

*Bulgarian Society of Endocrinology*

*Българско дружество по ендокринология*

**XII Национален  
Конгрес  
по Ендокринология**

*12-14 октомври 2023, Гранд хотел Пловдив*

**XII National Congress  
of Endocrinology**



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

**Ендокринология**  
*Endocrinologia*

*Българско дружество по ендокринология*

**XII НАЦИОНАЛЕН  
КОНГРЕС  
по Ендокринология**

организира  
Българско дружество по  
ендокринология



*3/2023*

*Bulgarian Society of Endocrinology*

# XII НАЦИОНАЛЕН КОНГРЕС по Ендокринология

12-14 октомври 2023 Гранд хотел Пловдив



*Bulgarian Society of Endocrinology*



*организира*

*Българско дружество по ендокринология*

# Приветствие

12 октомври 2023 г.  
Пловдив

Имам голямото удоволствие да приветствам с Добре дошли членовете на Българско дружество по ендокринология (БДЕ) и всички гости на Национален конгрес по ендокринология. Както винаги националното събитие на БДЕ е мястото, където се показва и обсъжда последната информация от различни области на медицината и в частност от специалността Ендокринология. Тази година ще бъдат представени и разгледани голям брой проблеми, които често се срещат в практиката по Ендокринология. Програмата е структурирана тематично в шест Сесии, които са свързани с основните заболявания на различните ендокринни жлези – ендокринен панкреас, щитовидна жлеза, паращитовидна жлеза, хипофиза, надбъбречни жлези, гонади, нарушения в минералната и липидна обмени. Националният конгрес ще бъде изграден тематично основно от изявени лектори-ендокринолози, които ще бъдат модератори, но ще представят и Пленарни лекции по различни актуални теми. Всички ендокринолози, които заявиха теми, ще споделят с останалите колеги своите познания и опит. Ще се отдели време и за младите ендокринолози (придобили опит в края на специализацията си или работещи по научни тези докторанти). Те ще направят едни от първите си публични изяви, именно на този Национален форум. Ще се проведат и 18 Сателитни симпозиума. Всеки участник в Конгреса ще може да даде личното си отношение към интересуващата го тема. Не пропускайте да зададете своите въпроси, не пропускайте да дадете своето мнение и да споделите своя опит или грешки, споделете трудностите си. Работете активно с модераторите. Националният конгрес по ендокринология ще се проведе в зала Москва-Париж.

Аз съм сигурна, че Националният конгрес по ендокринология ще има много висока научна и практическа стойност и ще чуем различните гледни точки на експертите и на активните участници. Така ние с чувство на радост от срещата си „на живо“ и напълно удовлетворени от наученото, ще отбележим наистина открояващото се най-голямо събитие в нашата специалност през 2023 година.

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

Проф. Д-р Анна-Мария Борисова, дмн  
Председател на Българско дружество по ендокринология



## ОРГАНИЗАЦИОНЕН КОМИТЕТ:

### **Председател**

Проф. Анна-Мария Борисова

### **Секретар**

Проф. Цветалина Танкова

### **Касиер**

Доц. Александър Шинков

### **Членове:**

Проф. Мария Орбецова

Проф. Кирил Христов

Проф. Здравко Каменов

Проф. Михаил Боянов

Доц. Малина Петкова

Доц. Иван Цинликов

# Обща информация:

## Място за провеждане на Национален конгрес по ендокринология –

ГРАНД ХОТЕЛ ПЛОВДИВ, тел/факс: 032/ 934 346

### Регистрация:

**Четвъртък**, 12 октомври 2023 г. от 8.00 до 19.00 часа

**Петък**, 13 октомври 2023 г. от 8.00 до 18.00 часа

**Събота**, 14 октомври 2023 г. от 8.00 до 18.00 часа

**Регистрационното бюро на Конгреса по ендокринология ще бъде разположено в централното фойе на ГРАНД ХОТЕЛ ПЛОВДИВ.**

### Регистрираните и спонсорираните участници с платен членски внос ще получат:

- Участие в Научната програма на Конгреса, 12-14 октомври 2023
- Участие в Изложбата на фармацевтичната индустрия, 12-14.10.2023 г.
- Чанта, бадж, Програма, Абстрактна книга, материали
- Хотелско настаняване в единични или двойни стаи според възможностите на хотела и посещаемостта на събитието
- Кафе-паузи – 13 и 14 октомври
- Обеди – 13 и 14 октомври
- Вечери – 13 и 14 октомври

### Членски внос за БДЕ, банков превод за 2023 г.

(справка в Интернет сайта на БДЕ)

• 50,00 лева за специалист, но съгласно Решение на Общото събрание на БДЕ от 2007 г. 30,00 лева се превеждат на сп. Ендокринология и 20,00 лева остават за членски внос в БДЕ;

• 25,00 лева за специализант и докторант, но съгласно Решение на Общото събрание на БДЕ от 2007 г. 15,00 лева се превеждат на сп. Ендокринология и 10,00 лева остават за членски внос в БДЕ;

### Такса-правоучастие в Симпозиума (лично или чрез Спонсор):

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

- регистрация по банков път до 10. 09. 2023 г – 1060,00 лева
- регистрация на място – 1400,00 лева

За **не-членове** на БДЕ

- регистрация по банков път до 10. 09. 2023 г – 1400.00 лева

- регистрация на място – 1700,00 лева

ОББ ЕАД  
• BIC RZBBBGSF • IBAN BG60RZBB91551007756727 • ЕЙЧ СИ ДЖИ ЕООД  
за Национален конгрес по ендокринология 12-14. 10. 2023 г.

### Регистрационно бюро:

Регистрационното бюро на Националния симпозиум по ендокринология ще бъде разположено в централното фойе на ГРАНД ХОТЕЛ ПЛОВДИВ.

### Акредитация по Постоянното медицинско обучение

Сертификатите на участниците в Националния конгрес по ендокринология през 2023 г. ще бъдат дадени от БЛС след сключване на договор с БДЕ за предоставяне на база-данни с участниците в рамките до един месец след края на събитието на Сдружението. Това налага всеки лекар при желание да получи Сертификат от БЛС, да се регистрира на Регистрационното бюро по време на Конгреса в специална база-данни, която ще се предостави на БЛС в посочения срок. Кредитите от БЛС са от Категория Б (за контакти – БЛС).

### Сигурност

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

Хотел (ограничен брой легла, принципът на първия пристигнал от предварително регистрираните):

- Двойни стаи – за всички участници
- Единични стаи (при наличие, което зависи от моментния капацитет на хотела, времето за пристигане и броя на участниците в събитието)
- БДЕ не заплаща консумацията от минибара в стаята на участника в Конгреса.

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

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

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

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

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

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



*Българско дружество  
по ендокринология*

# **XII НАЦИОНАЛЕН КОНГРЕС**

*по Ендокринология*

*12-14 октомври 2023*

## **СПОНСОРИ:**

**Novo Nordisk  
Boehringer Ingelheim  
Swixx BioPharma  
Eli Lilly  
Woerwag  
Sandoz  
Berlin-Chemie Menarini  
Astra Zeneca  
Merck  
Servier  
Teva  
MSD  
Amgen  
Phoenix Pharma  
Dexcom  
Zentiva  
Valentis  
Vedra**



**Kandilarov**  
**Medochemie**  
**KRKA**  
**Marvena**  
**Liveda**  
**Ultramed**  
**Perfect Medica**  
**Bodimed**  
**Naturproduct**  
**Doych**  
**Ramus**  
**Solgar**  
**MLD Trading**  
**Synevo**  
**Sunwavepharma**  
**Vitabiotics DGGROUP**  
**Ilan**  
**Helmed**  
**Полфарма**  
**Medtronic**

# Научна програма

## XII Национален конгрес по Ендокринология

## XII National Congress of Endocrinology

12-14 октомври 2023г., Гранд хотел Пловдив,

четвъртък

12 октомври 2023 година

13,30-13,35 часа

### Откриване на XII Национален конгрес по ендокринология

**Проф. Анна-Мария Борисова**

Председател на Българско дружество по ендокринология

13,35-14,55 часа

Предконгресна Сесия: Редки клинични случаи  
*Pre-Congress Session: Rare Clinical Cases*

Модератори: Проф. Мария Орбецова, Доц. Боян Нончев, Доц. Стефка Владева  
*Moderators: Prof. Orbetzova M., Assoc. Prof. Nonchev B., Assoc. Prof. Vladeva St.*

13,35-13,45 часа

Случай на псевдохипопаратиреоидизъм изявил се с епилепсия /  
*Pseudohypoparathyroidism debuting with epilepsy: a case report*

**Влахов Й.,<sup>1</sup>Тумбалева М.<sup>1</sup>, Цолова Е.<sup>2</sup>, Попова С.<sup>3</sup>, Гергелчева В.<sup>2</sup>, Борисова А-М<sup>1</sup> /  
*Vlahov J.<sup>1</sup>, Tumbaleva M.<sup>1</sup>, Tsolova E.<sup>2</sup>, Popova S.<sup>3</sup>, Gergeltcheva V.<sup>2</sup>, Borissova A-M.<sup>1</sup>***

<sup>1</sup>Клиника по ендокринология и болести на обмяната; <sup>2</sup>Клиника по неврология;

<sup>3</sup>Отделение по рентгенология, Университетска болница Софиямед, Медицински факултет, Софийски университет „Свети Климент Охридски“ /

<sup>1</sup>Clinic of Endocrinology and Metabolic disorders; <sup>2</sup>Clinic of Neurology; <sup>3</sup>Department of Radiology, Sofiamed University Hospital, Medical Faculty, Sofia University „Saint Kliment Oxridski“

## програма/programme

### 13,45-13,55 часа

По пътя към поставяне на диагнозата „хиперфосфатемична туморна калциноза“ / *The road to diagnosis of hyperphosphatemic tumoral calcinosis*

**Василев Г. В., Атанасова П. К., Орбецова М.М. /  
Vasilev G.V., Atanasova P.K., Orbetzova M.M.**

Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Св. Георги“,  
Категра по Ендокринология, Медицински Факултет, Медицински Университет, Пловдив /  
*Clinic of Endocrinology and metabolic disorders, „Sv. Georgy“ University Hospital Department of  
Endocrinology, Medical Faculty, Medical University of Plovdiv*

### 13,55-14,05 часа

Случай на акромегалия с плурихормонална секреция /  
*A case of acromegaly with plurihormonal secreting adenoma*

**Въндева С.<sup>1,2,3,4</sup>, Еленкова А.<sup>1,2,3,4</sup>, Захариева С.<sup>1,2,3,4</sup> /  
Vandeva S.<sup>1,2,3,4</sup>, Elenkova A.<sup>1,2,3,4</sup>, Zacharieva S.<sup>1,2,3,4</sup>**

<sup>1</sup>Категра по Ендокринология, Медицински Университет, София; <sup>2</sup>Експертен център за редки ендокринни болести – София; <sup>3</sup>Европейска мрежа за редки ендокринни болести (ENDO-ERN);  
<sup>4</sup>УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“ / <sup>1</sup>Department of Endocrinology, Medical University, Sofia;  
<sup>2</sup>Expert Center for Rare Endocrine Diseases, Sofia;  
<sup>3</sup>European Network on Rare Endocrine Conditions (ENDO-ERN); <sup>4</sup>USHATE „Acad. Ivan Penchev“

### 14,05-14,15 часа

Хипопитуитаризъм с рядка етиология / *A rare etiology of Hypopituitarism*

**Узунова И.<sup>1,2,3,4</sup>, Еленкова А.<sup>1,2,3,4</sup>, Захариева С.<sup>1,2,3,4</sup> /  
Uzunova I.<sup>1,2,3,4</sup>, Elenkova A.<sup>1,2,3,4</sup>, Zacharieva S.<sup>1,2,3,4</sup>**

<sup>1</sup>Категра по Ендокринология, Медицински Университет – София; <sup>2</sup>Експертен център за редки ендокринни болести, София; <sup>3</sup>Европейска мрежа за редки ендокринни болести (ENDO-ERN);  
<sup>4</sup>УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“ /  
<sup>1</sup>Department of Endocrinology, Medical University – Sofia; <sup>2</sup>Expert Center for Rare Endocrine Diseases – Sofia; <sup>3</sup>European Network on Rare Endocrine Conditions (ENDO-ERN); <sup>4</sup>USHATE „Acad. Ivan Penchev“

### 14,15-14,25 часа

Медуларен тиреоиден карцином възникнал пет години след тиреоидектомия за доброкачествена нетоксична гуша – клиничен случай / *Medullary thyroid carcinoma development five years after thyroidectomy for benign non-toxic goiter*

**Нончев Б.<sup>1,2</sup>, Левтеров Г.<sup>1</sup>, Чонов В.<sup>3</sup>, Аргатска А.<sup>2</sup>, Чобанкова Е.<sup>1</sup>, Димов Л.<sup>1</sup>,  
Петрова Л.<sup>1</sup>, Димов Р.<sup>4,5</sup> / Nonchev B.<sup>1,2</sup>, Levterov G.<sup>1</sup>, Chonov V.<sup>3</sup>, Argatska A.<sup>2</sup>,  
Chobankova E.<sup>1</sup>, Dimov L.<sup>1</sup>, Petrova L.<sup>1</sup>, Dimov R.<sup>4,5</sup>**

## Редки клинични случаи

<sup>1</sup>Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Каспела“, Пловдив; <sup>2</sup>Катедра по Ендокринология, Медицински Университет, Пловдив; <sup>3</sup>Катедра по Патоанатомия, Медицински Университет, Пловдив; <sup>4</sup>Клиника по хирургия, УМБАЛ „Каспела“, Пловдив; <sup>5</sup>Катедра по Специална Хирургия, Медицински Университет, Пловдив / <sup>1</sup>*Clinic of Endocrinology and metabolic diseases, UMHAT „Kaspela“, Plovdiv*; <sup>2</sup>*Department of Endocrinology, Medical University, Plovdiv*; <sup>3</sup>*Department of General and Clinical Pathology, Medical University of Plovdiv*; <sup>4</sup>*Clinic of surgery, UMHAT „Kaspela“, Plovdiv*; <sup>5</sup>*Department of Special Surgery, Medical University of Plovdiv*

### 14,25-14,35 часа

Фамилен вариант на медуларен тиреоиден карцином – случай от практиката /  
*Familial form of medullary thyroid carcinoma – a case from the practice*

**Димитрова Р.<sup>1</sup>, Христов К.<sup>1</sup>, Сидерова М.<sup>1</sup>, Маринова Е.<sup>2</sup>, Хачмерян М.<sup>3</sup>,  
Ненков Р.<sup>4</sup>, Попов Х.<sup>5</sup> / *Dimitrova R.<sup>1</sup>, Hristozov K.<sup>1</sup>, Siderova M.<sup>1</sup>, Marinova E.<sup>2</sup>,  
Hachmeryan M.<sup>3</sup>, Nenkov R.<sup>4</sup>, Popov H.<sup>5</sup>***

<sup>1</sup>Клиника по ендокринология и болести на обмяната - Втора катедра по вътрешни болести;  
<sup>2</sup>Катедра по пропедевтика на вътрешните болести; <sup>3</sup>Катедра по медицинска генетика,  
<sup>4</sup>Катедра по хирургични болести; <sup>5</sup>Катедра по обща и клинична патология, съдебна медицина и  
геонтология – Факултет Медицина, МУ Варна / <sup>1</sup>*Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases -  
Second Department of Internal Medicine*; <sup>2</sup>*Department of Propaedeutics of Internal Medicine*,  
<sup>3</sup>*Department of Medical Genetics*; <sup>4</sup>*Department of Surgical Diseases*; <sup>5</sup>*Department of General and Clinical  
Pathology, Forensic Medicine and Deontology, Faculty of Medicine, Medical University, Varna*

### 14,35-14,45 часа

Автономна хормонална продукция от метастази на фоликуларен  
тиреоиден карцином – клиничен случай / *Autonomous hormone production from  
metastases of follicular thyroid cancer – a case report*

**Петрова Д., Димитрова И., Янкова И., Шинков А., Ковачева Р. /  
*Petrova D., Dimitrova I., Yankova I., Shinkov A., Kovatcheva R.***

Катедра по Ендокринология, УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“ София, Медицински  
Университет София / *Department of Endocrinology, University Hospital of Endocrinology  
„Acad. Iv. Penchev“ Sofia, Medical University of Sofia*

### 14,45-14,55 часа

### Обобщение на Сесията

## програма/programme

### 14,55-15,10 часа Пленарна лекция на МДЛ Кандиларов

Бъдещи тенденции в Клиничната Лабораторна диагностика /  
*Future Trends in the Clinical Laboratory*

**Д-р Наїден Кандиларов / Naiden Kandilarov MD**

Ролята на биомаркерите в контрола на сърдечно-съдовия риск при коморбидности. Клинични изследвания и интерпретация / *Role of Biomarkers in the Cardiovascular Risk Management in Comorbidities. Clinical tests and interpretation*

**Лектор / Lecturer: Д-р Божидар Кръстев / Bozhidar Krastev MD**

Клиника по кардиология, УМБАЛ „Царица Йоанна“ / *Cardiology Clinic, UMBAL „Queen Joanna“*

### 15,10-15,30 часа Сателитен симпозиум/ *Satellite symposium – Vedra*

Пробиотични решения при метаболитни нарушения

**Лектор: Проф. Здравко Каменов**  
*Lecturer: Prof. Zdravko Kamenov*

### 15,30-16,00 часа Сателитен симпозиум/ *Satellite symposium – Zentiva*

В гъжа на кардио-метаболитния кръг /  
*In the Jazz of the Cardio-Metabolic Continuum*

**Лектори: Доц. Пламен Попиванов, Д-р Наталия Джерманова-Темелкова**  
*Lecturer: Assoc. Prof. Plamen Popivanov, Natliya Dzhermanova–Temelkova MD*

### 16,00-16,30 часа Сателитен симпозиум/ *Satellite symposium – Valentis*

Ефективен сърдечно-съдов контрол извън обичайното /  
*Effective Control of the Cardiovascular Risk Beyond the Usual*

**Лектор: Проф. Здравко Каменов / Lecturer: Prof. Zdravko Kamenov**

### 16,30-17,00 часа Сателитен симпозиум / *Satellite symposium – Dexcom*

Опити в използването на системи за продължително мониториране на глюкозата / *Experiences of using Continuous Glucose Monitoring*

**Модератор: Николай Герев, ръководител на проекта на Dexcom, България /**  
*Moderator: Nikolay Gerev DGM Dexcom, Bulgaria*

**17,00-17,45 часа**

**Сателитен симпозиум /  
Satellite symposium – Servier**

Добрият гликемичен контрол от първата стъпка и по целия път през диабета /  
*Good glycemic control from the first step and all the way through diabetes*

**Лектор: Проф. Здравко Каменов  
Lecturer: Prof. Zdravko Kamenov**

**17,45-18,30 часа**

**Сателитен симпозиум/  
Satellite symposium – Astra Zeneca**

Диагноза, променяща живота. Терапия, променяща прогнозата /  
*Diagnosis, that changes the life. Therapy that modifying the prognosis.*

**Модератор: Кристина Газиева, bTV /  
Moderator: Kristina Gazieva, bTV**

**18,30-19,30 часа**

**Сателитен симпозиум /  
Satellite symposium – Eli Lilly**

Нова ера в класа на инкретините: Ролята на GIP/  
*New era in the class of incretins: The role of GIP*

**Модератор: Проф. Анна-Мария Борисова /  
Moderator: Prof. Anna-Maria Borissova**

**19,30 - 19,50 часа**

**Откриване на Национален Конгрес  
по ендокринология**

**Проф. Анна-Мария Борисова  
Председател на Българско дружество по ендокринология**

**Opening Ceremony of  
National Congress of Endocrinology**

**Prof. Anna-Maria Borissova  
President of Bulgarian Society of Endocrinology**



# **НАЦИОНАЛЕН КОНГРЕС *по Ендокринология***

*организира*  
*Българско дружество по ендокринология*

# програма/programme

петък

13 октомври 2023 година

**08,00-10,00 часа**      Сесия: Захарен гуабет/ *Session: Diabetes*

Модератори /Проф. Цветалина Танкова, Проф. Анна-Мария Борисова,  
Доц. Румяна Димова  
*Moderators: Prof. Tankova T., Prof. Borissova A-M., Assoc. Prof. Dimova R.*

**08,00-08,20 часа**

Препоръки за контрол на хипергликемията при захарен гуабет тип 2 – 2022 /  
*Guidelines for the management of hyperglycemia in type 2 diabetes – 2022*

**Проф. Танкова Ц. / Prof. Tankova T.**

Клиника по Диабетология, Катедра по Ендокринология, Медицински Факултет,  
Медицински Университет – София /  
*Clinic of Diabetology, Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, Medical University, Sofia*

**08,20-08,35 часа**

Честота на Хипергликемията при бременни жени – данни по болничен материал  
от една Клиника за срок от 5 години (предварителен анализ) /  
*Frequency of Hyperglycemia in pregnant women – data from hospital material in one  
Clinic for a period of 5 years (2018-2022)*

**Трифенова Б., Борисова А-М., Стоянова К., Топчиева Н. /  
*Trifonova B., Borissova A-M., Stoyanova K., Topshieva N.***

Клиника по ендокринология, Университетска болница Софиямед, Медицински факултет,  
Софийски университет „Свети Климент Охридски“, София /  
*Endocrinology Clinic, University Hospital Sofiamed, Faculty of Medicine,  
Sofia University „St. Kliment Ohridski“, Sofia*

**08,35-08,50 часа**

Роля на гликемията на 1-ви час за глюкозния, липидния и инсулиновия профил  
при лица без захарен гуабет /  
*Role of 1-hour glycemia on glucose, lipid and insulin profiles in subjects  
without diabetes mellitus*

**Димова Р., Чакърлова Н., Лозанов В., Дел Прато С., Танкова Ц. / *Dimova R.,  
Chakarova N., Lozanov V., Del Prato S., Tankova T.***

Клиника по Диабетология, Катедра по Ендокринология, Медицински Факултет, Медицински  
Университет, София / *Clinic of Diabetology, Department of Endocrinology, Faculty of Medicine,  
Medical University, Sofia*

## програма/programme

### 08,50-09,05 часа

Прегриабет. Нови маркери за ендотелна и бета-клетъчна дисфункция /  
*Prediabetes. Novel markers of endothelial and beta-cell dysfunction*

**Недева И.<sup>1</sup>, Асьов Я.<sup>2</sup>, Карамфилова В.<sup>2</sup>, Великова Т.<sup>3</sup>, Христова Ж.<sup>4</sup>, Каменов З.<sup>2</sup>**  
**/ Nedeva I.<sup>1</sup>, Assyov Y.<sup>2</sup>, Karamfilova V.<sup>2</sup>, Velikova T.<sup>3</sup>, Hristova J.<sup>4</sup>, Kamenov Z.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Категра Епидемиология и хигиена, Медицински факултет, Медицински университет, София;  
<sup>2</sup>УМБАЛ „Александровска“, Категория Вътрешни болести, Медицински факултет, Медицински университет, София; <sup>3</sup>Медицински факултет, Софийски университет „Св. Климент Охридски“; <sup>4</sup>УМБАЛ „Александровска“, Категория Клинична лаборатория, Медицински факултет, Медицински университет, София. / <sup>1</sup>Medical University, Sofia, Bulgaria, Department of Epidemiology and hygiene; <sup>2</sup>Medical University, Sofia, Bulgaria, Department of internal medicine; Clinic of Endocrinology, University Hospital „Alexandrovka“; <sup>3</sup>Sofia University St. Kliment Ohridski, Medical faculty; <sup>4</sup>Medical University, Sofia, Bulgaria, Department of Clinical Laboratory, Clinical Laboratory and Clinical Pharmacology, University Hospital „Alexandrovka“;

### 09,05-09,15 часа

Глюко-метаболически маркери за оценка на стресовата реакция при остър инсулт  
*Gluco-metabolic markers for the assessment of stress response in acute stroke*

**Янева Ж.<sup>1,2</sup>, Цалта-Младенов М.<sup>3</sup>, Бочева Я.<sup>4</sup>, Бояджиева М.<sup>2</sup>**  
**Yaneva Zh.<sup>1,2</sup>, Tsalta-Mladenov M.<sup>3</sup>, Bocheva Y.<sup>4</sup>, Boyadzhieva M.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Клиника по ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Св. Марина“, Варна;  
<sup>2</sup>Втора категория по вътрешни болести, <sup>3</sup>Категория по нервни болести и невронаука;  
<sup>4</sup>Категория по клинична лаборатория, Факултет Медицина, МУ, Варна /  
<sup>1</sup>Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, St. Marina University Hospital, Varna;  
<sup>2</sup>Second Department of Internal Diseases, <sup>3</sup>Department of Neurology and Neuroscience;  
<sup>4</sup>Department of Clinical Laboratory, Faculty of Medicine, Medical University, Varna

### 09,15-09,30 часа

Предимства на лечението с инсулинова помпа спрямо терапия с многократни  
инсулинови инжекции/*Advantages of insulin pump therapy over therapy  
with multiple daily injections*

**Царкова П., Чакърлова Н., Димова Р., Грозева Г., Тодорова А., Танкова Ц. /**  
**Tsarkova P., Chakarova N., Dimova R., Grozeva G., Todorova A., Tankova T.**

Клиника по Диабетология, Категория по Ендокринология, Медицински факултет,  
Медицински университет, София /  
*Clinic of Diabetology, Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, Medical University, Sofia*

### 09,30-09,45 часа

Витамин В12 статус в българска популация пациенти със захарен диабет тип 2 / *Vitamin B12 status in a Bulgarian population with type 2 diabetes*

**Чакърова Н., Димова Р., Грозева Г., Тодорова А., Сердарова М., Танкова Т. / *Chakarova N., Dimova R., Groseva G., Todorova A., Serdarova M., Tankova T.***

Клиника по Диабетология, Катедра по Ендокринология, Медицински Факултет, Медицински Университет, София /

*Clinic of Diabetology, Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, Medical University, Sofia*

### 09,45-10,00 часа

Витамин Д статус при пациенти с диабетна полиневропатия и диабетно стъпало / *Vitamin D status in patients with diabetic polyneuropathy and diabetic foot*

**Тодорова А., Димова Р., Чакърова Н., Сердарова М., Грозева Г., Царкова П., Танкова Ц. / *Todorova A., Dimova R., Chakarova N., Serdarova M., Groseva G., Tsarkova P., Tankova T.***

Клиника по диабетология, Катедра по ендокринология, Медицински факултет, Медицински Университет, София / *Clinic of Diabetology, Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, Medical University, Sofia*

10,00-10,30

кафе-пауза

10,30-11,30 часа

**Сателитен симпозиум / *Satellite symposium – Swixx BioPharma Diabetes***

Да преодолеем препятствията пред живота с диабет тип 2 / *Breaking through the complexity of living with type 2 diabetes*

**Модератор: Проф. Здравко Каменов / *Moderator: Prof. Zdravko Kamenov***

11,30-13,00 часа

**Сесия: Здравни проблеми при метаболитни нарушения / *Session: Health problems in metabolic disorders***

**Модератори: Доц. Малина Петкова, Доц. Живка Бонева, Доц. Катя Тодорова / *Moderators: Assoc. Prof. Petkova M., Assoc. Prof. Boneva Zh., Assoc. Prof. Todorova K.***

## програма/programme

### 11,30-11,50 часа

Инсулинова резистентност при неалкохолна мастна чернодробна болест /  
*Insulin Resistance in Nonalcoholic Fatty Liver Disease*

**Доц. Петкова М. / Assoc. Prof. Petkova M.**

Университетска болница „Лозенец“, Медицински факултет, Софийски университет, София /  
*University Hospital „Lozenetz“, Medical Faculty, Sofia University, Sofia*

### 11,50-12,10 часа

Затлъстяване и метаболитно асоциирана мастна чернодробна болест /  
*Obesity and Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease*

**Доц. Бонева Ж. / Assoc. Prof. Boneva Zh.**

Клиника по ендокринология, МИ, МВР, София /  
*Clinic of Endocrinology, Medical Institute, Ministry of Interior, Sofia*

### 12,10-12,25 часа

Хиперурикемията, креатининът, eGFR и чернодробната фиброза са водещи  
причини за развитието на сърдечна недостатъчност при болните със  
Захарен диабет тип 2 / *Hyperuricemia, creatinine, eGFR and liver fibrosis are leading  
causes of heart failure in patients with Diabetes mellitus type 2*

**Борисова А-М., Влахов Й., Трифонова Б., Мекова Р., Тумбалева М., Ташева И.<sup>1</sup>,  
Милетиева М.<sup>1</sup>, Серафимов Н.<sup>1</sup> / *Borisova A-M., Vlahov Y., Trifonova B., Mekova R.,  
Tumbaleva M., Tasheva I.<sup>1</sup>, Miletieva M.<sup>1</sup>, Serafimov N.<sup>1</sup>***

Клиника по ендокринология, Университетска болница Софиямед, Медицински факултет,  
Софийски университет „Свети Климент Охридски“, София; <sup>1</sup>Клиника по кардиология,  
Университетска болница Софиямед, Медицински факултет, Софийски университет „Свети  
Климент Охридски“, София / *Clinic of Endocrinology, University Hospital Sofiamed, Faculty of Medicine,  
Sofia University „St. Kliment Ohridski“, Sofia; <sup>1</sup>Cardiology Clinic, University Hospital Sofiamed,  
Faculty of Medicine, Sofia University „St. Kliment Ohridski“, Sofia*

### 12,25-12,35 часа

Оценка на неалкохолна чернодробна стеатозна болест с различни диагностични  
методи при възрастни със захарен диабет тип 1 / *Evaluation of non-alcoholic fatty  
liver disease with different diagnostic tools in adult patients with type 1 diabetes*

**Сердарова М., Димова Р., Тодорова А., Чакърова Н., Танкова Ц. /  
Serdarova M., Dimova R., Todorova A., Chakarova N., Tankova T.**

Клиника по Диабетология, Катедра по ендокринология, Медицински факултет, МУниверситет,  
София / *Clinic of Diabetology, Department of Diabetology, Faculty of Medicine, Medical University, Sofia*

## 12,35-12,45 часа

Органокини и тяхната връзка с основни метаболитни показатели при неалкохолна чернодробна стеатозна болест / *Organokines and their relationship to basic metabolic parameters in non-alcoholic fatty liver disease*

**Карамфилова В.<sup>1</sup>, Недева И.<sup>1</sup>, Гатева А.<sup>1</sup>, Матева Л.<sup>2</sup>, Великова Ц.<sup>3</sup>, Каменов З.<sup>1</sup>**  
**/ *Karamfilova V.<sup>1</sup>, Nedeva I.<sup>1</sup>, Gateva A.<sup>1</sup>, Mateva L.<sup>2</sup>, Velikova T.<sup>3</sup>, Kamenov Z.<sup>1</sup>***

<sup>1</sup>Клиника по ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Александровска“, Медицински факултет, Медицински Университет, София; <sup>2</sup>Клиника по гастроентерология, УМБАЛ „Св. Ив. Рилски“, Медицински факултет, Медицински Университет, София; <sup>3</sup>Клинична имунология, УМБАЛ „Лозенец“, Медицински факултет, Софийски Университет „Св. Климент Охридски“, София. / <sup>1</sup>*Clinic of Endocrinology and Metabolic diseases, University Hospital „Alexandrovka“, Medical Faculty, Medical University, Sofia; <sup>2</sup>Clinic of Gastroenterology, University Hospital „St. Ivan Rilski“, Medical Faculty, Medical University, Sofia; <sup>3</sup>Department of Clinical Immunology, University Hospital Lozenetz, Medical Faculty, Sofia University „St. Kliment Ohridski“*

## 12,45-13,00 часа

Майчина метаболитна дисфункция през бременността и кардио-метаболичен риск / *Maternal metabolic dysfunction during pregnancy and cardio-metabolic risk*

**Доц. Тодорова К. / *Assoc. Prof. Todorova K.***

Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ Факултет Медицина, Медицински университет, Плевен/  
*Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, UMBAL „Dr. Georgi Stranski“ Faculty of Medicine, Medical University, Pleven*

## 13,00-14,00

## Обяг

## 14,00-15,40 часа

**Сесия: Редки клинични случаи**  
***Session: Rare clinical cases***

**Модератори: Доц. Атанаска Еленкова, Доц. Ралица Робева, Доц. Митко Митков**  
***Moderators: Assoc. Prof. Elenkova A., Assoc. Prof. Ivanova R., Assoc. Prof. Mitkov M.***

## 14,00-14,15 часа

**Пленарна лекция подкрепена от Swixx BioPharma/**  
***Plenary lecture: Swixx BioPharma***

Х-свързан хипофосфатемичен рахит: Нова ера в лечението /  
*X-Linked Hypophosphatemic rickets: A New Era in Management*  
**Лектор / *Lecturer: Проф. Анна-Мария Борисова / Prof. Anna-Maria Borissova***

## програма/programme

### 14,15-14,30 часа

Тумор-индуциран Хипофосфатемичен рахит – три случая /  
*Tumor-induced hypophosphatemic rickets – three cases*

**Влахов Й.<sup>1</sup>, Борисова А-М.<sup>1</sup>, Fukumoto S.<sup>2</sup>, Shimizu Y.<sup>3</sup>, Иванова Р.<sup>4</sup>, Захариев Т.<sup>5</sup> /  
*Vlahov Y.<sup>1</sup>, Borisova A-M.<sup>1</sup>, Fukumoto S.<sup>2</sup>, Shimizu Y.<sup>3</sup>, Ivanova R.<sup>4</sup>, Zahariev T.<sup>5</sup>***

<sup>1</sup>Клиника по ендокринология, Университетска болница Софиймед, Медицински факултет, Софийски университет „Свети Климент Охридски“; <sup>2</sup>Department of Molecular Endocrinology, Fujii Memorial Institute of Medical Sciences, Tokushima University, Tokushima, Japan; <sup>3</sup>Shimizu Clinic Akasaka, Minato-ku, Tokyo, Japan; <sup>4</sup>Категра по Патология, Университетска болница „Александровска“, Медицински университет, София; <sup>5</sup>Клиника по съдова и ендоваскуларна хирургия, Университетска болница „Света Екатерина“, Медицински университет, София /  
<sup>1</sup>*Clinic of Endocrinology, University Hospital Sofamed, Faculty of Medicine, St. Kliment Ohridski University of Sofia, Bulgaria;* <sup>2</sup>*Department of Molecular Endocrinology, Fujii Memorial Institute of Medical Sciences, Tokushima University, Tokushima, Japan;* <sup>3</sup>*Shimizu Clinic Akasaka, Minato-ku, Tokyo, Japan;* <sup>4</sup>*Department of Pathology, Alexandrovska University Hospital, Medical University, Sofia;* <sup>5</sup>*Clinic of Vascular and Endovascular Surgery, Saint Catherine University Hospital, Medical University, Sofia*

### 14,30-14,45 часа

Синдром на Берардинели-Сеип: Анализ на четири последователни клинични случая /  
*Berardinelli-Seip Syndrome: Analysis of Four Consecutive Clinical Cases*

**Асьов Я.<sup>1</sup>, Богомилов И.<sup>2</sup>, Михнева В.<sup>2</sup>, Гандева С.<sup>1</sup>, Наїденов Ю.<sup>1</sup>, Боянов М.<sup>1</sup>,  
Даскалова И.<sup>2</sup>, Каменов З.<sup>1</sup> / *Assyov Y.<sup>1</sup>, Bogomilov I.<sup>2</sup>, Mihneva V.<sup>2</sup>, Gandeva S.<sup>1</sup>,  
Naydenov Y.<sup>1</sup>, Boyanov M.<sup>1</sup>, Daskalova I.<sup>2</sup>, Kamenov Z.<sup>1</sup>***

<sup>1</sup>Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Александровска“, София, МУ, София / <sup>1</sup>*Clinic of Endocrinology, University Hospital „Alexandrovska“, Medical University, Sofia;* <sup>2</sup>Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, ВМА, София / <sup>2</sup>*Clinic of Endocrinology, Military Medical Academy, Sofia*

### 14,45-15,00 часа

Дипсогенен безвкусен диабет с комплексна етиология /  
*Dipsogenic diabetes insipidus with complex etiology*

**Еленкова А.<sup>1,2,3,4</sup>, Узунова И.<sup>1,2,3,4</sup>, Феїзулова А.<sup>4</sup>, Захариева С.<sup>1,2,3,4</sup> /  
*Elenkova A.<sup>1,2,3,4</sup>, Uzunova I.<sup>1,2,3,4</sup>, Feyzullova A.<sup>4</sup>, Zaharieva S.<sup>1,2,3,4</sup>***

<sup>1</sup>Категра по Ендокринология, Медицински Университет, София; <sup>2</sup>Експертен център за редки ендокринни болести, София; <sup>3</sup>Европейска мрежа за редки ендокринни болести (ENDO-ERN); <sup>4</sup>УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“ / <sup>1</sup>*Department of Endocrinology, Medical University, Sofia;* <sup>2</sup>*Expert Center for Rare Endocrine Diseases, Sofia;* <sup>3</sup>*European Network on Rare Endocrine Conditions (ENDO-ERN);* <sup>4</sup>*USHATE „Acad. Ivan Penchev“*

### 15,00-15,15 часа

Терапевтични предизвикателства при пациентка с хипогонадотропен хипогонадизъм / *Therapeutic challenges in a patient with hypogonadotropic hypogonadism*

**Робева Р., <sup>1,2,3,4</sup>, Гавраилова М.<sup>4</sup>, Еленкова А.<sup>1,2,3,4</sup>, Захариева С.<sup>1,2,3,4</sup> /  
**Robeva R.** <sup>1,2,3,4</sup>, **Gavrailova M.**<sup>4</sup>, **Elenkova A.**<sup>1,2,3,4</sup>, **Zacharieva S.**<sup>1,2,3,4</sup>**

<sup>1</sup>Катедра по Ендокринология, Медицински Университет, София; <sup>2</sup>Експертен център за редки ендокринни болести, София; <sup>3</sup>Европейска мрежа за редки ендокринни болести (ENDO-ERN); <sup>4</sup>УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“ / <sup>1</sup>Department of Endocrinology, Medical University, Sofia; <sup>2</sup>Expert Center for Rare Endocrine Diseases, Sofia; <sup>3</sup>European Network on Rare Endocrine Conditions (ENDO-ERN); <sup>4</sup>USHATE „Acad. Ivan Penchev“

### 15,15-15,30 часа

Синдром на Boucher-Neuhauser и папиларен тиреоиден карцином: клиничен случай / *Boucher-Neuhauser syndrome and papillary thyroid carcinoma: clinical case*

**Няголова П.**<sup>1,2</sup>, **Митков М.**<sup>1,2</sup>, **Нончев Б.**<sup>1,3</sup>, **Орбецова М.**<sup>1,4</sup> /  
**Nyagolova P.**<sup>1,2</sup>, **Mitkov M.**<sup>1,2</sup>, **Nonchev B.**<sup>1,3</sup>, **Orbetsova M.**<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Катедра Ендокринология и болести на обмяната, Медицински факултет, МУ, Пловдив; <sup>2</sup>Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Пълмед“, Пловдив; <sup>3</sup>Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Каспела“, Пловдив; <sup>4</sup>Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив / <sup>1</sup>Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, Faculty of Medicine, Medical University Plovdiv; <sup>2</sup>Clinic of Endocrinology and metabolic diseases, University Hospital „Pulmed“, Plovdiv; <sup>3</sup>Clinic of Endocrinology and metabolic diseases, University Hospital „Kaspela“, Plovdiv; <sup>4</sup>Clinic of Endocrinology and metabolic diseases, University Hospital „Sv. Georgi“, Plovdiv

### 15,30-15,40 часа

Карцином на паратиреоидните жлези – рядка, но възможна причина за първичен хиперпаратиреоидизъм / *Parathyroid cancer – a rare but possible cause of primary hyperparathyroidism*

**Шинков А., Петрова Д., Янкова И., Иванова Р., Пунчев И., Ганчев Г., Ковачева Р. / *Shinkov A., Petrova D., Yankova I., Ivanova R., Punched I., Ganchev G., Kovatcheva R.***

Катедра по ендокринология, Медицински факултет, Медицински университет, София / *Department of Endocrinology, Medical Faculty, Medical University, Sofia*

### 15,40-16,40 часа

**Сателитен симпозиум /  
*Satellite symposium – Berlin Chemie***

Canagliflozin – тройна защита за пациенти със захарен диабет тип 2 / *Canagliflozin – triple protection for patients with type 2 diabetes mellitus*

**Модератор: Проф. Мария Орбецова / *Moderator: Prof. Maria Orbetsova***

## програма/programme

16,40-17,00

кафе-  
пауза

17,00-18,00 часа

Сателитен симпозиум/  
*Satellite symposium – Woerwag Pharma*

B12 дефицит: модна тенденция или реален клиничен проблем? /  
*B12 deficiency: a modern trend or real clinical problem?*

**Лектор / Lecturer: Акад. Лъчезар Трайков / Acad. Latchezar Traykov**

Клиника по неврология, УМБАЛ Александровска, София / Медицински университет, София /  
*Clinic of Neurology, University Hospital „Alexandrovskа“ Sofia, Medical University, Sofia*

**Модератор: Проф. Цветалина Танкова /**

***Moderator: Prof. Tsvetalina Tankova***

Клиника по диабетология, УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“, Медицински университет, София /  
*Clinic of Diabetology, USHATE „Acad. I. Penchev“, Medical University, Sofia*

18,00-19,30 часа

Сателитен симпозиум/  
*Satellite symposium – Boehringer Ingelheim*

„3 в 1“: кардио-бъбречно-метаболическа грижа с емпаглифлозин /  
*„3 in 1“: cardio-renal-metabolic care with empagliflozin*

**Модератор: Проф. Цветалина Танкова /**

***Moderator: Prof. Tsvetalina Tankova***

# програма/programme

събота

14 октомври 2023 година

08,00-10,00 часа

Сесия: Хипофиза, надбъбречни жлези, гонади/  
*Session: Pituitary gland, adrenal glands, gonads*

Модератори: Проф. Сабина Захариева, Проф. Здравко Каменов,  
Проф. Мария Орбецова  
*Moderators: Prof. Zacharieva S., Prof. Kamenov Z., Prof. Orbetzova, M.*

08,00-08,20 часа

Пленарна лекция

Поведение при надбъбречните инциденталомы според последните  
препоръки от 2023 година /  
*Management of adrenal incidentalomas according to the latest 2023 guidelines*

**Проф. Захариева С.<sup>1,2,3,4</sup> / Prof. Zacharieva S.<sup>1,2,3,4</sup>**

<sup>1</sup>Категра по Ендокринология, Медицински Университет, София; <sup>2</sup>Експертен център за редки ендокринни болести, София; <sup>3</sup>Европейска мрежа за редки ендокринни болести (ENDO-ERN); <sup>4</sup>УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“ / <sup>1</sup>Department of Endocrinology, Medical University, Sofia; <sup>2</sup>Expert Center for Rare Endocrine Diseases, Sofia; <sup>3</sup>European Network on Rare Endocrine Conditions (ENDO-ERN); <sup>4</sup>USHATE „Acad. Ivan Penchev“

08,20-08,35 часа

Циркадианен ритъм на артериалното налягане при пациенти с феохромоцитом:  
данни от 24-часово Холтер-мониторирание в един експертен център / *Circadian  
rhythm of Arterial pressure in patients with Pheochromocytomas: Data from 24-hour blood  
pressure monitoring in a single specialized center*

**Еленкова А.<sup>1,2,3,4</sup>, Василев В.<sup>1,2,3,4</sup>, Захариева С.<sup>1,2,3,4</sup> / Elenkova A.<sup>1,2,3,4</sup>,  
Vasilev V.<sup>1,2,3,4</sup>, Zaharieva S.<sup>1,2,3,4</sup>**

<sup>1</sup>Категра по Ендокринология, Медицински Университет, София; <sup>2</sup>Експертен център за редки ендокринни болести, София; <sup>3</sup>Европейска мрежа за редки ендокринни болести (ENDO-ERN); <sup>4</sup>УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“ / <sup>1</sup>Department of Endocrinology, Medical University, Sofia; <sup>2</sup>Expert Center for Rare Endocrine Diseases, Sofia; <sup>3</sup>European Network on Rare Endocrine Conditions (ENDO-ERN); <sup>4</sup>USHATE „Acad. Ivan Penchev“

08,35-08,50 часа

Вторична надбъбречна недостатъчност / *Secondary adrenal insufficiency*

**Проф. Орбецова М. / Prof. Orbetzova, M.**

Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Св. Георги“, Категория по Ендокринология, Медицински факултет, МУ, Пловдив / <sup>1</sup>Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, „Sv. Georgy“ University Hospital, Department of Endocrinology, Medical Faculty, Medical University of Plovdiv

## програма/programme

### 08,50-09,05 часа

Мониториране и лечение на пациенти със синдром на Търнър – актуално състояние и съвременни препоръки / *Monitoring and treatment of patients with Turner syndrome – current status and recommendations*

**Робева Р.<sup>1,2,3,4</sup>, Еленкова А.<sup>1,2,3,4</sup>, Захариева С.<sup>1,2,3,4</sup> /  
*Robeva R.<sup>1,2,3,4</sup>, Elenkova A.<sup>1,2,3,4</sup>, Zacharieva S.<sup>1,2,3,4</sup>***

<sup>1</sup>Катедра по Ендокринология, Медицински Университет, София; <sup>2</sup>Експертен център за редки ендокринни болести, София; <sup>3</sup>Европейска мрежа за редки ендокринни болести (ENDO-ERN); <sup>4</sup>УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“ / <sup>1</sup>Department of Endocrinology, Medical University, Sofia; <sup>2</sup>Expert Center for Rare Endocrine Diseases, Sofia; <sup>3</sup>European Network on Rare Endocrine Conditions (ENDO-ERN); <sup>4</sup>USHATE „Acad. Ivan Penchev“

### 09,05-09,25 часа

The role of inositols in reproduction / *Ролята на инозитолите в репродукцията*

**Prof. Maurizio Nordio / Проф. Маурицио Нордио**

Department of Experimental Medicine, University „Sapienza“, Rome, Italy /  
Катедра по Експериментална медицина, Университет „Сапиенца“, Рим, Италия

### 09,25-09,45 часа

Тъмната страна на спорта – мъжката атлетическа триада /  
*The dark side of sport – the male hletic triad*

**Проф. Каменов З. / Prof. Kamenov Z.**

Клиника по ендокринология, Университетска болница Александровска, Медицински Университет, София; *Clinic of Endocrinology, Alexandrovska University Hospital, Medical University, Sofia*

### 09,45-10,00

Обсъждане

### 10,00-10,30

кафе-  
пауза

### 10,30-11,30 часа

Сателитен симпозиум/  
*Satellite symposium – Novo Nordisk*

### 11,30-13,00 часа

Сесия: Нарушения в минералната обмяна, Остеопороза  
*Session: Disorders in mineral metabolism, Osteoporosis*

Модератори: Доц. Пламен Попиванов, Проф. Михаил Боянов,  
Доц. Александър Шинков

*Moderators: Assoc. Prof. Popivanov Pl., Prof. Boyanov M., Assoc. Prof. Shinkov A.*

### **11,30-11,50 часа**

Актуални препоръки за лечение на остеопороза /  
*Current recommendations for the treatment of osteoporosis*

**Попиванов П., Н. Темелкова / Popivanov P., Temelkova N.**

УМБАЛ „Александровска“, София / *UMBAL „Alexandrovska“, Sofia*

### **11,50-12,05 часа**

Коя е причината за дефицит на витамин D – рисковите фактори, сезона или неприемането му? (Преглед на болничен материал) / *What is the cause of vitamin D deficiency - the risk factors, the season or not taking it ? (Review of hospital material)*

**Борисова А-М, Моллова Е., Влахов Й., Трифонова Б., Мекова Р./**  
***Borisova A-M, Mollova E., Vlahov J., Trifonova B., Mekova R.***

Клиника по ендокринология, Университетска болница Софиямед, Медицински факултет, Софийски университет „Свети Климент Охридски“, София / *Endocrinology Clinic, University Hospital Sofiamed, Faculty of Medicine, Sofia University „St. Kliment Ohridski“, Sofia*

### **12,05-12,20 часа**

Биохимичен контрол при 78 пациенти с хроничен хипопаратиреоидизъм за периода 2006-2020 г. – къде всъщност сме? / *Biochemical control of 78 patients with chronic hypoparathyroidism referred between 2006 and 2020 – where do we actually stand?*

**Боянов М<sup>1</sup>, Замфирова Д<sup>1</sup>, Бакалов Д.<sup>1</sup>, Карамфилова В.<sup>1</sup>, Гатева А.<sup>1</sup>, Асьов Я.<sup>1</sup>,  
Захариева Е.<sup>1</sup>, Атанасова К.<sup>1</sup>, Шеинкова Г.<sup>1</sup>, Цакова А.<sup>2</sup>, Каменов З.<sup>1</sup> / *Boyanov M<sup>1</sup>, Zamfirova D.<sup>1</sup>, Bakalov D.<sup>1</sup>, Karamfilova V.<sup>1</sup>, Gateva A.<sup>1</sup>, Assyov Y.<sup>1</sup>,  
Zaharieva E.<sup>1</sup>, Atanassova K.<sup>1</sup>, Sheinkova G.<sup>1</sup>, Tsakova A.<sup>2</sup>, Kamenov Z.<sup>1</sup>***

Клиника по ендокринология и болести на метаболизма, УМБАЛ „Александровска“, Катедра вътрешни болести, Медицински факултет, Медицински университет, София; <sup>2</sup> Централна клинична лаборатория към УМБАЛ „Александровска“, Медицински университет, София;

<sup>1</sup> *Clinic of Endocrinology and Metabolism, University Hospital Alexandrovka; Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Medical University Sofia,* <sup>2</sup> *Central Clinical Laboratory, University Hospital Alexandrovka; Department of Clinical Laboratory and Clinical Immunology, Medical University, Sofia*

### **12,20-12,35 часа**

Какво се крие зад повишения паратиреоиден хормон? /  
*What is behind the increased parathyroid hormone?*

**Влахов Й., Трифонова Б., Мекова Р., Николова А., Иванова Р.\*\*, Вугинов К.\*,  
Матева Г.\*\*\*, Бочев П.\*\*\*, Борисова А-М. / Vlahov Y., Trifonova B., Mekova R.,**

## програма/programme

**Nikolova A., Ivanova R.\*\* , Vidinov K.\* , Mateva G., Botshev P., Borisova A-M.**

Клиника по ендокринология, Университетска болница Софиямед, Медицински факултет, Софийски университет „Свети Климент Охридски“; \*Клиника по гръдна хирургия, Университетска болница Софиямед, Медицински факултет, Софийски университет „Свети Климент Охридски“; \*\*Категра по патология, Медицински университет, София; \*\*\*Клиника по нуклеарна медицина, Аджобадем Сити клиник УМБАЛ Токуда, Онкология, София / *Endocrinology Clinic, University Hospital Sofiamed, Faculty of Medicine, St. Kliment Ohridski University of Sofia; \*Clinic of Thoracic Surgery, University Hospital Sofiamed, Faculty of Medicine, St. Kliment Ohridski University of Sofia; \*\*Department of Pathology, Medical University, Sofia; \*\*\*Clinic of nuclear medicine, Acibadem City Clinic UMBAL Tokuda, Oncology, Sofia*

### 12,35-12,50 часа

Първичен хиперпаратиреоидизъм – съвременна картина на 100 пациента от последното десетилетие / *Primary hyperparathyroidism – a contemporary picture based on 100 patients from the last decade*

**Боянов М<sup>1</sup>, Бакалов Д<sup>1</sup>, Карамфилова В<sup>1</sup>, Гатева А<sup>1</sup>, Асьов Я<sup>1</sup>, Захариева Е<sup>1</sup>, Атанасова К<sup>1</sup>, Шеинкова Г<sup>1</sup>, Цакова А<sup>2</sup>, Каменов З<sup>1</sup> / *Boyanov M<sup>1</sup>, Bakalov D<sup>1</sup>, Karamfilova V<sup>1</sup>, Gateva A<sup>1</sup>, Assyov Y<sup>1</sup>, Zaharieva E<sup>1</sup>, Atanassova K<sup>1</sup>, Sheinkova G<sup>1</sup>, Tsakova A<sup>2</sup>, Kamenov Z<sup>1</sup>***

<sup>1</sup>Клиника по ендокринология и болести на метаболизма, УМБАЛ „Александровска“, Категория вътрешни болести, Медицински факултет, Медицински университет, София; <sup>2</sup>Централна клинична лаборатория към УМБАЛ „Александровска“, Медицински университет, София / *<sup>1</sup>Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, University Hospital Alexandrovskia; Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Medical University, Sofia; <sup>2</sup>Central Clinical Laboratory, University Hospital Alexandrovskia; Department of Clinical Laboratory and Clinical Immunology, Medical University, Sofia*

### 12,50-13,00 часа

Костна минерална плътност при пациенти с първичен хиперпаратиреоидизъм / *Bone mineral density in patients with primary hyperparathyroidism*

**Янкова И., Шинков А., Ковачева Р. / *Yankova I., Shinkov A., Kovatcheva R.***

Категра по Ендокринология, Медицински факултет, Медицински университет, София / *Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, Medical University of Sofia*

13,00-14,00

Обяг

**14,00-15,30 часа**

**Сесия: Болести на Щитовидна жлеза/  
Session: Diseases of the Thyroid Gland**

**Модератори: Проф. Кирил Христозов, Проф. Русанка Ковачева, Доц. Боян Нончев  
Moderators: Prof. Hristozov K., Prof. Kovatcheva R., Assoc. Prof. Nonchev B.**

**14,00-14,15 часа**

Лечение на тиреотоксикоза / *Treatment of thyrotoxicosis*

**Проф. Христозов К. / Prof. Hristozov K.**

Клиника по ендокринология и болести на обмяната, Втора катедра по Вътрешни болести, МУ Варна / *Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, Medical University – Varna*

**14,15-14,30 часа**

Супресивно лечение с левотироксин – съвременни препоръки /  
*Levothyroxine suppression therapy – current recommendations*

**Доц. Нончев Б. / Assoc. Prof. Nonchev B.**

УМБАЛ „Каспела“, Катедра ендокринология, Медицински университет, Пловдив /  
*UMHAT „Kaspela“, Department of Endocrinology, Medical University, Plovdiv*

**14,30-14,45 часа**

Лазерна термоаблация на доброкачествени възли на щитовидната жлеза – резултати от 6-месечно проследяване / *Laser thermoablation of benign thyroid nodules – six months follow-up results*

**Ковачева Р., Шинков А., Лилова Л., Янкова И., Димитрова И., Стойнова М.,  
Иванова Р. / Kovatcheva R., Shinkov A., Lilova L., Yankova I., Dimitrova I.,  
Stoinova M., Ivanova R.**

Катедра по Ендокринология, УСБАЛЕ „Акад. Ив. Пенчев“ София,  
Медицински Университет София / *Department of Endocrinology, University Hospital of Endocrinology  
„Acad. Iv. Penchev“ Sofia, Medical University of Sofia*

**14,45-15,00 часа**

Успешното протичане на бременността зависи от липсата или наличието на тиреоидни рискови фактори още в началото ѝ / *The successful course of pregnancy depends on the absence or presence of thyroid risk factors already at the beginning*

**Борисова А-М., Трифонова Б., Даковска Л., Михайлова Е.<sup>1</sup>, Вуков М. /  
Borisova A-M., Trifonova B., Dakovska L., Michailova E.<sup>1</sup>, Vukov M.**

Клиника по ендокринология, Университетска болница Софиямед, Медицински факултет,  
Софийски университет „Свети Климент Охридски“, София; <sup>1</sup>МДЛ Бодимед, София /  
*Endocrinology Clinic, University Hospital Sofiamed, Faculty of Medicine,  
Sofia University „St. Kliment Ohridski“, Sofia; <sup>1</sup>MDL Bodimed, Sofia*

## програма/programme

### 15,00-15,10 часа

Оценка на качеството на живот и повлияващите го фактори при български пациенти с тиреоид-асоцирана орбитопатия / *Evaluation of quality of life and its influencing factors in Bulgarian patients with Graves' orbitopathy*

**Стойнова М., Шинков А., Ковачева Р. / Stoynova M., Shinkov A., Kovatcheva R.**

Катедра по Ендокринология, УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“, София, МУ, София / *Department of Endocrinology, University Hospital of Endocrinology „Acad. Iv. Penchev“ Sofia, Medical University of Sofia*

### 15,10-15,20 часа

Характеристика на ко-морбидностите при пациенти с тиреоидит на Hashimoto / *Characteristics of co-morbidities in patients with Hashimoto's thyroiditis*

**Троев Д.<sup>1</sup>, Томов Д.<sup>2</sup>, Кисова С.<sup>1</sup>, Левтерова Б.<sup>3</sup>, Орбецова М.<sup>1</sup> / Troev D.<sup>1</sup>, Tomov D.<sup>2</sup>, Kisova S.<sup>1</sup>, Levterova B.<sup>3</sup>, Orbetzova M.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Св. Георги“, Катедра по ендокринология, Медицински факултет, <sup>2</sup>Катедра по Биоорганична химия, Фармацевтичен факултет, <sup>3</sup>Катедра по Здравен мениджмънт и икономика на здравеопазването, Факултет по обществено здраве, Медицински университет, Пловдив / *<sup>1</sup>Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, „Sv. Georgy“ University Hospital, Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, <sup>2</sup>Department of Bioorganic Chemistry, Faculty of Pharmacy, <sup>3</sup>Department of Health Management and Health Economics, Faculty of Public Health, Medical University, Plovdiv*

### 15,20-15,30 часа

Тиреоидна дисфункция при пациенти след хемопоетична стволовоклетъчна трансплантация / *Thyroid dysfunction in patients after hematopoietic stem cell transplantation*

**Иванова И.<sup>1</sup>, Петров Я.<sup>2</sup>, Сигерова, М.<sup>1</sup> / Ivanova, I.<sup>1</sup>, Petrov, Y.<sup>2</sup>, Siderova, M.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, <sup>2</sup>Клиника по Хематология, Отделение по трансплантации, УМБАЛ „Света Марина“, Медицински университет, Варна / *<sup>1</sup>Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, <sup>2</sup>Clinic of Hematology, Transplantation Unit, St. Marina University Hospital, Medical University, Bulgaria. Varna*

**15,30-16,30 часа**

**Сателитен симпозиум /  
Satellite symposium – Sandoz**

Vilspox® – да се доверим на опита в лечението на Захарен диабет тип 2 /  
Vilspox® – let's trust the experience in Diabetes Mellitus type 2 treatment  
**Модератор / Moderator: Д-р Грета Грозева / Greta Grozeva MD**

**16,30-17,00**

**кафе-  
пауза**

**17,00-17,30 часа**

**Сателитен симпозиум /  
Satellite symposium – Teva**

Avanor Plus = активност + толеранс /  
Avanor Plus = activity + tolerance

**Лектор / Lecturer: Проф. Здравко Каменов / Prof. Zdravko Kamenov**

**17,30-18,00 часа**

**Сателитен симпозиум /  
Satellite symposium – Amgen**

Диабет и кости / *Diabetes and Bones*

**Лектори / Lecturers: Проф. Анна-Мария Борисова, Проф. Михаил Боянов /  
Prof. Anna-Maria Borissova, Prof. Mihail Boyanov**

**18,00-18,35 часа**

**Сателитен симпозиум /  
Satellite symposium – MSD**

Захарен диабет и Рак / *Diabetes Mellitus and Cancer*

**Лектор / Lecturer: Проф. Цветалина Танкова / Prof. Tsvetalina Tankova**

**18,35-19,35 часа**

**Сателитен симпозиум /  
Satellite symposium – Merck**

Glucophage® и Glucophage® XR на всеки етап от диабетния континуум.

Персонализиран подход при различните групи пациенти /

Glucophage® and Glucophage® XR at every stage of the diabetes continuum.

*A personalized approach among different patient groups*

**Модератор / Moderator: Проф. Анна-Мария Борисова / Prof. Anna-Maria Borissova**

## програма/programme

Теми на сателитния симпозиум:

- Мястото на метформин в ранната терапия на предиабет  
*The place of metformin in early treatment of prediabetes.*

**Проф. Анна-Мария Борисова,**

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

**Prof. Anna-Maria Borissova,**

*Clinic of endocrinology, University Hospital Sofiamed, Sofia University „Saint Kliment Ohridski“*

- Метформин в съвременните препоръки за лечение на захарен диабет тип 2  
*Metformin in the current guidelines for the management of type 2 diabetes*

**Проф. Цветалина Танкова,**

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

**Prof. Tsvetalina Tankova,**

*Clinic of diabetology, USHATE „Acad. I. Penchev“, Medical University-Sofia*

Обобщение/Take home messages

**Проф. Анна-Мария Борисова,**

Клиника по ендокринология, Университетска болница Софиямед,  
Софийски университет „Свети Климен Охридски“

**Prof. Anna-Maria Borissova,**

*Clinic of endocrinology, University Hospital Sofiamed, Sofia University „Saint Kliment Ohridski“*

19,35-19,45

## Закриване на XII Национален Конгрес по ендокринология

**Проф. Анна-Мария Борисова**

Председател на Българско дружество по ендокринология

## Closing of a XII National Congress of Endocrinology

**Prof. Anna-Maria Borissova**

President of Bulgarian Society of Endocrinology

# Постери за устно представяне

Сесия 1

петък

13 октомври 2023 /зала Париж-Москва

13,00-13,45 часа

Модератори: Доц. Невена Чакърова, Доц. Антоанета Гатева,  
Доц. Лъчезар Лозанов/*Moderators: Assoc. Prof. Chakarova N.,  
Assoc. Prof. Gateva A., Assoc. Prof. L. Lozanov*

13,00-13,05 часа

ког:13-13,00 Тиреоидна метастаза като първа изява на карцином на млечна жлеза /  
*Thyroid metastasis as the first presentation of breast cancer*

**Аргатска А.<sup>1</sup>, Чонов В.<sup>2</sup>, Димов Р.<sup>3,4</sup>, Чобанкова Е.<sup>5</sup>, Нончев Б.<sup>1,5</sup> /**  
***Argatska A.<sup>1</sup>, Chonov V.<sup>2</sup>, Dimov R.<sup>3,4</sup>, Chobankova E.<sup>5</sup>, Nonchev B.<sup>1,5</sup>***

<sup>1</sup>Категра Ендокринология, Медицински факултет, МУ, Пловдив; <sup>2</sup>Категра Обща и клинична патология, Медицински факултет, МУ, Пловдив; <sup>3</sup>Категра Специална хирургия, Медицински факултет, МУ, Пловдив; <sup>4</sup>Клиника по хирургия, УМБАЛ Каспела, Пловдив; <sup>5</sup>Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Каспела“, Пловдив / <sup>1</sup>*Department of Endocrinology, Medical Faculty, Medical University of Plovdiv; <sup>2</sup>Department of General and Clinical Pathology, Medical Faculty, Medical University of Plovdiv; <sup>3</sup>Department of Special Surgery, Medical Faculty, Medical University of Plovdiv; <sup>4</sup> Clinic of Surgery, Kaspela University Hospital, Plovdiv; <sup>5</sup>Clinic of Endocrinology, Kaspela University Hospital, Plovdiv*

13,05-13,10 часа

ког: 13-13,05 Тиреотоксикозата като преградополагащ фактор за развитие на  
вторична саркопения / *Thyrotoxicosis as a predisposing factor for the development of  
secondary sarcopenia*

**Тошева Г.<sup>1</sup>, Сигерова М.<sup>1,2</sup> / *Tosheva G.<sup>1</sup>, Siderova M.<sup>1,2</sup>***

<sup>1</sup>Втора категория по вътрешни болести, УС по Ендокринология и болести на обмяната, МУ, Варна,  
<sup>2</sup>Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, Университетска болница „Св. Марина“, Варна / <sup>1</sup>*Second department of internal diseases, ES Endocrinology and metabolic diseases, Medical university-Varna, <sup>2</sup>Clinic of Endocrinology and metabolic diseases, University hospital „St. Marina“, Varna*

13,10-13,15 часа

ког: 13-13,10 Честота на саркопенията в българска популация и връзка с нивата на  
IL-6 при пациенти над 65 години със и без саркопения / *Frequency of sarcopenia in  
bulgarian population and relationship with IL-6 levels in patients over 65 years of age with  
and without sarcopenia*

**Ганева И.<sup>1</sup>, Бонева Ж.<sup>1</sup>, Великова Ц.<sup>2</sup>, Иванова И.<sup>2</sup> / *Ganeva I.<sup>1</sup>, Boneva Zh.<sup>1</sup>,  
Velikova C.<sup>2</sup>, Ivanova I.<sup>2</sup>***

<sup>1</sup>Клиника по ендокринология и болести на обмяната, Медицински институт на МВР, София;  
<sup>2</sup>Клинична имунология, УБ Лозенец, София / <sup>1</sup>*Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, Medical Institute of the Ministry of Interior, Sofia; <sup>2</sup>Clinical Immunology, UH Lozenets, Sofia*

## програма/programme

### 13,15-13,20 часа

**ког: 13-13,15** Синдром на Кушинг – диагностичен алгоритъм и иновации в лечението/  
*Cushing,s syndrome – diagnostic algorithm and innovations in treatment*

**Костова-Цанкова М., Димитрова Р., Сидерова М., Христозов К. /  
*Kostova-Tsankova M., Dimitrova R., Siderova M., Hristozov K.***

Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Света Марина“,  
Медицински университет, Варна / *Clinic of Endocrinology, St. Marina University Hospital, Varna,  
Medical University of Varna*

### 13,20-13,25 часа

**ког: 13-13,20** Връзка между галанин-подобен пептид (GALP) и тестостерон при жени  
със синдром на поликистозни яйчници? / *Association between galanin-like peptide  
(GALP) and testosterone in women with polycystic ovary syndrome?*

**Няголова П.<sup>1,3</sup>, Митков М.<sup>1,3</sup>, Орбецова М.<sup>1,4</sup>, Терзиева Д.<sup>2</sup> /  
*Nyagolova P.<sup>1,3</sup>, Mitkov M.<sup>1,3</sup>, Orbetzova M.<sup>1,4</sup>, Terzieva D.<sup>2</sup>***

<sup>1</sup>Катедра по ендокринология и болести на обмяната, Медицински факултет, Медицински  
университет Пловдив; <sup>2</sup>Катедра по клинична лаборатория, Факултет по фармакология, Ме-  
дицински университет, Пловдив; <sup>3</sup>Клиника по ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ  
„Пълмед“, Пловдив; <sup>4</sup>Клиника по ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Св. Георги“,  
Пловдив / <sup>1</sup>*Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, Faculty of Medicine, Medical University,  
Plovdiv; <sup>2</sup>Department of Clinical Laboratory, Faculty of Pharmacology, Medical University, Plovdiv; <sup>3</sup>Clinic of  
Endocrinology and metabolic diseases, University Hospital „Pulmed“, Plovdiv; <sup>4</sup>Clinic of Endocrinology and  
metabolic diseases, University Hospital „Sv. Georgi“, Plovdiv*

### 13,25-13,30 часа

**ког: 13-13,25** Фамилен синдром на първично „празно седло“ на база инсуфициенция  
на селарната диафрагма и мутация в ген CHD7 /  
*Familial syndrome of primary „empty sella“ developed on the basis of insufficiency of the  
sellar diaphragm and mutation in the CHD7 gene*

**Бабаджанова Е.<sup>1</sup>, Петров С.<sup>1</sup>, Иванов Х.<sup>2</sup>, Орбецова М.<sup>1</sup> /  
*Babadzhanova E.<sup>1</sup>, Petrov S.<sup>1</sup>, Ivanov H.<sup>2</sup>, Orbetzova M.<sup>1</sup>***

<sup>1</sup>Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Св. Георги“, Катедра по ендокрино-  
логия; <sup>2</sup>Катедра по Педиатрия и медицинска генетика, Медицински факултет,  
Медицински университет, Пловдив / <sup>1</sup>*Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, „Sv. Georgy“  
University Hospital, Department of Endocrinology; <sup>2</sup>Department of Pediatrics and Medical Genetics,  
Medical Faculty, Medical University of Plovdiv*

**13,30-13,35 часа**

**ког: 13-13,30** Клиничен случай на situs ambiguus – диференциална диагноза на надбъбречен аденом / *A Clinical Case of Situs Ambiguus – Differential Diagnosis of Adrenal Adenoma*

**Станчев П., Бечева Е., Орбецова М. / Stanchev P., Becheva E., Orbetzova M.**

Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Св. Георги“, Катедра по Ендокринология, Медицински Факултет, Медицински Университет – Пловдив / *Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, „Sv. Georgy“ University Hospital, Department of Endocrinology, Medical Faculty, Medical University of Plovdiv*

**13,35-13,45 часа**

**Въпроси и обсъждане на Сесията**

**Постери за устно представяне**

**Сесия 2**

**събота**

**14 октомври 2023 /зала Париж-Москва**

**13,00-13,45 часа**

**Модератори: Доц. Мила Бояджиева, Доц. Даниела Попова,  
Доц. Мира Сидерова**

**Moderators: Assoc. Prof. Mila Boyadjieva  
Assoc. Prof. Daniela Popova, Assoc. Prof. Mira Siderova**

**13,00-13,05 часа**

**ког: 14-13,00** Проинфламаторни показатели при жени със затлъстяване с и без метаболитен синдром / *Proinflammatory parameters in obese women with and without metabolic syndrome*

**Колева-Тютюнджиева Д.<sup>1</sup>, Денева Т.<sup>2</sup>, Орбецова М.<sup>1</sup> /  
*Koleva-Tutyundzhieva D.<sup>1</sup>, Deneva T.<sup>2</sup>, Orbetzova M.<sup>1</sup>***

<sup>1</sup>Клиника по ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Св. Георги“, Катедра по Ендокринология, Медицински факултет, МУ, Пловдив; <sup>2</sup>Катедра по клинична лаборатория, Факултет по Фармация, МУ, Пловдив / <sup>1</sup>*Clinic of Endocrinology and metabolic diseases, „Sv. Georgy“ University Hospital, Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, Medical University of Plovdiv;* <sup>2</sup>*Department of Clinical laboratory, Faculty of Pharmacy, Medical University of Plovdiv*

### 13,05-13,10 часа

**ког: 14-13,05** Асоциация между модулатори на действието на IL-18 и метаболитни и инфламаторни маркери при пациенти с предиабет, захарен диабет тип 2 и захарен диабет тип LADA / *Association of IL-18 Action Modulators with Inflammatory and Metabolic Markers in Patients with Prediabetes, Type 2 Diabetes and Latent Autoimmune Diabetes*

**Захариева Е.<sup>1</sup>, Гатева А.<sup>1</sup>, Асьов Я.<sup>1</sup>, Карамфилова В.<sup>1</sup>, Великова Ц.<sup>2</sup>, Каменов З.<sup>1</sup>**  
**/ Zaharieva E.<sup>1</sup>, Gateva A.<sup>1</sup>, Assyov Y.<sup>1</sup>, Karamfilova V.<sup>1</sup>, Velikova T.<sup>2</sup>, Kamenov Z.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>УМБАЛ Александровска, Клиника по Ендокринология, Медицински факултет, Медицински Университет, София, София; <sup>2</sup>Медицински факултет, Софийски университет „Св. Климент Охридски“, София / <sup>1</sup>Alexandrovskaya University Hospital, Clinic of Endocrinology, Faculty of Medicine, Medical University Sofia, Sofia; <sup>2</sup>Medical Faculty, Sofia University St. Kliment Ohridski, Sofia

### 13,10-13,15 часа

**ког: 14-13,10** Инсулинова помпена терапия – собствен опит / *Insulin pump therapy – own experience*

**Янева Ж., Хаджиева Е., Сидерова М., Христозов К. / Yaneva Zh., Hadzhieva E., Siderova M., Hristozov K.**

Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Св. Марина“, Варна  
Втора катедра по вътрешни болести, Факултет Медицина, МУ, Варна /  
*Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, St. Marina University Hospital, Varna  
Second Department of Internal Diseases, Faculty of Medicine, Medical University, Varna*

### 13,15-13,20 часа

**ког: 14-13,15** Фенилкетонурия – метаболитен контрол при пациенти на възраст над 18 години / *Phenylketonuria – metabolic control in patients over 18 years of age*

**Дичева М., Попова Д. / Dicheva M., Popova D.**

Клиника по ендокринология и болести на обмяната за лечение на метаболитни нарушения, УМБАЛ „Царица Йоанна-ИСУЛ“ ЕАД, София, Медицински Факултет, Медицински Университет – София / *Clinic of endocrinology and metabolic diseases for treatment of metabolic disorders, University Hospital Queen Giovanna-ISUL, Sofia, Medical Faculty, Medical University, Sofia*

### 13,20-13,25 часа

**ког: 14-13,20** Хипоталамо-хипофизо-гонадна ос при жени със захарен диабет тип 1 / *Hypothalamic-pituitary-gonadal axis in women with type 1 diabetes mellitus*

**Илиева-Герова М.<sup>1</sup>, Орбецова М.<sup>1</sup>, Райчева Р.<sup>2</sup>, Денева Т.<sup>3</sup> /  
**Ilieva-Gerova M.<sup>1</sup>, Orbetzova M.<sup>1</sup>, Raycheva, R.<sup>2</sup>, Deneva T.<sup>3</sup>****

<sup>1</sup>Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Св. Георги“, Катедра по Ендокринология, МФ, МУ, Пловдив; <sup>2</sup>Катедра Социална Медицина и Обществено здраве, ФОЗ, МУ, Пловдив; <sup>3</sup>Централна Клинична лаборатория, УМБАЛ „Св. Георги“, ФФ, МУ, Пловдив

<sup>1</sup>Clinic of Endocrinology and metabolic diseases „Sv. Georgy“, University Hospital, Department of Endocrinology, Faculty of medicine, MU, Plovdiv; <sup>2</sup>Department of Social Medicine and Public Health, Faculty of Public Health, MU, Plovdiv; <sup>3</sup>Central Clinical Laboratory, University Hospital „Sv. Georgy“, Faculty of Pharmacy, MU, Plovdiv

### 13,25-13,30 часа

**ког: 14-13,00** Централен инсипиден диабет като проява на ендокринно засягане при болест на Erdheim Chester / *Central insipid diabetes as a manifestation of endocrine involvement in Erdheim-Chester disease*

**Куманова И.<sup>1</sup>, Митков М.<sup>1</sup>, Илиев Я.<sup>2</sup> / *Kumanova I.*<sup>1</sup>, *Mitkov M.*<sup>1</sup>, *Iliev Y.*<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>КВБ-Ендокринология, УМБАЛ „Пълмед“, Пловдив; <sup>2</sup>Отделение по Медицинска Онкология, УМБАЛ „Пълмед“, Пловдив / <sup>1</sup>Department of Internal diseases and Endocrinology, UMHAT Pulmed Plovdiv; <sup>2</sup>Department of Medical Oncology, UMHAT Pulmed Plovdiv

### 13,30-13,35 часа

**ког: 14-13,30** Преоценка на лечението с растежен хормон в преходната възраст / *Reassessment of growth hormone treatment in transition age*

**Шишков С.<sup>1</sup>, Янева Ж.<sup>1</sup>, Сидерова М.<sup>1</sup>, Христозов К.<sup>1</sup>, Йотова В.<sup>2</sup> / *Shishkov S.*<sup>1</sup>, *Yaneva Zh.*<sup>1</sup>, *Siderova M.*<sup>1</sup>, *Hristozov K.*<sup>1</sup>, *Iotova V.*<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, <sup>2</sup>Първа детска клиника с ДООИЛ, УМБАЛ „Света Марина“, Медицински университет, Варна; <sup>1</sup>Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, <sup>2</sup>First pediatric clinic with intensive care, St. Marina University Hospital, Medical University, Bulgaria. Varna

### 13,35-13,45 часа

### Въпроси и обсъждане на Сесията

## Постери (без устно представяне)

- П1** Клинично наблюдение върху терапевтичните ефекти на GLP-1 рецепторните агонисти при пациенти със затлъстяване и захарен диабет тип 2 / *Clinical observation on effects of GLP-1 receptor agonists in patients with obesity and diabetes mellitus type 2*

**Каменова В., Попова Д. / Каменова В., Попова Д.**

Клиника по ендокринология и болести на обмяната за лечение на метаболитни нарушения, УМБАЛ, Царица Йоанна – ИСУЛ / Clinic of endocrinology and metabolic diseases for treatment of metabolic disorders, University Hospital, Queen Jovanna – ISUL

- П2** Идиопатичен хипералдостеронизъм с акцесорна слезка, интерпретирана като аденом на Conn / *Idiopathic hyperaldosteronism with accessory spleen interpreted as Conn's adenoma*

**Консулова П.<sup>1</sup>, Тодоров Г.<sup>2</sup>, Орбецова М.<sup>1</sup> /**

**Консулова П.<sup>1</sup>, Тодоров Г.<sup>2</sup>, Орбецова М.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Клиника по Ендокринология и болести на обмяната УМБАЛ „Св. Георги“,, Катедра по Ендокринология, Медицински факултет, Медицински университет, Пловдив / <sup>2</sup>Клиника по Ендокринна хирургия, УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“, Медицински факултет, Медицински университет, София / <sup>1</sup>*Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, „Sv. Georgy“ University Hospital, Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, Medical University, Plovdiv* / <sup>2</sup>*Endocrine Surgery Clinic, USHAT „Acad. Ivan Penchev“, Faculty of Medicine, Medical University, Sofia*

- П3** 36-годишна жена с паратиреоидна киста – клиничен случай / *A 36-year-old woman with a parathyroid cyst – a clinical case*

**Недева И.<sup>1</sup>, Асьов Я.<sup>2</sup> / Недева И.<sup>1</sup>, Асьов Я.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Катедра Епидемиология и хигиена, Медицински факултет, Медицински университет, София; <sup>2</sup> УМБАЛ „Александровска“, Катедра Вътрешни болести, Медицински факултет, Медицински университет, София / *Medical University, Sofia, Bulgaria, Department of Epidemiology and hygiene,* <sup>2</sup>*Medical University, Sofia, Bulgaria, Department of internal medicine; Clinic of Endocrinology, University Hospital „Alexandrovskia“*

- П4** Промени в панкреасната бета клетъчна функция при Ковид-19 / *Changes in pancreatic beta cell function in Covid-19*

**Цветкова В., Тодорова К. / Тsvetkova V., Todorova K.**

Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ Факултет Медицина, Медицински университет Плевен / *Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, UMHAT „Dr. Georgi Stranski“ Faculty of Medicine, Medical University of Pleven*

- П5** Корелация между нивата на тиреоидните хормони и смъртността при пациенти с COVID-19 инфекция / *Correlation between thyroid hormone levels and mortality in patients with COVID-19 infection*

**Мирчев В., Бонева Ж. / Mirchev V., Boneva Zh.**

Медицински институт на МВР, София / *Medical Institute of the Ministry of Interior, Sofia*

**П6** Тиреоидна дисфункция при имунотерапия – клиничен случай и литературен обзор / *Thyroid dysfunction in immunotherapy – a case report and literature review*

**Шопов Г., Иванова И., Сидерова М., Христозов К. /  
Shopov G., Ivanova I., Siderova M., Hristozov K.**

Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Света Марина“, Медицински университет, Варна / *Clinic of Endocrinology, St. Marina University Hospital, Varna, Medical University of Varna*

**П7** Съчетание на хипофизен макроаденом и първичен хипералдостеронизъм / *Pituitary macroadenoma in combination with primary hyperaldosteronism*

**Иванова Г.<sup>1</sup>, Аргатска А.<sup>2</sup>, Златарева В.<sup>1,3</sup>, Боюклиев А.<sup>1,3</sup>, Нончев Б.<sup>1,2</sup> /  
Ivanova G.<sup>1</sup>, Argatska A.<sup>2</sup>, Zlatareva V.<sup>1,3</sup>, Boyukliev A.<sup>1,3</sup>, Nonchev B.<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Каспела“, Пловдив; <sup>2</sup>Катедра по Ендокринология, МУ Пловдив; <sup>3</sup>Катедра по пропедевтика на вътрешните болести, МУ, Пловдив / <sup>1</sup>*Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, UMBAL „Kaspela“, Plovdiv;*  
<sup>2</sup>*Department of Endocrinology, Medical University, Plovdiv;*  
<sup>3</sup>*Department of Propedeutics of Internal Diseases, Medical University, Plovdiv*

**П8** Болест на Кушинг: клиничен случай / *Cushing disease: clinical case*

**Кехайова Д.<sup>1</sup>, Няголова П.<sup>1,2</sup>, Митков М.<sup>1,2</sup> /  
Kehayova D.<sup>1</sup>, Nyagolova P.<sup>1,2</sup>, Mitkov M.<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Клиника по Вътрешни болести, отделение по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Пълмед“, Пловдив; <sup>2</sup>Катедра по Ендокринология, Медицински факултет, МУ Пловдив / <sup>1</sup>*Clinic of Internal Diseases, Unit of Endocrinology and Metabolic Diseases, University Hospital Pulmed Plovdiv;*  
<sup>2</sup>*Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, Medical University, Plovdiv*

**П9** Неврофиброматоза тип 1 – представяне на клиничен случай / *Neurofibromatosis type 1 – Clinical case presentation*

**Конова Н., Замфурова Д., Карамфилова В., Асьов Я., Каменов З. /  
Konova N., Zamfirova D., Karamfilova V., Assyov Y., Kamenov Z.**

Клиника по ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Александровска“, Медицински Университет София / *Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, University Hospital „Alexandrovskia“, Medical University Sofia*

**П10** Дифузни злокачествени процеси на щитовидната жлеза – клинични случаи / *Diffuse malignancies of the thyroid – clinical cases*

**Чобанкова Е.<sup>1</sup>, Ириков Д.<sup>1</sup>, Димов Р.<sup>2</sup>, Чонов В.<sup>3</sup>, Аргатска А.<sup>4</sup>, Димов Л.<sup>1</sup>, Нончев Б.<sup>1,4</sup>  
Chobankova E.<sup>1</sup>, Irikov D.<sup>1</sup>, Dimov R.<sup>2</sup>, Chonov V.<sup>3</sup>, Argatska A.<sup>4</sup>,  
Dimov L.<sup>1</sup>, Nonchev B.<sup>1,4</sup>**

<sup>1</sup>Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Каспела“, Пловдив; <sup>2</sup>Клиника по Хирургия, УМБАЛ „Каспела“, Пловдив; <sup>3</sup>Катедра по Патоанатомия, МУ Пловдив; <sup>4</sup>Катедра по Ендокринология, МУ Пловдив / <sup>1</sup>*Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, UMHAT „Kaspela“, Plovdiv;* <sup>2</sup>*Clinic of Surgery, UMHAT „Kaspela“, Plovdiv;* <sup>3</sup>*Department of General and Clinical Pathology, Medical University of Plovdiv;* <sup>4</sup>*Department of Endocrinology, Medical University of Plovdiv*

## Постери (без устно представяне)

- П11** Връзка между надбъбречно-коровите хормони и възпалителния статус при Covid-19 / *Relationship between adrenocortical hormones and inflammatory status in Covid-19*  
**Тодорова М., Тодорова К. / Todorova M., Todorova K**  
Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Д-р Георги Странски“  
Медицински университет, Плевен, Факултет „Медицина“ / *Clinic of Endocrinology and Metabolic diseases University Hospital „Dr G. Stranski“ Pleven, Medical university, Pleven, Faculty of Medicine*
- П12** АКТХ-независим синдром на Кушинг в млада възраст – клиничен случай / *ACTH-independent Cushing syndrome in young age – clinical case*  
**Табакова М.<sup>1</sup>, Георгиева П.<sup>1</sup>, Янчева Н.<sup>1</sup>, Левтеров Г.<sup>1</sup>, Нончев Б.<sup>1,2</sup>**  
**Tabakova M.<sup>1</sup>, Georgieva P.<sup>1</sup>, Yancheva N.<sup>1</sup>, Levterov G.<sup>1</sup>, Nonchev B.<sup>1,2</sup>**  
<sup>1</sup>Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Каспела“, Пловдив; <sup>2</sup>Категра по Ендокринология, Медицински Университет, Пловдив / <sup>1</sup>*Clinic of Endocrinology, UMHAT „Kaspela“, Plovdiv; <sup>2</sup>Department of Endocrinology, Medical University, Plovdiv*
- П13** Фрактурен риск и липидни нарушения при пациенти с простатен карцином и андроген-депривационна терапия – начални резултати / *Fracture risk and lipid disorders in patients with prostate cancer and androgen deprivation therapy – initial results*  
**Радев С., Сидерова М., Шишков С., Димитрова Р. /**  
**Radev S., Siderova M., Shishkov S., Dimitrova R.**  
Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Света Марина“, Медицински университет, Варна / *Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, University Hospital „St. Marina“, Medical University of Varna*
- П14** Съчетание на първичен хипотиреоидизъм с вторичен хипокортицизъм при пациент лекуван с ниволумаб – клиничен случай / *Coexistence of primary hypothyroidism and secondary hypoglycocorticism in a patient treated with Nivolumab – clinical case report*  
**Янчева Н.<sup>1</sup>, Табакова М.<sup>1</sup>, Ириков Д.<sup>1</sup>, Чобанкова Е.<sup>1</sup>, Нончев Б.<sup>1,2</sup>**  
**Yancheva N.<sup>1</sup>, Tabakova M.<sup>1</sup>, Irikov D.<sup>1</sup>, Chobankova E.<sup>1</sup>, Nonchev B.<sup>1,2</sup>**  
<sup>1</sup>УМБАЛ „Каспела“, Клиника по Ендокринология и болести на обмяната; <sup>2</sup>Категра по ендокринология, Медицински Университет, Пловдив / <sup>1</sup>*Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, UMHAT „Kaspela“; <sup>2</sup>Department of Endocrinology, Medical University, Plovdiv*

## програма/programte

### Модератори (по азбучен ред)

- **Борисова А-М.** – **12.10** (18.30-19.30); **13.10** (8.00-10.00; 14.00-14.15); **14.10** (17.30-18.00; 18.35-19.35)
- **Бонева Ж.** – **13.10** (11.30-13.00)
- **Бояджиева М.** – **14.10** (13.00-13.45)
- **Боянов М.** – **13.10** (14.00-15.40); **14.10** (11.30-13.00; 17.30-18.00)
- **Владева С.** – **12.10** (13.35-14.55)
- **Газиева К.** – **12.10** (17.45-18.30)
- **Гатева А.** – **13.10** (13.00-13.45)
- **Герев Н.** – **12.10** (16.30-17.00)
- **Грозева Г.** – **14.10** (15.30-16.30)
- **Димова Р.** – **13.10** (8.00-10.00)
- **Еленкова А.** – **13.10** (14.00-15.40)
- **Захариева С.** – **14.10** (8.00-10.00)
- **Каменов З.** – **12.10** (15.10-15.30; 16.00-16.30; 17.00-17.45); **13.10** (10.30-11.30); **14.10** (8.00-10.00; 17.00-17.30)
- **Кандиларов Н.** – **12.10** (14.55-15.10)
- **Ковачева Р.** – **14.10** (14.00-15.30)
- **Лозанов Л.** – **13.10** (13.00-13.45)
- **Митков М.** – **13.10** (14.00-15.40)
- **Нончев Б.** – **12.10** (13.35-14.55); **14.10** (14.00-15.30)
- **Орбецова М.** – **12.10** (13.35-14.55); **13.10** (15.40-16.40); **14.10** (8.00-10.00)
- **Петкова М.** – **13.10** (11.30-13.00)
- **Попиванов П.** – **12.10** (15.30-16.00); **14.10** (11.30-13.00)
- **Попова Д.** – **14.10** (13.00-13.45)
- **Робева Р.** – **13.10** (14.00-15.40)
- **Сигерова М.** – **14.10** (13.00-13.45)
- **Танкова Ц.** – **13.10** (8.00-10.00; 17.00-18.00; 18.00-19.30); **14.10** (18.00-18.35)
- **Темелкова Н.** – **12.10** (15.30-16.00)
- **Тодорова К.** – **13.10** (11.30-13.00)
- **Христозов К.** – **14.10** (14.00-15.30)
- **Чакърова Н.** – **13.10** (13.00-13.45)
- **Шинков А.** – **14.10** (11.30-13.00)

# Лист на авторите (по азбучен ред)

## А

Аргатска А. – стр. 50,153, 192, 195

Асьов Я. – стр. 66, 93, 124,130, –171, 186, 194

Атанасова К. стр. 124,130

Атанасова П. – стр.44

## Б

Бабаджанова Е. – стр. 164

Бакалов Д. – стр. 124, 130

Бечева Е. – стр. 166

Богомилов И. – стр. 93

Бонева Ж. – стр. 79, 157, 189

Борисова А-М. – стр. 42, 61, 82, 91, 121, 127, 143

Бочев П. – стр.127

Бочева Я. – стр. 68

Боюклиев А. – стр.192

Бояджиева М. – стр. 68

Боянов М. – стр. 93, 124, 130

## В

Василев В. – стр. 107

Василен Г. – стр. 44

Великова Т. – стр. 66

Великова Ц. – стр. 87, 157, 171

Видинов К. – стр. 127

Влахов Й. – стр. 42, 82, 91, 121, 127

Вуков М. – стр. 143

Въндева С. – стр. 46

## Г

Габраилова М. – стр. 97

Гандева С. – стр. 93

Ганева И. – стр. 157

Ганчев Г. – стр.101

Гатева А. – стр. 87, 124, 130, 171

Гергелчева В. – стр. 42

Георгиева П. – стр.199

Грозева Г. – стр.70,73,74

## Д

Даковска Л. – стр.143

Даскалова И. – стр. 93

Дел Прато С. – стр. 63

Денева Т. – стр. 168,177

Димитрова И. –стр. 55,141

Димитрова Р. – стр. 53,160, 201

Димов Л. – стр. 50, 195

Димов Р. – стр. 50, 153,195

Димова Р. – стр. 63, 70, 73, 74, 85

Дичева М. – стр. 175

## Е

Еленкова А. – стр. 46, 49, 95, 97, 107, 112

## З

Замфирова Д. – стр. 124, 194

Захариев Т. – стр. 91

Захариева Е. – стр. 124, 130, 171

Захариева С. – стр. 46, 49, 95, 97, 105, 107, 112

Златарева В. – стр.192

## И

Иванов Х. – стр. 164

Иванова Г. – стр.192

Иванова И. – стр. 151, 157, 190

Иванова Р. – стр. 91, 101, 127, 141

Илиева-Герова М. – стр.177

Илиева Я. – стр.179

Ириков Д. – стр.195, 202

## Й

Йотова В. – стр.181

## К

Каменов З. – стр. 66, 87, 93, 116, 124, 130, 171, 194

Каменова В. – стр.183

Карамфилова В. – стр. 66, 87, 124, 130, 171, 194

Кехайова Д. – стр.193

Кисова С. – стр.148

Ковачева Р. – стр. 55, 101, 133, 141, 146

Колева-Тютюнджиева Д. – стр. 168

Конова Н. – стр.194

Консулова П. – стр. 184

Костова-Цанкова М. – стр. 160

Куманова И. – стр.179

## Л

Левтеров Г. – стр. 51,199

Левтерова Б. – стр.148

Лилова Л. – стр.141

Лозанов В. – стр. 63

## М

Маринова Е. – стр. 53

Матева Г. – стр. 127

Матева Л. – стр 87

Мекова Р. – стр. 82, 121, 127

Милетиева М. – стр. 82

Мирчев В. – стр. 189

Митков М. – стр. 99, 162, 179, 193

Михайлова Е. – стр. 143

Михнева В. – стр. 93

Моллова Е. – стр.121

## List of authors (in alphabetical)

### Н

**Найденов Ю.** – стр.93  
**Недева И.** – стр. 66, 87, 186  
**Ненков Р.** – стр. 54  
**Николова А.** – стр.127  
**Нончев Б.** – стр. 50, 99, 139, 153, 192, , 195, 199, 202  
**Nordio M.** – стр. 114  
**Няголова П.** – стр. 99  
162, 193

### О

**Орбецова М.** – стр. 44, 99, 110, 148, 162, 164, 166, 168, 177, 184

### П

**Петкова М.** – стр. 78  
**Петров С.** – стр. 164  
**Петров Я.** – стр. 151  
**Петрова Д.** – стр. 55,101  
**Петрова Л.** – стр. 50  
**Попиванов П.** – стр. 119  
**Попов Х.** – стр. 53  
**Попова Д.** – стр. 175, 183  
**Попова С.** – стр.42  
**Пунчев И.** – стр. 101

### Р

**Радев С.** – стр. 201  
**Райчева Р.** – стр.177  
**Робева Р.** – стр. 97, 112

### С

**Серафимов И.** – стр. 82  
**Сердарова М.** – стр. 73, 74, 85

**Сигерова М.** – стр. 53, 151, 155, 160, 173, 181, 190, 201  
**Стойнова М.** – стр. 141, 146  
**Стоянова К.** – стр. 61

### Т

**Табакова М.** – стр. 199, 202  
**Танкова Ц.** – стр. 59, 63, 70, 73, 74, 76, 85  
**Ташева И.** – стр.82  
**Темелкова Н.** – стр.119  
**Терзиева Д.** – стр. 162  
**Тодоров Г.** – стр.184  
**Тодорова А.** – стр. 70, 73, 74, 85  
**Тодорова К.** – стр. 89, 188, 197  
**Тодорова М.** – стр.197  
**Томов Д.** – стр.148  
**Топчиева Н.** – стр. 61  
**Тошева Г.** – стр. 155  
**Трифенова Б.** – стр. 61, 82, 121, 127, 143  
**Троев Д.** – стр. 148  
**Тумбалева М.** – стр. 42, 82

### У

**Узунова Й.** – стр. 49, 95

### Ф

**Фейзуллова А.** – стр.95  
**Fukimoto S.** – стр.91

### Х

**Хаджиева Е.** – стр. 173  
**Хачмерян М.** – стр. 53  
**Христова Ж.** – стр. 66  
**Христозов К.** – стр. 53, 136, 160, 173, 181, 190

### Ц

**Цакова А.** – стр. 124,130  
**Цалта-Младенов М.** – стр. 68  
**Царкова П.** – стр. 70, 74  
**Цветкова В.** – стр. 188  
**Цолова Е.** – стр. 42

### Ч

**Чакърова Н.** – стр. 63, 70, 73, 74, 85  
**Чобанкова Е.** – стр. 50, 153, 195, 202  
**Чонов В.** – стр. 50, 153, 195

### Ш

**Шеинкова Г.** – стр. 124,130  
**Shimiza Y.** – стр. 91  
**Шинков А.** – стр. 55, 101, 133, 141, 146  
**Шижков С.** – стр.181, 201  
**Шопов Г.** – стр. 190

### Я

**Янева Ж.** – стр. стр. 68, 173, 181  
**Янкова И.** – стр. 55, 101, 133, 141  
**Янчева Н.** – стр.199, 202

#### Случай на псевдохипопаратиреодизъм изявил се с епилепсия

**Влахов Й.<sup>1</sup>, Тумбалева М.<sup>1</sup>, Цолова Е.<sup>2</sup>, Попова С.<sup>3</sup>, Гергелчева В.<sup>2</sup>, Борисова А.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Клиника по ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Софиямед“;

<sup>2</sup>Клиника по неврология, УМБАЛ „Софиямед“;

<sup>3</sup>Отделение по рентгенология, УМБАЛ „Софиямед“

Псевдохипопаратиреодизъм (PHP) и свързаните с него състояния: прогресивна костна хетероплазия (progressive osseous heteroplasia – POH) и акродизостоза (Acrodysostosis) са редки заболявания с честота между 0,34 и 1,1/100,000<sup>1</sup>. Причина за заболяването е резистентност на прицелните тъкани към действието на паратхормона (PTH), чийто сигнал се предава посредством стимулиращ G (Gsα) – протеин с α-субединица, активираща аденилатциклазата<sup>2</sup>. Често се съпровожда и от резистентност към групи хормони, оказващи своето действие посредством свързани с Gsα-рецептори, (TSH, гонадотропини, соматотропин-рилизинг фактор (GHRH) и калцитонин)<sup>3</sup>. PHP се изявява с биохимична констелация на хипопаратиреодизъм (хипокалциемия, хиперфосфатемия) при високи нива на PTH<sup>4</sup>. При някои от формите се наблюдават и характерни костни промени (Albright hereditary osteodystrophy – АНО), включващи нисък ръст и къси кости вследствие ранно затваряне на растежните фузи, пикничен хабитус, луновидно лице, брахидактилия, ранно изявено затлъстяване, нарушено съзъбие, подкожни и ектопични калцификати; а в някои форми може да се наблюдава АНО без резистентност към PTH (псевдопсевдохипопаратиреодизъм – PPHP)<sup>2-4</sup>. Характерно място за ектопичните калцификати е ЦНС, особено калцификатите на епифизата и базалните ганглии (синдром на Fahr)<sup>4</sup>.

Представяме 49-годишна пациентка, потърсила лекарска помощ във връзка с предхождаща дългогодишна цефалгия без интракраниални хипертензионни прояви. Добавяне на когнитивни нарушения, смутени екзекутивни функции и изява на пристъпи с характеристика на комплекси парциални епилептични пристъпи. От проведените изследвания в Клиниката по ендокринология са установени хипокалциемия (1,4–1,8 mmol/l); хиперфосфа-

темия (1,9–2,2 mmol/l), висок PTH – 437 (15-65 pg/ml); при запазени нива на Алкалната фосфатаза 140 (30-150 IU/l) и на бъбречната функция – 79,8 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Включена терапия с калциеви препарати, холекалциферол и калцитриол с корекция на хипокалциемията и хиперфосфатемията. Пациентката беше оценена и в неврологична клиника: проведен КАТ глава – с данни за множествени калциеви отлагания двустранно в голямо-мозъчни и малко-мозъчни хемисфери – синдром на Fahr. Въведена терапия с Карбамазепин с оглед овладяване на епизодите на дезориентация, както и за лечение на главоболните пристъпи. Добавен Цитизин за невропротекция.

### Pseudohypoparathyroidism Debuting with Epilepsy: a Case Report

*Vlahov J.<sup>1</sup>, Tumbaleva M.<sup>1</sup>, Tsoleva E.<sup>2</sup>, Popova S.<sup>3</sup>, Gergeltcheva V.<sup>2</sup>, Borissova A.-M.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Sofamed University Hospital, Clinic of Endocrinology and metabolic disorders;

<sup>2</sup>Sofamed University Hospital, Clinic of Neurology;

<sup>3</sup>Sofamed University Hospital, Department of Radiology

Pseudohypoparathyroidism (PHP) and its related disorders, progressive osseous heteroplasia (POH) and acrodysostosis, are rare diseases occurring in 0,34 to 1,1 of 100,000 people<sup>1</sup>. The underlying cause is target tissue resistance to parathyroid hormone (PTH) action which is mediated by a Gs  $\alpha$ -subunit activating the adenylyl cyclase pathway<sup>2</sup>. Often, the disorder is accompanied by resistance to other hormones with Gs  $\alpha$ -coupled receptors, such as TSH, LH, FSH, GHRH, and calcitonin<sup>3</sup>. PHP manifests with the biochemical constellation of hypoparathyroidism (hypocalcaemia, hyperphosphatemia) and an elevated PTH<sup>4</sup>. In some of the forms of PHP there are characteristic bone deformities (Albright hereditary osteodystrophy, AHO), including short stature, short bones due to early epiphyseal closure, stocky build, facies lunata, early-onset obesity, brachydactyly, disrupted dental development, subcutaneous and ectopic ossifications. Interestingly, there are cases manifesting with AHO but without PTH resistance (pseudopseudohypoparathyroidism, PPHP)<sup>2-4</sup>. Typically, ectopic calcifications occur in the CNS, more specifically in the basal ganglia and epiphysis (Fahr syndrome)<sup>4</sup>.

We present you a case of a 49-year-old female patient with a history of long-standing cephalalgia without intracranial hypertension. In addition to cognitive

## Резюме/Abstracts

impairment and executive dysfunction, she presented with paroxysms resembling partial epileptic seizures. From the laboratory work-up in the Clinic of Endocrinology the patient demonstrated hypocalcemia (1,4 – 1,8 mmol/l), hyperphosphatemia (1,9 – 2,2 mmol/l), elevated PTH levels, 437 (15 – 65) pg/ml, with normal alkaline phosphatase, 140 (30 – 150) IU/l and intact glomerular filtration rate, 79 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. The treatment included oral calcium, cholecalciferol and calcitriol, improving the hypocalcaemia and hyperphosphatemia. The patient was evaluated in the Clinic of Neurology with a head CT-scan unveiling multiple intracranial calcifications in both cerebral hemispheres, as well as in both hemispheres of the cerebellum, i.e., Fahr syndrome. Treatment was started with Carbamazepine for overcoming the disorientation episodes, as well as the cephalalgia, and, for neuroprotection, Cytisin was added.

### По пътя към поставяне на диагнозата „хиперфосфатемична туморна калциноза“

**Василев Г., Атанасова П., Орбецова М.**

Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Св. Георги“, Катедра по Ендокринология, Медицински Факултет, Медицински Университет, Пловдив

**Въведение:** Хиперфосфатемичната туморна калциноза е нарушение на фосфатния (P) метаболизъм, дължащо се на дефект във функционирането на фибробластния растежен фактор (FGF)-23, което се предава по автозомно-рецесивен механизъм. Различните описани генетични мутации могат да причинят нарушен синтез на FGF-23, пост-транслационна обработка на полипептидната верига или резистентност на ефекторните органи към действието му, което води до стимулирана фосфатна реабсорбция. Клиничната картина се владее от болезнени калцификатни маси, разположени най-често в периартикуларните пространства. Калцификатите се отлагат и по стените на малки и големи артериални съдове, което довежда до артериална недостатъчност, гангрени и необходимост от ампутации. Заболяването е изключително рядко – по-малко от 100 потвърдени случая до момента.

**Клиничен случай:** Пациентка на 50 г., хоспитализирана по повод високи стойности на P. Заболяването дебютира на 17-18 г., когато по повод на болки в лява тазобедрена става е извършена оперативна екстракция на туморна маса, хистологично верифицирана като Ca-P отлагане. На 12 г. е диагностицирана епилепсия с генерализирани тонични пристъпи. При

## Редки клинични случаи

КТ и МРТ на главен мозък се установяват калцификати в базалните ганглии двустранно и хиперостоза на черепа. В зряла възраст постепенно походката се нарушава и започва прогресивна загуба на слух. През 2016 г. са поставени диагнози болест на Albers-Schönberg (автозомно-доминантна остеопетроза тип II) и съпътстваща първична фамилна хиперфосфатемия. През 2020 г. е оперирана по повод на двустранна катаракта, а през 2021 г. е извършена ампутация на три пръста на дясното ходило в резултат на суха гангрена.

**Резултати:** P - 2,45 mmol/L при долногранична фосфатурия, нормални нива на общ и йонизиран Ca, Mg и паратхормон, eGFR: 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Остеогензитометрия на лумбални прешлени – T-score 5,9. По повод персистиращи високи стойности на P и Ca-P произведение 6,42 mmol/L се повиши дозата на приемания фосфатуловител себеламер и се добави карбоанхидразен инхибитор ацетазоламид, увеличаващ фосфатната екскреция.

**Дискусия:** Клиничните, параклиничните и образните данни насочват към синдрома на хиперфосфатемична туморна калциноза. Предходно поставената диагноза автозомно-доминантна остеопетроза тип II не обединява клиничната картина с биохимичните отклонения и при пациентката липсват родственици със заболяването. Във връзка с това беше изпратена кръв за изследване на генетичен панел от трите най-често засегнати гена при този синдром – GALNT3, FGF-23 и KL.

### The Road to Diagnosis of Hyperphosphatemic Tumoral Calcinosis

**Vasilev G., Atanasova P., Orbetzova M.**

Clinic of Endocrinology and metabolic disorders, „Sv.Georgy“ University Hospital  
Department of Endocrinology, Medical Faculty, Medical University of Plovdiv

**Introduction:** Hyperphosphatemic tumoral calcinosis is a disorder of phosphate (P) metabolism due to a defect in the functioning of fibroblast growth factor (FGF)-23, transmitted by an autosomal recessive pattern. The various described genetic mutations can cause impaired synthesis of FGF-23, post-translational processing of the polypeptide chain or resistance of effector organs to its action, leading to stimulated phosphate reabsorption. The clinical presentation is dominated by painful calcified masses located most often in the periarticular spaces. Calcifications are also deposited on the walls of small and large arterial vessels,

## Резюме/Abstracts

which leads to arterial insufficiency, gangrenes and the need for amputations. The disease is extremely rare – less than 100 confirmed cases so far.

**Clinical case:** A 50-year-old female patient, hospitalized due to high values of P. The disease emerged at the age of 17-18, when, due to pain in the left hip joint, surgical extraction of a tumor mass was performed, histologically verified as a Ca-P deposition. At the age of 12, epilepsy with generalized tonic seizures was diagnosed. CT and MRI of the brain revealed calcifications in the basal ganglia bilaterally and hyperostosis of the skull. In adulthood, gait was gradually disrupted and progressive hearing loss developed. In 2016, Albers-Schönberg disease (autosomal dominant osteopetrosis type II) and concomitant primary familial hyperphosphatemia were accepted as a diagnosis. In 2020, the patient underwent bilateral cataract surgery, and in 2021, three toes on her right foot were amputated as a result of a dry gangrene.

**Results:** P – 2,45 mmol/L with lower limit phosphaturia, normal levels of total and ionized Ca, Mg and parathormone, eGFR: 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Osteodensitometry of lumbar vertebrae – T-score 5,9. Due to persistently high values of P and Ca-P product 6,42 mmol/L, the dose of the phosphate binder sevelamer was increased and the carbonic anhydrase inhibitor acetazolamide that increases phosphate excretion was added.

**Discussion:** Clinical, paraclinical, and imaging data lead to the syndrome of hyperphosphatemic tumoral calcinosis. The previously considered diagnosis of autosomal dominant osteopetrosis type II did not unite the clinical presentation with the biochemical abnormalities, and the patient had no relatives with the disease. In this regard, blood was sent for a genetic panel of the three most commonly affected genes in this syndrome – GALNT3, FGF-23 and KL.

### Случай на акромегалия с плурихормонална секреция

**Въндева С.<sup>1,2,3,4</sup>, Еленкова А.<sup>1,2,3,4</sup>, Захариева С.<sup>1,2,3,4</sup>**

<sup>1</sup>Катедра по Ендокринология, Медицински Университет, София; <sup>2</sup>Експертен център за редки ендокринни болести, София; <sup>3</sup>Европейска мрежа за редки ендокринни болести (ENDO-ERN); <sup>4</sup>УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“

**Въведение:** Акромегалията е рядко хронично заболяване, което се дължи на свръхсекреция на растежен хормон (РХ) и при лош контрол води до повишена смъртност. При около 20% от болните има ко-секреция на растежен хормон и пролактин. Едновременната продукция на РХ и агрено

кортикотропен хормон (АКТХ) е изключително рядка и в литературата са описани едва около 20 случая.

**Клиничен случай:** Представя се пациент с акромегалия, диагностициран през 2013 год. на 28-годишна възраст по повод на главоболие, хиперхидроза и типични промени в лицевия череп. Установен е макроаденом на хипофизата, извършена е транссфеноидална аденомектомия, след която е проведено за кратко медикаментозно лечение с допаминов агонист (каберголин). Същата година е извършена телегаматерапия. За първи път постъпва в клиниката след лъчетерапията. Поради данни за активност на заболяването, е започната терапия с дългодействащ соматостатинов аналог от първа генерация (Octreotide LAR). В хода на изследванията, наред с високите РХ и IGF1, се установява и повишен АКТХ. Липсва супресия на серумния кортизол след експресен блокаж, както и клинична симптоматика за хиперкортизолизъм. Имунохистохимичното изследване на аденома потвърждава експресията на РХ и АКТХ. През февруари 2014 год. поради влошаване на зрителните периметри е извършена транскраниална ре-аденомектомия. Впоследствие към максималната доза Octreotide LAR и Cabergoline 2 mg/седмично е добавен високоселективният блокер на рецепторите на РХ Pegvisomant с добър ефект. Последният е преустановен след една година поради тежки локални странични ефекти. През 2016 год. пациентът след повторна лъчетерапия е постигнато нормализиране на АКТХ. Едва през 2018 год. след започване на терапия със соматостатинов аналог от втора генерация (Pasireotide LAR) е постигната трайна хормонална ремисия на акромегалията. В хода на проследяването се установяват вторичен хипогонадизъм, хипотиреоидизъм и латентен хипокортицизъм.

**Заключение:** Младата възраст на изява на аденома и плурихормоналната секреция вероятно са свързани с агресивния ход на заболяването. Ремисия е постигната трудно с мултимодална терапия и мултидисциплинарен подход. Ко-секрецията на РХ и АКТХ може да обясни по-добрият ефект от Pasireotide LAR, който, за разлика от Octreotide LAR, се свързва с всички класове соматостатинови рецептори (SSR) и е с висок афинитет към SSR тип 5 (типични за хипофизните аденоми, секретират АКТХ).

### A case of Acromegaly with Plurihormonal Secreting Adenoma

Vandeva S.<sup>1,2,3,4</sup>, Elenkova A.<sup>1,2,3,4</sup>, Zacharieva S.<sup>1,2,3,4</sup>

<sup>1</sup>Department of Endocrinology, Medical University, Sofia;

<sup>2</sup>Expert Center for Rare Endocrine Diseases, Sofia; <sup>3</sup>European Network on Rare Endocrine Conditions (ENDO-ERN); <sup>4</sup>USHATE „Acad. Ivan Penchev“

**Introduction:** Acromegaly is a rare chronic disorder due to growth hormone (GH) hypersecretion and lack of control is related to increased mortality. Approximately 20% of patients have co-secretion of growth hormone and prolactin. Simultaneous production of GH and adrenocorticotrophic hormone (ACTH) is extremely rare and only about 20 cases have been described in the literature.

**Clinical case:** We present a patient with acromegaly, diagnosed in 2013 at 28 years of age, due to headache, hyperhidrosis and typical facial changes. After visualization of pituitary macroadenoma transsphenoidal surgery was performed, followed by short-term treatment with dopamine agonist (cabergoline). The same year the patient underwent telegammatherapy. After the irradiation he was admitted for the first time at our department. Active acromegaly was confirmed and medical treatment with first-generation long-acting somatostatin analogue (Octreotide LAR) was initiated. Besides high GH and IGF1 levels, high ACTH was also found, with lack of suppression of serum cortisol after 1 mg midnight Dexamethasone suppression test. He showed no typical symptoms of hypercortisolism. Immunohistochemistry of pituitary adenoma proved the co-expression of GH and ACTH. In February 2014 a transcranial readenectomy was performed due to worsening of the visual fields. Subsequently, the highly selective GH-receptor antagonist Pegvisomant was added to maximal dose of Octreotide LAR and Cabergoline 2 mg per week. The former had a good effect, but was eventually stopped in one year due to severe local side effects. In 2016 the patient underwent repeat radiotherapy, after which normal ACTH was documented. Biochemical control of acromegaly was achieved in 2018 after initiating treatment with second-generation long-acting somatostatin analogue (Pasireotide LAR). During the regular follow-ups secondary hypogonadism, hypothyroidism and latent hypocorticism were registered.

**Conclusion:** Young age of occurrence of pituitary adenoma and its plurihormonal secretion are probably related to more aggressive disease course. Achievement of remission required multimodal treatment and multidisciplinary approach. The co-secretion of GH and ACTH may explain the better effect of Pasireotide LAR, which, unlike Octreotide LAR, binds to all types of somatostatin receptors (SSR) and has a high affinity for SSR type 5 (mainly expressed by pituitary adenomas, secreting ACTH).

### Хипопитуитаризъм с рядка етиология

Узунова И.<sup>1,2,3,4</sup>, Еленкова А.<sup>1,2,3,4</sup>, Захариева С.<sup>1,2,3,4</sup>

<sup>1</sup>Катедра по Ендокринология, Медицински Университет, София; <sup>2</sup>Експертен център за редки ендокринни болести, София; <sup>3</sup>Европейска мрежа за редки ендокринни болести (ENDO-ERN); <sup>4</sup>УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“

**Въведение:** Хипопитуитаризмът представлява рядко заболяване, дължащо се на липсваща или недостатъчна секреция на един, няколко или всички хормони на хипофизата и може да възникне вследствие на увреждания, засягащи всеки етап в синтеза, секрецията и действието на тропните или рилийзинг хормоните. Над половината от случаите при възрастните с придобит хипопитуитаризъм се дължат на тумори в хипоталамо-хипофизната област и/или свързаното с тях хирургично или лъчелечение. На следващо място по разпространение се нареждат съдовите причини, по-честите сред които са питуитарната апоплексия и синдромът на Sheehan.

**Клиничен случай:** Представя се случай на съвоообусловен хипопитуитаризъм, но такъв с много рядка етиология. Отнася се за мъж с панхипопитуитаризъм, диагностициран над 20 години след прекарана в млада възраст хеморагична треска с бъбречен синдром. Пациентът е системно проследяван в продължение на близо 10 години, като на фона на започнатото стандартно хормонозаместващо лечение е постигната адекватна компенсация на установените хипофизни дефицити.

**Заключение:** Водещите причини за преднохипофизарна недостатъчност обикновено не създават трудности при диагностицирането, лечението и проследяването на хипопитуитаризма. Важно е обаче познаването и на редките етиологични фактори, които могат да обусловят питуитарни дефицити. Своевременното поставяне на диагнозата и започване на субституираща терапия в тези случаи е предизвикателство, но е основна препоставка за подобряване на продължителността и качеството на живот на тези пациенти, както и за предотвратяване на коморбидността, свързана с нелекувания хипопитуитаризъм.

### A Rare Etiology of Hypopituitarism

Uzunova I.<sup>1,2,3,4</sup>, Elenkova A.<sup>1,2,3,4</sup>, Zacharieva S.<sup>1,2,3,4</sup>

<sup>1</sup>Department of Endocrinology, Medical University, Sofia; <sup>2</sup>Expert Center for Rare Endocrine Diseases, Sofia; <sup>3</sup>European Network on Rare Endocrine Conditions (ENDO-ERN); <sup>4</sup>USHATE „Acad. Ivan Penchev“

## Резюме/Abstracts

**Background:** Hypopituitarism is a rare condition, caused by the total or partial loss of one, multiple, or all of the pituitary hormones. It may occur as a consequence of the impairment of any of the stages in the synthesis, secretion, and action of the pituitary and the releasing hormones. More than half of the cases of acquired hypopituitarism in adults are due to a hypothalamic-pituitary tumor and/or its neurosurgical or radiation therapy. The second most common cause is vascular disorders, the most prevalent of which are pituitary apoplexy and Sheehan's syndrome.

**Clinical case:** We present the case of a man with hypopituitarism of very rare vascular etiology. He was diagnosed with panhypopituitarism more than 20 years after surviving hemorrhagic fever with renal syndrome at a younger age. In the course of a regular follow-up for nearly 10 years and after initiating routine hormone replacement therapy an adequate substitution of the established pituitary deficiencies was achieved.

**Conclusion:** The leading causes of hypopituitarism usually do not pose difficulties in the diagnosis, treatment, and follow-up of the disease. However, it is important for endocrinologists to be aware also of the rare etiological factors that can cause pituitary insufficiency. Timely diagnosis and initiation of replacement therapy in these cases may be challenging, but it is the main prerequisite for improving life expectancy and quality of life in these patients, as well as for preventing the comorbidity associated with untreated hypopituitarism.

### Медуларен тиреоиден карцином възникнал пет години след тиреоидектомия за доброкачествена нетоксична гуша – клиничен случай

Нончев Б.<sup>1,2</sup>, Левтеров Г.<sup>1</sup>, Чонов В.<sup>3</sup>, Аргатска А.<sup>2</sup>, Чобанкова Е.<sup>1</sup>, Димов Л.<sup>1</sup>, Петрова Л.<sup>1</sup>, Димов Р.<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup>Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Каспела“, Пловдив; <sup>2</sup>Катедра по Ендокринология, МУ, Пловдив; <sup>3</sup>Катедра по Патоанатомия, МУ, Пловдив; <sup>4</sup>Клиника по хирургия, УМБАЛ „Каспела“, Пловдив; <sup>5</sup>Катедра по Специална Хирургия, Медицински Университет, Пловдив

Тиреоидектомията е предпочитаната хирургична процедура при пациенти с високостепенна многовъзлеста гуша. Необходимостта от дългосрочно ултразвуково (УЗ) проследяване на шийна област след тиреоидектомия по повод доброкачествени заболявания остава неясна, тъй като рискът от рецидив е много нисък. Въпреки това, макар и рядко може да възникне тиреоиден карцином от много малки тиреоидни остатъци.

**Клиничен случай:** Касае се за жена на 65 години след понесена тиреоидектомия по повод нетоксична възлеста гуша през 2013 г. с потвърдена доброкачествена нодуларна хиперплазия от хистологичния анализ. В следоперативния период провежда заместително лечение с левотироксин като не е извършван редовен ехографски контрол. Пет години по-късно по повод персистираща дисфония при пациентката е диагностицирана пареза на гласна връзка. УЗ изследване на шията установи голяма хипоехогенна формация в ложето на ляв тиреоиден лоб с неправилна форма, неясни очертания и впечатление за ангажиране на трахеята (EU-TIRADS 5). В съчетание с това се визуализираха лимфни възли с метастатични УЗ характеристики в ляв латерален шиен компартимент (ниво IV). Серумният калцитонин бе значително повишен. Проведена бе тънкоиглена пункционна биопсия като цитологичният анализ установи данни за злокачествен процес. Екстремно високият калцитонин в смив от биопсичната игла на променените лимфни възли потвърди метастази от медуларен тиреоиден карцином. Пациентката бе насочена за хирургично лечение, но поради локалната инвазия радикална резекция на тумора не беше възможна. След операцията се иницира таргетна терапия с тирозинкиназен инхибитор за профилактика на прогреса на заболяването. Въпреки отличния първоначален ефект върху серумния калцитонин дозата на вандетаниб постепенно бе намалена поради тежки странични реакции. Ехографското проследяване в следващите години установи редукция на размерите на злокачествения процес и пет години по-късно бе направен втори опит за радикална операция. Интраоперативно бе потвърдено значително намаляване на малигнената маса и остатъчният тумор бе успешно отстранен.

Описаният клиничен случай показва, че агресивно злокачествено заболяване на щитовидната жлеза може да възникне от микроскопични тъканни остатъци години след тиреоидектомия. Комплексното лечение на заболяването с хирургични процедури, тирозинкиназни инхибитори и активно ултразвуково наблюдение с често проследяване на серумен калцитонин е от решаващо значение за постигане на благоприятен изход от лечението при пациенти с напреднали форми на метастатичен медуларен тиреоиден карцином.

### Medullary Thyroid Carcinoma Development Five Years After Thyroidectomy for Benign Non-Toxic Goiter

*Nonchev B.<sup>1,2</sup>, Levterov G.<sup>1</sup>, Chonov V.<sup>3</sup>, Argatska A.<sup>2</sup>, Chobankova E.<sup>1</sup>, Dimov L.<sup>1</sup>, Petrova L.<sup>1</sup>, Dimov R.<sup>4,5</sup>*

<sup>1</sup>Clinic of Endocrinology and metabolic diseases - UMHAT „Kaspela“, Plovdiv;

<sup>2</sup>Department of Endocrinology, Medical University, Plovdiv; <sup>3</sup>Department of General and Clinical Pathology, Medical University of Plovdiv; <sup>4</sup>Clinic of surgery, UMHAT „Kaspela“, Plovdiv; <sup>5</sup>Department of Special Surgery, Medical University of Plovdiv

Total thyroidectomy is the preferred surgical procedure in patients with high-grade multinodular goiter. The necessity for long-term neck ultrasound (US) surveillance after thyroidectomy for benign diseases remains unclear as the risk of recurrence is very low. However, in a minority of patients a thyroid neoplasm could arise from very small thyroid remnants.

**Clinical case:** We report a case of a 65-year-old female who underwent thyroidectomy for nontoxic multinodular goiter in 2013. Histological examination was consistent with benign nodular hyperplasia. Levothyroxine replacement therapy was started thereafter but regular US examination was not performed. Five years later the patient was presented with newly developed persistent dysphonia and was diagnosed with vocal cord paralysis. The subsequent US neck imaging found a big hypoechoic nodule in the left thyroid bed with irregular shape, blurred margins infiltrating the trachea (EU-TIRADS 5). Lymph nodes with metastatic US features were detected in the left lateral compartment (level IV). Serum calcitonin was significantly elevated. Fine needle aspiration biopsy revealed cytological evidence of malignancy and the extremely elevated calcitonin in the cervical lymph nodes wash-out confirmed metastases from medullary thyroid cancer. The patient was referred to surgery but due to the local invasion complete tumor resection was not possible. Following surgery targeted therapy with tyrosine kinase inhibitor was initiated to prevent further disease progression. Despite the excellent initial effect on serum calcitonin concentration the dose of vandetanib was gradually tapered due to severe side reactions. Ultrasound follow-up in the following years revealed a reduction in the size of the malignant process, and five years later a second attempt for radical surgery was made. Significant reduction of the malignant mass was confirmed intraoperatively and the residual tumor was successfully removed. The clinical case suggests that aggressive thyroid malignancy can develop from microscopic tissue

remnants several years after thyroidectomy. The complex disease management with surgery, tyrosine kinase inhibitors and active ultrasound surveillance with frequent calcitonin measurement is of crucial importance for achieving a better outcome in patients with advanced forms of metastatic medullary thyroid cancer.

### Фамилен вариант на медуларен тиреоиден карцином – случай от практиката

*Димитрова Р.<sup>1</sup>, Христов К.<sup>1</sup>, Сигерова М.<sup>1</sup>, Маринова Е.<sup>2</sup>,  
Хачмерян М.<sup>3</sup>, Ненков Р.<sup>4</sup>, Попов Х.<sup>5</sup>*

<sup>1</sup>Клиника по ендокринология и болести на обмяната, Втора катедра по вътрешни болести, <sup>2</sup>Катедра по пропедевтика на вътрешните болести, <sup>3</sup>Катедра по медицинска генетика, <sup>4</sup>Катедра по хирургични болести, <sup>5</sup>Катедра по обща и клинична патология, съдебна медицина и геонтология, Факултет Медицина, МУ Варна

**Въведение:** Медуларният тиреоиден карцином (МТК) произхожда от невроендокринните парафоликуларни С-клетки на щитовидната жлеза. Около 80% от случаите са спорадични форми. Останалите пациенти са с наследствени туморни синдроми. Спорадичното заболяване обикновено се проявява през петото или шестото десетилетие от живота, докато наследствените форми се изявяват в по-ранна възраст. Фамилните форми се унаследяват по автозомно-доминантен начин. Герминативна мутация в RET протоонкогена се открива при всички лица с наследствен МТК както и в поне 95% от техните родственици.

**Клиничен случай:** Целта е да се представи диагностичният подход и терапевтичното поведение при пациент с фамилна анамнеза на МТК.

**Материали и методи:** Жена на 21 годишна възраст посещава ендокринолог след хистологично потвърден МТК при нейната майка. Оценката на тиреоидния статус при пациентката включва хормонален анализ, ултразвукова диагностика на шийна област, изследване на базални и стимулирани нива на калцитонин и провеждане на генетичен тест.

**Резултати:** Тиреоидната функция е без отклонения. От извършената ехография на щитовидна жлеза се установяват две хипоехогенни огнища с диаметър под 3мм в десен тиреоиден дял. Проследените базални серумни нива на калцитонин са между 2 и 3 пъти над референтната норма (11,4...17,5...13,3 pg/ml). Стимулационният тест с 2,5 мг/кг елементарен Са показва стократно повишаване на серумния калцитонин (до 133 pg/ml).

## Резюме/Abstracts

Генетичният анализ потвърждава RET-мутация (Ехон 15, с.2671T>G - рSer891ALA), която се асоциира с развитие на умерено агресивен МТК и носи 10% риск за феохромоцитом и първичен хиперпаратиреоидизъм. Извършените допълнително лабораторни изследвания не предполагат наличието на други неоплазми към момента на изследването. След проведената тиреоидектомия хистологичният резултат потвърждава мултифокален МТК с подлежаща С-клетъчна хиперплазия. Започнато е заместително лечение с левотироксин.

**Заключение:** Поставената своевременно диагноза и последвалото оперативно лечение определят отличния терапевтичен отговор и добрата прогноза по отношение на МТК за пациента. Предвид установения от генетичния анализ риск за асоциирани неоплазии следва да се проследяват периодично нивата на метанефрин и норметанефрин както и калциево-фосфорната обмяна. Препоръчан е и проспективен фамилен скрининг за RET-мутации, който ще идентифицира носителите на болестта много преди клиничната изява.

### Familial Form of Medullary Thyroid Carcinoma – a Case From the Practice

*Dimitrova R.<sup>1</sup>, Hristozov K.<sup>1</sup>, M, Siderova,<sup>1</sup> Marinova E.<sup>2</sup>, Hachmeryan M.<sup>3</sup>, Nenkov R.<sup>4</sup>, Popov H.<sup>5</sup>*

<sup>1</sup>Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, Second Department of Internal Medicine, <sup>2</sup>Department of Propaedeutics of Internal Medicine, <sup>3</sup>Department of Medical Genetics, <sup>4</sup>Department of Surgical Diseases, <sup>5</sup>Department of General and Clinical Pathology, Forensic Medicine and Deontology, Faculty of Medicine, Medical University, Varna

**Introduction:** Medullary thyroid carcinoma (MTC) arises from the neuroendocrine parafollicular C-cells of the thyroid gland. About 80% of all cases are sporadic forms. The remaining patients have hereditary tumor syndromes. Sporadic disease typically manifests in the fifth or sixth decade of life, while hereditary forms tend to manifest at earlier ages. Autosomal dominant inheritance is present in the familial forms. Mutations in the RET proto-oncogene are found in all individuals with inherited MTCs and in at least 95% of their kindreds.

**Clinical case:** Aim to present the diagnostic approach and therapeutic behavior in a patient with a family history of MTC. Materials and methods: A 21-year-old

woman visited an endocrinologist after histologically confirmed MTC in her mother. Evaluation of thyroid status included hormonal assessment, cervical ultrasound, measurement of basal and stimulated calcitonin levels, and genetic testing.

**Results:** Thyroid function was normal. Two hypoechoic foci less than 3 mm in diameter were found in the right thyroid lobe after performed ultrasound. The measured basal serum calcitonin levels were 2-3-fold above the reference range (11,4...17,5...13,3 pg/ml). The stimulation test with 2,5 mg/kg elemental Ca revealed a hundredfold increase in serum calcitonin (up to 133 pg/ml). Genetic analysis confirmed a RET-mutation (Exon 15, c.2671T>G - pSer891ALA), which is associated with the development of moderately aggressive MTC and carries a 10% risk for pheochromocytoma and primary hyperparathyroidism. Additional laboratory tests did not suggest the presence of other neoplasms at the time of the examination. After thyroidectomy, the histological result confirmed multifocal MTC with underlying C-cell hyperplasia. Levothyroxine replacement was started.

**Conclusion:** Timely diagnosis and subsequent surgical treatment determine the excellent therapeutic response and good prognosis regarding MTC for the patient. Concerning the risk for associated neoplasias determined by the genetic analysis, metanephrine and normetanephrine levels as well as calcium-phosphorus metabolism should be monitored periodically. Prospective family screening for mutant RET genes was also recommended, which will identify disease carriers long before clinical presentation.

### Автономна хормонална продукция от метастази на фоликуларен тиреоиден карцином – клиничен случай

**Петрова Д., Димитрова И., Янкова И., Шинков А., Ковачева Р.**

Категра по Ендокринология, УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“, София,  
Медицински Университет София

**Въведение:** Диференцираният тиреоиден карцином (ДТК) съставлява над 90% от случаите на тиреоиден карцином. Преобладава благоприятното протичане, но при 5-10% от пациентите се развива метастатична болест. Функциониращи метастази от ДТК са изключително редки и са с неизяснена патогенеза.

**Клиничен случай:** Настоящият клиничен случай представя 70-годишна пациентка с 2-годишна история на субклиничен неавтоимунен хипертиреоидизъм и кратък епизод на тиреостатично лечение. По повод

## Резюме/Abstracts

ехографски суспектен възел 25/20 мм в левия тиреоиден дял се извършва тънкоиглена пункционна биопсия (ТПБ) с цитологичен резултат В3. Хирургичното лечение е отложено по лични причини. Три-четири месеца по-късно, по повод оплаквания, при МРИ се установяват дисеминирани костни метастази, интерпретирани в началото с белодробен произход. Впоследствие, с ПЕТ/СТ и повторно имунохистохимично изследване, диагнозата се насочва към тиреоиден първичен карцином, потвърдена с повторна ТПБ с цитологичен резултат В4. Следва тиреоидектомия с хистологичен резултат инвазивен фоликуларен карцином. Преди радиоiodоаблацията, на фона на един месец без  $L-T_4$ , пациентката е с потиснат TSH и висок  $FT_4$ , а на посттерапевтичната цялостелесна сцинтиграфия – с множество огнища на натрупване на радиоiodа в скелета. Тиреотоксикозата персистира и след радиоiodоаблацията, както и неизмеримо високите нива на серумния тиреоглобулин. Пациентката приема втора доза радиоiod, след което се отчита частичен ефект върху нивата на периферните тиреоидни хормони, включват се 50 мкг  $L-T_4$ . При посттерапевтичната цялостелесна сцинтиграфия се установява запазване на фокусите на патологична хиперфиксация в скелета. Планира се провеждане на трета радиоiodотерапия.

**Заключение:** Разгледаният клиничен случай илюстрира терапевтичното предизвикателство, което представлява автономната хормонална продукция от метастази на ДТК.

### Autonomous hormone production from metastases of follicular thyroid cancer – a case report

*Petrova D., Dimitrova I., Yankova I., Shinkov A., Kovatcheva R.*

Department of Endocrinology, University Hospital of Endocrinology  
„Acad. Iv. Penchev“ Sofia, Medical University of Sofia

**Introduction:** Differentiated thyroid cancer accounts for 90% of all thyroid cancers. The majority of thyroid cancers have a favourable outcome, but 5–10% of the patients will develop metastatic disease. Functioning metastases of differentiated thyroid cancer are very rare and their pathogenesis is still unknown.

**Clinical case:** The current clinical case presents a 70-year-old woman with a two-year history of subclinical non-autoimmune hyperthyroidism and a short-term thyreostatic treatment. An ultrasound suspicious nodule of 25/20 mm in the left thyroid lobe was found and fine needle biopsy (FNB) was performed with a cytological

result of Bethesda category 3. The surgical treatment was postponed by the patient for personal reasons. Three to four months later, because of specific complaints, a MRI study found disseminated bone metastases, initially interpreted with pulmonary origin. Afterwards, additional PET/CT and a new immunohistochemical study suggested primary thyroid origin. The repeated FNB of the same nodule with cytology found data for follicular lesion – Bethesda category 4. Total thyroidectomy was performed and the histological result was invasive follicular thyroid cancer. The patient was referred for radioiodine ablation. Suppressed TSH and high FT<sub>4</sub> were found just before the intake of radioiodine despite the discontinuation of levothyroxine for 1 month. The post-therapeutic whole body scan (WBS) showed multiple foci of increased uptake in the bones. The thyreotoxic condition remained after the radioiodine ablation, as well as the unmeasurably high levels of serum thyroglobulin. The patient underwent a second radioiodine therapy with a partial effect on peripheral thyroid hormones, allowing to start therapy with 50 mcg levothyroxine. The subsequent post-therapeutic WBS revealed persistence of the foci with pathological hyperfixation in the skeleton. A third radioiodine therapy is discussed for this patient.

**Conclusion:** This clinical case illustrates the therapeutic challenge of an autonomous hormone production from metastatic DTC.



## Препоръки за контрол на хипергликемията при Захарен диабет тип 2 – 2022

**Танкова Ц.**

Клиника по Диабетология, Катедра по Ендокринология, Медицински Факултет, Медицински Университет, София

Американската диабетна асоциация и Европейската асоциация за изучаване на диабета публикуваха консенсусен доклад с препоръки за контрол на хипергликемията при захарен диабет тип 2 през септември 2022 г. Препоръчва се холистичен, насочен към пациента, подход, включващ 4 компоненти на грижа – контрол на кръвната захар, контрол на телесното тегло, контрол на сърдечно-съдовите рискови фактори и кардио-ренална протекция. Като начална терапия се препоръчва метформин или друг медикамент/медикаменти, вкл. комбинирани препарати. За контрол на телесното тегло се препоръчват съвети за промяна в стила на живот, хранителен режим, физическа активност, медикаментозна терапия и метаболитна хирургия. При хора с установено сърдечно-съдово заболяване, трябва да се използва GLP-1 рецепторен агонист с доказани ползи, за да се намалят големите сърдечно-съдови събития, или SGLT2 инхибитор с доказани ползи, за да се намалят големите сърдечно-съдови събития и сърдечната недостатъчност, и да се подобрят бъбречните резултати. При хора без установено сърдечно-съдово заболяване, но с множество сърдечно-съдови рискови фактори (напр. възраст  $\geq 55$  години, затлъстяване, хипертония, тютюнопушене, дислипидемия, или албуминурия) може да се използва GLP-1 рецепторен агонист с доказани ползи, за да се намалят големите сърдечно-съдови събития, или SGLT2 инхибитор с доказани ползи, за да се намалят големите сърдечно-съдови събития и сърдечната недостатъчност, и да се подобрят бъбречните резултати. Решението за използване на GLP-1 рецепторен агонист или SGLT2 инхибитор с доказани ползи трябва да е независимо от провеждането на базисно лечение с метформин, както и от изходния  $HbA_{1c}$ . При хора със сърдечна недостатъчност трябва да се използват SGLT2 инхибитори, тъй като подобряват сърдечната недостатъчност и бъбречните крайни цели. При хора с хронично бъбречно заболяване и гломерулна филтрация (eGFR)  $\geq 20$  ml/min/

## Резюме/Abstracts

1,73 m<sup>2</sup>, трябва да се включат SGLT2 инхибитори с доказани ползи, за да намали риска от големи сърдечно-съдови събития, сърдечна недостатъчност и бъбречни крайни цели (вкл. терминално хронично бъбречно заболяване). Социалните детерминанти на здравето и психосоциалните фактори трябва да се имат предвид, тъй като са сериозно предизвикателство пред хората с диабет, техните семейства и здравните специалисти, когато правят опит да интегрират грижите за диабета в ежедневието.

### Guidelines for the Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes – 2022

**Tankova T.**

Clinic of Diabetology, Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, Medical University, Sofia

The American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes published a consensus statement on the management of hyperglycaemia in type 2 diabetes in September 2022.

The management approach to type 2 diabetes must be holistic, person-centred, including 4 main components of care – glycaemic management, weight management, cardiovascular risk factor management and cardio-renal protection. Metformin or other agent/agents including combination therapy are recommended as first line therapy to achieve and maintain treatment goals. General lifestyle advice, medical nutrition therapy, physical activity, medications for weight loss and metabolic surgery are recommended to achieve and maintain weight management goals. In people with established CVD, a GLP-1RA with proven benefit should be used to reduce MACE, or an SGLT2 inhibitor with proven benefit should be used to reduce MACE and heart failure, and improve kidney outcomes. In people without established CVD but with multiple cardiovascular risk factors (such as age  $\geq 55$ , obesity, hypertension, smoking, dyslipidemia, or albuminuria), a GLP-1RA with proven benefit could be used to reduce MACE or an SGLT2i with proven benefit could be used to reduce MACE and heart failure and improve kidney outcomes. The decision to use a GLP-1RA or an SGLT2i with proven benefit should be independent of background use of metformin and baseline HbA<sub>1c</sub>. In people with heart failure, SGLT2 inhibitors should be used because they improve heart failure and kidney outcomes. In people with chronic kidney disease and glomerular filtration rate (eGFR)  $\geq 20$  ml/min per 1,73 m<sup>2</sup>, a SGLT2 inhibitor with proven benefit should be initiated to reduce

risks of MACE, heart failure and kidney outcomes (including end-stage kidney disease). Social determinants of health and psychosocial factors should be considered as they challenge the individuals with diabetes, their families and their providers when attempting to integrate diabetes care into daily life.

### Честота на Хипергликемията при бременни жени – данни по болничен материал от една Клиника за срок от 5 години (предварителен анализ)

**Трифенова Б., Борисова А-М., Стоянова К., Топчиева Н.**

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

От тясната колаборация между гинеколози и ендокринологи зависи доброто протичане и успешно завършване на бременността. Изграждането на специализиран екип, който се занимава системно с комплексното изследване на бременните жени, е предпоставка за добри резултати.

**Цел:** Да се анализират данните на популацията бременни жени, които са преминали за диагностично и терапевтично уточнение в Клиника по ендокринология, УМБАЛ Софиямед за период от 5 г. (2018-2022 г.).

**Материал:** Изследвани и проследени са в хода на бременността 325 бременни жени, на възраст от 19 г. до 52 г., разпределени по декади: под 20 г – 1 (0,3%), 20-30 г. – 111 (34,15%), 30-40 г. – 197 (60,61%), 40-50 г. – 14 (4,3%), 50+ г. – 2 (0,61%). При 19 жени бременността е настъпила след инвитро фертилизация (IVF), а при останалите – по естествен път.

**Методи:** Проведен е 2-часов класически oГТТ, 75 г. и резултатите са оценени съгласно критериите на WHO (2019), FIGO (2015), NICE (2015). Плазмената глюкоза е определена количествено чрез ензимен референтен метод с hexokinase (Roche reagent) в болничната лаборатория непосредствено след вземането на кръвта. Резултатите са представени в mmol/l. Статистическият анализ е проведен чрез стандартен SPSS 13,0 for Windows.

**Резултати:** Хипергликемия се установи при 30 (9,23%) бременни жени. При 29 (96,7%) жени се касае за Гестационен захарен диабет (GDM) и при една жена (3,3%) – за Диабет в бременността (DIP). Тази жена е на 35 г., с нормален BMI и без нито един от общоприетите рискови фактори

## Резюме/Abstracts

за Хипергликемия. От 19 жени забременяли след процедура IVF само при една е налице GDM (5,26%). При 10,0% (3/30) от бременните с Хипергликемия се е наложило включване на лечение с инсулин, който е прекратен след раждането. В представения клиничен материал от 325 проследени бременни жени има данни за две неуспешно приключили бременности от групата на без Хипергликемия. От проследените с GDM жени след раждането с нов oГТТ, само при две се установи Нарушен глюкозен толеранс, като и двете са с фамилна обремененост и други рискови фактори. Те са насочени за проследяване към районния ендокринолог.

**Заклучение:** Ранен вербален скрининг още с настъпване на бременността относно наличие на рискови фактори за Хипергликемия, ще помогне своевременно да се диагностицира това нарушение, ще се лекува адекватно и ще се проследи в хода на бременността. С това ще се осигури успешното протичане и приключване на бременността с раждането на здрав плод.

### Frequency of Hyperglycemia in Pregnant Women - Data from Hospital Material in one Clinic for a Period of 5 Years (2018-2022)

*Trifonova B., Borissova A-M., Stoyanova K., Topshieva N.*

Endocrinology Clinic, University Hospital Sofiamed, Faculty of Medicine, Sofia University „St. Kliment Ohridski“, Sofia

The good progress and successful completion of the pregnancy depends on the close collaboration between gynecologists and endocrinologists. Building a specialized team that systematically deals with the complex examination of pregnant women is a prerequisite for good results.

**Aim:** To analyze the data of the population of pregnant women who underwent diagnostic and therapeutic clarification at the Endocrinology Clinic, UMBAL Sofiamed for a period of 5 years (2018-2022).

**Material:** During pregnancy, 325 pregnant women, aged from 19 to 52 years, were examined and followed up, divided by decades: under 20 years – 1 (0,3%), 20-30 years – 111 (34,15%), 30-40 years – 197 (60,61%), 40-50 years – 14 (4,3%), 50+ years – 2 (0,61%). In 19 women, pregnancy occurred after invitro fertilization (IVF), and in the rest – naturally.

**Methods:** A 2-hour classic oGTT 75 g, was performed and results were reported according to WHO (2019), FIGO (2015), NICE (2015) criteria. Plasma glucose was quantified by an enzymatic reference method with hexokinase (Roche reagent) in the hospital laboratory immediately after blood collection. Results are presented in mmol/l. Statistical analysis was performed using standard SPSS 13.0 for Windows.

**Results:** Hyperglycemia was found in 30 (9,23%) pregnant women – 29 (96,7%) women had Gestational Diabetes Mellitus (GDM) and one woman (3,3%) had Diabetes in Pregnancy (DIP). This woman is 35 years old, with a normal BMI and none of the commonly accepted risk factors for Hyperglycemia. Out of 19 women who became pregnant after IVF, only one had GDM (5,26%). In 13,3% (4/30) of pregnant women with Hyperglycemia, it was necessary to include insulin treatment, which was discontinued after delivery. In the presented clinical material of 325 followed pregnant women, we have data on two failed pregnancies from the group of without Hyperglycemia. Of the postpartum period GDM women followed with a new oGTT, only two women were found to have Impaired glucose tolerance, both with familial burden and other risk factors. They are referred for follow-up to the regional endocrinologist.

**Conclusion:** Early verbal screening with the onset of pregnancy regarding the presence of risk factors for Hyperglycemia will help to promptly diagnose this disorder, treat it adequately and monitor it during pregnancy. This will ensure the successful course and termination of the pregnancy with the birth of a healthy fetus.

### Роля на гликемията на 1-ви час за глюкозния, липидния и инсулиновия профил при лица без захарен диабет

*Димова Р., Чакърова Н., Лозанов В., Дел Прато С., Танкова Ц.*

Клиника по Диабетология, Катедра по Ендокринология, Медицински Факултет, Медицински Университет, София

**Цел:** Целта на настоящото изследване е да се направи детайлна сравнителна оценка на гликемията с изследване на глюкозната вариабилност, разширен липиден профил и инсулиновата секреция и действие при лица с нормален глюкозен толеранс и висока кръвна захар на 1-ви час в хода на ОГТТ спрямо нарушен глюкозен толеранс (НГТ).

**Материал и методи:** В изследването са включени общо 104 участника,

## Резюме/Abstracts

разделени в 3 групи според глюкозния толеранс: 20 с нормален глюкозен толеранс (НормГТ); възраст  $45,0 \pm 9,5$  години; ИТМ  $31,1 \pm 6,4$  кг/м<sup>2</sup>), 25 с НормГТ и КЗ на 1-ви час  $> 8,6$  ммол/л (ВКЗПЧ);  $45,7 \pm 8,5$  години;  $32,4 \pm 7,0$  кг/м<sup>2</sup>, и 59 с НГТ;  $47,7 \pm 11,2$  години;  $31,3 \pm 6,1$  кг/м<sup>2</sup>). При всички участници са измерени антропометрични и биохимични параметри. Оценен е телесен състав с Inbody 720. Измерени са крайни продукти на гликирането с апарат AGE Reader. Проведени са 2 функционални теста: стандартен ОГТТ и тест със смесено хранене и е изчислена площ под кривата за глюкоза, инсулин и триглицериди. Проведено е продължително глюкозно мониториране с професионален сляп сензор FreeStyle Libre Pro за 14 дни. Изчислени са индекси за бета-клетъчна функция, инсулинова чувствителност и глюкозна вариабилност. Измерени са нива на церамиди посредством мас-спектрометрия.

**Резултати:** Установи се прогресивно нарушаване на инсулиновата секреция и действие с влошаване на глюкозния толеранс от НормГТ, през ВКЗПЧ, към НГТ. Същата тенденция се установи и по отношение на глюкозната вариабилност като параметрите на глюкозна вариабилност корелират обратно пропорционално на индексите за бета-клетъчна функция и инсулинова чувствителност (ISSI-2;  $r = -0,37$  до  $-0,52$ ;  $p < 0,0001$ ; и IGI;  $r = -0,28$  до  $-0,48$ ;  $p < 0,0001$  за CV, SD, J-index, LI, HBGI, MAGE). Инсулиновата секреция (IGI) и  $\beta$ -клетъчната функция (ISSI-2) се очертават като независими предиктори за глюкозна вариабилност в ранните стадии на дисгликемия, като обясняват около 16%–38% от нейната промяна. Установи се тенденция към по-високи нива на C24:1 церамид в групата с НГТ в сравнение с НормГТ. Регресионният анализ показва, че AUC-TgOGTT и AUC-TgMGTT са независимо свързани с параметрите на телесния състав, бета-клетъчната функция (ISSI-2) и инсулиновото действие (НОМА-IR, НОМА-b, Quicky-IS). Съотношението Tg/HDL корелира с гликемията и инсулинемията.

**Изводи:** Получените резултати показват, че лицата с ВКЗПЧ заемат междинно ниво между нормалната глюкозна хомеостаза и предиабет.

### Role of 1-hour Glycemia on Glucose, Lipid and Insulin Profiles in Subjects Without Diabetes Mellitus

*Dimova R., Chakarova N., Lozanov V., Del Prato S., Tankova T.*

Clinic of Diabetology, Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, Medical University, Sofia

**Aim:** The aim of the present study is to make a detailed comparative evaluation of glycemia with the assessment of glucose variability, extended lipid profile and insulin secretion and action in subjects with normal glucose tolerance and high blood glucose at 1-h post OGTT in comparison to impaired glucose tolerance.

**Material and methods:** A total of 104 subjects, divided into 3 groups: 20 with normal glucose tolerance (NGT): age  $45,0 \pm 9,5$  years; BMI  $31,1 \pm 6,4$  kg/m<sup>2</sup>), 25 c NGT and 1-h postload glucose  $> 8,6$  mmol/l (1-hOGTT);  $45,7 \pm 8,5$  years;  $32,4 \pm 7,0$  kg/m<sup>2</sup>, and 59 with IGT;  $47,7 \pm 11,2$  years;  $31,3 \pm 6,1$  kg/m<sup>2</sup>) were enrolled. Anthropometric and biochemical parameters were measured in all participants. Body composition was assessed by Inbody 720. Glycation end products were measured by AGE Reader. Two functional tests were performed: a standard OGTT and a mixed meal tolerance test, and AUC for glucose, insulin, and triglycerides were calculated. Continuous glucose monitoring was performed with a professional blinded FreeStyle Libre Pro sensor for 14 days. Indices of beta-cell function, insulin sensitivity and glucose variability were calculated. Ceramide levels were measured by mass spectrometry.

**Results:** Progressive worsening of insulin secretion and action with deterioration of glucose tolerance from NGT, through 1-hOGTT, to NGT was established. The same trend was found for glucose variability, with glucose variability parameters inversely correlated with indices of beta-cell function and insulin sensitivity (ISSI-2;  $r = -0,37$  to  $-0,52$ ;  $p < 0,0001$ ; and IGI;  $r = -0,28$  to  $-0,48$ ;  $p < 0,0001$  for CV, SD, J-index, LI, HBGI, MAGE). Insulin secretion (IGI) and beta-cell function (ISSI-2) emerged as independent predictors of glucose variability in the early stages of dysglycemia, accounting for about 16%–38% of its variability. A trend towards higher levels of C24:1 ceramide was found in the NGT group as compared to NGT. Regression analysis showed that AUC-TgOGTT and AUC-TgMGTT were independently associated with parameters of body composition, beta-cell function (ISSI-2) and insulin action (HOMA-IR, HOMA-b, Quicky-IS). The Tg/HDL ratio correlates with glycemia and insulinemia.

**Conclusions:** The obtained results show that individuals with NGT and high 1-hOGTT occupy an intermediate stage between normal glucose homeostasis and prediabetes.

### Предиабет. Нови маркери за ендотелна и бета-клетъчна дисфункция

Недева И.<sup>1</sup>, Асьов Я.<sup>2</sup>, Карамфилова В.<sup>2</sup>, Великова Т.<sup>3</sup>, Христова Ж.<sup>4</sup>, Каменов З.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Катедра Епидемиология и хигиена, Медицински факултет, Медицински университет, София; <sup>2</sup>УМБАЛ „Александровска“, Катедра Вътрешни болести, Медицински факултет, Медицински университет, София; <sup>3</sup>Медицински факултет, Софийски университет „Св. Климент Охридски“; <sup>4</sup>УМБАЛ „Александровска“, Катедра Клинична лаборатория, Медицински факултет, Медицински университет, София,

**Въведение:** В световен мащаб се наблюдава тревожно нарастване на заболяемостта от захарен диабет, в резултат на застаряването на населението, пандемията от наднормено тегло и затлъстяване, урбанизацията и свързаните с това промени в начина на живот. В активното търсене на възможности за превенция на захарния диабет и свързаните с него микро и макросъдови усложнения, през последните години особен интерес представляват състоянията, предшествващи развитието на заболяването, т.нар. предиабетни състояния, които са преходен етап в прогресията към захарен диабет от нормогликемия. Гликемичните нарушения при предиабет като правило са клинично безсимптомни. Навременното идентифициране на лицата с предиабет е от изключително значение, както за превенция на прогресията в ЗД2, така и за профилактика или ранно лечение на евентуално настъпили микро- и макросъдови усложнения.

**Цел:** Да се оцени значението на някои нови биохимични маркери при пациенти с обезитет, предиабет и новодиагностициран захарен диабет, като се изследва връзката им с антропометричните показатели, класически биохимични рискови фактори инструментални изследвания за микро-и макросъдов риск.

**Материал и методи:** Проведени бяха антропометрични, биохимични и специализирани инструментални изследвания. Оцени се ролята на нови маркери за ендотелна дисфункция, бета клетъчна дисфункция и глюкозна дисрегулация.

**Резултати:** Изследваният клиничен контингент обхващаше 163 пациенти (40 души със затлъстяване, без възглехидратни нарушения, 42 души с предиабет, 39 души с новооткрит ЗД2 и 42-ма здрави лица) със средна възраст  $52,45 \pm 11,27$  години в диапазона 31-74 години. Установиха се сигнифактно по-ниски нива на Ендокана при здравители контроли, в

сравнение с лицата със затлъстяване, предиабет и ЗД2. По отношение на Нетрин-1 се констатираха значително по-високи нива при здравите контроли в сравнение с пациентите със затлъстяване и предиабет, както и при тези с новодиагностициран захарен диабет. При контролната група се наблюдават по-ниски серумни нива на Неоптерин спрямо пациентите със затлъстяване и нарушения във въглехидратната обмяна. Здравите лица имаха и значително по-високи серумни нива на подокаликсин в сравнение с останалите три патологични групи. Установи се позитивна корелация между Нетрин-1 и риска за автономна невропатия, между Секретагозина и дебелината на интима медуа, както и между Подокаликсина и индекс за периферна невропатия и вибрационен праг.

**Заклучение:** Маркерите Ендокан, Нетрин-1, Неоптерин и Секретагозин се асоциират с повишен риск за гликемични нарушения и съдови увреди.

### Prediabetes. Novel Markers of Endothelial and Beta-cell Dysfunction

*Nedeva I.<sup>1</sup>, Assyov Y.<sup>2</sup>, Karamfilova V.<sup>2</sup>, Velikova T.<sup>3</sup>, Hristova J.<sup>4</sup>, Kamenov Z.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Medical University-Sofia, Bulgaria, Department of Epidemiology and hygiene; <sup>2</sup>Medical University, Sofia, Bulgaria, Department of internal medicine; Clinic of Endocrinology, University Hospital „Alexandrovska“; <sup>3</sup>Sofia University St. Kliment Ohridski, Medical faculty; <sup>4</sup>Medical University, Sofia, Bulgaria, Department of Clinical Laboratory, Clinical Laboratory and Clinical Pharmacology, University Hospital „Alexandrovska“

**Introduction:** Worldwide, there is an alarming increase in the incidence of diabetes mellitus, as a result of population aging, the overweight and obesity pandemic, urbanization and associated lifestyle changes. In the active search for possibilities for the prevention of diabetes mellitus and the related micro- and macrovascular complications, in recent years the conditions preceding the development of the disease, the so-called, are of particular interest. prediabetic conditions, which are a transitional stage in the progression to diabetes mellitus from normoglycemia. Glycemic disorders in prediabetes, as a rule, are clinically asymptomatic. Timely identification of individuals with prediabetes is of utmost importance, both for the prevention of progression in type 2 diabetes and for the prevention or early treatment of possible micro- and macrovascular complications.

**Objective:** To evaluate the significance of some new biochemical markers in patients with obesity, prediabetes and newly diagnosed diabetes mellitus, examin-

## Резюме/Abstracts

ing their relationship with anthropometric parameters, classical biochemical risk factors instrumental studies for micro- and macrovascular risk.

**Materials and methods:** Anthropometric, biochemical and specialized instrumental studies were conducted. The role of novel markers of endothelial dysfunction, beta cell dysfunction and glucose dysregulation was evaluated. Results: The studied included 163 patients (40 obese people without carbohydrate disorders, 42 people with prediabetes, 39 people with newly diagnosed T2DM and 42 healthy people) with a mean age of  $52,45 \pm 11,27$  years in the range 31-74 years. Significantly lower levels of Endocan were found in healthy controls compared to individuals with obesity, prediabetes and T2DM. Regarding Netrin-1, significantly higher levels were found in healthy controls compared to obese and prediabetic patients, as well as in those with newly diagnosed diabetes mellitus. In the control group, lower serum levels of Neopterin were observed compared to the patients with obesity and disorders in carbohydrate metabolism. Healthy subjects also had significantly higher serum levels of podocalyxin compared to the other three pathological groups. A positive correlation was found between Netrin-1 and the risk of autonomic neuropathy, between Secretagoin and the thickness of the intima media, as well as between Podocalyxin and the peripheral neuropathy index and vibration threshold.

**Conclusion:** Markers Endocan, Netrin-1, Neopterin and Secretagoin are associated with increased risk for glycemic disorders and vascular damage.

### Глюко-метаболитни маркери за оценка на стресовата реакция при остър инсулт

Янева Ж.<sup>1,2</sup>, Цалта-Младенов М.<sup>3</sup>, Бочева Я.<sup>4</sup>, Бояджиева М.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Клиника по ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Св. Марина“, Варна

<sup>2</sup>Втора катедра по вътрешни болести, <sup>3</sup>Катедра по нервни болести и невронауки,

<sup>4</sup>Катедра по клинична лаборатория, Факултет Медицина, МУ, Варна

**Въведение:** Различни остро настъпили състояния, в това число острият исхемичен мозъчен инсулт (оИМИ), поставят организма в състояние на стрес. В резултат на последвалата стресова реакция, настъпват остри метаболитни и хормонални промени, често водещи до повишени нива на кръвна глюкоза (КГ), т.нар. стресова хипергликемия (СХ). Нейната адекватна оценка би била особено полезна в клиничната практика, както за идентифициране на високорискови пациенти, така и с оглед терапевтичното поведение.

**Цели:** Да се анализират маркери за оценка на стресовата реакция при оИМИ и да се потърси връзка с неблагоприятния клиничен резултат.

**Материали и методи:** Проспективно кохортно проучване включващо 114 пациенти с оИМИ, разпределени според КГ при приемането (прКГ) и наличието на захарен диабет (ЗД) – с нормогликемия (НГ) (54,39%), СХ (13,16%), известен тип 2 ЗД (Т2ЗД) (23,68%) и новооткрит Т2ЗД (нТ2ЗД) (8,77%). Оценихме нивото на серумен кортизол, както и гликемични индекси базирани на гликирания хемоглобин (HbA<sub>1c</sub>) (индекс на стресова хипергликемия (ИСХ), модифициран ИСХ и гликемична разлика) съобразно тежестта на инсулта и разпространението на фатален изход.

**Резултати:** Значимо по-голяма честота на фатален изход регистрирахме в групата със СХ (53,33%) спрямо тези с НГ (19,35%,  $p=0,0075$ ) и Т2ЗД (22,22%,  $p=0,0429$ ). Установихме значимо по-високи нива на серумен кортизол при СХ ( $1039\pm 670,5$ ,  $p=0,0309$ ), както и при пациентите със смъртен изход спрямо преживелите ( $1056\pm 573,5$  спрямо  $607,2\pm 285,3$ ,  $p<0,0001$ ). Допълнително наблюдавахме значима разлика в нивата на кортизол между различните степени на тежест на оИМИ ( $p=0,0006$ ), както и тенденция за прогресивното му нарастване с повишаване тежестта на инсулта. За разлика от прКГ, гликемичните индекси, отразяващи относителната хипергликемия, демонстрираха най-високи стойности в групата със СХ. Както кортизолът ( $r=0,3924$ ,  $p<0,0001$ ), така и гликемичните индекси (ИСХ,  $r=0,3376$ ,  $p=0,0004$ ; модифициран ИСХ,  $r=0,3119$ ,  $p=0,001$ ; гликемична разлика,  $r=0,2678$ ,  $p=0,051$ ), но не и прКГ ( $r=0,1185$ ,  $p=0,2196$ ) показаха положителна асоциация с тежестта на оИМИ при приемането.

**Заклучение:** Нивото на серумен кортизол може да се използва за адекватна оценка на тежестта на оИМИ и идентифициране на високорисковите пациенти. HbA<sub>1c</sub>-базираните гликемични индекси са по-добри детерминанти на стресовата реакция в сравнение с абсолютната стойност на КГ.

### Gluco-Metabolic Markers for the Assessment of Stress Response in Acute Stroke

Yaneva Zh.<sup>1,2</sup>, Tsalta-Mladenov M.<sup>3</sup>, Bocheva Y.<sup>4</sup>, Boyadzhieva M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, St. Marina University Hospital, Varna

<sup>2</sup>Second Department of Internal Diseases, <sup>3</sup>Department of Neurology and Neuroscience,

<sup>4</sup>Department of Clinical Laboratory, Faculty of Medicine, Medical University, Varna

## Резюме/Abstracts

**Background:** Various acute conditions, including acute ischemic stroke (AIS), put the body in a state of stress. As a result of the subsequent stress response, acute metabolic and hormonal changes occur, often leading to increased blood glucose (BG) levels, the so-called stress hyperglycemia (SH). Its adequate assessment would be particularly useful in clinical practice, both for identifying high-risk patients and for therapeutic behavior.

**Aim:** To analyze markers for assessment of stress response in AIS and to look for an association with adverse clinical outcome.

**Materials and methods:** Prospective cohort study including 114 patients with AIS, stratified according to BG at admission (admBG) and the presence of diabetes mellitus (DM) – with normoglycemia (NG) (54,39%), SH (13,16%), previously diagnosed type 2 DM (T2DM) (23,68%) and newly diagnosed T2DM (ndT2DM) (8,77%). Serum cortisol levels, as well as glycated hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>)-based glycemic variables (stress hyperglycemia ratio (SHR), modified SHR and glycemic gap) were evaluated according to the severity of stroke and the prevalence of fatal outcome.

**Results:** Significantly higher fatality rate was recorded in the SH group (53,33%) compared to NG (19,35%,  $p=0,0075$ ) and T2DM groups (22,22%,  $p=0,0429$ ). We established significantly higher serum cortisol levels in SH group ( $1039\pm 670,5$ ,  $p=0,0309$ ), as well as in patients with a fatal outcome compared to survivors ( $1056\pm 573,5$  vs.  $607,2\pm 285,3$ ,  $p<0,0001$ ). Additionally, we observed a significant difference in cortisol level between different degrees of AIS severity ( $p=0,0006$ ), as well as a trend for its progressive increase with increasing the severity of stroke. In contrast to admBG, glycemic variables reflecting relative hyperglycemia demonstrated the highest values in the SH group. Both cortisol ( $r=0,3924$ ,  $p<0,0001$ ) and glycemic variables (SHR,  $r=0,3376$ ,  $p=0,0004$ ; modified SHR,  $r=0,3119$ ,  $p=0,001$ ; glycemic gap,  $r=0,2678$ ,  $p=0,051$ ), but not admBG ( $r=0,1185$ ,  $p=0,2196$ ) showed positive correlation with AIS severity at admission.

**Conclusion:** Serum cortisol level could be used to adequately assess the severity of AIS and identify high-risk patients. HbA<sub>1c</sub>-based glycemic variables are better determinants of stress response than absolute BG value.

### Предимства на лечението с инсулинова помпа спрямо терапия с многократни инсулинови инжекции

Царкова П., Чакърова Н., Димова Р., Грозева Г., Тодорова А., Танкова Ц.  
Клиника по Диабетология, Катедра по Ендокринология, Медицински факултет,  
Медицински университет, София

**Въведение:** През последните 50 години, технологичните иновации и биоинженерството трансформират и разширяват терапевтичните възможности за лечение на захарен диабет (ЗД) тип 1. Необходимо е изследване на предимствата и недостатъците на лечение с инсулинова помпа (ИП) спрямо терапия с многократни инсулинови инжекции (МИИ), както и на ползите и ефектите от преминаването на терапия с инсулинова помпа.

**Цели:** Да се направи комплексна оценка на терапевтичния ефект на лечението с инсулинова помпа върху гликемичния контрол, усложненията на захарния диабет, качеството на живот и някои метаболитни показатели в българска популация възрастни пациенти със ЗД тип 1, наблюдавани в един специализиран център.

**Материал и методи:** В проучването са включени общо 365 възрастни лица със ЗД тип 1. В крос-секционното проучване участниците са разделени в 2 групи – 156 на лечение с ИП и 178 контроли със ЗД тип 1, провеждащи терапия с МИИ. В проспективното проучване 144 пациента са проследени от началото на лечение с ИП и 43 лица – от по-късен момент. Използваните методи включват анкети (въпросник на Кларк за оценка на честотата и усета към хипогликемии, въпросници за качество на живот и оценка на депресия), физикални, лабораторни и инструментални изследвания.

**Резултати:** В групата на пациентите на терапия с ИП спрямо МИИ се установяват значимо по-ниски стойности на  $HbA_{1c}$  (7,3% спрямо 8,2%) и CV (27,2% спрямо 34,7%), както и по-ниска честота на хипогликемии и по-ниски базални инсулинови дози (18.2Е спрямо 22Е). При проследяване на пациентите на лечение с ИП за целия изследван период се установява значимо понижение на  $HbA_{1c}$  с 0,9%, на CV с 11,05%, повишение на TIR с 12,6%, подобрене на качеството на живот с 9,12 точки, понижение в честотата на леки и тежки хипогликемии и понижение на базалните инсулинови дози с 2Е. Подобренето в изследваните показатели се установява рано – между 1-и и 6-и месец от проследяването.

**Заключение:** Лечението с ИП води до подобрене и стабилизиране на гликемичния контрол, понижение на глюкозната вариабилност, подобрене в качеството на живот и понижение на инсулиновите дози, като ефектът настъпва рано след инициране на терапията.

### Advantages of Insulin Pump Therapy over Therapy with Multiple Daily Injections

*Tsarkova P., Chakarova N., Dimova R., Grozeva G., Todorova A., Tankova T.*

Clinic of Diabetology, Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, Medical University, Sofia

**Introduction:** Over the past 50 years, technological innovation and bioengineering have transformed and expanded therapeutic options for the treatment of type 1 diabetes mellitus (T1DM). Research is needed on the advantages and disadvantages of insulin pump therapy (CSII) versus multiple daily injection (MDI) therapy, as well as the benefits and effects of switching to insulin pump therapy.

**Purpose:** To make a comprehensive assessment of the therapeutic effect of treatment with an insulin pump on glycemic control, complications of diabetes mellitus, quality of life and some metabolic parameters in a Bulgarian population of adult patients with T1DM treated in a specialized center.

**Material and methods:** A total of 365 adults with type 1 DM were included in the study. In the cross-sectional study, the participants were divided into 2 groups – 156 treated with CSII and 178 controls with T1DM, undergoing MDI therapy. In the prospective study, 144 patients were followed up from the start of CSII treatment and 43 individuals - from a later time point (n=43). The methods used included surveys (Clark's questionnaire to assess the hypoglycemia frequency and awareness, quality of life questionnaires and depression assessment), physical, laboratory and instrumental studies.

**Results:** Significantly lower HbA<sub>1c</sub> (7,3% vs. 8,2%) and CV (27,2% vs. 34,7%) values, as well as a lower frequency of hypoglycemia and lower basal insulin levels (18,2E vs. 22E) were found in the group of patients on CSII therapy compared to MDI. During the follow-up of the patients treated with CSII for the entire studied period, a significant decrease in HbA<sub>1c</sub> by 0,9%, CV by 11,05%, an increase in TIR by 12,6%, an improvement in the quality of life by 9,12 points, a decrease in the frequency of mild and severe hypoglycemia and lowering of basal insulin doses by 2E were observed. The improvement in the studied parameters is established early - between the 1st and 6th month of follow-up.

**Conclusion:** Treatment with CSII leads to improvement and stabilization of glycemic control, reduction of glucose variability, improvement in quality of life and reduction of insulin doses, with the effects occurring early after initiation of therapy.

### Витамин В12 статус в българска популация пациенти със захарен диабет тип 2

**Чакърова Н., Димова Р., Грозева Г., Тодорова А., Сергарова М., Танкова Т.**  
Клиника по Диабетология, Катедра по Ендокринология, Медицински Факултет,  
Медицински Университет, София

**Въведение:** Терапията с метформин може да доведе до дефицит на витамин В12, поради което се препоръчва мониториране на нивото на В12 при пациентите, провеждащи такова лечение.

**Целта** на проучването е да се изследва нивото на витамин В12 в българска популация пациенти със захарен диабет тип 2.

**Материал и методи:** Изследвани са 308 пациенти (170 мъже и 138 жени), на средна възраст  $60,3 \pm 10,4$  години, среден ИТМ  $32,0 \pm 5,9$  кг/м<sup>2</sup> и средна давност на заболяването  $12,87 \pm 8,34$  години. Витамин В12 е изследван в серум по ензимносвързан имуносорбентен метод. За дефицит са приети нива под 150 рmol/l, а за ниско-нормални нива – диапазона 150-221 рmol/l.

**Резултати:** Дефицит на витамин В12 се установява при 34% от изследваната популация, ниско-нормални нива – при 28%, и нормални нива – при 38%. С дефицит на витамин В12 са 37,7% от пациентите, приемащи метформин и 18% от не приемащите метформин. Средното ниво на витамин В12 в групата с прием на метформин е 178 рmol/l, а в групата без прием – 235 рmol/l ( $p=0,006$ ). Нивото на витамин В12 корелира със средната доза на метформин ( $r=-0,18$ ,  $p=0,005$ ) и не корелира с продължителността на прием. Всяко покачване на дозата на метформин с 250 мг, увеличава риска за В12 дефицит с 15 % ( $p=0,005$ ).

**Изводи:** Около една трета от пациентите със захарен диабет тип 2 са с дефицит на витамин В12, а друга една трета е с ниско-нормални нива, което не изключва дефицит. Дефицитът на витамин В12 е два пъти по-чест при пациентите, приемащи метформин. Основният фактор, свързан с наличието на В12 дефицит, е дозата на метформин, като за всеки 250 мг увеличение на дозата, рискът от дефицит нараства с 15%.

### Vitamin B12 Status in a Bulgarian Population with Type 2 Diabetes

*Chakarova N., Dimova R., Groseva G., Todorova A., Serdarova M., Tankova T.*

Clinic of Diabetology, Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, Medical University, Sofia

**Background:** Metformin is associated with vitamin B12 deficiency and monitoring of B12 levels is recommended in metformin-treated patients. The **aim** of the study was to assess vitamin B12 levels in a Bulgarian population of type 2 diabetes patients.

**Material and methods:** 308 type 2 diabetes patients (170 males, 138 females), of mean age  $60,3 \pm 10,4$  years, mean BMI  $32,0 \pm 5,9$  kg/m<sup>2</sup> and mean duration of diabetes  $12,87 \pm 8,34$  years, were enrolled. Serum levels of vitamin B12 were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. Deficiency was defined as serum level of B12 below 150 pmol/l while levels in the range of 150-221 pmol/l were considered low-normal.

**Results:** B12 deficiency was present in 34% of the study population, 28% had low-normal levels and 38% had normal levels. B12 deficiency was present in 37,7% of the patients taking metformin and in 18% of those not on metformin. The mean level of B12 was 178 pmol/l in the metformin group, and 235 pmol/l in the group not taking metformin ( $p=0,006$ ). B12 level correlated with the mean dose of metformin ( $r=0,18$ ,  $p=0,005$ ) and did not correlate with the duration of therapy. Each 250 mg increase in metformin dose increased the risk of B12 deficiency by 15% ( $p=0,005$ ).

**Conclusions:** About one third of patients with type 2 diabetes have B12 deficiency and another third have low-normal levels that do not exclude deficiency. Vitamin B12 deficiency is twice as common among patients taking metformin. The major factor related to B12 deficiency is metformin dose – each 250 mg increase of the dose increases the risk of deficiency by 15%.

### Витамин B12 статус при пациенти с диабетна полиневропатия и диабетно стъпало

*Тодорова А., Димова Р., Чакърова Н., Сердарова М., Грозева Г., Царкова П., Танкова Ц.*

Клиника по диабетология, Катедра по ендокринология, Медицински факултет, Медицински Университет, София

**Въведение:** Витамин Д и неговите плейотропни ефекти поражда сериозен интерес сред изследователите през последните години, но настоящем има оскъдни и противоречиви данни за възможната връзка между витамин Д статуса и наличието и тежестта на хронични усложнения при захарен диабет тип 2, в частност диабетно стъпало.

**Цел:** Цел на настоящото проучване е да се направи оценка на витамин Д статуса при пациенти със захарен диабет тип 2 с диабетна полиневропатия и диабетно стъпало.

**Материал и метод:** Изследвани са общо 256 участници със захарен диабет тип 2, на средна възраст  $59,1 \pm 10$  години, със среден ИТМ  $31,4 \pm 6,3$  кг/м<sup>2</sup> и средна eGFR  $\geq 45$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>, разделени в три групи – 87 лица с язва на стъпалото (45 с и 42 без активна инфекция), 106 с периферна полиневропатия и 63 без хронични усложнения на захарния диабет. Наличието на диабетна полиневропатия е оценено чрез изследване на повърхностна сетивност с 10g монофиламент, вибрационен усет с камертон на Rydel-Seiffer 128Hz и температурна дискриминация. Серумното ниво на 25(OH)D е измерено по ECLIA метод.

**Резултати:** Средното ниво на 25(OH)D в изследваната кохорта е 12,6 нг/мл (IQR 9,3-17,6). С ниво на достатъчност са само 3% от изследваните пациенти. Недостатъчност се установява при 22% от участниците без усложнения, 14% от пациентите с диабетна полиневропатия и при 13% от участниците с диабетно стъпало. С дефицит на витамин Д са 74% от участниците без усложнения, 83% от тези с диабетна полиневропатия и 85% от пациентите с диабетно стъпало. В групите с диабетна полиневропатия и диабетно стъпало се установява значимо пониско ниво на 25(OH)D в сравнение с групата без хронични усложнения, съответно  $p=0,031$  и  $p=0,001$ . Не се установява сигнификантна разлика в нивото на 25(OH)D между групите с диабетно стъпало и с периферна полиневропатия, както между подгрупите с диабетно стъпало с и без данни за активна инфекция, както и подгрупите с и без периферна съдова болест.

**Заключение:** Преобладаващата част от пациентите със захарен диабет тип 2 са с ниво на витамин Д под прага на достатъчност, като наличието на диабетна полиневропатия и диабетно стъпало се асоциира с допълнително влошаване на витамин Д статуса.

### Vitamin D Status in Patients with Diabetic Polyneuropathy and Diabetic Foot

*Todorova A., Dimova R., Chakarova N., Serdarova M., Grozeva G., Tsarkova P., Tankova T.*

Clinic of Diabetology, Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, Medical University, Sofia

**Introduction:** Vitamin D and its pleiotropic effects have been drawing intensive research interest in recent years, but there are scarce and conflicting data on the possible relationship between vitamin D status and the presence and severity of T2D complications, especially diabetic foot ulceration.

**Aim:** Aim of this study is to assess vitamin D status in patients with type 2 diabetes with diabetic polyneuropathy and diabetic foot ulcers.

**Material and methods:** A total of 256 participants with type 2 diabetes, of mean age  $59,1 \pm 10$  years, mean BMI  $31,4 \pm 6,3$  kg/m<sup>2</sup> and mean eGFR  $\geq 45$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>, were evaluated, divided into three groups – 87 participants with diabetic foot ulcer (45 with and 42 without active infection), 106 with peripheral polyneuropathy and 63 without chronic diabetes complications. Presence of diabetic polyneuropathy was assessed by 10g monofilament, Rydel-Seiffer 128Hz tuning fork and temperature discrimination. Serum 25(OH)D was assessed by ECLIA method.

**Results:** Median level of 25(OH)D was 12,6 ng/ml (IQR 9,3-17,6 ng/ml) in the studied cohort. Only 3% of the assessed patients had sufficient levels. Insufficiency was diagnosed in 22% of participants without complications, in 14% of the patients with diabetic polyneuropathy, and in 13% of the participants with diabetic foot. Vitamin D deficiency was diagnosed in 74% of the participants without complications, 83% of those with diabetic polyneuropathy and 85% of patients with diabetic foot. The group with peripheral neuropathy and the diabetic foot ulcer group demonstrated lower 25(OH)D level in comparison to participants without complications, respectively –  $p=0,031$  and  $p=0,001$ . There was no difference in 25(OH)D level between the diabetic foot ulcer group and the peripheral neuropathy group, as well as between diabetic foot subgroups with and without active infection, as well as subgroups with and without peripheral artery disease.

**Conclusion:** The majority of patients with type 2 diabetes are with vitamin D levels below the threshold of sufficiency and the presence of diabetic polyneuropathy and diabetic foot is associated with further deterioration of vitamin D status.



**Здравни проблеми при метаболитни нарушения****Инсулинова резистентност при неалкохолна  
мастна чернодробна болест****Петкова М.**Университетска болница „Лозенец“, Медицински факултет,  
Софийски университет, София

Неалкохолната мастна чернодробна болест (НАМЧБ) е комплексно заболяване, дължащо се на взаимно свързани фактори от околната среда и генетична предиспозиция. Заболяването е най-често срещаното чернодробно страдание в западните страни и неговата честота нараства паралелно с повишаване разпространението на затлъстяването. Инсулинова резистентност (ИР), липотоксичност и възпалителни процеси участват в патогенезата на НАМЧБ. Високото ниво на свободни мастни киселини промотира токсичност, инсулиновата резистентност и възпаление, които от своя страна повишават липолизата и екзацербират липотоксичността. Нещо повече, ИР и възпалителните процеси формират порочен кръг, в който всяко едно състояние промотира останалите и води до влошаване на НАМЧБ. Инсулиновата резистентност играе основна роля в патогенезата на НАМЧБ. Много проучвания демонстрират връзката между НАМЧБ, инсулиновата резистентност, захарния диабет и метаболитния синдром.

В настоящия момент, терапията на НАМЧБ се базира на промяна стила на живот, включваща корекция на хранителния режим, повишена физическа активност и фармакологична интервенция. С детайлизиране патогенезата на НАМЧБ, някои интересни нови подходи в терапията бяха въведени. Това включва използването на антиоксиданти, пробиотици и някои класове продиговдиабетни средства. Основна фармакологична терапия включва инсулин-очувствители като метформин и глитазони. Приложението на Semaglutide при пациенти с неалкохолен стеатозен хепатит (НАСХ) показва значително подобрене на фиброзата и ремисия на заболяването. Tirzepatide, който е медикамент с двойно действие -GIP и GLP-1 рецепторен агонист, сигнификантно редуцира биомаркерите, свързани с НАСХ и повишава адипонектина при пациенти със захарен диабет тип 2 и НАСХ. В момента се разработват фармакологични агенти, насочени към липогенетичните ензими като acetyl-CoA carboxylase и fatty acid synthase за лечение на НАМЧ.

## Insulin Resistance in Nonalcoholic Fatty Liver Disease

**Petkova M.**

University Hospital „Lozenetz“, Medical Faculty, Sofia University, Sofia

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a complex disease, affected by inter-related environmental factors and genetic predisposition. The disease is the most frequent liver disease in Western nations. It is increasing worldwide, paralleling the increase of obesity. Insulin resistance (IR), lipotoxicity and inflammation are involved in the disease process. Lipotoxicity promotes inflammation and IR, which in turn, increase adipocyte lipolysis and exacerbates lipotoxicity. Furthermore, IR and inflammation form a vicious circle, with each condition promoting the other and accelerating the development of NAFLD in the presence of lipotoxicity. Insulin resistance plays a major role in the pathogenesis of NAFLD. Thus, the association between NAFLD and insulin resistance, diabetes mellitus, and metabolic syndrome has been reported in many studies.

Currently, the management of NAFLD is based on lifestyle modification, such as diet and physical activity, and pharmacological intervention. As the understanding of NAFLD pathophysiology furthers, some interesting novel approaches to treating NAFLD are emerging, such as antioxidants and probiotics. One main pharmacological therapy is insulin-sensitizing drugs, including metformin and glitazones. Semaglutide in patients with NASH showed significant improvement of fibrosis and resolution of NASH. Tirzepatide, a dual GIP and GLP-1 receptor agonist used for the treatment of type II diabetes in adults, significantly decreased NASH-related biomarkers and increased adiponectin in patients with T2DM. Pharmacological agents targeting lipogenic enzymes, such as acetyl-CoA carboxylase fatty acid synthase are under investigation for treatment of NASH.

## Затлъстяване и метаболитно асоциирана мастна чернодробна болест

**Бонева Ж.**

Клиника по ендокринология, МИ – МВР, София

## Резюмета/Abstracts

Затлъстяването е водещ рисков фактор за неалкохолната стеатозна болест (НАСБ). Тя представлява една от формите на ектопично мастно натрупване и се характеризира с наличието на мастна инфилтрация в >5% от хепатоцитите при липса на значителна продължителна консумация на алкохол и/или други известни причини за чернодробно заболяване. НАСБ е най-честото заболяване на черния дроб в света. Честотата ѝ нараства успоредно с увеличаване на затлъстяването и захарния диабет тип 2. Наскоро публикуван мета-анализ в *The Lancet Gastroenterol Hepatol* (2022) посочва честота в общата популация 32,4%, но достига 50% до 90% при индивиди със затлъстяване и захарен диабет тип 2. Въз основа на наскоро публикуваните насоки за клиничната практика на *The American Association of Clinical Endocrinology* (2022), клиницистите трябва да имат висока степен на подозрение за НАСБ при хора със затлъстяване, метаболитен синдром, предиабет или захарен диабет тип 2, за които е установено, че имат образни данни за чернодробна стеатоза и/или постоянно повишени плазмени нива на аминотрансферазите за повече от 6 месеца. Навременната диагноза и лечение са много важни поради високия риск от прогресия към неалкохолен стеатохепатит и цироза. През 2020 г. международна група експерти-хепатолози от 22 страни въвеждат нова терминология от НАСБ на свързана с метаболитна дисфункция мастна чернодробна болест (*metabolic dysfunction-associated fatty liver disease – MAFLD*). Експертната група предлага и диагностични критерии за поставяне на диагнозата MAFLD: когато се комбинира мастен черен дроб с (1) наднормено тегло/затлъстяване, (2) захарен диабет тип 2 или (3) две или повече метаболитни аномалии (хипертония, натрупване на висцерална мазнина, нарушена глюкозна регулация, дислипидемия) при пациент с нормално телесно тегло. Новата терминология се предлага поради натрупаните многобройни доказателства за значението на метаболитната дисфункция в патогенезата на мастното чернодробно заболяване. Ето защо международни експерти от повече от 135 страни по света подписаха споразумение за глобално одобрение на новата терминология. Огромен брой публикации в последващите 2 години посочиха по-високата корелация на MAFLD с риска от чернодробна фиброза, хепатоцелуларен карцином, сърдечно-съдово и бъбречно заболяване. Очакванията са новите диагностични критерии и ориентиран към метаболизма подход спрямо мастната чернодробна болест да даде по-добра прогностична стойност по отношение на усложненията, а също по-ранно и комплексно лечение.

### Obesity and Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease

**Boneva Zh.**

Clinic of Endocrinology, Medical Institute – Ministry of Interior, Sofia

Obesity is a leading risk factor for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). It represents one form of ectopic fat accumulation and is characterized by the presence of fatty infiltration in >5% of hepatocytes in the absence of significant long-term alcohol consumption and/or other known causes of liver disease. NAFLD is the most common liver disease in the world. Its incidence is increasing in parallel with the prevalence of obesity and type 2 diabetes mellitus. A recently published meta-analysis in *The Lancet Gastroenterology Hepatology* (2022) indicates an incidence in the general population of 32,4%, but reaches 50% to 90% in obese individuals (depending on its degree) and up to 65% in people with type 2 diabetes. Based on the recently published clinical practice guidelines of *The American Association of Clinical Endocrinology* (2022), clinicians should have a high degree of suspicion for NAFLD in people with obesity, metabolic syndrome, prediabetes, or type 2 diabetes mellitus who are found to have imaging evidence of hepatic steatosis and/or persistently elevated plasma aminotransferase levels for more than 6 months. Timely diagnosis and treatment are very important because of the high risk of progression to non-alcoholic steatohepatitis and cirrhosis. In 2020, an international group of expert hepatologists from 22 countries introduced a new NAFLD terminology of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD). The expert group also proposed diagnostic criteria for the diagnosis of MAFLD: when fatty liver is combined with (1) overweight/obesity, (2) type 2 diabetes mellitus, or (3) two or more metabolic abnormalities (hypertension, visceral fat accumulation, impaired glucose regulation, dyslipidaemia) in a patient with normal body weight. The new terminology is proposed because of the accumulated abundant evidence for the significance of metabolic dysfunction in the pathogenesis of fatty liver disease. That is why international experts from more than 135 countries around the world signed an agreement on the global approval of the new terminology. A large number of publications in the subsequent 2 years indicated the higher correlation of MAFLD with the risk of liver fibrosis, hepatocellular carcinoma, cardiovascular and renal disease. The expectation is that the new diagnostic criteria and a metabolism-oriented approach to fatty liver disease will give a better prognostic value in terms of complications, as well as earlier and complex treatment initiation.

### Хиперурикемията, креатининът, eGFR и чернодробната фиброза са водещи причини за развитието на сърдечна недостатъчност при болните със Захарна болест тип 2

**Борисова А-М., Влахов Й., Трифонова Б., Мекова Р., Тумбалева М., Ташева И., Милетиева М., Серафимов Н.**

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

Метаболитното сърдечно претоварване при Захарен диабет води до: 1. нарушения на клетъчните йонни нива –  $\uparrow\text{Na}^+$ ; 2. енергийни нарушения; 3. прекомерна ROS продукция; 4. възпаление. Тези фактори предизвикват ендотелна, митохондриална, контрактилна дисфункция и клетъчна смърт, които са налице при Сърдечна недостатъчност (СН).

**Цел:** Да се уточни честотата на СН и връзката ѝ с различни обичайни метаболитни нарушения при болни със ЗДТ2 последователно постъпили в Клиника по ендокринология, УМБАЛ Софиямед.

**Материал:** Изследвани са 50 болни със ЗДТ2 (25 мъже и 25 жени), на средна възраст  $60,6 \pm 6,7$  г. (30-73 г.); средна давност на ЗДТ2 –  $7,9 \pm 6,1$  г. (1-25 г.); 96% (48/50) са със затлъстяване, среден BMI –  $37,68 \pm 7,9$  kg/m<sup>2</sup>; 96% (48/50) са с Хипертония, под лечение; всички са на перорална терапия (Met-92%, SU-64%, DPP-4i-14%, SGLT-2i-18%, +insulin-6%).

**Методи:** Измерени са тегло и ръст, изчислен е BMI; измерено е артериалното налягане в седнало положение след 5 минути в покой. Взета е венозна кръв за определяне на биохимични показатели –  $\text{HbA}_{1c}$ , кръвна захар, креатинин, пикочна киселина, чернодробни ензими. Изчислен е eGFR (MDRD). Проведена е кардиологична консултация с ехокардиография. Оценката е направена съгласно Препоръките на АНА/ACC/HFSA за сърдечна недостатъчност (2022 г.) – HF<sub>r</sub>EF (HF with reduced EF)  $\leq 40\%$ ; HF<sub>mr</sub>EF (HF with mildly reduced EF) 41-49%; HF<sub>p</sub>EF (HF preserved EF)  $\geq 50\%$ . Съгласно резултатите от ехокардиографията за определяне на фракцията на изтласкване (ФИ), болните са разделени на две групи: 1. с нормална ФИ  $\geq 50\%$  (n=45) и 2. с намалена ФИ  $\leq 40\%$  и ФИ 41-49% (n=5). Използван е Fibrosis-4 (FIB-4) Calculator за количествена оценка размера на фиброзата в черния дроб (патологични стойности над 1.3).

## Здравни проблеми при метаболитните нарушения

**Резултати:** Налице е значима разлика в размера на ФИ (mean±SD) между двете групи болни 59,2±4,73% (n=45) срещу 39,4±7,94% (n=5), p<0,001. Няма значима разлика във възрастта на двете групи с нормална и намалена ФИ. Диабетиците с нормална ФИ са с два пъти по-малка продължителност на диабета, но поради малкият брой болни с намалена ФИ (n=5), не се намери значима разлика (13,0±6,6 срещу 7,3±5,25, NS). Не се доказва връзка между размера на ФИ и HbA<sub>1c</sub> респ. ВМІ (всички болни са в метаболитна декомпенсация и със затлъстяване). Нормално ниво на LDL-choI се установи при 60% от диабетиците от двете групи. Доказа се значима разлика в нивото на Пикочната киселина между двете групи с нормална и намалена ФИ – 369,3±105,13 срещу 491,6±75,31, p<0,01. Същата значима разлика се установи и по отношение на креатинина – 88,02±31,00 срещу 139,6±30,15, p<0,001, както и за eGFR – 78,55±20,38 срещу 50,64±12,07, p<0,001. При 27,7% от болните с нормална ФИ FIB-4 е над 1,3, докато при болните с намалена ФИ FIB-4 над 1,3 е при 60%, p<0,02.

**Заклучение:** При 10% от болните с Диабет тип 2 е налице сърдечна недостатъчност в нашия материал. Много силна и значима е ролята на пикочната киселина, креатинина, eGFR и чернодробната фиброза за развитието на СН при болните с диабет тип 2.

### Hyperuricemia, Creatinine, eGFR and Liver Fibrosis are Leading Causes of Heart Failure in Patients with Diabetes Mellitus Type 2

*Borissova A-M., Vlahov Y., Trifonova B., Mekova R., Tumbaleva M., Tasheva I., Miletieva M., Serafimov N.*

Clinic of Endocrinology, University Hospital Sofiamed, Faculty of Medicine, Sofia University „St. Kliment Ohridski“, Sofia; Cardiology Clinic, University Hospital Sofiamed, Faculty of Medicine, Sofia University „St. Kliment Ohridski“, Sofia

Metabolic cardiac overload in diabetes leads to: 1. disorders of cellular ion levels – ↑Na<sup>+</sup>; 2. energy disorders; 3. excessive ROS production; 4. inflammation. These factors induce endothelial, mitochondrial, contractile dysfunction and cell death that are present in Heart Failure (HF).

**Aim:** To specify the frequency of HF and its relationship with various common metabolic disorders in patients with DMT2 consecutively admitted to the Clinic of Endocrinology, UMBAL Sofiamed.

**Material:** 50 patients with T2DM (25 men and 25 women) were studied,

## Резюме/Abstracts

with an average age of  $60,6 \pm 6,7$  years (30-73 years); average statute of limitations of DMT2 –  $7,9 \pm 6,1$  years (1-25 years); 96% (48/50) are obese, average BMI –  $37,68 \pm 7,9$  kg/m<sup>2</sup>; 96% (48/50) have Hypertension, under treatment; all are on oral therapy (Met-92%, SU-64%, DPP-4i-14%, SGLT-2i-18%, +insulin-6%).

**Methods:** Weight and height were measured, BMI was calculated; blood pressure was measured in a sitting position after 5 minutes of rest. Venous blood was taken to determine biochemical indicators – HbA<sub>1c</sub>, blood sugar, creatinine, uric acid, liver enzymes. eGFR (MDRD) was calculated. Cardiology consultation with echocardiography was performed. The assessment was made according to the AHA/ACC/HFSA Recommendations for Heart Failure (2022) – HFrEF (HF with reduced EF)  $\leq 40\%$ ; HFmrEF (HF with mildly reduced EF) 41-49%; HFpEF (HF preserved EF)  $\geq 50\%$ . According to the results of the echocardiography to determine the ejection fraction (EF), the patients were divided into two groups:

1. with normal EF  $\geq 50\%$  (n-45) and
2. with reduced EF  $\leq 40\%$  and EF 41-49% (n-5). The Fibrosis-4 (FIB-4) Calculator was used to quantify the amount of fibrosis in the liver (pathological values above 1,3).

**Results:** There was a significant difference in the size of EF (mean $\pm$ SD) between the two groups of patients  $59,2 \pm 4,73\%$  (n-45) vs.  $39,4 \pm 7,94\%$  (n-5),  $p < 0,001$ . There was no significant difference in the age of the two groups with normal and reduced EF. Diabetics with normal EF had twice the duration of diabetes, but due to the small number of patients with reduced EF (n-5), no significant difference was found ( $13,0 \pm 6,6$  y vs.  $7,3 \pm 5,25$  y, NS). No relationship between the size of EF and HbA<sub>1c</sub> resp. BMI (all patients are in metabolic decompensation and obese). A normal level of LDL-chol was found in 60% of diabetics in both groups. A significant difference in the level of uric acid was demonstrated between the two groups with normal and reduced EF -  $369,3 \pm 105,13$  vs.  $491,6 \pm 75,31$ ,  $p < 0,01$ . The same significant difference was found for creatinine –  $88,02 \pm 31,00$  vs.  $139,6 \pm 30,15$ ,  $p < 0,001$ , as well as for eGFR –  $78,55 \pm 20,38$  vs.  $50,64 \pm 12,07$ ,  $p < 0,001$ . In 27,7% of patients with normal EF FIB-4 was over 1,3, while in patients with reduced EF FIB-4 was over 1,3 in 60%,  $p < 0,02$ .

**Conclusion:** 10% of patients with Diabetes mellitus type 2 have heart failure in our material. The role of uric acid, creatinine, eGFR and liver fibrosis in the development of HF in patients with Diabetes mellitus type 2 is very strong and significant.

## Оценка на неалкохолна чернодробна стеатозна болест с различни диагностични методи при възрастни със захарен диабет тип 1

*Сердарова М., Димова Р., Тодорова А., Чакърлова Н., Танкова Ц.*

Клиника по Диабетология, Катедра по ендокринология, Медицински факултет, Медицински Университет, София

**Цел:** Целта на настоящото проучване е да се определи честотата на неалкохолна чернодробна стеатозна болест (НАСБ) и да се направи оценка на диагностичната точност на различни неинвазивни методи за откриване и количествено измерване на НАСБ при възрастни лица със захарен диабет тип 1 (ЗДТ1).

**Материал и методи:** 118 пациенти със ЗДТ1 на средна възраст  $40,6 \pm 11,8$  години, среден ИТМ  $24 (22-27) \text{ kg/m}^2$ , средна давност на диабета  $12 (5-23)$  години и среден  $\text{HbA}_{1c}$   $8,0\% (7,0-9,5)$  са включени в настоящото срезово проучване. Чернодробни ензими (АЛАТ, АСАТ, ГГТ, АФ), серумни липиди (триглицериди), албумин и тромбоцити са измерени при всички пациенти. Изчислени са неинвазивни индекси за чернодробна стеатоза и фиброза. За откриване на НАСБ са използвани транзитна еластография (FibroScan 502 TOUCH, Echosense) и ултразвук (Hitachi, Aloka). При 45 лица от изследваната кохорта с FibroScan, отговарящи на различна степен на чернодробна стеатоза (S0-S3), едновременно е проведено ехографско изследване на черен дроб за установяване наличието и степента на стеатоза.

**Резултати:** Определи се гранична стойност на CAP (контролиран атенюиран параметър) за наличието на НАСБ първа степен в изследваната популация  $233 \text{ dB/m}$  ( $r=-0,48$ ,  $p=0,001$ , (AUC  $0,782 [95\% \text{ CI}: 0,622-0,934]$ ,  $p=0,003$ ). Честота на чернодробна стеатоза в изследваната кохорта, установена с транзитна еластография, дефинирана с CAP  $>233 \text{ dB/m}$ , е  $49,5\%$  ( $n=58$ ). Резултатите показват наличие на  $30\%$  фалшиво положителни ехографски данни за наличие на чернодробна стеатоза спрямо количественото изследване с FibroScan с коефициент на корелация  $r=-0,45$ , ( $p=0,002$ ). Както категориите на индекса FLI ( $r = 0,48$ ,  $p<0,0001$ ), така и на HSI ( $r = 0,35$ ,  $p<0,0001$ ) корелират с измерването на CAP при ЗДТ1. Анализ на площ под кривата дефинира гранична стойност на FLI от  $18$  с чувствителност  $71\%$  и специфичност  $76\%$  за идентифициране на налична чернодробна стеатоза в изследваната популация възрастни индивиди със ЗДТ1

## Резюме/Abstracts

(AUC 0,765 [95%CI: 0,677-0,852],  $p < 0,0001$ ). При около половината от пациентите с инструментално диагностицирана НАСБ се наблюдават нормални нива на чернодробни ензими. Дори в по-напреднали стадии на НАСБ (S2-S3) има значителна част от пациенти с нормални чернодробни маркери.

**Заклучение:** Определянето на CAP и FLI изглежда са обещаващи диагностични методи за скрининг и количествено определяне на степента на НАСБ при възрастни лица със ЗДТ1.

### Evaluation of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease with Different Diagnostic Tools in Adult Patients with Type 1 Diabetes

*Serdarova M., Dimova R., Todorova A., Chakarova N., Tankova T.*

Clinic of Diabetology, Department of Diabetology, Faculty of Medicine, MU, Sofia

**Aim:** The aim of this study was to estimate the prevalence and evaluate the diagnostic accuracy of different non-invasive diagnostic tools for detection and quantification of hepatic steatosis in adults with type 1 diabetes (T1D).

**Material and methods:** A total of 121 adult patients with T1D with a mean age of  $40,6 \pm 11,8$  years, a mean BMI of 24 (22-27)  $\text{kg/m}^2$ , mean duration of diabetes of 12 (5-23) years and mean  $\text{HbA}_{1c}$  of 8,0% (7,0-9,5) were recruited to the current cross-sectional study. Liver enzymes (ALAT, ASAT, GGT, ALP), serum lipids (triglycerides), albumin and platelets were measured in all patients. Liver steatosis and fibrosis non-invasive scores were calculated. Transient elastography (TE, FibroScan 502 TOUCH, Echosense) and ultrasound (US, Hitachi, Aloka) were used to detect NAFLD. To 45 subjects of the studied cohort with FibroScan measurement corresponding to different stages of liver steatosis (S0-S3), an ultrasound examination of the liver was simultaneously performed to estimate the presence and stage of steatosis.

**Results:** CAP cut-off value for NAFLD Grade 1 was found to be 233 dB/m for the studied cohort ( $r = -0,48$ ,  $p = 0,001$ , (AUC 0,782 [95% CI: 0,622-0,934],  $p = 0,003$ ). Based on TE, defined by  $\text{CAP} > 233$  dB/m, NAFLD prevalence was found to be 49,5% ( $n = 58$ ). The results showed 30% false positive ultrasound evidence of the presence of hepatic steatosis compared to the quantitative Fibroscan test with a coefficient of correlation of  $r = -0,45$ , ( $p = 0,002$ ). Both FLI ( $r = 0,48$ ,  $p < 0,0001$ ) and HSI categories ( $r = 0,35$ ,  $p < 0,0001$ ) correlated with CAP measurement in T1D. Area under the curve analysis found that a cut-off value of FLI greater than 18 identify the presence of liver steatosis with a sensitivity of 71% and specificity of 76% in the studied population of adults with T1D (AUC 0,765 [95%CI: 0,677-0,852],  $p < 0,0001$ ). About half of the patients

## Здравни проблеми при метаболитните нарушения

with instrumentally diagnosed NAFLD presented with normal levels of liver enzymes. Even in more advanced stages of NAFLD (S2-S3), there is a significant number of patients with normal liver markers.

**Conclusion:** CAP measurement and FLI seem to be promising diagnostic modalities for screening and NAFLD quantification in adult population with T1D.

### Органокини и тяхната връзка с основни метаболитни показатели при неалкохолна чернодробна стеатозна болест

Карамфилова В.<sup>1</sup>, Недева И.<sup>1</sup>, Гатева А.<sup>1</sup>, Матева Л.<sup>2</sup>, Великова Ц.<sup>3</sup>, Каменов З.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Клиника по ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Александровска“, Медицински факултет, МУ, София; <sup>2</sup>Клиника по гастроентерология, УМБАЛ „Св. Ив. Рилски“, Медицински факултет, МУ, София; <sup>3</sup>Клинична имунология, УМБАЛ „Лозенец“, Медицински факултет, Софийски Университет „Св. Климент Охридски“, София

**Въведение:** Неалкохолната чернодробна стеатозна болест (НАЧСБ) включва спектър от заболявания, пряко свързани с метаболитния синдром и инсулиновата резистентност, като честотата ѝ сред пациентите със захарен диабет тип 2 придобива епидемични размери. Различни неинвазивни маркери за предсказване на фиброзата, риска от прогресия до цироза или тежки метаболитни нарушения се изследват усилено с цел профилактика, мониториране и лечение.

**Цели:** Да се изследват серумните нива на Ретинол-свързващ протеин 4 (RBP4), Лумикан и Хемерин и да се оцени връзката им с метаболитните нарушения при пациенти със затлъстяване и НАЧСБ.

**Материали и методи:** Изследваният клиничен контингент обхващаше 79 пациенти с НАЧСБ и затлъстяване, от които 41 без въглехидратни нарушения и 38 с предиабет. Серумните нива на RBP4, Лумикан и Хемерин са измерени с помощта на ензимно свързан имуносорбентен анализ (ELISA).

**Резултати:** Установиха се по-високи нива на RBP4 и Лумикан при пациентите с НАЧСБ, затлъстяване и предиабет в сравнение с групата с НАЧСБ и затлъстяване без въглехидратни нарушения ( $78,55 \pm 35,74$  vs.  $65,30 \pm 32,25$  mcg/ml,  $p=0,041$ ), ( $0,117 \pm 0,074$  vs  $0,080 \pm 0,048$  mcg/ml,  $p=0,010$ ). Не се установи връзка между нивата на изследваните показатели и артериалната хипертония, за разлика от дислипидемията. RBP4 е със значимо по-висока средна стойност при пациенти с дислипидемия ( $78,42 \pm 28,89$  mcg/ml,  $p=0,013$ ) и метаболитен синдром ( $76,93 \pm 33,7$  mcg/ml  $p=0,019$ ).

**Заклучение:** Пациентите с НАЧСБ, затлъстяване и предиабет имат по-високи нива на RBP4 и Лумикан в сравнение с лицата с НАЧСБ и затлъстяване без възлехидратни нарушения. RBP4 и Лумикан се свързват с повишен риск за възникване на предиабет при пациенти с НАЧСБ, за разлика от Хемерин.

### Organokines and Their Relationship to Basic Metabolic Parameters in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

*Karamfilova V.<sup>1</sup>, Nedeva I.<sup>1</sup>, Gateva A.<sup>1</sup>, Mateva L.<sup>2</sup>, Velikova T.<sup>3</sup>, Kamenov Z.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Clinic of Endocrinology and Metabolic diseases, University Hospital „Alexandrovska“, Medical Faculty, Medical University, Sofia; <sup>2</sup>Clinic of Gastroenterology, University Hospital „St. Ivan Rilski“, Medical Faculty, Medical University, Sofia; <sup>3</sup>Department of Clinical Immunology, University Hospital Lozenetz, Medical Faculty, Sofia University „St. Kliment Ohridski“

**Introduction:** Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) includes a spectrum of diseases directly related to the metabolic syndrome and insulin resistance, and its incidence among patients with type 2 diabetes mellitus is reaching with epidemic proportions. Various non-invasive markers to predict fibrosis, the risk of progression to cirrhosis or severe metabolic disorders are being intensively investigated for prevention, monitoring and treatment.

**Aim:** To investigate the serum levels of Retinol-binding protein 4 (RBP4), Lumican and Chemerin and evaluate their association with metabolic disorders in patients with obesity and NAFLD.

**Materials and methods:** The studied clinical contingent included 79 patients with NAFLD and obesity, of which 41 without carbohydrate disorders and 38 with prediabetes. Serum levels of RBP4, Lumican and Chemerin were measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

**Results:** Higher levels of RBP4 and Lumican were found in patients with NAFLD, obesity and prediabetes compared to the group with NAFLD and obesity without carbohydrate disorders ( $78,55 \pm 35,74$  vs.  $65,30 \pm 32,25$  mcg/ml,  $p=0,041$ ), ( $0,117 \pm 0,074$  vs  $0,080 \pm 0,048$  mcg/ml,  $p= 0,010$ ). No relationship was found between the levels of the studied parameters and arterial hypertension, in contrast to dyslipidemia. RBP4 had a significantly higher mean value in patients with dyslipidemia ( $78,42 \pm 28,89$  mcg/ml,  $p=0,013$ ) and metabolic syndrome ( $76,93 \pm 33,7$  mcg/ml  $p=0,019$ ).

**Conclusions:** Patients with NAFLD, obesity and prediabetes have higher levels of RBP4 and Lumican compared to individuals with NAFLD and obesity without carbohydrate disorders. RBP4 and Lumican are associated with an increased risk of developing prediabetes in patients with NAFLD, unlike Chemerin.

## Майчина метаболитна дисфункция през бременността и кардио-метаболитен риск

**Тодорова К.**

Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Д-р Георги Странски“  
Факултет Медицина, Медицински университет, Плевен

**Въведение:** Бременността е период на физиологична хормонална и хуморална адаптация, чрез която се обезпечава развиващия се плод с необходимите хранителни и енергийни субстрати и подготвя майчиния организъм за раждане и кърмене. В друг аспект, бременността се определя като специфичен „прозорец“ през който може да се види бъдещото здраве на майката и нейното дете.

**Целта** на настоящия научен доклад е да представи влиянието на хормонално обусловените адипогенни, диабетогенни и атерогенни фактори, свързани с майчините метаболитни заболявания през бременността и анализира свързания с тях майчино-постнатален кардио-метаболитен риск.

**Материал и методи:** Направен е обобщен преглед на научната литература и са анализирани данните от проучвания при експериментални животни, бременни жени и техните деца в насока изясняване на дългосрочните последици от влиянието на патологично-променената интраутеринна метаболитна среда върху бъдещото майчино и детско здраве.

**Резултати:** Метаболитната дисфункция през бременността се свързва с неблагоприятни майчини и перинатални усложнения, допринасящи за висока заболеваемост и смъртност. Специфични майчини заболявания като затлъстяване, поликистозен овариален синдром и гестационен диабет причиняват нарушения във въглехидратния и липиден метаболизъм по време на бременност и са предпоставка за повишен приток на нутриенти към развиващия се плод. Нарушенията в съдовия плацентарен ендотел, дължащи се на същите заболявания, допринасят за намаляване на притока на хранителни вещества и причиняват фетално недохранване. Така нарушенията във вътреутробното хранене са определящи за възникване на ранни метаболитни промени в детска възраст, които са рискови за бъдещ безитет и тип 2 захарен диабет в по-късен период от живота на новороденото дете.

**Заключение:** Детайлното изучаване на рисковите фактори, свързани с вътреутробно променената метаболитна среда предоставя възможности за тяхното профилактиране в насока на намаляване на неблагоприятните им въздействия върху бъдещото здраве на майката и нейното дете.

### Maternal Metabolic Dysfunction During Pregnancy and Cardio-Metabolic Risk

**Todorova K.**

Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, UMBAL „Dr. Georgi Stranski“  
Faculty of Medicine, Medical University, Pleven

**Introduction:** Pregnancy is a period of physiological hormonal and humoral adaptation, through which the developing fetus is provided with the necessary nutritional and energy substrates and prepares the mother's organism for childbirth and breastfeeding. In another aspect, pregnancy is defined as a specific „window“ through which the future health of the mother and her child can be seen. The purpose of this scientific report is to present the influence of hormonally determined adipogenic, diabetogenic and atherogenic factors associated with maternal metabolic diseases during pregnancy and analyze the associated maternal-postnatal cardio-metabolic risk.

**Material and methods:** A general review of the scientific literature was made and data from studies in experimental animals, pregnant women and their children were analyzed in order to clarify the long-term consequences of the influence of the pathologically altered intrauterine metabolic environment on future maternal and child health.

**Results:** Metabolic dysfunction during pregnancy is associated with adverse maternal and perinatal complications contributing to high morbidity and mortality. Specific maternal diseases such as obesity, polycystic ovarian syndrome and gestational diabetes cause disturbances in carbohydrate and lipid metabolism during pregnancy and are a prerequisite for an increased flow of nutrients to the developing fetus. Disturbances in the vascular placental endothelium due to the same diseases contribute to a decrease in the flow of nutrients and cause fetal malnutrition. Thus, disturbances in intrauterine nutrition are decisive for the occurrence of early metabolic changes in childhood, which are risky for future obesity and type 2 diabetes mellitus in a later period of the newborn child's life.

**Conclusion:** The detailed study of the risk factors related to the intrauterine altered metabolic environment provides opportunities for their prevention in the direction of reducing their adverse effects on the future health of the mother and her child.

---

**Key words:** metabolic dysfunction, pregnancy, metabolic and cardiovascular risk

## Тумор-индуциран Хипофосфатемичен рахит – три случая

Влахов Й.<sup>1</sup>, Борисова А-М.<sup>1</sup>, Fukumoto S.<sup>2</sup>, Shimizu Y.<sup>3</sup>, Иванова Р.<sup>4</sup>, Захариев Т.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Клиника по ендокринология, Университетска болница Софиямед, Медицински факултет, Софийски университет „Свети Климент Охридски“; <sup>2</sup>Department of Molecular Endocrinology, Fujii Memorial Institute of Medical Sciences, Tokushima University, Tokushima, Japan; <sup>3</sup>Shimizu Clinic Akasaka, Minato-ku, Tokyo, Japan; <sup>4</sup>Катедра по Патология, Университетска болница „Александровска“, Медицински университет, София; <sup>5</sup>Клиника по съдова и ендovasкуларна хирургия, Университетска болница „Света Екатерина“, Медицински университет, София

Рахитът / Остеомалацията са често нарушение в Са-Р метаболизъм, като се различават хипокалцемична и хипофосфатемична остеомалация. Най-честа е хипокалцемичната остеомалация, която е свързана с дефицит на витамин D основно поради стила на живот. Хипофосфатемичният тип остеомалация е наследствена или тумор-индуцирана (Tumor-induced osteomalacia, ТИО) и е свързана с намалена реабсорбция на фосфат (Р) в проксималните бъбречни каналчета и резистентност към ефектите на витамин D. Хроничната хипофосфатемия води до рахит / остеомалация. Генът за FGF23 е открит през 2000 г. и на тази база са идентифицирани няколко типа Хипофосфатемичен рахит с високо серумно ниво на FGF23. Най-често вродената хипофосфатемична остеомалация се дължи на Х-свързана мутация (XLH) на PHEX гена (phosphate-regulating gene with homologies to endopeptidases on the X chromosome) т.е. фосфат регулиращия ген с хомоложност на ендопептидазите на Х-хромозомата. Х-свързаната хипофосфатемия и Тумор-индуцираната остеомалация са най-честите причини за Хипофосфатемичен витамин D резистентен рахит / остеомалация.

**Клинични случаи:** За период от 25 години (1997-2023 г.) са диагностицирани и проследени 12 болни с хипофосфатемичен рахит. От общо 12 болни в цялата група при половината се подозира Тумор-индуцирана остеомалация (ТИО) и години активно се търси локализация на първичния тумор при всеки болен. Ще се представят 3 случая на мъже с ТИО, при два

от които се локализира тумор със свръхпроизводство на FGF23 и се проведе успешно оперативно лечение. През следващите години болните са с нормална калцево-фосфорна обмяна и клинично здрави. Това са първите случаи в България успешно лекувани при това рядко заболяване.

### Tumor-induced Hypophosphatemic Rickets – Three Cases

**Vlahov Y.<sup>1</sup>, Borisova A-M.<sup>1</sup>, Fukumoto S.<sup>2</sup>, Shimizu Y.<sup>3</sup>, Ivanova R.<sup>4</sup>, Zahariev T.<sup>5</sup>**

<sup>1</sup>Clinic of Endocrinology, University Hospital Sofamed, Faculty of Medicine, St. Kliment Ohridski University of Sofia, Bulgaria; <sup>2</sup>Department of Molecular Endocrinology, Fujii Memorial Institute of Medical Sciences, Tokushima University, Tokushima, Japan;

<sup>3</sup>Shimizu Clinic Akasaka, Minato-ku, Tokyo, Japan; <sup>4</sup>Department of Pathology, Alexandrovska University Hospital, Medical University, Sofia; <sup>5</sup>Clinic of Vascular and Endovascular Surgery, Saint Catherine University Hospital, Medical University, Sofia

Rickets / Osteomalacia are frequent disturbances in Ca-P metabolism, distinguishing between hypocalcemic and hypophosphatemic osteomalacia. The most common is hypocalcemic osteomalacia, which is associated with vitamin D deficiency mainly due to lifestyle. The hypophosphatemic type of osteomalacia is hereditary or tumor-induced (TIO) and is associated with reduced reabsorption of phosphate (P) in the proximal renal tubules and resistance to the effects of vitamin D. Chronic hypophosphatemia leads to rickets / osteomalacia. The gene for FGF23 was discovered in 2000, and on this basis, several types of hypophosphatemic rickets with high serum levels of FGF23 have been identified. Most often, congenital hypophosphatemic osteomalacia is due to an X-linked mutation (XLH) of the PHEX gene (phosphate-regulating gene with homologies to endopeptidases on the X chromosome), i.e. the phosphate regulating gene with homology to endopeptidases on the X chromosome. X-linked hypophosphatemia and tumor-induced osteomalacia are the most common causes of hypophosphatemic vitamin D resistant rickets/osteomalacia.

**Clinical cases:** For a period of 25 years (1997-2023), 12 patients with hypophosphatemic rickets were diagnosed and followed up. Out of a total of 12 patients in the whole group, Tumor-induced osteomalacia (TIO) was suspected in half, and localization of the primary tumor was actively sought for years in each patient. Three cases of men with TIO will be presented, in two of which a FGF23 overproducing tumor was located and successful surgical treatment was performed. In the following years, the patients have a normal calcium-phosphorus metabolism and are clinically healthy. These are the first cases in Bulgaria successfully treated for this rare disease.

### Синдром на Берардинели-Сеип: Анализ на четири последователни клинични случая

Асьов Я.<sup>1</sup>, Богомилов И.<sup>2</sup>, Михнева В.<sup>2</sup>, Гандева С.<sup>1</sup>, Найденов Ю.<sup>1</sup>,  
Боянов М.<sup>1</sup>, Даскалова И.<sup>2</sup>, Каменов З.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Александровска“, София, МУ, София; <sup>2</sup>Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, ВМА, София

**Въведение:** Синдромът на Берардинели-Сеип (БСС), известен още като вродена генерализирана липодистрофия, е рядко автозомно-рецесивно заболяване, характеризиращо се с почти пълно отсъствие на подкожни мазнини. Синдромът е свързан с различни метаболитни нарушения и може да доведе до сериозни усложнения, като инсулинова резистентност, дислипидемия и хепатомегалия. Тази серия случаи има за цел да представи и анализира два случая на БСС, като се наблегне на клиничните прояви и предизвикателствата, свързани с това заболяване.

**Цели:** Тази проучване имаше за цел да опише клиничните характеристики, генетичните дефекти, метаболитните нарушения и подходите за лечение при четири пациентки с диагноза Берардинели-Сеип синдром. Чрез подробно анализиране на тези случаи, се стремим да подчертаем важноста на ранната диагностика, подходящите стратегии за управление и възможните области за бъдещи изследвания.

**Материали и методи:** Медицинската документация на четири пациентки, преминали през Клиниката по Ендокринология на УМБАЛ „Александровска“ и Клиника по Ендокринология на ВМА, София с диагноза БСС бяха прегледани ретроспективно. Събрани и анализирани бяха съответните клинични данни, включително възраст при начало на симптомите, налични симптоми, физикален преглед, резултати от лабораторни и образни изследвания и методите на лечение.

**Резултати:** Четирите случая се характеризираха с типични признаци на БСС, включително обща загуба на подкожни мазнини, акромегалоидни черти, мускулна хипертрофия и хепатомегалия. Лабораторните изследвания показваха тежка хипертриглицеридемия, инсулинова резистентност и чернодробна стеатоза. Лечението наложи мултидисциплинарен подход, включващ хранителен режим, фармакотерапия и проспективно проследяване на метаболитните параметри.

**Заключение:** Тази серия случаи подчертава клиничната хетерогенност и метаболитните нарушения, свързани със синдрома на Берардинели-Сеип.

## Резюме/Abstracts

Ранното разпознаване и точната диагностика на БСС са от съществено значение за въвеждането на подходящи стратегии за лечение, с цел предотвратяване на усложнения, като метаболичния синдром и свързаните с него коморбидитети. Необходими са допълнителни студии, за да се изяснят основните подлежащи молекулярни механизми, да се изследват потенциални таргетни терапии и да се подобри общата прогноза и качество на живот за засегнатите от това рядко заболяване.

### Berardinelli-Seip Syndrome: Analysis of Four Consecutive Clinical Cases

Assyov Y.<sup>1</sup>, Bogomilov I.<sup>2</sup>, Mihneva V.<sup>2</sup>, Gandeva S.<sup>1</sup>, Naydenov Y.<sup>1</sup>,  
Boyanov M.<sup>1</sup>, Daskalova I.<sup>2</sup>, Kamenov Z.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinic of Endocrinology, University Hospital „Alexandrovska“, Medical University, Sofia;

<sup>2</sup>Clinic of Endocrinology, Military Medical Academy, Sofia

**Introduction:** Berardinelli-Seip syndrome (BSS), also known as congenital generalized lipodystrophy, is a rare autosomal recessive disorder characterized by a near-complete absence of subcutaneous adipose tissue. The syndrome is associated with various metabolic abnormalities and can lead to severe complications such as insulin resistance, dyslipidemia, and hepatomegaly. This case-series aims to present and analyze two cases of BSS to enhance our understanding of the clinical manifestations and challenges associated with this disorder.

**Aims:** This study aimed to describe the clinical features, metabolic abnormalities, and management approaches in four individuals diagnosed with Berardinelli-Seip syndrome. By examining these cases in detail, we aim to highlight the importance of early diagnosis, appropriate management strategies, and potential areas for future research.

**Materials and Methods:** The medical records of four patients diagnosed with BSS that were hospitalized in the Clinic of Endocrinology of University Hospital „Alexandrovska“ and Clinic of Endocrinology of Military Medical Academy – Sofia were retrospectively reviewed. Relevant clinical data, including age at onset, presenting symptoms, physical examination findings, laboratory results, imaging studies, and treatment modalities, were collected and analyzed.

**Results:** The four cases presented with typical features of BSS, including generalized loss of subcutaneous fat, acromegaloid appearance, muscular hypertrophy, and hepatomegaly. Laboratory investigations revealed severe hypertriglyceridemia, insulin resistance, and hepatic steatosis. Management involved a multidisciplinary

approach, including dietary modifications, pharmacotherapy, and regular monitoring of metabolic parameters.

**Conclusion:** This case-series emphasizes the clinical heterogeneity and metabolic abnormalities associated with Berardinelli-Seip syndrome. Early recognition and accurate diagnosis of BSS are crucial for implementing appropriate management strategies to prevent or manage complications such as metabolic syndrome and its associated comorbidities. Further research is warranted to elucidate the underlying molecular mechanisms, explore potential targeted therapies, and improve the overall prognosis and quality of life for individuals affected by this rare disorder.

### Дипсогенен безвкусен диабет с комплексна етиология

Еленкова А.<sup>1,2,3,4</sup>, Узунова И.<sup>1,2,3,4</sup>, Фейзулова А.<sup>4</sup>, Захариева С.<sup>1,2,3,4</sup>

<sup>1</sup>Катедра по Ендокринология, Медицински Университет, София;

<sup>2</sup>Експертен център за редки ендокринни болести, София; <sup>3</sup>Европейска мрежа за редки ендокринни болести (ENDO-ERN) <sup>4</sup>УСБАЛЕ „Акаг. Иван Пенчев“

**Въведение:** Дипсогенната форма на безвкусен диабет (БД) се развива в резултат на прекомерен прием на течности при запазена вазопресивна секреция (първична полидипсия). Синдромът може да се дължи както на нарушения в хипоталамичните механизми, регулиращи жаждата, така и на тревожно-депресивни състояния или сериозни психически заболявания.

**Клиничен случай:** Представяме 48-годишен мъж, приет в клиниката ни с анамнеза за полидипсо-полиуричен синдром от около 13-годишна възраст, изявил се след силен психоемоционален стрес. В продължение на около 20 години пациентът е поддържал диуреза около 5-6 л за денонощие, състоянието не е уточнявано и лекувано. В периода 2005-2008 год., след поредица от събития (черепно-мозъчна травма с краткотрайна загуба на съзнание, остър емоционален стрес, прекарана варицелна и грипна инфекция) настъпило влошаване на състоянието, с увеличаване на диурезата до 10-15 л/24ч. Поставена е диагноза инсипиден диабет и е започнато лечение с дезмопресин с покачване на дозата до 1,2 мг дневно. Месец по-късно пациентът получил лумбална болка, дизурични оплаквания, хематурия и фебрилитет. Приет е в урологично отделение с левостранна хидронефроза и уросепсис от *E.coli*. Състоянието е овладяно след трансуретрална дилатация на уретера и парентерален антибиотичен курс. Лечението с дезмопресин е преустановено. В следващите години пациентът постепенно

## Резюмета/Abstracts

е успял волево да намали приема на течности, поддържайки диуреза около 5-6 л. Опитите за намаляване на приетите течности под 4 л/24 ч води до общо неразположение, главоболие и замаяност. На базата на анамнестичните данни и резултатите от извършените в клиниката изследвания (отрицателен клирънс на свободната вода в хода на проба жадуване, нивото на копептин в края на теста; нормална находка от МРТ-изследване на хипоталамо-хипофизна област) се прие диагнозата дипсогенен инсипиден диабет. Изключи се хипопитуитаризъм. Установи се нарушена гликемия на гладно и дислипидемия. Препоръча се бавно намаляване на дневния прием на течности до 4 л, консултация с психиатър за лечение на тревожното разстройство и терапия с метформин и диетичен режим за предиабетното състояние.

**Заклучение:** Патогенезата на дипсогенния инсипиден диабет може да бъде комплексна. В представения случай водещо изглежда е тревожното разстройство, но за влошаването на състоянието вероятно допринасят черепно-мозъчната травма, прекараните остри вирусни инфекции и нелекуваното предиабетно състояние. Уточняването на формата на безвкусния диабет е ключово за лечението. Предписването на дезмопресин във високи дози при пациенти с дипсогенен БД крие риск от сериозни нежелани събития. Терапевтичният успех при тези пациенти се базира върху контролирания прием на течности и лечението на подлежащите нарушения.

### Dipsogenic Diabetes Insipidus with Complex Etiology

*Elenkova A.<sup>1,2,3,4</sup>, Uzunova I.<sup>1,2,3,4</sup>, Feyzullova A.<sup>4</sup>, Zaharieva S.<sup>1,2,3,4</sup>*

<sup>1</sup>Department of Endocrinology, Medical University, Sofia; <sup>2</sup>Expert Center for Rare Endocrine Diseases, Sofia; <sup>3</sup>European Network on Rare Endocrine Conditions (ENDO-ERN)

<sup>4</sup>USHATE „Acad. Ivan Penchev“

**Introduction:** Dipsogenic diabetes insipidus (DI) develops as a result of excessive fluid intake with preserved vasopressin secretion (primary polydipsia). This syndrome can be due to disorders in the hypothalamic thirst-regulating mechanisms, as well as anxiety-depressive disorders or serious mental illnesses.

**Clinical case:** We present a 48-year-old man admitted to our clinic in May 2023, with a history of polydipsia-polyuria syndrome since about 13 years of age, which appeared after severe psychoemotional stress. For about 20 years, the patient maintained diuresis of about 5-6 liters/day, the condition was not specified and treated. In the period 2005-2008, after a series of events (craniocerebral trauma with short-term loss of consciousness, acute emotional stress, varicella and influenza

## Клинични случай с редки заболявания

infections), the condition worsened, with an increase in diuresis to 10-15 L/24h. A diagnosis of diabetes insipidus was made and treatment with desmopressin was started, increasing the dose to 1,2 mg daily. A month later, lumbalgia, dysuria, hematuria and fever appeared. The patient was admitted to the urology department with left-sided hydronephrosis and E.coli urosepsis. The condition was controlled after transurethral dilatation of the ureter and parenteral antibiotic treatment. Desmopressin treatment was discontinued. In the following years, the patient managed to gradually reduce fluid intake, maintaining diuresis around 5-6 L/d. Attempts to reduce fluid intake below 4 L/24 h lead to general malaise, headache and dizziness. Based on the patient's history and the results of the tests performed in the clinic (negative free water clearance during the water deprivation test, the copeptin levels at the end of the test and normal MRI-examination), the diagnosis of dipsogenic diabetes insipidus was accepted. Hypopituitarism was ruled out. We found impaired fasting glycemia and dyslipidemia. Slow reduction in daily fluid intake to 4 L, psychiatric consultation for treatment of the anxiety disorder, and metformin therapy and a dietary regimen for the prediabetic condition were recommended.

**Conclusion:** The pathogenesis of dipsogenic diabetes insipidus can be complex. In the presented case, the anxiety disorder seems to be the leading cause, but the craniocerebral trauma, acute viral infections and untreated pre-diabetic condition probably contribute to the worsening of the condition. Determining the form of diabetes insipidus is crucial for the treatment. Prescribing high-dose desmopressin in patients with dipsogenic DI carries a risk of serious adverse events. Therapeutic success in these patients is based on controlled fluid intake and treatment of underlying disorders.

### Терапевтични предизвикателства при пациентка с хипогонадотропен хипогонадизъм

Робева Р.<sup>1,2,3,4</sup>, Габраилова М.<sup>4</sup>, Еленкова А.<sup>1,2,3,4</sup>, Захариева С.<sup>1,2,3,4</sup>

<sup>1</sup>Катедра по Ендокринология, Медицински Университет, София;

<sup>2</sup>Експертен център за редки ендокринни болести, София; <sup>3</sup>Европейска мрежа за редки ендокринни болести (ENDO-ERN); <sup>4</sup>УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“

**Въведение:** Синдромът на Prader-Willi (PWS) се дължи на нарушена експресия на наследени по бащина линия гени в 15 хромозома (15q11.2-q13.1). Заболяването се характеризира с неонатална хипотония и нарушено хранене, последвано от хиперфагия и значително покачване на телесното тегло в ранна детска възраст. Характерни са още ниският ръст и пове-

## Резюмета/Abstracts

генческите нарушения. И за двата пола е обичайно закъснението на половото развитие, но лечението на хипогонадизма може да бъде затруднено при болните с PWS поради съпътстващия коморбидитет.

**Клиничен случай:** При пациентка със суспектна клинична картина за PWS /хипотония в неонаталния период, болестно затлъстяване в детска и зряла възраст, нисък ръст/ и вторична аменорея се установява хипогонадотропен хипогонадизъм. На 17-годишна възраст е започната терапия с орални контрацептиви, като на този фон пациентката получава дълбока венозна тромбоза. Лечението е преустановено и болната е изследвана за нарушения в коагулацията, като е установено носителство на вродена тромбофилия. Обсъдено е продължаване на терапията с трансдермален естрадиол и микронизиран прогестерон, но лечението не е приложено поради диагностициране на лимфопролиферативно заболяване няколко месеца по-късно. След постигане на ремисия отново е обсъдена хормонална терапия, която не е включена поради тромбоза на вена югуларис. Понастоящем пациентката провежда антикоагулантна терапия и е в трайна аменорея.

**Заключение:** Актуалните международни консенсуси препоръчват хормоно-заместителна терапия (ХЗТ) при пациентки със закъснение на половото развитие и менструални нарушения. Ползите от приложението на ХЗТ при млади жени с хипогонадотропен хипогонадизъм обикновено значително надвишават рисковете. Въпреки това, хормонална терапия не винаги може да се приложи при жени с множество съпътстващи заболявания. Предимствата и рисковете от прилагането на ХЗТ следва да бъдат преценени индивидуално на база рисковия профил при всяка отделна пациентка.

### Therapeutic Challenges in a Patient with Hypogonadotropic Hypogonadism

Robeva R.<sup>1,2,3,4</sup>, Gavrailova M.<sup>4</sup>, Elenkova A.<sup>1,2,3,4</sup>, Zacharieva S.<sup>1,2,3,4</sup>

<sup>1</sup>Department of Endocrinology, Medical University, Sofia; <sup>2</sup>Expert Center for Rare Endocrine Diseases, Sofia; <sup>3</sup>European Network on Rare Endocrine Conditions (ENDO-ERN); <sup>4</sup>USHATE „Acad. Ivan Penchev“

**Introduction:** Prader-Willi syndrome (PWS) is determined by impaired expression of paternally inherited genes on chromosome 15 (15q11,2-q13,1). The disease is characterized by neonatal hypotonia with poor feeding, followed by hyperphagia and significant weight gain in infancy. Short stature and behavioral disorders are also typical. Delayed sexual development is common in both sexes, but the treatment of

## Clinical Cases with Rare Diseases

hypogonadism might be complicated in patients with PWS because of the associated comorbidities.

**Clinical case:** A patient with a suspicious clinical picture for PWS (hypotonia in the neonatal period, morbid obesity in childhood and adulthood, and short stature) complained of secondary amenorrhea due to hypogonadotropic hypogonadism. At the age of 17 years, therapy with oral contraceptives was started, against which the patient developed deep vein thrombosis. Treatment was discontinued, and the patient was examined for coagulation disturbances; thus, inherited thrombophilia was revealed. Continuation of therapy with transdermal estradiol and micronized progesterone was discussed, but treatment was not initiated due to a diagnosis of lymphoproliferative disease several months later. After remission, hormone replacement therapy (HRT) was recommended again. However, it was not started because of jugular vein thrombosis. The patient is currently on anticoagulant therapy and in persistent amenorrhea.

**Conclusion:** Current international guidelines recommend initiating and continuing HRT in patients with delayed sexual development and menstrual disturbances. The benefits of HRT in young women with hypogonadotropic hypogonadism usually greatly outweigh the risks. However, hormone therapy cannot always be applied in women with multiple comorbidities. The HRT benefits and hazards should be assessed individually based on each patient's risk profile.

### Синдром на Boucher-Neuhauser и папиларен тиреоиден карцином: клиничен случай

Няголова П.<sup>1,2</sup>, Митков М.<sup>1,2</sup>, Нончев Б.<sup>1,3</sup>, Орбецова М.<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Катедра Ендокринология и болести на обмяната, Медицински факултет, МУ, Пловдив; <sup>2</sup>Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Пълмег“, Пловдив;

<sup>3</sup>Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Каспела“, Пловдив;

<sup>4</sup>Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив

**Въведение:** Синдромът на Boucher-Neuhauser е бавно прогресиращо невродегенеративно заболяване, което се характеризира с триадата хипогонадотропен хипогонадизъм, пигментна дегенерация на ретината и церебеларна атаксия. Отделните компоненти на синдрома се изявяват в различни етапи от живота на засегнатите пациенти, поради което ранната диагноза е трудна. Счита се, че унаследяването е автозомно-рецесивно и най-често се дължи на мутация в PNPLA6 гена. Заболяването засяга еднакво двата пола като липсват данни относно честотата му.

**Клиничен случай:** Пациентка на 28 години в добро общо състояние без фамилност за ендокринопатии. Родена от първа нормално протекла бременност. Във връзка с оплаквания от затруднено нощно виждане и прогресивна загуба на периферно зрение на 14 годишна възраст е поставена диагнозата пигментна дегенерация на ретината. 4 години по-късно пациентката е насочена към клиника по Ендокринология по повод липса на вторични полови белези и първична аменорея. Хормоналната оценка установи хипогонадотропен хипогонадизъм в съчетание с УЗ данни за хипопластични яйчници и матка при нормален женски кариотип (46, XY). Регистрира се нормална МРТ находка за мозъчния паренхим и хипофизната жлеза. Инициира се заместително лечение по отношение на гонадна функция. Последният компонент на синдрома церебеларна атаксия е диагностициран на 27 годишна възраст. Диагнозата синдром на Boucher-Neuhauser беше поставена след генетичен анализ и потвърждаване на хетерозиготно носителство на патогенния PNLPA6-с.3403С>Т вариант. В хода на проследяването, при рутинно ехографско изследване на шия се визуализира високо рисков възел в ляв лоб на щитовидна жлеза като цитологичният анализ установи данни за малигнитет. Проведено бе хирургично лечение с хистологичен резултат папиларен тиреоиден карцином.

**Заключение:** Спектърът на фенотипни изяви при синдрома на Boucher-Neuhauser е широк, но до момента в научната литература не е описано съчетание с диференциран тиреоиден карцином. На този етап липсват доказателства за причинно-следствена взаимовръзка между тиреоидните неоплазми и генетичните нарушения, обуславящи синдрома.

### Boucher-Neuhauser Syndrome and Papillary Thyroid Carcinoma: Clinical Case

*Nyagolova P.<sup>1,2</sup>, Mitkov M.<sup>1,2</sup>, Nonchev B.<sup>1,3</sup>, Orbetsova M.<sup>1,4</sup>*

<sup>1</sup>Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, Faculty of Medicine, Medical University Plovdiv; <sup>2</sup>Clinic of Endocrinology and metabolic diseases, University Hospital „Pulmed“, Plovdiv;

<sup>3</sup>Clinic of Endocrinology and metabolic diseases, University Hospital „Kaspela“, Plovdiv;

<sup>4</sup>Clinic of Endocrinology and metabolic diseases, University Hospital „Sv. Georgi“, Plovdiv

## Клинични случай с редки заболявания

**Introduction.** Boucher-Neuhauser syndrome is a slowly progressive neurodegenerative disorder, characterized by the triad of hypogonadotropic hypogonadism, chorioretinal dystrophy, and cerebral ataxia. The individual components of the syndrome appear at different stages of the life of affected patients, which is why early diagnosis is difficult. Inheritance is thought to be autosomal recessive and is most commonly due to a point mutation in the PNPLA6 gene. The disease affects both sexes equally, with no data on its frequency.

**Clinical case:** We present a 28-year-old female, born from a first normal pregnancy, with no family history of endocrinopathies. Chorioretinal dystrophy was diagnosed at the age of 14 due to complaints of difficult night vision and progressive loss of peripheral vision. 4 years later, the patient was referred to an Endocrinology clinic due to the absence of secondary sex characteristics and primary amenorrhea. Hormonal evaluation revealed hypogonadotropic hypogonadism combined with US findings of hypoplastic ovaries and uterus, and normal female karyotype (46, XY). A normal MRI of the brain and pituitary gland was found. Gonadal function replacement therapy was initiated. The last component of the syndrome, cerebellar ataxia, was diagnosed at the age of 27. The diagnosis of Boucher-Neuhauser syndrome was made after genetic analysis and confirmation of heterozygous carriage of the pathogenic PNPLA6-c.3403C>T variant of the gene. During follow-up, a high-risk nodule in the left lobe of the thyroid gland was visualized during a routine ultrasound examination of the neck, and cytological analysis revealed evidence of malignancy. Surgical treatment was performed with the histological result of papillary thyroid carcinoma.

**Conclusion:** The spectrum of phenotypic manifestations in Boucher-Neuhauser syndrome is wide, but no association with differentiated thyroid carcinoma has been described in the scientific literature to date. To that moment, there is no evidence of a causal relationship between thyroid neoplasms and the genetic disorders causing the syndrome.

### Карцином на паратиреоидните жлези – рядка, но възможна причина за първичен хиперпаратиреоидизъм

*Шинков А., Петрова Д., Янкова И., Иванова Р., Пунчев И.,  
Ганчев Г., Ковачева Р.*

Катедра по ендокринология, Медицински факултет,  
Медицински университет, София

## Резюме/Abstracts

Паратиреоидният карцином (ПК) е сред най-редките ендокринни тумори и се намира при по-малко от 1% от пациентите с първичен хиперпаратиреоидизъм (ПХПТ). Диагнозата е комплексна. Клинична суспекция за ПК има при наличие на високостепенна хиперкалциемия, значително повишение на серумното ниво на паратхормона (ПТХ), размер на тумора над 3 см или палпиращ се тумор, ангажиране на локо-регионални лимфни възли, костни болки. Окончателната диагноза е хистологична. Лечението изисква радикална ексцизия на тумора с лимфна дисекция и при остатъчно или рецидивно локално заболяване се прилага външно облъчване. Прогнозата не е добра, особено при поява на далечни метастази. Приложението на химиотерапия, таргетна терапия или имунотерапия за момента е с незадоволителна ефективност. Молекулярното и генетично типизиране на тумора при всеки конкретен пациент може в бъдеще да даде по-добри възможности за контрол на заболяването. Илюстрираме проблема с два случая, диагностицирани и оперирани в УСБАЛЕ, със значително различаваща се клинична изява и ход на заболяването. Водещият симптом при пациент 1 беше шийна лимфаденопатия, докато хиперкалциемията беше умерена  $<3,5$  mmol/l, а ПТХ – 46 pmol/l (1,6-6,8). Типична субективна симптоматика липсваше. Намери се хипоехогенно образувание 2 см под долния полюс на левия тиреоиден дял и множество разнокалибрени лимфни възли със сходна структура и патологичен кръвоток в нива IV и VI от същата страна. Пациент 2 беше диагностицирана случайно с високостепенна хиперкалциемия  $>4,0$  mmol/l и ПТХ 78 pmol/l, също без изявена типична симптоматика. Заг левия тиреоиден дял се намери хипоехогенно образувание към 6 см и три лимфни възела под 1 см. Двете пациентки бяха оперирани с хистологична диагноза ПК и ранни оперативни резултати, отразяващи индивидуалните клинични особености на заболяването.

### **Parathyroid Cancer – a Rare but Possible Cause of Primary Hyperparathyroidism**

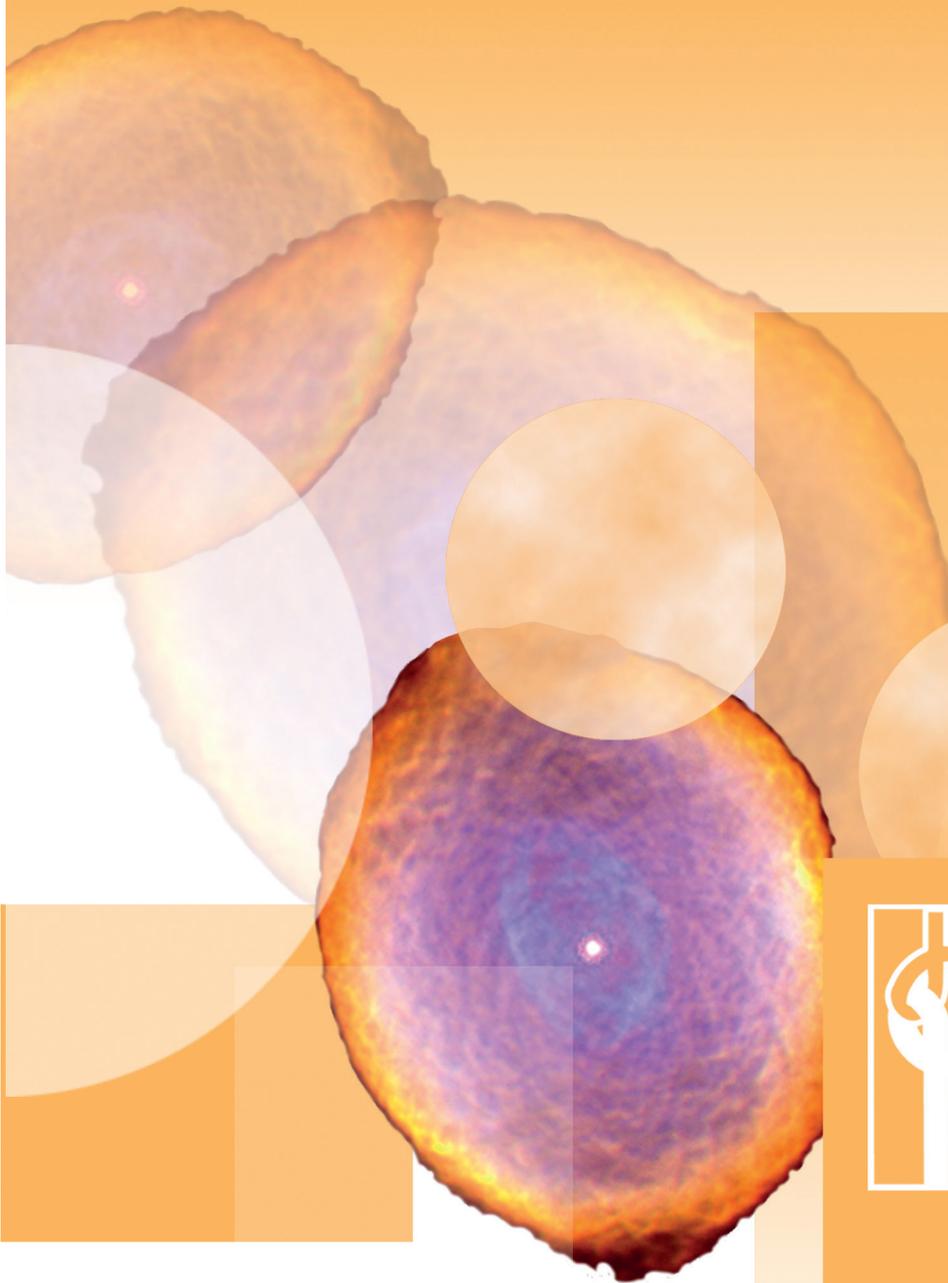
*Shinkov A., Petrova D., Yankova I., Ivanova R., Panchev I., Ganchev G., Kovatcheva R.*

Department of Endocrinology, Medical Faculty, Medical University, Sofia



## *Clinical Cases with Rare Diseases*

The parathyroid cancer (PC) is one of the rarest endocrine tumors and is found in less than 1% of the subjects with primary hyperparathyroidism (PHPT). The diagnosis is complex. A clinical suspicion for PC is raised if severe hypercalcemia, high parathyroid hormone (PTH), tumor over 3 cm or palpable mass, enlarged loco-regional lymph nodes, or bone pain are observed. The definitive diagnosis is histological. The treatment requires attempt for radical excision of the tumor and lymph node dissection. External beam radiation therapy is applied in persistent or recurrent inoperable local disease. The prognosis is not good, especially with metastatic disease. The chemotherapy, tyrosine kinase therapy or check-point inhibition have not shown much promise to date. The molecular and genetic analysis of the tumor in each patient may provide better options for disease control in the future. We illustrate the subject with two PC subjects diagnosed and operated at the University Hospital of Endocrinology, with different clinical presentation and disease course. The presenting sign in Subject 1 was a palpable neck lymph node. The work-up yielded moderate hypercalcemia  $<3,5$  mmol/l and PTH 46 pmol/l (1,6-6,8). She did not report typical clinical signs and symptoms. The ultrasound exam revealed a hypoechoic mass caudal to the left thyroid lobe and multiple variable-sized lymph nodes with similar US pattern and abnormal blood flow in the ipsilateral levels IV and VI. The disease in Subject 2 was diagnosed accidentally after asymptomatic severe hypercalcemia ( $>4,0$  mmol/l) and serum PTH 78 pmol/l were found on routine lab tests. The US exam showed a 6 cm mass behind the left thyroid lobe and three level VI lymph nodes under 1 cm in size. Both subjects underwent surgery, PC was confirmed histologically and the early surgical outcomes were in accord with the individual clinical features of the disease in each of them.



## Хипофиза, надбъбречни жлези, гонади

**Поведение при надбъбречните инциденталомии според последните препоръки от 2023 година****Захариева С.<sup>1,2,3,4</sup>**<sup>1</sup>Катедра по Ендокринология, Медицински Университет, София;<sup>2</sup>Експертен център за редки ендокринни болести, София;<sup>3</sup>Европейска мрежа за редки ендокринни болести (ENDO-ERN);<sup>4</sup>УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“

Надбъбречните инциденталомии са формации от 1 см или по-големи, случайно открити при образна диагностика проведена по повод на неендокринни заболявания. Честотата на надбъбречните инциденталомии се е увеличила 10 пъти през последните 2 десетилетия, като повечето са диагностицирани при по-възрастни хора. При всяка новооткрита надбъбречна маса трябва да се отговори на 2 въпроса: дали е малигнена и дали е хормонално активна. Отговорът на двата въпроса е еднакво важен за определяне на лечението, тъй като тези тумори могат да доведат до значителна заболяемост и дори смъртност, ако са злокачествени или хормонално активни. Злокачествени тумори се откриват по-често при млади пациенти. Суспектни за надбъбречен карцином са: пациенти с субстрани надбъбречни тумори, анамнеза за друго злокачествено заболяване, компютърна томография (КТ) показваща туморна маса с размер над 4 см, с неопределени образни характеристики, плътност над 10 Хънсфилдови единици (ХЕ) без контраст и със забавено отмиване при контрастно усилване. Въпреки че изявената хормонална свръхсекреция е необичайна при надбъбречни инциденталомии, слабо изразена автономна секреция на кортизол може да бъде диагностицирана при 30% до 50% от пациентите. Тъй като автономната секреция на кортизол е свързана с повишена сърдечно-съдова заболяемост и метаболитни нарушения, при всички пациенти с надбъбречни инциденталомии се препоръчва тест за потискане на

## Резюме/Abstracts

кортизола с дексаметазон. В последните препоръки от 2023 г. за подхода към надбъбречните инциденталомии, специално внимание е обърнато на случаите с автономна кортизолова секреция и са направени важни допълнения. Въвежда се ново понятие „*метаболитен автономен кортизолов синдром*“ за пациентите с автономната кортизолова секреция и метаболитни нарушения. Поведението при надбъбречните инциденталомии варира в зависимост от етиологията, съпътстващите заболявания и предпочитанията на пациента. Надбъбречните тумори, за които се подозира, че са злокачествени или са хормонално активни (синдром на Кушинг, първичен алдостеронизъм и феохромоцитом), се лекуват оперативно с адrenaлектomia. Хормонално неактивните и видимо доброкачествени при образната диагностика аденоми трябва да бъдат проследявани от ендокринолог.

### Management of Adrenal Incidentalomas According to the Latest 2023 Guidelines

Zacharieva S.<sup>1,2,3,4</sup>

<sup>1</sup>Department of Endocrinology, Medical University, Sofia;

<sup>2</sup>Expert Center for Rare Endocrine Diseases, Sofia;

<sup>3</sup>European Network on Rare Endocrine Conditions (ENDO-ERN);

<sup>4</sup>USHATE „Acad. Ivan Penchev“

Adrenal incidentalomas are tumors larger than 1 cm that are discovered by chance during imaging diagnostics performed for non-endocrine diseases. The incidence of adrenal incidentalomas has increased 10-fold over the past 2 decades, with the majority being diagnosed in older adults. With any newly discovered adrenal mass, 2 questions must be answered: whether it is malignant and whether it is hormonally active. The answer to both questions is equally important in determining treatment, as these tumors can lead to significant morbidity and even mortality if they are malignant or hormonally active. Malignant tumors are more often found in younger patients. Suspicious signs for adrenal carcinoma are bilateral adrenal tumors, history of other malignancy, tumor size greater than 4 cm on computer tomography (CT), indeterminate imaging features, radiologic density greater than 10 Hounsfield units (HU) on native CT and delayed contrast washout after contrast enhancement. Although marked hormonal hypersecretion is unusual in adrenal incidentalomas, mild autonomous cortisol secretion can be diagnosed in 30% to 50% of all patients. As this condition is associated with increased cardiovascular morbidity and metabolic disturbances, a dexamethasone suppression test is recommen-

## Pituitary Gland, Adrenal Gland, Gonads

ded in all patients with adrenal incidentalomas. In the latest 2023 recommendations for the management to adrenal incidentalomas, special attention is paid to cases with autonomous cortisol secretion and important additions were included. A new term „*metabolic autonomous cortisol syndrome*“ is introduced for patients with autonomous cortisol secretion and metabolic disorders. Management of adrenal incidentalomas varies depending on etiology, comorbidities, and patient,s preference. Adrenal tumors suspected of being malignant or proven hormonally active (Cushing syndrome, primary aldosteronism and pheochromocytoma) are treated surgically with adrenalectomy. Hormonally inactive and apparently benign adenomas on imaging should be followed-up by an endocrinologist.

### Циркадианен ритъм на артериалното налягане при пациенти с феохромоцитом: данни от 24-часово холтер-мониторирание в един експертен център

Еленкова А.<sup>1,2,3,4</sup>, Василев В.<sup>1,2,3,4</sup>, Захариева С.<sup>1,2,3,4</sup>

<sup>1</sup>Катедра по Ендокринология, Медицински Университет, София;

<sup>2</sup>Експертен център за редки ендокринни болести, София;

<sup>3</sup>Европейска мрежа за редки ендокринни болести (ENDO-ERN);

<sup>4</sup>УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“

**Въведение:** Вторичните хипертонии често се характеризират с нарушен денонощен профил на артериалното налягане (АН), който от своя страна е свързан с повишен сърдечно-съдов риск. Артериалната хипертония (АХ) при пациентите с феохромоцитом често е кризисна, с нарушен физиологичен нощен спад на артериалното налягане, понякога малигнена или резистентна на конвенционалната антихипертензивна терапия.

**Цел:** Извършихме ретроспективно проучване за оценка на предоперативния циркадианен профил на АН при пациенти с хистологично потвърден феохромоцитом, диагностицирани, лекувани и проследявани в нашия експертен център.

**Материал и методи:** Данните от 24ч-холтер-мониторирание на 77 пациенти с феохромоцитом бяха анализирани чрез използване на подходящи статистически методи. Участниците в проучването бяха разделени в 2 групи: лица с контролирана (n=28) и с неконтролирана АХ (n=49), които не се различаваха значимо по възраст, съотношение по пол, уринните

## Резюме/Abstracts

нива на катехоламините и метанефрините и антихипертензивната си терапия. Според 24ч-профил на АН участниците бяха категоризирани като: екстремни гипери (систолен нощен  $\text{gip} >20\%$ ), гипери ( $\text{gip} 10-20\%$ ), нон-гипери ( $\text{gip} <10\%$ ) и райзери ( $\text{gip} <0\%$ ).

**Резултати:** Пациентите с неконтролирана АХ имаха по-високи стойности на дневното и нощно систолно и диастолно налягане и по-голяма давност на хипертонията (6,41 vs. 4,48 години;  $p=0,026$ ). Процентът на нон-гиперите в двете групи не се различаваше статистически (39,3% vs. 44,9%;  $p=0,632$ ). Наблюдавахме десетократно повече райзери сред пациентите с неконтролирана хипертония (34,7% vs. 3,5%;  $p=0,002$ ), докато в групата с контролирана хипертония преобладаваха гиперите (42,9% vs. 18,4%;  $p=0,02$ ) и екстремните гипери (14,3% vs. 2%;  $p=0,036$ ). Установихме слаба негативна корелация между систолния нощен спад с уринните нива на норадреналина ( $rs=0,378$ ,  $p=0,043$ ) и норметанефрина ( $rs=0,325$ ,  $p=0,021$ ). Тридесет и трима пациенти бяха проспективно проследени след успешна екстирпация на тумора. Наблюдавахме възстановяване на физиологичния нощен спад при 45% от тях.

**Изводи:** Болшинството от пациентите (80%) с феохромоцитом се представят с високорисков генонощен профил на артериалното налягане, което може да обясни повишения риск от остри сърдечносъдови и мозъчносъдови усложнения, свързан с това рядко заболяване. Липсата на възстановяване на нормалния нощен спад на артериалното налягане при над 50% от пациентите след успешна екстирпация на тумора може да се обясни с действието на множество фактори като късна диагноза, напредване на възрастта, новопоявили се коморбидности и асоциирани сърдечно-съдови рискови фактори.

### Circadian Rhythm of Arterial Pressure in Patients with Pheochromocytomas: Data From 24-hour Blood Pressure Monitoring in Single Specialized Center

*Elenkova A.<sup>1,2,3,4</sup>, Vasilev V.<sup>1,2,3,4</sup>, Zaharieva S.<sup>1,2,3,4</sup>*

<sup>1</sup>Department of Endocrinology, Medical University – Sofia;

<sup>2</sup>Expert Center for Rare Endocrine Diseases – Sofia;

<sup>3</sup>European Network on Rare Endocrine Conditions (ENDO-ERN);

<sup>4</sup>USHATE „Acad. Ivan Penchev“

## Хипофиза, надбъбречни жлези, гонади

**Introduction:** Secondary hypertension is often characterized by a disrupted diurnal profile of arterial pressure, which is associated with increased cardiovascular risk. Arterial hypertension in patients with pheochromocytomas (PC) is often paroxysmal, with altered physiological nocturnal blood pressure (BP) fall, sometimes malignant or resistant to conventional antihypertensive treatment.

**Aim:** We conducted a retrospective study to assess the preoperative diurnal BP profile in patients with histologically confirmed pheochromocytomas who were diagnosed, treated and followed-up in our expert center.

**Material and methods:** Data of 24h-BP-monitoring of 77 patients with pheochromocytomas were analyzed using appropriate statistical tests. Study population was divided into 2 groups: subjects with controlled (n=28) and uncontrolled AH (n=49) without significant difference in their mean age, sex ratio, urine catecholamine and metanephrine levels and antihypertensive therapy. According to their 24h-BP profile subjects were categorized as: extreme dippers (with nocturnal systolic blood pressure (SBP) dip >20%), dippers (dip of 10-20%), non-dippers (dip <10%), and risers (dip <0%).

**Results:** Patients with uncontrolled AH had significantly higher awake and asleep systolic and diastolic BP and longer duration of hypertension (6,41 vs. 4,48 years; p=0,026). The investigated groups had comparable proportions of non-dippers (39,3% vs. 44,9%; p=0,632). We observed tenfold higher percentage of risers among patients with uncontrolled AH (34,7% vs. 3,5%; p=0,002). In contrast, the group with controlled AH presented with higher percentage of dippers (42,9% vs. 18,4%; p=0,02) and extreme dippers (14,3% vs. 2%; p=0,036). We found a weak negative correlation between SBP dip with urine noradrenaline (rs=0,378, p=0,043) and normetanephrine levels (rs= 0,325, p=0,021). Thirty-three patients were prospectively evaluated after successful pheochromocytoma removal. We registered restoration of the physiological nocturnal dip in 45% of them.

**Conclusions:** The majority (80%) of patients with pheochromocytomas present high-risk circadian BP profiles which can explain the increased risk for acute cardiovascular and cerebrovascular complications associated with this rare disease. The lack of restoration of normal nocturnal BP dip in more than 50% of all PC patients after successful surgery could be explained by the impact of multiple factors such as delayed diagnosis, older age, newly diagnosed comorbidities and associated cardiovascular risk factors.

### Вторична надбъбречна недостатъчност

**Орбецова М.**

Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Св. Георги“,  
Катедра по Ендокринология, Медицински факултет,  
Медицински университет, Пловдив

Вторичната надбъбречна недостатъчност (ВНН) е рядко, потенциално животозастрашаващо състояние, дължащо се на нарушение на хипофизната жлеза от всякакъв характер (пространство-заемащ процес, травма, аутоимунни или генетични аномалии), възпрепятстващо секрецията на АКТХ. Проучвания намират честота на ВНН между 41 и 94%. ВНН показва разпространение от 150–280 на милион души с по-често засягане на женския пол. Когато ВНН се развива едновременно с груги дефицити на хипофизарни хормони при патологичен образ от ЯМР, първата причина, която трябва да се има предвид, са хипофизарни тумори, особено макроаденоми. Сред хормоналните дефицити, причинени от макроаденоми на хипофизата, АКТХ-дефицитът, обаче, е един от най-рядко срещаните. Лимфоцитарен или аутоимунен хипофизит е друга често срещана причина за комбиниран дефицит на АКТХ и останалите хормони на хипофизата. Дефицитът на АКТХ е най-често срещаното хормонално разстройство в тези случаи и се доказва в преобладаващата им част. ВНН може да бъде имуносвързано нежелано събитие при лечение с имунни „checkpoint“ инхибитори (ICI). Най-честата причина за изолиран АКТХ дефицит е ятрогенното потискане на оста хипоталамус-хипофиза-надбъбречна жлеза (ХХН), причинено от продължителна експозиция на глюкокортикоиди (ГК). Пациентите, приемащи дългосрочно перорални, инхалаторни, интраназални, вътреставни или локални ГК, трябва винаги да бъдат оценявани за възможен хипокортицизъм. Рядка, но интересна причина за ВНН са хомозиготни или съставни хетерозиготни мутации със загуба на функция на POMC гена, водещи до ранна надбъбречна недостатъчност, затлъстяване и променена пигментация.

Редица проучвания показват повишена смъртност при пациенти с дефицит на кортизол, дължаща се на сърдечно-съдови, метаболитни, неопластични и инфекциозни заболявания.

Заместителната терапия при ВНН не изисква приложение на минералкортикоиди, тъй като оста ренин-ангиотензин-алдостерон е запазена. Заместителната терапия с ГК показва голяма вариабилност във вида, дозата, честотата и продължителността. Като се има предвид, че може



## Pituitary Gland, Adrenal Gland, Gonads

да е налице остатъчна секреция на АКТХ и запазено функциониране на ХХН ос, по-ниски дози ГК, особено следобед, може да са достатъчни като заместително лечение при пациентите с ВНН в сравнение с тези с първична надбъбречна недостатъчност. Въвеждането на нова формула с модифицирано освобождаване с по-физиологичен циркаден профил на кортизола е свързано със сигнификантно благоприятно повлияване на телесното тегло,  $HbA_{1c}$  и инсулиновата чувствителност при ВНН.

### Secondary Adrenal Insufficiency

**Orbetzova M.**

Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, „Sv. Georgy“ University Hospital ,  
Department of Endocrinology, Medical Faculty, Medical University of Plovdiv

Secondary adrenal insufficiency (SAI) is a rare potentially life-threatening condition due to any disturbance involving the pituitary gland (space-occupying lesions, trauma, autoimmune or genetic abnormalities) and interfering with ACTH secretion. Studies have shown that the frequency of SAI is between 41 and 94%. SAI shows a prevalence of 150–280 per million with a higher prevalence in women. When SAI coexists with other pituitary hormone deficiencies and pathological MRI, the first cause to be considered should be tumours, especially pituitary macroadenomas. Among hormone deficiencies caused by pituitary macroadenomas, ACTH deficiency is one of the least common. Lymphocytic or autoimmune hypophysitis is another common cause of combined deficiency of ACTH and other pituitary hormones. ACTH deficiency is the most common hormone disorder in these cases, and has been shown in a very high proportion of them. SAI could be an immune-related adverse event following treatment with immune checkpoint inhibitors (ICIs). The most common cause of isolated ACTH deficiency is iatrogenic suppression of the hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis caused by long-term glucocorticoid (GC) exposure. Patients taking long-term oral, inhaled, intranasal, intra-articular, or topical GCs, should be assessed for possible hypocorticism. A rare but interesting cause of SAI is the homozygous or composed heterozygous loss-of-function mutations of POMC gene, leading to early onset adrenal insufficiency, obesity, and altered pigmentation.

Several studies have demonstrated an increased mortality in patients with cortisol deficiency attributable to cardiovascular, metabolic, neoplastic and infective diseases.

## Резюме/Abstracts

Replacement therapy in SAI does not require mineralocorticoid administration because the renin-angiotensin-aldosterone axis is preserved. GCs replacement therapy shows wide variability in the type, dose, frequency, and timing of treatment. Considering that a residual ACTH secretion and HPA-axis function may be present, lower GC doses, especially in the afternoon, might be sufficient to replace patients with SAI when compared to primary AI. The introduction of a new modified release formulation with a more physiological cortisol circadian profile has been associated with significant improvement in body weight, HbA<sub>1c</sub> and insulin sensitivity in SAI.

### Мониториране и лечение на пациенти със синдром на Търнър – актуално състояние и съвременни препоръки

Робева Р.<sup>1,2,3,4</sup>, Еленкова А.<sup>1,2,3,4</sup>, Захариева С.<sup>1,2,3,4</sup>

<sup>1</sup>Катедра по Ендокринология, Медицински Университет, София;

<sup>2</sup>Експертен център за редки ендокринни болести, София

<sup>3</sup>Европейска мрежа за редки ендокринни болести (ENDO-ERN);

<sup>4</sup>УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“

**Въведение:** Пациентките със синдром на Търнър (СТ) се отличават с повишена заболяемост от сърдечно-съдови, метаболитни и аутоимунни заболявания, която може да допринесе за по-висока смъртност при тези жени. Затова съвременните международни консенсуси препоръчват системно проследяване и активен скрининг за редица ендокринни и неендокринни състояния при болните с СТ.

**Цели:** Ето защо, настоящото изследване има за цел да проучи характеристиките на ендокринната и неендокринна коморбидност, както и съответните подходи за наблюдение и терапия при български пациентки със СТ.

**Материал и методи:** анализирани са данните на кохорта от 45 жени със СТ на възраст (18-53 години). Обобщени са данните за съпътстващите заболявания в същата група. Сравнени са клиничните и хормонални показатели между пациентките със СТ и индивиди с други причини за преждевременна овариална недостатъчност.

**Резултати:** Пациентите със СТ се отличават с висока честота на сърдечно-съдови заболявания (24,4%), възлехидратни нарушения (17,7%), дислипидемия (50,0%), тиреоидни (55,6%) и други нарушения. Честотата

на метаболитните и сърдечно-съдовите нарушения може да зависи от карриотипа на пациентките, възрастта на диагностициране на състоянието, както и от приложението на хормоно-заместителна терапия ( $p < 0,05$ ). Коморбидността при пациентките с ТС е по-висока отколкото при жени с други причини за преждевременна овариална недостатъчност.

**Заклучение:** Диагнозата на СТ е забавена при част от българските пациентки. СТ се свързва с висока честота на съпътстващи ендокринни и неендокринни заболявания, поради което е необходимо насочено търсене на коморбидности през целия живот на пациентките. Уместно е стриктното приложение на съвременните международни алгоритми за проследяване при ТС в реалната клинична практика с оглед навременна диагностика. Проследяването на пациентки със СТ следва да се извършва от мултидисциплинарни екипи.

### Monitoring and Treatment of Patients with Turner Syndrome – Current Status and Recommendations

*Robeva R.<sup>1,2,3,4</sup>, Elenkova A.<sup>1,2,3,4</sup>, Zacharieva S.<sup>1,2,3,4</sup>*

<sup>1</sup>Department of Endocrinology, Medical University, Sofia;

<sup>2</sup>Expert Center for Rare Endocrine Diseases, Sofia;

<sup>3</sup>European Network on Rare Endocrine Conditions (ENDO-ERN);

<sup>4</sup>USHATE „Acad. Ivan Penchev“

**Introduction:** Patients with Turner syndrome (TS) have an increased incidence of cardiovascular, metabolic, and autoimmune diseases, possibly contributing to higher mortality in these women. Therefore, current international guidelines recommend systematic follow-up and active screening for many endocrine and non-endocrine conditions in TS patients.

**Aims:** Therefore, the present study aims to investigate the characteristics of endocrine and non-endocrine comorbidity and the relevant monitoring and therapy approaches in Bulgarian patients with TS.

**Material and methods:** Characteristics of a cohort of 45 women with TS aged (18-53 years) were analyzed. Data on concomitant diseases in the same group were summarized. Clinical and hormonal parameters were compared between patients with TS and individuals with other causes of premature ovarian failure.

**Results:** Patients with TS had a high incidence of cardiovascular diseases (24,4%), carbohydrate disturbances (17,7%), dyslipidemia (50%), thyroid (55,6%)

and other disorders. The frequency of metabolic and cardiovascular disorders might depend on the karyotype of the patients, the age of diagnosis of the condition, as well as the application of hormone replacement therapy ( $p < 0,05$ ). Comorbidity in TS patients was higher than in women with other causes of premature ovarian failure.

**Conclusion:** The diagnosis of TS is delayed in some Bulgarian patients. TS is associated with a high frequency of concomitant endocrine and non-endocrine diseases; therefore, a targeted search for comorbidities is necessary throughout the lifespan of patients. The strict application of current international algorithms for TS monitoring in actual clinical practice is essential for timely diagnosis. Multidisciplinary teams should perform follow-ups of patients with TS.

### The role of Inositols in Reproduction

**Maurizio Nordio**

Department of Experimental Medicine, University „Sapienza“, Rome, Italy

It is worldwide known that fertility, at least in industrialized countries, is rapidly decreasing. This is mainly due to factors that are able to greatly interfere with our endocrine system and, as a consequence, with the ability to produce oocytes and spermatozoa of sufficient quality. Among those numerous factors, inositols have certainly a pivotal role. They are a number of ubiquitous glucose-derived compounds (nine stereoisomers) with a number of important activities. The most studied are MYO-inositol (MYO) and D-chiro-inositol (DCI). The first is mainly involved in the reproductive system, both in male and female patients. In fact, MYO is considered a physiological second-messenger of FSH and of TSH. The latter has a role as insulin-sensitizer agent. Each tissue has its own specific MYO to DCI ratio (as an example, in the ovarian tissue the physiological MYO/DCI ratio is 100:1), being 40:1 the physiological plasma ratio.

As far as the reproductive system is concerned, it is well known that MYO is able to ameliorate cycle disturbances and oocyte quality, therefore is widely successfully used in many affected female patients, especially those having PCOS. Since this specific situation is often characterized by a concomitant metabolic alteration (namely insulin resistance), DCI is usually added, due to its ability to increase insulin sensitivity. However, as stated earlier, a specific MYO to DCI ratio must be granted, otherwise it is possible that the administration of higher DCI amounts and for a longer period of time, may interfere with the ovary, causing detrimental effects rather than ameliorating the situation. In fact, recent data from our Department demonstrate that time and dose are two pivotal elements to be considered, when



## Pituitary Gland, Adrenal Gland, Gonads

prescribing DCI therapy. Notably, the administration of DCI at the dose of 1200 mg, caused detrimental effects to a small group of female volunteers, in terms of cycle regulation, testosterone and asprosin plasma concentration.

**In conclusion**, inositols are considered as important and safe tools in the hands of physicians that are aware of their potentials and of their limitations, especially as far as female patients are concerned.

### Ролята на инозитолите в репродукцията

**Маурицио Нордио**

Категра по Експериментална медицина, Университет „Сапиенца“, Рим, Италия

В световен мащаб е известно, че раждаемостта, поне в индустриализираните страни, бързо намалява. Това се дължи главно на фактори, които са в състояние значително да повлияят на ендокринната система и като следствие, на способността за производство на яйцеклетки и сперматозоиди с добро качество. Сред тези многобройни фактори инозитолите със сигурност имат ключова роля. Те са множество убиквитерни съединения, производни на глюкозата (девет стереоизомера), с редица важни действия. Най-изследваните са MYO-inositol (MYO) и D-chiro-inositol (DCI). Първият е свързан главно с репродуктивната система, както при мъжете, така и при жените. Всъщност MYO се счита за физиологичен вторичен посредник на FSH и TSH. Вторият играе ролята на инсулин-сенситизиращ агент. Всяка тъкан има свое специфично съотношение MYO/DCI (например, в тъканта на яйчиците физиологичното съотношение MYO/DCI е 100:1), а физиологичното плазмено съотношение е 40:1.

Що се отнася до репродуктивната система, добре известно е, че MYO е в състояние да подобри смущенията в менструалния цикъл (МЦ) и качеството на яйцеклетките, поради което се използва широко при жени с репродуктивни нарушения, особено тези с PCOS. Тъй като тези специфични състояния често се характеризират със съпътстващи метаболитни нарушения (по-специално инсулинова резистентност), обикновено се добавя DCI, поради способността му да повишава инсулиновата чувствителност. Въпреки това, както беше посочено, трябва да се постигне специфично съотношение MYO/DCI, в противен случай е възможно прилагането на по-високи количества DCI и за по-дълъг период от време да

## Резюме/Abstracts

повлияе функцията на яйчиците, причинявайки вредни вместо благоприятни ефекти. Всъщност, най-нови данни от нашата катедра показват, че времето и дозата са два основни елемента, които трябва да се имат предвид, когато се предписва терапия с DCI. Трябва да се отбележи, че в малка група от доброволки прилагането на DCI в доза 1200 mg води до вредни ефекти по отношение регулирането на МЦ, плазмената концентрация на тестостерон и аспрозин.

**В заключение,** инозитолите могат да бъдат важни и безопасни средства в ръцете на лекарите, ако са добре запознати с техните възможности и ограничения, особено отнася

### Тъмната страна на спорта – мъжката атлетическа триада

**Каменов З.**

Клиника по ендокринология, Университетска болница Александровска, Медицински Университет, София

Физическата активност има огромно благоприятно значение за здравето на човека. Но както Парацелз пише преди 5 века „Само дозата разграничава отровата от лекарството“ и в лекарството „физическа активност“ от значение е дозата. Прекомерното спортуване крие сериозен риск от физически или психически травмизъм, злоупотреба с анаболни, андрогенни стероиди, хранителни разстройства, повишение на сърдечно-съдовия риск и др. Тези проблеми най-често остават скрити под блясъка на медалите, а за причините за провалените спортни кариери рядко се пише.

Мъжката атлетическа триада беше дефинирана доста по-късно от женската. Тя е синдром от 3 взаимосвързани състояния, най-често срещани при юноши и млади възрастни мъже атлети (издръжливост и тежести) и включва клинично значимите резултати от:

1. енергиен дефицит/ниска енергийна наличност с или без нарушено хранене/хранително разстройство
2. функционален хипоталамичен хипогонадизъм
3. остеопороза или ниска костна минерална плътност с или без стресови фрактури

Енергиен дефицит/ниска енергийна наличност се отнася до нивото

## Хипофиза, надбъбречни жлези, гонади

на енергиен статус, където са настъпили една или повече от следните компенсаторни метаболитни адаптации: потискане на базалната обмяна (нормализирана за размера на тялото или масата без мазнини), загуба на телесно тегло, свързано с нов хронично нисък set point за регулация при нисък ИТМ и/или потискане на метаболитни хормони, като трийодтиронин и лептин, отразяващи продължителния отказ от прием на достатъчно енергия за поддържане на енергийните разходи. И тук става дума за континуум – в здравословния му край енергийният прием е достатъчен, за да отговори на комбинираните нужди от упражнения и всички останали физиологични процеси – костното здраве е адекватно за възрастта, пола и упражненията, а гонадната ос функционира нормално. В нездравословния край на континуума, вследствие енергиен дефицит настъпва прогресивно влошаване на репродуктивното здраве и костите – хипогонадотропен хипогонадизъм, олигоспермия, намалено либидо и остеопороза.

В тази лекция ще бъдат разгледани терминологията, патогенезата, дали се касае за страничен ефект от спорта или физиологична адаптация на гонадната ос, скринингът, диагностичният процес и възможностите за лечение и връщане към спорта на спортистите с мъжката атлетическа триада.

### The Dark Side of Sport – the Male Hletic Triad

**Kamenov Z.**

Clinic of Endocrinology, Alexandrovska University Hospital, Medical University, Sofia

Physical activity has an enormous beneficial effect on human health. But as Paracelsus wrote 5 centuries ago „*Only the dose distinguishes the poison from the medicine*“ and in the medicine „*physical activity*“ it is the dose that matters. Excessive exercise poses a serious risk of physical or mental trauma, anabolic, androgenic steroids abuse, eating disorders, increased cardiovascular risk, etc. These problems most often remain hidden under the glitter of medals, and the causes of failed sporting careers are rarely written about.

The male athletic triad was defined much later than the female. It is a syndrome of 3 interrelated conditions most common in adolescent and young adult male athletes (endurance and weight training) and includes the clinically relevant outcomes of:

1. energy deficiency/low energy availability with or without disordered eating/eating disorder

## Резюме/Abstracts

---

2. functional hypothalamic hypogonadism

3. osteoporosis or low bone mineral density with or without stress fractures

Energy deficiency/low energy availability refers to the level of energy status where one or more of the following compensatory metabolic adaptations have occurred: suppression of basal metabolic rate (normalized for body size or fat-free mass), loss of body weight associated with a new chronically low set-point for regulation at low BMI, and/or suppression of metabolic hormones such as triiodothyronine and leptin reflecting prolonged denial of sufficient energy intake to maintain energy expenditure. Again, we are talking about a continuum – at the healthy end, energy intake is sufficient to meet the combined needs of exercise and all other physiological processes – bone health is adequate for age, sex and exercise, and the gonadal axis is functioning normally. At the unhealthy end of the continuum, progressive deterioration of reproductive and bone health occurs as a result of energy deficiency – hypogonadotropic hypogonadism, oligospermia, decreased libido and osteoporosis.

This lecture will review the terminology, pathogenesis, whether it is a side effect of sport or a physiological adaptation of the gonadal axis, the screening, diagnostic process, and treatment and return to sport for athletes with the male athletic triad.

## Нарушения в минералната обмяна, Остеопороза

### Актуални препоръки за лечение на остеопороза

Попиванов П., Темелкова Н.

УМБАЛ „Александровска“, София

Остеопорозата е сериозно хронично заболяване с висока и нарастваща честота, голяма лична тежест и социална значимост. Ниската информираност за проблема, късната диагноза, неточното проследяване и некомпетентното лечение са малка част от множеството проблеми, които съпътстват контрола на това заболяване.

**Цел** на настоящото изложение е да анализираме актуалните препоръки за лечение на остеопорозата във Франция, Великобритания и САЩ. Правим сравнение по отношение на оценка на фрактурния риск, индикации за стартиране на лечението, медикаменти на избор, продължителност на терапията и комплексна грижа – калциев и витамин Д баланс, подходящ диетичен режим и двигателна програма, превенция на паданията.

**Материал и методи:** За целта анализирахме официалните документи на Националната група за остеопороза на Великобритания, Френски препоръки за менажиране на постменопаузалната остеопороза, както и след кастрация по повод карциноми, Американската асоциация на клиничните ендокринолози, Американския колеж на лекарите, Американския колеж по акушерство и гинекология. Обсъждаме и изводите на водещи организации и специалисти по отношение на храненето и костното здраве.

**Резултати:** Лечението на остеопорозата е базирано на оценка на фрактурния риск. Различия има по отношение на прага на Т-скор и стратифицирането на риска. Препоръките в Европа са сходни и изборът на лечение на първа линия се базира на ефективност, цена/ефект, странични ефекти – това са бифосфонатите. Средство на избор са анаболните средства в случаите на две или повече вертебрални фрактури. Тази терапия, както и лечението с Деносумаб изисква задължително последващо лечение с бифосфонати за различен период – минимум 6 до 12 месеца

## Резюмета/Abstracts

или по-дълго. Акцент е периодичната преоценка на риска, обуславяща продължителността на лечението.

**В заключение** се спираме на практиката в България по отношение на скрининг, диагноза и лечение на пациентите с остеопороза, с анализ на препятствията, които опорочават лечението. Лошото качество на DXA изследванията е повод за необосновано лечение или смяната му. Друг съществен проблем е продължителността на терапията и последователността на използваните медикаменти, както и липсата на терапевтичен план за пациентите с фрактури. Необходимо е цялостно издигане на нивото на грижата за пациентите с остеопороза от ранна прецизна диагностика до комплексно и достатъчно лечение на заболяването и адекватно проследяване.

### Current Recommendations for the Treatment of Osteoporosis

*Popivanov P., Temelkova N.*  
UMBAL „Alexandrovska“, Sofia

Osteoporosis is a serious chronic disease with a high and increasing incidence, great personal burden and social significance. Low awareness of the problem, late diagnosis, inaccurate follow-up and incompetent treatment are a small part of the many problems that accompany the control of this disease.

**The purpose** of this presentation is to analyze the current recommendations for the treatment of osteoporosis in France, Great Britain and the United States. We make a comparison in terms of fracture risk assessment, indications for starting treatment, medications of choice, duration of therapy and comprehensive care – calcium and vitamin D balance, appropriate diet and exercise program, prevention of falls.

**Material and methods:** For this purpose, we analyzed the official documents of the National Osteoporosis Group of Great Britain, French recommendations for the management of postmenopausal osteoporosis, as well as after castration for carcinomas, the American Association of Clinical Endocrinologists, the American College of Physicians, the American College of Obstetricians and Gynecologists. We also discuss the findings of leading organizations and specialists regarding nutrition and bone health.

**Results:** Osteoporosis treatment was based on fracture risk assessment. Differences exist regarding the T-score threshold and risk stratification. The recommenda-

## Нарушения в минералната обмяна, Остеопороза

tions in Europe are similar and the choice of first-line treatment is based on effectiveness, cost/effect, side effects – these are the bisphosphonates. Anabolic drugs are the drug of choice in cases of two or more vertebral fractures. This therapy, as well as treatment with Denosumab, requires mandatory follow-up treatment with bisphosphonates for a varying period – a minimum of 6 to 12 months or longer. Emphasis is on the periodic reassessment of risk, determining the duration of treatment.

**In conclusion**, we dwell on the practice in Bulgaria regarding screening, diagnosis and treatment of patients with osteoporosis, with an analysis of the obstacles that impair treatment. The poor quality of DXA studies is a reason for unjustified treatment or its change. Another significant problem is the duration of therapy and the sequence of medications used, as well as the lack of a therapeutic plan for patients with fractures. It is necessary to completely raise the level of care for patients with osteoporosis from early accurate diagnosis to complex and sufficient treatment of the disease and adequate follow-up.

### Коя е причината за дефицит на витамин D – рисковите фактори, сезона или неприемането му? (Преглед на болничен материал)

**Борисова А-М., Молова Е., Влахов Й., Трифонова Б., Мекова Р.**

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

Нивото на витамин D в българската популация зависи от различни рискови фактори и динамиката в сезоните, но и от традициите за регулярен прием на този витамин.

**Цел:** Да се изследва връзката между дефицита на витамин D с наличните рискови фактори, ролята на сезона и регулярността в субституцията с витамин D.

**Материал и методи:** Изследвани са на случаен принцип 199 болни, които регулярно са постъпили в Клиника по ендокринология, УМБАЛ Софиямед. Предпочитани са болни с Диабет, Метаболитен синдром (с и без Диабет) и отделни болни с тиреоидна патология, като задължителното условие е да има изследвано ниво на витамин D [25(OH)D]. Подбрани са два сезона: зима – януари, февруари, март и лято – от 15 юни до 15 септември. Болните са разпределени по пол, възраст.

**Резултати:** 74,5% от изследваните болни са с BMI >25 kg/m<sup>2</sup>, като

## Резюме/Abstracts

няма значима разлика зима: лято (T-1,115, p >0,1). С Диабет и Предиабет са 65,3%, с Хипертония – 58,8%. За цялата група средното ниво на eGFR – 81,24 ml/min; eGFR <60 ml/min имат 15,6%, което е подобно за общата популация. Със стомашно-чревни респ. чернодробни заболявания са 43% и честотата им нараства през лятото, а 15% приемат антихипересанти. Жените са 2 пъти повече от мъжете – лятото 2,7 пъти, зимата – 1,6 пъти. През зимата се хоспитализират главно 30-70-годишните, а през лятото – 40-80-годишните. Нивото на витамин D общо за двата сезона и отделно за зима и лято е ниско: 23,49±10,861 ng/ml, зима – 19,68±8,65 ng/ml, лято – 27,04±11,48 ng/ml, T-5,258, p <0,001. Разпределение на болните според нивото на витамин D: Нормално (≥30 ng/ml) – 54 (27,1%); Негостатъчно (10-30 ng/ml) – 125 (62,8%); Дефицит (<10 ng/ml) – 20 (10,1%). Едва 58 (29,1%) болни приемат витамин D, останалите 141 (70,9%) – не. Болните, които не приемат витамин D (141, 70,9%) се делят на две групи – никога не приемали – 38 (27%) и не приемали от „месеци“ – 103 (73%). От групата болни на приемащите витамин D – 11 (19%) приемат по 1000 IU/дневно и 47 (81%) по 1000-4000IU/дневно. Наблюдава се парадоксален подем в дозата на витамин D през лятото.

**Заклучение:** Налице са няколко рисков фактори, които определят ниско ниво на витамин D. Сезонността оказва известно влияние. Най-важната причина за дефицит на витамин D остава липсата на системна субституция сред населението, което ярко се отразява в хоспитализираните болни – 71% не приемат и от тях 27% НИКОГА не са приемали витамин D. Пред медицинската общност стои твърде важна задача – възпитание и създаване на традиции в субституцията с витамин D, което ще има важни здравословни последици за населението.

### What is the Cause of Vitamin D Deficiency – the Risk Factors, the Season or Not Taking it? (Review of hospital material)

**Borissova A-M., Mollova E., Vlahov J., Trifonova B., Mekova R.**

Endocrinology Clinic, University Hospital Sofamed, Faculty of Medicine, Sofia University „St. Kliment Ohridski“, Sofia

The level of vitamin D in the Bulgarian population depends on various risk factors and seasonal dynamics, but also on the traditions of regular intake of this vitamin.

**Objective:** To investigate the relationship between vitamin D deficiency and

## Disorders in Mineral Metabolism, Osteoporosis

the available risk factors, the role of the season and the regularity of vitamin D substitution.

**Material and methods:** 199 patients who were regularly admitted to the Clinic of Endocrinology, UMBAL Sofamed were studied randomly. Preference is given to patients with Diabetes, Metabolic Syndrome (with and without Diabetes) and individual patients with thyroid pathology, and the mandatory condition is to have a tested level of vitamin D [25(OH)D]. Two seasons are selected: winter – January, February, March and summer - from June 15 to September 15. Patients are divided by gender and age.

**Results:** 74,5% of the examined patients have a BMI >25 kg/m<sup>2</sup>, with no significant difference between winter and summer (T-1.115, p >0,1). With Diabetes and Prediabetes are 65,3%, with Hypertension – 58,8%. For the entire group, the average level of eGFR was 81,24 ml/min; eGFR <60 ml/min had 15,6%, which was similar to the general population. With gastrointestinal resp. liver diseases are 43% and their frequency increases in the summer, and 15% take antidepressants. Women are 2 times more than men – summer 2,7 times, winter – 1,6 times. In the winter, mainly the 30-70-year-olds are hospitalized, and in the summer – the 40-80-year-olds. The level of vitamin D in general for both seasons and separately for winter and summer is low: 23,49±10,861 ng/ml, winter – 19,68±8,65 ng/ml, summer – 27,04±11,48 ng/ml, T-5,258, p <0,001. Distribution of patients according to the level of vitamin D: Normal (≥30 ng/ml) – 54 (27,1%); Insufficient (10-30 ng/ml) – 125 (62,8%); Deficiency (<10 ng/ml) – 20 (10,1%). Only 58 (29,1%) patients take vitamin D, the remaining 141 (70,9%) do not. Patients who do not take vitamin D (141, 70,9%) are divided into two groups – never took it – 38 (27%) and did not take it for „months“ – 103 (73%). From the group of patients taking vitamin D – 11 (19%) take 1000 IU/day and 47 (81%) take 1000-4000IU/day. There is a paradoxical rise in the dose of vitamin D in the summer.

**Conclusion:** There are several risk factors that determine a low vitamin D level. Seasonality has some influence. The most important cause of vitamin D deficiency remains the lack of systemic substitution among the population, which is clearly reflected in the hospitalized patients – 71% do not take and of them 27% have NEVER taken vitamin D. The medical community faces a very important task - education and creating traditions in vitamin D substitution that will have important population health implications.

### Биохимичен контрол при 78 пациенти с хроничен хипопаратиреоидизъм за периода 2006-2020 г. – къде всъщност сме?

Боянов М.<sup>1</sup>, Замфирова Д.<sup>1</sup>, Бакалов Д.<sup>1</sup>, Карамфилова В.<sup>1</sup>, Гатева А.<sup>1</sup>, Асьов Я.<sup>1</sup>, Захариева Е.<sup>1</sup>, Атанасова К.<sup>1</sup>, Шеинкова Г.<sup>1</sup>, Цакова А.<sup>2</sup>, Каменов З.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Клиника по ендокринология и болести на метаболизма, УМБАЛ „Александровска“, Катедра вътрешни болести, Медицински факултет, Медицински университет, София;

<sup>2</sup>Централна клинична лаборатория към УМБАЛ „Александровска“, Медицински университет, София

Хипопаратиреоидизмът (хипоПТ) е относително рядко ендокринно заболяване, което се развива основно след хирургични интервенции върху щитовидната жлеза. Заместителното лечение с калций и активен витамин Д може да постави трудности пред клинициста.

**Цел на проучването:** да се опише нивото на биохимичен контрол при пациенти с хроничен хипоПТ за периода 2006-2020 г. и да се потърсят разлики между постоперативния и идиопатичния хипоПТ.

**Материал и методи:** Проведено е ретроспективно срезово проучване, включващо клинични случаи от последните 15 години от базата данни на университетска ендокринна клиника. Бяха изключени случаите с хипокалциемия, които не са свързани с паращитовидния хормон. Прегледани бяха историята на заболяването на пациентите, както и придружаващите заболявания и приеманите медикаменти. Отчетени бяха стойностите на изследваните серумен калций (общ, албумин-коригиран и йонизиран; sCa, corrCa, iCa<sup>+</sup>) и фосфати (P), магнезий, креатинин, алкална фосфатаза, както и от 24-часова калциурия и фосфатурия. За определяне на интактния паратхормон (iPTH) е бил използван електро-хеми-луминесцентен метод (ElecSys, Roche Diagnostics). Прегледани бяха и проведените ултразвукови изследвания на шийна и абдоминална област.

**Резултати:** Седемдесет и осем пациенти отговориха на критериите на проучването, шестдесет и седем от които бяха жени. Повечето от тях са били на възраст между 30 и 60 години (средна възраст 50,6 ± 14,5 години). Албумин-коригираният калций е бил в прицелните стойности при 20,5% от пациентите, йонизираният калций – в 36,5%, серумните фосфати – в 46,3%, серумният магнезий – в 87,9%. Ако четирите параметъра

## Нарушения в минералната обмяна, Остеопороза

са взети заедно, по-малко от 20% от пациентите са били в таргетните интервали. Хиперкалциурия е била налична при 11,8%, като 57,1% от пациентите са имали нефролитиаза и 27,3% са имали ХБЗ 3-4 степен. Голям дял от пациентите са имали бъбречно засягане. Препоръчаните заместителни медикаменти са били калциев карбонат и калцитриол. Сравнявайки пациенти с постхирургичен и нехирургичен хипоПТ, значителни разлики се откриха само по отношение на възрастта, общия серумен калций, серумен магnezий и TSH.

**Заклучение:** Нашето изследване е първото по рода си у нас през последните две десетилетия. То описва съвременната клинична и биохимична картина на хроничния хипоПТ при пациенти, насочени за специализирана помощ. Често се регистрират твърде ниски дози на суплементацията, водещи до хипокалциемия и хиперфосфатемия. Слабото придържане към терапията от страна на пациента може да е една от основните причини за това. При идиопатичния хипоПТ се наблюдаваха по-ниски нива на серумен калций и магnezий. Пациентите, техните семейства и лекуващите лекари трябва да бъдат по-добре информирани за актуалните препоръки в лечението на хроничния хипоПТ и възможните последици от незадоволителния контрол по отношение на заболяемостта и смъртността на засегнатите пациенти.

### Biochemical Control of 78 Patients with Chronic Hypoparathyroidism Referred Between 2006 and 2020 – Where do we Actually Stand?

*Boyanov M.<sup>1</sup>, Zamfirova D.<sup>1</sup>, Bakalov D.<sup>1</sup>, Karamfilova V.<sup>1</sup>, Gateva A.<sup>1</sup>, Assyov Y.<sup>1</sup>, Zaharieva E.<sup>1</sup>, Atanassova K.<sup>1</sup>, Sheinkova G.<sup>1</sup>, Tsakova A.<sup>2</sup>, Kamenov Z.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Clinic of Endocrinology and Metabolism, University Hospital Alexandrovska; Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Medical University, Sofia; <sup>2</sup>Central Clinical Laboratory, University Hospital Alexandrovska; Department of Clinical Laboratory and Clinical Immunology, Medical University, Sofia

Hypoparathyroidism (hypoPT) is a relatively rare endocrine disease, mainly due to thyroid surgery. The classical supplementation with calcium and active vitamin D may represent a challenge to the clinician.

**Objective:** to describe the level of biochemical control in patients with chronic hypoPT and to look for differences between postsurgical and non-surgical cases referred between 2007 and 2021.

## Резюме/Abstracts

**Materials and Methods:** This was a retrospective cross-sectional study with data review from the database of a tertiary endocrine clinic from the last 15 years. Cases with hypocalcemia not related to PTH were excluded. The patients' medical history was reviewed as well as concomitant diseases and medications. Serum calcium (total, albumin-corrected and ionized; sCa, corrCa, iCa + ) and phosphates (P), magnesium, creatinine, alkaline phosphatase together with 24hr urinary calcium and phosphate were measured. The intact parathyroid hormone (iPTH) was determined by electro-hemi-luminescence (Elecsys, Roche Diagnostics). Thyroid and abdominal ultrasound (US) were both performed.

**Results:** Seventy-eight patients met the study criteria – 69 were females. Most of them were between 30 and 60 years (mean age  $50,6 \pm 14,5$  years). Albumin-corrected calcium was in target in 20,5% of the patients, ionized calcium – in 36,5%, serum phosphate – in 46,3%, serum magnesium – in 87,9%. When all four parameters were taken together, less than 20% were in target. Hypercalciuria was registered in 11,8% while 57,1% of the patients had nephrolithiasis and 27,3% had CKD grade 3-4. Thus a high proportion of patients with kidney involvement was identified. Calcium carbonate and calcitriol were the preferred replacement choices. Comparing patients with post-surgical and non-surgical hypoPT significant differences were found only for age, total serum calcium, serum magnesium and TSH.

**Conclusion:** Our study is the first of its kind in our country during the last two decades describing the contemporary clinical and biochemical picture of chronic hypoPT in patients referred for specialized care. Low supplementation doses leading to hypocalcemia and hyperphosphatemia were a common finding. Low patient's adherence may be just one possible explanation. Non-surgical cases tend to have even lower calcium and magnesium levels. The patients, their families and treating physicians should be better informed about up-to-date management of chronic hypoPT and the possible impact of suboptimal treatment on morbidity and mortality of the affected subjects.

## Какво се крие зад повишения паратиреоиден хормон ?

*Влахов Й., Трифонова Б., Мекова Р., Николова А., Видинов К.<sup>1</sup>, Иванова Р.<sup>2</sup>, Матева Г.<sup>3</sup>, Бочев П.<sup>3</sup>, Борисова А-М*

Клиника по ендокринология, Университетска болница Софиямед, Медицински факултет, Софийски университет „Свети Климент Охридски“; <sup>1</sup>Клиника по гръдна хирургия, Университетска болница Софиямед, Медицински факултет, Софийски университет „Свети Климент Охридски“; <sup>2</sup>Катедра по патология, МУ, София; <sup>3</sup>Клиника по нуклеарна медицина, Аджигадем Сити клиник УМБАЛ Токуда, Онкология, София

Паращитовидната жлеза синтезира и секретира паратиреоиден хормон (PTH), който играе основна роля в поддържането на минералната хомеостаза, както и на костния минерален метаболизъм. PTH повишава извличането на калций от костта, увеличава тубулната реабсорбция на калций и екскреция на фосфат в бъбреците, а чрез стимулиране на  $1\alpha\text{-OH vitamin D hydroxylase}$  в бъбреците повишава производството на  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  от синтезирания в черния дроб  $25(\text{OH})\text{D}$ .

**Цел:** Да се отдиференцират и характеризират различните заболявания, свързани с повишение на PTH в материал на Клиника по ендокринология, УМБАЛ Софиямед за срок от 3 години, както и да се оцени терапевтичният подход при различните нарушения.

**Материал:** Изследвани са 167 болни с повишен PTH, 145 (87,3%) жени и 21 (12,7%) мъже, на средна възраст  $62,01 \pm 12,73$  г. (36-85 г). Болните са разделени на четири групи:

1. Първа група (Първичен хиперпаратиреоидизъм /ПХПТ/, n-77);
2. Втора група (Вторичен хиперпаратиреоидизъм /ВХПТ/ с дефицит на витамин D, n-31)
3. Трета група (ВХПТ с ХБЗ 3-4 стадий, n-39);
4. Четвърта група (ВХПТ с ХБЗ 5 стадий, n-20).

**Методи:** Стандартни биохимични и хормонални изследвания на минералната обмяна, ултрасонография на шийна област, SPECT-СТ, тънкоиглена пункционна биопсия за вземане на материал (свив).

**Резултати:** Най-възрастни са болните с ВХПТ с ХБЗ при пред-диагноза, а най-млади болните с ХБЗ на хронична диагноза в сравнение с останалите групи,  $p < 0,001$ . Значимо най-висок е серумният калций при болните с ПХПТ срещу другите три групи,  $p < 0,001$ . Серумното ниво на фосфора е значимо най-ниско при болните с ПХПТ и значимо най-високо при болните с ВХПТ

## Резюме/Abstracts

на хронична диализа,  $p < 0,001$ . Същата група има и значимо най-високо ниво на алкална фосфатаза срещу болните с ПХПТ,  $p < 0,001$ . Болните с ПХПТ имат значимо по-високо ниво на РТН срещу болните с дефицит на витамин D,  $p < 0,001$ . РТН е значимо най-висок при болните с ВХПТ на хронична диализа в сравнение с останалите групи,  $p < 0,001$ . В същата група eGFR е значимо най-нисък срещу другите групи,  $p < 0,001$ . Значима пряка обратна връзка между нивата на 25(OH)D и РТН има при болните с ВХПТ с ХБЗ пред-диализа и при дефицит на витамин D. Няма зависимост на РТН от нивото на 25(OH)D при двете групи болни – с ПХПТ и на хронична диализа поради неучастието на витамин D в патогенезата на двете заболявания. Значима корелация на eGFR / РТН е налице при болните с ВХПТ с ХБЗ пред-диализа и такава липсва при болните с ПХПТ и при дефицит на витамин D. Терапевтичният подход е различен в четирите групи: оперативно лечение респ. склерозирание при над 50% от болните с ПХПТ, 5% – ВХПТ с ХБЗ пред-диализно, 35% – ВХПТ с ХБЗ на хронична диализа. При болните с дефицит на витамин D в 100% суплементация. При 23% (38/167) от болните е проведена диагностична биопсия под ехографски контрол с цел получаване на смив и на тази база е взето терапевтично решение: 71% (n=27) от болните – оперативно лечение; 15,8% (n=6) от болните – склерозирание; 13,2% (n=5) от болните – консервативно лечение.

**Заключение:** Хиперпаратиреоидизмът изисква комплексни изследвания, които включват биохимични, ултрасонография, ТПБ под ехографски контрол за вземане на материал (смив), образни. Всичко това изисква наличие на високо специализиран екип с достатъчен опит, както за диагностиката, така и за лечението на тези заболявания.

### What is Behind the Increased Parathyroid Hormone?

*Vlahov Y., Trifonova B., Mekova R., Nikolova A., Vidinov K.<sup>1</sup>, Ivanova R.<sup>2</sup>, Mateva G.<sup>3</sup>, Botshev P.<sup>3</sup>, Borisova A-M.*

Endocrinology Clinic, University Hospital Sofamed, Faculty of Medicine, St. Kliment Ohridski University of Sofia; <sup>1</sup>Clinic of Thoracic Surgery, University Hospital Sofamed, Faculty of Medicine, St. Kliment Ohridski University of Sofia; <sup>2</sup>Department of Pathology, Medical University, Sofia; <sup>3</sup>Clinic of nuclear medicine, Acibadem City Clinic UMBAL Tokuda, Oncology, Sofia

The parathyroid gland synthesizes and secretes parathyroid hormone (PTH), which plays a major role in maintaining mineral homeostasis as well as bone mineral metabolism. PTH increases calcium uptake from bone, increases tubular calcium

## Нарушения в минералната обмяна, Остеопороза

reabsorption and renal phosphate excretion, and by stimulating  $1\alpha$ -OH vitamin D hydroxylase in the kidney increases production of  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  from hepatically synthesized  $25(\text{OH})\text{D}$ .

**Aim:** To differentiate and characterize the various diseases associated with an increase in PTN in the material of the Clinic of Endocrinology, UMBAL Sofamed for a period of 3 years, as well as to evaluate the therapeutic approach for the various disorders.

**Material:** 167 patients with elevated PTH were examined, 145 (87,3%) women and 21 (12,7%) men, with an average age  $62,01 \pm 12,73$  years (36-85 years). The patients are divided into four groups: 1. First group (Primary hyperparathyroidism / PHPT/, n-77); 2. Second group (Secondary hyperparathyroidism /SHPT / with vitamin D deficiency, n-31) 3. Third group (SHPT with CKD stage 3-4, n-39); 4. Fourth group (SHPT with CKD stage 5, n-20).

**Methods:** Standard biochemical and hormonal studies of mineral exchange, ultrasonography of the cervical region, Spect-CT, fine needle puncture biopsy under ultrasound control for material collection (washout).

**Results:** The oldest were the patients with SHPT with CKD pre-dialysis, and the youngest were the CKD patients on chroniodialysis compared to the other groups,  $p < 0,001$ . The serum calcium was significantly higher in the patients with PHPT compared to the other three groups,  $p < 0,001$ . The serum level of phosphorus was significantly lowest in patients with PHPT and significantly highest in patients with SHPT on chroniodialysis,  $p < 0,001$ . The same group also had a significantly higher level of alkaline phosphatase compared to patients with PHPT,  $p < 0,001$ . Patients with PHPT have a significantly higher level of PTH compared to patients with vitamin D deficiency,  $p < 0,001$ . PTH was significantly higher in patients with SHPT on chroniodialysis compared to the other groups,  $p < 0,001$ . In the same group, eGFR was significantly lowest versus the other groups,  $p < 0,001$ . There is a significant direct inverse relationship between the levels of  $25(\text{OH})\text{D}$  and PTH in patients with SHPT with CKD pre-dialysis and vitamin D deficiency. There is no dependence of PTH on the level of  $25(\text{OH})\text{D}$  in both groups of patients – with PHPT and SHPT of chroniodialysis due to the non-participation of vitamin D in the pathogenesis of both diseases. A significant correlation of eGFR / PTH is present in patients with SHPT with CKD pre-dialysis, and it is absent in patients with PHPT and group with vitamin D deficiency. The therapeutic approach is different in the four groups: operative treatment resp. sclerosing in more than 50% of patients with PHPT, 5% – SHPT with CKD pre-dialysis, 35% – SHHT with CKD on chroniodialysis. For patients with vitamin D deficiency in 100% supplementation was made. In 23% (38/167) of the patients, a diagnostic biopsy was performed under ultrasound control in order to obtain lavage, and on this basis a therapeutic decision was made: in 71% (n-27) of patients – surgical treatment; 15,8% (n-6) of patients – sclerosis procedure; 13,2% (n-5) of patients – conservative treatment.

**Conclusion:** Hyperparathyroidism requires complex investigations, which include biochemical, ultrasonography, fine needle puncture biopsy under ultrasound control for material collection (washout), imaging. All this requires the presence of a highly specialized team with sufficient experience, both for the diagnosis and the treatment of these diseases.

### Първичен хиперпаратиреоидизъм – съвременна картина на 100 пациента от последното десетилетие

**Боянов М.<sup>1</sup>, Бакалов Д.<sup>1</sup>, Карамфилова В.<sup>1</sup>, Гатева А.<sup>1</sup>, Асьов Я.<sup>1</sup>,  
Захариева Е.<sup>1</sup>, Атанасова К.<sup>1</sup>, Шеинкова Г.<sup>1</sup>, Цакова А.<sup>2</sup>, Каменов З.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Клиника по ендокринология и болести на метаболизма, УМБАЛ „Александровска“, Катедра вътрешни болести, Медицински факултет, Медицински университет, София; <sup>2</sup>Централна клинична лаборатория към УМБАЛ „Александровска“, МУ, София

Първичният хиперпаратиреоидизъм (ПХПТ) е ендокринно заболяване, чиято клинична картина през последните десетилетия се измества към по-леки и безсимптомни форми.

**Цел на проучването:** да се опише клиничната картина и основните лабораторни и образни находки при група пациенти с ПХПТ, диагностицирани през последните 10 години.

**Материали и методи:** Извършено е ретроспективно срезово проучване с преглед на данни от базата данни на специализирана ендокринна клиника за последните 10 години. Бяха изключени най-честите вторични причини за повишен ПТХ. Разгледани бяха основните клинични симптоми и признаци на хиперкалциемия, както и съпътстващи заболявания и лекарства. Регистрирани бяха серумен калций (общ, албумин-коригиран и йонизиран; sCa, corrCa, iCa<sup>+</sup>), фосфати (P), магнезий, креатинин, алкална фосфатаза, бета-крослапс. Интактният паратиреоиден хормон (iPTH) и 25(OH)-витамин D бяха определяни чрез електрохемилюминесценция (ElecSys, Roche Diagnostics). Събрани са били и 24-часови уринни проби за калций и фосфати. Като първи метод за локализационна диагностика е ползван ултразвук на шията (УЗИ). При почти половината от участниците е била осъществена тънкоиглена аспирационна биопсия (FNAB) с цитология и смив от иглата за iPTH. Една четвърт от тях е оценена чрез еднофотонна емисионна томография (SPECT-CT). Бяха събрани данни за костната плътност (от DXA), за фрактури и камъни в бъбреците (от бъбречни УЗИ).

**Резултати:** Сто пациенти отговарят на критериите на изследва-

## Disorders in Mineral Metabolism, Osteoporosis

нето – 95 са жени. Повечето от тях са били в 5-то и 6-то декада. Средният им коригиран sCa е 2,73 mmol/l, iCa<sup>+</sup> – 1,39 mmol/l, P – 0,88 mmol/l, iPTH – 14,5 pmol/l и 25(OH)D – 54,0 nmol/l. Нормален sCa е регистриран при 20 участници (20%), докато нормален sP – при 67,0%. С УЗИ на шията в 81% са локализирани единични лезии (паратиреоиден аденом) – зад или под левия долен полюс на щитовидната жлеза в 33 случая (33%) и контралатерално в груги 33%. FNAB на подозрителната лезия е извършена при 51% от участниците в проучването. Цитологията потвърди наличието на паратиреоидни клетки в 22 случая (43,1%), възли на щитовидната жлеза с резултат Bethesda II в 21 случая (41,2%), възли с резултат Bethesda III в 2 случая (3,9%) и недостатъчен аспират (Bethesda I) в 5 случая (9,8 %). SPECT-CT от 27 пациенти идентифицира в 11 случая суспектна лява парашитовидна жлеза, дясна – в 6 случая, както и три ектопични локализации. Данните за КМП са налични при 66 пациентки и показват по-висока честота на остеопороза, отколкото в общата популация на същата възраст; фрактурите обаче не са по-чести. Данни от ехографията на бъбреците са налични при 77% и разкриват хроничен пиелонефрит без камъни при 8 пациенти и бъбречнокаменна болест – при 37 пациенти.

**Заключение:** Нашето изследване е първото по рода си у нас през последните две десетилетия. Въпреки че повечето пациенти са олиго- или асимптомни, леката до умерена хиперкалцемия е много честа. Засягането на бъбреците и костите е изненадващо често, като намаленият eGFR и ниската костна маса са по-разпространени, отколкото в общата популация. Най-типичното местоположение на ПХПТ е единична паратиреоидна лезия в долните жлези. Използването на SPECT-CT изглежда намалява и се заменя от FNAB с измервания на iPTH при промиване на иглата и допълващо цитологично изследване. Въпреки че общата картина на ПХПТ се измества към по-леки и асимптомни (и вероятно по-ранни) форми на заболяването, класическата клинична изява все още може да се срещне в ежедневната практика.

### Primary Hyperparathyroidism – a Contemporary Picture Based on 100 Patients From the Last Decade

*Boyanov M.<sup>1</sup>, Bakalov D.<sup>1</sup>, Karamfilova V.<sup>1</sup>, Gateva A.<sup>1</sup>, Assyov Y.<sup>1</sup>, Zaharieva E.<sup>1</sup>, Atanassova K.<sup>1</sup>, Sheinkova G.<sup>1</sup>, Tsakova A.<sup>2</sup>, Kamenov Z.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, University Hospital Alexandrovska; Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Medical University Sofia, Sofia;

<sup>2</sup>Central Clinical Laboratory, University Hospital Alexandrovska; Department of Clinical Laboratory and Clinical Immunology, Medical University, Sofia

## Резюме/Abstracts

Primary hyperparathyroidism (PHPT) is an endocrine disease, the clinical picture of which has slowly shifted to milder and asymptomatic forms during the last decades.

**Objective:** to describe the clinical presentation and the main laboratory and imaging findings in a group of patients with PHPT diagnosed during the last 10 years.

**Materials and Methods:** This was a retrospective cross-sectional study with data review from the database of a tertiary endocrine clinic from the last 10 years. Secondary causes for elevated PTH were excluded. The major clinical symptoms and signs of hypercalcemia / HPT were reviewed as well as concomitant diseases and medications. Serum calcium (total, albumin-corrected and ionized; sCa, corrCa, iCa<sup>+</sup>), phosphates (P), magnesium, creatinine, alkaline phosphatase, beta-crosslinks were measured. The intact parathyroid hormone (iPTH) and 25(OH)-vitamin D were determined by electro-hemi-luminescence (Elecys, Roche Diagnostics). 24 urinary probes for calcium and phosphate were collected. Neck ultrasound (US) was used as the localization study of choice. Almost half of the participants underwent fine-needle aspiration biopsy (FNAB) with cytology and needle-washouts for iPTH. One fourth was assessed by Single-Photon Emission Tomography (SPECT-CT). Data on bone density (from DXA), fractures and renal stones (from renal US) were collected.

**Results:** One hundred patients met the study criteria – 95 were women. Most of them were in their 5th and 6th decades. The median corrected sCa was 2.73 mmol/l, iCa<sup>+</sup> – 1,39 mmol/l, P – 0,88 mmol/l, iPTH – 14,5 pmol/l and 25(OH) D – 54,0 nmol/l. Normal sCa was registered in 20 participants (20%), while normal sP – in 67,0%. The neck US located single lesions (parathyroid adenoma) in 81% - behind or below the left inferior pole of the thyroid gland in 33 cases (33%) and contra-laterally in another 33%. FNAB of the suspicious lesion had been performed in 51% of the study subjects. The cytology confirmed the presence of parathyroid cells in 22 cases (43,1%), Bethesda II thyroid nodules in 21 cases (41,2%), Bethesda III nodules in 2 cases (3,9%) and insufficient samples (Bethesda I) in 5 cases (9,8%). SPECT-CT from 27 patients identified a suspicious left parathyroid in 11 cases, a right one – in 6 cases, as well as three ectopic locations. BMD data were available in 66 female patients and showed a higher prevalence of osteoporosis than in the general age-matched population; fractures however were not more frequent. Data from renal ultrasound were available in 77% and revealed chronic pyelonephritis without stones in 8 patients and renal stone disease – in 37 patients.

**Conclusion:** Our study is the first of its kind in our country during the last two decades. Although most patients were oligo- or asymptomatic mild to moderate-hypercalcemia was very common. Renal and bone involvement were surprisingly frequent, with reduced eGFR and low bone mass being more prevalent than in the general population. The most typical location was a single parathyroid lesion within the lower glands. The use of SPECT-CT seems to decline and is replaced by US-guid-

## Нарушения в минералната обмяна, Остеопороза

ed FNAB with needle washout measurements of iPTH and cytological examination. Although the general picture of PHPT is shifting towards milder and asymptomatic (and probably earlier) forms of the disease, the classical clinical presentation can still be found in everyday practice.

### Костна минерална плътност при пациенти с първичен хиперпаратиреозидизъм

**Янкова И., Шинков А., Ковачева Р.**

Категора по Ендокринология, Медицински факултет,  
Медицински университет, София.

Първичният хиперпаратиреозидизъм (ПХПТ) е честа причина за вторична остеопороза при жени след менопауза. Костното увреждане се характеризира с по-голямо засягане на кортикалната, отколкото трабекуларната кост, за разлика от постменопаузалната остеопороза.

**Целта** на настоящото проучване е да се сравни честотата на ниска костна минерална плътност (КМП) при пациенти с и без ПХПТ.

**Материали и методи:** За периода от май 2018 г. до декември 2021 г. в Клиниката по тиреоидни и метаболитни костни заболявания на УСБА-ЛЕ „Акад. Иван Пенчев“ са преминали 292 пациенти (256 жени и 36 мъже, ср.възраст  $58,3 \pm 12,0$  г.) с доказан ПХПТ. При всички тях бяха изследвани серумни нива на Ca, PO<sub>4</sub>, PTH, 25(OH)D и костни маркери (СТХ и ALP). Измерена беше КМП на лумбални прешлени L1-L4 (ЛП), дистална трета на радиус (ДР), бегрена шийка (БШ) и общ проксимален фемур (ТБ) с двойноенергийна рентгенова абсорбциометрия (DXA). Резултатите бяха сравнени с тези на контролна група от 89 лица със сходни възраст и пол.

**Резултати:** Установихме по-голяма честота на остеопорозата при измерена КМП ЛП и КМП ДР при пациентите с ПХПТ спрямо здравите контроли (46,2% vs 19,3%,  $p < 0,001$  и 50,5 % vs 21,1%,  $p < 0,001$ , съответно). Честотата на остеопороза и намалена КМП беше най-голяма при измерване на ДР. Открихме остеопороза на ДР в 13,6% и остеопения в 72,7% от пациентите с ПХПТ и нормална КМП ЛП. КМП ДР корелираше негативно с PTH, Ca и ALP при пациентите с ПХПТ, но не и при здравите контроли. СТХ корелираше негативно с КМП и на четирите точки само при пациентите с ПХПТ.

**Заклучение:** Ниската КМП е значимо по-честа при пациентите с ПХПТ, отколкото при здравите контроли. При пациентите с ПХПТ се установява по-голяма честота на остеопороза и ниска КМП при измерване

на ДР, отколкото при измерване на другите костни зони. Ниската КМП съответства на биохимична активност на заболяването.

### Bone Mineral Density in Patients with Primary Hyperparathyroidism

*Yankova I., Shinkov A., Kovatcheva R.*

Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, Medical University of Sofia

Primary hyperparathyroidism (PHPT) is a common cause of secondary osteoporosis in postmenopausal women. In contrast to postmenopausal osteoporosis the bone damage is characterized by greater involvement of the cortical than the trabecular bone.

The **aim** of the present study was to compare the prevalence of low bone mineral density (BMD) in patients with and without PHPT.

**Materials and methods:** From May 2018 to December 2021, 292 patients (256 women and 36 men, mean age  $58,3 \pm 12,0$  years) were confirmed with PHPT at the Department of Thyroid and Metabolic Bone Diseases of the University Hospital of Endocrinology. Serum Ca, PO<sub>4</sub>, PTH, 25(OH)D levels and bone metabolic markers (CTX and ALP) were measured in all of them. BMD of lumbar spine L1-L4 (LS), distal third of radius (DR), femoral neck (FN) and total proximal femur (TF) were measured by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). Eighty-nine age and sex-matched subjects served as a control group.

**Results:** We found a higher prevalence of osteoporosis at LS and DR in the PHPT group compared to the controls (46,2% vs 19,3%,  $p < 0,001$  and 50,5% vs 21,1%,  $p < 0,001$ , respectively). The prevalence of osteoporosis and osteopenia were highest when DR was measured. Osteoporosis was found in 13,6% and osteopenia – in 72,7% of the patients with PHPT and normal LS BMD when DR was measured. DR BMD correlated negatively with PTH, Ca and ALP in patients with PHPT, but not in the controls. CTX correlated negatively with BMD at all four bone sites only in the patients with PHPT.

**Conclusion:** Low BMD is more common in the patients with PHPT than in the controls. Patients with PHPT have a higher rate of osteoporosis and low BMD at DR than at other bone sites. Low BMD corresponds to the biochemical activity of the disease.



## Болести на Щитовидна жлеза

**Лечение на тиреотоксикоза****Христов К.**Клиника по ендокринология и болести на обмяната,  
Втора катедра по вътрешни болести, МУ Варна

Тиреотоксикозата е сборно понятие, включващо група заболявания с различна етиология, характеризиращо се с повишени нива на циркулиращите тиреоидни хормони. Хипертиреозидизмът се отнася конкретно за увеличен синтез и секреция на щитовидни хормони, гължащ се на Базедова болест (ББ), токсичен аденом, както и на хипофизен аденом, продуциращ тиреоид-стимулиращ хормон (ТСХ). Състоянията на тиреотоксикоза без хипертиреозидизъм включват различните форми на тиреоидит, струма овари, йод-индуцирана и екзогенна тиреотоксикоза. Базедовата болест е аутоимунно заболяване, което се предизвиква от циркулиращи ауто-антитела, насочени срещу ТСХ-рецепторите по повърхността на тиреоцитите. Представлява най-честата причина за хипертиреозидизъм, с хронично-прогресиращо протичане, склонност към обостряне или рецидиви след проведено лечение. Екстратиреоидните прояви на болестта обхващат тиреоид-асоцирана офталмопатия (ТАО), претибиален микседем, тиреоидната акропахия и груги, които не се срещат при останалите форми на тиреотоксикоза. Диагнозата се поставя въз основа на клиничната картина, данните от хормонални и имунологични резултати, както и образните изследвания. Съвременната терапия включва медикаментозно лечение с тиреостатици (тионамиди) и дефинитивно лечение – хирургично или радиойодтерапия. Успоредно се прилагат бета-блокери, седативни медикаменти, антиоксиданти, при тежки форми кортикостероиди, антикоагуланти при ритъмни нарушения.

**Цел** е възстановяване и задържане на еутиреоидно състояние и

трайна имунологична ремисия. По-честите странични ефекти на тиреостатичната терапия се изразяват в потискане на гранулопоезата в костния мозък, алергични реакции, миопатия, гастроинтестинални – характерни предимно за метил-меркаптоимидазол (ММИ), както и хепатотоксично действие на пропилтиоурацила (ПТУ). Съвременните препоръки за лечение на ТАО се базират на индивидуалния подход, като от трите терапевтични възможности за лечение на ББ, преходно влошаване се наблюдава като недостатък на радиоiodлечението, което може да бъде избегнато с протективен кортикостероиден курс. Възможностите за лечение при деца са същите като при възрастни, но рисковете и ползите от всеки метод са различни. Новите препоръки на Европейската тиреоидна асоциация от 2022 година за лечение на ББ в детска възраст включват като първа линия на лечение продължителен курс с ММИ, с предпочитане за титриране на дозата пред комбинирания метод на лечение с Левотироксин, както и въздържание от употреба на ПТУ. Като окончателно лечение се препоръчва тотална тиреоидектомия или радиоiodтерапия с цел пълна аблация на щитовидната жлеза с последващо заместително лечение. По време на бременност лечението с ММИ е противопоказано. При необходимост същото се провежда само след 16г.с. при доказани странични ефекти от провежданата терапия с ПТУ. Оптималният срок за хирургична намеса е вторият триместър. В напреднала възраст се предпочита продължителното тиреостатично лечение или радиоiodтерапията. Предизвикателство в ежедневната практика е разпознаването на двата типа медикаментозно-индуцирана тиреотоксикоза, вследствие на прием на Амиодарон. Диагностицирането им е от съществено значение, тъй като двете форми подлежат на различен терапевтичен подход.

### Treatment of Thyrotoxicosis

**Hristozov K.**

Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, Medical University, Varna

Thyrotoxicosis is a collective term including a group of diseases of different etiology, characterized by elevated levels of circulating thyroid hormones. Hyperthyroidism refers specifically to increased synthesis and secretion of thyroid hormones due to Graves' disease (GD), toxic adenoma, and pituitary adenoma producing thyroid-stimulating hormone (TSH). The state of thyrotoxicosis without hyperthyroidism includes the various forms of thyroiditis, struma ovarii, iodine-induced and

## Резюме/Abstracts

---

exogenous thyrotoxicosis. Grave's disease is an autoimmune disease that is triggered by circulating autoantibodies directed against TSH receptors on the surface of thyrocytes. It represents the most common cause of hyperthyroidism, with a chronic-progressive course, prone to exacerbation or relapses after treatment. Extra-thyroidal manifestations of the disease include thyroid-associated ophthalmopathy (TAO), pretibial myxedema, thyroid acropachia, and others, which are not found in other forms of thyrotoxicosis. Diagnosis is based on clinical presentation, hormonal and immunological findings, and imaging studies. Current therapy includes medical treatment with thyrostatics (thionamides) and definitive treatment – surgical or radioiodine therapy. Alongside, beta-blockers are recommended, as well as sedative drugs, antioxidants, in severe forms of thyrotoxicosis – corticosteroids are administered and in rhythm disorders – anticoagulants. The goal is to restore and maintain an euthyroid state and permanent immunological remission. The more common side effects of thyrostatic therapy are expressed in the suppression of granulopoiesis in the bone marrow, allergic reactions, myopathy, gastrointestinal – characterized mainly by methyl-mercaptoimidazole (MMI), and hepatotoxic action of propylthiouracil (PTU). Current recommendations for the treatment of TAO are based on an individualized approach, and transitory deterioration has been observed as a disadvantage of radioiodine therapy, as one of the three therapeutic options for the treatment of GD, which can be avoided with a protective corticosteroid course. Treatment options in children are the same as in adults, but the risks and benefits of each method are different. New European Thyroid Association recommendations from 2022 year for the treatment of childhood GD include a prolonged course of MMI as first-line treatment, with a preference for dose titration over the combination method of therapy with levothyroxine, and refraining from the use of PTU. As definitive treatment, total thyroidectomy or radioiodine therapy is recommended with the goal of complete thyroid ablation with subsequent replacement therapy. During pregnancy, treatment with MMI is contraindicated. If necessary, the same should be performed after the age of 16 week of gestation and only in case of proven side effects of the ongoing PTU therapy. The optimal time for surgical intervention is the second trimester. In elderly people it is preferred prolonged thyrostatic or radioiodine therapy. A challenge in daily practice is the recognition of the two types of drug-induced thyrotoxicosis due to Amiodarone intake. Their diagnosis is essential because the two forms are based on different therapeutic approach.

### Супресивно лечение с левотироксин – съвременни препоръки

**Нончев Б.**

УМБАЛ „Каспела“, Катедра ендокринология, Медицински университет, Пловдив

**Целта** на супресивното лечение с тиреоидни хормони е да намали стимулиращия ефект на тиреотропния хормон (ТСХ) върху функцията, пролиферацията и растежа на тиреоидните фоликуларни клетки. За постигане на супресивен ефект върху ТСХ са необходими по-високи от обичайните дози левотироксин – 2,0 до 2,2 мкг/кг/дн (при пациенти без резидуална тиреоидна функция). Индивидуалните нужди обаче широко варират във връзка с телесната маса, придружаващи лекарства, бионаличност на медикамента и др. В исторически план супресивно лечение се е провеждало при нодозни гуши с цел редукция на обема на възлите и струмата.

Съвременните консенсусни становища обаче не подкрепят този подход поради липса на убедителни ползи на фона на рисковете от предозирание на медикамента. Понастоящем супресивна терапия се провежда главно при пациенти с диференциран тиреоиден карцином (ДТК) след хирургично лечение. Множество научни изследвания потвърждават благоприятния прогностичен ефект на хроничната ТСХ супресия при пациенти с ДТК, които са висок риск от рецидиви и метастазиране. При нискорисковите случаи обаче поддържането на потиснат ТСХ не носи съществени ползи. От друга страна левотироксинът има тесен терапевтичен индекс и ятрогенната тиреотоксикоза, предизвикана от приема на супрафизиологични дози тиреоидни хормони може да има редица неблагоприятни последици като остеопороза, фрактури и сърдечно-съдови заболявания, включително предсърдно мъждене. Не на последно място лечението с високи дози левотироксин е свързано с риск от ментални промени и влошено качество на живот. Ето защо супресивната терапия при ДТК трябва да се провежда внимателно след първоначална оценка на рисковата група на пациента и динамична преоценка на риска в хода на проследяването. Желаната степен на ТСХ супресия се определя както от специфичните характеристики на болестта така и от клиничния контекст. Анализът на рисковите фактори (напреднала възраст, менопауза, остеопороза, сърдечно-съдови заболявания) е от съществено значение за предотвратяване на нежеланите последици на супресивното лечение с тиреоидни хормони.

### Levothyroxine Suppression Therapy – Current Recommendations

**Nonchev B.**

UMHAT „Kaspela“, Department of Endocrinology, Medical University, Plovdiv

The goal of thyroid hormone suppression therapy is to reduce the stimulatory effect of thyroid-stimulating hormone (TSH) on the function, proliferation, and growth of thyroid follicular cells. Higher than usual doses of levothyroxine – 2,0 to 2,2 mcg/kg/day (in patients without residual thyroid function) are required to achieve a suppressive effect on TSH. However, individual needs vary widely in relation to body mass, concomitant medications, drug bioavailability, etc. Historically, suppression treatment was carried out in nodular goiters with the aim of reducing the volume of the nodules and goiter. However, current guidelines do not support this approach due to lack of convincing benefits against the risks related to the drug overdose. Currently, suppression therapy is conducted mainly in patients with differentiated thyroid carcinoma (DTC) following surgical treatment. Many studies confirm the favorable prognostic effect of chronic TSH suppression in DTC patients who are at high risk of recurrence and metastasis. However, in low-risk cases, maintaining a suppressed TSH does not bring substantial benefits. On the other hand, levothyroxine has a narrow therapeutic index, and iatrogenic thyrotoxicosis induced by the intake of supraphysiological doses of thyroid hormones can have a number of adverse effects such as osteoporosis, fractures, and cardiovascular disease, including atrial fibrillation. Last but not least, treatment with high doses of levothyroxine is associated with a risk of mental health changes and impaired quality of life.

Therefore, suppression therapy in DTC should be conducted carefully after an initial assessment of the patient's risk category and a dynamic reassessment of risk during follow-up. The desired degree of TSH suppression is determined by both the specific disease characteristics and the clinical context.

Analysis of risk factors (advanced age, menopause, osteoporosis, cardiovascular disease) is essential to prevent adverse effects of thyroid hormone suppression therapy.

### Лазерна термоаблация на доброкачествени възли на щитовидната жлеза – резултати от 6-месечно проследяване

*Ковачева Р., Шинков А., Лилова Л., Янкова И., Димитрова И., Стойнова М., Иванова Р.*

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

**Въведение:** През последните 20 години лазерната термоаблация (ЛТА) под ехографски контрол се утвърди като основен миниинвазивен метод за лечение на доброкачествени възли на щитовидната жлеза с дългосрочна редукция на обема над 50% (37 – 81%) и висока удовлетвореност от страна на пациента.

**Цел** на настоящото проучване е да оцени ефективността и безопасността на ЛТА при пациенти с нодозна струма, проследени 6 месеца след лечението.

**Материал и методи:** За период от 3 години са извършени 58 ЛТА при 53 пациенти. Предварително е оценена тиреоидната функция и е извършена тънкоиглена пункционна биопсия с цитологично изследване за доказване на доброкачествения характер на възлите. Обемът на таргетните възли е определен ехографски по формулата за елипсойд изходно, на 3-и и 6-и месец. ЛТА е извършена с 1 или 2 оптични влакна и 1064 nm Nd-YAG източник на лазер при фиксирана мощност 3 W. Болката по време на процедурата е оценена по визуална скала (VAS, 1-100 mm) и са отчетени страничните ефекти. Всички пациенти са подписали информирано съгласие за провеждане на лечението.

**Резултати:** При 41 пациенти (31 жени) на средна възраст  $46 \pm 11$  години са лекувани 46 възела и са проследени на 3-и и 6-и месец след ЛТА. Тиреоидната функция при 37 от тях е нормална, а 4 пациенти са с хипертиреоидизъм под тиреостатична терапия. Изходният обем варира от 3,1 до 51,54 ml, средно  $12,61 \pm 10,66$  ml. Установи се значимо намаление на обема на 3-и и 6-и месец след ЛТА ( $6,31 \pm 6,26$  ml и  $5,14 \pm 5,58$  ml респективно,  $p < 0,001$ ), с процент на редукция съответно  $52 \pm 15,7$  и  $60,9 \pm 17$ . Средната продължителност на лечението е  $33,6 \pm 24$  минути. Болката варира от 5 до 86 mm, медиана 35 mm. Наблюдаваха се ранни леки и преходни страни-

## Резюме/Abstracts

чни ефекти като болка, фебрилитет, деструктивна тиреотоксикоза и промени в гласа. При трима пациенти настъпи късна руптура на възела с обратно развитие и резорбция за 1 до 3 месеца.

**Заключение:** ЛТА представлява част от съвременните възможности за миниинвазивно лечение на доброкачествени възли на щитовидната жлеза, с което се постига ефективен дългосрочен контрол при минимални странични ефекти и запазено качество на живот на пациентите.

### Laser Thermoablation of Benign Thyroid Nodules – Six Months Follow-up Results

*Kovatcheva R., Shinkov A., Lilova L., Yankova I., Dimitrova I., Stoinova M., Ivanova R.*

Department of Endocrinology, University Hospital of Endocrinology „Acad. Iv. Penchev“ Sofia, Medical University of Sofia

**Introduction:** In the last 20 years the laser thermoablation (LTA) under ultrasound guidance was established as a main miniinvasive treatment method for benign thyroid nodules with a long term volume reduction over 50% (37-81%) and high patient satisfaction.

**Objective:** To assess the effectiveness and the safety of LTA in patients with nodular goiter followed up to six months after the treatment.

**Materials and methods:** Fifty three patients with 58 nodules were treated with LTA during the last 3 years. In all patients thyroid function was analyzed and fine-needle biopsy with cytology was performed to prove the benign character of the nodules. The volume of the targeted nodule was calculated by the formula for ellipsoid before the treatment, at 3-month and 6-month follow-up. LTA was realized with 1 or 2 optic fibers and 1064 nm Nd-YAG source with fixed power of 3 W. The pain during the procedure was assessed with visual acuity scale (VAS, 1-100 mm) and side effects were described. All patients signed an informed consent.

**Results:** From the whole group, 41 patients (31 female), mean age of  $46 \pm 11$  years, with 46 thyroid nodules were followed up to 6 months after LTA. Thirty seven of them were euthyroid and 4 – hyperthyroid under thyreostatic treatment. The basal volume varied from 3,1 to 51,54 ml (mean  $12,61 \pm 10,66$  ml). A significant volume reduction was found at 3-month ( $6,31 \pm 6,26$  ml) and 6-month ( $5,14 \pm 5,58$  ml) follow-up ( $p < 0,001$ ) and the percent of volume reduction was  $52 \pm 15,7$  and  $60,9 \pm 17$ ,

## Болести на Щитовидната жлеза

respectively. The mean treatment time was  $33,6 \pm 24$  minutes and the related pain varied from 5 to 86 mm, median 35 mm. The prevalent side effects were mild and transient as pain, fever, destructive thyreotoxicosis and voice change. In 3 patients we observed late nodule rupture which resolved completely for 1 to 3 months.

**Conclusion:** LTA is an effective and safe method for miniinvasive treatment of benign thyroid nodules with a long term control and preserved patient's quality of life.

### Успешното протичане на бременността зависи от липсата или наличието на тиреоидни рискови фактори още в началото ѝ

**Борисова А-М., Трифонова Б., Даковска Л., Михайлова Е.<sup>1</sup>, Вуков М.**

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

<sup>1</sup>МДА Бодимед, София

Добре известно е влиянието на щитовидната жлеза върху фертилитета, както и върху протичането на бременността, като са изследвани многобройни фактори.

**Цел:** Да се противопоставят комплекс от рискови фактори, свързани с тиреоидна патология, за оценка на риска за успешния завършек на нормално настъпила бременост.

**Материал:** Чрез срезово, мултицентрово, популационно базирано проучване са изследвани 547 бременни жени, средна възраст  $30 \pm 5$  години, разпределени по триместри:

първи триместър (ПТ)–110 (20,1%),

втори триместър (ВТ)–276 (50,5%),

трети триместър (ТТ)–161 (29,4%).

Всяка бременна жена е попълнила анкета със съдействието на медицинско лице от екипа „лице в лице“ с цел коректно събиране на данни от анамнезата за бременност, прием на комбинирани витамини и минерали (вкл. йод) или други медикаменти по видове и доза, налични или в миналото заболявания на щитовидната жлеза или други. В 49,5% (271/547) от случаите това са комбинирани витамини с минерали (включително йод). Най-често това са магнезий, фолиева киселина и желязо (57,1%), а останалите лекарства са давани само на отделни бременни с цел запазване на бременността и успешното ѝ завършване – спазмолитици, прогестини, антикоагуланти.

## Резюме/Abstracts

От анализа са изключени бременните приемащи прогестини, както и левотироксин респ. тиреостатично лечение за известно заболяване на щитовидната жлеза – 77 (14,1%) от бременните жени. Бременните жени са разделени на две групи:

Първа – Без тиреоидни рискови фактори (ТРФ -), n-271 – 1. Без тиреоидно заболяване – настоящо и в миналото; 2. Без фамилна обремененост с тиреоидни заболявания; 3. Без лекарства за тиреоидни заболявания или операция или <sup>131</sup>Йод-лечение; 4. Без прием на лекарства с влияние върху ЩЖ; 5. Без повишени тиреоидни Am; 6. Без ехографски данни за нехомогенност или хипоехогенност на щитовидната жлеза; 7. С един плод и без IVF-лечение.

Втора група – с ТРФ+, n-276.

**Методи:** В сутрешна венозна кръв са определени (TSH, FT<sub>4</sub>, ТРОАб чрез ECLIA method) в деня на вземане на кръвта. TSH е анализиран с ECLIA sandwich method (reference range 0,27-4,2 mIU/L); free thyroxine (FT<sub>4</sub>) with a competitive ECLIA method (reference limits 9,3-17,0 ng/L) и ТРОАб с competitive ECLIA method (reference limits <34 IU/mL). Проведено е ултразвуково изследване на щитовидната жлеза (Digital Color Doppler Diagnostic Scanner, C5 Ex (Shenzhen Landwind Medical Industry, China). Наг 98% от домакинствата в България използват йодирана сол.

**Резултати:** Абсолютният брой и процент на бременните по групи и триместри е, както следва – Първа група – ПТ [30,9% (34/110)], ВТ [42% (116/276)], ТТ [75,1% (121/161)]. Разликата между ПТ и ТТ в първа група е значима (30,9% vs. 75,2%, T-3,789, p <0,001). Втора група – ПТ [69,1% (76/110)], ВТ [57,9% (160/276)], ТТ [24,8% (40/161)]. Разликата между ПТ и ТТ във Втора група е значима (69,1 % versus 24,8%, T-5,778, p <0,001).

**Извод:** Липсата на ТРФ при бременните жени, установено чрез вербален, хормонален и ехографски скрининг от ендокринолог още при установяване на бременността, осигурява с много голяма вероятност в значима степен успешно протичане и приключване на това състояние. ТРФ (-) при бременните жени, осигурява 2,5 пъти по-голяма възможност успешно да протича това състояние (30,9% срещу 75,2%), докато при ТРФ (+) в ранния период 2 пъти по-малка е възможността бременността да завърши успешно (69,1% срещу 24,8%).

### The Successful Course of Pregnancy Depends on the Absence or Presence of Thyroid Risk Factors Already at the Beginning

**Borissova A-M., Trifonova B., Dakovska L., Michailova E.<sup>1</sup>, Vukov M.**

Endocrinology Clinic, University Hospital Sofiamed, Faculty of Medicine,  
Sofia University „St. Kliment Ohridski“, Sofia;

<sup>1</sup>MDL Bodimed, Sofia

The influence of the thyroid gland on fertility as well as on the course of pregnancy is well known, and numerous factors have been studied.

**Aim:** To contrast a complex of risk factors associated with thyroid pathology against the absence of such factors to assess the risk for the successful termination of a normally occurring pregnancy.

**Material:** We investigated 547 pregnant women, mean age  $30 \pm 5$  years, median 30 years (min 18 – max 47 years). The examined pregnant women were distributed by trimesters as follows: first (FT)–110 (20,1%), second (ST)–276 (50,5%), third (TT)–161 (29,4%). Each pregnant woman filled in a questionnaire with the assistance of a specially designated medical person from the „face to face“ team in order to correctly collect data on pregnancy history, intake of combined vitamins and minerals (including iodine) or other medications by type and dose, available thyroid or other diseases. Basically in 49,5% (271/547) of the cases these were combined vitamins with minerals (including iodine) taken alone or together with other medications. The most common drugs were magnesium, folic acid and iron (57,1%), while other drugs were given to individual pregnant women in order to preserve the pregnancy and bring it to a successful conclusion – spasmolytics, progestins, anticoagulants. Pregnant women taking progestins, as well as levothyroxine or thyrostatic treatment for known thyroid disease – 77 (14,1%) of pregnant women were excluded from the analysis. Pregnant women are divided into two groups: First – without thyroid risk factors (TRF -), n-271 – 1. Without thyroid disease – present and in the past; 2. No family history of thyroid diseases; 3. No drugs for thyroid diseases or surgery or <sup>131</sup>Iodine-treatment; 4. No medication with an impact on thyroid function; 5. No increased thyroid Antibodies; 6. Without ultrasound data of inhomogenicity or hypoechogenicity of the thyroid gland; 7. With one fetus and without IVF treatment. Second group – with TRF (+), n-276. Over 98% of households use iodized salt in Bulgaria.

**Methods:** Serum was quantified on a Cobas e601: TSH analyzer with the ECLIA sandwich method (reference range 0,27-4,2 mIU/L); free thyroxine (FT<sub>4</sub>)

## Резюме/Abstracts

with a competitive ECLIA method (reference limits 9,3-17,0 ng/L) and TPOAb with a competitive ECLIA method (reference limits <34 IU/mL). An ultrasound examination was performed with a Digital Color Doppler Diagnostic Scanner, C5 Ex (Shenzhen Landwind Medical Industry, China).

**Results:** The absolute number and percentage of pregnant women by group and trimester is as follows - First group - FT [30,9% (34/110)], ST [42% (116/276)], TT [75,2% (121/161)]. The difference for FT and TT is significant in First group (30,9% vs. 75,2%, T-3,789, p <0,001). Second group - FT [69,1% (76/110)], ST [57,9% (160/276)], TT [24,8% (40/161)]. The difference for FT and TT is significant in Second group (69,1 % versus 24,8%, T-5,778, p <0,001).

**Conclusion:** The absence of TRF in pregnant women, established through verbal, hormonal and ultrasound screening by an endocrinologist already at the diagnosis of pregnancy, ensures with a very high probability, to a significant extent, the successful course and termination of this condition. TRF (-) in pregnant women provides a 2,5 times greater chance of successful completion of this condition (30,9% vs. 75,2%), while TRF (+) in the early period is 2 times less likely to end the pregnancy successfully (69,1 % versus 24,8%).

### Оценка на качеството на живот и повлияващите го фактори при български пациенти с тиреоид-асоцирана орбитопатия

**Стойнова М., Шинков А., Ковачева Р.**

Катедра по Ендокринология, УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“, София,  
Медицински Университет, София

**Въведение:** Тиреоид-асоцираната орбитопатия (ТАО) засяга значително качеството на живот (QoL) на пациентите. За оценката му са използвани различни въпросници, като най-утвърден в клиничната практика е специфичният за заболяването въпросник, разработен от Европейската група за изучаване на ТАО (GO-QoL).

**Цел:** Нашата цел бе да оценим QoL при пациенти с различни форми на ТАО, както и да потърсим предиктори на QoL.

**Материал и методи:** Настоящото проучване е с крос-секционен дизайн и включва 221 последователни пациенти с ТАО (77,4% жени, средна възраст 52 ± 11,6), насочени към нашата клиника в периода 2017-2021. При всички пациенти бе снета подробна анамнеза, последвано от хормонални и имунологични изследвания и детайлна оценка на очния статус. QoL бе

## Болести на Щитовидната жлеза

определно чрез GO-QoL, състоящ се от две скали – едната, от които свързана със зрителната функция (QoL-VF), а другата – с промените във външния вид (QoL-AP). Резултатите бяха изчислени по формула и представени в проценти.

**Резултати:** Пациентите с лека ТАО имаха значимо по-високи резултати и на двете скали на въпросника в сравнение с пациентите с умерено-тежка до тежка и застрашаваща зрението ТАО (82,0% срещу 54,6% и 27,3% за QoL-VF; 70,1% срещу 54,4% и 36,9% за QoL-AP). Пациентите с активна ТАО имаха значимо по-нисък резултат на QoL-VP (56,6% срещу 76,6%) и QoL-AP (53,1% срещу 67,5%) спрямо пациентите с неактивна ТАО. Линеиният регресионен анализ показва, че променливите с най-голяма предиктивна стойност по отношение на QoL-VF са: индексът на клинична активност, диплопията, зрителната острота и тежестта на симптомите ( $R^2=0,44$ ), докато полът, индексът на клинична активност, диплопията и проптозата най-добре прогнозираха QoL-AP ( $R^2=0,39$ ).

**Заклучение:** Влиянието на ТАО върху QoL зависи от тежестта и активността на заболяването. Клиничните предиктори на влошеното QoL трябва да бъдат взети под внимание при избора на оптимална допълнителна терапия, имаща за цел да подобри QoL на пациентите.

### Evaluation of Quality of Life and its Influencing Factors in Bulgarian Patients with Graves' Orbitopathy

*Stoynova M., Shinkov A., Kovatcheva R.*

Department of Endocrinology, University Hospital of Endocrinology „Acad. Iv. Penchev“, Sofia, Medical University of Sofia

**Introduction:** Graves' orbitopathy (GO) profoundly affects patients' quality of life (QoL). For its assessment different questionnaires have been used, but the most established in the clinical practice is the disease-specific questionnaire created by the European Group on GO (GO-QoL).

**Objective:** Our aim was to assess QoL in patients with different forms of GO and to search for predictors of QoL. Material and methods: This was a cross-sectional study involving 221 consecutive unselected GO patients (77,4% females, mean age  $52\pm 11,6$  years) referred to our clinic in the period 2017-2021. Detailed medical history was obtained from all patients, followed by hormone and immunological testing and comprehensive ocular status. QoL was assessed by GO-QoL, consisting of two scales – one related to visual functioning (QoL-VF) and the other – to physi-

## Резюме/Abstracts

cal appearance (QoL-AP). The results were calculated by formula and expressed as percentages.

**Results:** Mild GO patients had significantly higher scores on both scales of GO-QoL compared to moderate-to-severe and sight-threatening GO patients (82,0% vs 54,6% and 27,3% for QoL-VF; 70,1% vs 54,4% and 36,9% for QoL-AP). Patients with active GO had significantly poorer QoL-VP (56,6% vs 76,6%) and QoL-AP (53,1% vs 67,5%) in comparison to patients with inactive GO. The stepwise linear regression analysis showed that the variables with major predictive value for QoL-VF were: CAS, diplopia score, visual acuity and the severity of the symptoms ( $R^2=0,44$ ), whereas gender, CAS, diplopia score and proptosis best predicted QoL-AP ( $R^2=0,39$ ).

**Conclusion:** The impact of GO on patients' QoL depends on the severity and activity of the disease. The clinical predictors of the impairment of QoL should be taken into account when considering the optimal adjunctive treatment approaches aiming to improve patients' QoL.

### Характеристика на ко-морбидностите при пациенти с тиреоидит на Hashimoto

Троев Д.<sup>1</sup>, Томов Д.<sup>2</sup>, Кисова С.<sup>1</sup>, Левтерова Б.<sup>3</sup>, Орбецова М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Св. Георги“, Катедра по ендокринология, Медицински факултет; <sup>2</sup>Катедра по Биоорганична химия, Фармацевтичен факултет; <sup>3</sup>Катедра по Здравен мениджмънт и икономика на здравеопазването, Факултет по обществено здраве, МУ, Пловдив

**Въведение:** Тиреоидитът на Hashimoto (ТН) в световен мащаб е най-разпространеното аутоимунно заболяване на щитовидната жлеза във всяка възраст, честотата му непрекъснато се увеличава. При ТН са докладвани редица съпътстващи заболявания с въвлечане на ендокринни и неендокринни органи.

**Цел:** Да се определят честотата и видът на ко-морбидностите – аутоимунни ендокринни и неендокринни, неаутоимунни, в т.ч. метаболитни и малигнени при неподбрана извадка от пациенти с ТН като се оцени връзката им с пола, възрастта, функционалното състояние и активността на аутоимунния процес на щитовидната жлеза.

**Материал и методи:** Рандомизирано крос-секционно проучване при 447 пациенти в зряла възраст с ТН – 372 жени (83,2%) и 75 мъже (16,8%), хоспитализирани в Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Св. Георги“. Оценяван е функционален ( $FT_3$ ,  $FT_4$ , TSH), имунологичен

(anti-TPOAB, anti-TgAB, TRAB) и ехографски статус на щитовидна жлеза и са извършени широк спектър клинично-лабораторни изследвания за оценка на общо състояние и наличие на съпътстващи заболявания.

**Резултати:** Установяваме многообразие от съпътстващи аутоимунни и неаутоимунни ко-морбидности при 379 (84,8%) от пациентите, като не се наблюдават значими полови обусловени различия в честотата им (83,6% при жените, 90,7% при мъжете). Само в групата със съпътстващи хематологични заболявания преобладават мъжете (20%) спрямо жените (11%),  $p=0,032$ . Съществуват възрастово обусловени различия в честотата на ко-морбидностите между отделните декади – от 18 г. до над 75 г. ( $p<0,01$ ). С увеличаване на възрастта вероятността от развитие на ко-морбидности като цяло нараства, разлики се откриват при сърдечно-съдовите ( $p<0,01$ ), гастроентерологичните ( $p=0,025$ ), нефрологичните и урологичните ( $p<0,01$ ), неврологичните ( $p<0,01$ ), ревматологичните ( $p<0,01$ ), онкологичните ( $p<0,01$ ), хематологичните ( $p=0,037$ ), очните ( $p<0,01$ ) и акушеро-гинекологичните ( $p=0,03$ ) заболявания. В цялата извадка не се установяват сигнификантни различия в общата ко-морбидност според функционалния тиреоиден статус (85,9% при еутиреоиден, 80,2% при хипотиреоиден и 86,7% при хипертиреоиден). Такива са налице при съпътстващите аутоимунни неендокринни ( $p<0,01$ ) и конкретно ревматологични ( $p=0,08$ ) заболявания. Най-голяма е честота на ревматологични заболявания при пациентите с хипертиреоиден (33,3%), следвани от тези с хипотиреоиден (16,7%) и еутиреоиден (9,9%) статус.

**Заклучение:** Проучването е пионерно за страната като обем на извадката и спектър на анализите, характеризиращи ко-морбидностите при ТН, като доказва широкото им разпространение и дава насоки за скрининг и проследяване в клиничната практика с оглед повишаване качеството на обгрижване на болелите.

### Characteristics of Co-Morbidities in Patients with Hashimoto's Thyroiditis

*Troev D.<sup>1</sup>, Tomov D.<sup>2</sup>, Kisova S.<sup>1</sup>, Levterova B.<sup>3</sup>, Orbetzova M.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, „Sv. Georgy“ University Hospital, Department of Endocrinology, Faculty of Medicine; <sup>2</sup>Department of Bioorganic Chemistry, Faculty of Pharmacy; <sup>3</sup>Department of Health Management and Health Economics, Faculty of Public Health, Medical University, Plovdiv

## Резюме/Abstracts

**Introduction:** Hashimoto's thyroiditis (HT) is the most common autoimmune thyroid disease worldwide at any age, its incidence is constantly increasing. A number of co-morbidities involving endocrine and non-endocrine organs have been reported in HT.

**Aim:** To determine the frequency and type of co-morbidities – autoimmune endocrine and non-endocrine, non-autoimmune, incl. metabolic and malignant in an unselected sample of HT patients, assessing their relationship with sex, age, functional status and autoimmune activity of the thyroid gland.

**Material and methods:** Randomized cross-sectional study in 447 adult patients with HT – 372 women (83,2%) and 75 men (16,8%), hospitalized in the Clinic for Endocrinology and Metabolic Diseases, „Sv. Georgy“ University Hospital. The functional ( $FT_3$ ,  $FT_4$ , TSH), immunological (anti-TPOAB, anti-TgAB, TRAB), and ultrasound status of the thyroid gland were evaluated and a wide range of clinical and laboratory tests were performed to assess the general condition and the presence of associated diseases.

**Results:** We found a variety of autoimmune and non-autoimmune co-morbidities in 379 (84.8%) of the patients, with no significant sex-related differences in their frequency (83,6% in women, 90,7% in men). Only in the group with concomitant hematological diseases men (20%) predominated over women (11%),  $p=0,032$ . There were age-related differences in the frequency of co-morbidities among the age decades – from 18 years to over 75 years ( $p<0,01$ ). With increasing age, the probability of developing co-morbidities generally increased, differences were found as concerns cardiovascular ( $p<0,01$ ), gastroenterological ( $p=0,025$ ), nephrological and urological ( $p<0,01$ ), neurological ( $p<0,01$ ), rheumatological ( $p<0,01$ ), oncological ( $p<0,01$ ), hematological ( $p=0,037$ ), eye ( $p<0,01$ ) and obstetric-gynecological ( $p=0,03$ ) diseases. In the entire sample, no significant differences in total co-morbidity were found according to the functional thyroid status (85,9% in euthyroid, 80,2% in hypothyroid and 86,7% in hyperthyroid status). Such were present in the associated autoimmune non-endocrine ( $p<0,01$ ) and specifically rheumatological ( $p=0,08$ ) diseases. The frequency of rheumatological diseases was highest in patients with hyperthyroid (33,3%), followed by those with hypothyroid (16,7%) and euthyroid (9,9%) status.

**Conclusion:** The study is pioneering for the country in terms of sample volume and spectrum of analyzes characterizing co-morbidities in HT, proving their widespread distribution and providing guidelines for screening and follow-up in clinical practice with a view to increasing the quality of care for patients.

### Тиреоидна дисфункция при пациенти след хемопоетична стволовоклетъчна трансплантация

Иванова И.<sup>1</sup>, Петров Я.<sup>2</sup>, Сидерова М.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Клиника по Хематология, Отделение по трансплантации, УМБАЛ „Света Марина“, Медицински университет, Варна

**Въведение:** Хемопоетичната стволовоклетъчна трансплантация (ХСКТ) намира все по-широко приложение като ефикасна терапия при лимфопрлиферативни и злокачествени хематологични заболявания, груги инфилтративни немалигнени състояния, коригиране на вродени имунодефицитни нарушения и грешки на обмяната на веществата. От своето въвеждане в практиката преди повече от 50 години, ХСКТ еволюира от терапия на отчаянието до метод на избор за дефинитивно лечение. Очаквано, с подобряването на постигнатите резултати след трансплантациите се увеличава и броят на пациентите с дългосрочна преживяемост. В рамките на проследяването им се установяват редица ендокринни нарушения. Натрупват се данни, предимно при педиатричната популация, за повишена честота на хипотиреоидизъм, хипогонадизъм, дислипидемии, метаболитен синдром.

**Цели:** Регистриране и проследяване на тиреоидната функция и възможните отклоня след провеждане на алогенна стволовоклетъчна трансплантация при възрастни пациенти.

**Материали и методи:** В един от двата големи центъра за стволово-клетъчни трансплантации в България организирахме скрининг на тиреоидната функция при пациенти без предходна такава патология. При част от пациентите такъв бе извършен ретроспективно, чрез анализ на базата данни в Клиниката по Хематология.

**Резултати:** На първата година от проследяването на 30 пациента преживяли алогенна ХСКТ и дали своето съгласие за участие в проучването, установихме новопоявили се: субклиничен хипотиреоидизъм при 5 лица (16,6%), позитивни антитиреопероксидазни и антитиреоглобулинови антитела при 4 лица (13,3%), нисък Т3-синдром при 4 лица (13,3%).

**Заключение:** Получените резултати биха имали потенциал в ранното откриване на пациентите с вторично придобита тиреоидна дисфункция след ХСКТ, в повишен сърдечно-съдов и метаболитен риск, а от там и в разработването на допълнителни стратегии за превенция.

### Thyroid Dysfunction in Patients after Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Ivanova I.<sup>1</sup>, Petrov Y.<sup>2</sup>, Siderova M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, <sup>2</sup>Clinic of Hematology, Transplantation Unit, St. Marina University Hospital, Medical University, Bulgaria. Varna

**Introduction:** Hemopoietic stem cell transplantation (HSCT) is being widely used as an effective therapy for lymphoproliferative and malignant hematological diseases, other infiltrative nonmalignant conditions, correction of inborn errors of immunodeficiency and metabolic disorders. Since its introduction into clinical practice more than 50 years ago, HSCT has evolved from a therapy of despair to the method of choice for definitive treatment. As anticipated, the number of patients with long-term survival has increased as outcomes after transplantation have improved. During patient follow-up, a number of endocrine disorders are identified. Evidence is accumulating, mainly in the paediatric population, of an increased incidence of hypothyroidism, hypogonadism, dyslipidaemia and metabolic syndrome.

**Objectives:** To register and monitor thyroid function and possible abnormalities after allogeneic stem cell transplantation in adult patients.

**Materials and Methods:** In one of the two major stem cell transplantation centers in Bulgaria, we organized screening of thyroid function in patients without pre-existing thyroid pathology. In some of the patients such a screening was performed retrospectively by analyzing the database in the Hematology Clinic.

**Results:** At the first year of follow-up of 30 patients who underwent allogeneic HSCT and consented to participate in the study, we found newly diagnosed: subclinical hypothyroidism in 5 individuals (16,6%), positive antithyroid peroxidase and antithyroglobulin antibodies in 4 individuals (13,3%), low T3 syndrome in 4 individuals (13,3%).

**Conclusion:** The results could have potential in early detection of patients with secondary acquired thyroid dysfunction after HSCT, in increased cardiovascular and metabolic risk, and thus in the development of additional prevention strategies.

## Сесия 1

13,00-13,45 часа

### Тиреоидна метастаза като първа изява на карцином на млечна жлеза

Аргатска А.<sup>1</sup>, Чонов В.<sup>2</sup>, Димов Р.<sup>3,4</sup>, Чобанкова Е.<sup>5</sup>, Нончев Б.<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup>Катедра Ендокринология, Медицински факултет, Медицински университет, Пловдив

<sup>2</sup>Катедра Обща и клинична патология, Медицински факултет, Медицински университет Пловдив; <sup>3</sup>Катедра Специална хирургия, Медицински факултет,

Медицински университет Пловдив; <sup>4</sup>Клиника по хирургия, УМБАЛ Каспела, Пловдив;

<sup>5</sup>Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ Каспела, Пловдив

**Въведение:** Метастазите в щитовидната жлеза от други първични тумори се редки и представляват само от 1 до 3,4 % от злокачествените тиреоидни лезии. Тиреоидните метастази от карцином на млечна жлеза обичайно са клинично неприявени и се установяват случайно или в хода на рутинното проследяване при пациенти с известно заболяване. Изолираното метастатично ангажиране на щитовидната жлеза макар и много рядко може да бъде единствената клинична изява на първичен карцином на млечната жлеза.

**Клиничен случай:** Представяме случай на 72-годишна жена, при която във връзка с оплаквания от болка, подуване в дясна шийна област и бързо прогресиращо нарушение в говора се установява пареза на дясна гласна връзка. При последващото ултразвуково изследване на шия се визуализира хипоехогенна хетерогенна маса в десния тиреоиден дял с екстракапсулно разпространение, обхващаща каротидната артерия и инфилтрираща околните шийни структури. В централен и десен латерален шиен компартимент се установиха увеличени лимфни възли с ултразвукови характеристики за метастатично ангажиране. Цитологичният анализ от проведената тънкоиглена аспирационна биопсия потвърди злокачествения характер на процеса, а негативните нива на тиреоглобулин и калцитонин в смив от биопсичната игла отхвърлиха диференциран и медуларен първичен тиреоиден карцином. Пациентката се насочи за хирургична интервенция, но поради масивната локална инвазия случаят бе преценен като неоперабилен. Последващият разширен имунохистохимичен анализ от взетата биопсична проба показа положи-

телно оцветяване за мамаглобулин и е-кадхерин и заедно с положителната експресия на естрогенни и прогестеронови рецептори насочи към умерено инвазивен дуктален карцином на млечна жлеза. Проведена бе мамография, която потвърди наличието на 4-сантиметрова формация в гясна млечна жлеза. Предвид стадия на заболяването и потенциалните животозастрашаващи локални усложнения пациентката бе насочена към специализиран онкологичен център за последващи терапевтични процедури.

**Заключение:** Клинично проявените тиреоидни метастази са рядкост и не могат да се разграничат от първичен тиреоиден карцином въз основа единствено на клинични и ехографски характеристики. Биопсичните методи и имунохистохимичният анализ могат да допринесат за диференцирането на метастичните тиреоидни лезии както и за установяването и локализирането на първичното злокачествено заболяване.

## Thyroid Metastasis as the First Presentation of Breast Cancer

*Argatska A.<sup>1</sup>, Chonov V.<sup>2</sup>, Dimov R.<sup>3,4</sup>, Chobankova E.<sup>5</sup>, Nonchev B.<sup>1,5</sup>*

<sup>1</sup>Department of Endocrinology, Medical Faculty, Medical University of Plovdiv; <sup>2</sup>Department of General and Clinical Pathology, Medical Faculty, Medical University of Plovdiv; <sup>3</sup>Department of Special Surgery, Medical Faculty, Medical University of Plovdiv; <sup>4</sup>Clinic of Surgery, Kaspela University Hospital, Plovdiv; <sup>5</sup>Clinic of Endocrinology, Kaspela University Hospital, Plovdiv

**Background:** Thyroid metastasis from other primary tumors is uncommon phenomenon and accounts for only about 1,4–3% of malignant thyroid lesions. Breast cancer metastases in the thyroid are rare, most often clinically silent and incidentally discovered during routine follow-up of patients with known malignant disease. Isolated thyroid gland metastatic involvement although uncommon might be the only clinical manifestation of undiagnosed primary breast cancer.

**Clinical case:** A 74-year-old woman presented with 2-month history of right sided neck pain and swelling together with progressive dysphonia and was diagnosed with right vocal cord paralysis. The ultrasound neck examination revealed a hypoechoic heterogenous mass in the right thyroid lobe with extrathyroid extension encompassing the right carotid artery. Enlarged lymph nodes with metastatic ultrasound features were detected in the central and right lateral neck compartment. Fine needle aspiration biopsy showed cytological evidence of malignancy and the negative thyroglobulin and calcitonin lymph node washouts ruled out both differentiated and medullary thyroid cancer. The patient was referred to surgery but due to the extended local invasion the thyroid mass was unresectable. The subsequent thorough immunohistochemical analysis of the obtained biopsy sample demonstrated positive mammaglobulin and e-cadherin stain

together with PR and ER positive expression confirming ductal breast carcinoma. These findings justified further mammography revealing a 4-cm mass in the right mammary gland. Considering the advanced stage of the disease and the potential life-threatening local complications the patient was referred to oncology center for further therapeutic procedures.

**Conclusion:** Clinically evident thyroid metastasis are a rare entity that cannot be differentiated from a primary thyroid cancer based on clinical and sonographic features alone. Biopsy procedures and immunohistochemistry may help distinguish metastatic thyroid lesions and contribute for the establishment and localization of the primary malignant disease.

### Тиреотоксикозата като предразполагащ фактор за развитие на вторична саркопения

**Тошева Г.<sup>1</sup>, Сигерова М.<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Втора катедра по вътрешни болести, УС по Ендокринология и болести на обмяната, Медицински университет, Варна, <sup>2</sup>Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, Университетска болница „Св. Марина“, Варна

**Въведение:** Тиреотоксикозата е патология, свързана с редукция на телло. Съвременната медицина обръща все по-голямо внимание на грудо състояние, характеризиращо се с намалено „качество“ и количество на мускулната тъкан – саркопенията. Литературните данни за развитието на саркопения при хипертиреозидизъм са оскъдни до липсващи.

**Целта** на проучването е да се оцени връзката между тиреотоксикозата и вероятността за развитието на вторична саркопения.

**Задачи:** Да се установи честотата на вторична саркопения сред жените с новодиагностицирана тиреотоксикоза и да се определи праговата възраст, над която рискът за саркопения нараства. Сред лицата, идентифицирани със саркопения, да се потърсят корелации между лабораторните показатели, от една страна, и диагностичните компоненти за саркопения – от друга.

**Материал и методи:** Проведе се срезово проучване сред 90 пълнолетни жени, разделени на 2 групи: група А (здрав контрол) и група Б (жени с тиреотоксикоза). Изследвани бяха антропометрични параметри и лабораторни показатели. За диагностициране на саркопенията се оцениха силата на захват, скоростта на ходене и индексът за мускулна маса на крайниците (ASM/m<sup>2</sup>). Последният показател, както и останалите компоненти на телесния състав, се изследваха чрез биоелектричен импеданс анализатор.

**Резултати:** Общо 17 от изследваните жени диагностицирани със саркопения, като 16 от тях са от група А, т.е. с тиреотоксикоза. Допълнително саркопенията беше класифицирана като тежка сред 3 от засегнатите жени, и трите случая с тиреотоксикоза. Изчисли се праговата възраст за вторична саркопения при жена с тиреотоксикоза, а именно 54 години, като това е 11 години по-рано от изявата на първична саркопения. В анализите по подгрупи, не се установиха връзки между лабораторните показатели и разпределението на телесния състав, както и с диагностичните компоненти за саркопения.

**Заклучение:** Хипертиреоидизмът може да засегне мускулатурата качествено и количествено, до степен на развитие на вторична саркопения, като предразполага за по-ранната ѝ изява сред засегнатите.

## Thyrotoxicosis as a Predisposing Factor for the Development of Secondary Sarcopenia

*Tosheva G.<sup>1</sup>, Siderova M.<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>Second department of internal diseases, ES Endocrinology and metabolic diseases, Medical university-Varna, <sup>2</sup>Clinic of Endocrinology and metabolic diseases, University hospital „St. Marina“, Varna

**Introduction:** Thyrotoxicosis is a pathology associated with weight reduction. Modern medicine pays more and more attention to another condition characterized by reduced „quality“ and quantity of muscle tissue – sarcopenia. Literature data on the development of sarcopenia in hyperthyroidism are sparse to absent. The aim of this study is to evaluate the association between newly diagnosed thyrotoxicosis and the probability of the development of secondary sarcopenia.

**Tasks:** To determine the incidence of secondary sarcopenia among women with newly diagnosed thyrotoxicosis and to determine the threshold age above which the risk for sarcopenia increases; to examine possible correlations between the laboratory parameters, on the one hand, and the diagnostic components for sarcopenia – on the other, among the women, identified with sarcopenia.

**Material and methods:** A cross-sectional study was conducted among 90 adult women, classified into 2 groups: group A (healthy controls) and group B (women with thyrotoxicosis). Anthropometric and laboratory parameters were measured. Grip strength, gait speed and appendicular skeletal muscle mass/m<sup>2</sup> (ASM/m<sup>2</sup>) were assessed to diagnose sarcopenia. ASM/m<sup>2</sup>, as well as the other body composition components, were performed using a bioelectrical impedance analysis.

**Results:** 17 of all the studied women were diagnosed with sarcopenia, and 16 of them were from group A – with thyrotoxicosis. Additionally, sarcopenia was classified as severe among 3 of the affected women, all of whom had thyrotoxicosis. The cut-off age for secondary sarcopenia for a woman with thyrotoxicosis was calculated to be 54 years, or it is 11 years earlier than the onset of primary sarcopenia. In the subgroup analyses, no correlations were found between the laboratory parameters and body composition distribution, nor with diagnostic components for sarcopenia.

**Conclusion:** Hyperthyroidism can affect the musculature qualitatively and quantitatively, to the extent of the development of secondary sarcopenia, thus predisposing to its earlier development among those affected.

### Честота на саркопенията в българска популация и връзка с нивата на IL-6 при пациенти над 65 години със и без саркопения

Ганева И.<sup>1</sup>, Бонева Ж.<sup>1</sup>, Великова Ц.<sup>2</sup>, Иванова И.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Клиника по ендокринология и болести на обмяната, Медицински институт на МВР, София;

<sup>2</sup>Клинична имунология, УБ Лозенец, София

**Въведение:** Саркопенията е състояние, свързано с прогресивно намаляване на мускулната маса и сила с напредване на възрастта и носи лична, социална и икономическа тежест, увеличава риска от падане и фрактури, нарушена способност за извършване на ежедневните дейности и повишена смъртност. Множество фактори се асоциират с развитието на саркопения и включват неврологични – загуба на двигателни неврони, загуба на мускулни двигателни единици; ендокринни промени и цитокинов дисбаланс, свързано с възрастта системно възпаление, чревна дисбиоза, нарушения в микроциркулацията, промени в начина на живот, свързани понижена двигателна активност и лошо хранене, метаболитни нарушения – предимно затлъстяване и инсулинова резистентност. Хроничното пробъзпалително състояние (нискостепенно възпаление), което засяга метаболитните процеси, нарушавайки функционирането на скелетната мускулна тъкан, се счита за един от основните патогенетични механизми в развитието на саркопенията.

**Цели:** Настоящото изследване цели да оцени честотата на саркопения при пациенти, хоспитализирани в ендокринологична клиника, както и да

определи значението на интерлевкин 6 (IL-6) като провъзпалителен маркер при пациенти с доказана саркопения и пациенти без саркопения на възраст над 65 години.

**Материали и методи:** Изследването включва 90 души, от които 75 са на възраст между 65-89 години със и без саркопения и контролна група от 15 души на възраст между 40-64 години без саркопения, от които 63% жени и 37% мъже. Честотата на саркопения е определена според критериите на Европейската работна група за саркопения при възрастни хора (EWGSOP2) като мускулната сила е оценена посредством ръчен динамометър, апендикуларната скелетна мускулна маса (ASMM, kg) чрез биоимпедансен анализ с изчисляване на индекс на апендикуларна мускулна маса (ASMMI, kg/m<sup>2</sup>), а физическото състояние чрез провеждане на функционални тестове за оценка на скорост на придвижване и време за 5-кратно изправяне от стол. Нивата на IL6 са определени чрез ензимно-свързан имunosорбентен анализ (ELISA), съгласно инструкциите на производителя.

**Резултати:** В обхванатата група честотата на саркопенията е 17,3%, което съответства на световните тенденции в разпространението на заболяването. Намалена мускулна сила като предиктор за вероятна саркопения се наблюдава при близо 32% от пациентите, а намалено физическо представяне, оценено чрез скорост за придвижване на 4 – метровата дистанция – при над 64% от пациентите. Средните нива на IL6 сред пациентите със саркопения са 8,198 pg/ml ( $\pm 7,340$ ), а в групата с намалена мускулна сила – 5,622 pg/ml ( $\pm 3,095$ ); при пациентите над 65 години без данни за саркопения – 4,682 pg/ml ( $\pm 4,213$ ), а сред младата контролна група – 5,193 pg/ml ( $\pm 1,468$ ).

**Заклучение:** Нивата на възпалителния цитокин IL-6 са повишени при пациенти в напреднала възраст със саркопения спрямо пациентите в същата възрастова група без саркопения и показват тенденция към по-високи стойности при пациенти с намалена мускулна сила, при които все още не може да се дефинира наличие на саркопения.

## Frequency of Sarcopenia in Bulgarian Population and Relationship with IL-6 Levels in Patients Over 65 Years of Age with and Without Sarcopenia

**Ganeva I.<sup>1</sup>, Boneva Zh.<sup>1</sup>, Velikova C.<sup>2</sup>, Ivanova I.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, Medical Institute of the Ministry of Interior, Sofia;

<sup>2</sup>Clinical Immunology, UH Lozenets, Sofia

## XII National Congress of Endocrinology

**Introduction:** Sarcopenia is a muscle disease associated with a progressive decrease in muscle mass and strength with advancing age. The condition is associated with personal, social and economic burden, with increased risk of falls and fractures, impaired ability to perform daily activities and increased mortality. Multiple factors are associated with the development of sarcopenia and include neurological – loss of motor neurons, loss of muscle motor units; endocrine changes and cytokine imbalance, age-related systemic inflammation, intestinal dysbiosis, microcirculation disorders, lifestyle changes associated with reduced physical activity and poor nutrition, metabolic disorders – mainly obesity and insulin resistance. The chronic proinflammatory state (low-grade inflammation), which affects metabolic processes, disrupting the functioning of skeletal muscle tissue, is considered one of the main pathogenetic mechanisms in the development of sarcopenia.

**Objectives:** The present study aims to evaluate the incidence of sarcopenia in patients hospitalized in an endocrinology clinic, as well as to determine the significance of IL6 as a pro-inflammatory marker in patients with proven sarcopenia and patients without sarcopenia aged over 65 years.

**Materials and methods:** The study included 90 people, of whom 75 were aged between 65-89 years with and without sarcopenia and a control group of 15 people aged between 40-64 years without sarcopenia, of whom 63% were women and 37% were men. The incidence of sarcopenia was determined according to the criteria of the European Working Group on Sarcopenia in the Elderly (EWGSOP2) with muscle strength assessed using a hand-held dynamometer, appendicular skeletal muscle mass (ASMM, kg) by bioimpedance analysis with calculation of appendicular muscle mass index (ASMMI,  $\text{kg/m}^2$ ), and the physical condition by conducting functional tests to assess movement speed and time for standing up 5 times from a chair. IL6 levels were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) according to the manufacturer's instructions.

**Results:** In the covered group, the frequency of sarcopenia was 17,3%, which corresponds to the global trends in the prevalence of the disease. Decreased muscle strength as a predictor of probable sarcopenia was observed in nearly 32% of patients, and decreased physical performance, assessed by speed for moving in a 4-meter distance, in over 64% of patients. The mean levels of IL6 among patients with sarcopenia were 8,198 pg/ml ( $\pm 7,340$ ), and in the group with reduced muscle strength – 5,622 pg/ml ( $\pm 3,095$ ); in patients over 65 years of age without evidence of sarcopenia – 4,682 pg/ml ( $\pm 4,213$ ), and among the young control group – 5,193 pg/ml ( $\pm 1,468$ ).

**Conclusion:** Levels of the inflammatory cytokine IL-6 are elevated in elderly patients with sarcopenia compared to age-matched patients without sarcopenia, and show a trend towards higher values in patients with reduced muscle strength in whom the presence of sarcopenia cannot yet be defined.

### Синдром на Кушинг – диагностичен алгоритъм и иновации в лечението

**Костова-Цанкова М., Димитрова Р., Сидерова М., Христозов К.**

Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Света Марина“,  
Медицински университет, Варна

**Въведение:** Синдромът на Кушинг е свързан с хронична експозиция на високи циркулиращи нива на глюкокортикоиди, което се асоциира със значителна заболяемост и смъртност. Ранната диагностика и лечение са от съществено значение за предотвратяване на съпътстващите усложнения.

**Цели:** Да се представят диагностичните и терапевтични предизвикателства при пациент със синдром на Кушинг.

**Материали и методи:** Пациент на 41 години постъпва в клиника по Ендокринология по повод новодиагностициран захарен диабет тип 2. Започнат е базално-болусен инсулинов режим в комбинация с Метформин. Поради съмнение за ендогенен хиперкортицизъм на пациента са проведени допълнителни хормонални изследвания и функционални тестове, които наложиха допълнителни инвазивни и образни изследвания.

**Резултати:** Установени са данни за синдром на Кушинг при ниво на адренкортикотропен хормон (АКТХ) 81,8 pg/ml, но без патологични промени в областта на хипофизата от проведен ядрено-магнитен резонанс (ЯМР). За диагностично уточняване е осъществена последваща цялостелесна компютърна томография (КТ), която не насочва към ектопична секреция на АКТХ и/или кортикотропин-рилизинг хормон. Не се визуализира и туморна формация, експресираща соматостатинови рецептори, от извършена позитронно-емисионна томография с Ga68-DOTA-TATE. Въпреки това двустранната катетеризация на синус петрозус инфериор разкрива наличен градиент между нивата на АКТХ от левия синус (>1250pg/ml) спрямо периферията (80,8pg/ml). Обсъдена е диагноза болест на Кушинг с вероятен индолентен аеном на хипофизата. Като терапевтичен подход за потискане на надбъбречната стероидогенеза е включен ензимният инхибитор кетоконазол. Интересен е фактът, че след оперативна интервенция за новопоявила се от контролен ЯМР кистична формация в областта на хипофизата, пациентът е с преходно клинично подобрене. В крайна сметка терапевтичният отговор остава незадоволителен. Персистира прогресиращата астено-адинамия, лабилен контрол на артериалната хипертония и захарния диабет. В допълнение на това се установява и остеопороза с компресионни фрактури на ниво Th11 и Th12.

## XII Национален конгрес по ендокринология

Като терапевтична алтернатива е извършена радиотерапия в областта на хипофизата с обща огнищна доза 12Gy и впоследствие пациентът е насочен за двустранна селективна емболизация на супраренални артерии.

**Заклучение:** Надбъбречната суперселективна артериална емболизация е алтернативен метод на хирургично лечение при комплицирани, неоперабилни или отказващи адrenaлектomia пациенти.

### Cushing's Syndrome – Diagnostic Algorithm and Innovations in Treatment

*Kostova-Tankova M., Dimitrova R., Siderova M., Hristozov K.*

Clinic of Endocrinology, St. Marina University Hospital, Varna, Medical University of Varna

**Introduction:** Cushing's syndrome is associated with chronic exposure to high circulating levels of glucocorticoids, which is associated with significant morbidity and mortality. Early diagnosis and treatment are essential to prevent accompanying complications.

**Aims:** To present the diagnostic and therapeutic challenges in a patient with Cushing's syndrome.

**Materials and Methods:** A 41-year-old patient was admitted to the Endocrinology Clinic for newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. A basal-bolus insulin regimen in combination with Metformin was started. Due to suspected endogenous hypercorticism, the patient underwent additional hormonal studies and functional testing, which imposed further invasive and imaging studies.

**Results.** There was evidence of Cushing's syndrome with an adrenocorticotrophic hormone (ACTH) level of 81,8 pg/ml, but there was no pathologic changes in the pituitary region on magnetic resonance imaging (MRI). For diagnostic clarification it was performed whole-body computer tomography (CT), which was not suggestive of ectopic secretion of ACTH and/or corticotropin-releasing hormone. No tumor formation expressing somatostatin receptors was also visualized from a positron emission CT performed with Ga68-DOTA-TATE. However, bilateral catheterization of the sinus petrous inferior revealed an available gradient between ACTH levels from the left sinus (>1250pg/ml) versus periphery (80,8pg/ml). It was discussed as a diagnosis Cushing's disease with probable pituitary indolent adenoma. The enzyme inhibitor ketoconazole was included as a therapeutic approach to suppress adrenal steroidogenesis. Interesting fact is that the patient had transient clinical improvement after surgical intervention for a newly diagnosed cystic pituitary formation that appeared on surveillance MRI.

## Постери за устно представяне

Ultimately, the therapeutic response remained unsatisfying. Symptoms like progressive astheno-dynamia and also labile control of arterial hypertension and diabetes mellitus persisted. In addition, osteoporosis with compression fractures at level Th11 and Th12 is also found. Pituitary radiotherapy with a total focal dose of 12Gy was performed as a therapeutic alternative. The patient was subsequently referred for bilateral selective suprarenal artery embolization.

**Conclusion:** Suprarenal superselective arterial embolization is an alternative method of surgical treatment for patients who are complicated, inoperable, or refuse adrenalectomy.

### Връзка между галанин-подобен пептид (GALP) и тестостерон при жени със синдром на поликистозни яйчници?

**Няголова П.<sup>1,3</sup>, Митков М.<sup>1,3</sup>, Орбецова М.<sup>1,4</sup>, Терзиева Д.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Катедра по ендокринология и болести на обмяната, Медицински факултет, Медицински университет, Пловдив; <sup>2</sup>Катедра по клинична лаборатория, Факултет по фармакология, МУ, Пловдив; <sup>3</sup>Клиника по ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Пълмег“, Пловдив; <sup>4</sup>Клиника по ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив

**Въведение:** Синдромът на поликистозните яйчници (СПКЯ) е широко разпространено хетерогенно заболяване, характеризиращо се с овулаторна дисфункция, хиперандрогенизъм и метаболитни отклонения. Жените със СПКЯ обикновено се представят с нарушена гонадотропинова секреция с по-висока лутеинизиращ хормон (ЛХ) пулсативност и нарушено съотношение ЛХ- фоликулостимулиращ хормон (ФСХ). Галанин-подобният пептид (GALP) е хипоталамичен невропептид, който участва в контрола на храненето, метаболизма и репродукцията.

**Цел:** Да се определят серумните нива на GALP и да се изследва връзката му с хормоналните и метаболитни параметри при пациентки със СПКЯ. Пациенти и методи: Проучването включва 87 жени със СПКЯ и съответстващи им по възраст и ИТМ контролна група от 42 клинично здрави жени. Изследвани бяха циркулиращи нива на ЛХ, ФСХ, общ тестостерон (Т), глобулин, свързващ половите хормони глобулин (SHBG), тиреостимулиращ хормон (ТСХ), пролактин, инсулин на гладно, дехидроепиандростерон сулфат (ДХЕА-С) и GALP по време на фоликуларна фаза на менструален цикъл. Изчислени бяха свободен андрогенен индекс (FAI), хомеостазния модел на инсулинова

резистентност (НОМА-IR) и индекс на телесна маса (ИТМ).

**Резултати:** Нивата на ЛХ, съотношението ЛХ/ФСХ и НОМА-IR, бяха сигнификантно по-високи в групата със СПКЯ сравнени с контролната ( $p=0,001$ ;  $p<0,001$  и  $p=0,018$  съотв.). GALP показва позитивна сигнификантна корелация с Т ( $r=0,22$ ;  $p=0,011$ ) и FAI ( $r=0,392$ ;  $p=0,001$ ) и негативна с PRL ( $r=-0,195$ ,  $p<0,05$ ) и SHBG ( $r=-0,191$ ;  $p=0,030$ ).

**Заключение:** Повишените нива на GALP при СПКЯ и асоциацията му с тестостероновите концентрации предполагат, че той вероятно действа като посредник при гонадотропин-релийзинг хормон-медираното повишено освобождаване на ЛХ като един от основните патогенетични механизми при СПКЯ.

### Association Between Galanin-Like Peptide (GALP) and Testosterone in Women with Polycystic Ovary Syndrome?

Nyagolova P.<sup>1,3</sup>, Mitkov M.<sup>1,3</sup>, Orbetzova M.<sup>1,4</sup>, Terzieva D.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, Faculty of Medicine, Medical University, Plovdiv; <sup>2</sup>Department of Clinical Laboratory, Faculty of Pharmacology, Medical University, Plovdiv;

<sup>3</sup>Clinic of Endocrinology and metabolic diseases, University Hospital „Pulmed“, Plovdiv;

<sup>4</sup>Clinic of Endocrinology and metabolic diseases, University Hospital „Sv. Georgi“, Plovdiv

**Introduction:** Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a highly prevalent heterogeneous disease characterized by ovulatory dysfunction, hyperandrogenism, and metabolic alterations. Women with PCOS commonly display dysregulated gonadotropin secretion with higher luteinizing hormone (LH) pulsatility and perturbed LH- follicle-stimulating hormone (FSH) ratios. Galanin-like peptide (GALP) is a hypothalamic neuropeptide that has been implicated in the control of feeding, metabolism and reproduction.

**Aim:** The aim of the study was to evaluate the serum level of GALP and its relationship to hormonal and metabolic parameters in patients with PCOS.

**Patients and methods:** The study included 87 women with PCOS, and a control group of 42 clinically healthy women, corresponding in age and BMI to the patients with PCOS. Circulating levels of LH, FSH, total testosterone (T), sex-hormone binding globulin (SHBG), thyroid stimulating hormone (TSH), prolactin, fasting insulin, dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) and GALP were measured during follicular phase of the menstrual cycle. Free androgen index (FAI), homeostasis model assessment of insulin resistance (НОМА-IR) and body mass index (BMI) were calculated.

**Results:** LH levels, LH/FSH ratio, and НОМА-IR were significantly higher in the PCOS group compared to controls ( $p=0,001$ ,  $p<0,001$ , and  $p=0,018$  respectively). GALP

showed a positive significant correlation with T ( $r=0,22$ ;  $p=0,011$ ) and FAI ( $r=0,392$ ;  $p=0,001$ ) and negative one with PRL ( $r=-0,195$ ,  $p<0,05$ ) and SHBG ( $r=-0,191$ ;  $p=0,030$ ).

**Conclusion:** Increased GALP levels in PCOS and its association with total testosterone might show that GALP can act as a mediator in increased GnRH-mediated LH release, which is one of the underlying pathogenetic mechanism in PCOS.

## Фамилен синдром на първично „празно седло“ на база инсуфициенция на селарната диафрагма и мутация в ген CHD7

**Бабаджанова Е.<sup>1</sup>, Петров С.<sup>1</sup>, Иванов Х.<sup>2</sup>, Орбецова М.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Св. Георги“, Катедра по ендокринология; <sup>2</sup>Катедра по Педиатрия и медицинска генетика, Медицински факултет, Медицински университет, Пловдив

**Въведение:** Синдромът на „празното седло“ (ESS) или „арахноидоцеле“ се дефинира като херниране на субарахноидното пространство в *sella turcica*, асоциирано с угължаване на инфундибулума и сплескване на питуитарния паренхим. Синдромът се класифицира като първичен (PES) и вторичен (SES) в зависимост от наличието на предхождаща патология на хипофизата. В литературата има единични описания на фамилен ESS.

**Клиничен случай:** Представяме рядък клиничен случай на 35-годишни еднояйчни близнаци с анамнеза за инфертилитет, хормонална констелация на хипосоматотропизъм и хипогонадотропен хипогонадизъм. Пациентите се презентират с клинични данни за хипосмия, тератозооспермия. От проведена магнитно-резонансна томография (МРТ) на хипоталамо-хипофизарна област се установява първична „empty sella“. При изследване на панел за хипогонадотропен хипогонадизъм при двата пробанда се разкрива вариант на ген CHD7 с.2615 T > C (*p.Ile-872Thr*). Мутации в ген CHD7 се разглеждат като причина за наличието на централен хипогонадизъм и вероятно, все още недоказана етиология за PES.

**Дискусия:** Генът CHD7 е важен фактор в онтогенезата на GnRH-продуциращите и олфакторните неврони. Патогенни варианти на ген CHD7 се откриват в 10% от случаите на вроден хипогонадотропен хипогонадизъм и са доказана причина за CHARGE синдром (колобома, сърдечни дефекти, атрезия на хоаните, изоставане в растежа и развитието, генитална хипоплазия,

глухота) и синдром на Kallmann (хипогонадотропен хипогонадизъм в съчетание с хипосмия или аносмия). Асоциацията между ESS и идиопатичен хипогонадотропен хипогонадизъм е рядко срещана. В литературата се откриват само 3 клинични случая на съчетание на синдром на празното седло и олфакто-генитална дисплазия.

**Заклучение:** В представения клиничен случай се установява фамилен синдром на първично празно седло, развил се на база инсуфициенция на селарната диафрагма и мутация в ген CHD7. Въпреки че вариантите в ген CHD7 често са спорадични, при носителите се препоръчва генетична консултация, поради потенциално автозомно-доминантно унаследяване и случаи на непълна пенетрантност.

### Familial Syndrome of Primary „empty sella“ Developed on the Basis of Insufficiency of the Sellar Diaphragm and Mutation in the CHD7 Gene

**Babadzhanova E.<sup>1</sup>, Petrov S.<sup>1</sup>, Ivanov H.<sup>2</sup>, Orbetzova M.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, „Sv.Georgy“ University Hospital, Department of Endocrinology; <sup>2</sup>Department of Pediatrics and Medical Genetics, Medical Faculty, Medical University of Plovdiv

**Introduction:** Empty sella syndrome (ESS) or „arachnoidocele“ is defined as herniation of the subarachnoid space into the sella turcica. It is associated with elongation of the infundibulum and flattening of the pituitary parenchyma. The syndrome is classified as primary (PES) and secondary (SES) depending on the presence of previous pituitary pathology. There are only a few descriptions of familial ESS in the literature.

**Clinical case:** We report a rare clinical case of 35-year-old identical male twins with history of infertility, hormonal constellation of hyposomatotropism and hypogonadotropic hypogonadism. The patients present with hyposmia, teratozoospermia. Magnetic resonance imaging (MRI) of the hypothalamic-pituitary region revealed primary „empty sella“. The examination of hypogonadotropic hypogonadism genetic panel revealed a CHD7 gene variant *c.2615 T > C (p.Ile-872Thr)* in both probands. Mutations in CHD7 gene are considered to be the cause of central hypogonadism and a possible, yet unproven, reason for the development of PES.

**Discussion:** CHD7 gene is an important factor in the ontogenesis of GnRH-producing and olfactory neurons. Pathological variants of CHD7 gene are found in 10% of the cases of congenital hypogonadotropic hypogonadism and are a proven cause of CHARGE syndrome (coloboma, heart defects, choanal atresia, growth and developmental delay, genital hypoplasia, deafness) and Kallmann syndrome (hypogonadotropic

hypogonadism, combined with hyposmia or anosmia). The association between ESS and idiopathic hypogonadotropic hypogonadism is extremely rare. To our knowledge, only 3 clinical cases of combination of empty sella syndrome and olfacto-genital dysplasia are found in the literature.

**Conclusion:** It is presented a rare clinical case of familial primary empty sella syndrome, which developed on the basis of combination between insufficiency of the sellar diaphragm and a mutation in CHD7 gene. Although variants in CHD7 gene are often sporadic, genetic counseling is recommended due to potential autosomal dominant inheritance and reports of incomplete penetrance.

## Клиничен случай на ситус амбигуус – диференциална диагноза на надбъбречен аденом

**Бечева Е., Орбецова М.**

Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Св. Георги“,  
Катедра по Ендокринология, Медицински Факултет, Медицински Университет, Пловдив

**Въведение:** Аномалии в нормалното разположение на органите са публикувани главно при педиатрична популация като описанията при възрастни лица са оскъдни. Случаи на *ситус инверзус* (пълно обръщане на вътрешните органи: разположените в лявата половина на тялото биват отгясно и обратно) са с честота приблизително 0,01% от населението на САЩ, докато за *ситус амбигуус* (вариация между нормално и огледално разположение на вътрешните органи) в зряла възраст има публикувани само няколко случая. Това се дължи на факта, че тези състояния се асоциират с тежки вродени сърдечни заболявания, имунен дефицит и чревна непроходимост, довеждащи до ранен летален изход. Ситус амбигуус се подразделя на две големи групи – ляв изомеризъм (ситус амбигуус с полиспления) и десен изомеризъм (ситус амбигуус с аспления).

**Клиничен случай:** Представяме мъж на 65 г., хоспитализиран за диагностично и терапевтично уточняване по повод съмнение за аденом на гясна надбъбречна жлеза при ехографско изследване на коремни органи. В изпълнение на диференциално-диагностичния алгоритъм при случайно визуализирани надбъбречни аденоми са извършени целенасочени клиничко-лабораторни, включително хормонални изследвания. Установяват се нормални нива на АКТХ и кортизол при запазен генонощен ритъм, 24-часова кортизолурия в референтен обхват, нормални нива на кръвна захар, урея, креатинин, чернодробни

## XII National Congress of Endocrinology

трансаминази, електролити, СУЕ и пълна кръвна картина. От извършена КАТ на коремни органи с контраст се откриват изменения във вътрешните органи, характерни за situs ambiguus – черен дроб с променена архитектуроника като ляв лоб и лобус каудатус са отделени; панкреас с нормални размери и паренхим на главата и процесус унцунатус, като тяло и опашка не се визуализират; стомах тотално разположен в дясно като хранопроводът се включва в кардията зад десен чернодробен дял; надбъбречни жлези – лява с нормални размери и паренхим, дясна не се визуализира. На мястото на десен надбъбрек се откриват мултиплени слезки, най-голямата 66/51 мм с хомогенен паренхим. На предходни рентгенографи на гръден кош не се наблюдава декстрокардия.

**Заключение:** Случаят се представя поради изключително рядкото разпространение на situs ambiguus с полиспления при лица в зряла възраст и във връзка с диференциално-диагностичния подход при надбъбречни аденоми. При обширна справка в достъпната литература не откриваме описание на случай за късно диагностициране на situs ambiguus по повод суспекция за ендокринна патология – аденом на дясна надбъбречна жлеза.

### A Clinical Case of Situs Ambiguus – Differential Diagnosis of Adrenal Adenoma

**Becheva E., Orbetzova M.**

Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, „Sv. Georgy“ University Hospital,  
Department of Endocrinology, Medical Faculty, Medical University of Plovdiv

**Introduction:** Publications on abnormalities in the normal arrangement of organs concern mainly cases with pediatric population, and descriptions in adults are scarce. Cases of situs inversus (complete reversal of internal organs: those located on the left side of the body are on the right and vice versa) occur at a frequency of approximately 0,01% in the US population, while for situs ambiguus (variation between normal and mirror position of internal organs) in adults only a few cases have been published. This is because these conditions are associated with severe congenital heart diseases, immune deficiency and intestinal obstruction leading to early death. Situs ambiguus is subdivided into two large groups – left isomerism (situs ambiguus with polysplenia) and right isomerism (situs ambiguus with asplenia).

**Clinical case:** We present a 65-year-old man hospitalized for diagnostic and therapeutic clarification due to suspicion of adenoma of the right adrenal gland during ultrasound examination of abdominal organs. Pursuant to the differential diagnostic algorithm

for incidentally visualized adrenal adenomas, targeted clinical and laboratory tests, including hormonal tests, were performed. From the conducted laboratory tests preserved cortisol rhythm with normal ACTH and 24-hour urine free cortisol, normal levels of blood sugar, urea, creatinine, liver transaminases, electrolytes, ESR and full blood count were registered. A CT scan of abdominal organs with contrast revealed changes in the internal organs typical of situs ambiguus – a liver with altered architectonics such as the left lobe and the caudate lobe are separated; pancreas of normal size and parenchyma of head and processus uncinatus, with body and tail not visualized; stomach totally located on the right with the esophagus joining the cardia behind the right liver lobe; adrenal glands – left with normal size and parenchyma, right is not visualized. At the site of the right adrenal gland, multiple spleens were found, the largest one 66/51 mm with homogeneous parenchyma. No dextrocardia was seen on previous chest x-rays.

**Conclusion:** The case is presented due to the extremely rare occurrence of situs ambiguus with polysplenia in adults and in relation to the differential diagnostic approach in adrenal adenomas. Upon extensive reference in the available literature, we did not find a description of a case of late diagnosis of situs ambiguus on the occasion of suspicion of endocrine pathology – adenoma of the right adrenal gland.

## Сесия 2

13,00-13,45 часа

### Проинфламаторни показатели при жени със затлъстяване с и без метаболитен синдром

**Колева-Тютюнджиева Д.<sup>1</sup>, Денева Т.<sup>2</sup>, Орбецова М.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Клиника по ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Св. Георги“, Катедра по Ендокринология, Медицински факултет, МУ, Пловдив

<sup>2</sup>Катедра по клинична лаборатория, Факултет по Фармация, МУ, Пловдив

## XII Национален конгрес по ендокринология

**Въведение:** Броят на левкоцитите (ЛВК) и тромбоцитите (ТРЦ), нивата на пикочната киселина (ПК) и ХДЛ-холестерола (ХДЛх) са с широко приложение в рутинната клинична практика. Съотношението ПК/ХДЛх се възприема като нов биомаркер за оценка на взаимовръзката между циркулаторните инфламаторни и антиинфламаторни биоактивни молекули. Редица проучвания доказват, че повишеният брой на ЛВК се свързва както с по-висок риск от развитие на сърдечно-съдови заболявания (ССЗ), така и с по-неблагоприятна прогноза след тяхната изява. Предполага се, че ЛВК/ХДЛх и ТРЦ/ХДЛх представляват проинфламаторни прогностични маркери за развитието и изхода от ССЗ.

**Цел:** Да се оцени проинфламаторния статус при жени със затлъстяване с и без метаболитен синдром (МС), използвайки брой ЛВК и ТРЦ и стойности на ПК, ХДЛх, ЛВК/ХДЛх, ТРЦ/ХДЛх, ПК/ХДЛх.

**Материал и методи:** Проучването е проспективно, тип случай-контрола, включващо 52 жени със затлъстяване и МС и 22 сравними по възраст и ИТМ жени със затлъстяване без МС. При всички участнички е извършена оценка на следните клинични и лабораторни показатели – тегло, ръст, обиколка на талия (Т) и ханш (Х); брой ЛВК и ТРЦ; изходни нива на кръвна захар (КЗ 0,) и имунореактивен инсулин (ИРИ 0,), ПК, ХДЛх; систолно (САН) и диастолно артериално налягане (ДАН).

**Изчислени са:** ИТМ, Т/Х, НОМА-индекс, ЛВК/ХДЛх, ТРЦ/ХДЛх и ПК/ХДЛх. С помощта на SPSS, версия 21.0 за Windows, е извършен сравнителен и корелационен анализ.

**Резултати:** В сравнение с обезните жени без МС, тези с МС показват значимо по-ниски нива на ХДЛх и по-високи стойности на КЗ 0', ИРИ 0', НОМА-индекс, ЛВК, ПК, ЛВК/ХДЛх, ТРЦ/ХДЛх, ПК/ХДЛ (p<0,05). Намира се тенденция към по-високи стойности на ТРЦ (p=0,06) и ДАН (p=0,08) в групата на жените със затлъстяване и МС. Установява се положителна корелация на ЛВК с ТРЦ и ТРЦ/ХДЛх в групата на МС-носителките. Освен това се регистрира обратно-пропорционална зависимост между ТРЦ и ХДЛх и положителна корелация на ПК/ХДЛх с тегло, ИТМ, Т, ЛВК/ХДЛх и ТРЦ/ХДЛх.

**Заклучение:** Нашите данни доказват, че наличието на метаболитни нарушения при жени със затлъстяване може да бъде причина за възникването на проинфламаторно, кардиометаболитно неблагоприятно състояние. Последното може лесно да бъде установено чрез използването на редица добре известни, широко разпространени показатели, включващи брой левкоцити и тромбоцити, пикочна киселина и ХДЛ-холестерол и техни съотношения.

### Proinflammatory Parameters in Obese Women with and Without Metabolic Syndrome

**Koleva-Tyutyundzhieva D.<sup>1</sup>, Deneva T.<sup>2</sup>, Orbetzova M.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Clinic of Endocrinology and metabolic diseases, „Sv. Georgy“ University Hospital, Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, Medical University of Plovdiv

<sup>2</sup>Department of Clinical laboratory, Faculty of Pharmacy, Medical University of Plovdiv

**Introduction:** White blood cell (WBC) and platelet counts, uric acid (UA) and high-density lipoprotein cholesterol (HDLc) are widely available parameters in the routine clinical practice. The UA/HDLc ratio has been accepted as a novel biomarker for evaluating interactions between circulating inflammatory and anti-inflammatory bioactive molecules. Many studies have reported that an elevated WBC count is associated with both higher risk and poor prognosis of cardiovascular diseases (CVD). WBC/HDL and PLT/HDLc have been supposed to be proinflammatory predicting markers of CVD development and output.

**Aim:** To evaluate the proinflammatory status in obese women with and without metabolic syndrome (MS) using the counts of WBC and platelets, as well as the values of UA, HDLc, and the following ratios – WBC/HDLc, PLT/HDLc, UA/HDLc.

**Materials and methods:** A prospective, case-control study, including 52 obese women with MS and 22 age- and BMI-matched obese women without MS was conducted. In all the participants the following clinical and laboratory parameters were assessed: weight, height, waist (W) and hip (H) circumferences; WBC and platelet counts; fasting levels of blood glucose (GLU 0') and immunoreactive insulin (IRI 0'), UA, HDLc; systolic (SBP) and diastolic blood pressure (DBP). BMI, WHR, HOMA-index, WBC/HDLc, PLT/HDLc and UA/HDLc were calculated. Using SPSS, version 21.0 for Windows, we performed both comparative and correlation analysis.

**Results:** As compared to obese women without MS, those with MS showed significantly lower levels of HDLc and higher levels of GLU 0', IRI 0', HOMA-IR, WBC, UA, WBC/HDLc, PLT/HDLc and UA/HDLc ( $p < 0,05$ ). A trend of higher values of PLT ( $p = 0,06$ ) and DBP ( $p = 0,08$ ) was found in the group of the obese women with MS. WBC count was established to correlate positively with PLT and PLT/HDLc ratio in the MS carriers. Furthermore, an inverse relationship between PLT counts and HDLc and a positive correlation of UA/HDLc ratio with weight, BMI, W, WBC/HDLc, PLT/HDLc were registered.

**Conclusion:** Our data proved that the presence of metabolic disturbances in women with obesity might cause a proinflammatory, cardiometabolically unfavourable state. The latter can easily be confirmed by certain well-known, widely used parameters including counts of leucocytes and platelets, HDL-cholesterol and uric acid.

### Асоциация между модулатори на действието на IL-18 и метаболитни и инфламаторни маркери при пациенти с предиабет, захарен диабет тип 2 и захарен диабет тип LADA

Захариева Е.<sup>1</sup>, Гатева А.<sup>1</sup>, Асьов Я.<sup>1</sup>, Карамфилова В.<sup>1</sup>, Великова Ц.<sup>2</sup>, Каменов З.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>УМБАЛ Александровска, Клиника по Ендокринология, Медицински факултет, Медицински Университет, София; <sup>2</sup>Медицински факултет, Софийски университет „Св. Климент Охридски“, София

**Въведение:** IL-18 се асоциира с хроничното субклинично възпаление при захарен диабет тип 2 (ЗД2), но е повишен и при пациенти с латентен аутоимунен диабет (LADA). IL-18 свързващ протеин (IL-18BP) и разтворимите фракции на IL-18 рецептор 1 (IL-18R1) модулират действието на интерлевкина.

**Цел:** Да се потърси връзка между нивото на IL-18BP и разтворимия IL-18R1 при предиабет, ЗД2, LADA с метаболитни и инфламаторни показатели, както и някои хронични диабетни усложнения.

**Материали и методи:** В проекта бяха включени 72 пациента със ЗД2, 20 пациента с LADA, 45 души с предиабет и 48 контроли. При тях предварително са оценени метаболитния статус и възпалителни маркери като IL-1beta, IL-18, IL-6, C-реактивен протеин (CRP). IL-18BP и IL-18R1 бяха изследвани чрез ELISA.

**Резултати:** Наблюдавахме повишено серумно ниво на IL-18BP при ЗД2 и LADA ( $4584,4 \pm 2784,7$  pg/ml,  $4395,9 \pm 2239,1$  pg/ml,  $p < 0,05$ ) спрямо предиабет ( $2811,7 \pm 1840,4$  pg/ml) и контролите ( $1842,9 \pm 578,3$  pg/ml), като концентрацията му корелира положително с гликемията на гладно ( $CC = 0,218$ ,  $p < 0,05$ ). IL-18R1 корелират положително с теглото ( $CC = 0,186$ ,  $p < 0,05$ , особено при ЗД2 ( $CC = 0,325$ ,  $p < 0,001$ ). Макар и да не се различават значително при метаболитен синдром ( $p > 0,05$ ), констатирахме корелации с повишените при хронично субклинично възпаление IL-18 ( $CC = 0,243$ ,  $p < 0,05$ ), и CRP ( $0,362$ ,  $p < 0,05$ ) при ЗД2. Сходни резултати наблюдаваме и за IL-18R1 с IL-6 ( $CC = 0,253$ ,  $p < 0,05$ ) и CRP ( $CC = 0,543$ ,  $p < 0,001$ ). Отчетохме по-ниска концентрация на IL-18R1 от статистическа значимост сред лицата с диабетна ретинопатия ( $29,69 \pm 2,62$  vs.  $27,92 \pm 1,16$  pg/ml,  $p = 0,02$ ). Макар и не при диабетници, IL-18BP е по-ниско при по-висока степен хронично бъбречно заболяване (ХБЗ) в общата популация ( $4343,6 \pm 2593,3$  pg/ml vs.  $3344,7 \pm 2372,6$  pg/ml) и лицата с предиабет ( $4240,9 \pm 2114,0$  vs.  $1990,1 \pm 879,3$  pg/ml, при I спрямо II степен ХБЗ,  $p < 0,001$ ). В последната група има и значима разлика за IL-18R1:  $31,1 \pm 4,5$  vs.  $29,2 \pm 3,1$  pg/ml,  $p = 0,007$ , съответно I срещу II степен ХБЗ.

**Заключение:** Хипергликемията се асоциира с по-високо ниво на IL-18BP,

независимо от метаболитния синдром, но IL-18BP и IL-18R1 се променят и в рамките на субклиничното възпаление при затлъстяване. Понижението на маркерите при диабетната ретинопатия и по-висока степен ХБЗ, макар и при лица без диабет, поставят въпроса за риска от прогресия на микросъдовите усложнения с намаленото ниво на двата показателя в качеството им на регулатори на имунния отговор.

### Association of IL-18 Action Modulators with Inflammatory and Metabolic Markers in Patients with Prediabetes, Type 2 Diabetes and Latent Autoimmune Diabetes

*Zaharieva E.<sup>1</sup>, Gateva A.<sup>1</sup>, Assyov Y.<sup>1</sup>, Karamfilova V.<sup>1</sup>, Velikova T.<sup>2</sup>, Kamenov Z.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Alexandrovska University Hospital, Clinic of Endocrinology, Faculty of Medicine, Medical University Sofia; <sup>2</sup>Medical Faculty, Sofia, University St. Kliment Ohridski, Sofia

**Introduction:** IL-18 is associated with chronic subclinical inflammation in type 2 diabetes (T2D), but is also elevated in patients with latent autoimmune diabetes of the adults (LADA). IL-18 binding protein (IL-18BP) and the soluble fraction of IL-18 receptor 1 (IL-18R1) modulate the interleukin's action.

**Aim of the study:** To assess the relationship between the level of IL-18BP and soluble IL-18R1 in prediabetes, T2D and LADA with metabolic and inflammatory markers, as well as some chronic diabetic complications.

**Methods:** Totally 72 patients with T2D, 20 with LADA, 45 with prediabetes and 48 controls were recruited. They have been previously evaluated for IL-1beta, IL-18, IL-6 and C-reactive protein (CRP). IL-18BP and IL18R1 were measured through ELISA.

**Results:** We registered elevated IL-18BP in T2D and LADA ( $4584,4 \pm 2784,7$  pg/ml,  $4395,9 \pm 2239,1$  pg/ml,  $p < 0,05$ ) in comparison to prediabetes ( $2811,7 \pm 1840,4$  pg/ml) and controls ( $1842,9 \pm 578,3$  pg/ml). Its concentration correlated with fasting glycemia ( $CC=0,218$ ,  $p < 0,05$ ). IL-18R1 correlated with weight ( $CC=0,186$ ,  $p < 0,05$ , especially in T2D ( $CC=0,325$ ,  $p < 0,001$ )). Despite not significantly different with the presence of metabolic syndrome ( $p > 0,05$ ), in T2D we found correlations of IL-18BP with IL-18 ( $CC=0,243$ ,  $p < 0,05$ ) and CRP ( $0,362$ ,  $p < 0,05$ ). Similar results were observed for IL-18R1 – with IL-6 ( $CC=0,253$ ,  $p < 0,05$ ) and CRP ( $CC=0,543$ ,  $p < 0,001$ ). A significantly lower level of IL-18R1 was found in patients with diabetic retinopathy ( $29,69 \pm 2,62$  vs.  $27,92 \pm 1,16$  pg/ml,  $p=0,02$ ). Despite not in diabetic patients, the IL-18BP concentration was higher in higher stages of chronic kidney disease (CKD) in the whole population ( $4343,6 \pm 2593,3$  pg/ml vs.  $3344,7 \pm 2372,6$  pg/ml) and in prediabetes ( $4240,9 \pm 2114,0$  vs.  $1990,1 \pm 8793$  pg/ml, in I vs. II stage CKD,  $p < 0,001$ ). The latter was also demonstrated for IL-18R1 in prediabetes ( $31,1 \pm 4,5$  vs.  $29,2 \pm 3,1$  pg/ml,  $p=0,007$ ).

## XII Национален конгрес по ендокринология

**Conclusion:** Hyperglycemia is associated with elevation of IL-18BP independently of the metabolic syndrome, but IL-18BP and IL-18R1 change with other markers of subclinical inflammation in obesity. Their reduced concentration in diabetic retinopathy and higher stages of CKD, implicate their role in progress of microvascular complications as regulators of the immune response.

### Инсулинова помпена терапия – собствен опит

**Янева Ж., Хаджиева Е., Сидерова М., Христов К.**

Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Св. Марина“, Варна  
Втора катедра по вътрешни болести, Факултет Медицина, МУ, Варна

**Въведение:** Развитието на технологиите в областта на захарния диабет (ЗД) дава възможност на все повече пациенти за оптимален контрол на болестта им. Въвеждането на непрекъснатата подкожна инсулинова инфузия (инсулинова помпена терапия, ИПТ), чрез която се постигат максимално близки до физиологичните инсулинови нива в организма, представлява важен напредък в управлението на тип 1 ЗД (Т1ЗД).

**Цели:** Да се представи опитът за период от 1 година на единичен Клиничен център за захарен диабет по отношение на преминаване от базал-болусна инсулинова терапия с писалки към ИПТ.

**Материали и методи:** Включени са лица с Т1ЗД на възраст над 18 години, преминали през Клиниката по Ендокринология на УМБАЛ „Света Марина“, гр. Варна, за стартиране на ИПТ в периода м. 07. 22г. – м. 06. 23г. Оценени са промените в показатели като обща дневна доза (ОДД) на базален инсулин, телесно тегло, честота на документираните хипогликемии от провеждан самоконтрол и ниво на гликиран хемоглобин ( $HbA_{1c}$ ) след стартиране на ИПТ. Обобщени са и данните от провеждано продължително глюкозно мониториране (ПГМ) на фона на ИПТ. При част от пациентите е анализиран ефектът от преминаване към ИПТ по отношение на показатели от ПГМ като време в таргет (time in range, TIR) и коефициент на вариабилност (coefficient of variation, CV).

**Резултати:** За посочения период през Клиниката по Ендокринология преминаха общо 8 пациента с Т1ЗД (6 жени, 75%) за стартиране на ИПТ на средна възраст  $38,63 \pm 11,27$  год. и със средна продължителност на ЗД  $16,88 \pm 8,41$  год. В два от случаите поводът за започване на ИПТ беше планиране на бременност, а в останалите – лабилно протичане на заболяването с наличие на чести хипогликемии. Изчислена беше изходна средна стойност на  $HbA_{1c}$   $7,65 \pm 0,89\%$  при средна ОДД базален инсулин  $21,25 \pm 10,08$  Е. При пациентите с

навършени 6 месеца от поставянето на инсулиновата помпа отчетохме понижение на HbA<sub>1c</sub> с до 2,5% от изходния при по-ниска средна ОДД на базалния инсулин и липса на значима промяна в телесното тегло. При трима от пациентите бяха налични показатели от изходно ПГМ с отчетено впоследствие повишение на TIR и по-нисък CV на фона на ИПТ.

**Заключение:** С преминаване към ИПТ постигнахме по-добър гликемичен контрол, отчетен чрез стойността на HbA<sub>1c</sub>, при по-ниска вариабилност на кръвната глюкоза и на фона на по-ниска ОДД базално подаван инсулин.

## Insulin Pump Therapy – Own Experience

**Yaneva Zh., Hadzhieva E., Siderova M., Hristozov K.**

Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, St. Marina University Hospital, Varna  
Second Department of Internal Diseases, Faculty of Medicine, Medical University, Varna

**Background:** Advances in diabetes technology represent an opportunity for growing numbers of people to achieve optimal disease control. The introduction of continuous subcutaneous insulin infusion (insulin pump therapy, IPT) as an attempt to most closely mimic physiologic insulin secretion is a major progress in type one diabetes mellitus (T1DM) management.

**Aim:** To present one year's experience of a single clinical Diabetes Center with regard to switching from multiple daily insulin injections to IPT. Materials and methods: The study group consisted of patients with T1DM over 18 years of age who visited the Clinic of Endocrinology in UMHAT „Saint Marina“, Varna, during the period from July 2022 to June 2023 for initiating IPT. We assessed changes in total daily dose (TDD) of basal insulin, body weight, frequency of documented hypoglycemia assessed by self-monitoring of blood glucose and hemoglobin A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) level after transitioning to IPT. Data from continuous glucose monitoring (CGM) during IPT were also summarized. In some patients we examined the effect on time in range (TIR) and coefficient of variation (CV) after switching to IPT.

**Results:** During the indicated period, a total of 8 patients with T1DM (6 women, 75%), at a mean age of 38,63±11,27 years and with a mean duration of DM of 16,88±8,41 years, visited the Clinic of Endocrinology for initiation of IPT. In two of them, the reason for starting IPT was planning a pregnancy, and in the others – a labile course of the disease with frequent hypoglycemic episodes. Mean baseline HbA<sub>1c</sub> value of 7,65±0,89% was calculated at a mean TDD of basal insulin of 21,25±10,08E. In the patients with completed 6 months since the placement of insulin pump, we reported a decrease in HbA<sub>1c</sub> by up to 2,5% from the baseline with a lower mean TDD of basal insulin and no significant change in body weight. In three of the patients, data from baseline CGM were available with reported subsequent increase in TIR and a lower CV on the background of IPT.

**Conclusion:** By switching to IPT, we achieved better glycemic control, assessed by HbA<sub>1c</sub> level, with lower blood glucose variability and lower TDD of basal insulin.

### Фенилкетонурия – метаболитен контрол при пациенти на възраст над 18 години

**Дичева М., Попова Д.**

Клиника по ендокринология и болести на обмяната за лечение на метаболитни нарушения, УМБАЛ „Царица Йоанна - ИСУЛ“ ЕАД, София, Медицински Факултет, МУ, София

**Въведение:** Фенилкетонурията е рядко вродено метаболитно заболяване с ензимен дефицит, водещ до дефект в метаболизма на аминокиселините, в резултат на което в организма се натрупва фенилаланин, който е токсичен и води до увреждания на нервната система. В основата на лечението е спазването на стриктен диетичен режим, беген на фенилаланин, адекватен калориен внос, има разработени и специализирани диетични храни (ДХСМЦ) и медикаменти (Сапроптерин, Пезвалиаза). Добрият контрол е от особена важност за жените в периода на бременност (ФА 120-360 мкмол/л), за осигуряване на правилното развитие на плода и избягване на т.нар. майчин ФКУ-синдром. В Клиника по ендокринология и болести на обмяната за лечение на метаболитните нарушения (КЕБОЛМН) от 2010 г. до момента се проследяват 37 пациенти с фенилкетонурия.

**Цел:** Клинико-терапевтичен анализ на преминалите през клиниката пациенти, оценка на метаболитния контрол, факторите, оказващи му влияние.

**Група пациенти и методи:** От 2010г до момента през клиниката са преминали 37 пациенти над 18г. с фенилкетонурия. При всички е снета хранителна анамнеза, проведени са антропометрични измервания и стандартни хематологични и биохимични изследвания, включително и фенилаланин (ФА).

**Резултати:** Повечето пациенти (n=24) са с добър контрол на фенилаланин (120-360мкмол/л). По-голямата част (n=21) спазват препоръчания им диетичен режим и са суплементирани с ДХСМЦ и/или терапия със Сапроптерин. При пациентите с неоптимален метаболитен контрол (n=13) основни причини са отклонения в диетичния режим и прекратен прием на ДХСМЦ. През периода на проследяване има реализирани 4 бременности, завършили с раждане на жив плод, три от които на деца с нормално вътреутробно и последващо развитие, една, завършила с раждане на дете с фенилкетонурия и майчин ФКУ-синдром.

**Изводи:** Повечето пациенти с фенилкетонурия са добре информирани и

## Постери за устно представяне

поддържат нормални нива на ФА за осигуряване на качество на живот и намален риск от усложнения. Добрият контрол на ФА, особено по време на бременност, е в основата на нормалното вътреутробно развитие на плода и за избягване на майчин ФКУ-синдром. Необходима е периодична оценка на нутритивния статус, мониториране на ФА, системно диетолечение, подкрепа и обучение.

### Phenylketonuria – Metabolic Control in Patients over 18 Years of Age

**Dicheva M., Popova D.**

Clinic of endocrinology and metabolic diseases for treatment of metabolic disorders, University Hospital Queen Giovanna-ISUL, Sofia, Medical Faculty, Medical University, Sofia

**Introduction:** Phenylketonuria is a rare congenital metabolic disease with an enzyme deficiency leading to a defect in the metabolism of amino acids, resulting in the accumulation of phenylalanine in the body, which is toxic and leads to damage to the nervous system. The basis of the treatment is the observance of a strict dietary regimen, poor in phenylalanine (Phe), adequate caloric intake, there are developed and specialized dietary foods and medications (Sapropterin, Pegvaliase). Good control is of particular importance for women during pregnancy (Phe 120-360  $\mu\text{mol/l}$ ), to ensure the proper development of the fetus and avoid the so-called maternal PKU-syndrome. From 2010 to the present, 37 patients with phenylketonuria are being monitored at the Clinic for Endocrinology and Metabolic Diseases for the Treatment of Metabolic Disorders (CEMDTMD).

**Purpose:** Clinical-therapeutic analysis of the patients who were observed at the clinic, assessment of metabolic control, factors affecting it. Group of patients and methods: From 2010 until now, 37 patients over the age of 18 with phenylketonuria have been observed at the clinic. All had a dietary history taken anthropometric measurements and standard hematological and biochemical tests, including phenylalanine (Phe), were performed.

**Results:** Most patients (n=24) had good phenylalanine control (120-360  $\mu\text{mol/L}$ ). The majority (n=21) followed their recommended dietary regimen and were supplemented with specialized dietary foods and/or Sapropterin therapy. In the patients with suboptimal metabolic control (n=13), the main reasons were deviations in the dietary regime and discontinued intake of specialized dietary foods. During the follow-up period, there were 4 pregnancies that ended in the birth of a live fetus, three of which were of children with normal intrauterine and subsequent development, one ended in the birth of a child with phenylketonuria and maternal PKU-syndrome.

**Conclusions:** Most patients with phenylketonuria are well informed and maintain normal Phe levels to ensure quality of life and reduced risk of complications. Good control of Phe, especially during pregnancy, is the basis for normal intrauterine development

of the fetus and for avoiding maternal PKU-syndrome. Periodic assessment of nutritional status, Phe monitoring, systemic dietary therapy, support and education are required.

### Хипоталамо-хипофизо-гонадна ос при жени със захарен диабет тип 1

**Илиева-Герова М.<sup>1</sup>, Орбецова М.<sup>1</sup>, Райчева Р.<sup>2</sup>, Денева Т.<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Св. Георги“, Катедра по Ендокринология, МФ, МУ, Пловдив; <sup>2</sup> Катедра Социална Медицина и Обществено здраве, ФОЗ, МУ, Пловдив; <sup>3</sup> Централна Клинична лаборатория, УМБАЛ „Св. Георги“, ФФ, МУ, Пловдив

**Въведение:** Интензифицираното инсулинолечение при жени със захарен диабет тип 1 (ЗДт1), целящо постигане на оптимални кръвно-захарни нива, предотвратява възникването и развитието на хроничните усложнения на диабета. Подкожно приложеният инсулин, обаче, се поема от системната циркулация и излага периферните тъкани, включително яйчника, на повишени инсулинови нива, благоприятствайки андрогенната синтеза там и развитието на хиперандрогенизъм.

**Цел:** Хормонална оценка на хипоталамо-хипофизо-гоналната ос при жени със ЗДт1 и съответни по възраст и ИТМ клинично здрави жени в репродуктивно активна възраст и връзката на хормоналните с някои метаболитни показатели.

**Материал и методи:** Проучването обхваща 37 жени със ЗДт1 и 83 клинично здрави жени, служещи за контролна група. При всички участнички са изследвани антропометрични и някои биохимични показатели – кръвна захар на гладно (FBG), гликиран хемоглобин ( $HbA_{1c}$ ), микроалбуминурия (U-ALB), както и базални нива на лутеинизиращ хормон (LH), фоликулостимулиращ хормон (FSH), естрадиол (E2), тестостерон (T), полови-хормони свързващ глобулин (SHBG), дехидроепиандростерон сулфат (DHEA-S), андростендион (A4), Анти-Мюлеров хормон (AMH), пролактин (Prl), тиреостимулиращ хормон (TSH). Изчислени са ИТМ, отношение LH/FSH, свободен андрогенен индекс (FAI), калкулиран свободен (сFT) и бионаличен тестостерон (BioT).

**Резултати:** Установихме, че в групата със ЗДт1 са сигнификантно по-високи спрямо контролната група нивата на LH (U=953,50, p=0,001) и отношението LH/FSH (U=953, p=0,001), както и T (U=706, p=0,000), FAI (U=940, p=0,003), сFT (U=897, p=0,043), BioT (U=837,50, p=0,024) и A4 (U=480,50, p=0,004). Жените със ЗДт1 са със статистически значимо по-високи нива и на AMH (U=465,50, p=0,040) спрямо здравите контроли. Липсват значими разлики между двете групи жени по отношение нива на DHEA-S (p=0,336), SHBG (p=0,456),

FSH ( $p=0,085$ ) и E2 ( $p=0,394$ ). Всички 120 жени са с данни за нормопрولاктинемия и нормална тиреоидна функция, при липса на статистически значими разлики в нивата на съответните хормони ( $U=1602$ ,  $p=0,548$ ,  $U=1249,50$ ,  $p=0,104$ , респ.). Доказахме също, че нивата на  $HbA_{1c}$  са в права корелация с LH ( $\rho=0,437$ ,  $p=0,007$ ) и LH/FSH ( $\rho=0,391$ ,  $p=0,017$ ), а FBG корелира положително с cFT ( $\rho=0,372$ ,  $p=0,023$ ) и A4 ( $\rho=0,393$ ,  $p=0,018$ ).

**Заклучение:** Жените със ЗДМ1 в репродуктивно активна възраст са с по-висока честота на биохимична хиперандрогенемия спрямо съответни по възраст и ИТМ клинично здрави жени, а гликираният хемоглобин и кръвната захар на гладно са свързани с някои от показателите на хиперандрогенизъм.

## Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis in Women with Type 1 Diabetes Mellitus

*Ilieva-Gerova M.<sup>1</sup>, Orbetzova M.<sup>1</sup>, Raycheva R.<sup>2</sup>, Deneva T.<sup>3</sup>*

<sup>1</sup> Clinic of Endocrinology and metabolic diseases „Sv. Georgy“, University Hospital, Department of Endocrinology, Faculty of medicine, MU, Plovdiv;

<sup>2</sup> Department of Social Medicine and Public Health, Faculty of Public Health, MU, Plovdiv;

<sup>3</sup> Central Clinical Laboratory, University Hospital „Sv. Georgy“, Faculty of Pharmacy, MU, Plovdiv

**Introduction:** Intensified insulin treatment in women with type 1 diabetes mellitus (DMt1) provides strict metabolic control and thereby avoidance of the long term diabetic complications. The subcutaneous insulin administration, however, omitting the first passeffect of the liver, leads to increased insulin exposure of the peripheral tissues, including the ovaries and thus promoting androgen synthesis and leading to hyperandrogenism.

**Aim of the study:** To perform a comparative hormonal analysis of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in women with DMt1 and age- and BMI-matched clinically healthy women, as well as to assess the association of these hormones with some metabolic indices.

**Materials and methods:** The study comprised of 37 women with DMt1 and 83 clinically healthy women serving as a control group. Anthropometric and some biochemical variables were evaluated including fasting blood glucose (FBG), glycated hemoglobin ( $HbA_{1c}$ ), microalbuminuria (U-ALB), basal levels of: luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH), estradiol (E2), testosterone (T), sex hormone binding globulin (SHBG), dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S), Androstendion (A4), Anti-Müllerian Hormone (AMH), Prolactin (Prl), Thyroid stimulating hormone (TSH). LH/FSH, free androgen index (FAI), free testosterone (cFT) and bioavailable testosterone (BioT) were calculated.

**Results:** Women with DMt1 had significantly higher levels of LH ( $U=953,50$ ,  $p=0,001$ ), LH/FSH ( $U=953$ ,  $p=0,001$ ), as well as T ( $U=706$ ,  $p=0,000$ ), FAI ( $U=940$ ,  $p=0,003$ ), cFT ( $U=897$ ,  $p=0,043$ ), BioT ( $U=837,50$ ,  $p=0,024$ ), and A4 ( $U=480,50$ ,

## XII National Congress of Endocrinology

$p=0,004$ ) compared to healthy controls. We observed statistically higher levels of AMH in DMt1 group as well ( $U=465,50$ ,  $p=0,040$ ). The levels of DHEA-S, SHBG, FSH and E2 were similar between the two groups ( $p=0,336$ ,  $p=0,456$ ,  $p=0,085$ ,  $p=0,394$ , resp.). Euthyroid function and normoprolactinaemia were reported in all participants with no significant hormonal differences between the two groups ( $U=1602$ ,  $p=0,548$ ,  $U=1249,50$ ,  $p=0,104$ , resp.). In the DMt1 group a significant positive correlation was found between  $HbA_{1C}$  and both LH ( $\rho=0,437$ ,  $p=0,007$ ) and LH/FSH ratio ( $\rho=0,391$ ,  $p=0,017$ ), whereas FBG correlated with cFT ( $\rho=0,372$ ,  $p=0,023$ ) and A4 ( $\rho=0,393$ ,  $p=0,018$ ).

**Conclusion:** Women with DMt1 at reproductive age in our study presented with higher frequency of biochemical hyperandrogenism compared to the age- and BMI-matched healthy controls. Glycated hemoglobin and fasting blood glucose are both related to some of the hyperandrogenic markers.

### Централен инсипиден диабет като проява на ендокринно засягане при болест на Erdheim Chester

Куманова И.<sup>1</sup>, Митков М.<sup>1</sup>, Илиев Я.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>КВБ-Ендокринология, УМБАЛ „Пълмед“ Пловдив; <sup>2</sup>Отделение по Медицинска Онкология, УМБАЛ „Пълмед“, Пловдив

**Въведение:** Болестта на Erdheim-Chester (ECD)/ Не-Лангерхансова хистиоцитоза е рядко мултисистемно заболяване, проявяващо се в зряла възраст. Подлежащата причина за изява на ECD е злокачествено заболяване на миелоидните прогениторни клетки. ECD е обявена за хистиоцитна неоплазма от WHO 2016г.. Към 2014г. в света са обявени 500 случая. За България доказаните случаи са 3. Класически места на засягане са гългите тръбести кости, кожата, ретробулбарните тъкани, сърце, бъбреци, хипофизна жлеза и т.н. Асоциираните симптоми и протичането на заболяването зависят от мястото и степента на засягане. Ендокринното засягане е често – 57,8% от пациентите имат поне един хормонален дефицит, различни хормонални дефицити могат да са налични при поставяне на диагнозата или да се изявят в хода на заболяването. Засягането на хипофизата е често проява на ECD. Централният инсипиден диабет е най-честата ендокринна манифестация при първоначално поставяне на диагнозата – 25,3%. Съобщена е и повишена честота на централен и първичен хипотиреоидизъм спрямо общата популация.

**Клиничен случай:** Преставяме 55-годишен пациент с доказана хистологично и чрез методи на образната диагностика (ЯМР и PET/CT) ECD с мулти-органно засягане и данни за ангажиране на хипофиза и ретробулбарни тъкани (десностранен екзофталм), тестиси. Давност на симптомите 8 месеца с пър-

воначална изява на екзофтальм, нарушено зрение на дясно око и полидипсо-полиурия с диуреза 6-10л/24ч. От проведената ендокринна оценка се доказва:

1. Централен инсипиден диабет – нисък плазмен Копептин, висок плазмен калкулиран осмоларитет, нисък уринен осмоларитет, данни за редукция на телло с > 3% в хода на тест с жадуване и повишаване на уринния осмоларитет с > 50% след приложение на 0,2 мг Десмопресин.

2. Първичен хипотиреоидизъм с завишени титри на МАТ и ТРАТ.

3. Първичен хипогонадизъм. Инициира се заместително лечение с Десмопресин 2 по 0,05мг/дн и Левотироксин 50 мкг/дн с успешно овладяване на полидипсо-полиурията, диуреза < 4л/24ч.

**Заклучение:** Пациентите с ECD подлежат на регулярна ендокринна оценка с оглед голямата честота на ендокринно засягане в хода на заболяването.

## Central Insipid Diabetes as a Manifestation of Endocrine Involvement in Erdheim-Chester Disease

*Kumanova I.<sup>1</sup>, Mitkov M.<sup>1</sup>, Iliev Y.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Department of Internal diseases and Endocrinology, UMHAT Pulmed Plovdiv;

<sup>2</sup>Department of Medical Oncology, UMHAT Pulmed, Plovdiv

**Introduction:** Erdheim-Chester disease (ECD)/ Non- Langerhans histiocytosis is a rare multisystem disease debuting in middle age. The underlying cause for ECD is neoplasia of the myeloid progenitor cells. ECD is declared a histiocytic neoplasm by the World Health Organization in 2016. 500 cases have been reported in the literature as of 2014. For Bulgaria, the confirmed cases are 3. Classic sites of involvement are the long bones, the skin, the retrobulbar region, the heart, the kidneys, the pituitary gland etc. The associated symptoms and the disease course depend on the site and degree of involvement. Endocrine involvement is common – 57,8% of patients have at least one hormonal deficiency, different hormonal deficiencies can develop at presentation or in the course of the disease. Pituitary involvement is a frequent manifestation of ECD. Central diabetes insipidus is the most common endocrine manifestation at disease presentation – 25,3%. Also, a high incidence of primary and central hypothyroidism is reported compared to the general population.

**Clinical case:** We present a 55 year old patient with confirmed ECD with multi-organ, pituitary and retrobulbar (right side exophthalmos), testicular involvement by means of histological testing and imaging studies (MRI/PET/CT). The symptoms have been present for 8 months with initial manifestation of exophthalmos, impaired vision of the right eye and polydipsia-polyuria with urine output up to 6-10 l /24hours. Results from the conducted endocrine evaluation:

1. Central insipid diabetes – low Plasma Copeptin, high calculated plasma osmolarity, low urine osmolarity, weight reduction >3% in the course of water deprivation test and an increase in urine osmolarity >50% after 0,2 mg Desmopressin.

2. Primary hypothyroidism, high Anti-TPO Ab and Anti-TSHR Ab.

3. Primary hypogonadism. Supplementation with Desmopressin 0,05mg BID and Levothyroxine 50mcg OD was started with resolution of the polydipso-polyuria, diuresis <4l/24 hours.

**Conclusion:** Patients with ECD must undergo regular endocrine evaluation due to the high prevalence or endocrine involvement in the course of the disease.

### Преоценка на лечението с растежен хормон в преходната възраст

**Шишков С.<sup>1</sup>, Янева Ж.<sup>1</sup>, Сигерова М.<sup>1</sup>, Христов К.<sup>1</sup>, Йотова В.<sup>2</sup>**

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

<sup>2</sup>Първа детска клиника с ДООИЛ, УМБАЛ „Света Марина“, Медицински университет, Варна

**Въведение:** Редките ендокринни заболявания са състояния, при които се изисква доживотна медицинска грижа. Специфична група се явяват пациентите с хипопитуитаризъм, настъпил в детска възраст. Преходният период между юношеството и зрелостта, който трудно може да се определи само въз основа на хронологичната възраст, включва важни физиологични и поведенчески промени. В този период ролята на ендокринолога е ключова за подпомагане на правилното развитие и подгържане на адекватно лечение.

**Цел:** Да се представи серия от пациенти с хипопитуитаризъм в периода след прехвърлянето им от педиатрична към ендокринна клиника за възрастни и протоколът, използван за тяхното проследяване.

**Материали и методи:** За периода от 2020г. до края на 2022г. са обобщени основните характеристики на пациентите с вроген и придобит хипопитуитаризъм установен в детска възраст, прехвърлени към Клиника по ендокринология на УМБАЛ „Света Марина“.

**Резултати:** За посочения период са прехвърлени 10 пациента с хипопитуитаризъм, осем от които с вроген, на средна възраст от 19,8г. (18-30г.), всички лекувани с растежен хормон. С панхипопитуитаризъм са половината от пациентите (5/10) и двама – с дефицити по две хипофизарни оси. Изолиран дефицит на РХ се наблюдава при трима от пациентите, като при тях лечението е спряно след достигане на 18г. възраст. В два от случаите приехме транзиторен дефицит на РХ в детството въз основа на проведен стимуляционен тест с Глюкагон. Пубертетното развитие е завършено при 7/10, не

е започнало при 1/10 и е незавършено при 2/10 пациенти. Умствена изостаналост е налице при 1/10. В протокола за проследяване на такива лица се включва оценка на заместителното лечение на 6 месеца, оценка на телесния състав и образни изследвания в случаите с постпроцедурен хипопитуитаризъм.

**Заклучение:** В преходния период пациентите с хипопитуитаризъм подлежат на стриктно проследяване от ендокринолог. Предизвикателства, които остават пред ендокринолога за такива пациенти, са необходимостта от преоценка на лечението с растежен хормон, интерпретацията на функционалните изследвания, както и въпросът за фертилитета, който рядко се коментира в педиатричните клиники.

## Reassessment of Growth Hormone Treatment in Transition Age

*Shishkov S.<sup>1</sup>, Yaneva Zh.<sup>1</sup>, Siderova M.<sup>1</sup>, Hristozov K.<sup>1</sup>, Iotova V.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, <sup>2</sup>First pediatric clinic with intensive care, St. Marina University Hospital, Medical University, Bulgaria. Varna

**Introduction:** Rare endocrine diseases are conditions requiring lifelong medical care. A specific group is comprised by the patients with childhood-onset hypopituitarism. The transitional period between adolescence and adulthood, which is difficult to define based on chronological age alone, involves important physiological and behavioral changes. During this time frame, the role of the endocrinologist is essential in supporting proper development and maintaining adequate treatment.

**Aim:** To present a series of patients with hypopituitarism in the period following their transfer from a pediatric ward to an adult endocrine clinic and the protocol used for their follow-up.

**Materials and methods:** The main characteristics of patients with congenital and acquired hypopituitarism diagnosed in childhood and transferred to the Endocrinology Clinic of St. Marina University Hospital, are summarized for the period from 2020 to the end of 2022.

**Results:** Ten patients with hypopituitarism, eight of them congenital, were transferred during the specified period with a mean age of 19,8 years (18-30 years), all of them treated with growth hormone. Half of the patients (5/10) had panhypopituitarism and two patients had deficits in two pituitary axes. Isolated growth hormone (GH) deficiency was observed in three of the patients, and treatment was stopped in these patients after the age of 18 yr. In two of the cases, we assumed transient GH deficiency in childhood on the basis of Glucagon stimulation test. Pubertal development was complete in 7/10 patients, not started in 1/10 and incomplete in 2/10. Mental retardation was present in 1/10. The protocol for follow-up of such patients includes evaluation of replacement therapy at 6 months, assessment of body composition, and imaging studies in cases with postprocedural hypopituitarism.

**Conclusion:** In the transition period, patients with hypopituitarism are subject to close follow-up by an endocrinologist. Challenges for the endocrinologist in such patients include the need to reevaluate growth hormone treatment, interpretation of functional studies, and the issue of fertility, which is rarely assessed in pediatric clinics.

## Постери (без устно представяне)

### Клинично наблюдение върху терапевтичните ефекти на GLP-1 рецепторните агонисти при пациенти със затлъстяване и захарен диабет тип 2

**Каменова В., Попова Д.**

Клиника по ендокринология и болести на обмяната за лечение на метаболитни нарушения, УМБАЛ „Царица Йоанна“, ИСУЛ

Захарният диабет тип 2 представлява 90% от всички случаи на диабет и е основна причина за развитие на слепота, бъбречна недостатъчност, остър инфаркт на миокарда, инсулт и ампутации. Броят на пациентите с това заболяване нараства от 180 милиона през 1980 год. до 537 млн през 2021 год. То представлява значителен финансов товар върху здравните системи, което поражда необходимостта от ефективно лечение както на хипергликемията, така и на подлежащото затлъстяване.

**Цел:** Проследяване на ефектите на GLP-1 рецепторните агонисти регистрирани в България върху гликемичния контрол и телесното тегло при пациенти със затлъстяване и захарен диабет тип 2.

**Материали и методи:** Направен е ретроспективен анализ на 331 пациенти със захарен диабет тип 2 и затлъстяване, преминали през Клиника по Ендокринология и болести на обмяната за лечение на метаболитни нарушения към УМБАЛ „Царица Йоанна, ИСУЛ“ за период от 12 години, лекувани с GLP-1 рецепторни агонисти. При всички са проведени клиничен преглед, антропометрични измервания и стандартни хематологични и биохимични изследвания.

**Резултати:** Клиничният анализ показва статистически значимо подобрение в гликемичния контрол с редукция на гликирания хемоглобин на 6-ти месец от началото на лечението със средно с 0,7 %, на кръвната захар на гладно с 1,57 ммол/л и на постпрандиалната кръвна захар с 0,78 ммол/л. Налице е редукция в телесното тегло средно с 10,1 кг и на ИТМ с 2,24 кг/кв. м с максимум на 6-ти месец от започване на лечението без значима разлика при двата пола. Направено е сравнение между терапевтичните ефекти на 6-ти месец от началото на приложението на наличните GLP-1 рецепторни агонисти.

**Изводи:** Нашият клиничен опит с GLP-1 рецепторните агонисти потвърждава резултатите от проведените рандомизирани плацебо-контролирани клинични проучвания, като дава информация за ефектите върху гликемичния контрол и телесното тегло при разнородна група пациенти в реалната клинична практика. То подкрепя приложението на GLP-1 рецепторните агонисти, като ефективно и безопасно лечение на пациенти със захарен диабет тип 2 и затлъстяване.

## Постери (без устно представяне)

### Clinical Observation on Effects of GLP-1 Receptor Agonists in Patients with Obesity and Diabetes Mellitus Type 2

**Каменова V., Попова D.**

Clinic of endocrinology and metabolic diseases for treatment of metabolic disorders, University Hospital „Queen Jovanna – ISUL“

Diabetes mellitus type 2 accounts for approximately 90% of all diabetes cases all over the world and is responsible for most of the cases of blindness, kidney failure, myocardial, brain infarctions and amputations. The number of adult patients living with this disease increases from 180 million in 1980s to 537 million in 2021. It represent a great burden on healthcare systems all around the world, which makes very important the effective control of hyperglycemia and obesity.

**Aim:** Assessment of the GLP-1 receptor agonists registered in Bulgaria regarding their effects on body weight and glycemic control in patients with obesity and diabetes mellitus type 2.

**Patients and methods:** Retrospective analysis of 331 patients hospitalized in Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases for Treatment of Metabolic Disorders with obesity and diabetes mellitus type 2 for the period 12 years is presented, For all of them clinical exam, anthropometry and standard hematologic and biochemical is performed.

**Results:** Clinical assessment showed statistically significant improvement of glycemic control – reduction of glyated hemoglobin with 0,7%, of FPG with 1,57 mmol/l and of PPG with 0,78 mmol/l. Also a reduction in body weight with 10,1 kg and BMI with 2,24 kg/sq.m with maximum result on 6th month are observed. There is no significant difference between the genders. A comparison between the effects of available GLP-1 receptor antagonists is performed.

**Conclusions:** This clinical observation confirms the results of randomized placebo-controlled clinical trials assessing the effectivity and safety of GLP-1 receptor agonists and provides information for effects on body weight and glycemic control in heterogeneous group of patients in real clinical practice. It confirms the use of GLP-1 receptor agonists as an effective and safe treatment in patients with obesity and diabetes mellitus type 2.

### Идиопатичен хипералдостеронизъм с акцесорна слезка, интерпретирана като аденом на Сопп

**Консулова П.<sup>1</sup>, Тодоров Г.<sup>2</sup>, Орбецова М.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Клиника по Ендокринология и болести на обмяната УМБАЛ „Св. Георги“, Катедра по Ендокринология, Медицински факултет, Медицински университет, Пловдив /<sup>2</sup>Клиника по Ендокринна хирургия, УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“, Медицински факултет, МУ, София

**Въведение:** Акцесорната слезка е анатомична разновидност, която се образува по време на органогенезата на слезката. Точните механизми не са известни. Акцесорните слезки се срещат в приблизително 10% от населението и обикновено са с диаметър около 1 см. Най-често срещаните форми на първичния хипералдостеронизъм са идиопатичният хипералдостеронизъм (ИХА) и аденомът на Сопп. При ИХА е налице двустранна и по-рядко едностранна хиперплазия на зона гломерулоза.

## XII Национален конгрес по ендокринология

Клетките при аденом на Сопп могат да бъдат и от двете зони - гломерулоза и фасцикулата или хибридни.

**Клиничен случай:** Представя се пациентка на 31 г., насочена за диагностично уточняване по повод артериална хипертония, лекувана с бета-блокери и калий-съхраняващ диуретик, и установена при проведена КАТ на коремни органи формация на лява надбъбречна жлеза с размери 5,6/4,4 cm. Регистрирани са нива на ренин 12,19 mIU/L (4,4-46,1 mIU/L), на алдостерон 415 ng/L (22,1-353 ng/L) и завишено съотношение алдостерон/ренин – 34 ng/mlU. Сутрешният кортизол е с горногранични стойности и се наблюдава тенденция към изравняване на кортизоловия ритъм при референтни нива на АКТХ и свободен кортизол в 24-часова урина. Метанефрините в 24-часова урина са в норма. Не се установяват отклонения в йонограмата (K - 4,4 mmol/L), бъбречната и чернодробната функции и метаболитните показатели. Минали заболявания – спленектомия преди 20 г. по повод травма; миомектомия през 2018 г.; преекламсия и раждане с Цезарово сечение през 2022 г. С поставена диагноза аденом на Сопп пациентката е насочена за оперативна интервенция. При проведена лапароскопска операция на лява надбъбречна жлеза се установяват: нодуларна хиперплазия на надбъбречната кора, представена предимно от светли клетки; ганглионевром; паренхим на слезка с циркулаторни промени, хиалинизирана капсула и перилиенална мастна тъкан. В ранен следоперативен период артериалното налягане се нормализира без необходимост от антихипертензивна терапия, кортизоловият ритъм се възстанови при сходни с изходните нормални нива на АКТХ и кортизолурия.

**Заключение:** Проведената хирургична интервенция ревизира първоначалната диагноза като ИХА, а визуализираната при КАТ формация, свързана с ляв надбъбрек и интерпретирана като аденом на Сопп в светлината на клиничната картина и хормоналната констелация, се оказва акцесорна слезка.

### Idiopathic Hyperaldosteronism with Accessory Spleen Interpreted as Conn,s Adenoma

**Konsulova P.<sup>1</sup>, Todorov G.<sup>2</sup>, Orbetzova M.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, „Sv. Georgy“ University Hospital, Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, Medical University, Plovdiv /

<sup>2</sup> Endocrine Surgery Clinic, USHAT „Acad. Ivan Penchev“, Faculty of Medicine, Medical University, Sofia

**Introduction:** The accessory spleen is an anatomical variety that develops during organogenesis of the spleen. The exact mechanisms are not known. Accessory spleens occur in approximately 10% of the population and are usually about 1 cm in diameter. The most common forms of primary hyperaldosteronism are idiopathic hyperaldosteronism (IHA) and Conn,s adenoma. In IHA, there is bilateral and less often unilateral hyperplasia of the zona glomerulosa. Cells in Conn,s adenoma can derive from both zones – glomerulosa and fasciculate or are hybrid.

**Clinical case:** A 31-year-old female patient is presented, referred for diagnostic clarification due to arterial hypertension, treated with a beta-blocker and a potassium-sparing diuretic, and a left adrenal mass 5,6/4,4 cm in size, found through a CT scan of the abdominal organs.

## Постери (без устно представяне)

We found renin levels of 12,19 mIU/L (4,4-46,1 mIU/L), aldosterone levels of 415 ng/L (22,1-353 ng/L), and an elevated aldosterone/renin ratio – 34 ng/mIU. Morning cortisol was at the upper limit of norm and there was a trend towards equalization of the cortisol rhythm at reference levels of ACTH and free cortisol in 24-hour urine. Metanephrines in 24-hour urine sample were normal. No deviations were detected in the ionogram (K - 4,4 mmol/L), kidney and liver functions and metabolic parameters.

**Past diseases:** splenectomy 20 years ago due to trauma; myomectomy in 2018; preeclampsia and Cesarean delivery in 2022. With a diagnosis of Conn,s adenoma, the patient was referred to operative intervention. Laparoscopic surgery of the left adrenal gland revealed: nodular hyperplasia of the adrenal cortex, represented mainly by light cells; ganglioneuroma; splenic parenchyma with circulatory changes, hyalinized capsule and perisplenic adipose tissue. In the early postoperative period, the blood pressure normalized without a need for antihypertensive therapy, the cortisol rhythm recovered with normal levels of ACTH and cortisoluria similar to the baseline ones.

**Conclusion:** The performed surgical intervention revised the initial diagnosis as IHA, while the visualized on CT scan formation related to the left adrenal gland that was interpreted as Conn,s adenoma in the light of the clinical picture and the hormonal constellation, was histologically proven to be an accessory spleen.

### 36-годишна жена с паратиреоидна киста – клиничен случай

Негева И.<sup>1</sup>, Асьов Я.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Катедра Епидемиология и хигиена, Медицински факултет, Медицински университет, София; <sup>2</sup> УМБАЛ „Александровска“, Катедра Вътрешни болести, Медицински факултет, Медицински университет, София

**Въведение:** Паратиреоидните кисти са рядко срещани образувания. Те съставляват по-малко от 0,5% от паратиреоидните лезии. Разделят се на две основни групи: функциониращи и нефункциониращи. Повечето от тях са нефункциониращи с неспецифични физикални, лабораторни и радиографски белези.

**Цел:** Да се оценят клиничните, биохимичните и образните характеристики на това състояние, както и да се проследи ефекта от проведеня терапевтичен подход. Материали и методи: Проведени бяха лабораторни и специализирани инструментални изследвания, включително и ТАБ на суспектната формация под ляв полюс на щитовидната жлеза с изследване ниво на ПТХ в смив от иглата.

**Резултати:** Пациентка с оплаквания от сърцебиене, изпотяване, нервност от около 2 месеца. От проведена ехография на щитовидна жлеза с данни за анехогенна формация под долен полюс на ляв лоб на щитовидната жлеза с размери 14/16/24мм. От лабораторни изследвания с данни за нормокалцемиа, нормални нивана ПТХ при лека недостатъчно на вит. Д: Калций общ – 2,47 ммол/л /2,15-2,60/, йониизиран-1,26 ммол/л /1,16-1,32/; ПТХ-25,80 пг/мл /5,50-38,40/; Фосфор-1,21 ммол/л /0,81-1,45/; Магнезий-0,84 ммол/л /0,65-1,10/; ФТ3-3,98 пмол/л /3,20-6.80/; ФТ4-14 пмол/л /12-22/; ТСХ-3,8 /0,30-4,2/, ТАТ-215 /до 115/; МАТ-231 /до 34/; ТРАБ<0,80. Проведена е ТАБ на формацията с аспириране на около 5мл- бистра течност и изследване на смив.

## XII National Congress of Endocrinology

ПТХ от смив на екстратиреоидната лезия-1040 пг/мл /5,5-38,4/. От цитологичен резултат – 1,2-аспират представен от лизирани еритроцити. 3-материал, представен от колоид без клетъчна представителност. От проведена SPECT-CT с 99m-Tc-MIBI без данни за фокална хиперфиксация в шия и медиастиnum; Sesta-MIBI негативна лезия под ляв тиреоиден лоб-предвид резултата от ТАБ-вероятно паратиреоидна киста. Месец по-късно с УЗ данни за рецидив на формацията с размери 13/16/23мм; Проведена повторна аспирация на около 5мл кръвенеста течност, отново установени високи нива на ПТХ в изследвания смив-ПТХ-156,10 пмол/л с последващо аплициране на 1мл абсолютен алкохол интранодално. От цитологичен резултат-периферна кръв. Тридесет дни след проведената процедура от контролна ехография с данни за лекостепенна регресия в размерите: 10/11/20мм.

**Заклучение:** Паратиреоидните кисти са редки образувания, съставляващи <1% от всички кистични лезии в шийна област. Тънкоиглена аспирация е първо средство на избор в терапевтичния подход. При данни за рецидив, склерозирането с етанол е алтернативен на оперативното лечение метод. Този подход беше приложен и при нашата пациентка като констатирахме 20% редукция в размерите един месец след приложената процедура.

### A 36-Year-Old Woman with a Parathyroid Cyst – a Clinical Case

**Nedeva I.<sup>1</sup>, Assyov Y.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Medical University-Sofia, Bulgaria, Department of Epidemiology and hygiene; <sup>2</sup>Medical University, Sofia, Bulgaria, Department of internal medicine; Clinic of Endocrinology, University Hospital „Alexandrovska“

**Introduction:** Parathyroid cysts are rare entities. They account for less than 0,5% of parathyroid lesions. They are divided into two main groups: functioning and non-functioning. Most of them are non-functioning with non-specific physical, laboratory and radiographic findings.

**Objective:** To evaluate the clinical, biochemical and imaging characteristics of this condition, as well as to follow the effect of the therapeutic approach.

**Materials and methods:** Laboratory and specialized instrumental studies were conducted, including FNA of the suspicious formation under the left pole of the thyroid gland with examination of the level of PTH in the needle wash.

**Results:** Patient with complaints of palpitations, sweating, nervousness for about 2 months. From a performed ultrasound of the thyroid gland with data on an anechoic formation under the lower pole of the left lobe of the thyroid gland with dimension 14/16/24mm. From laboratory tests with normal level of calcium, PTH and mild vitamin D deficiency: Calcium total-2,47 mmol/l /2,15-2,60/, ionized-1,26 mmol/l /1,16-1,32/; PTH-25,80 pg/ml /5,50-38,40/; Phosphorus-1,21 mmol/l /0,81-1,45/; Magnesium-0,84 mmol/l /0,65-1,10/; FT<sub>3</sub>-3,98 pmol/l /3,20-6,80/; FT<sub>4</sub>-14 pmol/l /12-22/; TSH-3,8 /0,30-4,2/, TAT-215 /up to 115/; MAT-231 /up to 34/; TRAB<0,80. FNA of the formation was performed with aspiration of about 5 ml of clear liquid and examination of washout. PTH from the washout of the extrathyroidal lesion-1040 pg/ml /5,5-38,4/. From cytological result – 1,2-aspirate represented by lysed erythrocytes. 3-material represented by a colloid without cellular representation. From performed SPECT-CT with 99m-Tc-MIBI without data of focal hyperfixation in neck and mediastinum; Sesta-MIBI negative lesion under left thyroid lobe-probably parathyroid cyst.

## Постери (без устно представяне)

A month later with ultrasound data on recurrence of the formation with dimension of 13/16/23mm; Repeated aspiration of about 5 ml of blood fluid was performed, again high levels of PTH were found in the washout- PTH-156.10 pmol/l with subsequent application of 1 ml of absolute alcohol intranodal. From cytological result-peripheral blood. Thirty days after the procedure from a control ultrasound with data of slight regression in the dimension: 10/11/20mm.

**Conclusion:** Parathyroid cysts are rare formations, constituting <1% of all cystic lesions in the neck region. Fine needle aspiration is the first choice in the therapeutic approach. In case of recurrence, sclerosing with ethanol is an alternative method to surgical treatment. This approach was also applied to our patient as we found a 20% reduction in size one month after the applied procedure.

### Промени в панкреасната бета клетъчна функция при Ковид-19

**Цветкова В., Тодорова К.**

Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Д-р Георги Странски“  
Факултет Медицина, Медицински университет, Плевен

**Въведение:** Повишената честота на новопоявила се хипергликемия по време на боледуване от COVID-19 даде основание да се предположи, че SARS-CoV-2 вирусът, може да причини увреда на инсулин-продуциращите панкреасни бета ( $\beta$ ) клетки. Този факт постави нов фокус на изследователски интерес, свързан с изучаване на потенциалните механизми, водещи до възникване на хипергликемия или захарен диабет (ЗД).

**Цели:** Целта на настоящия обзор е да бъдат разгледани в детайли възможните механизми на панкреасна  $\beta$ -клетъчна увреда, в търсене на отговор на въпроса дали SARS-CoV-2 може да отключи захарен диабет.

**Материали и методи:** Чрез обстоен преглед на наличната литература за периода 12. 2019 – 05. 2023г. в систематизиран вид са обобщени наличните до момента данни и резултати за двупосочната връзка между Ковид и хипергликемията.

**Резултати:** Литературните данни сочат, че Корона вирусите могат да увредят  $\beta$ -клетките на панкреаса по директен или индиректен механизъм и да причинят промени в инсулиновата синтеза, секреция и чувствителност. Оценката на метаболитния статус на панкреасните  $\beta$ -клетки, инфектирани със SARS-CoV2 вируса, показва преобладаване на гликолитичния метаболитен път, който допълнително допринася за влошаване на  $\beta$ -клетъчната дисфункция.

**Заключение:** Всички тези наблюдения дават основание да се приеме, че SARS-CoV-2 индуцира специфични морфологични и функционални промени в панкреасните  $\beta$ -клетки, които в дългосрочен план, биха дали отражение върху метаболитната хомеостаза на индивида с потенциален риск от бъдещо развитие на Захарен диабет.

### Changes in Pancreatic Beta Cell Function in Covid-19

**Tsvetkova V., Todorova K.**

Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, UMHAT „Dr. Georgi Stranski“  
Faculty of Medicine, Medical University of Pleven

## XII Национален конгрес по ендокринология

**Introduction:** The increased incidence of new-onset hyperglycemia during COVID-19 illness, gave reason to assume that the SARS-CoV-2 virus may cause damage to insulin-producing pancreatic beta ( $\beta$ ) cells. This fact set a new focus of research interest related to studying the potential mechanisms leading to the occurrence of hyperglycemia or diabetes mellitus (DM).

**Objectives:** In this review the possible mechanisms of pancreatic  $\beta$ -cell injury are discussed in details searching the answer to the question of whether SARS-CoV-2 can cause diabetes mellitus.

**Materials and methods:** A thorough review of the available literature for the period 12. 2019–05.2023 is performed and the available data and results to date on the bidirectional relationship between Covid-19 and hyperglycemia are summarized.

**Results:** Literature data indicate that Corona viruses can damage pancreatic  $\beta$ -cells by direct or indirect mechanism and cause changes in insulin synthesis, secretion and sensitivity. Assessment of the metabolic status of pancreatic  $\beta$ -cells infected with the SARS-CoV2 virus showed a predominance of the glycolytic metabolic pathway, which further contributed to the worsening of  $\beta$ -cell dysfunction.

**Conclusion:** All these observations give reason to assume that SARS-CoV-2 induces specific morphological and functional changes in pancreatic  $\beta$ -cells, which in the long term, would have an impact on the metabolic homeostasis of the individual with a potential risk of future development of diabetes diabetes.

### Корелация между нивата на тиреоидните хормони и смъртността при пациенти с COVID-19 инфекция

**Мирчев В., Бонева Ж.**

Медицински институт на МВР, София

**Въведение:** Данни на Световната здравна организация показват, че от началото на COVID-19 пандемията до момента са регистрирани повече от 6,9 млн. смъртни случая, свързани с инфекцията. Това прави COVID-19 най-смъртоносна и бързо разпространяваща се пандемия през последните 100 години. Множество проучвания доказват връзката между инфекцията, причинена от вируса на SARS-CoV-2 и нарушенията във функцията на щитовидната жлеза. Съществуват и публикации относно корелацията между нивата на тиреоидните хормони със смъртността при COVID-19.

**Цели:** Изследването цели да докаже корелацията между нивата на тиреоидните хормони/TSH, някои маркери на възпалението и смъртността при COVID-19 инфекция.

**Материали и методи:** Настоящото проучване включва 64 пациенти (средна възраст 77,6 години) без предхождаща тиреоидна дисфункция, починали по време на хоспитализация за COVID-19 инфекция в терапевтичен сектор. Серумните нива на  $fT_3$ ,  $fT_4$ , TSH, както и някои маркери на възпалението (СУЕ, CRP, феритин, фибриноген) бяха измерени в деня на постъпване в стационара и по време на болничния престой.

**Резултати:** От анализирани данни 27 пациенти (42,2%) са били еутиреоидни при постъпването, като 58% от тях са били с TSH < 1,0 mIU/ml, при нормални стойности на  $fT_3$  и  $fT_4$ . При 29 пациенти (45,3%) са установени нива на TSH под долната референтна граница на лабораторията <0.35 mIU/ml, при ниски  $fT_3$  и  $fT_4$  по типа на нетиреоиден болестен синдром (синдром на ниския  $T_3$ ); при 3 пациенти (4,6%) е уста-

## Постери (без устно представяне)

новен субклиничен хипертиреозизъм с позитивни TSH-рецепторни антитела; при 5 пациенти (7,9%) е доказан субклиничен хипотиреозизъм. Установи се обратна корелация между TSH и нивата на феритин, фибриноген и CRP, както и сигнификантно по-високи нива на феритин при пациенти с TSH <0,34 mIU/ml.

**Заклучение:** Тиреоидната дисфункция се наблюдава при голям дял от пациентите, починали в резултат на COVID-19 инфекцията. Тиреоидната дисфункция по типа на синдрома на ниския T<sub>3</sub> и субклиничен хипертиреозизъм се асоциира с по-високи стойности на възпалителните маркери, по-дълъг болничен престой и повишена смъртност.

### Correlation Between Thyroid Hormone Levels and Mortality in Patients with COVID-19 Infection

**Mirchev V., Boneva Zh.**

Medical Institute of the Ministry of Interior, Sofia

**Introduction:** Data from the World Health Organization indicate that since the beginning of the COVID-19 pandemic, more than 6,9 million deaths related to the infection have been registered. This makes COVID-19 the deadliest and fastest-spreading pandemic of the past 100 years. Numerous studies prove the connection between the infection caused by the SARS-CoV-2 virus and thyroid dysfunction. Furthermore, there are publications regarding the correlation between thyroid hormone levels and mortality due to COVID-19.

**Objective:** The study aims to demonstrate the correlation between the levels of thyroid hormones/TSH, markers of inflammation and mortality in COVID-19 infected patients.

**Materials and methods:** The current study includes 64 patients (mean age 77,6 years) without previous thyroid dysfunction who died during hospitalization for COVID-19 infection in a therapeutic sector. Serum levels of fT<sub>3</sub>, fT<sub>4</sub>, TSH, as well as some markers of inflammation (ESR, CRP, ferritin, fibrinogen) were measured on the day of hospital admission and during the hospital stay.

**Results:** From the analyzed data, 27 patients (42,2%) were euthyroid at admission, of whom 58% had a TSH level < 1,0 mIU/ml, with normal values of fT<sub>3</sub> and fT<sub>4</sub>. In 29 patients (45,3%) TSH levels were found to be below the lower reference range of the laboratory (<0,35 mIU/ml), with low fT<sub>3</sub> and fT<sub>4</sub> as seen in non-thyroidal illness syndrome (NTIS/low T<sub>3</sub> syndrome); 3 patients (4,6%) had subclinical hyperthyroidism with positive TSH-receptor antibodies; 5 patients (7,9%) had subclinical hypothyroidism. An inverse correlation was found between TSH and ferritin, fibrinogen and CRP levels. Patients with TSH <0,34 mIU/ml had significantly higher ferritin levels.

**Conclusion:** Thyroid dysfunction was observed in a large proportion of patients who expired as a result of COVID-19 infection. NTIS and subclinical hyperthyroidism were associated with higher levels of inflammatory markers, longer hospital stay and increased mortality.

### Тиреоидна дисфункция при имунотерапия – клиничен случай и литературен обзор

**Шопов Г., Иванова И., Сигерова М., Христов К.**

Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Света Марина“, МУ, Варна

# XII National Congress of Endocrinology

**Въведение:** Имунните чек поинт инхибитори (ICIs) направиха революция в лечението на различни злокачествени заболявания. Известно е, че употребата им е свързана с имуносвързани нежелани събития (irAE), включително тиреоидна дисфункция. Докладваме пациент, който е развил тежък хипотиреоидизъм след четири приложения на пембролизумаб (анти-PD-1 моноклоналното антитяло).

**Цел:** Да се подчертае възможността за тежък хипотиреоидизъм като irAE при пациенти, лекувани с пембролизумаб и да се обсъди подхода при лечението с този клас медикаменти.

**Методи:** Извършихме систематизирано търсене в базата данни на онкологична клиника и в литературата. Бяха разгледани пациенти, лекувани с ICIs. Съобщаваме за случай на жена, която е оперирана от карцином на мекото небце и по-късно е диагностицирана с умерено диференциран аденокарцином на белия гроб. Първоначално е лекувана с карбоплатина и пеметрексед, последвани от пембролизумаб като втора линия на терапия.

**Резултати:** След 4 цикъла на пембролизумаб пациентката развива клинична картина на микседем. Лабораторните тестове показват: TSH - 83 IU/ml, положителни анти-TPO и анти-Tg антитела и недоловими фракции FT<sub>3</sub> и FT<sub>4</sub>. При ултразвуковото изследване щитовидната жлеза е с намалени размери, с хетерогенна ехоструктура с фини, фиброзни ивици в нея. Започната бе терапия с ниски дози левотироксин.

**Заключение:** След 10-седмична терапия с левотироксин нивата на FT<sub>4</sub> на пациентката са близо до терапевтичния таргет. Този случай подчертава значението на проследяването на функцията на щитовидната жлеза при пациенти, лекувани с пембролизумаб. Ранното откриване и лечение на хипотиреоидизма може значително да подобри резултатите на пациентите и спазването на терапията. Необходимо е в клинични условия да се акцентира върху възможността за развитие на индуцирана от имунотерапия дисфункция на щитовидната жлеза и да се предприемат своевременни мерки за овладяване на състоянието.

## Thyroid Dysfunction in Immunotherapy – A Case Report and Literature Review

**Shopov G., Ivanova I., Siderova M., Hristozov K.**

Clinic of Endocrinology, St. Marina University Hospital, Varna, Medical University of Varna

**Introduction:** Immune checkpoint inhibitors (ICIs) have revolutionized the treatment of various malignancies. However, they are associated with immune-related adverse events (irAEs), including thyroid dysfunction. We report a patient who developed severe hypothyroidism after four administrations of pembrolizumab (anti-PD-1 monoclonal antibody).

**Aim:** To highlight the possibility of severe hypothyroidism such as irAE in patients treated with pembrolizumab and to discuss the treatment approach with this class of medication.

**Methods:** We conducted a systematic database search in an oncology clinic and in the literature. Patients treated with ICIs were reviewed. We report the case of a woman who underwent surgery for carcinoma of the soft palate and was later diagnosed with moderately differentiated adenocarcinoma of the lung. She was initially treated with carboplatin and pemetrexed, followed by pembrolizumab as a second line therapy.

## Постери (без устно представяне)

**Results:** After 4 cycles of pembrolizumab, the patient developed symptoms of myxedema. Laboratory tests showed a TSH level of 83 IU/ml, positive anti-TPO and anti-Tg antibodies, and FT<sub>3</sub> and FT<sub>4</sub> levels were undetectable. On ultrasound the thyroid was small with a heterogeneous echostructure with fine, fibrotic streaks within. The patient was started on low-dose levothyroxine therapy.

**Conclusion:** After 10 weeks of levothyroxine therapy, the patient's FT<sub>4</sub> levels were close to the therapeutic target. This case highlights the importance of monitoring thyroid function in patients treated with pembrolizumab. Early detection and treatment of hypothyroidism can significantly improve patient outcomes and adherence to therapy. It is necessary in clinical settings to emphasize the possibility of developing immunotherapy-induced thyroid dysfunction and to take timely measures to manage the condition.

### Съчетание на хипофизен макроаеном и първичен хипералдостеронизъм

**Иванова Г.<sup>1</sup>, Аргатска А.<sup>2</sup>, Златарева В.<sup>1,3</sup>, Боюклиев А.<sup>1,3</sup>, Нончев Б.<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Каспела“, Пловдив; <sup>2</sup>Категра по Ендокринология, МУ, Пловдив; <sup>3</sup>Категра по пропедевтика на вътрешните болести, МУ, Пловдив

**Въведение:** Питуитарните макроаеноми са с размер над 10 мм и представляват доброкачествени моноклонални разраствания от предния дял на хипофизата. Те могат да бъдат хормонопродуциращи или функционално неактивни. Първичният хипералдостеронизъм представлява група от нарушения, при които алдостероновата продукция е несъответно висока, относително автономна по отношение на ренин-ангиотензиновата система и непотискаща се от натриево натоварване. Най-честите етиологични форми са билатералната адренална хиперплазия и аеном на Кон.

**Клиничен случай:** Жена на 65 години, насочена към клиника по ендокринология след трансфеноидална аеномектомия по повод макроаеном на хипофизата, с оплаквания от прогресираща астеноадинамия и хипертензивен синдром, в съчетание с хипокалиемия. Данни за захарен диабет от 6 години. Проведените в клиниката хормонални изследвания установиха изолиран вторичен хипотиреоидизъм и констелация за първичен хипералдостеронизъм, с повишено съотношение алдостерон/ренин. Компютърната томография на абдоминални органи визуализира обемна формация на лява надбъбречна жлеза. Предвид коморбидитета и желанието на пациентката, се иницира консервативна терапия с алдостеронов антагонист. Лечението със спиронолактон оказва благоприятен ефект върху стойностите на артериалното налягане и субективната симптоматика. Предвид установения вторичен хипотиреоидизъм, се започна лечение с левотироксин, като дозата се титрира до постигане на референтни стойности на тиреоидните хормони.

**Заклучение:** Честотата на сърдечно-съдовите, метаболитни и бъбречни усложнения, при пациентите с първичен хипералдостеронизъм, е значително повишена. Правилният диагностичен подход и своевременно лечение, при пациентите с комбинирани ендокринопатии, подобрява значително качеството на живот и понижава риска от последващи усложнения.

### Pituitary Macroadenoma in Combination with Primary Hyperaldosteronism

Ivanova G.<sup>1</sup>, Argatska A.<sup>2</sup>, Zlatareva V.<sup>1,3</sup>, Boyukliev A.<sup>1,3</sup>, Nonchev B.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, UMBAL „Kaspela“, Plovdiv; <sup>2</sup> Department of Endocrinology, Medical University, Plovdiv; <sup>3</sup> Department of Propedeutics of Internal Diseases, MU, Plovdiv

**Introduction:** Pituitary macroadenomas are more than 10 mm in size and are benign monoclonal growths from the anterior pituitary gland. They can be hormone-producing or functionally inactive. Primary hyperaldosteronism represents a group of disorders in which aldosterone production is disproportionately high, relatively autonomous with respect to the renin-angiotensin system, and unsuppressed by sodium loading. The most common etiological forms are bilateral adrenal hyperplasia and Kohn's adenoma.

**Clinical case report:** A 65-year-old woman referred to an endocrinology clinic after transsphenoidal adenomectomy for a pituitary macroadenoma, with complaints of progressive asthenodynamia and hypertensive syndrome, combined with hypokalemia. Diabetes mellitus was diagnosed before 6 years. Hormonal studies performed at the clinic revealed isolated secondary hypothyroidism and a constellation of primary hyperaldosteronism, with an elevated aldosterone/renin ratio. Abdominal CT-scan described a formation of the left adrenal gland. Conservative therapy with an aldosterone antagonist was initiated, because of the patient's comorbidity and personal preference. Treatment with spironolactone had a positive effect on blood pressure values and patient's symptoms. Treatment with levothyroxine was initiated and due to established secondary hypothyroidism.

**Conclusion:** The frequency of cardiovascular, metabolic and renal complications in patients with primary hyperaldosteronism is significantly increased. The appropriate diagnostic approach and treatment for patients with combined endocrinopathies significantly improves the quality of life and lowers the risk of subsequent complications.

### Болест на Кушинг: клиничен случай

Кехайова Д.<sup>1</sup>, Няголова П.<sup>1,2</sup>, Митков М.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Клиника по Вътрешни болести, отделение по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Пълмед“, Пловдив; <sup>2</sup> Катедра по Ендокринология, Медицински факултет, МУ Пловдив

**Въведение:** Болестта на Кушинг се дефинира като форма на хиперглюкокортицизъм в резултат на АКТХ-секретиращ хипофизен аденом. Тя се среща в 70% от случаите с ендогенен хиперглюкокортицизъм. Клиничната изява много често е неспецифична, което затруднява ранната диагноза.

**Клиничен случай:** Пациентка на 38 години насочена към клиника по Ендокринология по повод нарушения в менструалния цикъл по тип на поли- и хиперменорея, емоционална лабилност и отоци на големи стапи на долни крайници и лицето. Проведени амбулаторно хормонални изследвания показваха нормопролактинемия, супресирани гонадотропни хормони, хиперандрогенемия, референтни стойности на тиреоидни хормони. Хормоналният анализ в хода на хоспитализацията установи хиперглюкокортицизъм посредством завишени базални стойности на серумен и уринен кортизол и липса на потискане при проведените супресионни тестове с дексаметазон, а високите нива на АКТХ потвър-

## Постери (без устно представяне)

диха АКТХ-зависим синдром на Кушинг. Осъществи се МРТ с контрастно усилване на главов мозък и се визуализира питуитарен микроаденом с диаметър 8мм. Пациентката бе насочена за радикално лечение – транссфеноидална аденомектомия.

**Заключение:** Диагнозата на синдрома на Кушинг е трудна в ранните стадии на заболяването, особено когато липсват характерните признаци на хиперглюкокортицизма. По литературни данни тя се забавя средно с 2 години. Ранното диагностициране обаче е от съществено значение за предотвратяване на дългосрочните негативни ефекти на заболяването и повишената смъртност при липса на лечение.

### Cushing Disease: Clinical Case

**Кеhayова D.<sup>1</sup>, Nyagolova P.<sup>1,2</sup>, Mitkov M.<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Clinic of Internal Diseases, Unit of Endocrinology and Metabolic Diseases, University Hospital Pulmed Plovdiv; <sup>2</sup>Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, Medical University, Plovdiv

**Introduction:** Cushing's disease is defined as a form of hyperglucocorticism resulting from an ACTH-secreting pituitary adenoma. It occurs in 70% of cases with endogenous hyperglucocorticism. The clinical presentation is very often non-specific, which makes early diagnosis difficult.

**Clinical case:** A 38-year-old female patient was referred to an Endocrinology clinic due to menstrual cycle disorders of the poly- and hypermenorrhea type, emotional lability and swelling of large joints of the lower limbs and face. Hormonal tests before hospitalization showed normal prolactin levels, suppressed gonadotropic hormones, hyperandrogenemia, reference values of thyroid hormones. Hormonal analysis during hospitalization revealed hyperglucocorticism by elevated basal serum and urine cortisol and lack of suppression on dexamethasone suppression tests, and high ACTH levels confirmed ACTH-dependent Cushing's syndrome. MRI with contrast of the brain was performed and a pituitary microadenoma with a diameter of 8 mm was visualized. The patient was referred for radical treatment – transsphenoidal adenectomy.

**Conclusion:** The diagnosis of Cushing's syndrome is difficult in the early stages of the disease, especially when the typical signs of hyperglucocorticism are absent. According to literature data, the diagnosis is usually delayed by 2 years. However, early diagnosis is essential to prevent the long-term negative effects of the disease and the increased mortality in the absence of treatment.

**Keywords:** Cushing's disease, ACTH-dependent Cushing's syndrome

### Неврофиброматоза тип 1 – представяне на клиничен случай

**Конова Н.<sup>1</sup>, Замфирова Д.<sup>1</sup>, Карамфилова В.<sup>1</sup>, Асьов Я.<sup>1</sup>, Каменов З.<sup>1</sup>**

Клиника по ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Александровска“, Медицински Университет София

**Въведение:** Неврофиброматоза тип 1 (НФ-1) или болест на Recklinghausen, представлява 90% от случаите на неврофиброматоза и се характеризира с множество доброкачествени невроектодермални тумори (неврофиброми) и мултиорганно засягане. НФ-1 е едно от най-честите генетични заболявания (1:3500) с аутозомно-доминантно унаследяване, резултат от мутация в NF1 тумор-супресорен ген, разположен

# XII National Congress of Endocrinology

в хромозома 17q11.2, водеща до нарушено производство на неврофибромин.

**Клиничен случай:** 47-годишна жена с НФ-1 е приета за метаболитна оценка в Клиника по Ендокринология на УМБАЛ „Александровска“. Клиничното начало на заболяването започва преди пубертета с няколко петна café-au-lait и нарастващ брой кожни тумори.

**Обсъждане:** При пациентката бе проведена комплексна метаболитна и хормонална оценка при приема ѝ в Клиниката по Ендокринология.

**Заключение:** Описаната пациентка е типичен случай на НФ-1 с тежка генерализация на кожните лезии. При такива случаи е необходимо участието на мултидисциплинарен екип в лечението на пациента, поради възможността за генерализирано засягане на други органи.

## Neurofibromatosis Type 1 – Clinical Case Presentation

**Konova N.<sup>1</sup>, Zamfirova D.<sup>1</sup>, Karamfilova V.<sup>1</sup>, Assyov Y.<sup>1</sup>, Kamenov Z.<sup>1</sup>**

Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, University Hospital „Alexandrovskа“, Medical University Sofia

**Introduction:** Neurofibromatosis Type 1 (NF1) or Von Recklinghausen’s disease, accounts for 90% of the neurofibromatosis cases and is characterized by multiple benign neuroectodermal tumors (neurofibromas) and multiorgan involvement. NF-1 is one of the most common genetic disorders (1:3500) with AD inheritance caused by mutation in NF1 tumor suppressor gene on chromosome 17q11.2 and impaired production of neurofibromin.

**Clinical case:** 47-year-old woman with NF-1 was admitted at the Clinic of Endocrinology at University Hospital „Alexandrovskа“. The clinical onset began before puberty with café-au-lait spots and increasing number of cutaneous tumors.

**Discussion:** Complete metabolic and hormonal evaluation was performed upon admittance at the Clinic and specific consultations were performed.

**Conclusion:** The patient is a typical case of NF-1 with severe generalization of the skin lesions. In such cases a multidisciplinary team needs to be involved in the patient management because of the possibility for generalized involvement of other organs.

## Дифузни злокачествени процеси на щитовидната жлеза – клинични случаи

**Чобанкова Е.<sup>1</sup>, Ириков Д.<sup>1</sup>, Димов Р.<sup>2</sup>, Чонов В.<sup>3</sup>, Аргатска А.<sup>4</sup>,  
Димов Л.<sup>1</sup>, Нончев Б.<sup>1,4</sup>**

<sup>1</sup>Клиника по Ендокринология и болести на обмяната -УМБАЛ „Каспела“, Пловдив; <sup>2</sup>Клиника по Хирургия, УМБАЛ „Каспела“, Пловдив. <sup>3</sup>Катедра по Патологична анатомия, МУ „Пловдив“; <sup>4</sup>Катедра по Ендокринология, МУ „Пловдив“

**Въведение:** Злокачествените заболявания на щитовидната жлеза се визуализират обичайно като единичен или множество възли с рискови ехографски белези. Въпреки това в редки случаи се наблюдава дифузно обхващане на паренхима от първичен тиреоиден карцином или метастаза от друго първично огнище.

## Постери (без устно представяне)

**Клиничен случай 1:** Мъж на 34г с бързонарастваща подутина в лява шийна област.

Ехографският преглед установи общо увеличена щитовидна жлеза с неясно отграничени зони с високорискови характеристики в съчетание с рискова лимфаденопатия в централен и латерален шиен компартимент двустранно. Проведе се тънкоиглена пункционна биопсия (ТПБ) с цитологични данни за малигнитет. Хистологичният анализ на отстранената тъкан потвърди диференциран тиреоиден карцином.

**Клиничен случай 2:** Жена на 84г с автономен тиреоидит, насочена за оценка на тиреоидния статус във връзка с прогресивно подуване в шийна област. Анамнеза за успешно лекуван неходжкинов лимфом в миналото. От ултразвуковото изследване на шийна област се установи високостепенна дифузна ретроостернална компресивна гуша с увеличени регионални лимфни възли в нива II, III и V в дясно. Проведе се с ТПБ с бенигнен цитологичен резултат. Предвид високата клинична суспекция за малигнитет, пациентката бе насочена за провеждане на отворена биопсия, от която бе потвърден В-клетъчен лимфом.

**Клиничен случай 3:** Жена на 55г с нарастваща гуша, задух, сърцебиене. Установен авансирал карцином на дебело черво, провежда полихимиотерапия. Регистрира се тиреотоксикоза с деструктивен характер с отрицателни титри тиреоидните автоантитела. Визуализира се значително увеличена щитовидна жлеза с променена структура и множество патологични лимфни възли в латерален шиен компартимент двустранно. ТПБ от няколко зони на дифузно променената щитовидна жлеза отчете данни за малигнитет. Проведе се терапия с глюкокортикоиди с добър ефект. Пациентката бе насочена извършване на тиреоидектомия, но поради рязко влошаване на състоянието бе преценена като иноперабилна.

**Заклучение:** Дифузното ангажиране на тиреоидния паренхим от малигнен процес е рядко срещано. Клиничните данни, придружаващите заболявания и ултразвуковото изследване в комбинация с извършване на ТПБ дават ценни насоки в уточняването на етиологията на патологичния процес, протичащ с дифузно обхващане на щитовидната жлеза.

## Diffuse Malignancies of the Thyroid – Clinical Cases

**Chobankova E.<sup>1</sup>, Irikov D.<sup>1</sup>, Dimov R.<sup>2</sup>, Chonov V.<sup>3</sup>, Argatska A.<sup>4</sup>, Dimov L.<sup>1</sup>, Nonchev B.<sup>1,4</sup>**

<sup>1</sup>Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, UMHAT „Kaspela“, Plovdiv; <sup>2</sup>Clinic of Surgery, UMHAT „Kaspela“, Plovdiv; <sup>3</sup>Department of General and Clinical Pathology, Medical University of Plovdiv; <sup>4</sup>Department of Endocrinology, Medical University of Plovdiv

**Introduction:** Thyroid malignancies usually present as a single or multiple nodules with risk ultrasound characteristics. Nevertheless, in some rare cases the thyroid gland can be diffusely affected by a primary thyroid cancer or a metastasis from another primary site.

**Clinical case 1:** A 34-year old male presents with a fast-growing lump in the left neck area. The thyroid gland was generally enlarged on ultrasound, with indistinguishable high-risk zones. Suspicious neck lymphadenopathy was observed in the central and lateral compartment on both sides. Fine-needle aspiration (FNA) biopsy was performed with a malignant cytological

## XII Национален конгрес по ендокринология

result. The histological analysis of the removed tissue confirmed differentiated thyroid cancer.

**Clinical case 2:** A 84-year old woman with an autoimmune thyroiditis was referred for assessment in regards to progressive swelling in the neck area. She was successfully treated in the past for non-Hodgkin's lymphoma. The ultrasound examination of the neck area revealed high-grade diffuse retrosternal compressive goiter and enlarged regional lymph nodes in levels II, III and V on the right. FNA biopsy was performed with a benign cytological result. Due to the high clinical suspicion for malignancy, the patient was referred for a surgical biopsy, which confirmed B-cell lymphoma.

**Clinical case 3:** A 55-year old female with a progressive goiter, dyspnea, palpitations. She was diagnosed with advanced colon cancer, treated with polychemotherapy. Laboratory results revealed destructive thyrotoxicosis with negative thyroid autoantibodies. A massively enlarged goiter with altered structure and multiple pathological lymph nodes bilaterally were observed on ultrasound. FNA biopsy from several parts of the diffusely changed thyroid was performed with a malignant result. Glucocorticoid therapy was applied with a beneficial effect. The patient was referred for a thyroidectomy, however, due to the abrupt worsening of her condition she was assessed as inoperable.

**Conclusion:** Diffuse thyroid involvement due to a malignant process is rarely seen. The clinical data, concomitant diseases and ultrasound examination, combined with a FNA biopsy provide vital clues in the search for the etiology of the pathological process which affects the thyroid gland diffusely.

### Връзка между надбъбречно-коровите хормони и възпалителния статус при Ковид-19

**Тодорова М., Тодорова К.**

Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Д-р Георги Странски“  
Медицински университет, Плевен, Факултет „Медицина“

**Въведение:** С избухването на пандемията от COVID-19, научната общност насочи вниманието си към изучаване на въздействието на причинителя, SARS-CoV-2, върху ендокринната система. Доказа се, че вируса проявява органотропизъм към кората на надбъбречните жлези, причинявайки тъканно увреждане и хормонална дисфункция, защото двата основни рецептора – ангиотензин-конвертиращ ензим 2 и трансмембранна серинова протеаза, чрез които вируса навлиза в клетката, се експресират в най-значима степен в зона фасцикулата и зона ретикуларис. Предполага се, че SARS-CoV-2 осъществява своите неблагоприятни ефекти върху функцията на адреналните жлези по директен (вирусно-токсичен) или индиректен (имунен) механизъм, като силата на действието му се модулира основно от тежестта на възпалителния процес и протича с участието на редица неимунни и имунни механизми.

**Целта** на настоящето изложение е да отговори на въпроса дали SARS-CoV-2 причинява нарушения в хормоналната регулация на глюкокортикоидните хормони.

**Методи:** Представят се взаимовръзките между възпалителния статус, свързан

## Постери (без устно представяне)

със SARS-CoV-2 и адrenalната дисфункция. В обобщен вид се разглеждат патофизиологичните последици на вирус-индуцираното възпаление върху оста хипоталамус-хипофиза-надбъбреци (ХХН).

**Резултати:** На базата на обстоен преглед на наличната към момента литература се допуска, че вируса би могъл по директен механизъм да увреди хипоталамуса и с това да причини нарушение в регулацията на оста ХХН. Намалението в секрецията на кортизола е вторичен ефект. Последица на това е загуба на стрес индуцирано повишение на кортизола в резултат на възпалителния процес и риск от появата на адrenalна криза. От друга страна, възпалителните цитокини, които се синтезират в хода на възпалителния процес, биха могли да стимулират секрецията на кортизола по АКТН независим механизъм. Върху големината на биологичния отговор влияние оказват de novo възникналата резистентност на кортизоловите рецептори, нарушение във вътреклетъчното разпространение на кортизоловия сигнал и нарушенията в регулацията между АКТН и кортизоловата секреция.

**Заключение:** Детайлното изучаване на функционалните промени в кортизоловата секреция в отговор на свързаното със SARS-CoV-2 възпаление предоставя нов хоризонт за научни изследвания след преболедуване от КОВИД-19.

### Relationship Between Adrenocortical Hormones and Inflammatory Status in Covid-19

**Todorova M., Todorova K.**

Clinic of Endocrinology and Metabolic diseases, University Hospital „Dr G. Stranski“ Pleven, Medical university, Pleven, Faculty of Medicine

**Introduction:** With the outbreak of the COVID-19 pandemic, the scientific community has directed its attention towards studying the impact of the causative agent, SARS-CoV-2, on the endocrine system. It has been proven that the virus exhibits organotropism towards the cortex of the adrenal glands, causing tissue damage and hormonal dysfunction. This is because the two main receptors, angiotensin-converting enzyme 2 and transmembrane serine protease, through which the virus enters the cell, are highly expressed in the zona fasciculata and zona reticularis. It is presumed that SARS-CoV-2 exerts its adverse effects on adrenal gland function through direct (viral-toxic) or indirect (immune) mechanisms, with the strength of its action being primarily modulated by the severity of the inflammatory process and involving numerous non-immune and immune mechanisms.

**The aim** of this exposition is to address the question of whether SARS-CoV-2 causes disruptions in the hormonal regulation of glucocorticoid hormones.

**Methods:** The relationship between the inflammatory status associated with SARS-CoV-2 and adrenal dysfunction are presented. The pathophysiological consequences of virus-induced inflammation on the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis are discussed in a general overview.

**Results:** Based on a thorough review of the current literature, it is suggested that the virus could potentially directly damage the hypothalamus, leading to a disruption in the regulation of the HPA axis. The decrease in cortisol secretion is a secondary effect. As a result, there is a loss of stress-induced cortisol elevation due to the inflammatory process and an increased risk of adrenal

# XII National Congress of Endocrinology

crisis. On the other hand, inflammatory cytokines synthesized during the inflammatory process could stimulate cortisol secretion through an ACTH-independent mechanism. The magnitude of the biological response is influenced by the newly emerged resistance of cortisol receptors, disturbances in intracellular cortisol signaling, and dysregulation between ACTH and cortisol secretion.

**Conclusion:** The detailed study of functional changes in cortisol secretion in response to SARS-CoV-2-associated inflammation provides a new horizon for scientific research following recovery from COVID-19.

## АКТХ-независим синдром на Кушинг в млада възраст – клиничен случай

Табакова М.<sup>1</sup>, Георгиева П.<sup>1</sup>, Янчева Н.<sup>1</sup>, Левтеров Г.<sup>1</sup>, Нончев Б.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Каспела“, Пловдив;

<sup>2</sup>Катедра по Ендокринология, Медицински Университет, Пловдив

**Въведение:** Синдромът на Кушинг е полиетиологично състояние, настъпващо в резултат от хронична експозиция на супрафизиологични нива на кортизол. Спектърът на клиничните симптоми и признаци е широк и зависи от продължителността и тежестта на хиперкортизолизма. Често диагнозата се поставя след появата на усложнения, които влошават качеството на живот и повишават смъртността на пациентите.

**Клиничен случай:** Касе се за пациентка на 22 години с прогресивно наддаване на тегло и олигоменорея от детска възраст. Анамнеза за дългогодишна артериална хипертония, патологична фрактура на гясна бедрена кост, вродени междукамерен дефект и глаукома. От физикалния преглед – луновидно лице с отоци по клепачите и плетора, лесно-ранима кожа, мастна гърбица, центрипетално преразпределение на мастната тъкан с абдоминален обезитет, активни стрици по торса и бедрата. Клиничната оценка установи миопатия на проксималната мускулатура. От биохимичните изследвания се регистрираха смесена дислипидемия и новооткрит захарен диабет. Скрининговите хормонални тестове потвърдиха наличието на хиперглюкокортицизъм, а поднормените нива на АКТХ насочиха към АКТХ-независим синдром на Кушинг. КАТ на коремна област визуализира аеном на ляв надбъбрек с размери 3,7/3,6 см. Пациентката беше насочена за хирургично лечение. Проведена бе лапароскопска левостранна адреналектомия. В следоперативния период се регистрира прогресивно влошаване на общото състояние като седмица след хирургичната интервенция пациентката постъпи в клиниката с картина на изострена надбъбречнокорова недостатъчност. Състоянието бе овладяно с венозна реанимация с водно-солеви разтвори и стероиди с последващо перорално глюкокортикоидно лечение с постепенна редукция на дозите. В хода на проследяването се отчете обратно развитие на промените, обусловени от хроничния глюкокортикоиден ексцес и възстановена регулация на адреналната хормонална секреция. Установи се остеопороза на лумбален гръбнак и остеопения на бедрена шийка. Предвид младата възраст и ниския фрактурен риск се предприе изчаквателно поведение.

## Постери (без усно представяне)

**Заклучение:** Макар и рядко синдромът на Кушинг може да дебютира в детска възраст. В повечето случаи прогресира бавно и често остава неразпознат до изявата на характерните му усложнения. Насоките от анамнезата и клиничния преглед в съчетание с утвърдените хормонални и образни методи позволяват надеждна диагноза и диференциална диагноза на различните форми на Кушинг синдром. Това е от съществена важност за провеждане на адекватно и своевременно лечение и предотвратяване на трайни неблагоприятни последици от персистиращия хормонален ексцес.

### ACTH-Independent Cushing Syndrome in Young Age – Clinical Case

**Tabakova M.<sup>1</sup>, Georgieva P.<sup>1</sup>, Yancheva N.<sup>1</sup>, Levterov G.<sup>1</sup>, Nonchev B.<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Clinic of Endocrinology, UMHAT „Kaspela“, Plovdiv; <sup>2</sup>Department of Endocrinology, Medical University, Plovdiv

**Introduction:** Cushing syndrome is a polyetiological condition resulting from chronic exposure to supraphysiological levels of cortisol. The spectrum of clinical signs and symptoms is wide and depends on the duration and severity of hypercortisolism. The diagnosis is often made after the occurrence of complications that worsen the quality of life and increase the mortality of patients.

**Clinical case:** A 22-year-old female with progressive weight gain and oligomenorrhea since childhood. History of long-term arterial hypertension, pathological fracture of the right femur, congenital interventricular defect and glaucoma. From the physical examination – a moon face with swelling of the eyelids and plethora, easily wounded skin, a fatty hump, centripetal redistribution of adipose tissue with abdominal obesity, active striae on the abdomen and thighs. Clinical evaluation revealed myopathy of the proximal musculature. Biochemical tests revealed dyslipidemia and newly diagnosed diabetes mellitus. Screening hormonal tests confirmed the presence of hyperglucocorticism, and the subnormal ACTH levels suggested ACTH-independent Cushing syndrome. Abdominal CT scan visualized a 3,7/3,6 cm adenoma in the left adrenal gland. The patient was referred for surgical treatment. A laparoscopic adrenalectomy was performed. A progressive deterioration of the general condition was observed in the postoperative period, and a week after the surgical intervention, the patient has been re-hospitalised with clinical features of acute adrenal insufficiency. The condition was treated with infusions with normal saline and steroids, followed by oral glucocorticoid treatment with gradual dose tapering. During the follow-up, a reverse development of the changes caused by the chronic glucocorticoid excess and restored regulation of adrenal hormone secretion was reported. Osteoporosis of the lumbar spine and osteopenia of the femoral neck were found. Bearing in mind the young age and low fracture risk, a watchful waiting approach was chosen.

**Conclusion:** Although rarely, Cushing syndrome can develop during childhood. In most cases, the onset is insidious and often remains unrecognized until the occurrence of the specific complications. Thorough evaluation of medical history and detailed clinical examination combined with validated hormonal and imaging methods allow reliable diagnosis and differential diagnosis of the various forms of Cushing syndrome. This is of crucial importance for providing adequate and timely treatment and preventing long term adverse consequences of persistent hormonal excess.

## XII Национален конгрес по ендокринология

### Фрактурен риск и липидни нарушения при пациенти с простатен карцином и андроген-депривационна терапия – начални резултати

**Радев С., Сидерова М., Шишков С., Димитрова Р.**

Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Света Марина“,  
Медицински университет, Варна

**Въведение:** През последните години, простатният карцином е най-често диагностицираният тип онкологично заболяване сред мъжкия пол. Андроген депривационната терапия (АДТ) е все по-широко използвана терапевтична схема, не само при метастатичен, но и при локализиран простатен карцином. Сред страничните ефекти на АДТ са влошаване на липидния профил, както и нарушения в костно-минералната плътност.

**Целта** е да се анализира костните и метаболитни промени при мъже, лекувани с АДТ и простатен карцином.

**Методи:** Крос-секционно проспективно проучване, изследващо мъже провеждащи терапия с АДТ и здрави контроли. За анализа на резултатите бяха използвани описателна статистика, сравняване на средни величини по метода на Mann-Witney, корелационен коефициент на Spearman.

**Резултати:** При сходна възраст ( $67,5 \pm 7,5$  г. при пациенти и  $66,0 \pm 7,1$  г. при контроли,  $U=38,0$   $p=585$ ) и индекс на телесна маса ( $31,33 \pm 6,47$  при пациенти и  $28,83 \pm 3,31$  при контроли,  $U=26,5$   $p=0,148$ ) се установяват някои разлики в липидния профил и фрактурния риск в двете групи. В групата на пациентите се установява по – висок общ холестерол ( $5,2 \pm 1,3$  ммол/л) спрямо контролите ( $4,3 \pm 0,86$  ммол/л), както и на триглицеридите –  $1,44 \pm 0,61$  ммол/л при болни с АДТ и съответно  $1,10 \pm 0,28$  ммол/л при здрави мъже, при гранична статистическа значимост (съотв.  $U=21,0$ ,  $p=0,62$  и  $U=20,0$ ,  $p=0,52$ ). Не отчитаме статистически значими разлики в нивата на LDL- и HDL- холестерола. В групата на пациентите се наблюдава значимо повишен 10-годишен абсолютен риск за голяма остеопоротична фрактура, изчислен чрез FRAX ( $10,6\% \pm 14,6$  при мъже с АДТ спрямо  $4,51\% \pm 0,65$  при контроли,  $U=14,0$ ,  $p<0,05$ ) и значимо по – висок риск от бедрена фрактура ( $6,12 \pm 14,45$  при пациенти спрямо  $0,26 \pm 0,15$  при контроли,  $U=16,5$ ,  $p<0,05$ ).

**Заключение:** Представените от нас начални резултати подчертават необходимостта от проследяване и своевременно лечение на липидните нарушения и своевременно мерки за редуциране на фрактурния риск при мъжете с простатен карцином, провеждащи хормонална терапия.

## Постери (без устно представяне)

### Fracture Risk and Lipid Disorders in Patients with Prostate Cancer and Androgen Deprivation Therapy – Initial Results

Radev S., Siderova M., Shishkov S., Dimitrova R.

Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, University Hospital „St. Marina“, Medical University of Varna

**Introduction:** In recent years, prostate cancer has been the most commonly diagnosed type of cancer among the male population. Androgen deprivation therapy (ADT) is an increasingly used therapeutic regimen, not only for metastatic but also for localized prostate cancer. Side effects of ADT include worsening lipid profile as well as disturbances in bone mineral density. The aim was to analyze bone and metabolic changes in men treated with ADT and prostate cancer.

**Methods:** Cross-sectional prospective study investigating men undergoing ADT therapy and healthy controls. Descriptive statistics, Mann-Whitney comparison of means, Spearman correlation coefficient were used to analyze the results.

**Results:** Higher total cholesterol ( $5,2\pm 1,3$  mmol/l) was found in the patient group compared to controls ( $4,3\pm 0,86$  mmol/l), as well as higher triglycerides levels ( $1,44\pm 0,61$  mmol/l) in patients with ADT and ( $1,10\pm 0,28$  mmol/l) in healthy men, with borderline statistical significance (respectively  $U=21,0$ ,  $p=0,62$  and  $U=20,0$ ,  $p=0,52$ ). There were no statistically significant differences in LDL- and HDL-cholesterol levels. In the patient group, there was a significantly increased 10-year absolute risk for major osteoporotic fracture calculated by FRAX ( $10,6\%\pm 14,6$  in men with ADT versus  $4,51\%\pm 0,65$  in controls,  $U=14,0$ ,  $p<0,05$ ) and a significantly higher risk of femoral fracture ( $6,12\pm 14,45$  in patients versus  $0,26\pm 0,15$  in controls,  $U=16,5$ ,  $p<0,05$ ).

**Conclusion:** Our initial results emphasize the need for follow-up and timely treatment of lipid disorders and timely measures to reduce fracture risk in men with prostate cancer undergoing hormone therapy.

### Съчетание на първичен хипотиреозидизъм с вторичен хипокортицизъм при пациент лекуван с ниволумаб – клиничен случай

Янчева Н.<sup>1</sup>, Табакова М.<sup>1</sup>, Ириков Д.<sup>1</sup>, Чобанкова Е.<sup>1</sup>, Нончев Б.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> УМБАЛ „Каспела“, Клиника по Ендокринология и болести на обмяната;

<sup>2</sup> Катедра по ендокринология, Медицински Университет, Пловдив

Имуноterapiaта засилва естествените защитни функции на организма и е метод за лечение на широк спектър от ракови заболявания. Ниволумаб е имуноглобулин G4 – човешко моноклонално антитяло, което блокира PD-1 като по този начин потенцира отговора на Т-клетките. В хода на приложението му са описани редица нежелани реакции, включително имуносвързани ендокринопатии – тиреоидна дисфункция, надбъбречна недостатъчност, хипопитуитаризъм, захарен диабет.

**Клиничен случай:** Касае се за пациент на 66 години опериран по повод метастатичен плоскоклетъчен карцином на езика през 2020г. Насочен за полихимиотерапия, но поради непоносимост е преминал на лечение с Ниволумаб. В хода на лечението са установени клинични и хормонални данни за първичен хипотиреозидизъм с атрофич-

ни промени в щитовидна жлеза и негативни тиреоидни автоантитела. Иницирано е заместително лечение с титриране на дозата на левотироксин до постигане на еутиреоидно състояние. В хода на лечението обаче персистират оплаквания от лесна уморяемост, отоци, прогресиращ консумативен синдром, хипотония, анемия. Във връзка с това пациентът е хоспитализиран в клиника по ендокринология, където се диагностицира вторичен хипокортицизъм. Започнато е заместително лечение с глюкокортикоиди с отличен ефект върху субективните симптоми, общото състояние и биохимичните показатели.

**Заключение:** Лечението с чекпойнт инхибитори често е свързано с появата на ендокринна дисфункция. Ранното диагностициране и своевременно лечение на лекарствено индуцираните ендокринни нарушения е от съществена важност за пълноценното провеждане на имуноterapiaта.

## Coexistence of Primary Hypothyroidism and Secondary Hypoglucocorticism in a Patient Treated with Nivolumab – Clinical Case Report

**Yancheva N.<sup>1</sup>, Tabakova M.<sup>1</sup>, Irikov D.<sup>1</sup>, Chobankova E.<sup>1</sup>, Nonchev B.<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, UMHAT „Kaspela“;

<sup>2</sup>Department of Endocrinology, Medical University, Plovdiv

Immunotherapy enhances the body's natural defense mechanisms and is a method of treating a wide range of cancers. Nivolumab is an immunoglobulin G4 - human monoclonal antibody that blocks PD-1 thereby potentiating the T-cell responses. The treatment with nivolumab is associated with a number of adverse reactions, including immune-related endocrinopathies – thyroid dysfunction, adrenal insufficiency, hypopituitarism, diabetes mellitus.

**Clinical case report:** A 66-year-old patient who was operated on in 2020 for metastatic squamous cell carcinoma of the tongue. He was referred to polychemotherapy, but due to intolerance switched to treatment with Nivolumab. Few months after the initiation of the therapy the patient developed primary hypothyroidism with atrophic changes in the thyroid gland and negative thyroid autoantibodies. Hormone replacement therapy was started with gradual titration of the dose of levothyroxine. Despite the restoration of the euthyroid state the complaints of fatigue, edema, weight loss, hypotension and anemia persisted. The patient was then hospitalized in a clinic of endocrinology, where secondary hypoglucocorticism was diagnosed. Glucocorticoid replacement therapy was initiated with an excellent effect on the symptoms, general condition and biochemical parameters.

**Conclusion:** Treatment with checkpoint inhibitors often triggers the development of endocrine dysfunction. The early diagnosis and timely treatment of drug-induced endocrine disorders is of crucial importance for achieving full implementation of immunotherapy.

**Българско дружество  
по ендокринология**

**XII Национален  
Конгрес**

***по Ендокринология***

***12–14 октомври 2023 година***

---

***Bulgarian Society  
of Endocrinology***

**XII National  
Congress  
*of Endocrinology***

***12–14 october 2023***

© Отговорен редактор  
проф. Анна-Мария БОРИСОВА

© Художник Румен НИНОВ



***WORWAG***  
***реклама***

# Saxenda®

помога на Вашите пациенти да  
отслабнат и запазят теглото си!<sup>1,2</sup>

liraglutide injection

При  
юноши  
≥ 12  
години<sup>1</sup>

12%  
намалява  
теглото<sup>3\*</sup>

13%  
намалява  
висцералната  
мастна  
тъкан<sup>1,4</sup>



Доказано  
подобрява  
качеството  
на живот<sup>6</sup>



\*При пациентите, отговорили рано на лечението.  
Снимката е илюстративна и моделите не са на реални пациенти.

За повече информация:  
Ново Нордиск Фарма ЕАД  
София 1407, ул. "Златен рог" 20  
тел.: (02) 962 74 71/72

  
novo nordisk®

## Информация от Кратката характеристика на продукта

**Име:** Saxenda® 6 mg/ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка. 1 ml разтвор съдържа 6 mg лираглутид. Една предварително напълнена писалка съдържа 18 mg лираглутид в 3 ml. Лекарствена форма: Бистър и безцветен или почти безцветен, изотоничен инжекционен разтвор. **Показания:** Възрастни; допълнение към нискокалорична диета и режим с повишена физическа активност за контролиране на теглото при възрастни пациенти с първоначален ИТМ 1)  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ , или 2)  $\geq 27 \text{ kg/m}^2$  до  $< 30 \text{ kg/m}^2$  при наличие на поне едно съпътстващо заболяване, като дисгликемия (предиабет или захарен диабет тип 2), хипертония, дислипидемия или обструктивна сънна апнея. Лечението със Saxenda® трябва да се преустанови след 12 седмици при доза 3,0 mg/ден, ако пациентите не са намалили първоначалното си телесно тегло с поне 5%. **Юноши** ( $\geq 12$  години): допълнение към здравословна диета и повишена физическа активност за контролиране на теглото при юноши от 12-годишна възраст нагоре със затлъстяване (ИТМ, съответстващ на  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  за възрастни) и телесно тегло над 60 kg. Лечението със Saxenda® трябва да се преустанови и преразгледа, ако пациентите не са намалили с поне 4% техния ИТМ или ИТМ z score след 12 седмици при доза 3,0 mg/ден или максималната поносима доза. **Дозировка:** **Възрастни:** Началната доза е 0,6 mg веднъж дневно. Дозата трябва да се увеличи до 3,0 mg веднъж дневно на стъпки от 0,6 mg, на интервали от поне една седмица, за да се подобри стомашно-чревната поносимост. Ако повишаването до следващата доза не се понася за две последователни седмици, обмислете преустановяване на лечението. Не се препоръчват дневни дози над 3,0 mg. **Юноши** ( $\geq 12$  години): При юноши от 12- до под 18-годишна възраст трябва да се прилага подобна схема на повишаване на дозата като при възрастните. Дозата трябва да се увеличи до 3,0 mg веднъж дневно на стъпки от 0,6 mg, на интервали от поне една седмица. Не се препоръчват дневни дози над 3,0 mg. Пациенти със захарен диабет тип 2 Saxenda® не трябва да се прилага в комбинация с друг GLP-1 рецепторен агонист. При започване на лечение със Saxenda® трябва да се обмисли понижаване на дозата на едновременно приемания инсулин или инсулинови секретогоги, за да намалите риска от хипогликемия. Самоконтролът на кръвната захар е необходим, за да се коригира дозата на инсулина или инсулиновите секретогоги. Старческа възраст Не е необходимо адаптиране на дозата въз основа на възрастта. Терапевтичният опит при пациенти над 75-годишна възраст е ограничен и употребата при тях не се препоръчва. Бъбречно увреждане Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане. Не се препоръчва употребата на Saxenda® при пациенти с тежко бъбречно увреждане, включително пациенти с терминална бъбречна недостатъчност. Чернодробно увреждане Не се препоръчва адаптиране на дозата при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане. Не се препоръчва употребата на Saxenda® при пациенти с тежко чернодробно увреждане и трябва да се използва внимателно при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане. Педиатрична популация Безопасността и ефикасността на Saxenda® при деца под 12-годишна възраст все още не са установени. **Начин на приложение:** Saxenda® е само за подкожно приложение. Не трябва да се прилага интравенозно или интрамускулно. Saxenda® се прилага веднъж дневно в произволно избран час, независимо от храненията. Трябва да се инжектира в корема, бедрото или горната част на ръката. За предпочитане е, Saxenda® да се инжектира приблизително по едно и също време на деня. **Противопоказания:** Свърхчувствителност към лираглутид или към някое от помощните вещества. **Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба:** Проследимост За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват. Липсва терапевтичен опит при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност клас IV по NYHA и затова лираглутид не се препоръчва за употреба при тези пациенти. Безопасността и ефикасността на лираглутид за контролиране на теглото не са установени при пациенти на възраст 75 и повече години, пациенти лекувани с други продукти за контролиране на теглото, пациенти със затлъстяване вследствие на ендокринни разстройства или хранителни нарушения или на лечение с лекарствени продукти, които могат да причинят повишаване на теглото, пациенти с тежко бъбречно или чернодробно увреждане. Употребата при тези пациенти не се препоръчва. Опитът при пациенти с възпалителни заболявания на червата и диабетна гастропареза е ограничен. Използването на лираглутид при тези пациенти не се препоръчва. Панкреатит Остър панкреатит е наблюдаван при употребата на GLP-1 рецепторни агонисти. Пациентите трябва да бъдат информирани за характерните симптоми на острия панкреатит. Ако има съмнения за панкреатит, употребата на лираглутид трябва да се преустанови, а ако острият панкреатит се потвърди, лечението с лираглутид не трябва да се подновява. Холелитиаза и холецистит В клинични изпитвания за контролиране на теглото се наблюдава по-висока честота на холелитиаза и холецистит при пациенти, лекувани с лираглутид, отколкото при тези, приемащи плацебо. Холелитиазата и холециститът могат да доведат до хоспитализация и холецистектомия. Пациентите трябва да бъдат информирани за характерните симптоми на холелитиаза и холецистит. Заболяване на щитовидната жлеза В клинични изпитвания при диабет тип 2 са съобщени нежелани събития от страна на щитовидната жлеза, като гуша, особено при пациенти със съществуващо заболяване на щитовидната жлеза. Следователно лираглутид трябва да се използва внимателно при такива пациенти. Сърдечна честота Наблюдава се повишаване на сърдечната честота при употреба на лираглутид в клинични изпитвания. Пациентите трябва да бъдат информирани за симптомите на повишена сърдечна честота (палпитации или усещане за силно сърцебиене по време на покой). Лечението с лираглутид трябва да се преустанови при пациенти с клинично значимо устойчиво повишаване на сърдечната честота в покой. Дехидратация Пациентите, лекувани с лираглутид, трябва да бъдат информирани относно потенциалния риск от дехидратация във връзка със стомашно-чревни нежелани събития и да вземат предпазни мерки за да се избегне загубата на течности. Хипогликемия при пациенти със захарен диабет тип 2 Възможно е рискът от хипогликемия при пациенти със захарен диабет тип 2, които получават лираглутид в комбинация с инсулин и/или сулфонилурейно производно, да е повишен. Педиатрична популация Съобщени са епизоди на клинично значима хипогликемия при юноши, лекувани с лираглутид. Пациентите трябва да бъдат информирани относно характерните признаци на хипогликемия и подходящите действия. Хипергликемия при пациенти със захарен диабет, лекувани с инсулин При пациенти със захарен диабет не трябва да се използва Saxenda® като заместител на инсулин. Съобщава се за диабетна кетоацидоза при инсулинозависими пациенти след бързо прекратяване или намаляване на дозата на инсулин. Помощни вещества Saxenda® съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий. **Взаимодействия:** Краткото забавяне на изпразването на стомашното съдържимо при прилагане на лираглутид може да повлияе върху абсорбцията на едновременно приеманите перорални лекарствени продукти. Проучванията за взаимодействия не показват клинично значимо забавяне на абсорбцията и затова не се налага адаптиране на дозата. Проучванията за взаимодействия са проведени само при възрастни. **Фертилитет, бременност и кърмене:** Лираглутид не трябва да се прилага по време на бременост. Ако пациентка желае да забременее или настъпи бременост, лечението с лираглутид трябва да се преустанови. Saxenda® не трябва да се използва по време на кърмене. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини: Saxenda® не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това може да се получи замаяване, главо през първите 3 месеца на лечение със Saxenda®. **Нежелани лекарствени реакции:** **Възрастни:** Като цяло, най-често съобщаваните нежелани реакции по време на лечението със Saxenda® са стомашно-чревните. Повечето случаи на стомашно-чревни събития са леки до умерени, преходни и повечето не водят до преустановяване на лечението. Реакциите обикновено възникват през първите седмици на лечението и в хода му отслабват за няколко дни или седмици. Пациентите на възраст  $\geq 65$  години, както и тези с леко или умерено бъбречно увреждане могат да получат повече стомашно-чревни реакции. **Много чести** ( $\geq 1/10$ ): главоболие, гадене, повръщане, диария, констипация. **Чести** (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ): хипогликемия, безсъние, замаяване, дисгеузия, сухота в устата, диспепсия, гастрит, гастроэзофагеална рефлуксна болест, болка в горната част на корема, метеоризъм, еруктация, абдоминална дистензия, холелитиаза, обрив, реакции на мястото на инжектиране, астеня, умора, повишена липаза, повишена амилаза. **Нечести** (от  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ): дехидратация, тахикардия, панкреатит, забавено изпразване на стомаха, холецистит, уртикария, неразположение. **Редки** (от  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ): анафилактична реакция (със симптоми като хипотония, сърцебиене, диспнея и оток; анафилактичните реакции могат да бъдат потенциално животозастрашаващи. Ако се подозира анафилактична реакция, употребата на лираглутид трябва да се преустанови и лечението не трябва да се подновява), остра бъбречна недостатъчност, бъбречно увреждане. Педиатрична популация Като цяло честотата, типът и тежестта на нежеланите реакции при юношите със затлъстяване са сравними с тези, наблюдавани при популацията на възрастните. При юношите настъпва повръщане 2 пъти по-често в сравнение с възрастните. **Съобщаване на подозирани нежелани реакции:** Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg. **Предозиране:** От клинични изпитвания и употреба на лираглутид след пускането на пазара, са съобщени случаи на предозиране до 72 mg (24 пъти над препоръчаната доза за контролиране на теглото). Съобщените събития включват тежко гадене, повръщане и тежка хипогликемия. В случай на предозиране трябва да се започне подходяща поддържаща терапия според клиничните признаци и симптоми на пациента. Пациентът трябва да се наблюдава за клинични признаци на дехидратация и кръвната захар трябва да се проследява. **Несъвместимости:** Някои вещества, добавени към Saxenda®, могат да доведат до разпадане на лираглутид. Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти. **Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа:** Разтворът не трябва да се използва, ако не изглежда бистър и безцветен или почти безцветен. Saxenda® не трябва да се използва, ако е бил замразяван. На пациентите трябва да се препоръчва да изхвърлят иглата след всяка инжекция и да съхраняват писалката без поставена игла. По този начин се предотвратява евентуално замърсяване, инфекция или изтичане. Това осигурява и точното дозиране. **ПРУ:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Дания. РУ: EU/1/15/992/002. **Дата на актуализиране на текста:** 07/2023. **По лекарско предписание.** Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

wBG235X00013, Aug 2023; ИАЛ № 35789/22.8.2023

**Референции:** 1. KXP Saxenda® от 07.2023; 2. Madsbad et al. ICO 2016; abstract T4:S25:03; 3. Blüher, et al., IDF 2015. 30 November–4 December 2015, Vancouver, Canada. Poster 0208-P; 4. Neeland IJ, Marso SP, Albers CR, et al. Effects of liraglutid on visceral and ectopic fat in adults with overweight and obesity at high cardiovascular risk: a randomised, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 021;9(9):595-605. doi:10.1016/S2213-8587(21)00179-0; 5. IQVIA MIDAS April 2015 to July 2022, IQVIA LRX; 6. le Roux et al. Lancet2017;389:1399–409;

\*Включени държави: ARGENTINA; AUSTRALIA; BELGIUM; BRAZIL; CANADA; CHILE; DENMARK; GERMANY; ITALY; MEXICO; NORWAY; SAUDI ARABIA; SOUTH AFRICA; SPAIN; SWITZERLAND; TURKEY; UAE; UK and US.

**За повече информация:**  
Ново Нордиск Фарма ЕАД  
София 1407, ул. "Златен рог" 20  
тел.: (02) 962 74 71/72



За пациентите със ЗДТ<sup>1-4</sup>

# СИЛАТА ДА ПОСТИГНЕ ПОВЕЧЕ

## JARDIANCE...

Множество ползи.  
Доказана протекция.<sup>† 1,4</sup>

## SYNJARDY

комбинира ползите от  
Jardiance + metformin  
в една таблетка<sup>2,4</sup>

## GLYXAMBI

предоставя ползите от  
Jardiance + допълнителен  
контрол на HbA1c<sup>3</sup>

Jardiance®  
(empagliflozin)

Synjardy®  
(empagliflozin/  
metformin HCl)

Glyxambi®  
(empagliflozin/  
linagliptin)

<sup>†</sup>Намалва риска от СС смърт при възрастни пациенти със захарен диабет тип 2 и СС заболяване.

Източници: 1. KCP1 Jardiance, 2. KCP1 Synjardy, 3. KCP1 Glyxambi, 4. Zimman B, Warner C, Lachin JM, et al; Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015;373(2):2117-2128.

JARDIANCE, SYNJARDY и GLYXAMBI са лекарствени продукти по лекарско предписание.

Информация от кратките характеристики на продуктите:

**JARDIANCE 10 mg филмирани таблетки.** Състав: Всяка таблетка съдържа empagliflozin 10 mg. **Терапевтични показания:** 1. Захарен диабет тип 2 – Empagliflozin е показан за лечение на възрастни с недостатъчен контрол на захарен диабет тип 2 (ЗДТ2) като допълнение към диета и упражнения – като монотерапия в случаи, когато употребата на метформин е неподходяща поради неперносимост и в допълнение към други лекарствени продукти за лечение на диабет. 2. **Сърдечна недостатъчност** – Empagliflozin е показан при възрастни за лечение на симптоматична хронична сърдечна недостатъчност. **Дозировка и начин на приложение:** 1. При захарен диабет тип 2 – препоръчителната начална доза е 10 mg empagliflozin веднъж дневно. Когато empagliflozin се използва в комбинация със СУП или с инсулин, може да се обмисли по-ниска доза СУП или инсулин, за да се намали риска за хипогликемия. 2. При сърдечна недостатъчност – препоръчителната доза е 10 mg empagliflozin веднъж дневно. **Специални предупреждения:** 1. **Бъбречно урещане:** При пациенти със захарен диабет тип 2 ефикасността на empagliflozin по отношение на гликемичния контрол зависи от бъбречната функция. За намаляване на сърдечносъдовия риск като допълнителна терапия към стандартната терапия, при пациенти с eGFR под 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> трябва да се използва доза 10 mg empagliflozin веднъж дневно. Тъй като ефикасността на empagliflozin по отношение на гликемичния контрол е по-ниска при пациентите с умерено бъбречно урещане и вероятно липсва при пациентите с тежко бъбречно урещане, ако е необходим допълнителен гликемичен контрол, трябва да се обмисли добавяне на други антихипертензивни средства. За препоръки относно коригиране на дозата на empagliflozin според eGFR или CrCl, вижте Таблица 1. Препоръки за коригиране на дозата\*

Показание	eGFR [ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ] или CrCl [ml/min]	Обща дневна доза
Захарен диабет тип 2	≥60	Започнете с 10 mg empagliflozin.
	45 до <60	При пациенти, които поемат 10 mg empagliflozin и за които се налага допълнителен гликемичен контрол, дозата може да се увеличи до 25 mg empagliflozin.
	30 до <45 <sup>†</sup>	Започнете с 10 mg empagliflozin <sup>†</sup> . Продължете с 10 mg empagliflozin при пациенти, които вече приемат Jardiance.
	<30	Започнете с 10 mg empagliflozin. Продължете с 10 mg empagliflozin при пациенти, които вече приемат Jardiance.
Сърдечна недостатъчност (с или без захарен диабет тип 2)	≥20	Препоръчителната дневна доза е 10 mg empagliflozin.
	<20	Поради ограничен опит употреба на empagliflozin не се препоръчва.

\* Вижте точка 4.4, 4.8, 5.1 и 5.2<sup>†</sup> Пациенти със захарен диабет тип 2 и установено сърдечносъдово заболяване.

За лечение на сърдечна недостатъчност при пациенти със или без ЗДТ2 лечението с empagliflozin 10 mg може да започне или да се продължи до достигане на eGFR 20 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> или CrCl 20 ml/min. Не трябва да се използва empagliflozin при пациенти с терминална стадия на бъбречна болест (end stage renal disease – ESRD) или при пациенти на диализа. Няма достатъчно данни в подкрепа на приложението при тези пациенти (вж. точка 4.4, 5.1 и 5.2). 2. **Чернодробно урещане:** Не се налага адаптиране на дозата при пациенти с леко и умерено чернодробно урещане. Не се препоръчва употреба на empagliflozin при пациенти с тежко чернодробно урещане. 3. **Пациенти в старческа възраст:** Не се налага адаптиране на дозата въз основа на възрастта. При пациенти на 75 години и по-възрастни трябва да се има предвид повишеният риск за хипогликемия. 4. **Педиатрична популация:** Безопасността и ефикасността на empagliflozin при деца и юноши не са установени. **Начин на приложение:** Таблетките може да се приемат със или без храна. **Противопоказания:** Сърдечносъдовостенност към актиново вещество или към някое от помощните вещества. За повече информация, моля, прочетете посочената по-долу информация от кратката характеристика на продукта Synjardy, касаеща компонента empagliflozin.

**SYNJARDY 5 mg/850 mg, SYNJARDY 5mg/1000 mg филмирани таблетки.** Състав: Всяка таблетка съдържа empagliflozin 5 mg и metformin hydrochloride 850 mg или 1000 mg. **Терапевтични показания:** Лечение на възрастни с недостатъчен контрол на ЗДТ2 като допълнение към диета и упражнения като монотерапия в случаи, когато употребата на метформин е неподходяща поради неперносимост и в допълнение към други лекарствени продукти за лечение на диабет и при пациенти, които вече са на лечение с комбинацията от empagliflozin и метформин като две отделни таблетки. Препоръчителната доза е една таблетка два пъти дневно. **Дозировка и начин на приложение:** Дозировката трябва да бъде индивидуално определена на базата на настоящата схема на лечение на пациента, като при това не се надвишава максималната препоръчителна дневна доза метформин. Когато Synjardy се използва в комбинация със СУП или с инсулин, може да се обмисли по-ниска доза СУП или инсулин, за да се намали риска за хипогликемия. **Специални предупреждения:** Информацията за коригиране на дозата на компонента empagliflozin, спазване на дозата при пациенти с леко и умерено чернодробно урещане и представена в Таблица 1. Информацията за коригиране на дозата на компонента метформин при пациентите с бъбречно урещане е представена в Таблица 2.

eGFR [ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ] или CrCl [ml/min]	Метформин
≥60	Максималната дневна доза е 3 000 mg. Може да се обмисли понижаване на дозата във връзка с намаляването на бъбречната функция.
45 до <60	Максималната дневна доза е 2 000 mg. Началната доза е най-много половината от максималната доза.
30 до <45	Максималната дневна доза е 1 000 mg. Началната доза е най-много половината от максималната доза.
<30	Метформин е противопоказан.

Synjardy не трябва да се използва при пациенти с чернодробно урещане. При пациенти на 75 години и по-възрастни трябва да се има предвид повишеният риск за обемно изчерпване и хипогликемия. При пациенти на възраст 85 години и повече, не се препоръчва използването на терапия със Synjardy. Безопасността и ефикасността на empagliflozin при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени. Synjardy трябва да се приема два пъти дневно с храна, за да се намали нежеланите реакции от страна на стомашно-чревния тракт, свързани с метформин. **Противопоказания:** Сърдечносъдовостенност към актиново вещество или към някое от помощните вещества. Всеки тип остра метаболна ацидоза (като лактична ацидоза, диабетна кетоацидоза), диабетна прекома, тежка бъбречна недостатъчност (eGFR <30 ml/min), остри състояния, които биха могли да променят бъбречната функция като: дехидратация, тежка инфекция, шок; заболяване, което може да доведе до тъканна хипоксия (особено остро заболяване, или влошаване на хронично заболяване), като: декомпенсирана сърдечна недостатъчност, дилатална недостатъчност, скоростен инфаркт на миокарда, шок; чернодробно урещане, остра алкохолна интоксикация, алкохолизъм. **Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба:** Empagliflozin, Empagliflozin не трябва да се използва за лечение на пациентите с диабет тип 1 или при пациенти с диабетна кетоацидоза. При пациенти, при които ДКА се подозира или е диагностицирана, лечението с empagliflozin трябва да се преустанови незабавно. Лечението трябва да се прехвърне при пациенти, които са хоспитализирани за големи хирургични процедури или поради остри сериозни

заболявания. При тези пациенти се препоръчва наблюдение на нивата на кетони. Желателно е да се измерват нивата на кетоните в урината. Лечението с empagliflozin може да се възобнови, когато стойностите на кетоните са нормални и състоянието на пациента се стабилизира. Преди започване на лечение с empagliflozin, трябва да се вземат под внимание факти от анамнеза на пациента, които могат да доведат до предпоставки за кетоацидоза. Пациентите, при които има по-висок риск от развитие на кетоацидоза, включват пациенти с нисък функционален резерв на бета-клетките (например, пациенти със захарен диабет тип 2 с нисък C-peptid или latent autoimmune diabetes при възрастни (latent autoimmune diabetes in adults, LADA)) или пациенти с анамнез за панкреатит), пациентите със състояние, водещо до ограничен прием на храна или тежка дехидратация, пациентите с намалена доза на инсулина и пациентите с повишен прием на инсулин поради остро протичаща болест, операция или злоупотреба с алкохол. При тези пациенти, инхибиторите на SGLT2 трябва да се използват с повишено внимание. Не се препоръчва започване отново на лечението с инхибитор на SGLT2 при пациенти с анамнез за кетоацидоза по време на лечение със SGLT2 инхибитор, освен ако не се идентифицира и отстранява друг невъзвратим отключващ фактор. **Empagliflozin не трябва да се използва за лечение на пациенти със захарен диабет тип 1.** Данните от програмата за клинично изпитване при пациенти с диабет тип 1 показват повишена честота на кетоацидоза, което често възниква при пациенти, лекувани с empagliflozin като допълнение към инсулин, в сравнение с плацебо. При лечение с empagliflozin се наблюдава повишение на гликемията. Empagliflozin може да доведе до умерен спад на кръвното налягане. Необходимо е повишено внимание при пациенти, за които индуринатът от empagliflozin спад на кръвното налягане може да предстватяя риск, като пациентите с известно сърдечносъдово заболяване, такова на антихипертензивно лечение или с анамнез за хипотония, или на възраст 75 години и повече. Необходимо е да се обърне специално внимание на приема на течности при тези пациенти, в случаи на едновременно приложение на лекарствени продукти, които могат да доведат до хиповолемия (например, диуретици, ACE-инхибитори). Трябва да се има предвид временно прехвъряне на приема на empagliflozin при пациенти с усложнена инфекция на лимоните палша. Съобщава се за постмаркетингови случаи на некротичен фасциит на периферията (известен също като синдром на Фурнье) при пациенти от женски и мъжки пол, приемащи SGLT2 инхибитори. Това е рядко, но сериозно и потенциално животозастраващо събитие, което изисква спешна хирургична интервенция и лечение с антибиотици. Наблюдено е увеличаване на слузките на ампути на долни крайници на пациенти (на пръсти) при провеждане на дълготрйно клинично проучване с друг инхибитор на SGLT2. Поради механизма на действие, пациентите, които приемат empagliflozin, ще имат положителни тестове за глюкоза в урината. Таблетките съдържат лактоза. Пациентите с редки наследствени проблеми на неперносимост към галактоза, лактулазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт. Метформин: Лактатна ацидоза, много рядко, но сериозно метаболно усложнение, най-често настъпва при остро влошаване на бъбречната функция, кардио-респираторно заболяване или сепсис. Натрупването на метформин настъпва при остро влошаване на бъбречната функция и увеличаване на риска от лактатна ацидоза. В случаи на дехидратация (тежка диария или повръщане, треска или малярен трепет на теноната) трябва временно да се спре приема на метформин и да се консултират с медицински специалист. Приемат на лекарствени продукти, които могат остро да уредят бъбречната функция (като антихипертензивни средства, диуретици и НПВС) трябва да се започне с повишено внимание при пациенти, лекувани с метформин. Други рискови фактори за лактатна ацидоза са прекомерен прием на алкохол, чернодробна недостатъчност, недостатъчно контролиран диабет, кетоза, продължително гладуване в всякакви състояния, свързани с шок, както и едновременната употреба на лековестни продукти, които могат да увеличат риска от лактатна ацидоза. Възвратимостта на лактатна ацидоза, свързана с метформин, може да доведе до контраст-индуцирана нефропатия, водеща до натрупването на метформин и повишен риск от лактатна ацидоза. Метформин трябва да се спре преди или по време на процедурата за образна диагностика и не трябва да се възобнови до най-малко 48 часа след това, при условие че бъбречната функция е оценена отново и е установено, че е стабилна. Synjardy е противопоказан при пациенти с остри и хронични сърдечна недостатъчност, поради свързаността на метформин с миокарден инфаркт. Трябва да се внимава при операция под обща анестезия или епидурална анестезия. Лечението може да бъде възобновено по-рано от 48 часа след операцията или възобновяване на храненето през уста, и при условие че бъбречната функция е оценена отново и е установено, че е стабилна. **Взаимодействие:** Едновременното приложение на многократни дози empagliflozin и метформин не променя значими фармакокинетиката нито на empagliflozin, нито на метформин при здрави участници. Не са провеждани проучвания за взаимодействие със Synjardy. Empagliflozin: Empagliflozin може да засили диуретичния ефект на тиазидите и фуросемидите и може да повиши риска за дехидратация и хипотония. Фармакокинетиката на empagliflozin не се повлиява при едновременно приложение с метформин, глимеприд, глитоглитазон, ситалигин, линаглиптин, варфарин, верапамил, рамиприл, сивастатин, торазаем и хидрохлоротиазид. Empagliflozin няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на метформин, глимеприд, линаглиптин, ситалигин, линаглиптин, сивастатин, варфарин, рамиприл, диоксин, метформин, фуросемид, ACE-инхибитори и перорални контрацептиви. Метформин: Не се препоръчва съпътстваща употреба на алкохол или водирани контрастни средства. НПВС, антикоагуланти и диуретици могат да се отразят неблагоприятно на бъбречната функция, което може да увеличи риска от лактатна ацидоза. При започването или употребата на лактоза под формата в комбинация с метформин е необходимо внимателно проследяване на бъбречната функция. Глюкокортикоидите (прилагани системно и топикално), бета-2-агонисти и диуретиците имат хипергликемично действие. Ако е необходимо, дозата на антихипергликемични лекарствени продукти трябва да се адаптира. **Фертилитет, бременност и кърмене:** Synjardy или само empagliflozin не трябва да се използват по време на бременност и кърмене. Ефектът на Synjardy или само на empagliflozin върху фертилитета не е проучван при хора. **Нежелани лекарствени реакции:** Empagliflozin: Общата честота на нежелани събития при пациентите на лечение с empagliflozin е била сходна с тази при лекуваните с плацебо. Най-често съобщаваната нежелана реакция е била хипогликемия при едновременна употреба със СУП или инсулин. Чести нежелани лекарствени реакции: вагинална монилиаза, вулвовагинит, баланит и други генитални инфекции; инфекция на лимоните палша; жажда; сърбеж; повишено уриниране; повишени серумни липиди. Нечести: уртикария, болковен синдром, диуреза, повишено ниво на креатинина в кръвта и повишен мехоризъм. Рядки: диабетна кетоацидоза. Метформин: Много често: стомашно-чревни симптоми като гадене, повръщане, диария, болка в корема и загуба на апетит, които се развиват най-често по време на започването на терапията и в по-малко от половината спонтанно. Чести: нарушения на вкуса. Много рядки: лактатна ацидоза, недостиг на витамин B12, отклонения в чернодробните функционални показатели; хепатит.

**GLYXAMBI 10 mg/5 mg филмирани таблетки.** Състав: Всяка таблетка съдържа 10 mg empagliflozin (empagliflozin) и 5 mg линаглиптин (linagliptin). **Терапевтични показания:** Лечение на възрастни с недостатъчен контрол на захарен диабет тип 2 с empagliflozin и linagliptin. **Дозировка и начин на приложение:** Препоръчителната начална доза е 1 таблетка Glyxambi 10 mg/5 mg (10 mg empagliflozin/5 mg linagliptin) веднъж дневно. Когато се използва в комбинация със СУП или с инсулин, може да се обмисли по-ниска доза СУП или инсулин, за да се намали риска за хипогликемия. **Специални предупреждения:** Информацията за коригиране на дозата на компонента empagliflozin, спазване на дозата при пациенти с леко и умерено чернодробно урещане и представена в Таблица 1. Не се налага адаптиране на дозата на компонента линаглиптин при пациенти с бъбречно урещане. Не се налага адаптиране на дозата на Glyxambi при пациенти с леко и умерено чернодробно урещане. Не се препоръчва употреба му при пациенти с тежко чернодробно урещане. Не се налага адаптиране на дозата въз основа на възрастта. На базата на силно ограничаване опит при пациенти на възраст 75 години, при които не са установени резултати от проучване за взаимодействие с метформин, Glyxambi не трябва да се използва по време на бременност и кърмене. Ефектът на Synjardy или само на empagliflozin върху фертилитета не е проучван при хора. **Нежелани лекарствени реакции:** Empagliflozin: Общата честота на нежелани събития при пациентите на лечение с empagliflozin е била сходна с тази при лекуваните с плацебо. Най-често съобщаваната нежелана реакция е била хипогликемия при едновременна употреба със СУП или инсулин. Чести нежелани лекарствени реакции: вагинална монилиаза, вулвовагинит, баланит и други генитални инфекции; инфекция на лимоните палша; жажда; сърбеж; повишено уриниране; повишени серумни липиди. Нечести: уртикария, болковен синдром, диуреза, повишено ниво на креатинина в кръвта и повишен мехоризъм. Рядки: диабетна кетоацидоза. Метформин: Много често: стомашно-чревни симптоми като гадене, повръщане, диария, болка в корема и загуба на апетит, които се развиват най-често по време на започването на терапията и в по-малко от половината спонтанно. Чести: нарушения на вкуса. Много рядки: лактатна ацидоза, недостиг на витамин B12, отклонения в чернодробните функционални показатели; хепатит.

**GLYXAMBI 10 mg/5 mg филмирани таблетки.** Състав: Всяка таблетка съдържа 10 mg empagliflozin (empagliflozin) и 5 mg линаглиптин (linagliptin). **Терапевтични показания:** Лечение на възрастни с недостатъчен контрол на захарен диабет тип 2 с empagliflozin и linagliptin. **Дозировка и начин на приложение:** Препоръчителната начална доза е 1 таблетка Glyxambi 10 mg/5 mg (10 mg empagliflozin/5 mg linagliptin) веднъж дневно. Когато се използва в комбинация със СУП или с инсулин, може да се обмисли по-ниска доза СУП или инсулин, за да се намали риска за хипогликемия. **Специални предупреждения:** Информацията за коригиране на дозата на компонента empagliflozin, спазване на дозата при пациенти с леко и умерено чернодробно урещане и представена в Таблица 1. Не се налага адаптиране на дозата на компонента линаглиптин при пациенти с бъбречно урещане. Не се налага адаптиране на дозата на Glyxambi при пациенти с леко и умерено чернодробно урещане. Не се препоръчва употреба му при пациенти с тежко чернодробно урещане. Не се налага адаптиране на дозата въз основа на възрастта. На базата на силно ограничаване опит при пациенти на възраст 75 години, при които не са установени резултати от проучване за взаимодействие с метформин, Glyxambi не трябва да се използва по време на бременност и кърмене. Ефектът на Synjardy или само на empagliflozin върху фертилитета не е проучван при хора. **Нежелани лекарствени реакции:** Empagliflozin: Общата честота на нежелани събития при пациентите на лечение с empagliflozin е била сходна с тази при лекуваните с плацебо. Най-често съобщаваната нежелана реакция е била хипогликемия при едновременна употреба със СУП или инсулин. Чести нежелани лекарствени реакции: вагинална монилиаза, вулвовагинит, баланит и други генитални инфекции; инфекция на лимоните палша; жажда; сърбеж; повишено уриниране; повишени серумни липиди. Нечести: уртикария, болковен синдром, диуреза, повишено ниво на креатинина в кръвта и повишен мехоризъм. Рядки: диабетна кетоацидоза. Метформин: Много често: стомашно-чревни симптоми като гадене, повръщане, диария, болка в корема и загуба на апетит, които се развиват най-често по време на започването на терапията и в по-малко от половината спонтанно. Чести: нарушения на вкуса. Много рядки: лактатна ацидоза, недостиг на витамин B12, отклонения в чернодробните функционални показатели; хепатит.

**Дозови форми, налични на пазара в България:** Jardiance: 10 mg empagliflozin филмирани таблетки. Synjardy: 5 mg empagliflozin + 850 mg metformin филмирани таблетки. Synjardy: 5 mg empagliflozin + 1000 mg metformin филмирани таблетки. Glyxambi: 10 mg empagliflozin/5 mg linagliptin, филмирани таблетки. Преди да предприемте Jardiance®, Synjardy® или Glyxambi®, моля прочетете съответната актуална кратка характеристика на продукта (КХП), достъпна на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: www.ema.europa.eu. Актуалната КХП може да ви бъде предоставена и от медицинския представител на Бюрингер Ингелхайм. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция.

Нежелани лекарствени реакции трябва да бъдат съобщавани директно към Изпълнителната Агенция по Лекарствата (www.bda.bg) или към покания офис на Бюрингер Ингелхайм (e-mail: PV\_Locals\_Bulgaria@boehringer-ingenelheim.com).

За пълна информация:  
Представителство за България Бюрингер Ингелхайм ПЦВ ГмбХ и Ко КГ – клон България, София 1505, Сердика офиси,  
бул. Ситняково 48, ет.8, тел.: 02/958 79 98



За пациентите със ЗДТ2<sup>1-4</sup>

# СИЛАТА ДА ПОСТИГНЕШ ПОВЕЧЕ

## JARDIANCE...

Множество ползи.  
Доказана протекция.<sup>† 1,4</sup>

## SYNJARDY

комбинира ползите от  
Jardiance с metformin  
в една таблетка<sup>2,4</sup>

## GLYXAMBI

предоставя ползите от  
Jardiance + допълнителен  
контрол на HbA1c<sup>3</sup>

Jardiance<sup>®</sup>  
(empagliflozin)

Synjardy<sup>®</sup>  
(empagliflozin/  
metformin HCl)

Glyxambi<sup>®</sup>  
(empagliflozin/  
linagliptin)

<sup>†</sup>Намалва риска от СС смърт при възрастни пациенти със захарен диабет тип 2 и СС заболяване.

PC-BG-1003097

Източници: 1. KUTL Jardiance, 2. KUTL Synjardy, 3. KUTL Glyxambi, 4. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015;373(26):2117-2129.

**JARDIANCE, SYNJARDY и GLYXAMBI са лекарствени продукти по лекарско предписание.**

**Информацията за кратките характеристики на продуктите:**

**JARDIANCE 10 mg филмирани таблетки.** Състав: Всяка таблетка съдържа empagliflozin 10 mg. **Терапевтични показания:** 1. **Захарен диабет тип 2** – Empagliflozin е показан за лечение на възрастни с недостатъчен контрол на захарен диабет тип 2 (ZDIT2) като допълнение към диета и упражнения – като монотерапия в случай, когато употребата на метформин е неподходяща поради нееносимост и в допълнение към други лекарствени продукти за лечение на диабет. 2. **Средна недостатъчност** – Empagliflozin е показан при възрастни за лечение на симптоматична хронична сърдечна недостатъчност. **Дозировка и начин на приложение:** 1. **При захарен диабет тип 2** – пропорционалната начална доза е 10 mg емпаглифлозин веднъж дневно. Когато емпаглифлозин се използва в комбинация със СУТ или с инсулин, може да се обмисли по-ниска доза СУТ или инсулин, за да се намали риска за хипогликемия. 2. **При средна недостатъчност** – препоръчителната доза е 10 mg емпаглифлозин веднъж дневно. **Специални популации:** 1. **Бъбречно уреждане:** При пациенти със захарен диабет тип 2 ефикасността на емпаглифлозин по отношение на гликемичния контрол зависи от бъбречната функция. За намаляване на сърдечносърдечния риск като допълваща терапия към стандартната терапия, при пациенти с eGFR под 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> трябва да се използва доза 10 mg емпаглифлозин веднъж дневно. 2. **Пациенти с намалена бъбречна функция:** По отношение на гликемичния контрол е понижена при пациентите с умерено бъбречно уреждане и вероятно липсва при пациентите с тежко бъбречно уреждане, ако е необходим допълнителен гликемичен контрол, трябва да се обмисли добавяне на други антихиперлипидемични средства. За препоръки относно коригиране на дозата на емпаглифлозин според eGFR или CrCl, вижте Таблица 1: Препоръки за коригиране на дозата.<sup>3</sup>

Таблица 1: Препоръки за коригиране на дозата.<sup>3</sup>

Показание	eGFR [ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ] или CrCl [ml/min]	Обща дневна доза
Захарен диабет тип 2	≥60	Започнете с 10 mg емпаглифлозин. При пациенти, които понасят 10 mg емпаглифлозин и за които се налага допълнителен гликемичен контрол, дозата може да се увеличи до 25 mg емпаглифлозин.
	45 до <60	Започнете с 10 mg емпаглифлозин. <sup>3</sup> Продължете с 10 mg емпаглифлозин при пациенти, които вече приемат Jardiance.
	30 до <45 <sup>3</sup>	Започнете с 10 mg емпаглифлозин. Продължете с 10 mg емпаглифлозин при пациенти, които вече приемат Jardiance.
	<30	Емпаглифлозин не се препоръчва.
Сърдечна недостатъчност (СС или без захарен диабет тип 2)	≥20	Препоръчителната дневна доза е 10 mg емпаглифлозин.
	<20	Поради ограничен опит употребата на емпаглифлозин не се препоръчва.

<sup>3</sup> Вижте точка 4.4, 4.8, 5.1 и 5.2<sup>3</sup> Пациенти със захарен диабет тип 2 и установено сърдечносърдечно заболяване:

**1. За лечение на средна недостатъчност** при пациенти със или без ЗДТ2 лечението с емпаглифлозин 10 mg може да започне или да се продължи до достигане на eGFR ≥20 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> или CrCl ≥20 ml/min. Не трябва да се използва емпаглифлозин при пациенти с терминален стадий на бъбречна болест (end stage renal disease – ESRD) или при пациенти на диализа. Нема достатъчно данни в подкрепа на приложението при тези пациенти (вж. точка 4.4, 5.1 и 5.2). 2. **Чернодробно уреждане:** Не се налага адаптиране на дозата при пациенти с леко и умерено чернодробно уреждане. Не се препоръчва употреба на емпаглифлозин при пациенти с тежко чернодробно уреждане. 3. **Пациенти в старческа възраст:** Не се налага адаптиране на дозата въз основа на възрастта. При пациенти на 75 години и по-възрастни трябва да се има предвид повишеният риск за хипогликемия. 4. **Пациентска популация:** Безопасността и ефикасността на емпаглифлозин при деца и юноши не са установени. **Начин на приложение:** Таблетките може да се приемат със или без храна. **Противопоказания:** Сърдечносърдечна недостатъчност или клом актиново вещество или към някое от помощните вещества. За повече информация, моля, прочетете посочената по-долу информацията от кратката характеристика на продукта Synjardy, касаеща комбинацията емпаглифлозин.

**SYNJARDY 5 mg/850 mg, SYNJARDY 5 mg/1000 mg филмирани таблетки.** Състав: Всяка таблетка съдържа empagliflozin 5 mg и metformin hydrochloride 850 mg или 1000 mg. **Терапевтични показания:** Лечение на възрастни с недостатъчен контрол на ЗДТ2 като допълнение към диета и упражнения както монотерапия в случай, когато употребата на метформин е неподходяща поради нееносимост или в допълнение към други лекарствени продукти за лечение на диабет и при пациенти, които вече са на лечение с комбинация от емпаглифлозин и метформин като две отделни таблетки. Препоръчителната доза е една таблетка два пъти дневно.

**Дозировка и начин на приложение:** Дозировката трябва да бъде индивидуално определена на базата на настоящата схема на лечение на пациента, като при това не се надвишава максималната препоръчителна дневна доза метформин. Когато Synjardy се използва в комбинация със СУТ или с инсулин, може да се обмисли по-ниска доза СУТ или инсулин, за да се намали риска за хипогликемия. **Специални популации:** Информацията за коригиране на дозата на компонента емпаглифлозин, с показване захарен диабет тип 2, при пациентите с бъбречно уреждане може да видите по-горе в Таблица 1. Информацията за коригиране на дозата на компонента метформин при пациентите с бъбречно уреждане е представена в Таблица 2.

eGFR [ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ] или CrCl [ml/min]	Метформин
≥60	Максималната дневна доза е 3 000 mg. Може да се обмисли понижаване на дозата във връзка с намалването на бъбречната функция.
45 до <60	Максималната дневна доза е 2 000 mg. Началната доза е най-много половината от максималната доза.
30 до <45	Максималната дневна доза е 1 000 mg. Началната доза е най-много половината от максималната доза.
<30	Метформин е противопоказан.

Synjardy не трябва да се използва при пациенти с чернодробно уреждане. При пациенти на 75 години и по-възрастни трябва да се има предвид повишеният риск за обемно изчезване и хипогликемия. При пациенти на възраст 85 години и повече, не се препоръчва започване на терапия със Synjardy. Безопасността и ефикасността на емпаглифлозин при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени. Synjardy трябва да се приема два пъти дневно с храна, за да се намалат нежеланите реакции от страна на стомашно-чревния тракт, свързани с метформин. **Противопоказания:** Сърдечносърдечна недостатъчност или клом актиново вещество или към някое от помощните вещества. Всеки тип остра метаболитна ацидоза (като лактатна ацидоза, диалетна кетоза), диалетна прекожна, тежка бъбречна недостатъчност (eGFR <30 ml/min), остри състояния, които биха могли да променят бъбречната функция като дехидратация, тежка инфекция, шок, заболяване, което може да доведе до тежката хипоксия (особено остро заболяване, или влошаване на хронично заболяване), като декомпенсирана сърдечна недостатъчност, диалетна недостатъчност, спороен инфаркт на миокарда, шок, чернодробно уреждане, остри алкохолна интоксикация, алколизъм. **Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба:** Емпаглифлозин не трябва да се използва за лечение на пациенти с диабет тип 1 или при пациенти с диалетна кетоза. При пациенти, при които ДКА се подозира или е диагностицирана, лечението с емпаглифлозин трябва да се преустанови незабавно. Лечението трябва да се прекъсне при пациенти, които са хоспитализирани за големи хирургични процедури или поради остри сериозни заболявания. При тези пациенти се препоръчва наблюдение на нивата на кетони. Желателно е да се измерват нивата на кетоните в урината, а не в урината. Лечението с емпаглифлозин, трябва да се вземат под внимание факти от анамнезата на пациента, които могат да доведат до предрискованост за кетоза/ацидоза. Пациентите, при които има по-висок риск от развитие на кетоза/ацидоза, включват пациенти с нисък функционален резерв на бета-клетките (напр. пациенти със захарен диабет тип 2 с нисък C-пептид или пателен автоимунен диабет при възрастни (latent autoimmune diabetes in adults, LADA)) или пациенти с анамнеза за панкреатит), пациенти със състояние, водещо до ограничен прием на храна или тежка дехидратация, пациенти с намалена доза на инсулин и пациенти с повишене нужди от инсулин поради остро протичаща болест, операция или злоупотреба с алкохол. При тези пациенти, инхибиторите на SGLT2 трябва да се използват с повишено внимание. Не се препоръчва започване отново на лечението с инхибитор на SGLT2 при пациенти с анамнеза за кетоза/ацидоза, което често възниква при пациенти, лекувани с емпаглифлозин като допълнение към инсулин, в сравнение с placebo. При лечение с емпаглифлозин се наблюдава повишение на мекотокрита. Емпаглифлозин може да доведе до умерен спад на кръвното налягане. Необходимо е повишено внимание при пациенти, за които андицирането от емпаглифлозин спад на кръвното налягане може да представява риск, като пациенти с известно сърдечносърдечно заболяване, тактична налягане, анамнеза за хипотония, или на възраст 75 години и повече. Нежеланите и тежки ефекти от специално внимание на приема на течности при тези пациенти, в случай на едновременно приложение на лекарствени продукти, които могат да доведат до дехидратация (напр. диуретици, ACE-инхибитори), трябва да се има предвид временно прекъсване на приема на емпаглифлозин при пациенти с усложнена инфекция на пикочните пътища. Съобщава се за постмаркетингови случаи на неконтролиран фациит на периферия (известен също като гангрена на Фурнье) при пациенти от женски и мъжки пол, приемащи SGLT2 инхибитори. Това е сериозно и потенциално животозастрашаващо събитие, което изисква спешна хирургична интервенция и лечение с антибиотици. Наблюдете се увеличаване на слузата на ампулата на долен крайник (предимно на пръсти) при провеждане със дълготрайно клинично проучване с друг инхибитор на SGLT2. Поради механизма на действие, пациентите, които приемат емпаглифлозин, имат положителни тестове за глюкоза в урината. Таблетките съдържат лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на нееносимост към галактоза, Lapp наследствения дефицит или глюкоза-6-фосфатна дефицитност не трябва да приемат този лекарствени продукт. Метформин, лактатната ацидоза, много редко, но сериозно метаболитно усложнение, най-често настъпва при остро влошаване на бъбречната функция, кардио-респираторно заболяване или сепсис. Натрупването на метформин настъпва при остро влошаване на бъбречната функция и увеличаване на риска от лактатна ацидоза. В случай на дехидратация (тежка диария или повръщане, треска или намален прием на течности) трябва временно да се спре приема на метформин и е препоръчително да се установи връзка с медицински специалист. Приемът на лекарствени продукти, водещи до натрупване на метформин, включват диуретици, антидиаретични средства, диуретици и H2N3B трябва да се започне с повишено внимание при пациенти, лекувани с метформин. Други рискови фактори за лактатната ацидоза са прекомерен прием на алкохол, чернодробна недостатъчност, недостатъчно контролиран диабет, висока, продължително гладуване и всякакви състояния, свързани с шок, хипоксия, и остри и едновременно приложение на лекарствени продукти, които могат да причинят лактатна ацидоза. Вътресърдечно приложение на модирани контрасти вещества може да доведе до контраст-индуцирана нефропатия, водеща до натрупване на метформин и повишен риск от лактатна ацидоза. Метформин трябва да се спрے преди или по време на процедурата за образна диагностика и не трябва да се възобнова до най-малко 48 часа след това, при усложне че бъбречната функция е оценена отново и е установено, че е стабилна. **Внимание:** Едновременното приложение на модирани контрасти емпаглифлозин и метформин не променя значимо фармакокинетиката нито на емпаглифлозин, нито на метформин при здрави участници. Не са провеждани проучвания за взаимодействието със Synjardy. Емпаглифлозин, Емпаглифлозин може да засили диуретичния ефект на тиазидните и фуриковите диуретици и може да повиши риска за дехидратация и хипотония. Фармакокинетиката на емпаглифлозин не се повлиява при едновременно приложение с метформин, пилотазин, пилотазин, ситалигитин, варфарин, верапамил, рамиприл, симвастатин, тораземид и хидрохлоротиазид. Емпаглифлозин няма клинично значимо ефект върху фармакокинетиката на метформин, глимепирид, пилотазин, ситалигитин, линаглитин, симвастатин, рамиприл, дигоксин, диуретици и перорални контрацептиви. Метформин: Не се препоръчва съпътстваща употреба на алкохол или коирани контрасти вещества. H2N3B, антикоагуланти и рецепторни антагонисти и диуретици могат да се образят неблагоприятно на бъбречната функция, което може да увеличи риска от лактатна ацидоза. При започването или употребата на тези продукти в комбинация с метформин е необходимо внимателно проследяване на бъбречната функция. Поликиротиозидите (прилагани системно и локално), бета-2-агонисти и диуретици имат хиперлипидемично действие. Ако е необходимо, дозата на антихиперлипидемичен лекарствен продукт трябва да се адаптира. **Фертилитет, бременност и кърмене:** Synjardy или само емпаглифлозин не трябва да се използва по време на бременост и кърмене. Ефектите на Synjardy или само на емпаглифлозин върху фертилитета не са проучени при хора. **Нежелани лекарствени реакции:** Емпаглифлозин: Общата честота на нежеланите реакции при пациентите на лечение с емпаглифлозин е била сходна с тази при лекуваните с placebo. Най-често съобщаваната нежелана реакция е повишене на кръвната захар при едновременна употреба със СУТ или инсулин. Чести нежелани лекарствени реакции: вагинална монилиаза, вулвовагинит, баланит и други генитални инфекции; инфекции на пикочните пътища; жажда; сърбеж; повишено уриниране; повишени серумни липиди. Честоти: уртикария, хиповолемия, диуреза, повишено ниво на креатинин в кръвта и повдигане мекотокрита. Редки: диалетна кетоза/ацидоза. Метформин: Много често: стомашно-чревни симптоми като гадене, повръщане, диареза, болка в корема и загуба на апетит, които се развиват най-често по време на започването на лечението и в по-голямата част от случаите изчезват спонтанно. Често: нарушени на вкуса. Много редки: лактатна ацидоза; недостиг на витамини B12, отклонения в чернодробните функционални показатели; хепатит.

**GLYXAMBI 10 mg/5 mg филмирани таблетки.** Състав: всяка таблетка съдържа 10 mg емпаглифлозин (empagliflozin) и 5 mg линаглитин (linagliptin). **Терапевтични показания:** при възрастни на ≥18 години със ЗДТ2 за подобряване на гликемичния контрол, когато метформин и/или СУТ и един от монокомпонентите на Synjardy не могат да достигнат желаните резултати. **Нежелани лекарствени реакции:** Емпаглифлозин: Общата честота на нежеланите реакции при пациентите на лечение с емпаглифлозин е била сходна с тази при лекуваните с placebo. Най-често съобщаваната нежелана реакция е повишене на кръвната захар при едновременна употреба със СУТ или инсулин. Чести нежелани лекарствени реакции: вагинална монилиаза, вулвовагинит, баланит и други генитални инфекции; инфекции на пикочните пътища; жажда; сърбеж; повишено уриниране; мигрирания (при употреба със СУТ/инсулин); вагинална, повдигане апетита и лигва. Честоти: уртикария, хиповолемия, диуреза, повишено ниво на креатинин в кръвта, повишен мекотокрит, повишени серумни липиди, панкреатит. Редки: диалетна кетоза/ацидоза.

**Дозови форми, налични на пазара в България:** Jardiance: 10 mg empagliflozin филмирани таблетки. Synjardy: 5 mg empagliflozin + 850 mg metformin филмирани таблетки, Synjardy: 5 mg empagliflozin + 1000 mg metformin филмирани таблетки, Glyxambi: 10 mg empagliflozin/5 mg linagliptin, филмирани таблетки. Преди да приемате Jardiance, Synjardy или Glyxambi, моля прочетете съпътстващата информация. Кратка характеристика на продукта (KHP), достъпна на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата или епa.europa.eu. Актуалната KHP може да Ви бъде предоставена и от медицинския представител на Бойринг Ингелхайм. От медицински специалисти се изисква да съобщават всяка порираща нежелана реакция.

Нежелани лекарствени реакции трябва да бъдат съобщавани директно към Изпълнителната Агенция по Лекарствата (www.bda.bg) или към подалния офис на Бойринг Ингелхайм (E-mail: PV\_Local\_Bulgaria@boehringer-ingenelheim.com).

За пълна информация:

Представителство за България Бойринг Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ – клон България, София 1505, Сердика офис,

бул. Ситняково 48, ет. 8, тел.: 02/958 79 98



# Toujeo® е тук за Вашите пациенти, които се нуждаят от базален инсулин<sup>1</sup>



Toujeo® осигурява **баланс**  
между редукцията на  $HbA_{1c}$   
и риска от хипогликемия<sup>1-7</sup>



**По-стабилен**  
24 часов гликемичен  
профил<sup>1,8\*</sup>



**Лесна употреба и**  
възможност за **гъвкаво**  
приложение<sup>1,9,10\*</sup>

## Инсулиновото лечение, което Вашите пациенти заслужават<sup>1</sup>



\*Във ФК/ФД проучване в равновесно състояние при пациенти със ЗДТ1, Toujeo® демонстрира по-стабилен и продължителен глюкозо-понижаващ ефект в сравнение с инсулин гларжин 100 IU/mL.<sup>1,8</sup> \*Toujeo® е наличен в лесна за употреба писалка,<sup>9,10</sup> прилага се веднъж дневно по всяко време на деня, за предпочитане по едно и също време всеки ден<sup>1</sup>. Когато е необходимо, Toujeo® може да се прилага до 3 часа преди или след обичайното време на приложение.<sup>1</sup>

**Съкращения:**  $HbA_{1c}$ , хемоглобин A1c; ФД, Фармакодинамика; ФК, Фармакокинетика; ЗДТ1, Захарен диабет тип 1; ЗДТ2, Захарен диабет тип 2.

**Референции:** 1. КХП Toujeo®. 2. Home PD, et al. Diabetes Care 2015;38(12):2217-2225. 3. Matsuhisa M, et al. Diabetes Obes Metab 2016;18(4):375-383. 4. Danne T, et al. Diabetes Care 2020;43(7):1512-1519. 5. Riddle MC, et al. Diabetes Care 2014;37:2755-2762. 6. Yki-Jarvinen H, et al. Diabetes Care 2014;37:3235-3243. 7. Bolli GB, et al. Diabetes Obes Metab 2015;17:386-394. 8. Becker RHA, et al. Diabetes Care 2015;38(4):637-43. 9. Singh R, et al. Eur Endocrinol 2018;14:47-51. 10. Pohlmeier H, et al. J Diabetes Sci Technol 2017;11:263-269.

Toujeo® е показан за лечение на захарен диабет при възрастни, юноши и деца над 6-годишна възраст. Лекарствен продукт по лекарско предписание. За повече информация вижте актуалната кратка характеристика на продукта на [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/toujeo-epar-product-information\\_bg.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/toujeo-epar-product-information_bg.pdf) или се свържете със Суикс Биофарма ЕООД, бул. Ситняково №48, Сердика център, етаж-10, София 1505, България, Тел.:+359 (0) 2 4942 480, e-mail: medinfo.bulgaria@swixbiopharma.com



# Meglucon® XR

Metformin hydrochloride

таблетки с удължено  
освобождение

500 mg,

Код по  
НЗОК  
AF581

750 mg,

Код по  
НЗОК  
AF582

1000 mg

Код по  
НЗОК  
AF583

**Средство на първи избор и доказани ползи в дългосрочен план от иницииране на терапията при пациенти с предиабет и новооткрит ЗД2Т<sup>1-3</sup>**

Меглюкон® XR: Съкратена информация за медицинските специалисти

**Състав и разновидности:** таблетки с удължено освобождаване, съдържащи 500 mg или 750 mg или 1000 mg метформин хидрохлорид. **Показания:** Лечение на захарен диабет тип 2 при възрастни, особено при пациенти с наднормено тегло, когато само с диета и физически упражнения не се постига адекватен гликемичен контрол, като монотерапия или в комбинация с други перорални антидиабетни лекарства. **Превенция на захарен диабет тип 2** при пациенти с предиабет. **Дозировка:** Монотерапия при захарен диабет тип 2 и в комбинация с други перорални антидиабетни средства: Обичайната начална доза е една таблетка от Меглюкон XR 500 mg веднъж дневно, по време на хранене вечер. След 10 до 15 дни дозата трябва да се адаптира в зависимост от измерените стойности на кръвната захар. Максималната препоръчителна доза е 2000 mg дневно. Повишаването на дозата трябва да става с 500 mg на всеки 10-15 дни, но не повече от 2000 mg веднъж дневно, по време на хранене, вечер. Ако не се постигне адекватен гликемичен контрол, пациентите могат да преминат към стандартните таблетки метформин до максимална доза от 3000 mg. При пациенти, които вече са лекувани с метформин таблетки, първоначалната доза Меглюкон XR трябва да бъде еквивалентна на дневната доза таблетки метформин с независимо освобождаване. При пациенти, лекувани с метформин в дози по-високи от 2000 mg дневно, не се препоръчва преминаването към терапия с Меглюкон XR. **Комбинация с инсулин:** Обичайната начална доза на Меглюкон XR е една таблетка от 500 mg веднъж дневно по време на хранене вечер, докато дозата на инсулин се адаптира в зависимост от измерените стойности на кръвната захар. За пациенти в старческа възраст и с бързоно увреждане, моля вижте пълен текст на КМЛ. **Податрична популация:** Поради липса на достатъчно данни, Меглюкон XR не трябва да бъде използван при деца. **Монотерапия (предиабет)** Обичайната доза е 1000 mg до 1500 mg метформин хидрохлорид веднъж дневно, по време на хранене вечер. **Противопоказания:** **Свързаност с метформин или към някои от токсичните вещества:** **Всички типове остра метаболитна ацидоза** (като лактатна ацидоза, диабетна кетоацидоза). **Диабетна прекома.** **Тезка бъбречна недостатъчност** (GFR < 30 ml/min). **Остри състояния, застрашаващи да влошат бъбречната функция, като дехидратация, тежка инфекция, шок.** **Забелявания, които може да причинят тъканна хипоксия** (особено остри заболявания или влошаване на хронични заболявания), като: декомпенсирана сърдечна недостатъчност, респираторна недостатъчност, наскоро прехвърля микроден инфаркт, шок. **Чернодробна недостатъчност, остра алкохолна интоксикация, алкохолизъм.** **Специални предупреждения и предпазни мерки:** **Лактатна ацидоза:** Натрупването на метформин настъпва при остро влошаване на бъбречната функция и увеличава риска от лактатна ацидоза. **Рискови фактори за лактатна ацидоза са дехидратация, лекарствени продукти, които могат остро да влошат бъбречната функция (като антихипертензивни средства, диуретици и НСПВС), прекомерен прием на алкохол, чернодробна недостатъчност, недостатъчно контролиран диабет, кетоза, продължително гладуване и възможни състояния, свързани с хипоксия, както и едновременната употреба на лекарствени продукти, свързани с хипоксия или които могат да причинят лактатна ацидоза.** **Бъбречна функция:** Метформин е противопоказан при пациенти с GFR < 30 ml/min и трябва да бъде временно спряно при наличие на състояние, които променят бъбречната функция. **Сърдечна функция:** При пациенти със стабилна хронична сърдечна недостатъчност, метформин може да се използва при редовно мониториране на сърдечната и бъбречната функция. При пациенти с остра и нестабилна сърдечна недостатъчност, метформин е противопоказан. **Старческа възраст:** При пациенти на възраст 75 години и повече не се препоръчва започване на терапия с метформин. **Иодираниконтрастни вещества:** Метформин трябва да се спре преди или по време на процедурата за образна диагностика и не трябва да се възобновява до най-малко 48 часа след това, при условие че бъбречната функция е стабилна. **Хирургична операция:** Метформин трябва да се спре по време на операция под обща, спинална или епидурална анестезия. Лечението може да бъде възобновено не по-рано от 48 часа след операцията или възобновяването на храненето през уста при стабилна бъбречна функция. **Други:** Всички пациенти трябва да продължат диетата си с равномерно разпределение на въглехидратния прием през деня. Пациентите с наднормено тегло трябва да спазват нискокалорийната си диета. Обичайните лабораторни тестове за мониториране на диабета трябва да се извършват редовно. Метформин, прилаган самостоятелно, не предизвиква хипогликемия, но трябва да се внимава, когато се използва в комбинация с инсулин и други перорални антидиабетни средства (например, сулфанилурейни продукти и мелитиниди). Могат да бъдат наблюдавани странични ефекти от комбинацията на таблетката в изследваните на пациентите. Те трябва да бъдат предупредени, че това е нормално. **Взаимодействия:** Не се препоръчва едновременна употреба с алкохол и лезивни контрастни вещества. **Комбинации, изискващи предпазни мерки при употреба:** НСПВС, включително селективни инхибитори на циклооксигеназа (COX-II), ACE инхибитори, антигенези II рецепторни антагонисти и диуретици, особено бримкови диуретици. **Лекарствени продукти с вътрешна хипергликемична активност** (например, глюкокортикоиди (за системно и локално приложение) и симпатикомиметици). **Органични транспортери на катиони (ОСТ),** като верапамил, римепридин, циметидин, долутетамин, пролазин, триметоприм, вандаметин, изаваунозол, кризотиниб, олапариб, могат да променят плазмените концентрации, ефекта и бъбречното елиминиране на метформин. **Бременност и кърмене:** Ограничените данни за употребата на метформин при бременни жени не показват повишен риск от вродени аномалии. В случаи на планиране на бременност и по време на бременност се препоръчва за влошаване гликемичен контрол и лечението на диабет да не се използва метформин. При диабет се препоръчва да се използва инсулин за поддържане на нивото на кръвната захар възможно най-близко до нормалното, за намаляване на риска от малформации на плода. Метформин се екскретира в кърмата. Кърменето не се препоръчва по време на лечение с метформин. **Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини:** Метформин като монотерапия не води до хипогликемии и затова няма или има незначително влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Да се внимава за риск от хипогликемии при комбинирано приложение. **Нежелани лекарствени реакции:** Много често: Стомашно-чревни нарушения като гадене, повръщане, диария, абдоминална болка и загуба на апетит. Бавното увеличаване на дозата може също да подобри гастроинтестиналната толерантност. **Чести:** Нарушения на вкуса. **Много редки:** Лактатна ацидоза. **Намалена абсорбция на витамин B12** и намалване на суровините нива по време на продължително лечение с метформин. **Единични случаи** на аномалии в чернодробните изследвания или хепатит, които преминават след преустановяване на лечението с метформин. **Кожни реакции** като еритем, пруритус, уртикария. **Преди предписване, моля запознати се с пълен текст на кратката характеристика на продукта (КХП), одобрена на 06.10.2020. Лекарствен продукт по лекарско предписание. Нежеланите лекарствени реакции трябва да бъдат съобщавани:** директно към Изпълнителната Агенция по Лекарствата (www.bda.bg) или към Сандоз България КЧП (adverse.event.bulgaria@sandoz.com).

Референции:

1. Diabetes Care 2020;43(Suppl. 1):S1-S2; 2. European Heart Journal (2020) 41, 255-323; 3. Diabetes Prevention Program Outcomes Study, Diabetologia, 2017 Sep;60(9):1601-1611; \*ЗД2Т-захарен диабет тип 2

**SANDOZ** A Novartis  
Division

За повече информация:

Сандоз България КЧП, гр. София, п.к.1784, бул. „Цариградско шосе“ №115М,  
Европейски търговски център - сграда Д, ет. 1, тел.: 02/9704747, факс: 02/9704757. BG2111085495/08-NOV-2021



**LYUMJEV**  
(insulin lispro) **200 units/ml**  
KwikPen

## Стъпка напред към по-добър гликемичен контрол

- **Lyumjev®** - нова формулировка на лиспро, характеризираща се с ускорена инсулинова абсорбция и по-бързо начало на действие спрямо Humalog.<sup>1</sup>
- **Lyumjev®** значително превъзхожда Humalog®, чрез намаляване на нивата на ППКЗ при пациенти със захарен диабет тип 1 и тип 2.<sup>1,2,3</sup>
- **Lyumjev®** осигурява 44 минути\*\* повече в целевите стойности, в сравнение с Humalog при пациенти със захарен диабет тип 1.\*<sup>\*\*4</sup>

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция.

**Lyumjev 200 единици/ml KwikPen, инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка** Всеки ml съдържа 200 единици инсулин лиспро (insulin lispro). Всяка предварително напълнена писалка съдържа 600 единици инсулин лиспро в 3 ml разтвор. Всяка писалка KwikPen доставя 1-60 единици, които се набират на стъпки по 1 единица. **Терапевтични показания:** Лечение на захарен диабет при възрастни. **Дозировка и начин на приложение:** Lyumjev е инсулин, прилаган по време на хранене (прандиален инсулин), който трябва да се прилага подкожно от нула до две минути преди началото на храненето, с възможност да се прилага до 20 минути след започване на храненето. При предписване на Lyumjev трябва да се има предвид бързото начало на действие. Продължаващото коригиране на дозата Lyumjev трябва да се базира на метаболитните нужди на пациента, резултатите от измерването на кръвната захар и целите на гликемичния контрол. Може да са необходими корекции на дозата при преминаване от друг инсулин, при промени във физическата активност, промени в приеманите съпътстващи лекарствени продукти, промени в начина на хранене, промени в бъбречната или чернодробната функция или по време на остро заболяване за свеждане до минимум на риска от хипогликемия или хипергликемия. **Преминаване от друг инсулинов лекарствен продукт, прилаган по време на хранене** При преминаване от друг инсулин, прилаган по време на хранене, към Lyumjev, промяната може да се извърши единица-към-единица. **Специални популации:** **Старческа възраст (възраст ≥ 65 години)** Безопасността и ефикасността на Lyumjev са установени при пациенти в старческа възраст от 65 до 75 години. Терапевтичният опит при пациенти на възраст ≥ 75 години е ограничен. **Бъбречно и чернодробно увреждане** Нуждите от инсулин могат да са намалени, трябва да се засили проследяването на кръвната захар и дозата да се коригира индивидуално. **Педиатрична популация** Безопасността и ефикасността на Lyumjev при деца и юноши на възраст под 18 години все още не са установени. **Липсват данни.** **Начин на приложение:** Пациентите трябва да бъдат обучени за правилна употреба и техника на инжектиране. Пациентите трябва преди приложението да проверят етикетите на инсулина; Да го изхвърлят при наличие на видими частици или промяна на цвета; Местата за инжектиране трябва винаги да се редуват, за да се намали рискът от липодистрофия и кожна амилоидоза; При инжектиране да се уверят, че не са попаднали в кръвоносен съд; Lyumjev се инжектира подкожно в областта на корема, горната част на ръката, бедрото или седалището. Lyumjev обикновено се използва в комбинация с дългодействащ инсулин или с инсулин със средна продължителност на действието, който трябва да се инжектира на различно място. Писалката Lyumjev 200 единици/ml KwikPen е само за подкожни инжекции. Не трябва да се прилага с помпа за продължителна подкожна инсулинова инфузия. Не трябва да се прилага интравенозно. **Противопоказания:** Хипогликемия. Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества. **Специални предупреждения:** Хипогликемията е най-честата нежелана реакция при лечението с инсулин. Хипогликемията може да настъпи по-рано след инжекция на Lyumjev в сравнение с други инсулини, прилагани по време на хранене, поради по-бързото начало на действие. Хипогликемия може да настъпи внезапно и симптомите могат да са различават при отделните пациенти и да се променят във времето при всеки пациент. Прилагането на неподходящи дози или прекъсването на лечението, могат да доведат до хипергликемия и диабетна кетоацидоза; състояния, които са потенциално смъртоносни. Пациентите трябва да бъдат обучени да разпознават признаците и симптомите на кетоацидоза и да получат незабавно помощ при съмнение за кетоацидоза. Антидиабетните лекарства. **Тиазолидиндиони (ТЗД),** използвани в комбинация с инсулин могат да предизвикат доза-зависимо задържане на течности, особено при употреба в комбинация с инсулин, което може да предизвика сърдечна недостатъчност или да доведе до нейното обостряне. Ако се развие сърдечна недостатъчност, имайте предвид прекратяване на приема на ТЗД. Тежка, животозастрашаваща, генерализирана алергия, включително анафилактика, може да настъпи при употреба на лекарствени продукти, съдържащи инсулин, включително Lyumjev. Ако възникнат реакции на свръхчувствителност, прекратете приема на Lyumjev. Lyumjev не трябва да се използва от пациенти с уверено зрение без помощ от обучено лице. Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий. **Взаимодействия:** Следните вещества могат да намалят нуждите от инсулин: антидиабетни лекарствени продукти (перорални или инжекционни), салицилати, сулфонамиди, някои антидепресанти (MAO инхибитори, селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина), ACE инхибитори, блокери на ангиотензин II рецепторите или аналози на соматостатини. Следните вещества могат да повишат нуждите от инсулин: перорални контрацептиви, кортикостероиди, хормони на щитовидната жлеза, даназол, симпатомиметици, диуретици или растежен хормон. Алкохолът може да засили или да отслаби ефекта на Lyumjev да понижава кръвната захар. Консумацията на големи количества алкохол съпътстващо употребата на инсулин може да предизвика тежка хипогликемия. Lyumjev може да се използва по време на бременност, ако е клинично необходимо. Трябва да се поддържа добър контрол на кръвната захар. Пациентите с диабет трябва да бъдат съветвани да уведомят своя лекар за бременност или планирана бременност. Lyumjev може да се използва по време на кърмене. Може да е необходима корекция на дозата инсулин, диетата или и на двете. Способността на пациента да се концентрира и реагира може да бъде нарушена в резултат на хипогликемия. Това може да представлява риск в ситуации, в които тези способности са от значителна важност: шофиране или работа с машини. **Нежелани лекарствени реакции - Много чести:** Хипогликемия; **Чести:** Реакции на мястото на инжектиране и алергични реакции. **Нечести:** Липодистрофия; обрив; сърбеж; оток. **С неизвестна честота:** Кожна амилоидоза. **Хипогликемия** е най-често наблюдаваната нежелана реакция. В 26-седмични клинични проучвания фаза 3 честотата на тежка хипогликемия е 5,5% при пациенти със захарен диабет тип 1 и 0,9% при пациенти със захарен диабет тип 2. Симптомите на хипогликемия обикновено настъпват внезапно и може да включват апатия, обърканост, сърцебиене, изпотяване, повръщане и главоболие. **Имуногенност:** Приложението на инсулин може да предизвика образуването на антигела срещу инсулин. Наличието на анти-лекарствени антитела не е оказало клинично значим ефект върху фармакокинетиката, ефикасността или безопасността на Lyumjev. **Съобщаването на подозирани нежелани реакции** след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване на: Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8; 1303 София; Тел.: +35 928903417; уебсайт: www.bda.bg. **Опаковки** по 10 (2 опаковки от по 5) предварително напълнени писалки. **ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА** Eli Lilly Nederland B.V., Rapendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Нидерландия. **ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА:** 18 Ноември 2022г. Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

\*Дозата на Lyumjev и Humalog се прилага в налото на храненето; \*\*По време на дневните часове от 6 сутринта до полунощ  
**Референции:** 1. Lyumjev® - КХП, 18 Ноември 2022; 2. Klaff L, et al. Diabetes. 2019; 68(suppl 1). doi:10.2337/db19-144-OR 3. Blevins T, et al. Diabetes 2019;68(suppl 1). doi:10.2337/db19-145-OR 4. Bode B, et al. Diabetes. 2019; 68(suppl 1): 1089-P. doi:10.2337/db19-1089-P

**Важна забележка:** Лекарствен продукт. Отпуска се по лекарско предписание. За допълнителна информация, моля прочетете последната одобрена Кратка характеристика на продукта на сайта на Европейската агенция по лекарствата (EMA) [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) или се свържете с нас на посочения адрес: ТП Ели Лили (Суис) АД България, ул. "Казбек" 63, Бизнес Център Виридиан, ет. 6, 1680 София, Тел.: +3592 4914141, Факс: +3592 4914194

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт.

От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване на Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8,

1303 София, Тел.: +3592 8903417, уебсайт [www.bda.bg](http://www.bda.bg)  
PP-UR-BG-0091 - 20.3.2023

Lilly

**LYUMJEV**  
(insulin lispro)

teva



## Metformax Combi

sitagliptin/metformin hydrochloride 50/850 mg x 56 film-coated tablets  
sitagliptin/metformin hydrochloride 50/1000 mg x 56 film-coated tablets

## Metformax XR Combi

sitagliptin/metformin hydrochloride 50/1000 mg x 56 modified release tablets  
sitagliptin/metformin hydrochloride 100/1000 mg x 28 modified release tablets

По-добре е заедно

Отпуска се по лекарско предписание.

КХП Metformax Combi

КХП Metformax XR Combi

За допълнителна информация

Тева Фарма ЕАД

ул. Люба Величкова № 9, гр. София 1407, България

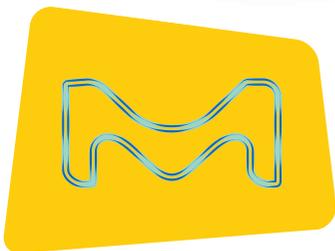
Тел.: +359 (2) 489 95 85, Факс: +359 (2) 489 95 86

ИАЛ: 4391/30.01.2023

CARD-BG-00507

# Започнете правилно

на всеки етап от континуума на диабета<sup>1</sup>



1. КХП на Glucophage®XR  
Glucophage®XR е лекарствен продукт по лекарско предписание, съдържащ metformin hydrochloride.  
Притежател на разрешението за употреба:  
Мерк България ЕАД, бул. "Ситняково" 48, Сердика офиси, ет. 6  
BG-GLUX-00142  
ИАЛ-40254/15.09.2022



## БЕЗПЛАТНО ПРИЛОЖЕНИЕ ЗА ДТ2

1

Избор на тема

пациентите Ви избират теми, по които искат да разширят познанията си

2

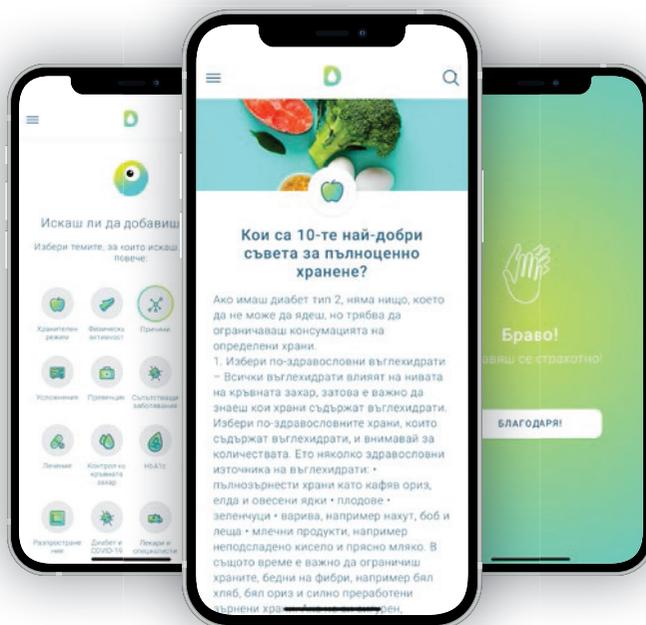
Активно четене

пациентите Ви могат в удобно за тях време да прочетат и научат повече по въпросите, които ги вълнуват

3

Поощряване

апликацията окуражава проактивността и изпраща персонализирани насърчителни съобщения



## ВАШИЯТ ПАРТНЬОР В ГРИЖАТА ВИ ЗА ПАЦИЕНТИТЕ С ДИАБЕТ ТИП 2

**СЪСТАВ\***: Diaprel MR 60 mg таблетки с изменено освобождаване. Всяка таблетка с изменено освобождаване съдържа 60 mg гликлазид. Съдържа лактоза монохидрат като помощно вещество. **ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОКАЗАНИЯ\***: Неинсулино-зависим диабет (тип 2) при възрастни, когато само диетичните мерки, физическите упражнения и намаляването на телесното тегло не са достатъчни за постигане на гликемичен контрол. **ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ\***: Половин до 2 таблетки дневно, т.е. от 30 до 120 mg, приети перорално, като еднократен прием на закуска, включително при пациенти в напреднала възраст и пациенти с лека до умерена бъбречна недостатъчност, под внимателно лекарско наблюдение. Една таблетка Diaprel MR 60 mg е еквивалентна на 2 таблетки Diaprel MR 30 mg. Делимостта на Diaprel MR 60 mg таблетки с изменено освобождаване позволява да се постигне гъвкавост при дозирането. При пациенти с риск от хипогликемия, се препоръчва начална дневна доза 30 mg. **Комбинирано прилагане с други антидиабетни препарати**: Diaprel MR 60 mg може да се назначава в комбинация с бигваниди, инхибитори на алфа-глюкозидазата или инсулин (под внимателно лекарско наблюдение). **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ\***: Свръхчувствителност към гликлазид или към някое от помощните вещества, друг сулфанилуриен препарат или сулфонамиди, диабет тип 1, диабетна прекома и кома, диабетна кетоацидоза, тежка бъбречна или чернодробна недостатъчност (при тези случаи се препоръчва прилагането на инсулин), терапия с миконазол (вж. Лекарствени взаимодействия), кърмене (вж. Фертилитет, бременности и кърмене). **СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ УПОТРЕБА\***: Хипогликемия може да се появи след прилагане на сулфанилуриен препарат в случай на неволно предозиране, при нискокалорична бедна на въглехидрати диета, след продължително или усилено физическо натоварване и при пациенти с тежка чернодробна или бъбречна недостатъчност. Може да се наложи хоспитализация и прилагане на глюкоза в продължение на няколко дни. Пациентът трябва да бъде информиран за важноста да следва указанията за диетата, редовно физическо натоварване и редовно контролиране на стойностите на кръвната захар. Лечението следва да се предписва само на пациенти, които се хранят редовно. Необходимо е повишено внимание при пациенти с дефицит на глюкозо-6-фосфатната дехидрогеназа. Помощни вещества: съдържа лактоза. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ\***: Риск от хипогликемия – противопоказания: миконазол; не се препоръчва с: фенилбутазон, алкохол; **повишено внимание при употреба на**: други антидиабетни препарати, бета-блокери, флуконазол, АСЕ-инхибитори (каптоприл, еналаприл), H2-рецепторни антагонисти, MAO-инхибитори, сулфонамиди, кларитромицин и НСПВС. **Риск от хипергликемия – не се препоръчва с**: даназол; **повишено внимание при употреба на**: хлорпромазин във високи дози, глюкокортикоиди, ритодрин, салбутамол, тербуталин, препарати, съдържащи John's Wort (Hypericum perforatum) (жълта кантарион). Риск от дисгликемия – **употреба с повишено внимание**: флуорхинолон. **Потенциране на антикоагулантния ефект** (напр. на варфарин); при необходимост да се коригира дозата на антикоагуланта. **БРЕМЕННОСТ\***: Препоръчва се да се замени с инсулин преди забременяването или възможно най-скоро след като бременността е установена. **КЪРМЕНЕ\***: противопоказан. **ФЕРТИЛИТЕТ\*, ЕФЕКТИ ВЪРХУ СПОСОБНОСТТА ЗА ШОФИРАНЕ И РАБОТА С МАШИНИ\***: Възможни са симптоми на хипогликемия, които трябва да бъдат взети предвид, особено в началото на лечението. **НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ\***: Хипогликемия, коремна болка, гадене, повръщане, диспепсия, диария, констипация. Редки: хематологични отклонения, обикновено изчезващи след прекъсване на лечението (анемия, левкопения, тромбоцитопения, гранулоцитопения). Повишени стойности на чернодробните ензими (ASAT, ALAT, алкална фосфатаза), хепатит (единични съобщения). Лечението следва да се прекъсне, ако се появи холестатична жълтеница. Преходни зрителни нарушения в началото на лечението. Редки: обрив, пруритус, уртикария, ангиоедем, еритема, макулопапулозни обриви, булозни реакции като синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза и аутоимунни булозни нарушения и в изключителни случаи, лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS). Като при другите сулфанилуриенни препарати, са били наблюдавани: случаи на еритроцитопения, агранулоцитоза, хемолитична анемия, панцитопения, алергичен васкулит, хипонатриемия, повишение на чернодробните ензими, нарушение на чернодробната функция (холестаза, жълтеница) и хепатит, които в изолирани случаи са довели до животозастрашаваща чернодробна недостатъчност. **ПРЕДОЗИРАНЕ\***: Възможни са тежки хипогликемични реакции, изискващи спешно интравенозно прилагане на глюкоза, незабавна хоспитализация и проследяване. **ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА\***: Diaprel MR 60 mg е сулфанилуриен препарат, понижаващ стойностите на кръвната захар чрез стимулиране на инсулиновата секреция от бета-клетките на Лангерхансовите острови, възстановяване на първия пик на инсулиновата секреция и повишаване на втората фаза на инсулиновата секреция в отговор на храна или прием на глюкоза. Притежава независими хемовазкуларни свойства. **ОПАКОВКА\***: Кутии по 30, 56, 90 или 100 таблетки Diaprel MR 60 mg в блистери. **ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**: LES LABORATOIRES SERVIER, 50 rue Carnot, 92284 Suresnes cedex France. [www.servier.com](http://www.servier.com)



До 2 таблетки дневно,  
сутрин на закуска

Лекарствен продукт по лекарско предписание.

\* За по-подробна информация, моля вижте кратката характеристика на продукта за Вашата страна. КХП: 02.2020  
За допълнителна информация: Сервие Медикал ЕООД; София 1000, бул. „Цар Освободител“ No 14; тел.: 02/921 57 00; факс: 02/921 57 50; e-mail: [office.bulgaria@servier.com](mailto:office.bulgaria@servier.com)  
Ако считате, че сте наблюдавали нежелана лекарствена реакция при употреба на продукт на Сервие, моля свържете се с нас на е-мейл: [pharmacovigilance.bg@servier.com](mailto:pharmacovigilance.bg@servier.com); тел.: 02/921 57 55 или факс: 02/ 921 57 38 | **ИАЛ - 49272/15.10.2021**



# Siofor<sup>®</sup> metformin<sup>®</sup>

## За лечение на предиабет<sup>1</sup>

НЕ  
ЧАКАЙ

ЛЕКУВАЙ

ПРЕ  
ДИАБЕТ



#### ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Сиофор 850 mg филмирани таблетки

КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една филмирана таблетка съдържа 850 mg метформинов хидрохлорид, еквивалентен на 662,9 mg метформин.

#### Терапевтични показания

Лечение на предиабет при възрастни, които са с висок риск за развитието на захарен диабет тип 2 напр. лица с нарушен глюкозен толеранс (НГТ) и нарушена плазмена глюкоза на гладно (НГГ) и някое от следните: < 60 годишна възраст; индекс на телесната маса (ИТМ)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>; фамилна анамнеза за роднини първа линия с диабет; повишени триглицериди; понижен HDL холестерол; хипертония; HbA1c  $\geq 6,0\%$ ; анамнеза за гестационен диабет.

Лечение на захарен диабет тип 2, особено при пациенти с наднормено тегло за адекватен контрол на кръвната захар.

- При възрастни със захарен диабет тип 2, Сиофор 850 mg може да се използва като монотерапия или в комбинация с други перорални антидиабетни лекарства или инсулин.
- При деца от 10-годишна възраст и юноши със захарен диабет тип 2, Сиофор 850 mg може да се използва като монотерапия или в комбинация с инсулин.

Установено е намаляване на усложненията на диабета при възрастни пациенти с наднормено тегло и диабет тип 2 при лечение с метформинов хидрохлорид като първо средство на избор след неуспех от диетата.

#### Дозировка и начин на приложение

Възрастни с нормална бъбречна функция (GFR  $\geq 90$  ml/мин)

Монотерапия и комбинация с други перорални антидиабетни лекарства

Обичайната начална доза е една филмирана таблетка 2 или 3 пъти дневно, прилагана по време или след хранене. Максималната препоръчителна доза на метформинов хидрохлорид е 3 g дневно, разделена на три приема.

Комбинация с инсулин

Метформинов хидрохлорид и инсулин могат да се използват като комбинирана терапия за постигане

на по-добър гликемичен контрол. Метформинов хидрохлорид се прилага в обичайната начална доза от 850 mg 2-3 пъти дневно, докато дозата на инсулина се коригира според измерените нива на кръвната захар.

Педиатрична популация

Монотерапия и комбинация с инсулин

• Сиофор 850 mg може да се използва при деца от 10-годишна възраст и при юноши.

• Обичайната начална доза е 500 mg или 850 mg метформинов хидрохлорид веднъж дневно, приложена по време или след хранене.

Максималната препоръчителна доза метформинов хидрохлорид е 2 g на ден, разделена на 2 или 3 приема.

Монотерапия (предиабет)

Препоръчителната начална доза е една филмирана таблетка дневно (850 mg), която може да се увеличи до два пъти дневно, ако е необходимо (два пъти дневно по 850 mg).

#### Противопоказания

- Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества

- Всеки тип остра метаболитна ацидоза (като лактатна ацидоза, диабетна кетоацидоза), диабетна прекома

- Тежка бъбречна недостатъчност (GFR < 30 ml/мин)

- Остри състояния с риск за промяна в бъбречната функция като

дехидратация, тежка инфекция, шок

- Заболяване, което може да доведе до тъканна хипоксия

(особено остро заболяване или влошаване на хронично заболяване) като:

декомпенсирана сърдечна недостатъчност, дихателна недостатъчност,

наскоро прекаран инфаркт на миокарда, шок, чернодробна недостатъчност,

остра алкохолна интоксикация, алкохолизъм

ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BERLIN-CHEMIE AG (MENARINI GROUP), Glienicker Weg 125, 12489 Berlin,

Германия



КХП Siofor<sup>®</sup> 850 mg



BERLIN-CHEMIE  
MENARINI

1. Актуална КХП на Siofor 850 mg.



# L-Thyroxin Berlin-Chemie

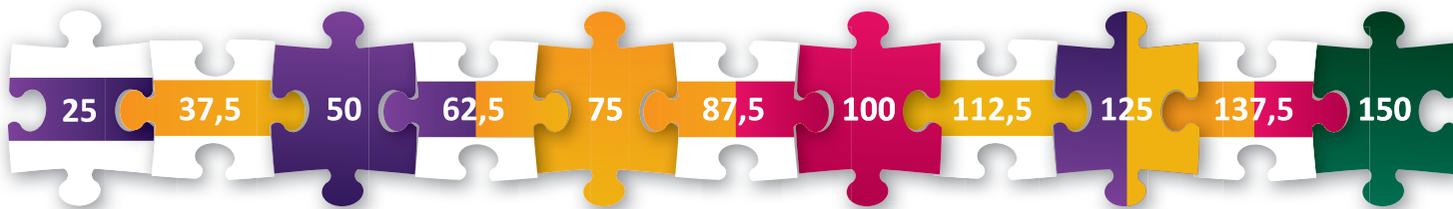
Levothyroxine sodium

Подходяща доза за всеки пациент!<sup>1\*</sup>



Snap Tab  
технология<sup>1</sup>

Двойно  
алуминево  
фолио<sup>1</sup>



**Име на лекарствения продукт:** L-Тироксин 50 mcg Берлин-Хеми, L-Тироксин 75 mcg Берлин-Хеми, L-Тироксин 100 mcg Берлин-Хеми, L-Тироксин 150 mcg Берлин-Хеми. **Качествен и количествен състав:** Всяка таблетка L-Тироксин 50/75/100/150 Берлин-Хеми съдържа 53,2-56,8/79,8-85,2/106,4-113,6/159,6-170,4 микрограма левотироксин натрий х Н<sub>2</sub>O (еквивалентно на 50/75/100/150 микрограма левотироксин натрий). **Терапевтични показания:** Заместително лечение с тироиден хормон при хипотиреоидизъм от всякакъв произход; Профилактика на рецидив на гуша след резекция на гуша с еутиреоидна функция; Доброкачествена гуша с еутиреоидна функция; Придружаващо лечение към лечението с тиреостатици на хипертиреоидизъм след постигане на еутиреоидна функция (това приложение на важи за L-Тироксин 150 mcg Берлин-Хеми); Супресия и заместително лечение при злокачествени заболявания на щитовидната жлеза, особено след тиреоидектомия; Тироиден супресионен тест (важи само за L-Тироксин 100/150 Берлин-Хеми). L-Тироксин Берлин-Хеми се прилага при всички възрастови групи. **Дозировка:** Описаните насоки за дозиране са препоръчителни. Индивидуалната дневна доза трябва да се определи с лабораторни изследвания и клиничен преглед. При остатъчна функция на щитовидната жлеза, по-ниска субституираща доза може да е достатъчна. Лечението с тироидни хормони трябва да започне с особено внимание при пациенти в старческа възраст, при пациенти с коронарна болест на сърцето и при пациенти с тежък или продължителен хипотиреоидизъм, т.е. трябва да се започне с по-ниска начална доза и бавно да се повишава на по-дълги периоди при чести контроли на щитовидните хормони. Опитът показва, че при пациенти с ниско телесно тегло и при пациенти с голяма нодозна гуша, ниската доза е също достатъчна. Тъй като стойностите на Т4 или fT4 при някои пациенти може да са увеличени, определянето на серумната концентрация на тироестимулиращия хормон (ТСХ) е по-подходящ метод за проследяване на лечението. Хипотиреоидизъм: Възрастни (повишава се с 25-50 микрограма на интервал 2-4 седмици) начална доза 25-50 mcg/

ден, след това 100-200 mcg; профилактика на рекурентна гуша – 75-200 mcg/ден; доброкачествена гуша с еутиреоидна функция – 75-200 mcg/ден; придружаващо лечение към лечението с тиреостатици на хипертиреоидизъм – 50-100 mcg/ден; след тиреоидектомия по повод злокачествени заболявания на щитовидната жлеза – 150-300 mcg/ден. **Старческа възраст:** При пациенти в старческа възраст трябва да се обърне специално внимание при определени случаи, например сърдечни проблеми, които могат да се изострят при приложение на левотироксин натрий и редовно да се проследяват нивата на ТСХ. **Педиатрична популация:** Поддържащата доза за вроден и придобит хипотиреоидизъм обикновено е 100-150 микрограма левотироксин натрий на килограм телесно тегло на ден през първите три месеца. След това, дозата трябва да се определи индивидуално според клиничните резултати и според нивата на тироидните хормони и ТСХ. При деца с придобит хипотиреоидизъм препоръчителната начална доза е 12,5-50 микрограма левотироксин натрий на ден. Дозата трябва да се увеличи постепенно на всеки 2-4 седмици според клиничните резултати и според нивата на тироидните хормони и ТСХ, докато се достигне пълната субституираща доза. **Противопоказания:** Сърдечностъйност към активното вещество или към някое от помощните вещества, нелекуван хипотиреоидизъм от всякакъв произход, нелекувана надбъбречна недостатъчност, нелекувана хипофизна недостатъчност (при условие, че това води до надбъбречна недостатъчност, изискваща лечение), остър инфаркт на миокарда, остър миокардит, остър панкреатит. Едновременното приложение на левотироксин и тиреостатик е противопоказано по време на бременност. **Притежател на разрешението за употреба:** BERLIN-CHEMIE AG (MENARINI GROUP), Glienicke Weg 125, 12489 Berlin, Германия.

\*Заместително лечение при хипотиреоидизъм от всякакъв произход<sup>1</sup>

Код по НЗОК: L-Thyroxin 50 BC HF035; L-Thyroxin 75 BC HF135; L-Thyroxin 100 BC HF036; L-Thyroxin 150 BC HF136; МКБ: E03.0; E03.1; E03.2; E03.3; E03.4; E03.8; E04.0; E05.0; E05.1; E05.2; E05.3; E06.1; E06.2; E06.3; E06.4; E06.5

Лекарствени продукти по лекарско предписание. Информация за медицински специалисти. За допълнителна информация, моля, прочетете кратките характеристики на продуктите или се обърнете към Берлин-Хеми/А. Менарини България ЕООД, София 1784, бул. Цариградско шосе 90, e-mail: bcsofia@berlin-chemie.com  
Безплатна линия за съобщаване на нежелани лекарствени реакции: 0800 80 828  
BG-LTN-01-2022-v01-vision - Дата на одобрение: януари 2022

BERLIN-CHEMIE  
MENARINI

Доказана ефикасност  
при подходящи  
пациенти с диабет  
тип 2.<sup>1</sup>

**Janumet**  
(sitagliptin/metformin, MSD)

Сърдечно-съдова  
безопасност, потвърдена от  
проучването TECOS<sup>2</sup>.



# ГЪВКАВА УПОТРЕБА ПРИ ОДОБРЕНИТЕ ПОКАЗАНИЯ<sup>1</sup>

## Ситаглиптин/Метформин (Janumet) Съкратена информация за предписване

Повече информация може да намерите в Кратката характеристика на продукта. Електронен адрес: <https://spconline.msd-info.net>

За допълнителна информация или за да съобщите за нежелана лекарствена реакция използвайте: [dpos.bulgaria@merck.com](mailto:dpos.bulgaria@merck.com)

**1. Име на лекарствения продукт:** Janumet 50 mg/850 mg и Janumet 50 mg/1000 mg филмирани таблетки.

**2. Качествен и количествен състав:** Всяка таблетка Janumet 50/850 mg съдържа ситаглиптин фосфат монохидрат, еквивалентен на 50 mg ситаглиптин и 850 mg метформиново хидрохлорид. Всяка таблетка Janumet 50/1000 mg съдържа ситаглиптин фосфат монохидрат, еквивалентен на 50 mg ситаглиптин и 1000 mg метформиново хидрохлорид. За пълния списък на помощните вещества вижте т.б.1.

**3. Терапевтични показания:** При възрастни пациенти със захарен диабет тип 2, Janumet е показан в комбинация със сулфонилурейни производни или пероксизомен пролифератор-активиран рецептор гама (PPAR $\gamma$ ) агонист (т.е. тиазолидинион). Janumet също е показан като добавка към инсулин.

**4. Дозировка и начин на приложение:** Janumet трябва да се приема два пъти дневно с храна за намаляване на нежеланите реакции от страна на стомашно-чревния тракт, свързани с метформин.

**5. Противопоказаност:** Свърхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1; всеки тип остра метаболитна ацидоза (като лактатна ацидоза, диабетна кетоацидоза); диабетна прекома; тежка бъбречна недостатъчност (GFR < 30 ml/мин) (вж. точка 4.4); остри състояния с възможност да изменят бъбречната функция като: дехидратация, тежки инфекции, шок, вътресъдово приложение на йодирани контрастни вещества (вж. точка 4.4); остро или хронично заболяване, което може да причини хипоксия на тъканите като: сърдечна или респираторна недостатъчност, скоросен миокарден инфаркт, шок; чернодробно увреждане; остра алкохолна интоксикация, алкохолизъм; кърмене.

**6. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба:** Janumet не трябва да се използва при пациенти с диабет тип 1 и не трябва да си използва за лечение на диабетна кетоацидоза. Употребата на DPP4 инхибитори е свързана с риск от развитие на остър

панкреатит. Лактатната ацидоза, много рядко, но сериозно метаболитно усложнение, най-често настъпва при остро влошаване на бъбречната функция, кардио-респираторно заболяване или сепсис. Janumet е противопоказан при пациенти с GFR < 30 ml/мин и трябва да бъде временно спрян при наличие на състояния, които променят бъбречната функция. Има постмаркетингови съобщения за сериозни реакции на свърхчувствителност при пациенти лекувани със ситаглиптин. Тези реакции включват анафилаксия, ангиоедем и екзофолитивни състояния на кожата, включително синдром на Stevens-Johnson. При пациенти, приемащи DPP-4 инхибитори, включително ситаглиптин, има постмаркетингови съобщения за булезен пемфигоид. Ако има съмнения за булезен пемфигоид, приемът на Janumet трябва да се преустанови. Метформин може да намали серумните нива на витамин В12. Рискът от ниски нива на витамин В12 се увеличава с увеличаване на дозата метформин, продължителността на лечението и/или при пациенти с рискови фактори, за които е известно, че причиняват дефицит на витамин В12.

**7. Нежелани лекарствени реакции:** Съобщавани са сериозни нежелани реакции, включително панкреатит и реакции на свърхчувствителност; хипогликемия при комбинация със сулфонилурейно производно (13,8 %) и с инсулин (10,9 %). Чести нежелани реакции установени по време на плацебо-контролирани клинични проучвания при монотерапия със ситаглиптин и метформин самостоятелно и при постмаркетинговия опит са: хипогликемия, намаление на нивата на витамин В12/дефицит, гадене, флатулентия, повръщане

**8. Клинично значими взаимодействия с други лекарствени продукти:** Не се препоръчва съпътстваща употреба с алкохол и йодирани контрастни вещества.

**9. Клинично значима информация за специфични популации (бременност, кърмене, педиатрична, възрастни):** Няма достатъчно данни от употребата на ситаглиптин при бременни жени. Janumet не трябва да се използва по време на бременност. Janumet не трябва да се използва при жени, които кърмят. Janumet не трябва да се използва при пациенти с чернодробно увреждане. Janumet не трябва да се използва при деца и юноши на възраст от 10 до 17 години поради недостатъчна ефикасност. Janumet не е проучван при педиатрични пациенти на възраст под 10 години.

**10. Притежател на разрешението за употреба:** Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Нидерландия

**11. Начин за предписване:** Лекарствен продукт по лекарско предписание. Преди да предпишете, моля прочетете Кратката характеристика на продукта.

## Литература:

1. Janumet Кратка характеристика на продукта
2. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes [published online ahead of print June 8, 2015]. N Engl J Med. 2015;1–11. doi:10.1056/NEJMoa1501352.



Лекарствен продукт по лекарско предписание. Преди да предпишете Janumet, моля консултирайте се с Кратката Характеристика на Продукта.  
Мерк Шарп и Доум България ЕООД, София 1407, Бул. „Н. Й. Вапцаров“ 55, ет. 1, източно крило, сектори Б1 & Б2, тел.: (02) 819 37 37; факс: (02) 862 51 96; e-mail: [info-msdbg@merck.com](mailto:info-msdbg@merck.com)  
Veeva code: BG-DSM-00067 EXP 07/2025  
Copyright © 2023 Мерк Шарп и Доум България ЕООД.  
Всички права запазени



# DALTEX

## Последвай новия път в лечението на диабет тип 2

Значима редукция на  $HbA_{1c}$

Без увеличение на теглото

Отличен профил на безопасност

Добра поносимост

Подходящ за пациенти във всеки  
стадий на диабет тип 2



Лекарствен продукт по лекарско предписание

Per. № 20170334/07.11.2017

Per. № 20170335/07.11.2017

ИАЛ № 55673/19-12-2018

2018-171

\*Garcia-Perez L. et al. Adherence to Therapies in Patients with Type 2 Diabetes. Diabetes Ther (2013) 4:175-194

ТП МЕДОКЕМИ ЛИМИТИД

гр. София, ж.к. Младост 1, бл. 38Б,  
тел. 02/ 974 37 09, факс 02/ 974 37 08

e-mail: bulgaria@medochemie.com