увеличение (1, 2). По отношение на вертебралните фрактури има единодушие, че те са значително увеличени около 1,2 пъти при болните с Т2ЗД (3). В същото време в мета-анализи при болни с Т2ЗД BMD при тях е по-висока в сравнение с контроли и би се очаквало относително малък риск от фрактура (4).

Захарният диабет може да намали здравината на костите без промяна в костната минерална плътност. Счита се, че повишеният риск от фрактури при болните с Т2ЗД вероятно се дължи на намалено качество на костите. Здравината на костите се определя от костната маса, костния обмен и качеството на костния материал (5). Екстрацелуларният костен матрикс се състои от два компонента. Неорганичният минерален компонент, съставен основно от хидроксиапатит, осигуряващ твърдост и именно това се измерва конвенционално с остеометър (BMD). Вторият е органичният компонент, съставен основно от разположени по определен начин и свързващи по между си колагенови влакна, с което се осигурява якост на опън и противодействие на резки напрежения (6). Тези качества на материала

на костната тъкан се регулират от клетъчната активност, скоростта на обновяване на костната тъкан и формирането на колагеновата мрежа от кръстосани връзки. Междувременно тези клетъчни дейности се влияят от много фактори на околната среда, включително циркулиращи хормони, хипергликемия, оксидативен стрес, ниво на гликиране и формиране на крайните продукти на неензимното гликиране (AGE) (7).

Захарният диабет е много разнородно състояние със сложни взаимодействия между множество едновременно съществуващи и силно корелиращи фактори, които възпрепятстват да се даде ясна оценка на независимите клинични маркери и патофизиологични механизми за развитието на диабетна остеопатия. Захарният диабет реализира ефекти върху костите на клетъчно, молекулярно и биомеханично ниво. Хетерогенността на диабетната остеопатия се дължи на многобройни и сложни фактори, с припокриващи се и противоречиви ефекти върху костните клетки, костната структура и ангиогенезата на костта. Тук се включват ефектите на хипергликемията *per se*, хиперинсулинемията, затлъстяването. Към това се добавят и други фактори – давност на диабета, стабилността в поддържането на еугликемия, съдови увреждания, антидиабетни и други лекарства (свързани с костен дефицит или фрактурен риск). Клиничното представяне на диабетната остеопатия е резултат от взаимодействието на общия и костен метаболизъм при захарен диабет. Така, при Т2ЗД обичайно има ниска костна обмяна, която вероятно е свързана с повишеното ниво на склеростин и още с натрупване на крайни продукти на неензимното гликозиране, повишени ROS, оксидативен стрес, повишени провъзпалителни цитокини, нарушен инкретинов отговор, развитието на хронично бъбречно заболяване във връзка с Т2ЗД, РТН, витамин D.

Целта на настоящото изследване е да се оцени ролята на характерните за Т2ЗД

метаболически нарушения върху състоянието на костите при постменопаузални жени, още повече, че в страната ни липсват системни изследвания в тази насока.

Материали

Изследвани са 47 жени с T23Д на средна възраст $59,19 \pm 6,53$ г., разпределени в две възрастови групи: млади – 49–59 г. (n=22) и възрастни – 59–69 г. (n=25). Средната давност на захарния диабет е 5 години за младата група (49-59 г.) и 6,6 години за по-възрастните диабетички (59-69 г.), NS. Всички изследвани диабетички са с доказана менопауза. Средният индекс на телесна маса (BMI-body mass index) за цялата група е $30,64 \text{ kg/m}^2$ (от $21,0$ до $41,7 \text{ kg/m}^2$).

На перорално лечение са 93,6% (44/47) от диабетичките, а останалите 6,4% (3/47) са на диетолечение. Направен е специален подбор на болните според типа перорално лечение и са включени тези на лечение с Метформин – 87,2% (41/47), като препаратът е прилаган самостоятелно в 61% (25/47) и в комбинация с групи антидиабетни препарати в 39% (16/47) – 7 случая със СУП, 6 случая с DPP4-инхибитори, 2 случая – с акарбоза и 2 случая – с SGLT2 инхибитори. Останалите 12,8% от болните са прилагали самостоятелно някой от посочените медикаменти. Тези препарати са подбрани като неутрални по отношение на костния метаболизъм с изключение на Canagliflozin, но избраните участнички не са използвали този SGLT2 инхибиторен препарат.

С предшестващи фрактури (2 хумерус и 1 радиус) са само 6,4% (3/47) от диабетичките – 2 случая в младата група (49-59 г.) и 1 случай – при по-възрастните (59-69 г.). Бедрена фрактура на родител е съобщена в 2,1% (1/47). Лечение с кортикостероиди за продължителен период в доза над $7,5 \text{ mg/}$ дневно е налице в 6,4% (3/47) от изследваните. С данни за ревматоиден артрит е само една болна (2,1%), както и една болна е с прием на алкохол над определените критерии (3 и повече пъти дневно). Тютюнопушене е декларирано, че се практикува при 40,4%

(19/47) от постменопаузалните диабетички, като няма значима разлика в двете възрастови групи. Всички участнички в проучването са подписали Информирано съгласие за провеждане на изследванията в стандартен болничен формуляр, задължителен при хоспитализацията им.

Методи

Направени са стандартни биохимични и хормонални изследвания в Централната болнична лаборатория според изискванията за всеки параметър – HbA_{1c} (%), креатинин, алкална фосфатаза, beta-CrossLaps (на гладно, до 8,30 часа сутрин), както и PTH, 25(OH)D.

Лабораторни методи:

- HbA_{1c} е определен чрез колонна хроматография
- Креатининът е изследван чрез Jaffe кинетичен метод ($72-127 \mu\text{mol/L}$).
- Алкалната фосфатаза е определена по кинетичен колориметричен IFCC метод ($30-120 \text{ U/L}$).
- beta-CrossLaps е определен по хемилуминисцентен CLIA метод (референтни граници $0,333-0,789 \text{ ng/mL}$), като при 7 болни е използван същия метод с референтни граници ($0,137-0,573$).
- PTH е изследван по хемилуминисцентен CLIA метод, референтни граници ($12-88 \text{ pg/mL}$).
- 25(OH)D е изследван по хемилуминисцентен CLIA метод (достатъчност $>30 \text{ ng/ml}$; недостатъчност и дефицит $<30 \text{ ng/ml}$).
- Изчислен е eGFR (ml/min/1,73 m^2) по формулата CKD EPI (норма $>60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Измерена е костната минерална плътност (BMD) в двете стандартни точки на скелета – гръбначен стълб и бедро (DXA, X-ray Bone Densitometer Model EXCELLUS Osteo Sys.Co.Ltd). Приложени са препоръките на Международното дружество по клинична денситометрия за техническа стандартизация на DXA (8). BMD на недоминиращата (лява) проксимална бедрена кост в задно-предно положение е измерена на DXA.

Всички сканирания бяха прегледани от независим съвет и тези с артефакти при движение или други технически проблеми бяха изключени от анализа. Стандартизираната костна минерална плътност (sBMD) на бедрената шийка се изчисли съгласно публикуваните формули (9).

Използван е Bio Impedance (МС-780МА Multi-frequency Segmental Body Composition Analyser) за измерване на абдоминалната мастна тъкан (%), мускулната и костна маса.

За оценка на риска от фрактури при остеопороза е използван и показателят FRAX (10). При постменопаузални жени, ако показателят е $\geq 20\%$ дава с голяма вероятност риск от голяма фрактура, или ако е $\geq 3\%$ дава с голяма вероятност риск за фрактура на бедрото за следващия 10-годишен период (11).

Статистически анализ е извършен с помощта на стандартен SPSS 13.0 за Windows.

Резултати

В цялата изследвана група само 27,6% (13/47) са с $HbA_{1c} < 7\%$ т.е. в метаболитна компенсация, а останалите 72,4% (34/47) са с $HbA_{1c} > 7\%$ – декомпенсирани ($p < 0,001$). В двете възрастни групи метаболитната декомпенсация е, както следва: за 49-59 г. – в 68% и за 59-69 г. – в 76%, NS. Близко 2/3 от изследваната група постменопаузални жени с Т2Д са всъщност в метаболитна декомпенсация ($HbA_{1c} > 7\%$) – 7,0-8,0% (19/34, 55,9%), 8,0-9,0% (4/34, 11,8%), $> 9,0\%$ (11/34, 32,5%).

С нормален BMI (18,5-24,99 kg/m²) са 19,1% (9/47) от диабетичките, а останалите 80,9% (38/47) са с наднормено тегло и затлъстяване – BMI ≥ 30 kg/m² ($p < 0,001$). Между двете възрастни групи не се установява значима разлика в BMI. Относителният дял на абдоминалната мазнина (Abdominal Fat %) в цялата група изследвани е значимо по-висок в 83,7% (36/43) и само в 16,3% (7/43) е нормален ($p < 0,001$). Не се намира значима разлика между двете възрастни групи (млади – 80%, 16/20 срещу по-възрастни – 87%, 20/23 - NS).

Давността на диабета в двете възрастни групи е съответно 5 г. за младите (49-59 г.) и 6.6 г. за по-възрастните (59-69 г.),

NS. Само 18,2% (4/22) от младите 49-59 г. са с давност на диабета над 10 г., срещу 36% (9-25) за групата 59-69 г., NS.

Намираме, че при 10,6% (5/47) от изследваните eGFR е < 60 ml/min/1,73m², а при останалите 89,4% (5/47) е > 60 ml/min/1,73m², $p < 0,001$, като не се намират отклонения в нивото на РТН в групата изследвани.

Показателят за костна резорбция (β -CrossLaps) в цялата група само в 8,5% (4/47) е намален, в 23,4% (11/47) е повишен и в останалите 68,1% (32/47) е нормален. Намалена резорбция е налице само при 4 болни от по-възрастната група (59-69 г.).

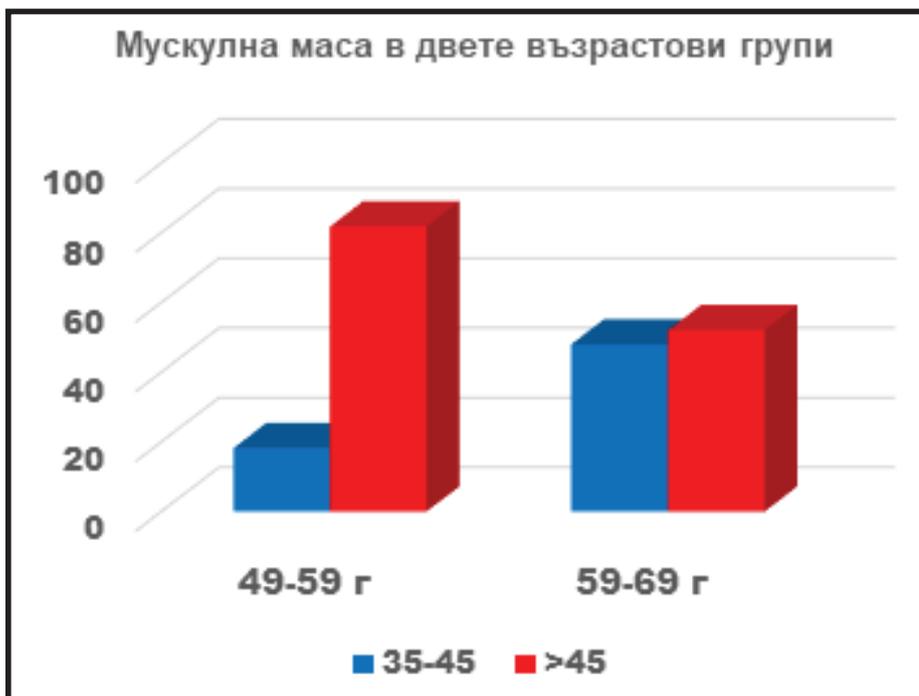
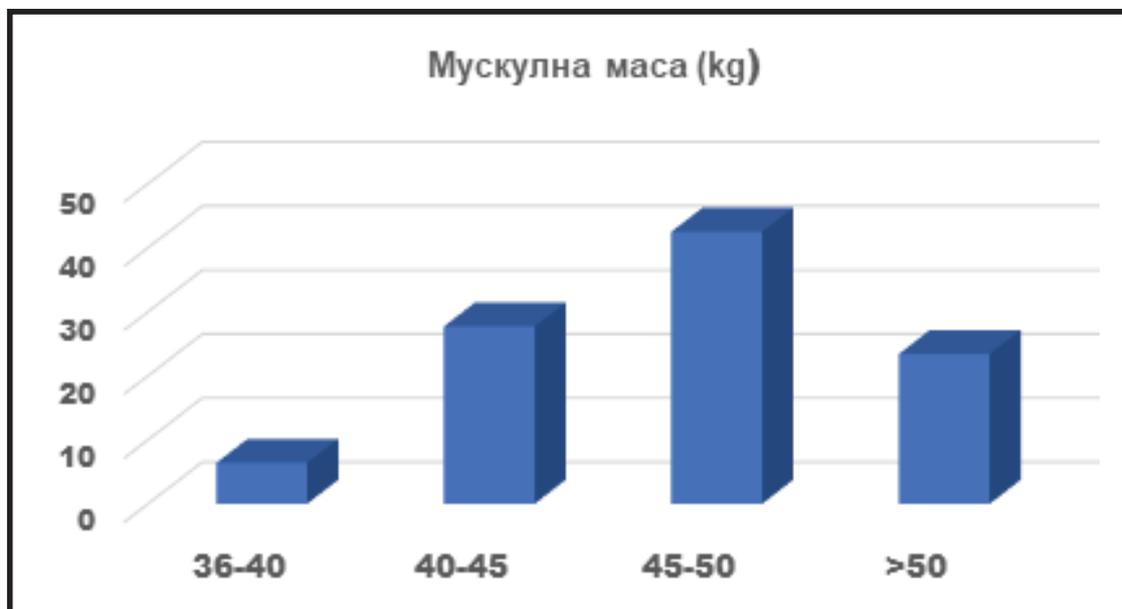
Значимо по-голям брой диабетички не приемат витамин D – 74,5% (35/47) срещу 25,5% (12/47), които приемат ($p < 0,01$). Намира се значима разлика и при сравнение на групите с достатъчно ниво на витамин D (> 30 ng/ml) и тези с дефицит и недостатъчност (< 30 ng/ml) – 19,15% (9/47) срещу 80,85% (38/47) ($p < 0,001$), като съотношенията са идентични в двете възрастни групи.

С помощта на Bio Impedance се измери количеството на мускулната маса (kg) при всички изследвани диабетички, която е средно 47,7 кг (от 36,6 до 65 кг). Оказа се, че при 6,4% (3/47) от изследваните диабетички количеството на мускулната маса (kg) е 36-40 кг, при 27,7% (13/47) – 40-45 кг, при 42,5% (20/47) – 45-50 кг и при 23,4% (11/47) – над 50 кг (Фиг. 1).

Изследваните постменопаузални диабетички се разпределиха в две групи според размера на мускулната маса до и над 45 кг. В групата на младите (49-59 г) мускулна маса над 45 кг е налице в 81,8% (18/22), а под 45 кг – в 18,2% (4/22), $p < 0,001$. В групата на по-възрастните (59-69 г) едва в 52% (13/25) мускулната маса е над 45 кг и в 48% – под 45 кг. Между двете възрастни групи мускулната маса над 45 кг не се различава значимо (81,8% за групата 49-59 г. срещу 52% за групата 59-69 г., NS) (Фиг. 2).

С помощта на Bio Impedance се измери и количеството на костната маса (kg) при всички изследвани диабетички, която средно е 2,53 кг (от 1,8 до 3,4 кг). Оказа се, че при 6,4% (3/47) от тях е $< 2,0$ кг, при 48,9% (23/47) – 2,0-2,5 кг, при 38,3% (18/47) –

Фигура 1. Разпределение на мускулната маса в цялата изследвана група



Фигура 2.

Мускулна маса го и над 45 кг в двете възрастови групи

2,5-3,0 кг и при 6,4% (3/47) – над 3,0 кг. При сравнение на костната маса при по-възрастните диабетички (59-69 г.) <2,5 kg тя е при 64% (16/25), а >2,5 kg е само при 36% (9/25), $p < 0,001$.

При по-младите диабетички (49-59 г.) не

се намери значима разлика [$< 2,5$ kg - 45,5% (10/22) срещу $> 2,5$ kg - 54,5% (12/22), NS]. Липсва значима разлика в честотата на ниската костна маса ($< 2,5$ kg) при групата 49-59 г. в сравнение с групата 59-69 г. (45,5% срещу 64%, NS).

Остеопороза и остеопения в гръбнака са налице в 29,8% (14/47) от изследваните, без значима разлика между двете възрастови групи. Остеопороза и остеопения на бедро за цялата група диабетички са налице в 60,5% (26/43), а в 39,5% (17/43) – нормална КМП, NS. В групата на по-младите (49-59 г.) също не се намира значима разлика – остеопороза и остеопения в 68,4% (13/19) срещу нормална КМП в 31,6% (6/19), NS. За разлика от тях в групата на по-възрастните (59-69 г.) разликата е значима – остеопороза и остеопения на бедро е налице в 91,66% (22/24), а само в 8,34% КМП е нормална (2/24), $p < 0,02$. Не се установи значима разлика в честотата на остеопороза и остеопения в двете възрастови групи 49-59 г. срещу 59-69 г. (68,4% срещу 91,66%, NS). Фамилност с бедрени фрактури има само в един случай, а предшестващи фрактури – само в три случая 6,4% (3/47 – една при по-възрастните и две – при по-младите, съответно две на хумерус и една на китка).

Методът за оценка на риска от фрактури (Fracture Risk Assessment Tool-FRAX) може да се използва за оценка и прогнозиране на фрактури въз основа на клинични рискови фактори, с или без измерване на КМП на шийката на бедрената кост. Лечение трябва да се има предвид при доказана остеопороза при болни с ниска КМП (T-score), както и при десетгодишен риск от фрактура на бедрена кост $\geq 3\%$ или риск от голяма фрактура $\geq 20\%$, според оценката на FRAX.

Изчислението на FRAX с включване на данните от DXA в нашия материал не даде резултат. Само при една болна се получи FRAX за бедро над 3% т.е. с висок риск през следващите 10 г. да има бедрена фрактура и това не ни послужи в общата оценка на групата изследвани. Специално трябва да се отбележи, че нямахме достъп до FRAX Plus, както и че няма разработени български критерии за този показател, поради което вероятно нямаме и резултати.

Обсъждане

Силата на костта се определя от нейната плътност, структура и качество, които включват микроструктурата и качеството на материала. Захарният диабет намалява качеството на костния материал, а не КМП. Колагеновото ензимно и неензимно кръстосано свързване засяга процеса на първична минерализация и определя механичните качества на костта. Нарушеното ензимно кръстосано свързване и/или прекомерното образуване на неензимни кръстосани връзки, *pentosidine (Pen)*, който е сурогатен маркер за напреднал синтез на крайни продукти на гликиране (advanced glycation end products-AGEs), може да бъде основна причина за крехкостта на костите при стареене, при остеопороза и при захарен диабет (12). В мета-анализ са направени сравнения, които установяват специфични разлики в костната структура между болните със захарен диабет тип 1 и тип 2 срещу лица без диабет. В сравнение с контролните участници без диабет, при T13Д са установени нарушения в трабекуларните параметри (vBMD, брой и хетерогенност) в зоната на радиуса, но не и на тибията. В същото време кортикалните параметри са запазени. При T23Д се установяват запазени трабекуларни характеристики и повишена кортикална дебелина, но е повишена кортикалната поръзност (особено в радиуса). Тази кортикална поръзност е намерена при болни с T23Д с предшестваща фрактура, с микросъдови промени или при периферно съдово заболяване. Изследователите считат, че при T23Д е налице относително запазена КМП, но въпреки това рискът от фрактури се увеличава вероятно поради влошаване на микроархитектурата и особено на кортикалната поръзност, като в същото време има и съпътстващ нисък костен обмен (13).

В основата на всички промени в качеството на костта стои декомпенсираният захарен диабет и флукуациите на гликемията. В нашето изследване само 27,6% са в метаболитна компенсация, а останалите близо 2/3 са – декомпенсирани ($p < 0,001$). Разликата е значима т.е. болните са в тежка

метаболическа декомпенсация с всички ѝ характеристики – хипергликемия, повишен реактивен кислород (ROS), оксидативен стрес, формиране на крайни продукти на неензимното гликиране (AGEs), повишени провъзпалителни цитокини и хронично възпаление, както и повишена експресия на sclerostin от остеоцитите под влияние на хипергликемията и от повишените AGEs.

Хипергликемията *per se* има токсичен ефект и потиска съзряването и диференциацията на мезенхимните стем клетки до остеобласти (OB), *resp.* потискането костното формиране и в същото време се ускорява апоптозата на остеоцитите с последващо намаление на механочувствителността и реакцията им при стрес (14). Флуктуациите на гликемията при хронична и остра хипергликемия са свързани с натрупване на реактивни кислородни видове и повишение на оксидативния стрес. Той активира пътища, причиняващи увреждане на ДНК и протеини, както и на ангиогенезата на костта. В условията на оксидативен стрес се инхибира диференциацията на OB и се повишава апоптозата им. Това е общ механизъм за развитие на съдови диабетни усложнения, както и за крехкост на костта (15). В хипергликемичната среда остеоцитната клетъчна линия повишава експресията на sclerostin и това потиска костното формиране, забавя се костната обмяна (16). Хистоморфометрични изследвания показват доминиране на по-стара кост с намалено костно обновяване и аномална колагенова структура при жени с Т2ЗД. Така, дисфункцията на остеоцитите може да доведе до поддържане на високи нива на sclerostin, потискане на Wnt-пътя и нисък костен обмен при болните с Т2ЗД. Счита се, че при Т2ЗД има по-ниско ниво на костни метаболити с около 25–50%, отколкото при лица без диабет (17).

В нашия анализ показателят за костна резорбция (β -CrossLaps) за цялата група в 8,5% (4/47) е намален, в 23,4% (11/47) е повишен и в останалите 68,1% (32/47) е нормален. Намалена костна обмяна е налице в 16% (4/25) само в по-възрастната група 59-69 г., докато в младата група 49-59 г. никой участ-

ник няма намалена костна обмяна. Трябва да се отбележи, че по-възрастната група 59-69 г. е в по-тежка метаболическа декомпенсация – 68,2% са с $HbA_{1c} > 10,0\%$ срещу 44% в по-младата група 49-59 г. ($p < 0,05$). Тук освен по-тежката метаболическа декомпенсация роля играе и възрастта.

Предполага се, че ниският костен обмен при Т2ЗД причинява микрофисури, като по този начин се увеличава риска от фрактури. Костната обмяна се променя и във връзка с формирането на AGEs, което настъпва в условията на хронична хипергликемия и оксидативен стрес. AGEs са едни от мощните фактори за диабетни съдови усложнения, но в същото време AGEs потискат развитието, функцията и преживяемостта на OB, намаляват костното формиране и костната обмяна (18). AGEs нарушават минерализацията и формирането на колагеновите кръстосани връзки, с което се влошава микроархитектурата и се отслабва здравината на костта при натоварване (16). Всъщност AGEs са връзката между развитието на съдови диабетни усложнения и увеличените фрактури при Т2ЗД (13). Активирането на AGE рецептора води до повишено производство на ROS (реактивни кислородни видове) и на възпалителни цитокини, което поддържа хронично възпаление и костна резорбция (19).

Затлъстяването е съществен здравен фактор, който е свързан с повишена заболеваемост и оказва влияние върху различни органи и системи в това число върху диабета и костите. Връзката между затлъстяването и костният статус е сложна. Лицата със затлъстяване имат по-висока КМГ в сравнение с лица без затлъстяване, но имат нарушено качество на костите и различен начин на падане – по-чести са фрактурите в зоната на хумеруса и по-рядко има бедрени фрактури. Това е свързано с наличната саркопения при затлъстяване и значително по-голямата травма при голямата маса на индивида (20).

Патофизиологичните процеси при затлъстяване са твърде комплицирани. От една страна ендогенният инсулин стимулира чернодробната експресия на растежен хормон и следователно производството на

IGF-1. Хиперинсулинемичните състояния, като затлъстяване/Т2ЗД са свързани с доминиране на анаболните процеси в костта и с нормална или висока КМП (21). В същото време в мастната тъкан се поддържа хронично възпаление и провъзпалителните цитокини стимулират остеоκластите и костната резорбция (22). Смята се, че лептинът и адипонектинът имат анаболен ефект върху костите, но с остаряването адипонектинът може да придобие предимно катаболни ефекти и да създаде провъзпалителна среда. Така при затлъстели КМП (T-score) може да бъде по-висока в сравнение с незатлъстели. След корекция за възраст, пол, Т2ЗД и ВМІ при затлъстелите T-score е значимо по-висок във всички скелетни места в сравнение с незатлъстелите при средна разлика от 1 стандартно отклонение (SD) (23). При затлъстели лица патофизиологията на фрактурите включва и натрупване на мастна тъкан в костния мозък, което се отразява неблагоприятно върху структурата и качеството на костта. Намерена е инверсна връзка между количеството мастна тъкан в костния мозък и костната минерална плътност при затлъстели (24). Абдоминалната мастна тъкан играе допълнително роля върху нормалната физиология на костта. Въпреки по-високата КМП и пониска костна обмяна, както абдоминалната мастна тъкан, така и инсулиновата резистентност са причина за намалена здравина в зоната на бедрото при натоварвания (17).

В нашия материал почти 1/5 от изследваните са с нормален индекс на телесна маса (BMI-Body Mass Index), а относителният дял на абдоминалната мастна тъкан (%) е нормален едва в 16.3% от изследваните. Следователно тези неблагоприятни фактори значително се отразяват и на костното здраве на изследваните постменопаузални диабетички - с нормален ВМІ (18,5-24,99 kg/m²) при 19,1% от диабетичките, а останалите 80,9% са с наднормено тегло и затлъстяване - ВМІ ≥30 kg/m² (p<0,001). Между двете възрастови групи не се установи значима разлика в този параметър. Относителният дял на абдоминалната мазнина (Abdominal Fat %) в цялата група изследвани е значимо по-

висок в 83,7% като не се намери значима разлика между двете възрастови групи - 49-59 г. 80% срещу 59-69 г. 87%, NS.

Рискът от фрактури зависи от здравината на костите (КМП и качество на структурата на костта) и от склонността към падания. С напредване на възрастта прогресира процес на остеопения, намалява мускулната маса и с това нараства и склонността към падания. Jan Janssen et al. представят в изследването си референтните стойности на мускулната скелетна маса за възрастовия диапазон 18-88 г. Мускулната маса физиологично започва да намалява от третото десетилетие, но забележим е спадът в абсолютната мускулна маса в края на петото десетилетие.

Свързано е със системна липса на физическа активност, с намалението на растежен хормон, андрогени, IGF-1, с напредването на възрастта или заболявания. Обичайно при жените за десетилетие намалението е с 1.1 кг. След петото десетилетие намалението на мускулната маса е до голяма степен в долната част на тялото, което води до нестабилност и риск от чести падания. Колкото по-голямо е увеличението на телесното тегло, толкова по-малък е относителният дял на мускулната маса (25). Оказа се, че при 6,4% от изследваните диабетички количеството на мускулната маса (kg) е 36-40 кг, при 27,7% - 40-45 кг, при 42,5% - 45-50 кг и при 23,4% - над 50 кг. Мускулна маса над 45 kg е налице в групата на младите в 81,8%, а под 45 kg - в 18,2%, p<0,001. В групата на по-възрастните едва в 52% мускулната маса е над 45 kg и в 48% - под 45 kg, NS. Между двете възрастови групи не се доказва значима разлика.

С напредване на възрастта костната маса намалява и относителният дял на лицата със запазена костна маса става по-нисък. В нашето проучване костна маса <2,5 kg е налице при 64% от 59-69 годишните диабетички, докато костна маса >2,5 kg има само при 36%, p<0,001. В по-младата възрастова група (49-59 г.) няма значима разлика (<2,5 kg - 45,5% срещу >2,5 kg - 54,5%, NS). Измерената КМП показва, че остеопороза и остеопения в гръбнака са налице при 29,8% от изследваните диабетички, без значима разлика между двете възрастови групи. Остеопороза и

остеопения на бедрото са налице в 60,5%, като в групата на по-младите няма значима разлика – 68,4% намалена срещу 31,6% нормална КМП, NS. За разлика от тях в групата на по-възрастните (59-69 г.) разликата е значима – 91,66% срещу 8,34%, респ., $p < 0,02$. Възрастта всъщност се явява основен рисков фактор за развитие на остеопороза респ. остеопения. С напредване на възрастта костната маса намалява и относителния дял на лицата със запазена костна маса спада (36% за 59-69 г. срещу 54,5% за 49-59 г., NS), а в същото време и относителният дял на мускулната маса също намалява (52% за 59-69 г. срещу 81,8% за 49-59 г., NS). И при двете възрастови групи е налице идентична по тежест метаболитна декомпенсация, както и идентична честота на $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$.

За сравнение трябва да представим данните от най-голямото епидемиологично проучване на остеопорозата в България през 2009 г. при 1331 жени (50-89 г.). При 16,8% се доказва остеопороза и при 46,5% – остеопения на бедрена шийка или общо в 63,3% костната плътност е намалена (27). В настоящото изследване остеопороза и остеопения на бедрена шийка е налице в 60,5%. Трябва да се има предвид, че значимо по-ниска е средната възраст на изследваните сега постменопаузални диабетички – $59,19 \pm 6,53$ г. в сравнение със средната възраст на популацията от 2009 г. е $63,8 \pm 8,3$ г., $p < 0,001$. Популационната група се простираше в диапазона 50-89 г., а настоящото изследване в по-тесен диапазон и по-млад контингент 49-69 г. И въпреки това изключително близките стойности в честотата на остеопороза/остеопения при постменопаузални българки над 50 г. – от популацията и при болни с Т2ЗД показват, че честотата на остеопороза/остеопения сред жените в нашата страна е стабилна и вероятно и генетично определена в това население.

Конвенционалните методи за оценка на риска за остеопороза, като измерванията на КМП и резултата FRAX не са валидни за прогнозиране на фрактурния риск при хора, живеещи със захарен диабет (26).

Нашите постменопаузални диабетички и в двете възрастови групи масово не приемат витамин D. В резултат на този факт

се намери значима разлика в броя на жените с достатъчно ниво на витамин D ($> 30 \text{ ng/ml}$) и тези с дефицит и недостатъчност ($< 30 \text{ ng/ml}$) – 19,15% срещу 80,85%, $p < 0,001$ и отново съотношенията са идентични в двете възрастови групи.

Не се намери разлика между двете възрастови групи по отношение и на бъбречната функция, като само при 10,6% от цялата група тя е намалена. Не се намериха и значими отклонения в нивото на РТН при изследваните.

Специално трябва да се отбележи много високият процент постменопаузални диабетички-пушачи – 40%, който е идентичен в двете възрастови групи.

От направения анализ може да се обобщава, че при постменопаузалните жени с Т2ЗД в 60,5% налице остеопороза и остеопения на бедро и 63,8% от тях са в метаболитна декомпенсация ($HbA_{1c} > 7\%$), с наднормено тегло и затлъстяване ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) са 80,9%, като относителният дял на абдоминалната мазнина (Abdominal Fat %) е по-висок при 83,7% от изследваните. Значимо по-ниска мускулна и костна маса е налице в групата 59-69 г. в сравнение с по-младата група 49-59 г. и именно в по-възрастната група честотата на остеопороза и остеопенията е значимо по-честа. С дефицит и недостатъчност ($< 30 \text{ ng/ml}$) на витамин D са 80,85% от изследваните.

В заключение, хетерогенността на диабетната остеопатия се определя от многобройните метаболитни и съдови фактори, оказващи влияние върху костите, с много сложни, припокриващи се и противоречиви ефекти – хипергликемия, хиперинсулинемия, затлъстяване с определена роля върху костните клетки, костната структура и съдовия статус на костта. Допълнителна роля играят прогължителността на диабета, метаболитната декомпенсация, поддържането на стабилно еугликемично състояние, съдовите усложнения и лекарствата. И въпреки недвусмисленото влияние на тези многобройни фактори, свързани с диабета (на първо място гликемичната декомпенсация), които намаляват качеството на костта и променят костната обмяна, то най-важна се явява възрастта. Тя основно определя състоянието на костта.

Bone Status in Postmenopausal Diabetics – Leading Factors

Borissova, Anna-Maria I., Mekova, Ralitsa V., Stoyanova, Kalina T.

Clinic of Endocrinology, University Hospital Sofiamed, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Sofia University St. Kliment Ohridski, Sofia, Bulgaria

Address for correspondence:
Prof. Anna-Maria Borissova,

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

Submitted: 30.11.2024

Revised: 13.12. 2024

Accepted: 14.12.2024

Abstract

The heterogeneity of diabetic osteopathy is due to multiple and complex factors, with overlapping and contradictory effects on bone cells, bone structure and bone angiogenesis.

Aim - to assess the role of metabolic disorders characteristic of Diabetes mellitus type 2 (T2DM) on bone status in postmenopausal women.

Material: Forty-seven postmenopausal women with T2DM, mean age $59,19 \pm 6,53$ years, in two age groups: young – 49–59 years (n=22) and older – 59–69 years (n=25), on oral treatment, were studied; BMI for the entire group was $30,64 \text{ kg/m}^2$ (from 21,0 to $41,7 \text{ kg/m}^2$).

Methods: Standard biochemical and hormonal tests were performed – HbA_{1c} , creatinine, alkaline phosphatase, beta-CrossLaps, PTH, 25(OH)D. Bone mineral density (BMD) was measured at two standard skeletal sites (DXA). Bio Impedance is used to measure abdominal fat (%), muscle and bone mass.

Results: In metabolic decompensation ($\text{HbA}_{1c} > 7\%$) are 72,4% (34/47) of the studied diabetics ($p < 0,001$); in 80,9% (38/47) there is obesity and overweight – $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ($p < 0,001$); Muscle mass over 45 kg is present in the group of young people in 81,8% (18/22), and under 45 kg – in 18,2% (4/22), $p < 0,001$. In the group of older people in 52% (13/25) muscle mass is over 45 kg and in 48% – under 45 kg, NS; Bone mass $< 2,5 \text{ kg}$ is present in 64% (16/25) from 59-69 years. diabetics, while bone mass $> 2,5 \text{ kg}$ was present in 36% (9/25), $p < 0,001$. In the 49-59 year group there was no significant difference ($< 2,5 \text{ kg}$ – 45,5% vs. $> 2,5 \text{ kg}$ – 54,5%, NS). In the older group (59-69 years) osteoporosis and osteopenia of the hip were present in 91,66% (22/24) vs. 8,3% (2/24) normal, $p < 0,02$.

Conclusion: Despite the unequivocal influence of numerous factors related to diabetes (primarily glycemic decompensation), which reduce bone quality and alter bone turnover, age is the most important. It mainly determines the condition of the bone.

Key words: diabetes, metabolic decompensation, bone quality, age

Introduction

Diabetes and osteoporosis are common chronic diseases with serious clinical complications. The pathophysiology of both diseases and their associated complications is multifactorial, and some of the mechanisms are largely understood. In type 2 diabetes mellitus (T2DM), there is high-normal bone mineral density (BMD) and at the same time an increased fracture risk (1). There are conflicting data on the incidence of hip fractures in patients with diabetes mellitus (T2DM) compared with the healthy population. Hothersall et al. found a 1.05-fold increase in the risk of hip fracture in women with T2DM compared with the general population and no increased risk in men with T2DM, but Holm et al. reported a 1.8-fold increase in the risk of hip fracture (1,2). Regarding vertebral fractures, there is consensus that they are significantly increased by about 1.2 times in patients with T2DM (3). At the same time, in meta-analyses in patients with T2DM, BMD is higher compared to controls and a relatively reduced risk of fractures would be expected (4).

Diabetes can reduce bone strength without changing bone mineral density. It is thought that the increased risk of fractures in patients with T2DM is likely due to reduced bone quality. Bone strength is determined by bone mass, bone turnover, and the quality of bone material (5). The extracellular bone matrix consists of two materials. The inorganic mineral component, composed mainly of hydroxyapatite, provides hardness and is conventionally measured with an osteometer (BMD). The second is the organic component, composed mainly of regularly arranged and interconnected collagen fibers, which provides tensile strength and resistance to sudden stresses (6). These material properties of bone tissue are regulated by cellular activity, bone turnover rate and collagen cross-linking network formation. Meanwhile, these cellular activities are influenced by many environmental factors, including circulating hormones, hyperglycemia, oxidative stress, glycation level and AGE formation (7).

Diabetes is a very heterogeneous condition with complex interactions between multiple coexisting and highly correlated factors that prevent a clear assessment of the independent clinical markers and pathophysiological mechanisms for the

development of diabetic osteopathy. Diabetes exerts effects on bone at the cellular, molecular and biomechanical levels. The heterogeneity of diabetic osteopathy is due to multiple and complex factors, with overlapping and contradictory effects on bone cells, bone structure and angiogenesis. These include the effects of hyperglycemia per se, hyperinsulinemia, obesity. Other factors are added to this – duration of diabetes, stability in maintaining euglycemia, vascular damage, antidiabetic and other drugs (associated with bone deficiency or fracture risk). The clinical presentation of diabetic osteopathy is the result of the interaction of general and bone metabolism in diabetes mellitus. Thus, in T2DM there is usually low bone turnover, which is probably associated with increased levels of sclerostin and also with accumulation of non-enzymatic glycosylation end products (AGEs), increased ROS (Reactive oxygen species), oxidative stress, increased pro-inflammatory cytokines, impaired incretin response, the development of chronic kidney disease in connection with T2DM, PTH, vitamin D.

The **aim** of this study is to assess the role of metabolic disorders, characteristic of T2DM, on bone health in postmenopausal women, especially since there is a lack of systematic research in this area in our country.

Material

We studied 47 women with T2DM with a mean age of $59,19 \pm 6,53$ years, divided into two age groups: young 49–59 years (n=22) and older 59–69 years (n=25). The mean duration of diabetes was 5 years for the young group (49–59 years) and 6.6 years for older diabetics (59–69 years), NS. All diabetics studied had proven menopause. The mean BMI for the entire group was $30,64 \text{ kg/m}^2$ (from $21,0$ to $41,7 \text{ kg/m}^2$).

Over 93,6% (44/47) of patients were on oral treatment, and the remaining 6,4% (3/47) were on diet. A special selection of patients was made according to the type of oral treatment and only diabetics on Metformin were included – 87,2% (41/47), with the drug being used alone in 61% (25/47) or in combination with other antidiabetic drugs in 39% (16/47) – 7 cases SU, 6 cases DPP4i, 2 cases – Acarbose and 2 cases – SGLT2i. The remaining 12,8% of patients used one of the

mentioned medications on their own. These drugs were selected as neutral in terms of bone metabolism with the exception of Canagliflozin, but the selected participants did not use this SGLT2i drug.

Only 6,4% (3/47) of diabetic women had previous fractures (2 humerus and 1 radius) – 2 cases in the young group (49-59 years) and 1 case – in the older group (59-69 years). A hip fracture in a parent was reported in 2,1% (1/47). Treatment with corticosteroids for a long period in a dose of more than 7,5 mg/day was present in 6,4% (3/47) of the studied women. Only one patient (2,1%) had data on rheumatoid arthritis, as well as one patient with alcohol intake above the specified criteria (3 or more drinks per day). Smoking was declared to be practiced by 40,4% (19/47) of postmenopausal diabetic women, with no significant difference in the two age groups.

All subjects signed an Informed Consent for the research on a standard hospital form, mandatory upon their hospitalization.

Methods

Standard biochemical and hormonal tests were performed in the Central Hospital Laboratory according to the requirements for each parameter – HbA_{1c} (%), creatinine, alkaline phosphatase, beta-CrossLaps (fasting state, until 8,30 am), as well as PTH, 25(OH)D.

Laboratory methods:

- HbA_{1c} was determined by column chromatography;
- Creatinine was assayed by Jaffe kinetic method (72-127 µmol/L);
- Alkaline phosphatase was determined by kinetic colorimetric IFCC method (30-120 U/L);
- beta-CrossLaps was determined by chemiluminescent CLIA method (reference range 0,333-0,789 ng/mL), and in 7 patients the same method with reference range (0,137-0,573) was used;
- PTH was tested by chemiluminescent CLIA method, reference range (12-88 pg/mL);
- 25(OH)D was tested by chemiluminescent CLIA method (sufficiency >30 ng/ml; insufficiency and deficiency <30 ng/ml);
- eGFR (ml/min/1,73 m²) was calculated by the CKD EPI formula (normal >60 ml/min/1,73 m²).

Bone mineral density (BMD) was measured at the two standard skeletal sites – spine and hip (DXA, X-ray Bone Densitometer Model EXCELLUS

Osteo Sys.Co.Ltd). The recommendations of the International Society of Clinical Densitometry for the technical standardization of DXA were applied (8). BMD of the non-dominant (left) proximal femur in the posteroanterior position was measured by DXA. All scans were reviewed by an independent review board and those with motion artifacts or other technical problems were excluded from the analysis. Standardized bone mineral density (sBMD) of the femoral neck was calculated according to published formulas (9). Femoral neck BMD and T-scores were used in further analyses. The manufacturer's reference database for Caucasians, including the NHANES III hip reference ranges, was used.

Bio Impedance (MC-780MA Multi-frequency Segmental Body Composition Analyser) was used to measure abdominal fat tissue (%), muscle (kg) and bone mass (kg).

The FRAX score has also been used to assess the risk of fractures in osteoporosis (10). In postmenopausal women, if the score is ≥20%, there is a high probability of a major fracture, or if it is ≥3%, there is a high probability of a hip fracture in the next 10 years (11).

Statistical analysis was performed using standard SPSS 13.0 for Windows.

Results

Only 27,6% (13/47) of the studied subjects had HbA_{1c} <7% i.e. in metabolic compensation, and the remaining 72,4% (34/47) had HbA_{1c} >7% – decompensated (p<0.001). In both age groups, metabolic decompensation was as follows: for 49-59 years – in 68% and for 59-69 years – in 76%, NS. Nearly 2/3 of the study group of postmenopausal women with T2DM were actually in metabolic decompensation (HbA_{1c} >7%) – 7,0-8,0% (19/34, 55,9%), 8,0-9,0% (4/34, 11,8%), >9,0% (11/34, 32,5%).

A normal BMI (18,5-24,99 kg/m²) had 19,1% (9/47) of the diabetics, and 80,9% (38/47) of them were overweight and obese – BMI ≥30 kg/m² (p<0,001). No significant difference in BMI was found between the two age groups. The relative proportion of abdominal fat (Abdominal Fat %) in the entire group of subjects was significantly higher in 83,7% (36/43) and only in 16,3% (7/43) was normal (p<0,001). No significant difference was found between the two age groups (young - 80%, 16/20 vs. older – 87%, 20/23; NS).

The duration of diabetes in the two age groups was 5 years for young (49-59 years) and 6.6 years for older (59-69 years), respectively. Only 18.2% (4/22) of young 49-59 years had diabetes duration of more than 10 years, compared to 36% (9/25) for the 59-69-year group, NS.

It turned out that in 10,6% (5/47) of the studied eGFR was <60 ml/min/1,73m², and in the remaining 89,4% (5/47) it was >60 ml/min/1,73m² ($p<0,001$) and no deviations in the level of PTH were found in the studied group.

The bone resorption parameter (β -CrossLaps) in the entire group was reduced in only 8,5% (4/47), increased in 23,4% (11/47) and normal in the remaining 68,1% (32/47). Reduced resorption was present only in 4 older patients (59-69 years).

A significantly higher number of diabetic women did not take vitamin D – 74,5% (35/47) versus 25,5% (12/47) who did ($p<0,01$). A significant difference was also found when comparing the groups with sufficient levels of vitamin D (>30 ng/ml) and those with deficiency and insufficiency (<30 ng/ml) – 19,15% (9/47) versus 80,85% (38/47) ($p<0,001$). The ratios being identical in both age groups.

Using Bio Impedance, the amount of muscle mass (kg) was measured in all diabetic women studied, which averaged 47,7 kg (from 36,6 to 65 kg). It turned out that in 6,4% (3/47) of them it was 36-40 kg, in 27,7% (13/47) – 40-45 kg, in 42,5% (20/47) – 45-50 kg and in 23,4% (11/47) – over 50 kg (Fig. 1).

The studied postmenopausal diabetic women were divided into two groups according to the size of the muscle mass up to and over 45 kg. In the young group (49-59 years) muscle mass over 45 kg was present in 81,8% (18/22), and under 45 kg – in 18,2% (4/22), $p<0,001$. In the older group (59-69 years) only 52% (13/25) had muscle mass over 45 kg and 48% (12/25) – under 45 kg. Between the two age groups, muscle mass over 45 kg did not differ significantly (81,8% for the 49-59 year group vs. 52% for the 59-69 year group, NS) (Fig.2).

Using Bio Impedance, the amount of bone mass (kg) was also measured in all studied diabetic women, which averaged 2,53 kg (from 1,8 to 3,4 kg). It turned out that in 6,4% (3/47) of them it was $<2,0$ kg, in 48,9% (23/47) – 2,0-2,5 kg, in 38,3% (18/47) – 2,5-3,0 kg and in 6,4% (3/47) – over 3,0 kg. When comparing bone mass in older diabetic

women (59-69 years) $<2,5$ kg it was in 64% (16/25), and $>2,5$ kg was in only 36% (9/25), $p<0,001$.

In younger diabetic women (49-59 years) no significant difference was found ($<2,5$ kg – 45,5%, 10/22) vs. $>2,5$ kg – 54,5%, 12/22 – NS). There was no significant difference in the incidence of low bone mass ($<2,5$ kg) in the 49-59 year group compared to the 59-69 year group (45,5% vs. 64%, NS).

Osteoporosis and osteopenia in the spine were present in 29,8% (14/47) of the subjects, with no significant difference between the two age groups. Osteoporosis and osteopenia of the hip for the entire diabetic group were present in 60,5% (26/43), and in 39,5% (17/43) – normal BMD, NS. And in the younger group (49-59 years) no significant difference was found – osteoporosis and osteopenia in 68,4% (13/19) versus normal BMD in 31,6% (6/19), NS. In contrast, in the older group (59-69 years) the difference was significant – osteoporosis and osteopenia of the hip were present in 91,66% (22/24), and only in 8,34% BMD was normal (2/24), $p<0,02$. No significant difference was found in the frequency of osteoporosis and osteopenia in the two age groups 49-59 years vs. 59-69 years (68,4% vs. 91,66%, NS). There was a family history of hip fractures in only one case, and previous fractures in only three cases, 6.4% (3/47 – one in the older and two in the younger, respectively two of the humerus and one of the wrist).

Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) can be used as a method to assess and predict fractures based on clinical risk factors, with or without the use of femoral neck bone mineral density. Treatment should be considered for patients with proven osteoporosis with low bone mineral density (T-score), and a 10-year risk of hip fracture $\geq 3\%$ or a risk of major fracture $\geq 20\%$, as assessed by FRAX.

The calculation of FRAX with the inclusion of DXA data in our material did not yield any results. Only one patient had a FRAX for the hip above 3%, i.e. with a high risk of having a hip fracture in the next 10 years, and this did not serve us in the overall assessment of the study group. It should be specially noted that we did not have access to FRAX Plus, as well as that there are no Bulgarian criteria developed for this indicator, which is probably why we do not have any results.

Figure 1. Distribution of muscle mass in the entire study group

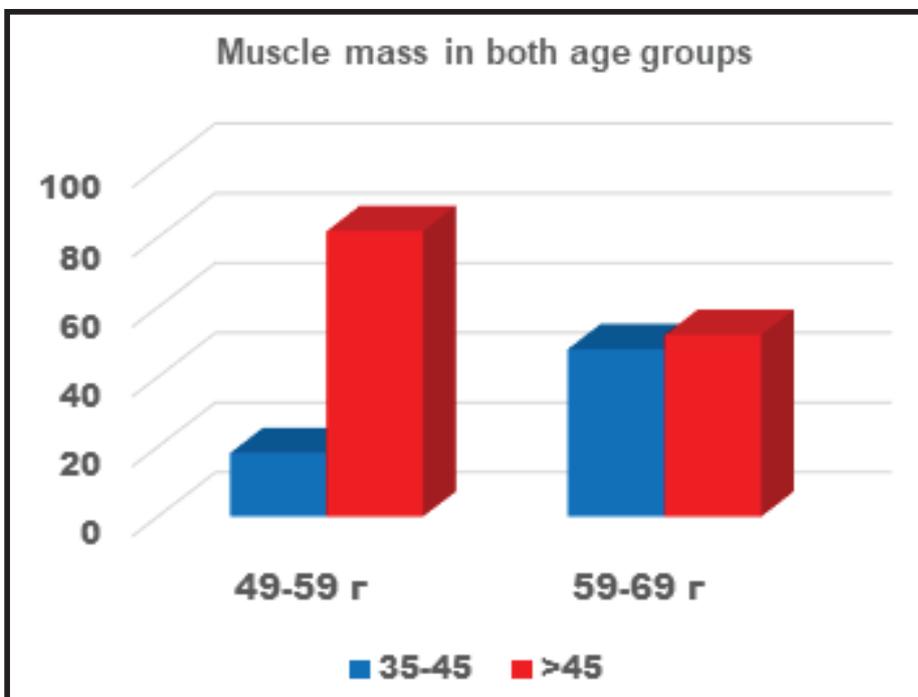
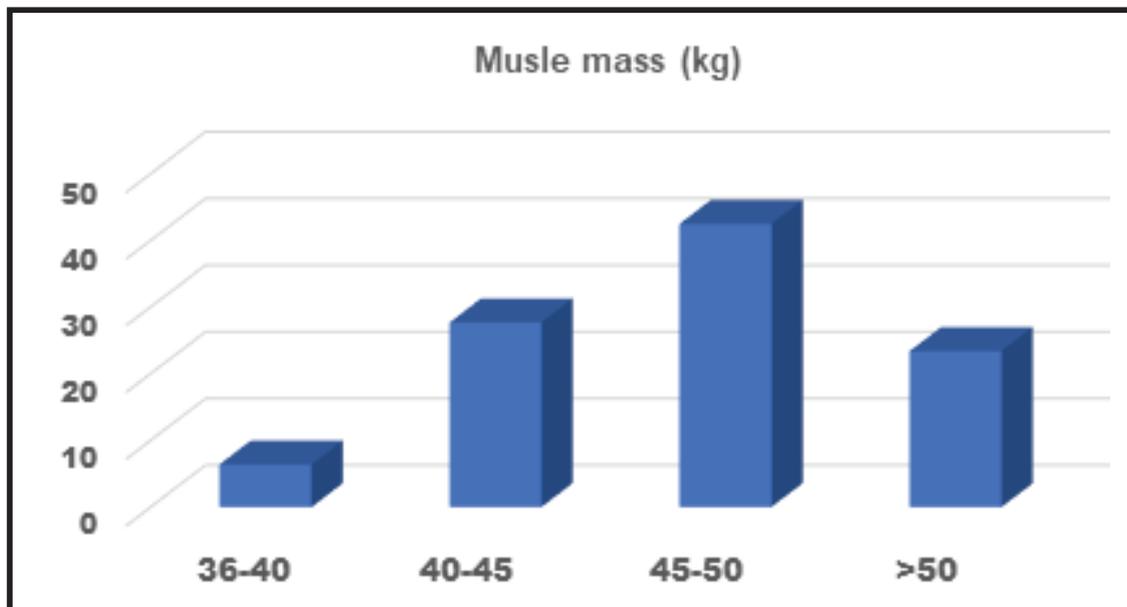


Figure 2.

Muscle mass up to and over 45 kg in both age groups

Discussion

Bone strength is determined by its density, structure and quality, which include microstructure and material quality. Diabetes reduces bone

material quality, not bone mineral density (BMD). Collagen enzymatic and nonenzymatic cross-linking affects the process of primary mineralization and determines the mechanical properties of bone. Impaired enzymatic cross-linking and/or

excessive formation of nonenzymatic cross-links, pentosidine (Pen), which is a surrogate marker for advanced glycation end products (AGEs), may be a major cause of bone fragility in aging, osteoporosis, and diabetes mellitus (12). A meta-analysis compared specific differences in bone structure between patients with type 1 and type 2 diabetes versus non-diabetic subjects. Compared with non-diabetic controls, type 1 diabetic subjects had abnormalities in trabecular parameters (vBMD, number, and heterogeneity) in the radius but not in the tibia. At the same time, cortical parameters are preserved. In type 2 diabetes, preserved trabecular features and increased cortical thickness are found, but cortical porosity is increased (especially in the radius). This cortical porosity is found in patients with T2DM with a previous fracture, with microvascular changes or with peripheral vascular disease. Researchers believe that in T2DM, there is relatively preserved BMD, but nevertheless the risk of fractures is increased, probably due to deterioration of microarchitecture and especially cortical porosity, while at the same time there is a concomitant low bone turnover (13).

The basis of all changes in bone quality is decompensated diabetes mellitus and fluctuations in glycemia. In our study, only 27,6% of the studied diabetics were in metabolic compensation, and the remaining 72,4% were decompensated ($p < 0,001$). The difference is significant, i.e. the patients are in severe metabolic decompensation with all its characteristics – hyperglycemia, increased reactive oxygen (ROS), oxidative stress, formation of advanced glycation end products (AGEs), increase in pro-inflammatory cytokines and chronic inflammation, as well as increased expression of sclerostin by osteocytes under the influence of hyperglycemia and increased AGEs.

Hyperglycemia per se has a toxic effect and suppresses the maturation and differentiation of mesenchymal stem cells to osteoblast (OB) respectively bone formation is suppressed and at the same time osteocyte apoptosis is accelerated with a subsequent decrease in mechanical sensitivity and their response to stress (14). Fluctuations in glycemia in chronic and acute hyperglycemia are associated with the accumulation of reactive oxygen species and increased oxidative stress. It activates pathways that cause DNA and protein damage, as well as bone angiogenesis. Under

conditions of oxidative stress, OB differentiation is inhibited and their apoptosis is increased. This is a common mechanism for the development of vascular diabetic complications, as well as bone fragility (15). In the hyperglycemic environment, the osteocyte cell line increases the expression of sclerostin and this suppresses bone formation, slowing bone turnover (16). Histomorphometric studies have shown a predominance of older bone with reduced bone turnover and abnormal collagen structure in women with type 2 diabetes. Thus, osteocyte dysfunction may lead to the maintenance of high levels of sclerostin, suppression of the Wnt pathway and low bone turnover in patients with T2DM. It is estimated that T2DM has a lower level of bone metabolites by about 25–50% than in individuals without type 2 diabetes (17).

In our analysis, the bone resorption parameter (β -CrossLaps) for the entire group was reduced in 8,5% (4/47), increased in 23,4% (11/47) and normal in the remaining 68,1% (32/47). Reduced bone turnover was present in 16% (4/25) only in the older group 59-69 years, while in the younger group 49-59 years no participant had reduced bone turnover. It should be noted that the older group 59-69 years is in more severe metabolic decompensation – 68,2% have $HbA_{1c} > 10,0\%$ versus 44% in the younger group 49-59 years ($p < 0,05$). Here, in addition to more severe metabolic decompensation, age also plays a role.

It is suggested that low bone turnover in T2DM causes microfissures, thus increasing the risk of fractures. Bone metabolism is also altered by the formation of advanced glycation end products (AGEs), which occurs under conditions of chronic hyperglycemia and oxidative stress. AGEs are one of the potent factors for diabetic vascular complications, but at the same time, AGEs suppress the development, function and survival of OB, reducing bone formation and bone turnover (18). AGEs disrupt mineralization and collagen cross-link formation, which deteriorates microarchitecture and weakens bone strength under load (16). In fact, AGEs are the link between the development of vascular diabetic complications and increased fractures in T2DM (13). Activation of the AGE receptor leads to increased production of ROS (reactive oxygen species) and inflammatory cytokines, which supports chronic inflammation and bone resorption (19).

Obesity is a significant health risk factor associated with increased morbidity and has implications for various organs and systems, including diabetes and bone. The relationship between obesity and bone status is complex. Obese individuals have higher bone mineral density (BMD) than non-obese individuals, but have impaired bone quality and a different pattern of falls – fractures in the humerus area are more common and hip fractures are less common. This is related to the sarcopenia present in obesity and the significantly greater trauma associated with the individual's greater mass (20).

The pathophysiological processes in obesity are quite complex. On the one hand, endogenous insulin stimulates hepatic expression of growth hormone and therefore production of IGF-1. Hyperinsulinemic conditions, such as obesity/T2DM, are associated with dominance of anabolic processes in bone and with normal or high BMD (21). At the same time, chronic inflammation is maintained in adipose tissue and pro-inflammatory cytokines stimulate osteoclasts and bone resorption (22). Leptin and Adiponectin are thought to have anabolic effects on bone, but with aging, Adiponectin may acquire predominantly catabolic effects and create a pro-inflammatory environment. Thus, in obese individuals, bone mineral density (BMD T-score) may be higher compared to non-obese individuals. After adjustment for age, sex, T2DM and BMI, obese individuals had significantly higher T-scores at all skeletal sites compared to non-obese individuals with a mean difference of one standard deviation ($-SD$) (23). In obese individuals, the pathophysiology of fractures also includes the accumulation of adipose tissue in the bone marrow, which adversely affects the structure and quality of bone. An inverse relationship has been found between the amount of adipose tissue in the bone marrow and bone mineral density in obese individuals (24). Abdominal fat plays an additional role in normal bone physiology. Despite higher BMD and lower bone turnover, both abdominal fat and insulin resistance are responsible for reduced strength in the hip area during loading (17).

In our material, almost 1/5 of the subjects had a normal body mass index (BMI), and the relative proportion of abdominal fat tissue (%) was normal in only 16,3% of the subjects. Therefore, these adverse factors necessarily affect the bone health

of the postmenopausal diabetic subjects. A normal BMI (18,5-24,99 kg/m²) has 19,1% of the diabetic subjects, and the remaining 80,9% were overweight and obese – BMI ≥ 30 kg/m² ($p < 0,001$). No significant difference has found between the two age groups in this parameter. The relative share of abdominal fat (Abdominal Fat %) in the entire group of subjects was significantly higher in 83,7% and only in 16,3% was normal ($p < 0,001$). No significant difference was found between the two age groups – 49-59 years 80% vs. 59-69 years 87%, NS.

The risk of fractures depends on the strength of the bones (bone mineral density and quality of the bone structure) and on the tendency to fall. With advancing age, the process of osteopenia progresses, muscle mass decreases and thus the tendency to fall increases. Ian Janssen et al. present in their study the reference values of skeletal muscle mass for the age range 18-88 years. Muscle mass physiologically begins to decrease from the third decade, but the decline in absolute muscle mass is noticeable at the end of the fifth decade. It is associated with a systematic lack of physical activity, with the decrease in growth hormone, androgens, insulin-like growth factor I, with advancing age or diseases. Typically in women per decade the decrease is 1,1 kg. After the fifth decade the decrease in muscle mass is largely in the lower part of the body, which leads to instability and the risk of frequent falls. The greater the increase in body weight, the smaller the relative share of muscle mass (25). It turned out that in 6,4% of the diabetic women the amount of muscle mass (kg) was 36-40 kg, in 27,7% – 40-45 kg, in 42,5% – 45-50 kg and in 23,4% – over 50 kg. Muscle mass in the young group over 45 kg is present in 81,8%, and under 45 kg – in 18,2%, $p < 0,001$. In the older group, only 52% have muscle mass over 45 kg and 48% – under 45 kg, NS. No significant difference was demonstrated between the two age groups.

In fact, with advancing age, bone mass decreases and the relative proportion of individuals with preserved bone mass becomes lower. Bone mass $< 2,5$ kg was present in 64% of 59-69 year old diabetic women, while bone mass $> 2,5$ kg was present in only 36%, $p < 0,001$. In the younger-age group (49-59 years) there was no significant difference ($< 2,5$ kg – 45,5% vs. $> 2,5$ kg – 54,5%, NS). The measured bone mineral density (BMD)

showed that osteoporosis and osteopenia in the spine were present in 29,8% of the diabetic women studied, with no significant difference between the two age groups. Osteoporosis and osteopenia of the hip for the entire diabetic group were present in 60,5%. In the younger group (49-59 years) no significant difference was found either – osteoporosis and osteopenia of the hip in 68,4% versus normal BMD in 31,6%, NS. In contrast, in the older group (59-69 years) the difference is significant – osteoporosis and osteopenia of the hip are present in 91,66% and only in 8,34% BMD is normal, $p < 0.02$. With advancing age, bone mass decreases and the relative proportion of individuals with preserved bone mass decreases (36% for 59-69 years vs. 54,5% for 49-59 years, NS), and at the same time the relative proportion of muscle mass also decreases (52% for 59-69 years vs. 81,8% for 49-59 years, NS). In both age groups, there is identical severity of metabolic decompensation, as well as an identical frequency of BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$.

For comparison, we should present the data from the largest epidemiological study of osteoporosis in Bulgaria in 2009 in 1331 women (50-89 years). In 16,8% osteoporosis was proven and in 46,5% - osteopenia of the femoral neck or in total in 63,3% the bone density was reduced (27). In the present study, osteoporosis and osteopenia of the femoral neck were present in 60,5%. It should be borne in mind that the mean age of the postmenopausal diabetic women studied now is significantly lower – $59,19 \pm 6,53$ years compared to the mean age of the population in 2009, which was $63,8 \pm 8,3$ years, $p < 0,001$. The age range in the population study was 50-89 years, and in the present study it was 49-69 years. Nevertheless, the extremely close values in the incidence of osteoporosis/osteopenia in postmenopausal Bulgarian women over 50 years old – from the population and in patients with T2DM show that the incidence of osteoporosis/osteopenia among women in our country is stable and probably genetically determined in this population.

Conventional methods for assessing osteoporosis risk, such as BMD measurements and FRAX score, are not valid for predicting fracture risk in people living with diabetes mellitus (26).

A large part of our postmenopausal diabetics do not take vitamin D – 74,5% vs. 25,5% who take

it ($p < 0,01$), like the ratios being identical in both age groups. As a result of this fact, a significant difference was found when comparing the groups with sufficient levels of vitamin D ($> 30 \text{ ng/ml}$) and those with deficiency and insufficiency ($< 30 \text{ ng/ml}$) – 19,15% vs. 80,85%, $p < 0,001$ and again the ratios are identical in both age groups.

No difference was found between the two age groups in terms of renal function. In the entire group, 10,6% of the subjects had an eGFR $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$, and in the remaining 89,4% it was $> 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$, $p < 0,001$ and no deviations in the level of PTH were found in the entire group of subjects.

Of particular note is the very high percentage of postmenopausal diabetic smokers – 40%, which is identical in both age groups.

From the analysis, it can be summarized that in postmenopausal women with T2DM, 60,5% have osteoporosis and osteopenia of the hip and 63,8% of them are in metabolic decompensation ($\text{HbA}_{1c} > 7\%$), with overweight and obesity (BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) are 80,9%, with the relative share of abdominal fat (Abdominal Fat%) being higher in 83,7% of the studied. Significantly lower muscle and bone mass is present in the group 59-69 years compared to the younger group 49-59 years and it is in the older group that the incidence of osteoporosis and osteopenia is significantly more common. With deficiency and insufficiency ($< 30 \text{ ng/ml}$) of vitamin D are 80,85% of the studied, which is the result of mass no substitution with vitamin D – in 74,5% of those studied.

In conclusion, the heterogeneity of diabetic osteopathy is determined by the numerous metabolic and vascular factors affecting the bones, with very complex, overlapping and contradictory effects - hyperglycemia, hyperinsulinemia, obesity with a certain role on bone cells, bone structure and vascular status of the bone. An additional role is played by the duration of diabetes, the maintenance of a stable euglycemic state, vascular complications and medications. And despite the unequivocal influence of these numerous factors associated with diabetes (primarily glycemic decompensation), which reduce bone quality and change bone turnover, the most important is age. It mainly determines the condition of the bone.

1. **Hothersall EJ, Livingstone SJ, Looker HC, Ahmed SF, Cleland S, Leese GP, et al.** Contemporary risk of hip fracture in type 1 and type 2 diabetes: a national registry study from Scotland. *J Bone Miner Res* 2014; 29: 1054–1060.
2. **Holm JP, Jensen T, Hyldstrup L, Jensen JB.** Fracture risk in women with type II diabetes. Results from a historical cohort with fracture follow-up. *Endocrine* 2018; 60: 151–158.
3. **Jia P, Bao L, Chen H, Yuan J, Liu W, Feng F, et al.** Risk of low-energy fracture in type 2 diabetes patients: a metaanalysis of observational studies. *Osteoporos Int* 2017; 28: 3113–3121.
4. **Ma L, Oei L, Jiang L, Estrada K, Chen H, Wang Z, et al.** Association between bone mineral density and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Eur J Epidemiol* 2012; 27: 319–332.
5. **Starup-Linde J, Hygum K, Langdahl BL.** Skeletal Fragility in Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocrinol Metab* 2018; 33: 339–351.
6. **Seeman E, Delmas PD.** Bone quality—the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med* 2006; 354, 2250–2261.
7. **Nojiri H, Saita Y, Morikawa D, Kobayashi K, Tsuda C, Miyazaki T, et al.** Cytoplasmic superoxide causes bone fragility owing to low-turnover osteoporosis and impaired collagen cross-linking. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 2682–2694.
8. **The Writing Group for the ISCD Position Development Conference.** Technical standardization for dual-energy X-ray absorptiometry. *J Clin Densitom* 2004; 7: 27–36.
9. **Lu Y, Fuerst T, Hui S, Genant HK.** Standardization of bone mineral density at femoral neck, trochanter and Ward's triangle. *Osteoporos Int* 2001; 12: 438–444.
10. **Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E.** FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008; 19(4): 385–397.
11. **Schini M, Johansson H, Harvey NC, Lorentzon M, Kanis JA, McCloskey EV.** An overview of the use of the fracture risk assessment tool (FRAX) in osteoporosis. *J Endocrinol Invest* 2024; 47:501–511.
12. **Sroga GE, Vashishth D.** Effects of bone matrix proteins on fracture and fragility in osteoporosis. *Review. Curr Osteoporos Rep* 2012; 10: 141–150.
13. **Forner P, Sheu A.** Bone Health in Patients With Type 2 Diabetes. *J Endocr Soc* 2024; 8(7): bvae112.
14. **Deng X, Xu M, Shen M, Cheng J.** Effects of type 2 diabetic serum on proliferation and osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells. *J Diabetes Res* 2018; 3: 1–9.
15. **Hamada Y, Fujii H, Fukagawa M.** Role of oxidative stress in diabetic bone disorder. *Bone* 2009; 45: S35–S38.
16. **Kang J, Boonantanasarn K, Baek K, Woo KM, Ryou HM, Baek JH, et al.** Hyperglycemia increases the expression levels of sclerostin in a reactive oxygen species and tumor necrosis factor-alpha-dependent manner. *J Periodontal Implant Sci* 2015; 45: 101–110.
17. **Sheu A, Blank RD, Tran T, Bliuc D, Greenfield JR, White CP, Center JR.** Associations of type 2 diabetes, body composition, and insulin resistance with bone parameters: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *JBMR Plus* 2023; 7: e10780.
18. **Napoli N, Chandran M, Pierroz DD, Abrahamsen B, Schwartz AV, Ferrari SL.** Mechanisms of diabetes mellitus-induced bone fragility. *Nat Rev Endocrinol* 2017; 13(4): 208–219.
19. **Hein GE.** Glycation endproducts in osteoporosis—is there a pathophysiologic importance? *Clin Chim Acta* 2006; 371(1-2): 32–36.
20. **Turcotte AF, O'Connor S, Morin SN, Gibbs JC, Willie BM, Jean S, Gagnon C.** Association between obesity and risk of fracture, bone mineral density and bone quality in adults: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 202; 16(6): e0252487.
21. **Bredella MA, Torriani M, Ghomi RH, Thomas BJ, Brick DJ, Gerweck AV, et al.** Vertebral bone marrow fat is positively associated with visceral fat and inversely associated with IGF-1 in obese women. *Obesity (Silver Spring)* 2011; 19(1): 49–53.
22. **Li G, Compston JE, Leslie WD, Thabane L, Papaioannou A, Lau A, Wang X, et al.** Relationship Between Obesity and Risk of Major Osteoporotic Fracture in Postmenopausal Women: Taking Frailty Into Consideration. *J Bone Miner Res* 2020; 35(12): 2355–2362.
23. **Marchasson G, Philippoteaux C, Legroux Gérot I, Hélène B, Cortet B, Paccou J.** Bone mineral density T scores comparison between obese and non obese individuals included in a Fracture Liaison Service following a recent fragility fracture. *Arch Osteopor* 2024; 19: 20.
24. **Singhal V, Bose A, Liang Y, Srivastava G, Goode S, Stanford FC, et al.** Marrow adipose tissue in adolescent girls with obesity. *Bone* 2019; 129: 115103.
25. **Janssen I, Heymsfield SB, Wang Z, Ross R.** Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18–88 yr. *J Appl Physiol* 2000; 89: 81–88.
26. **Jiang N, Xia W.** Assessment of bone quality in patients with diabetes mellitus. *Osteoporos Int* 2018; 29: 1721–1736.
27. **Borissova A-M, Rashkov R, Boyanov M, Shinkov A, Popivanov P, Temelkova N, et al.** Femoral neck bone mineral density and 10-year absolute fracture risk in a national representative sample of Bulgarian women aged 50 years and older. *Arch Osteoporos* 2011; 6: 189–195.

Множествени ендокринопатии при пациент на имунотерапия (клиничен случай)

Лозанов, Лъчезар Б., Калинкова, Мария К., Горчева, Десислава Г., Терзиева, Кристиа И.
Клиника по Вътрешни болести, Отделение по Ендокринология,
Acibadem City Clinic, УМБАЛ Токуга Болница, София

Адрес за кореспонденция:

Лъчезар Б. Лозанов,

Acibadem City Clinic, Токуга Болница,
Клиника по Вътрешни болести, Отделение по Ендокринология,
бул. „Н. Вапцаров „51 Б, София 1407
e-mail: l.lozanov@abv.bg

Постъпване: 30.09.2024

Ревизиране: 24.11.2024

Приемане: 02.12.2024

Резюме

В последните години имунните чек-пойнт инхибитори (immune checkpoint inhibitors, ICIs) се използват все по-често в лечението на злокачествените заболявания. Тяхната ефикасност, свързана с противотуморния им имунен отговор, има силно влияние върху общата преживяемост на пациентите. Наред с това, все по-често се наблюдават съпътстващи имуносвързани нежелани реакции, включително и на ендокринната система. Най-честите от тях са първичен или вторичен хипотиреоидизъм, аутоимунен хипертиреоидизъм, хипофизит, първична и вторична надбъбречна недостатъчност, както и аутоимунен захарен диабет.

Представяме интересен клиничен случай на пациент с дългогодишен захарен диабет тип 2, развиващ имуномедиран хипотиреоидизъм, а в следствие и имуномедиран вторичен хипокортицизъм, изявил се с хипокортикална криза на фона на лечение с чек-пойнт инхибитори за малигнен меланом. Съпътстващите странични ефекти от лечението и имуносвързаните нежелани реакции на ICIs декомпенсират захарния диабет и налагат интензифицирана инсулинова терапия, а хипокортикалната криза – интензивни медицински грижи и комбинирана субституираща терапия.

Ключови думи: ендокринопатии, захарен диабет, имунни чек-пойнт инхибитори, хипокортицизъм, хипотиреоидизъм

Въведение

След одобрението им от FDA през 2011 г. имунните чек-пойнт инхибитори (ИЧИ) бързо се превръщат във важна част от много онкологични терапевтични схеми (1). ИЧИ представляват антители, които блокират сигналните пътища в Т-клетките,

потискащи имунната реакция към раковите клетки, като по този начин стимулират противотуморния имунологичен отговор (2). Тези иновативни лекарства значително подобряват преживяемостта при различни онкологични заболявания, но заедно с това могат да предизвикат широк спектър от имунно-свързани нежелани лекарствени токсичности (исНЛТ). Много органи могат

да бъдат засегнати при имуномедианите реакции. Възможно е да се изявят колит, хепатит, дерматит и пневмонит, както и класически автоимунни синдроми като саркоидоза (3,4). Повечето имунотерапевтични нежелани реакции са управляеми и обратими, въпреки че може да е необходима терапия с кортикостероиди или други имunosупресори (7,8). Тежестта им варира от леки до животозастрашаващи (1).

Сред най-често срещаните исНЛТ, вследствие на ИЧИ терапия, са ендокринопатиите, като техен таргет може да бъде всяка една от ендокринните жлези (5). Най-често са засегнати щитовидната жлеза, надбъбречните жлези, хипофизата, като по-рядко може да се наблюдава засягане на паращитовидните жлези, гонадите и неврохипофизата. За разлика от други имунотерапевтични нежелани реакции, нарушенията на ендокринната система обикновено са необратими и налагат доживотно, а понякога до животоспасяващо хормонално заместване.

Предполага се, че ендокринната токсичност е резултат на имунна активация, която уврежда или унищожава трайно ендокринните клетки. Механизмът е тясно свързан с активиране на Т-клетките от медикаментозно блокиране на CTLA-4 (цитотоксичен Т лимфоцитно-асоцииран протеин-4) и PD-1/PD-L1 (протеин на програмираната клетъчна смърт и неговия лиганд) с последващо изтощение на Т-клетките поради каскада от инхибиторни процеси, известни като Т клетъчно изчерпване.

Променливите симптоми на ендокринна дисфункция могат да доведат до чести хоспитализации и повишена смъртност, ако не се разпознаят навреме. Следователно, специалистите онколози трябва да бъдат бдителни за признаците и симптомите на вероятните ендокринни последици от исНЛТ, а ендокринологите трябва да са запознати с вероятните модели на ендокринна дисфункция (6). Като се има предвид, че много неендокринни исНЛТ се лекуват с високи дози кортикостероиди, трябва да се обърне внимание на потенциалните странични ефекти от лечението с високи дози глюкокортикостероиди: хипергликемия, остеопороза и риск от инхибиране на надбъбречно-коровата хормонална секреция (7,8).

Описание на клиничния случай

Представяме мъж на 57 г. с известен малигнен меланом на дясна подбедрица, диагностициран през 2018 г. При пациента в периода от 2018 г. до 2022 г. са проведени общо 12 курса терапия с моноклонално антитяло – Пембролизумаб. През 2022 г. поради прогресия на онкологичното заболяване се преустановява лечението с Пембролизумаб и се стартира комбинирана терапия с Ниволимумаб и Ипилимумаб. До края на 2023 г. са осъществени 3 инфузии, като месец след последната се развива исНЛТ – пулмонит и е назначено лечение с кортикостероид (КС)- betamethasone, 7 мг еднократно мускулно.

Пациентът е със съпътстващ захарен диабет тип 2 от 2014 г., диагностициран в хода на хоспитализация в Клиника по гастроентерология за диагностична фиброколоноскопия. В началото е започнато лечение с метформин 2x1000 мг, в последствие поради лош гликемичен контрол е преминало към лечение с гликлазид MR 2 по 60 мг и емпаглифлозин/метформин 5/1000мг 2x1 т., с което поддържа задоволителен гликемичен контрол.

През 2019 г. в друго лечебно заведение се установява имуномедиан хипотиреоидизъм, за който приема левотироксин в доза 150 мкг/дн.

През м. януари 2024 г. се наблюдава декомпенсация на захарния диабет (вероятно свързан с приложението на бетаметазон), което налага хоспитализация в нашето Отделение по Ендокринология. Пациентът се изписва в подобро общо състояние на интензифицирано инсулиново лечение.

Един месец след първата хоспитализация се диагностицира вторичен хипокортицизъм с АКТХ под 0,03 pтol/l и плазмен кортизол под 8,3 pтol/l (референтни стойности 102-535) с клинична картина на обща отпадналост, мускулна слабост и хипотония. Започва се амбулаторно лечение с дехидрокортизон 2 таблетки сутрин и 1 таблетка следобед за 14 дни, после дневната доза е намалена на 1 таблетка сутрин + ½ таблетка вечер. През м. април 2024 г. пациентът сам спира лечението си с дехидрокортизон, а поради регистрирани хипогликемии спира и инсулиновото си лечение.

През м. май 2024 г. се рехоспитализира в отделението по Ендокринология по спешност с оплаквания от изразена астено-адинамия, хипотония, ортостатизъм- клинична картина на хипокортикална криза, потвърдена от типична лабораторна констелация.

От обективния статус при втората хоспитализация пациентът е в увредено общо състояние, афебрилен, ало- и аутопсихично ориентиран. Подкожната мастна тъкан е неувеличена, с нормално разпределение. Ръст-170 см, Тегло-65 кг, ИТМ- 22 кг/м². Костно-мускулната система е правилно развита. Кожата е суха, с намален тургор и еластичност. Окосмяването е от мъжки тип, без наличие на акне и без стрии. Видимите лигавици са бледорозови. Щитовидната жлеза се палпира неувеличена, с меко-еластична консистенция, неболезнена. Дихателна система: двустранно се аускултира чисто везикуларно дишане. Сърдечно-съдова система: ритмична нормофреквентна сърдечна дейност с честота 88 удара/минута, с ясни сърдечни тонове, АН 80/60 mmHg в легнало положение, без ортостатизъм. Корем - мек, палпаторно неболезнен. Черен дроб и слезка - не се палпират увеличени. Сукусио реналис - двустранно отрицателно. Крайници- без отоци, запазени пулсации на периферните артерии, цикатрикс по хода на гясна подбедрица, без отоци.

Лабораторните показатели са посочени в Таблица 1.

По отношение на терапевтичния подход в началото на престоя временно се преустановява приемът на левотироксин, с оглед риска от задълбочаване хипокортикалната криза. Провежда се венозно лечение с Метилпреднизолон 3 дни по 40 мг дневно венозно, в комбинация с водно-солеви разтвори. На този фон се отчита подобрение в клиничното

Таблица 4. Лабораторни показатели преди втората хоспитализация.

Показател	Резултат	Референтни стойности
Левкоцити (WBC)	8,79 10 ⁹ /L	3,5 - 10,5
Неутрофили (%)	54,0%	50-75
Незрели гранулоцити (%)	0,1%	0-6
Лимфоцити (%)	26,6%	20-48
Моноцити (%)	9,4(%)	3-11
Еозинофили (%)	9,1%	0-5
Базофили (%)	0,9%	0-2
Еритроцити (RBC)	5,78 10 ¹² /L	4,5-5,6
Хемоглобин (HCB)	159,0 g/L	130-180
Хематокрит (HCT)	0,49 L/L	0,41-0,55
Тромбоцити (PLT)	389,0 10 ⁹ /L	140-490
Глюкоза	6,09 mmol/L	3,5/6,1
Креатинин	84,8 umol/L	53,0/115,0
eGRF	88 mL/min	60-120
Уреа	6,3 mmol/L	3,2-8,2
Общ билирубин	13,6 umol/L	3,4-21
Директен билирубин	6,4 umol/L	0-8,6
АСТ	60,0 U/L	0-34
АЛТ	25,0 U/L	0-55
ПГТ	86,0 U/L	0-55
Калий	5,0 mmol/L	3,5-5,6
Натрий	131,0 mmol/L	135-155
Тиреостимулиращ хормон (TSH)	15,85 mIU/L	0,35-4,94
Свободен T4 (FT4)	9,17 pmol/L	9,0-19,05
Свободен T3 (FT3)	3,94 pmol/L	2,4-6,0
C-peptide	495,0 pmol/L	258,3-1718,4
АКХТ	< 0,330 pmol/L	1,6-13,9
Сутрешен плазмен контрол	< 8,3 pmol/L	102-535

състояние. За дома се изписва перорален прием на Дехидрокортизон 5 мг по схема – 3 таблетки сутрин + 1 таблетка следобед към 16 ч. за 3 дни, а след това суказания за 1 таблетка сутрин + ½ таблетка към 16 ч. Дадени са подробни инструкции за увеличаване на дозата при състояния на стрес (инфекции, оперативни интервенции и т.н.), като подходът е сходен с този при аутоимунен хипокортицизъм.

Във връзка с установения при насочен разпит грешен прием на левотироксин пациентът бе обучен подробно за правилното провеждане на заместителното лечение, което беше продължено с левотироксин в доза 150 мкг дневно.

По отношение на захарния диабет, с оглед намалените инсулинови резерви и отчетения влошен гликемичен контрол, се възстанови инсулинолечението в интензифицирана схема с бързодействащ и базален човешки инсулин подкожно: по 6 Е трикратно препрандиално и 10 Е в 22 часа вечер.

Обсъждане

Ендокринопатиите вследствие на противотуморна имунотерапия са едни от най-честите нежелани лекарствени събития в хода на лечението с имунни чек-пойнт инхибитори (9). Най-често се наблюдава засягане на щитовидна жлеза, особено при пациенти на монотерапия (10). При комбинирана терапия с повече от едно моноклонално антитяло, най-често се засягат предната хипофиза и надбъбречните жлези (11). Изявата на имуномедициран захарен диабет не е честа патология при тази група пациенти, като най-често се дължи на бета-клетъчна деструкция, механизъм сходен на автоимунния захарен диабет (12,13). Описаният клиничен случай е

типичен пример за наблюдаваните най-чести токсичности, като интерес представляват множеството проявени нежелани реакции, както от страна на ендокринната система, така и от страна на дихателна система.

Заключение

Терапията с ИЧИ е съвременен и високоефективен метод за лечение на онкологичните заболявания. Ендокринните усНЛТ, свързани с тази терапия, значително се различават от страничните ефекти, причинени от конвенционална химиотерапия, радиотерапия и други противотуморни терапевтични подходи (2). Ендокринната дисфункция е сред най-честите усНЛТ, последващи терапията с ИЧИ, и обикновено води до доживотни хормонални дефицити (14). Първоначалната клинична картина може да бъде дискретна, затова при неспецифични оплаквания като изразена умора се изисква подробна ендокринологична оценка (4). Пациентите и близките им трябва да бъдат подробно обучавани във възможните странични реакции, които могат да бъдат предизвикани от лечението. Ефективната комуникация между онколози и ендокринолози поставя основите за по-добро проследяване и лекуване на пациенти с ендокринопатии, вследствие на усНЛТ от ИЧИ (2, 15).

Multiple Endocrinopathies in a Patient on Immunotherapy (a Case Report)

Lozanov, Lachezar B., Kalinkova, Maria K., Gorcheva, Desislava I., Terzieva, Krista I.

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

Адрес за кореспонденция:

Lachezar B. Lozanov,

Acibadem City Clinic, Tokuda Hospital,
Clinic of Internal Diseases, Department of Endocrinology,
51 B N. Vaptsarov Blvd., Sofia 1407
e-mail: l.lozanov@abv.bg.

Submitted: 30.09.2024

Revised: 24.11.2024

Accepted: 02.12.2024

Abstract

In recent years, immune checkpoint inhibitors (ICIs) have been increasingly used in the treatment of malignancies. Their efficacy, related to their antitumor immune response, has a significant impact on the overall survival of patients. Alongside this, an increasing number of immune-related adverse reactions are being observed, including those affecting the endocrine system. The most common among these are primary or secondary hypothyroidism, autoimmune hyperthyroidism, hypophysitis, primary and secondary adrenal insufficiency, as well as autoimmune diabetes mellitus.

We present an interesting clinical case of a patient with long-term type 2 diabetes mellitus, who developed immune-mediated hypothyroidism and subsequently immune-mediated secondary hypocorticism, which manifested as an adrenal crisis against the background of treatment with checkpoint inhibitors for malignant melanoma. The concurrent side effects of the treatment and the immune-related adverse reactions of ICIs led to the decompensation of the diabetes mellitus, requiring intensified insulin therapy, while the adrenal crisis necessitated intensive medical care and combined replacement therapy.

Keywords: endocrinopathies, diabetes mellitus, immune checkpoint inhibitors, hypocorticism, hypothyroidism

Introduction

Since their FDA approval in 2011, immune checkpoint inhibitors (ICIs) have quickly become an important part of various oncological treatment regimens (1). ICIs are antibodies that block signalling pathways in T-cells which suppress the immune response to cancer cells, thereby stimulating an anti-tumour immune response (2). These innovative drugs significantly improve survival in various cancers, but they can also cause a wide spectrum of immune-related adverse drug toxicities (irADTs). Many organs can be affected by immune-mediated reactions,

potentially resulting in colitis, hepatitis, dermatitis, and pneumonitis, as well as classical autoimmune syndromes like sarcoidosis (3,4). Most immunotherapy-related adverse reactions are manageable and reversible, though therapy with corticosteroids or other immunosuppressants may be required (7,8). Their severity ranges from mild to life-threatening (1). Among the most common irADTs following ICI therapy are endocrinopathies, which can target any of the endocrine glands (5). The thyroid, adrenal glands, and pituitary are most often affected, while less common targets include the parathyroid glands, gonads, and neurohypophysis.

Unlike other immunotherapy-related adverse reactions, endocrine system disorders are usually irreversible and require lifelong or sometimes life-saving hormone replacement.

It is assumed that endocrine toxicity results from immune activation that damages or permanently destroys endocrine cells. The mechanism is closely linked to the activation of T cells caused by pharmacological blocking of CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein-4) and PD-1/PD-L1 (programmed cell death protein and its ligand), followed by T cell exhaustion due to a cascade of inhibitory processes known as T cell exhaustion.

Variable symptoms of endocrine dysfunction can lead to hospitalization and death if not recognized in time. Therefore, oncologists should be vigilant for the signs and symptoms of likely endocrine consequences of irADTs, and endocrinologists should be familiar with probable patterns of endocrine dysfunction. Considering that many non-endocrine irADTs are treated with high doses of corticosteroids, attention should be given to potential side effects of high-dose glucocorticoid therapy: hyperglycemia, osteoporosis, and risk of suppressing adrenal-cortical hormonal secretion (7,8).

Case description

We present a 57-year-old male with known malignant melanoma on the right lower leg, diagnosed in 2018. From 2018 to 2022, he underwent 12 courses of therapy with the monoclonal antibody Pembrolizumab. In 2022, due to progression of the oncological disease, treatment with Pembrolizumab was discontinued, and a combination therapy with Nivolumab and Ipilimumab started. By the end of 2023, three infusions were administered, with an irADT—pneumonitis developing a month after the last, treated with the corticosteroid betamethasone, 7 mg intramuscularly as a single dose.

The patient also has concomitant type 2 diabetes mellitus since 2014, diagnosed during hospitalization in Gastroenterological clinic for diagnostic fibro-colonoscopy. Initially, treatment with metformin 2x1000 mg was started; later, due to poor glycemic control, therapy was switched to gliclazide MR 2x60 mg and empagliflozin/metformin 5/1000 mg 2x1 tablet, maintaining satisfactory glycemic control.

In 2019, in another medical clinic, the patient was diagnosed with immune-mediated hypothyroidism for which they began treatment with levothyroxine at a dose of 150 mcg/daily.

In January 2024, the patient experienced decompensation of diabetes mellitus (likely related to the administration of betamethasone), leading to hospitalization in our Endocrinology Department. The patient was discharged in an improved general condition with intensified insulin treatment.

A month after the first hospitalization, secondary adrenal insufficiency was diagnosed with ACTH levels below 0.03 pmol/l and plasma cortisol below 8.3 nmol/l (reference values 102-535), accompanied by clinical symptoms such as general fatigue, muscle weakness, and hypotension. Ambulatory treatment with dihydrocortisone, 2 tablets in the morning and 1 in the afternoon for 14 days, was initiated, followed by a daily reduction to 1 tablet in the morning and ½ tablet in the evening. In April 2024, the patient stopped taking dihydrocortisone and, due to registered hypoglycaemia, ceased insulin treatment.

In May 2024, the patient was urgently hospitalized in our Endocrinology Department with complaints of pronounced astheno-adyndamia and hypotension, characteristic of an adrenal crisis, confirmed by typical laboratory findings.

Objective Status at Second Hospitalization:

The patient was in a deteriorated general condition, afebrile, mentally oriented. Subcutaneous fat tissue was not increased and distributed normally. Height – 170 cm, Weight – 65 kg, BMI – 22 kg/m². Musculoskeletal system well-developed. Skin dry, with decreased turgor and elasticity. Hair growth of male type; no acne or striae present. Mucous membranes pale pink. Thyroid gland palpable, not enlarged, soft, elastic, non-tender in consistency. *Respiratory system*: bilaterally clean vesicular breathing. *Cardiovascular system*: rhythmic heartbeat at 88 beats/min, clear heart tones, BP – 80/60 mm Hg supine, without orthostatism. Abdomen soft, non-tender on palpation. Liver and spleen non-palpable. Renal percussion negative on both sides. Limbs without oedema, preserved peripheral pulsations, with a scar along the right shin, no swelling.

Table 1 presents the laboratory parameters before treatment.

Treatment Approach

Initially during the stay, levothyroxine was temporarily withheld to prevent aggravation of the adrenal crisis. Intravenous treatment with Methylprednisolone was administered- 40 mg daily for 3 days, combined with water-saline solutions. Clinical state improvement was noted. At discharge, oral Dihydrocortisone 5 mg was prescribed as follows: 3 tablets in the morning and 1 in the afternoon for 3 days, then 1 tablet in the morning and ½ tablet at 16:00; with instructions to increase the dose during stress (infections, surgeries, etc.), a method aligned with autoimmune adrenal insufficiency management.

Due to erroneous levothyroxine intake found during patient history, detailed guidance on hormone replacement therapy was provided, continuing with 150 mcg/daily levothyroxine.

Considering the decreased insulin reserves noted with deteriorated glycaemic control, insulin treatment was resumed with an intensified regimen using fast-acting and basal human insulin subcutaneously: 6 IU pre-prandial three times daily and 10 IU at 22:00.

Discussion

Endocrinopathies resulting from antitumor immunotherapy are among the most common adverse drug events during treatment with immune checkpoint inhibitors (ICIs) (9). Thyroid involvement is most frequently observed, particularly in patients undergoing monotherapy (10). In cases of combined therapy with more than one monoclonal antibody, the anterior pituitary and adrenal glands are most affected (11). The occurrence of immune-mediated diabetes mellitus is a rare pathology in this patient group and is predominantly due to beta-cell destruction, a mechanism like autoimmune diabetes (12,13). The described clinical case is a typical example of the most observed toxicities, with particular interest in the multiple adverse reactions affecting both the endocrine and respiratory systems.

Table 1. Presentation of Laboratory Parameters Before Treatment

Test	Result	Reference Range
WBC	8,79 10 ⁹ /L	3,5 - 10,5
Neutrophils (%)	54,0%	50-75
Immature Granulocytes (%)	0,1%	0-6
Lymphocytes (%)	26,6%	20-48
Monocytes (%)	9,4(%)	3-11
Eosinophils (%)	9,1%	0-5
Basophils (%)	0,9%	0-2
(RBC)	5,78 10 ¹² /L	4,5-5,6
(HGB)	159,0 g/L	130-180
(HCT)	0,49 L/L	0,41-0,55
(PLT)	369,0 10 ⁹ /L	140-490
Glucose	6,09 mmol/L	3,5/6,1
Creatinin	84,8 umol/L	53,0/115,0
eGRF	88 mL/min	60-120
Urea	6,3 mmol/L	3,2-8,2
Total Bilirubin	13,6 umol/L	3,4-21
Direct Bilirubin	6,4 umol/L	0-8,6
AST	60,0 U/L	0-34
ALT	25,0 U/L	0-55
GGT	86,0 U/L	0-55
Potassium	5,0 mmol/L	3,5-5,6
Sodium	131,0 mmol/L	135-155
TSH	15,85 mIU/L	0,35-4,94
FT4	9,17 pmol/L	9,0-19,05
FT3	3,94 pmol/L	2,4-6,0
C-peptide	495,0 pmol/L	258,3-1718,4
ACTH	< 0,330 pmol/L	1,6-13,9
Morning Plasma Control	< 8,3 nmol/L	102-535

Conclusion

Therapy with ICIs is a modern and highly effective approach for the treatment of oncological diseases. Endocrine adverse events associated with this therapy significantly differ from the side effects caused by conventional chemotherapy, radiotherapy, and other antitumor therapeutic strategies (2). Endocrine dysfunction is among the most frequent adverse events following ICI therapy and often leads to lifelong hormonal deficiencies (14).

The initial clinical presentation may be subtle; therefore, in cases of nonspecific complaints such as severe fatigue, a thorough endocrine evaluation is required (4). Patients and their caregivers must be thoroughly educated about the potential side effects that may arise from treatment. Effective communication between oncologists and endocrinologists forms the basis for better monitoring and treatment of patients with endocrinopathies resulting from ICI-related adverse effects (2, 15).

References

1. **Wright JJ, Powers AC, Johnson DB.** Endocrine toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Nat Rev Endocrinol* 2021; 17: 389–399.
2. **Chang LS, Barroso-Sousa R, Tolaney SM, Hodi FS, Kaiser UB, Min L.** Endocrine Toxicity of Cancer Immunotherapy Targeting Immune Checkpoints. *Endocr Rev* 2019; 40(1): 17-65.
3. **Abdel-Wahab N, Shah M, Suarez-Almazor ME.** Adverse events associated with immune checkpoint blockade in patients with cancer: a systematic review of case reports. *PLoS One* 2016; 11: e0160221.
4. **Wang SJ, Dougan SK, Dougan M.** Immune mechanisms of toxicity from checkpoint inhibitors. *Trends Cancer* 2023; 9(7): 543-553.
5. **Anderson B, Morganstein D.** Endocrine toxicity of cancer immunotherapy: clinical challenges. *Endocr Connect* 2021; 10(3): 116-124.
6. **Spain L, Diem S, Larkin J.** Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Treat Rev* 2016; 44: 51–60.
7. **Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, et al.** Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American society of clinical oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2018; 36: 1714–1768.
8. **Haanen J, Carbone F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, Jordan K;** ESMO Guidelines Committee. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28:119–142.
9. **Cooksley T, Girotra M, Ginex P, Gordon RA, Anderson R, Blidner A, Rapoport B.** Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) 2020 clinical practice recommendations for the management of immune checkpoint inhibitor endocrinopathies and the role of advanced practice providers in the management of immune-mediated toxicities. *Supportive Care in Cancer* 2020; 28: 6175-6181.
10. **Yuen KC, Samson SL, Bancos I, Gosmanov AR, Jasim S, Fecher LA, Weber JS.** American Association of Clinical Endocrinology Disease State Clinical Review: evaluation and management of immune checkpoint inhibitor-mediated endocrinopathies: a practical case-based clinical approach. *Endocrine Practice* 2022; 28(7): 719-731.
11. **Ferrari SM, Fallahi P, Elia G, Ragusa F, Ruffilli I, Patrizio A, Antonelli A.** Autoimmune endocrine dysfunctions associated with cancer immunotherapies. *J Mol Sci* 2019; 20(10): 2560.
12. **Okura N, Asano M, Uchino J, Morimoto Y, Iwasaku M, Kaneko Y, Takayama K.** Endocrinopathies associated with immune checkpoint inhibitor cancer treatment: a review. *J Clin Med* 2020; 9(7): 2033.
13. **Knight T, Cooksley T.** Emergency presentations of immune checkpoint inhibitor-related endocrinopathies. *Am J Emerg Med* 2021; 61(2): 140-146.
14. **Percik R, Criseno S, Adam S, Young K, Morganstein D.** Diagnostic criteria and proposed management of immune-related endocrinopathies following immune checkpoint inhibitor therapy for cancer. *Endocr Connect* 2023; 12(5): e220513
15. **Londoño MC, Reig M & RETOINMUNO Multidisciplinary Group.** Multidisciplinary clinical approach to cancer patients with immune-related adverse events induced by checkpoint inhibitors. *Cancers* 2020; 12(11): 3446.

Какво става с Геронтологията и Гериатрията в България ?



Проблемите на стареенето и възрастните хора добиват особена значимост в нашето съвремие успоредно с общочовешкия прогрес и с демографските промени. Докато в миналите исторически периоди старите хора са били щастливо или не толкова щастливо изключение, днес те са съществена част от населението и присъстват плътно в живота на всеки от нас, а и почти всеки има шанса да достигне до дълголетие. Проблемите на стареенето са многообразни – възрастово-биологични, здравни, социални, психологични, междупоколенчески, философски, културални.

Геронтологията с нейните четири основни клона (гериатрия, био-геронтология, социална геронтология, психогеронтология) става модерна и бързо развиваща се наука от началото и средата на 20 век, когато са основани водещите научни институти и катедри, а гериатрията (гериатричната медицина) е узаконена като самостоятелна специалност.

Българският Център по геронтология и гериатрия (ЦГГ) е основан през 1963 г. с пръв ръководител акад. Драгомир Матеев. В продължение на 8 години ЦГГ разви успешна мултидисциплинарна научно-изследователска, преподавателска и приложна гериатрична дейност в 7 секции: гериатрия, физиология, морфология, биохимия, психология и психопатология на стареенето, социална геронтология, физически упражнения и стареене. ЦГГ бе оценен в международните научни среди – сходно на Румънския Национален институт по геронтология и гериатрия и Института в Киев.

При създаването на гигантската Медицинска академия през 1972 г., ЦГГ бе сметнат от председателя акад. Атанас Малеев за много малък и нелогично бе присъединен към по-големия Институт по ендокринология, възникнал в ИСУЛ. Акад. Малеев основа обединен Научен институт по ендокринология, геронтология и гериатрия (НИЕГГ), включващ Катедрата с клиника по ендокринология и Отдел по геронтология и гериатрия с три секции. Обособи се и университетски Клиничен център по ендокринология и геронтология. Последва тридесетгодишно пагубно за геронтологията постепенно и неотклонно асимилиране на нейните звена, апаратура и сътрудници, които бяха пренасочени да работят само ендокринология. От близо 120 служители на ЦГГ, съответно на Отдела по геронтология през 1972 г., през 2002 г. последните бяха вече 9. През 1980 г. Отделът по геронтология и гериатрия бе заличен в щата, а през 2006 г. от наименованието на Клиничния център по ендокринология и геронтология бе зачеркната геронтологията. Това бяха само крайните етапи на асимилацията.

Много пъти група геронтолози, в т.ч. пишещият тези редове, се опитвахме неуспешно да спрем това духовно убийство и да възстановим Института (Центъра) по геронтология и гериатрия. Той е необходим на нацията. Не сме загубили надеждата да постигнем това. Но, трябва да припомним фактите, да не ги премълчаваме или изменяме. Показателно е, че в историческите прегледи не се отразява първоначалното развитие на Центъра по геронтология и гериатрия. В голяма статия в списание Ендокринология от 2024 г., бр. 3, стр. 161-182 проф. Сабина Захариева очертава успешната история на ендокринологията у нас. Тя пише че акад. Иван Пенчев е „създател и пръв директор на НИЕГГ от 1965 г. до 1974 г.“ Наистина, акад. Иван Пенчев е голям учен и организатор, вдъхновяваща фигура, съизмерима с фигурата на акад. Драгомир Матеев. Но през 1965 г. ЦГГ съществуваше успешно (под ръководството на акад. Драгомир Матеев) – и до 1972 г. В ЦГГ започна и научната кариера на проф. Сабина Захариева като аспирант по геронтология. Проследявайки „трансформациите“ на „Института по ендокринология“, проф. Захариева отбелязва, че през 1972 г. в НИЕГГ е имало Отдел по геронтология и гериатрия (но по-нататък не се упоменава кога той е заличен). Вероятно поради факта, че акцентът на статията е върху развитието на Университетската болница и Катедрата по ендокринология, в нея не е намерила място дейността на геронтолозите-гериатри в състава на НИЕГГ, не са отразени техните достижения извън полето на ендокринологията. В цялата статия са изброени много имена и снимки на ендокринолози (с редица от тях аз съм колега и приятел), но не са посочени геронтолозите сред тях. А геронтолозите реално работиха в НИЕГГ и допринесоха за неговия успех. Една подробност е, че НИЕГГ нямаше да може да има научен съвет, ако в него не бяха хабилитираните геронтолози-гериатри.

Примерът и приносите на колегите, макар явно забравени, ни застъпват да продължим нашите усилия за възраждане на геронтологията и гериатрията в България.

Доц. д-р Игнат Петров, дм

Член на Борда на Дружеството по гериатрична медицина на Европейския съюз и член на Съвета на Международната асоциация по геронтология и гериатрия

Българско дружество по ендокринология *Bulgarian Society of Endocrinology*

Списание
ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ISSN 1310-8131

Journal
ENDOCRINOLOGIA ISSN 1310-8131

Адрес на редакционната колегия:

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

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

Editorial Board address for correspondence:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Структурата на статиите трябва да отговаря на следните изисквания:

Титулна страница

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

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

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

Резюме

Резюмето се представя на отделна страница в обем до 250 думи. То трябва да бъде структурирано както следва: цел, материали и методи, резултати и заключения. Тази структура не важи за обзорните статии. Посочват се до 5 ключови думи.

Основен текст

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

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

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

Title page

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

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

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

Abstract

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

Main text

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

Tables and figures

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

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

Таблицы и илюстрации

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

Книгопис

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

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

References

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

Examples

Reference to a journal article:

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

If the original cited paper is in Bulgarian:

2. Christov VI, Gocheva N, Petkova M, Zacharieva S, Tankova Tz, Orbetzova M, et al. A consensus of the Bulgarian Institute Metabolic Syndrome on the metabolic syndrome. *Nauka Endocrinologia*. 2010; 2: 53-70 (in Bulgarian)

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

Примери:

Статия от списание:

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

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

Глава (раздел) от книга:

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

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

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

References to a book chapter:

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

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

Address for sending the manuscripts and other editorial correspondence

Editorial Board Address for Correspondence:

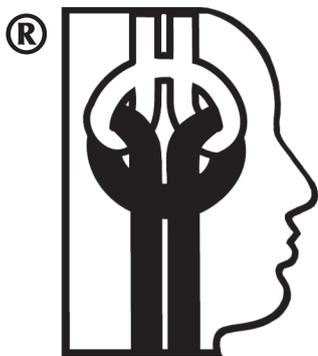
Clinical Center of Endocrinology,
„Acad. Iv. Penchev“, University Hospital, 2
Zdrave Str., 1431 Sofia, Bulgaria;
Prof. Maria Orbetzova, *Editor in Chief*

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

Адрес на редакционната колегия:

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

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



ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGIA

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

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

Главен редактор

Проф. д-р Мария ОРБЕЦОВА, гм

Редактор на английския текст

Джеф ТОМАС

Отговорен редактор

Румен Нинов

© **Първа корица и графичен дизайн**

Румен НИНОВ

Editor-in-chief

Prof. Maria ORBETZOVA, MD PhD

English language editor

Jeff THOMAS

Art director

Rumen NINOV

© **Cover&Design**

Rumen NINOV

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

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

Адрес на редакционната колегия:

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

Editorial Board address for correspondence:

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

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

- SCOPUS Elsevier

**Bibliographic Databases
(2001-2017)**

- EMBASE

- Bulgarian Citation Index

(since 1996)

- EBSCO

(since 2019)