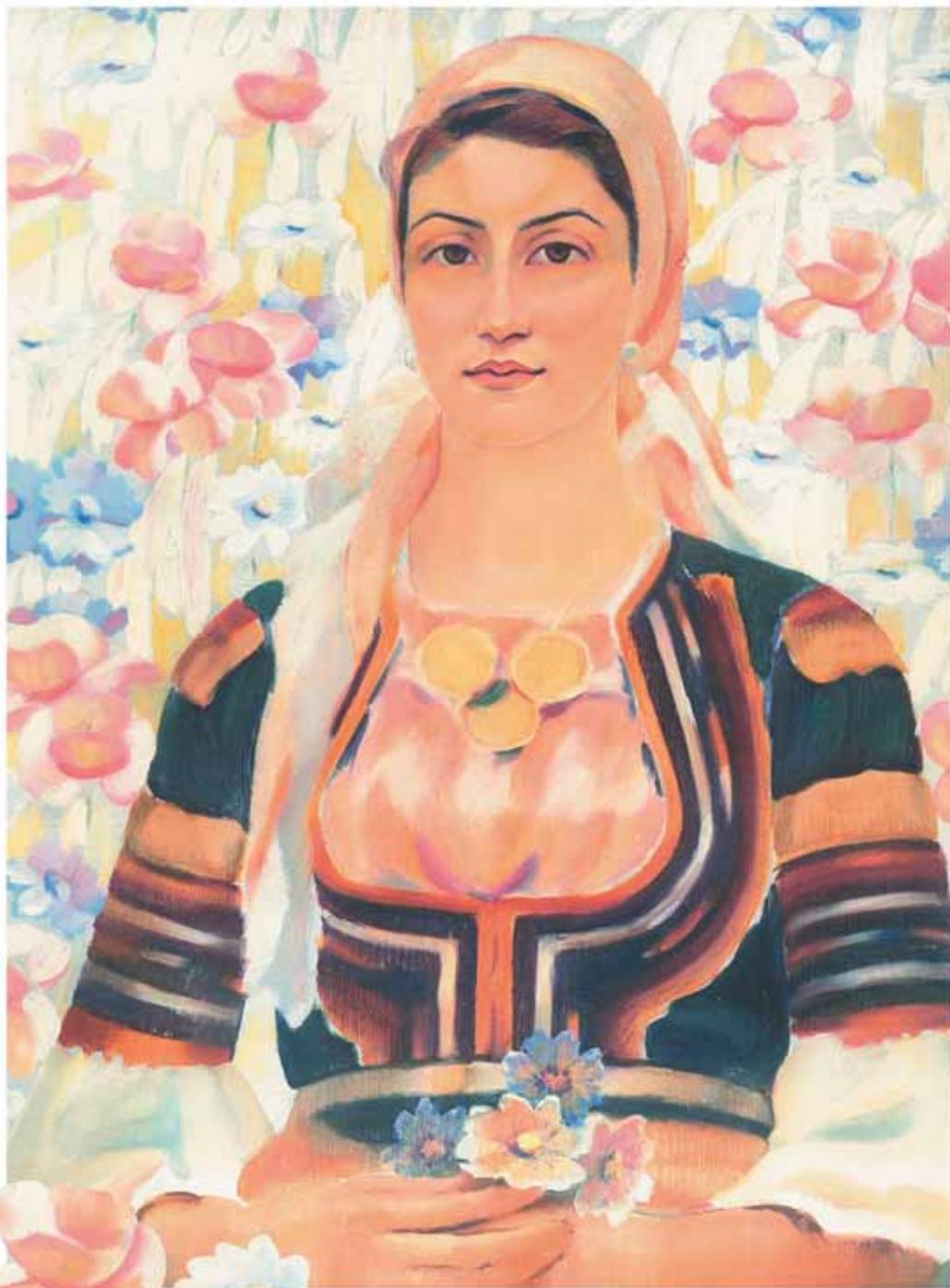


**„Костни промени при
различни заболявания“**

НАЦИОНАЛЕН СИМПОЗИУМ



Българско дружество по ендокринология

**20-22 октомври 2016г.,
Гранд Хотел Пловдив**

Приветствие

20 октомври 2016 г.
Пловдив

Имам голямото удоволствие да приветствам с Добре дошли членовете на Българско дружество по ендокринология и всички гости на Национален симпозиум „Костни промени при различни заболявания“. Както винаги националното събитие на БДЕ е мястото, където се показва и обсъжда последната информация от различни области на медицината. Тази година ще бъдат представени голям брой проблеми от Вътрешната медицина и Ендокринологията, които често са много тясно свързани и взаимно обусловени. Програмата е структурирана в 12 Сесии, което позволява голям брой теми да бъдат представени и обсъдени от различна гледна точка. Всички теми са обединени около нарушенията в костната обмяна като последица от ендокринни или други заболявания. Това ще ни накара да си дадем сметка, че в комплексното изследване на нашите болни трябва да включим и костта, която по различен и строго специфичен начин е засегната при редица заболявания. В Националния симпозиум освен изявени лектори-ендокринологи ще вземат участие и специалисти от други области на Вътрешната медицина - онколог, онкохематолог, кардиолог, ревматолог, нефролог. Всичко това ще ни напомни, че при комплексния персонализиран подход наред с лечението на основното заболяване трябва да се отдели място и за лечение на вторично нарушената костна обмяна. Всеки ще може да даде личното си отношение към интересувашата го тема. Не пропускайте да зададете своите въпроси, не пропускайте да дадете своето мнение и да споделите своя опит или грешки, споделете трудностите си. Работете активно с модераторите. В зали МОСКВА/Париж ще протече основната част от Националния симпозиум по ендокринология. Ще се проведат и 12 Сателитни симпозиуми. БДЕ организира преди началото на Националния симпозиум и учебен курс „Костна физиология“.

Аз съм сигурна, че Националния симпозиум „Костни промени при различни заболявания“ ще има много висока научна и практическа стойност и ще чуем различните гледни точки на специалистите. Така ние, въпреки многобройните прояви в областта на ендокринологията в страната, с чувство за пълно удовлетворение ще отбележим наистина открояващото се най-голямо събитие в нашата специалност през 2016 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:

Почетен председател

Проф. Драгомир Коев

Председател

Проф. Анна-Мария Борисова

Секретар – Проф. Цветалина Танкова

Касиер – Д-р Александър Шинков

Членове:

Проф. Мария Орбецова

Проф. Кирил Христов

Проф. Михаил Боянов

Проф. Жулиета Геренова

Доц. Иван Цинликов

Доц. Малина Петкова

Обща информация:

Място за провеждане на Национален симпозиум „Костни промени при различни заболявания“

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

Регистрация:

Четвъртък, 20 октомври 2016 г. от 8,00 до 19,00 часа

Петък, 21 октомври 2016 г. от 8,00 до 18,00 часа

Събота, 22 октомври 2016 г. от 8,00 до 18,00 часа

Регистрационното бюро на Конгреса ще бъде разположено в централното фойе на ГРАНД ХОТЕЛ ПЛОВДИВ

Регистрационната такса на участниците включва:

- Участие в Научната програма на Симпозиума, 20-22 октомври
- Участие в Изложбата на фармацевтичната индустрия, 20-22. 10. 2016 г
- Конгресна чанта, бадж, програма, абстрактна книга, конгресни материали
- Кафе-паузи – 20, 21, 22 октомври
- Обеди – 20, 21, 22 октомври
- Вечери – 20, 21, 22 октомври

Членски внос за БДЕ за 2016 г.

- 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 15. 10. 2016 г. – 500,00 лева
- регистрация на място – 650,00 лева

За не-членове на БДЕ

- регистрация по банков път до 15. 10. 2016 г – 650,00 лева
- регистрация на място – 650,00 лева

Райфайзенбанк IBAN: BG51RZBB91551004828459

BIC: RZBBBGSF

КЕЙ ЕНД УАЙ КОНСУЛТАНТС ООД

за Национален симпозиум по ендокринология – 20-22. 10. 2016 г.



Национален симпозиум по ендокринология „Костни промени при различни заболявания“

20-22 октомври 2016 година

Училище по ендокринология „Костна физиология“

20 октомври 2016г, 10,00-13,00 часа (безплатен курс за специализанти и специалисти)

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 симпозиум по ендокринология през 2016 г. ще бъдат дадени от БЛС три месеца след събитието и изпратени с поредния брой на сп. Ендокринология. Това налага всеки лекар да направи справка на Регистрационното бюро на Симпозиума за актуализация на пощенския си адрес. Кредитите от БЛС са от Категория Б (за контакти – БЛС).

Сигурност

Наета е охрана от специализирана фирма пред залите за провеждане на Националния симпозиум „Костни промени при различни заболявания“ и нощна охрана за Изложбата на фармацевтичната индустрия.

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

- Двойна стая – 45,00 лева за легло на нощ, което е около 25% от действителната цена на Рецепция в ГРАНД ХОТЕЛ ПЛОВДИВ
- БДЕ не заплаща консумацията от минибара в стаята на участника в Симпозиума.

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
Национален симпозиум
„Костни промени при различни заболявания“

СПОНСОРИ:

Woerwag
Novo Nordisk
Boehringer Ingelheim
Berlin-Chemie Menarini Bulgaria
Astra Zeneca
Sanofi
Eli Lilly
Amgen
Servier
Mylan
MSD
Valentis
MerckSerono
Novartis
Actavis
Aquachim
Бодумег
Naturproduct
Bayer
Liveda
Marvena
Foenix
Глобалмег
Innotech

ПРОГРАМА

Национален симпозиум „Костни промени при различни заболявания“

четвъртък

Зала Москва 20 октомври 2016 година

10.00-13.00

Училище по ендокринология / *School of endocrinology*
„Костна физиология“ / „*Bone physiology*“

Модератор/*Moderator*: А-М. Борисова / *АМ. Borissova*

Лектори/*Speakers*: М. Боянов, П. Попиванов, А. Шинков, С. Кривошиев, Н. Темелкова
/ *М. Boyanov, P. Popivanov, A. Shinkov, S. Krivoshiev,*
N. Temelkova

Спонсор: AMGEN

10,00-10,10

Откриване / *Open remarks*

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

10,10-10,35

Cathepsin K – роля в костната резорбция / *Cathepsin K and its role in bone resorption*
Проф. Михаил Боянов / *Prof. Mihail Boyanov*

10,10-11,00

OPG/RANK/RANKL – връзката между основните играчи на костния метаболизъм /
OPG/RANK/RANKL – the interplay between main players of bone metabolism
Доц. Пламен Попиванов / *Assoc. Prof. Plamen Popivanov*

11,00-11,20

Кафе-науза **Българско дружество по ендокринология**

11,20-11,45

Wnt/Sclerostin и регулацията на костното формиране /
Wnt/Sclerostin and the regulation of bone formation
Д-р Александър Шинков / *Alexander Shinkov*

11,45-12,10

Klotho / FGF23
Доц. Стефан Кривошиев / *Assoc. Prof. Stefan Krivoshiev*

12,10-12,35

PTHrP и неговата роля във физиологията / *PTHrP and its role in physiology*
Д-р Наталия Темелкова / *Natalia Temelkova*

12,35-13,00

Дискусия и заключителни бележки / *Discussion and close remarks*
Проф. А-М. Борисова / *Prof. A.M. Borissova*

13,00-14,00 Лек обяд, кафе, чай **Българско гружество по ендокринология**

за всички участници от Училището и новопристигащи лекари
Ресторант Евридика (срещу зала Москва)

14,00-14,05

Откриване на Национален симпозиум
„Костни промени при различни заболявания“

Проф. Анна-Мария Борисова
Председател на Българско гружество по ендокринология
Opening ceremony of National Symposium
„Bone disturbances in different diseases“
Prof. Anna-Maria Borissova
President of Bulgarian Society of Endocrinology

14,05-14,20

Лекция на **Innotech** / *Lecture of Innotech*
Базисна суплементация при остеопороза / *Basic supplementation in osteoporosis*
Проф. Михаил Боянов / *Prof. Mihail Boyanov*

14,20-14,50 **Сателитен симпозиум – Valentis/Satellite symposium – Valentis**

Ползи от приложението на Кинор (Витамин К2) в костното здраве и отвъд него
Лектор / Lecturer: Доц. Стефка Владева / *Assoc. Prof. Stefka Vladeva*

14,50-15,15 **Сателитен симпозиум – MSD/Satellite symposium – MSD**

Сърдечно-съдови проучвания за безопасност с DPP-4 инхибиторите /
Cardiovascular Outcomes Trials with DPP-4 inhibitors
Лектор / Lecturer: Проф. Цветалина Танкова / *Prof. Cvetalina Tankova*

15,15-16,15 **Сателитен симпозиум – Woerwag/Satellite symposium – Woerwag**

Патогенетично лечение на диабетната невропатия /
Diabetic neuropathy – what can be done besides the treatment of pain
Prof. Hilmar Stracke
University Hospital Giessen / Marburg
Модератор/ Moderator: Проф. Цветалина Танкова / *Prof. Tsvetalina Tankova*

16,15-17,15 **Сателитен симпозиум – Mylan / Satellite symposium – Mylan**

Съвременни препоръки за комбинирана антилипемична терапия /
Current recommendations regarding combined antilipemic therapy
Модератор/ Moderator: Проф. Цветалина Танкова / *Prof. Tsvetalina Tankova*



17,15-18,00 Самелумен симпозиум – Eli Lilly / Satellite symposium – Eli Lilly

Ползата от навременното инсулиново лечение за намаляване на късните усложнения на ЗД тип 2 /
The advantages of early insulin treatment for reducing long term complications T2 DM
Модератор/ Moderator: Проф. Анна-Мария Борисова / *Prof. Anna-Maria Borissova*

18,00-19,30 Самелумен симпозиум – Boehringer Ingelheim / Satellite symposium – Boehringer Ingelheim

Отвъд гликемичния контрол: актуализация от клиничното изпитване EMPA-REG OUTCOME® trial / *Beyond glycaemic control: update from the EMPA-REG OUTCOME® trial*
Модератор / Moderator: Проф. Анна-Мария Борисова / *Prof. Anna-Maria Borissova*

19,30 Откриване на Национален симпозиум

„Костни промени при различни заболявания“

Проф. Анна-Мария Борисова

Председател на Българско дружество по ендокринология

Opening ceremony of National Symposium

„Bone disturbances in different diseases“

Prof. Anna-Maria Borissova

President of Bulgarian Society of Endocrinology

20,00 часа Вечеря „Добре дошли“ Гранд Хотел Пловдив

петък

Зала Москва 21 октомври 2016 година

8,00-9,00 часа Сесия /Session: Гонади и кост /Gonads and Bone

Модератори /Moderators: Доц. Малина Петкова, Проф. Мария Орбецова,
Проф. Здравко Каменов / *Assoc. Prof. Malina Petkova, Prof. Maria Orbetzova,
Prof. Zdravko Kamenov*

8,00-8,25 часа

Костна минерална плътност при синдром на поликистозни яйчници

Проф. Мария Орбецова

Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Св. Георги“, МУ, Пловдив

Bone mineral density in polycystic ovary syndrome

Prof. Maria Orbetzova

Clinic of Endocrinology and metabolic disorders, „Sv. Georgy“ University Hospital, MU, Plovdiv

8,25-8,50 В интимния свят на двойката тестис – кост

Проф. Здравко Каменов, гм, гмн

Клиника по ендокринология, УМБАЛ „Александровска“, МУ, София

In the intimate world of the couple testis – bone

Prof. Zdravko Kamenov, MD, PhD, DMSc

Clinic of Endocrinology, Alexandrovska University hospital, Medical University, Sofia

8,50-9,00 Дискусия / Discussion

**9,00-10,00 Сесия / Session: Костни промени при тиреоидна дисфункция/
Bone changes in Thyroid dysfunction**

Модератори / Moderators: Проф. Кирил Христов, Проф. Жулиета Геренова,
Проф. Михаил Боянов / *Prof. Kiril Hristozov, Prof. Julieta Gerenova,
Prof. Mihail Boyanov*

9,00-9,30

Кост и тиреотоксикоза

Проф. Кирил Христов, Р. Димитрова

Клиника по Ендокринология, УБ „Св. Марина“, МУ, Варна

Prof. Kiril Hristozov, R. Dimitrova

Clinic of Endocrinology, UH „St. Marina“, MU, Varna

9,30-9,50

Хипотиреоидизъм и кост

Д-р Мира Сидерова

Клиника по Ендокринология, УБ „Св.Марина“, МУ, Варна

Hypothyroidism and bone

Mira Siderova, MD

Clinic of Endocrinology, UH „St. Marina“, MU, Varna

9,50-10,00 Дискусия / Discussion

10,00-10,30 Кафе-пауза Българско гружество по ендокринология

10,30-11,00 Сесия: Артрити и кост/Session: Arthritis and Bone

Модератори / Moderators: Проф. Анна-Мария Борисова, Проф. Михаил Боянов /
Prof. Anna-Maria Borissova, Prof. Mihail Boyanov

Ревматични болести и костна патология

Проф. Рашо Рашков, Д. Калинова

Клиника по Ревматология, УБ „Свети Иван Рилски“, МУ, София



Rheumatic diseases and bone pathology

Prof. Racho Rachkov

Clinic of Rheumatology, University Hospital „Ivan Rilsky“

11,00-12,00 Сателитен симпозиум - Sanofi / *Satellite symposium - Sanofi*

Съвременни аспекти в инсулиновото лечение на захарния диабет. Тужео – инсулинът от днес за стабилно утре / *Modern aspects in basal insulin treatment of diabetes. Toujeo – the insulin of today for steady tomorrow*

Модератор/ Moderator: Проф. Цветалина Танкова / *Prof. Tsvetalina Tankova*

12,00-13,00

Обяд

Българско дружество по ендокринология

13,00-14,00

Сесия / *Session: Чернодробни и стомашно-чревни заболявания и кост / *Liver and Gastrointestinal diseases and Bone**

Модератори/Moderators: Доц. Живка Бонева, Доц. Малина Петкова, Доц. Пламен Попиванов / *Assoc. Prof. Jivka Boneva, Assoc. Prof. Malina Petkova, Assoc. Prof. Plamen Popivanov*

13,00-13,30

Чернодробни заболявания и кост

Доц. Пламен Попиванов, Н. Темелкова

Университетска болница „Александровска“, София

Liver diseases and Bone

Assoc. Prof. Plamen Popivanov, Natalia Temelkova

Aleksandrovska University Hospital, Sofia

13,30-13,50

Стомашно-чревни заболявания и кост

Наталия Темелкова, Пламен Попиванов

Университетска болница „Александровска“, София

Gastrointestinal Diseases and Bone

Natalia Temelkova, Plamen Popivanov

Aleksandrovska University Hospital, Sofia

13,50-14,00

Дискусия / *Discussion*

14,00-15,00

Сателитен симпозиум – Servier/Satellite symposium – Servier

Антидиабетната терапия – настояще и бъдеще / *Antidiabetic therapy – present and future*

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

15,00-16,00

Сесия/Session: Витамин D, Паращитовидни жлези и кост /Vitamin D, Parathyroid glands and Bone

Модератор / Moderators: Проф. Михаил Боянов, Проф. Кирил Христов, Проф. Мария Орбецова / *Prof. Mihail Boyanov, Prof. Kiril Hristov, Prof. Maria Orbetzova*

15,00-15,25

Витамин D и кост

Проф. Жулиета Геренова

УМБАЛ „Проф. С. Киркович“, Тракийски университет, Стара Загора

Vitamin D and bone

Prof. Julieta Gerenova

University Hospital „Prof. S. Kirkovitch“, Trakia University, Stara Zagora

15,25-15,50

Паращитовидни жлези и кост

Проф. Михаил Боянов

УМБАЛ „Александровска“, МУ, София

Parathyroid glands and Bone

Prof. Mihail Bojanov

UMBAL „Alexandrovskaa“, MU, Sofia

15,50-16,00

Дискусия / Discussion

16,00-16,30

Кафе-пауза

Българско гружество по ендокринология

16,30-18,00

Сесия: Бъбрек и кост/Session: Kidney and Bone

Модератори/Moderators: Проф. Анна-Мария Борисова, Доц. Стефан Кривошиев, Проф. Михаил Боянов / *Prof. Anna-Maria Borissova, Assoc. Prof. Stefan Krivoshiev, Prof. Mihail Boyanov*

16,30-17,10

Хронично бъбречно заболяване – минерални костни нарушения.

Традициите днес не са това, което бяха

Доц. Стефан Кривошиев

УМБАЛ „Царица Йоанна-ИСУЛ“, МУ, София

Chronic kidney disease – mineral bone disorders. Traditions today are not what they were

Assoc. Prof. Stefan Krivoshiev

University Hospital „Tsaritza Joanna-ISUL“, MU, Sofia

17,10-17,50

Валсът на костта и бъбрека

Д-р Александър Шинков

Университетска болница по ендокринология, МУ, София



The waltz of the bone and the kidney
Alexander Shinkov, MD
University Hospital of Endocrinology, MU, Sofia

17,50-18,00

Дискусия

18,00-19,30

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

SGLT2 - инхибитори – Мултифакторен подход в съвременното лечение на ЗДТ2/
SGLT2 inhibitors – *Multifactorial approach in T2D management*
Mogepator/ Moderator: Проф. Цветалина Танкова/
Prof. Tsvetalina Tankova

20,00 часа

Вечеря „Среща с приятели“
Българско дружество по ендокринология
Гранд Хотел Пловдив

събота

Зала МОСКВА 22 октомври 2016

8,00-10,00

**Сесия/Session: Захарен диабет и кост/
Diabetes mellitus and Bone**

Mogepator/Moderator: Проф. Цветалина Танкова, Проф. Мария Орбецова /
Prof. Tsvetalina Tankova, Prof. Maria Orbetzova

8,00-8,50

Костни промени при диабетно стъпало
Д-р Нина Петрова
Diabetic Foot Clinic, King's College Hospital, London, UK
Bone changes in diabetic foot
Nina Petrova, MD, PhD
Diabetic Foot Clinic, King's College Hospital, London, UK

8,50-9,40

„Диабетопороза“ или диабетна остеодистрофия
Проф. Анна-Мария Борисова
Университетска болница по ендокринология, МУ, София
„Diabetoporosis“ or Diabetes osteodystrophy
Prof. Anna-Maria Borissova
University Hospital of Endocrinology, MU, Sofia

9,40-10,00

Дискусия

10,00-10,40 Самелитен симпозиум - Amgen / *Satellite symposium - Amgen*

Дългосрочни ползи и придържане към лечение с Пролия – 10 години резултати от FREEDOM/ *Long term Treatment in Postmenopausal Women With Osteoporosis with Prolia – 10 years FREEDOM extension study*

Модератор/Moderator: Доц. Пламен Попиванов/Assoc. Prof. Plamen Popivanov

10,40-11,10 Кафе-пауза Българско дружество по ендокринология

Зала Пловдив

11,00-12,00 Самелитен симпозиум – Novo Nordisk / *Satellite symposium – Novo Nordisk*

Инсулиновото лечение в живота на хората с диабет – предизвикателства и решения / *Insulin treatment in patients with diabetes – challenges and solutions*

Модератор/Moderator: Доц. Пламен Попиванов/
Assoc. Prof. Plamen Popivanov

12,00-13,00 Обяг Българско дружество по ендокринология

Зала Москва

**13,00-14,35 Сесия /Session: Онкологични заболявания и кост/
*Oncology diseases and Bone***

Модератори/Moderators: Проф. Константа Тимчева,
Проф. Анна-Мария Борисова / Prof. Constanta Timsheva, Prof. Anna-Maria Borissova

13,00-13,30

Съвременна хормонална терапия при болни с рак на млечната жлеза

Проф. Константа Тимчева

Завеждащ Клиника по Медицинска онкология, МБАЛ „Надежда“, София

Current hormonal therapy of breast cancer patients

Prof. Constanta Timcheva, MD, PhD

Head of the Medical Oncology Clinic, MHAT „Nadezhda“, Sofia

13,30-14,00

Костни промени при солидни тумори с основно остеолитично действие

Проф. Анна-Мария Борисова

Университетска болница, МУ, София

Bone changes in solid tumors with main osteolytic action

Prof. Anna-Maria Borissova

University Hospital of Endocrinology, MU, Sofia

14,00-14,25

Тумор-индуцирана остеомаляция
Д-р Александър Шинков
Университетска болница по ендокринология, МУ, София

Tumor-induced osteomalacia
Alexander Shinkov, MD
University Hospital of Endocrinology, MU, Sofia

14,25-14,35

Дискусия

14,40-16,10

Сесия: Хематологични заболявания и кост
Session: Hematological diseases and Bone

Модератори: Проф. Георги Михайлов, Проф. Анна-Мария Борисова
Moderators: Prof. Georgy Mihaylov, Prof. Anna-Maria Borissova

14,40-15,20

Костната болест в хематологията
Проф. Георги Михайлов
НСБАЛХ, София
Bone disease in Hematology
Prof. Georgy Mihaylov
NSHATH, Sofia

15,20-15,40

Промени в калциево-фосфорната обмяна и костта при мултиплен миелом
Д-р Александър Шинков
Университетска болница по ендокринология, МУ, София
Changes in the mineral metabolism and the bone in multiple myeloma
Alexander Shinkov
University Hospital of Endocrinology, MU, Sofia

15,40-16,00

Хематологични заболявания и кост
Проф. Анна-Мария Борисова
Haematological diseases and bone
Prof. Anna-Maria Borissova

16,00-16,10

Дискусия

16,10-16,30

Кафе-пауза

Българско дружество по ендокринология

16,30-16,50

Сесия: Метаболитен синдром и кост

Session: Metabolic syndrome and Bone

Модератори: Доц. Иван Цинликов, Проф. Жулиета Геренова, Доц. Живка Бонева
Moderators: Assoc. Prof. Ivan Cinlikov, Prof. Julieta Gerenova, Assoc. Prof. Jivka Boneva

16,30-16,50

Метаболитен синдром и кост

Малина Петкова

УБ „Лозенец“, МФ на СУ

Metabolic Syndrome and Bone

Malina Petkova

University Hospital „Lozenetz“, Medical Faculty, Sofia University

16,50-18,30

Сесия: Сърдечносъдови заболявания и кост

Session: Cardiovascular diseases and Bone

Модератори: Доц. Иван Цинликов, Доц. Сотир Марчев, Проф. Здравко Каменов
Moderators: Assoc. Prof. Ivan Cinlikov, Assoc. Prof. Sotir Marchev,
Prof. Zdravko Kamenov

16,50-17,15

Сърце и кости

Доц. Сотир Марчев

Специализирана болница за активно лечение по кардиология, Плевен
Heart and Bones

Assoc. Prof. Sotir Marchev

Specialized Hospital for Active Treatment in Cardiology, Pleven

17,15-17,40

Мекото е по-силно от твърдото или как нервната система регулира
костната обмяна

Проф. Здравко Каменов, гм, гмн,

Клиника по ендокринология, УМБАЛ Александровска, МУ, София

Soft is stronger than hard or how the nervous system regulates bone metabolism

Zdravko Kamenov, MD, PhD, DMSc

Clinic of Endocrinology, Alexandrovska University hospital, Medical University, Sofia

17,40-18,05

За меките кости, твърдите артерии и витамин К2

Доц. Стефан Кривошиев

УМБАЛ „Царица Йоанна - ИСУЛ“, МУ, София

For soft bones, arteries hard and vitamin K2

Assoc. Prof. Stefan Krivoshiev

UMHAT „Tsaritsa Joanna - ISUL“, MU, Sofia



18,05-18,20

Традиционни и потенциални механизми за връзка между сърдечносъдово заболяване и остеопороза

Проф. Анна-Мария Борисова

Университетска болница по ендокринология, МУ, София

Traditional and potential mechanisms for the link between cardiovascular diseases and osteoporosis

Prof. Anna-Maria Borisova

University Hospital of Endocrinology, MU, Sofia

18,20-18,30

Дискусия

18,30-19,30

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

Лечение на Предиабет и свързаните с него метаболитни нарушения /
Treatment of Prediabetes and the related metabolic disorders

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

19,30 часа

Закриване на Национален симпозиум

„Костни промени при различни заболявания“

Проф. Анна-Мария Борисова

Председател на Българско дружество по ендокринология

Closing Remarks of National Symposium

„Bone changes in different diseases“

Prof. Anna-Maria Borisova

President of Bulgarian Society of Endocrinology

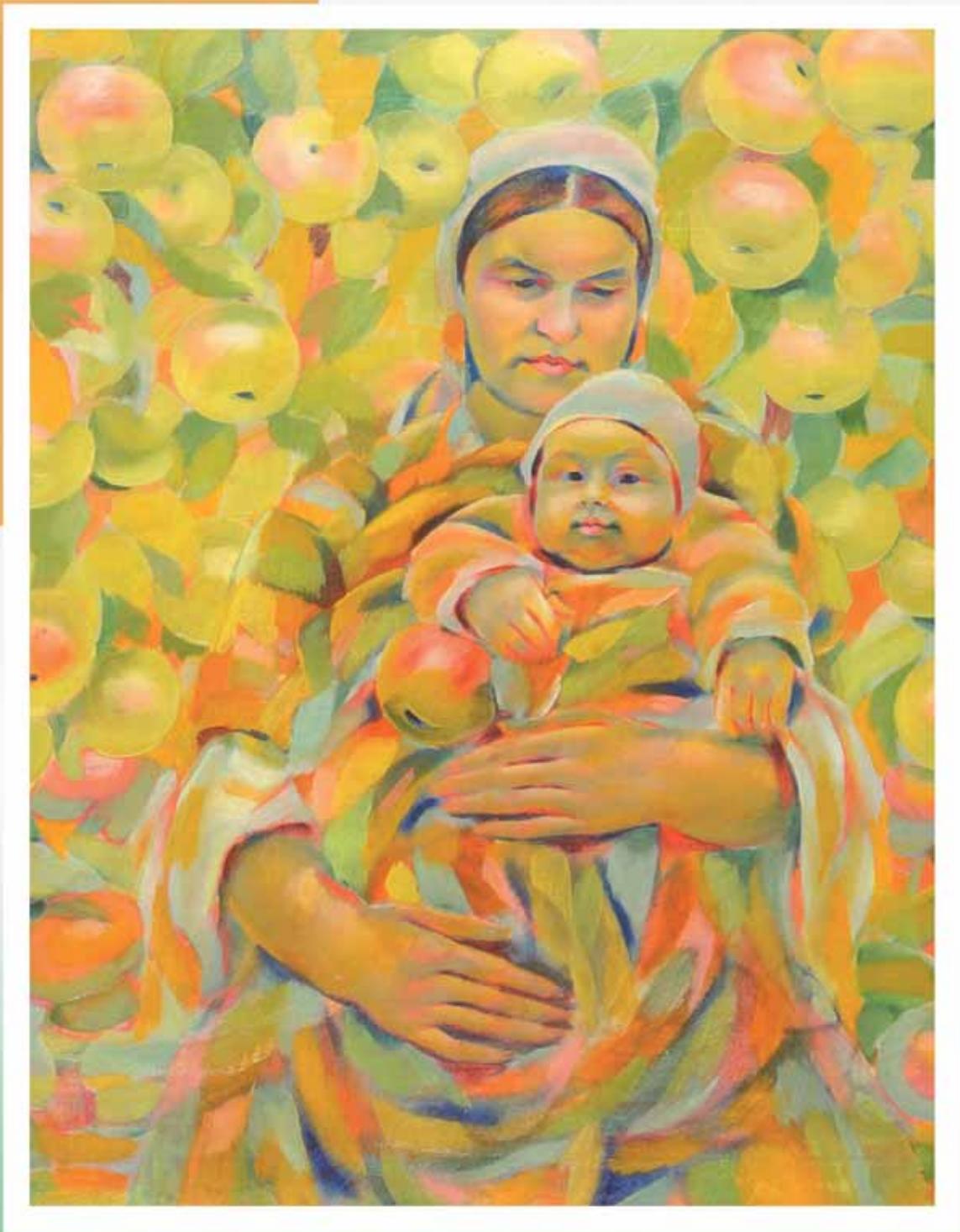
20,00

Вечеря „Довиждане“

Българско дружество по ендокринология

ГРАНД ХОТЕЛ ПЛОВДИВ





Владимир Димитров Майстора, „Майка с дете“

Борисова А-М. – 20.10 (10.00-13.00; 17.15-18.00; 18.00-19.30); 21.10 (10.30-11.00; 14.00-15.00; 16.30-18.00); 22.10 (13.00-14.35; 14.40-16.10)
Бонева Ж. – 21.10 (13.00-14.00); 22.10 (16.30-16.50)
Боянов М. – 20.10 (14.05-14.20); 21.10 (9.00-10.00; 10.30-11.00; 15.00-16.00; 16.30-18.00)
Владева С. – 20.10 (14.20-14.50)
Геренова Ж. – 21.10 (9.00-10.00); 22.10 (16.30-16.50)
Каменов З. – 21.10 (8.00-9.00); 22.10 (16.50-18.30)
Кривошиев С. – 21.10 (16.30-18.00)
Марчев С. – 22.10 (16.50-18.30)
Михайлов Г. – 22.10 (14.40-16.10)
Орбецова М. – 21.10 (8.00-9.00; 15.00-16.00); 22.10 (8.00-10.00)
Петкова М. – 21.10 (8.00-9.00; 13.00-14.00)
Попиванов П. – 21.10 (13.00-14.00); 22.10 (10.00-10.40; 11.00-12.00)
Танкова Ц. – 20.10 (14.50-15.15; 15.15-16.15; 16.15-17.15); 21.10 (11.00-12.00); 22.10 (8.00-10.00)
Тимчева К. – 22.10 (13.00-14.30)
Христозов К. – 21.10 (9.00-10.00; 15.00-16.00)
Цинликов И. – 22.10 (16.30-16.50; 16.50-18.30)

Абстракти на лекциите от Учебните сесии (по реда в Програмата)

1. Проф. Мария Орбецова – стр.
2. Проф. Здравко Каменов – стр.
3. Проф. Кирил Христозов – стр..
4. Д-р Мира Сидерова – стр.
5. Проф. Рашо Рашков – стр.
6. Доц. Пламен Попиванов – стр.
7. Д-р Наталия Темелкова – стр.
8. Проф. Жулиета Геренова – стр.
9. Проф. Михаил Боянов – стр.
10. Доц. Стефан Кривошиев – стр.
11. Д-р Александър Шинков – стр.
12. Д-р Нина Петрова – стр.
13. Проф. Анна-Мария Борисова – стр.
14. Проф. Константа Тимчева – стр.
15. Проф. Анна-Мария Борисова – стр.
16. Д-р Александър Шинков – стр.
17. Проф. Георги Михайлов – стр.
18. Д-р Александър Шинков – стр.
19. Проф. Анна-Мария Борисова – стр.
20. Доц. Малина Петкова – стр.
21. Доц. Сотир Марчев – стр.
22. Проф. Здравко Каменов – стр.
23. Доц. Стефан Кривошиев – стр.
24. Проф. Анна-Мария Борисова – стр.



Владимир Димитров Майстора, „Жътварска песен“

Костна минерална плътност при синдром на поликистозни яйчници

Проф. Мария Орбецова

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

Естрогените играят ключова роля за достигане и поддържане на нормална костна маса при жените чрез въздействие върху остеобластите, както и върху остеокластите. Счита се, че основният механизъм на андрогенно повлияване на костта е свързан с ароматизацията на андрогени в естрогени в яйчниците и в екстра гландуларните тъкани. Всички формиращи костта клетки имат рецептори и за андрогени, и за естрогени, като преобладават андрогенните рецептори върху остеобластните клетки.

Синдромът на поликистозни яйчници (PCOS), характеризира се с хронична ановулация, хиперандрогенемия, затлъстяване, централно отлагане на мастна тъкан и инсулинова резистентност, представлява уникален естествен модел за изучаване влиянието на андрогените върху костната маса при жените. При жени с PCOS костната минерална плътност (КМП) изглежда се поддържа на ниво, съпоставимо с това при здрави жени, което предполага, че вредните ефекти, свързани с липсата на овулация, могат да бъдат отслабени от излагането на костите на въздействието на андрогените. Различни доказателства както при здрави жени, така и при жени с андрогенен излишък, подкрепят наличие на независима асоциация на андрогените с достигането и поддържането на пикова костна маса в пременопаузалния период. Като цяло, взаимовръзката между андрогените и КМП при популации жени с андрогенен излишък изглежда е по-силна в местата с по-голям процент трабекуларна кост (гръбначен стълб, бедрена шийка) в сравнение с местата с преобладаваща кортикална кост (радиус и бедро), което предполага потенциално по-изразени андрогенни ефекти, било то директни или индиректни, в метаболитно по-активната кост. Обаче, при липса на естрадиолов пик в средата на менструалния цикъл и/или на достатъчна прогестеронова продукция в лутеалната фаза, не се наблюдава сумарен позитивен ефект, което още веднъж подсказва, че естрадиолът играе критична роля. Така, по-високата КМП, наблюдавана при еуменорейни, хиперандрогенни жени с PCOS в сравнение с олиго- или аменорейни носителки на синдрома и със здрави жени, може да бъде естрогенно медирана. Като алтернатива, възможно е първостепенно значение за поддържане на КМП при жените с PCOS да имат андроген-зависимите промени в телесните пропорции, а не директните ефекти на андрогените. Липсата на значими разлики в маркерите на костно ремоделиране между жени с PCOS и здрави контроли предполага, че директните ефекти на андрогените върху формирането на костта могат да бъдат ограничени. Нещо повече, в проучванията при жени с хиперандрогенни състояния ефектите върху костта, отнасяни към андрогените, могат отчасти да бъдат медирани от цитокини (интерлевкин-6), растежни фактори или други хормони (инсулин, свободни естрогени, активин, фолиостатин). Инсулинът се явява един от най-важните стимулатори на костен растеж.

И накрая, лечебни стратегии, насочени към редукцията на нивата на андрогените,

естрогените и инсулина, без да се вземат под внимание индивидуалните им ефекти върху костната маса и без да се възстанови нормалната менструална цикличност, излагат една определена група жени с PCOS на потенциален риск от развитие на остеопороза в по-късна възраст.

Bone Mineral Density in Polycystic Ovary Syndrome

Prof. Maria Orbetzova

Clinic of Endocrinology and metabolic disorders, „Sv. Georgy“ University Hospital, MU, Plovdiv

Estrogens play a key role in the development and maintenance of the appropriate bone mass in women, by acting on osteoblasts, as well as on osteoclasts. The main mechanism of androgen action on bones is believed to be linked to the aromatization of androgens to estrogens in the ovaries and extra glandular tissues. Moreover, all bone-forming cells have receptors for both androgens and estrogens with a predominance of androgen receptors on osteoblast cells.

Polycystic ovary syndrome (PCOS), characterized by chronic anovulation, hyperandrogenemia, obesity, central adiposity, and insulin resistance, represents a unique, natural model for study of the influences of androgenic hormones on bone mass among women. In PCOS, bone mineral density (BMD) appears to be maintained at levels comparable to those observed in control women, implying that the deleterious effects associated with anovulation may be attenuated by bone exposure to androgens. Various lines of evidence in both normal women and women with androgen excess tend to support an independent association of androgens with peak bone mass attainment and maintenance in premenopausal women. Generally, the association of androgens and BMD in the androgen excess populations appears to be stronger in bone sites with a greater percentage of trabecular bone (lumbar spine and femoral neck) compared to cortical bone sites (radius and hip), suggesting potentially more pronounced androgenic effects, whether direct or indirect, in more metabolically active bone. However, no net positive effect on bone was observed without the midcycle estradiol peak and/or luteal phase progesterone production, suggesting again that estradiol plays a critical role. Thus the higher BMD seen in eumenorrheic, hyperandrogenic PCOS women compared to that in oligo- and amenorrheic PCOS women and normal controls may be estrogen mediated. Alternatively, androgen-dependent changes in body composition, rather than a direct effect of androgens, may be the primary influence in maintaining BMD in PCOS women. The absence of any notable differences in bone remodeling markers between women with PCOS and healthy controls suggests that any direct effects of androgens on bone formation may be limited. Moreover, in studies of hyperandrogenic disorders, the bone effects attributed to androgens may be partially mediated by cytokines (interleukin-6), growth factors, or other hormones (insulin, free estrogens, activin, follistatin). Insulin appears to be one of the most important positive bone growth stimulators.

Finally, treatment interventions targeted at reducing androgen, estrogen, and insulin levels, without attention to their individual effects on bone mass and without subsequent restoration of normal cycling, may place a subgroup of PCOS women potentially at risk for osteoporosis later in life.



В интимния свят на двойката тестис – кост

Проф. Здравко Каменов

Клиника по ендокринология, УМБАЛ Александровска, Медицински университет, София

Живеем във времето на сексуалната свобода, когато всякакви отношения са възможни, а любопитното изследователско око ни изненадва с много открития и нови връзки.

Отдавна се знае за привързаността на тестиса към костта. Той я ухажда с тестостерон и производния му естрадиол, под чиито ласки костта просто разцъфтява. И макар не всичко да е ясно за ролята на двата хормона в развитието и поддържането на костта, клиничните данни подкрепят значимостта на половите хормони за добруването на костта.

Приемана обичайно като безчувствена и ригидна компаньонка на всички горещи с активната си обмяна органи и тъкани, напоследък костта постепенно показва, че отговаря на сигналите им на своя биологичен език, с който повишава инсулиновата чувствителност и секреция, повлиява мускулите и бялата мастна тъкан, регулира обмяната на мастните киселини, както и фосфатната обмяна.

Едва през последните години обаче костта започна свенливо да разкрива своите чувства към тестиса. Оказа се, че под нейните ласки тестисът губи нови сили. Свързвайки се с G-куплираните GPRC6A рецептори върху Лайдиговите клетки недекарбоксилираният остеокалцин може да индуцира продукцията и секрецията на тестостерон като стимулира цитохромите P450scс и P450c17. По различни механизми костта повишава репродуктивните възможности на тестиса. Оста панкреас-кост-тестис действа независимо и паралелно на класическата ос хипоталамус-хипофиза-тестис.

В заключение, макар и появила се в изследванията през последната декада връзката между костта и тестиса е обещаваща в репродуктивен аспект.

In the Intimate World of the Couple Testis – Bone

Prof. Zdravko Kamenov

Clinic of Endocrinology, Alexandrovskaya University hospital, Medical University, Sofia

We live in a time of sexual freedom, when all kind of relations are possible, and the curious researcher's eye surprises us with many findings and new links.

It has been known for a long time about the attachment of the testis to bone. He makes court to her with testosterone and its derivative estradiol, under whose caresses bone blooms. Even if not everything is clear about the role of both hormones in the development and maintenance of the bone, clinical data supports the importance of gonad hormones for the prosperity of the bone.

Usually accepted as an insensible and rigid companion of all hot with their metabolism organs and tissues, recently the bone gradually showed that she responds to the signals in

her own biological language by increasing the insulin sensitivity and secretion, influencing muscles and white adipose tissue, regulating the free fatty acids and the phosphates metabolism.

Only in the last years the bone started shyly to disclose her feelings to the testis. It appeared that under her embraces the testis gains strength. Binding to the G-coupled GPRC6A receptors on the Leydig cells, undecarboxylated osteocalcin is able to induce the production and secretion of testosterone via stimulation of the steroidogenic cytochromes P450_{scc} and P450_{c17}. With different mechanisms the bone increases the reproductive power of the testis. The pancreas-bone-testis axis regulates the testis, independently of and in parallel to the hypothalamus-pituitary-testis axis.

In conclusion, although appearing in the last decade, the bone-testis link is promising in reproductive aspect.

Кост и тиреотоксикоза

Проф. Кирил Христов, Р. Димитрова

Клиника по ендокринология, УМБАЛ „Света Мгарина“

Тиреоидните хормони са от съществено значение за развитието на скелета, линеарния растеж на костта, достигането на пикова костна маса и поддържането на нормална костна структура и здравина.

Тиреотоксикозата ускорява костното ремоделиране и е една от главните причини за вторична остеопороза с висок костен търноувър при възрастни. Не само явните, но и субк-линичните форми на тиреотоксикоза, включително и продължителното супресивно лечение с левотироксин намалчват костната минерална плътност (BMD) и повишават фрактурния риск, особено при постменопаузални жени. Освен това проучвания сред еутиреоидни индивиди показват, че функционирането на хипоталамо-хипофизо-тиреоидната ос в горния диапазон на референтната норма е свързано с по-ниска BMD и повишен риск от фрактури.

Нормалната продължителност на ремоделиращия цикъл е около 200 дни, докато при тиреотоксикоза тя е намален на половина, като при всеки цикъл се губи 9,6% минерализирана кост. Остеокластната костна резорбция е по-изразена в кортикалната и по-слабо в трабекуларната кост. Триодтиронинът (T3) медира остеокластната костна резорбция предимно чрез TR α , както чрез директно въздействие върху остеокластите, така и индиректно чрез активиране на остеобластите. Дефицитът на тиреотропин (TSH) също се предполага като фактор за развитието на остеопороза. TSH влияе върху костния метаболизъм чрез TSHR в остеобластните и остеокластните прекурсори. Нормализирането на тиреоидната функция води до намаляване на костна обмяна и повишаване на BMD, но костната плътност не винаги достига до изходното ниво след лечение. Предшестващият хипертиреоидизъм остава рисков фактор за бедрени фрактури, респективно и повишена смъртност в по-късна възраст.



Bone and Thyrotoxicosis

Prof. Kiril Hristozov, R. Dimitrova

Clinic of Endocrinology „Saint Marina“ University Hospital

Thyroid hormones are essential for normal skeletal development, linear bone growth, peak bone mass formation and maintenance of normal bone structure and strength.

Thyrotoxicosis causes acceleration of bone remodelling and is one of the main risk factors for secondary osteoporosis with increased bone turnover in elderly. Not only overt but also subclinical forms of thyrotoxicosis, including prolonged suppressive treatment with levothyroxine, reduce bone mineral density (BMD) and increase the fracture risk, especially in postmenopausal women. Furthermore, studies among euthyroid individuals show that functioning of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in the upper limit of normal range is associated with lower BMD and increased risk of fractures.

The normal duration of the remodelling cycle is about 200 days, while in thyrotoxicosis it is reduced by half, and in each cycle 9,6% of mineralised bone is lost. Osteoclastic bone resorption is more pronounced in cortical than in trabecular bone. Triiodothyronine (T3) mediates bone resorption mainly by $TR\alpha$, both directly through effects on the osteoclasts, and indirectly – activating the osteoblasts. Thyrotropin (TSH) deficiency is suggested as another risk factor for developing osteoporosis. TSH affects bone metabolism through the TSHR on the osteoclast and osteoblast precursors. Normalization of thyroid function reduces bone turnover and increases BMD, but even after treatment it is possible that bone density does not reach its initial level. Previous hyperthyroidism remains a risk factor for hip fractures and for increased mortality in older people.

Хипотиреоидизъм и кост

Д-р Мира Сигерова

УМБАЛ „Св. Марина“, Варна

Щитовидните хормони имат решаваща роля в скелетния растеж и развитие, достигането на пикова костна маса и поддържането на костната маса. Трийодтиронинът (Т3) играе първостепенна роля в скелетната хомеостаза като стимулира остеобластната диференциация и активност чрез комплекс от директни въздействия върху рецепторите за тиреоидни хормони и индиректни механизми, включващи множество растежни фактори и цитокини.

Т3 също така стимулира и остеокластната диференциация и костната резорбция, като засега остава неясно дали този ефект се дължи на директно действие върху остеокластите или е опосредстван индиректно чрез системата RANK-RANKL. Понастоящем съществуват доказателства, че самият ТСХ действа като директен регулатор на костното ремоделиране чрез рецептори в остеобластите и остеокластите, което подчертава значението на интегритета на хипоталамо-хипофизо-щитовидната ос.

Нелекуваният хипотиреоидизъм в детска възраст води до забавяне на рас-

тежа, нарушения в ендохондралната осификация, изоставане в костната възраст и трайно нисък ръст. Хипотиреозизмът у възрастни причинява общ хипометаболизъм. Процесите на костно формиране се забавят с около 50%, а на костна резорция – с около 40%. Калциурията намалява, серумните концентрации на остеокалцин и алкална фосфатаза се понижават, докато паратхормонът и витамин Д могат да бъдат повишени. Паралелно с понижението в костния turnover, се съобщава и за повишаване на кортикалната костна плътност, докато трабекуларната КМП не е засегната. Независимо от това, популационни проучвания доказват, че хипотиреозизмът се свързва с повишен риск от фрактури, чийто механизъм остава неизяснен.

Счита се, че увреждането на качеството на костта се комбинира с намаление на механичните стимули поради понижената физическа активност при хипотиреозизъм, както и с повишен риск от падане. Така повишеният фрактурен риск при хипотиреозизъм се дължи на прекомерна костна твърдост и нервно-мускулна нестабилност.

Хроничното лечение с щитовидни хормони повлиява костния метаболизъм. Не само супресивните дози тироксин, водещи до субклиничен хипертиреозизъм, но и заместителното Т4 лечение може да повлияе негативно КМП. След започване на заместителното лечение, се наблюдава т.нар. „catch-up“ – транзиторна костна загуба, която се неутрализира от последващото костно формиране.

Hypothyroidism and Bone

Mira Siderova, MD

University Hospital „St. Marina“, Varna

Thyroid hormones play a crucial role in the skeletal growth and development, peak bone mass acquisition and maintenance of bone mass. Triiodothyronine (T3) plays a primordial role in the skeletal homeostasis and stimulates osteoblast differentiation and activity by complex direct actions on TH-receptors and indirect mechanisms, involving diverse growth factors and cytokines. T3 also stimulates osteoclast differentiation and bone resorption, but it still remains unclear whether this effect results from direct action in osteoclasts or indirectly through RANK-RANKL system. There is now evidence that TSH itself acts as a direct regulator of bone remodeling through receptors both on osteoblasts and osteoclasts, highlighting the importance of integrity of the hypothalamo- pituitary- thyroid axis.

Untreated hypothyroidism in childhood leads to growth retardation, disturbances of endochondral ossification, delayed bone age and persistent short stature. Hypothyroidism in adults causes general hypometabolism. Bone formation processes are slowed in 50%, bone resorption processes – in 40%. The calciuria is reduced, serum concentration of osteocalcin and alkaline phosphatase is decreased, but serum concentration of parathyroid hormone and vitamin D can be elevated. Along with the reduction of bone turnover, it has been reported that cortical thickness increases, while bone mineral density of trabecular bone is not affected. Nevertheless, population based studies prove that hypothyroidism is related with increased risk of fractures, although their mechanism remains unclear. Impairment of bone quality is believed to occur in association with the reduction of mechanical stimuli due to lower physical activity and with an increased risk of falls. Thus, increased frac-



ture risk in hypothyroidism is due to bone stiffness and neuromuscular instability.

Chronic treatment with thyroid hormones influences bone metabolism. Not only suppressive doses of thyroxin leading to subclinical hyperthyroidism, but also replacement T4 therapy may negatively influence BMD. Once replacement therapy is initiated, there is a „catch-up“ bone loss that is transient and actually reversed ultimately by new bone formation.

Ревматични болести и костна патология

Проф. Рашо Рашков

УМБАЛ „Св. Иван Рилски“, Клиника по Ревматология

Болестите на опорно-двигателния апарат са основен предмет на ревматологията. Костната система бива въввлечена, участва и страда по различен начин при различните групи ревматични заболявания.

При възпалителните ставни заболявания интерес представлява локалната, околоставна остеопороза, появата на костни ерозии, остеопорозата при болестта на Бехтерева, комбинацията от остеопластични процеси и остеопорозата при псориатичен артрит, костните промени при септичните и специфичните артрити. При системните заболявания на съединителната тъкан – колагенозите – костната патология е различна – ГКС индуцирана остеопороза, асептични некрози, остеомиелити. Интересни са едновременната остеохондроза и остеоопороза, наличието на остеоит и хондрит при дегенеративните ставни заболявания. Сред локалните и общи болести синдроми при мекотъканния ревматизъм важно място заема алгодистрофията – съдов процес с локална петниста остеопороза. В раздела класическа костна патология освен генерализираната остеопороза интерес представляват асептичните некрози, болестта на Paget, костна патология при първични тумори и метастази, промените при мултиплен миелом. Тежките костни промени при сифилис и диабет се срещат рядко, но също следва да се познават. Накрая – редица генетични заболявания като osteogenesis imperfect, оформят спектъра на костните поражения при ревматичните болести.

Различни заболявания, патогенеза, диагностичен подход и лечение – определено е интересно! Необходимо е да са значителна медицинска подготовка и технологични възможности.

Написаното по-горе е същността на предстоящата презентация. Очертаните нозологични единици ще бъдат представени по-подробно и нагледно и като диагноза, и като лечение.

Rheumatic Diseases and Bone Pathology

Prof. Racho Rachkov

University Hospital „Ivan Rilsky“, Clinic of Rheumatology

Diseases of the musculoskeletal system are the primary subject of rheumatology. The bones are involved and affected in different ways by the rheumatic diseases.

In inflammatory diseases the main interest is the local juxtaarticular osteoporosis, the bone erosions, the osteoporosis in ankylosing spondylitis, combination of osteoplastic processes, osteoporosis in psoriatic arthritis, bone changes in septic and specific arthritis. In connective tissue diseases the bone pathology is diverse – glucocorticoid-induced osteoporosis, avascular necrosis, osteomyelitis. Of specific interest are the combination of concurrent osteosclerosis and osteoporosis, osteitis and chondritis in degenerative joint diseases. Among the regional pain syndromes an important place is taken by algodystrophy - vascular process, associated with local patchy osteoporosis. In the part „Classic bone pathology“ along the generalized osteoporosis, of interest are avascular necrosis, Paget's disease, bone tumours and metastases, multiple myeloma. Bone complications are rare in syphilis and diabetes but should be recognized. At the end – several generic diseases such as osteogenesis imperfecta form the full spectrum of bone pathology associated with rheumatic disease.

Different diseases, pathogenesis, diagnosis and treatment – definitely interesting! All that is needed is significant medical knowledge and available technical modalities.

This short overview outlines the current presentation. The aforementioned nosological units will be presented in depth as diagnosis and treatment.

Чернодробни заболявания и кост

Доц. Пламен Попиванов, Н. Темелкова

*Отделение по клинична денситометрия и костни метаболитни заболявания,
Университетска болница „Александровска“, София*

Първичната билиарна цироза, автоимунните хепатити, хроничните вирусни хепатити, алкохолната чернодробна болест, хемохроматозата и други чернодробни нарушения водят до т.н. хепатална остеодистрофия. Тя се извява като остеопороза, остеомалация или комбинация от двете.

Остеопороза се развива в до 52% от болните с хронични хепатопатии. Тежестта и давността на хепатопатията, видът на провежданото лечение, хипогонадизма, възрастта, телесното тегло, витамин D рецепторния генотип и др. са рискови фактори за развитието ѝ. Релативният риск за всякакви фрактури е увеличен двукратно спрямо общата популация.

Остеопорозата в до 80% от случаите е с бавна костна обмяна – подтисната костна формация и ниска или нормална костна резорбция.

Диагностичните критерии, клиничната картина, специфичните лабораторни изследвания и схемата за диференциалната диагноза и проследяване са класическите. При болни с първичен билиарен холангит, цирози, преди чернодробна трансплантация, при остеопорозна фрактура или кортикостероидно лечение трябва да се изследва костната минерална плътност.

Диагнозата и лечението се провеждат индивидуализирано съобразно общата философия за третиране на костните метаболитни заболявания.



Владимир Димитров Майстора, детайл от „Сватбено хоро“

Liver Diseases and Bone

Assoc. Prof. Plamen Popivanov, N. Temelokova

*Department of Clinical densitometry and Bone metabolic diseases,
Aleksandrovskia University Hospital, Sofia*

Primary biliary cirrhosis, autoimmune hepatitis, chronic virus hepatitis, alcoholic liver disease, hemochromatosis and other liver disorders lead to the so called hepatic osteodystrophy. It is seen as osteoporosis, osteomalacia or a combination of both.

Osteoporosis occurs in up to 52% of the patients with chronic hepatopathies. The risk factors are as follows: the severity and duration of the hepatopathy, type of treatment prescribed, hypogonadism, age, body weight, vitamin D receptor genotype, etc. The relative risk for any fractures has been increased twice versus the general population.

The osteoporosis in up to 80% of the cases is characterized by slow bone metabolism - suppressed bone formation and low or normal bone resorption.

The diagnostic criteria, the clinical picture, the specific laboratory tests and the scheme for differential diagnosis and follow up are the classical ones. Bone mineral density has to be tested with patients suffering from primary biliary cholangitis, cirrhosis; pre-liver transplantation; osteoporosis fracture or corticosteroid treatment.

The prophylaxis and the treatment are carried out with every individual patient according to the general philosophy for treating of bone metabolic diseases.

Стомашно-чревни заболявания и кост

Д-р Наталия Темелкова, Пламен Попиванов

*Отделение по клинична денситометрия и костни метаболитни заболявания,
Университетска болница „Александровска“, София*

Независимо от значителното подобряване на диагностиката и лечението на остеопорозата, тя остава социално-значимо заболяване със значителна смъртност след фрактури. Вторична остеопороза се установява при 50-60% от мъжете, 60% от пременопаузалните жени и 30% от постменопаузалните жени. Във всички възрасти стомашно-чревните заболявания също се увеличават и остеопорозата е често тяхно усложнение. Системното възпаление, малнутриция на калций и витамин Д, вторичен хипогонадизъм и медикаментозно индуцирана костна загуба са чести причини за костни метаболитни промени.

Тънкочревните заболявания, състояние след гастректомия, панкреасна недостатъчност, възпалителни заболявания на дебелото черво, болест на Крон и улцерозен колит водят до малабсорбция и малдигестия. Прилагането на някои медикаменти за лечение на тези заболявания води до значими костни-метаболитни промени. В терапията на високостепенното затлъстяване и диабет тип 2 все по-широко приложение намира бариатричната хирургия. Тя също повлиява значително костната загуба. Остеопорозата може да бъде самостоятелен сигнал за гастроентерологични заболявания при асимптомни пациенти. Честотата ѝ в различни популации с възпалителни заболявания на червата е от 13% до 50%. Пациентите с чревни заболявания имат нарушена калциева и витамин Д абсорбция,



която влошава костното здраве и повишава релативния фрактурен риск до 1,4. След гастректомия ниска костна плътност имат 32-42% от пациентите, тези с болест на Крон в 22-55% имат остеопения и 3-6% – остеопороза.

Хранителния режим и контролът на активността на възпалителните заболявания са ключови в терапията съчетани с подходящото антиостеопорозно лечение.

Gastrointestinal Diseases and Bone

Natalia Temelkova, Plamen Popivanov

*Department of Clinical densitometry and Bone metabolic diseases,
Aleksandrovska University Hospital, Sofia*

No matter of the considerable osteoporosis diagnostic and treatment improvement, it remains a disease of social importance with considerable high mortality rate after fractures. With patients diagnosed with osteoporosis, it occurs as a secondary one in 50-60% of men, 60% in pre-menopause women and 30% in post-menopause women. A frequent pathology in all ages is the gastrointestinal diseases and the osteoporosis is a frequent complication of these diseases. As frequent reasons for bone metabolic changes its occurrence may be considered a systematic inflammation, malnutrition of Calcium and vitamin D, secondary hypogonadism and medication induced bone loss.

Malabsorption and maldigestion are associated with small intestinal diseases, post gastrectomy status, pancreatic insufficiency, inflammatory colon diseases, Crohn's Disease and Ulcerative colitis. Considerable bone-metabolic changes are associated with the therapy, applied with reference to these diseases. Bariatric surgery finds wider and wider area of application in the high obesity rate and diabetes type 2 treatments and it is a reason too for bone loss increase.

Osteoporosis can be an independent signal for gastrointestinal diseases in cases of asymptomatic patients.

At different populations with intestinal inflammatory diseases its frequency can vary from 13% to 50%. Patients with intestinal diseases suffer from impaired calcium and vitamin D absorption, which makes the bone health worse and increases the relative fracture risk up to 1,4. After gastrectomy, 32-42% of the patients have low bone density, 22-55% of those with Crohn's Disease have osteopenia and 3-6% - osteoporosis.

Inflammatory diseases and dietary regimen control activity are basic in the therapy along with suitable anti-osteoporosis treatment.

Витамин D и кост

Проф. Жулиета Геренова

Клиника по Ендокринология и болести на обмяната,
УМБАЛ „Проф. Ст. Киркович“, Стара Загора

Витамин D е уникален „биомодулаторен“ витамин, който основно се синтезира в кожата при излагане на слънчева светлина. Витамин D (D2 или D3) е биологично инертен и се метаболизира в черния гроб до 25-хидрокси витамин D [25 (ОН) D], основна циркулираща форма на витамин D, който се използва за определяне на статуса на витамин D. 25 (ОН) D се активира в бъбреците до 1,25-дихидрокси витамин D [1,25 (ОН) 2D], който регулира серумните нива на калция, фосфора и костния метаболизъм.

Когато витамин D е в достатъчно количество той повишава калциевата и фосфорна абсорбция. Основната причина за недостиг на витамин D е неадекватното излагане на слънчева светлина. Произведеният в кожата витамин D има най-малко два пъти по-дълъг полуживот в кръвта в сравнение с погълнатия с храната витамин D.

Дефицитът на витамин D води до аномалии в калциевия, фосфорния и костния метаболизъм. Недостигът на витамин D води до намаляване на ефективността на чревната абсорбция на калций и фосфор от храната, което води до повишаване на нивата на ПТХ. Вторичният хиперпаратиреоидизъм поддържа серумния калций в нормални граници за сметка на мобилизирането на калция от скелета и повишаване на загубата на фосфор от бъбреците. Увеличението на ПТХ-медираната остеокластна активност създава местни огнища на костни дефекти и причинява намаляване на костната минерална плътност (КМП), по типа на остеопения и остеопороза. Фосфатурията причинена от вторичния хиперпаратиреоидизъм води до ниски нива на серумния фосфор. Това води до дефекти в минерализацията на скелета. При малки деца, които имат ниско минерално съдържимо в скелета, този дефект води до различни скелетни деформации, класически известни като рахит. При възрастни, този дефект в минерализацията, известен като остеомалация, често остава незабелязан. Причина за това е, че епифизите са затворени и има достатъчно минерално съдържимо в скелета, за предотвратяване на скелетни деформации. Въпреки това, остеомалацията предизвиква намаляване на КМП и се свързва с изолирани или генерализирани болки в кости и мускули. Недостигът на витамин D причинява мускулна слабост, възрастните хора са с люлееща походка и по-чести падания, като по този начин се увеличава риска от фрактури.

Препоръчително е изследването на серумни нива на циркулиращия 25 (ОН) витамин D, при пациенти, които са изложени на риск от недостиг на витамин D. Дефицит на витамин D се определя когато 25 (ОН) D е под 20 ng/ml и витамин D недостатъчност когато 25 (ОН) D е между 21-29 ng/ml.

Препоръчително е скрининг за недостиг на витамин D да се прави при лица с риск от дефицит. Неадекватен хранителен прием на витамин D, необходим да предизвика рахит или остеомалация се среща рядко в развитите страни, където се използват храни, обогатени на витамин D. Като изключения могат да се посочат: недоносени деца; хора в икономически неравностойно положение; възраст-



ни хора; лица с диетични индивидуални особености. Определени групи хора се нуждаят от повече витамин D, отколкото други. Такива са например, бременни и кърмещи жени, пациенти с наднормено тегло и затлъстяване, пациенти със синдром на малабсорбция и пациенти приемащи медикаменти, влияещи върху метаболизма на витамин D. Други причини са: липса на излагане на слънчева светлина поради покриване на тялото (религиозни традиции), наследствена резистентност към витамин D.

Дискутират се необходимите дози витамин D за добавяне към ежедневния хранителен прием. Лечението с витамин D2 или витамин D3 е препоръчително за пациенти с дефицит.

Vitamin D and Bone

Prof. Julieta Gerenova

*Department of Endocrinology and Metabolic Diseases,
University Hospital „Prof. St. Kirkovitch“, Stara Zagora*

Vitamin D is a unique „biomodulator“ vitamin because it is mostly made in the skin from exposure to sunlight. Vitamin D (where D represents D2 or D3) is biologically inert and metabolized in the liver to 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D], the major circulating form of vitamin D that is used to determine vitamin D status. 25(OH)D is activated in the kidneys to 1,25-dihydroxyvitamin D [1,25(OH)2D], which regulates calcium, phosphorus, and bone metabolism.

Vitamin D sufficiency enhances calcium and phosphorus absorption. The major cause of vitamin D deficiency is inadequate exposure to sunlight. Vitamin D produced in the skin may last at least twice as long in the blood compared with ingested vitamin D.

Vitamin D deficiency results in abnormalities in calcium, phosphorus, and bone metabolism. Vitamin D deficiency causes a decrease in the efficiency of intestinal calcium and phosphorus absorption of dietary calcium and phosphorus, resulting in an increase in PTH levels. Secondary hyperparathyroidism maintains serum calcium in the normal range at the expense of mobilizing calcium from the skeleton and increasing phosphorus wasting in the kidneys. The PTH-mediated increase in osteoclastic activity creates local foci of bone weakness and causes a generalized decrease in bone mineral density (BMD), resulting in osteopenia and osteoporosis. Phosphaturia caused by secondary hyperparathyroidism results in a low serum phosphorus level. This results in an inadequate calcium-phosphorus product, causing a mineralization defect in the skeleton. In young children who have little mineral in their skeleton, this defect results in a variety of skeletal deformities classically known as rickets. In adults, the epiphyseal plates are closed, and there is enough mineral in the skeleton to prevent skeletal deformities so that this mineralization defect, known as osteomalacia, often goes undetected. However, osteomalacia causes a decrease in BMD and is associated with isolated or generalized aches and pains in bones and muscles. Vitamin D deficiency also causes muscle weakness, the elderly people have increasing sway and more frequent falls, thereby increasing their risk of fracture.

It is recommended using the serum circulating 25(OH)D level to evaluate vitamin D status in patients who are at risk for vitamin D deficiency. Vitamin D deficiency is defined as a 25(OH)D below 20 ng/ml, and vitamin D insufficiency as a 25(OH)D of 21-29 ng/ml.

It is recommended screening for vitamin D deficiency in individuals at risk for deficiency. An inadequate dietary intake of vitamin D sufficient to cause rickets or osteomalacia is rare in developed countries which utilize foods supplemented with vitamin D. There are exceptions: premature infants; the economically underprivileged; elderly people; dietary idiosyncrasy. Certain groups of people need more vitamin D than others. For example, pregnant and breast-feeding women, obese patients, patients with malabsorption syndromes and patients on medications affecting vitamin D metabolism. Other causes are: lack of exposure to u/v sunlight due to covered body (religious traditions), hereditary resistance to vitamin D.

It is not recommended population screening for vitamin D deficiency in individuals who are not at risk.

Recommended dietary intakes of vitamin D for patients at risk for vitamin D deficiency are discussed. Treatment with either vitamin D2 or vitamin D3 was recommended for deficient patients.

Паращитовидна жлеза и кост

Проф. Михаил Боянов

Клиника по ендокринология и болести на обмяната, Катедра вътрешни болести, УМБАЛ Александровска, Медицински Университет, София

Паратиреоидният хормон (ПТХ) е белтъчен хормон, изграден от 84 аминокиселини, който подпомага калциевата хомеостаза. В своята класическа метаболитна роля ПТХ поддържа в нормални граници серумния калций и предопределя костното ремоделиране. Вече са известни и по-специфични катаболни и анаболни въздействия на ПТХ. Добър пример за катаболния ефект предоставя първичният хиперпаратиреоидизъм (ПХПТ), докато кост-изграждащото действие на ПТХ се демонстрира най-добре, когато пълната молекула или биологично активната ѝ аминокиселинна част (1-34) се прилага като антиостеопорозно лечение. На клетъчно ниво ПТХ благоприятства костната резорбция, главно чрез стимулация на системата RANK-лиганд – остеопротегерин и рецепторната активация на ядрения фактор $\kappa\beta$, с което се повишава образуването и активността на остеокластите. Увеличеното костно изграждане при лечение с ПТХ се обяснява със засилването на остеобластогенезата и преживяването на остеобластите. Опосредстваното от ПТХ костно изграждане се подпомага донякъде и от намалената експресия на остеосклеростин от остеоцитите.

В заключение, ПТХ е добър пример за двойствеността на човешката биология.

The Parathyroids and Bone

Prof. Mihail Boyanov

Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, University Hospital Alexandrovskia, Department Internal Medicine, Medical University of Sofia

PTH is an 84-amino acid peptide hormone, and is essential for the maintenance of calcium homeostasis. In its classical metabolic role PTH helps to maintain the serum calcium concentration within normal limits and participates as a determinant of bone remodeling.



More specific catabolic and anabolic actions are also well known. The catabolic effect of PTH is best represented by primary hyperparathyroidism (PHPT), while the osteoanabolic effect of PTH is best seen when PTH or its biological amino-terminal fragment [PTH(1-34)] is used as a therapy for osteoporosis. At the cellular level, PTH favors bone resorption, mostly by affecting the receptor activator of nuclear factor κ - β RANKL-osteoprotegerin system, leading to an increase in osteoclast formation and activity. Increased bone formation due to PTH therapy is explained by its ability to enhance osteoblastogenesis and/or osteoblast survival. This PTH-induced bone formation is mediated, in part, by a decrease in SOST/sclerostin expression in osteocytes. Thus, PTH is a good example for duality in the human biology.

Хронично бъбречно заболяване – минерални костни нарушения. Традициите днес не са това, което бяха

Доц. Стефан Кривошиев,

УМБАЛ „Царица Йоанна - ИСУЛ“, София

Един от основните постулати на традиционната китайска медицина от преди 2000 години е „Бъбреците управляват костите“. В западна медицина връзката бъбреци – кости е известна от десетилетия, отново с водеща роля на бъбреците. На костите е отредена пасивна роля. Тяхното увреждане е резултат на метаболитните нарушения при бъбречна недостатъчност. Според традиционните ни схващания, костната патология при хронично бъбречно заболяване (ХБЗ) е късно усложнение, най-често високообменна костна болест в резултат на вторичен хиперпаратиреоидизъм. Причина за него са фосфатната ретенция в напредналите стадии на ХБЗ и намалената продукция на калцитриол, водещи до хипокалциемия и повишена продукция на паратхормон. Костната патология при ХБЗ се определяше с термина „ренална остеодистрофия“ и се свързваше основно с повишен фрактурен риск и намалено качество на живот, предимно при болни с краен стадий на ХБЗ на диализно лечение.

Преди 10-15 години се натрупаха убедителни данни от епидемиологични проучвания, че съществува пряка връзка между костната патология и изключително високата сърдечносъдова смъртност при ХБЗ. През 2006 г. се появи и терминът „хронично бъбречно заболяване – минерални костни нарушения“. Определя се като системно нарушение на минералния и костен метаболизъм при ХБЗ и съдържа една или комбинация от следните три компоненти:

1. Нарушен метаболизъм на калций, фосфати, паратхормон или Vit D.
2. Нарушение на костния turnover, минерализация, обем, линеен растеж или здравина.
3. Извънскелетни калцификати.

Разбиранията ни за патофизиологията на минералните костни нарушения при ХБЗ се усложняват непрекъснато с откриването на нови хормони и нови обратни връзки (*бъбрек - кост, бъбрек - съдове, бъбрек - черва, кост - съдове, кост - черва*). По същество, целта на тази сложна система е осигуряването на калцево-фосфатната хомеостаза, на правилна минерализация на скелета, както и избягване на извънскелетната калцификация и нефролитиазата.

Две са основните промени в традиционните ни схващания за костната патология при ХБЗ. Първата е свързана с изясняването през последните 10 години на ролята на оста FGF 23 - Klotho, първоначално във фосфатната хомеостаза, а впоследствие и в груги усложнения на ХБЗ. Откриването на FGF 23, който е продукт предимно на остеоцитите показва, че скелетът съвсем не е пасивен потърпевш от бъбречното увреждане, а активен участник в регулацията на минералната и костна обмяна. Това откритие премести в значително по-ранни стадии на ХБЗ началото на костните промени. През последните 4-5 години настъпиха нови промени в разбиранията ни за патогенезата на минералните костни нарушения при ХБЗ. Уврежданията на бъбречния паренхим, дори и при непроменена бъбречна функция, водят до активиране по автокринен и паракринен път на каноничния Wnt/ β -catenin път, който е неактивен в бъбрека през извънматрицното развитие, но е необходим за възстановяването на бъбречното увреждане. Локалното активиране на Wnt/ β -catenin води до повишена секреция на инхибиторите на Wnt (DKK 1, sclerostin), които имат системно действие и са свързани с ниска костна обмяна. Участието на Wnt/ β -catenin пътя в генезата на костните увреждания при ХБЗ доведе до две много съществени промени в класическите ни схващания. Първо - минералните костни нарушения започват още преди намаляването на бъбречната функция. Второ - костните увреждания в началото са в резултат на ниска костна обмяна и едва на много по-късен етап се стига до високообменна костна болест - основната форма според класическите ни схващания.

Всички тези промени в разбиранията ни за минералните костни нарушения при ХБЗ имат огромно значение и за терапевтичното ни поведение при болни с костна патология и ХБЗ.

Chronic Kidney Disease – Mineral Bone Disorders. Traditions Today are not What They Were

Assoc. Prof. Stefan Krivoshev

University Hospital „Tsaritsa Joanna - ISUL“, Sofia

One of the basic tenets of traditional Chinese medicine for 2,000 years ago was „Kidneys govern the bones“. In Western medicine relationship kidneys – bones known for decades, again accept leading role of the kidneys. Bone is in a passive position. Their disability is result of metabolic disorders in renal failure. According to our traditional beliefs, bone pathology in chronic kidney disease (CKD) is a late complication, most often high turnover bone disease as a result of secondary hyperparathyroidism. Reason for it are phosphate retention in advanced stages of CKD and reduced production of calcitriol, leading to hypocalcaemia and increased production of parathyroid hormone. Bone pathology in CKD was defined by the term „renal osteodystrophy“ and is mainly related to increased fracture risk and reduced quality of life, particularly in patients with end-stage CKD on dialysis.

10 -15 years ago lots of convincing evidence from epidemiological studies that there is a direct link between bone pathology and extremely high cardiovascular mortality in CKD



were accumulated. In 2006, with the term „chronic kidney disease – mineral bone disorders“. It is defined as a systemic disorder of mineral and bone metabolism due to CKD, manifested by either one or a combination of the following three components:

1. Abnormalities of calcium, phosphorus, parathyroid hormone, or vitamin D metabolism.
2. Abnormalities in bone turnover, mineralization, volume linear growth, or strength.
3. Extraskkeletal calcification.

Our understanding of the pathophysiology of bone mineral disorders in CKD complicated continuous discovery of new hormones and new feedbacks (*kidney - bone, kidney - vessels, kidneys - intestines, bone - vessels, bone - intestines*). Essentially, the purpose of this complex system is to provide a calcium-phosphate homeostasis, correct mineralization of the skeleton as well as avoiding extraskkeletal calcification and nephrolithiasis.

Two major changes in our traditional conceptions of bone pathology in CKD. The first is related to clarify the past 10 years the role of FGF 23 - Klotho axis, initially in phosphate homeostasis, and subsequently in other complications of CKD. The discovery of the FGF 23, which is mainly driven by osteocytes showed that the skeleton is not passive sufferer of kidney damage and an active participant in the regulation of mineral and bone metabolism. It moved bone changes in considerably early stages of CKD. The last 4-5 years have brought new changes in our understanding of the pathogenesis of bone mineral disorders in CKD. Renal parenchymal damages, even in intact kidney function, leading to activation in an autocrine and paracrine way of canonical Wnt/ β -catenin pathway, which is inactive in the kidney in postnatal development, but is needed for recovery of renal impairment. Local activation of the Wnt/ β -catenin leads to increased secretion of the inhibitors of Wnt (DKK 1, sclerostin), which have a systemic action and are associated with low bone turnover. The involvement of Wnt/ β -catenin pathway in the genesis of bone damage in CKD lead to two very significant changes in our traditional beliefs. First – mineral bone disorders begin before decreasing renal function. Second - bone injuries initially due to low bone turnover and only in much later stage leads to high turnover bone disease – the basic shape according to our classical conceptions.

All these changes in our understanding of bone mineral disorders in CKD have huge implications for our therapeutic behavior in patients with bone pathology and CKD.

Валсът на костта и бъбрека

Д-р Александър Шинков

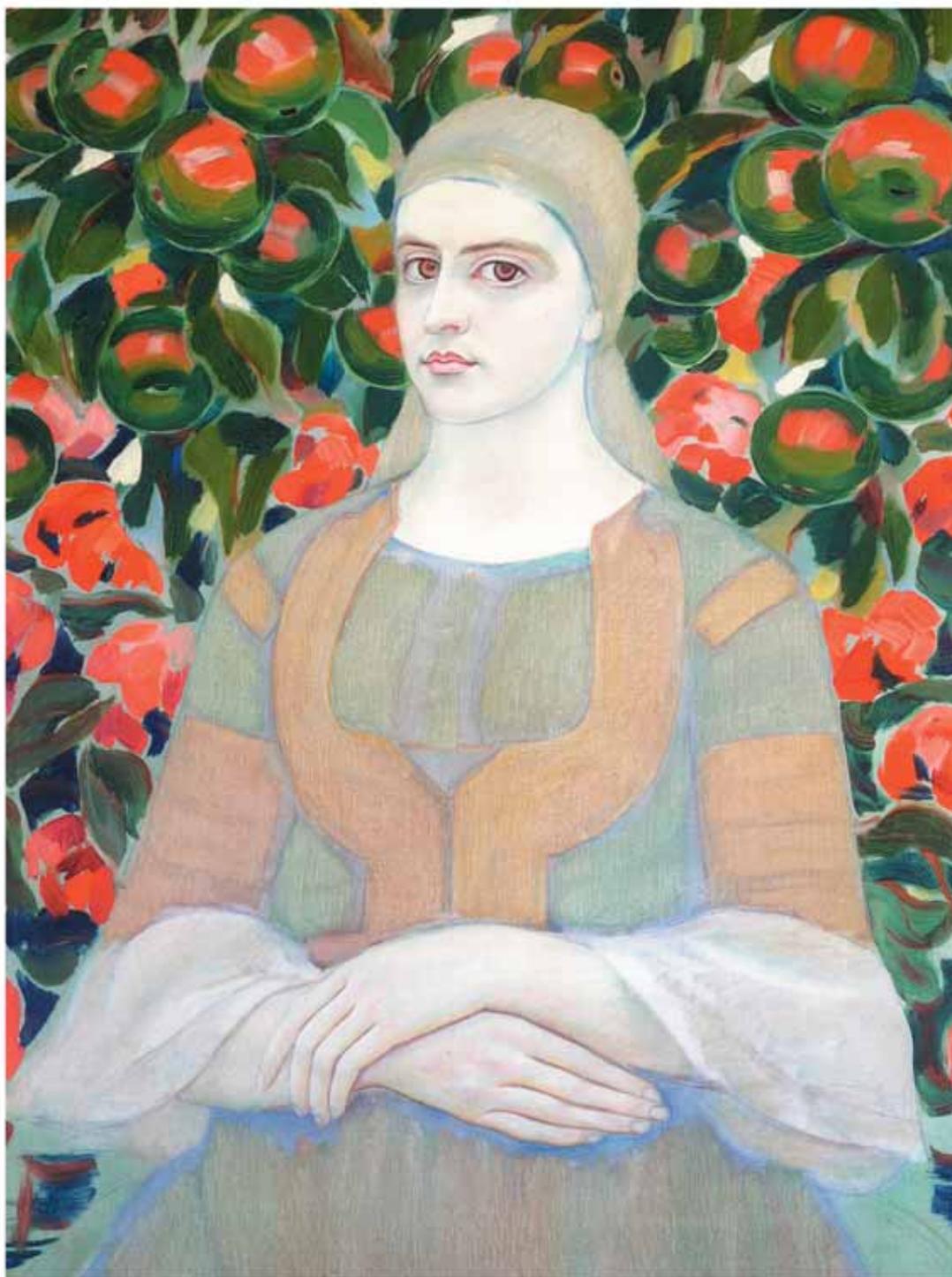
Университетска болница, Медицински университет - София

Костите и бъбреците се намират в сложна, постоянна и деликатна връзка. Освен екскреторна функция, бъбреците, заедно с ендокринната, нервната и имунната система участват в поддържане на хомеостазата на макроорганизма. Бъбреците имат ключова роля в поддържането на серумните нива на калций, магнезий и неорганични фосфати, което е елемент от системата за поддържане на киселинна-алкалното състояние.

В бъбреците се осъществява регулацията на отделянето на калций, магнезий и неорганични фосфати. Неконтролираната загуба на някои от трите йона води до включване на компенсаторни механизми, които в крайна сметка рефлектират върху костното моделиране, ремоделиране и/или минерализация. Бъбрекът е обект на пряко действие на паратхормон и фосфатонин. Двата хормона представляват основните фосфатурични фактори при човека и паралелно участват в регулацията на фосфатната обмяна. Паратхормонът освен това участва в регулацията на бъбречната калциева екскреция – увеличава обратната реабсорбция на филтрирания калций в тубулите. В бъбрека се осъществява последната стъпка в активирането на витамин Д – синтеза на калцитриол, който притежава свойствата на стероиден хормон. Паратхормонът стимулира, докато фосфатонинът потиска активността на 1-алфа хидроксилазата – ензима, осъществяващ тази стъпка, и по този начин двата хормона фино регулират синтеза на Д-хормон. Видно е, че на ниво бъбрек съществува сложно взаимодействие между изброените фактори.

Разстройването на секрецията на паратхормон и фосфатонин нарушава регулирания от бъбрека баланс на калция и неорганичните фосфати и води до промяна в костния метаболизъм и минерализация. Промените в костната обмяна от своя страна могат също да предизвикат отклонение в серумните калциеви и фосфатни нива и да увредят функционално и органично бъбреците. Редица бъбречни заболявания предизвикват директно промяна на серумните нива на калцитриол и фосфатонин и на екскрецията на калций и фосфати и косвено тези на паратхормон с резултат бъбречна костна метаболитна болест.

В заключение, костта и бъбрекът се намират в сложно взаимодействие и заедно участват в обмяната и хомеостазата на калция, магнезия и фосфатите в организма и нарушенията в които и да е елемент от тази система предизвиква разстройване на работата и на другите.



Владимир Димитров Майстора „Мома сред ябълки“

The Waltz of the Bone and the Kidney

Alexander Shinkov, MD

University Hospital, Medical University - Sofia

The bone tissue and the kidney are in a constant and complex relationship. Besides the excretory function, together with the endocrine, immune and nervous systems, the kidneys keep the homeostasis of the macroorganism. They play a key role in the maintenance of the serum levels of calcium, magnesium and inorganic phosphate, which are also elements of system the preservation of the acid-base balance.

The kidneys regulate the calcium, phosphate and magnesium excretion. The uncontrollable loss of any of the three activates compensatory mechanisms, that at the end affect bone modeling/remodeling or mineralization. Parathyroid hormone and phosphatonin are hormones that exert direct effects on the kidneys. They are the primary phosphaturic factors in the human body and in parallel take part in phosphate handling. Furthermore parathyroid hormone regulates the renal tubular calcium reabsorption. The kidney is the site of last step activation of vitamin D into calcitriol that has the characteristics of a steroid hormone. Parathyroid hormone stimulates and phosphatonin inhibits the 1-alpha hydroxylase – the enzyme catalyzing that step. Thus the two hormones fine-tune the D-hormone synthesis.

The defects in the parathyroid hormone and phosphatonin secretion damage the kidney-dependent calcium-phosphate equilibrium and affect bone metabolism and mineralization. Certain bone disorders might on the other hand disrupt the renal function and structure. A number of renal disorders lead to alteration of serum and tissue levels of phosphatonin and calcitriol, change in calcium and phosphate balance and ultimately to renal metabolic bone disease.

In conclusion, the bone and the kidney form a complex system that regulate mineral metabolism and a damage in any of them is associated with defective functioning of the other as well.

Костни промени при диабетно стъпало

Д-р Нина Петрова

Diabetic Foot Clinic, King's College Hospital, London, UK

Болните със захарен диабет често развиват периферни костни нарушения и съдова калцификация, като и двата процеса се модулират от диабетната невропатия. Връзката между тези процеси е установена при клинични наблюдения на пациенти с диабетно стъпало, при които се отбелязва, че костната загуба и съдова калцификация имат предимно дистално разпределение, подобно на периферната диабетна невропатия.

При диабет, взаимодействието между кост и артерии е сложно. Загубата на костна маса и процесът на съдова калцификация се регулират от цитокините RANKL (лиганд на рецепторния активатор на нуклеарен фактор $\kappa\beta$) и OPG (остеопротегерин). При пациентите със захарен диабет и диабетна невропатия, липсата на C-GRP (калцитонин ген-свързан пептид), невротрансмитер на малките



нервни влакна (C-fibres), води до повишен RANKL-медиран ефект върху артерии и кост.

Стъпалото на Шарко (the Charcot foot) е инвалидизиращо усложнение на диабетната невропатия. При това усложнение, повишената активност на RANKL води до тежка патологична костно-ставна деструкция и обширна съдова калцификация (медиокалциноза). Остеокласти, образувани *in vitro* от периферни кръвни циркулиращи предшественици (моноцити), показват повишена резорбтивната активност, а съдовите гладкомускулни клетки се диференцират в остеобласти.

По този начин в съдовата стена, прогениторните клетки се диференцират в остеобласти, които синтезират и отлагат костен матрикс, докато в костите, остеокластите с повишената резорбтивна активност водят до остеолиза и тежка костна деструкция. Тези процеси допълнително се активират от медиатори на възпалението, като специфична роля има цитокина TNF- α .

Допълнителни изследвания на сложната връзка между процесите на костна деструкция и съдова калцификация, в присъствието на диабетна невропатия са необходими, за разработването на терапевтични средства насочени към тези взаимосвързани болестни състояния.

Bone Changes in Diabetic Foot

Nina Petrova, MD

Diabetic Foot Clinic, King's College Hospital, London, UK

In diabetes, bone abnormalities and vascular calcification (VC) are frequently seen and both processes are modulated by diabetic neuropathy. The link between neuropathy and calcified arteries comes from clinical observations of diabetic foot patients where it was noted that bone loss and VC often have a predominant peripheral distribution, similar to the distal „stocking“ distribution of neuropathy.

The interaction between bone and arteries in diabetes is complex. Bone loss and VC are regulated by the cytokines receptor activator of nuclear factor κ - β ligand (RANKL) and osteoprotegerin (OPG). In diabetic neuropathy, the lack of the nerve-derived peptide calcitonin gene-related peptide (CGRP), a neurotransmitter in small nerve fibres (C-fibres), can further upregulate the RANKL-mediated effect on arteries and bone.

The Charcot foot is a severe complication of diabetic neuropathy. In this condition, RANKL-upregulation leads to pathological bone and joint destruction and extensive medial wall calcification. In response to RANKL, newly generated osteoclasts from peripheral blood mononuclear cells *in vitro*, exhibit increased resorbing activity, whereas vascular smooth muscle cells show increased osteoblastic differentiation.

Thus in the vessel wall, progenitor cells differentiate into osteoblast-like cells, depositing mineralised matrix, whereas in bone, the enhanced osteoclastic activation results in osteolysis and severe bone damage. These processes are further upregulated by inflammation with a specific role of the proinflammatory cytokine TNF- α .

Further studies of the complex relationship between VC and bone damage in the presence of diabetic neuropathy are needed with the ultimate aim of devising therapeutics for these interrelated and morbid conditions.

Диабетопороза или диабетна остеодистрофия

Проф. Анна-Мария Борисова

Университетска болница, Медицински Университет, София

При захарен диабет тип 2 (Т2ЗД) въпреки по-високата костна минерална плътност - BMD (с \square 5% и повече) е налице два пъти по-висок фрактурен риск в сравнение с недиабетици. Основната причината е в намаленото качество на костта при Т2ЗД, което е свързано с:

- структурни промени в колагеновите връзки, свързани с натрупването на крайните продукти на гликирането (pentosidine);
- повишено ниво на sclerostin, който блокира костното формиране;
- повишена кортикална порозност във връзка с микроструктурни промени на костта от диабетната микроангиопатия;
- системни нарушения в глюкозния, липидния и костен метаболизъм
 - ✓ повишеното ниво на транскрипционния фактор PPAR γ намалява диференциацията на стем клетките в посока на остеобласт (OB) и промотира акумулацията на адипоцити в костния мозък
 - ✓ повишеното ниво на PPAR γ оказва влияние и върху контрола на глюкозния метаболизъм от остеоцита
- Факторите на възпалението – interleukins (leptin) и adipokines (adiponectin), оказват влияние върху инсулиновата чувствителност и костния търновер;
- Изхождащи от костта молекули – undecarboxylated osteocalcin и RANKL участват в регулацията на глюкозния метаболизъм;

Допълнителни фактори са:

- Хипогликемиите, които водят до повишен риск от падания и са важен фактор за фрактури;
- Нарушенията в зрението и диабетна невропатия, които са предпоставка нестабилност и за повишен риск от падания;
- Някои антидиабетни лекарства (Glitazones) водят до повишен фрактурен риск, въпреки постигнатия по-добър глюкозен контрол;

При захарен диабет тип 1 (Т1ЗД) промените в костите са свързани с дефицита на анаболния хормон инсулин, с честите кетоацидоза (в борбата с ацидозата се включват и костите - те отделят компенсаторно Ca $^{++}$), загубата на P $^{++}$ с полиурията, намаления синтез на протеини в това число и на костен колаген, като важна роля играят и всички вече описани по-горе фактори.

При избора на антидиабетно средство трябва да се има предвид и отношението му към костния метаболизъм. Напоследък се установи, че лечението с GLP-1R agonists води до повишение на костната маса. Механизмите, чрез които се осъществява този положителен ефект, се реализират чрез GLP-1Rs, експресирани главно върху костните стем клетки (BMSCs). Така GLP-1R agonists промотират OB диференциация, а инхибират диференциацията на стем клетките към адипоцити. Това стимулира костното формиране и се превентира развитието на остеопороза, а ако тя е налице – настъпва благоприятна промяна в костния метаболизъм. Интимните механизми за реализиране на GLP-1R-медираното остеогенно действие са два:



- чрез *cAMP/PKA/b-catenin/T cell factor (TCF)* път се иницира ОВ диференциация;
 - чрез *PKA/PI3K/Akt/GSK3b* път се инхибира деградацията на *b-catenin* и се промотира неговото постъпване в ядрото на *BMSCs*, което води до повишение на костното формиране.
- Така лечението с *GLP-1R agonists* подобрява замрелия при гуабетиците костен метаболизъм и повишава значимо костната маса.

Diabetoporosis or Diabetic Osteodystrophy

Prof. Anna-Maria Borissova
University Hospital, Sofia

Despite the fact that subjects with T2DM have a higher bone mineral density – aBMD (approx. 5 % and more) than nondiabetic population, there is increasing evidence that they present up to two fold increased risk of fractures. The reason is in decreased bone quality, which is related to:

- Alterations in collagen crosslinks by advanced glycation endproducts (pentosidine);
- Higher sclerostin level, which is associated with low level of bone formation;
- Diabetes microangiopathy leads to microstructural alterations of bone and increased cortical porosity;
- Alterations in glucose, lipid and bone metabolism
 - ✓ High level of the transcription factor *PPAR γ* , which promotes accumulation of adipocytes in bone marrow, and in the same time decreases differentiation of stem cells to osteoblasts
 - ✓ The high level of the transcription factor *PPAR γ* controls glucose metabolism from osteocytes
- Inflammatory factors – interleukins (leptin) and adipokines (adiponectin) may have influence on insulin resistance and bone turnover;
- Bone-derived molecules – undecarboxylated osteocalcin and RANKL regulate glucose metabolism;
- Hypoglycemias and diabetic neuropathy increased risk of falls, which is basal factor for fractures;
- Some antidiabetic drugs, such as *PPAR γ* activators Glitazones may exert a negative impact on fracture risk despite better glucose control.

The bone changes in patients with T1DM are related with deficiency of anabolic hormone insulin, frequently ketoacidosis (the bones participate in compensation of acidosis through releasing of Ca^{++}), losing of P^{++} through polyuria, decreased protein synthesis including bone collagen, so important role have and all yet discussed factors.

GLP-1R, mainly expressed on *BMSCs*, promoted *BMSC* osteoblast differentiation and inhibited their differentiation into adipocytes, leading to the anabolic bone formation and amelioration of osteoporosis. The mechanisms of *GLP-1R*-mediated osteogenic action is exerted by a dual role:

- through the *cAMP/PKA/b-catenin/T cell factor (TCF)* pathway to initiate osteoblast differentiation, and
- through the *PKA/PI3K/Akt/GSK3b* pathway to inhibit *b-catenin* degradation and promote its nuclear accumulation in *BMSCs*, which thereafter resulted in the anabolic bone formation

The treatment with the *GLP-1R agonists* resulted in improvement of bone metabolism and increase significantly bone mass.

Съвременна хормонална терапия при болни с рак на млечната жлеза

Проф. Константа Тимчева

Завеждащ Клиника по Медицинска онкология, МБАЛ „Надежда“, София

Въпреки нарастващата в световен мащаб заболеваемост, смъртността от рак на млечната жлеза намалява във високите развитите страни. Тази положителна тенденция е резултат от оптималната адювантна терапия, прилагана от 90-те години до наши дни. Тя включва следоперативна (адювантна) химиотерапия, хормонотерапия и таргетна терапия. Основната цел на поредицата лечебни мероприятия в след оперативния период е да се постигне максимално продължителен безрецидивен интервал, по възможност – излекуване. Закон в този период е постигане на оптимална ефективност при минимална токсичност на прилаганите лекарствени продукти. При млади жени стои и нелеката задача за съхраняване на фертилността.

Всъщност хормоналната терапия е първата таргетна (мишенна) терапия, прилагана при болни с рак на млечната жлеза. Класически подход остава приложението на антиестрогена Тамоксифен – както за пременопаузални, така и за постменопаузални болни. През 2013 г на международния конгрес по клинична онкология бяха докладвани данни от 2 клинични проучвания (аТТоти ATLAS), доказващи намаляване на смъртността с 22% след 10-годишно прилагане на Тамоксифен. Комбинирането на Тамоксифен с LH-RH аналог удължава без рецидивния период при жени под 40-годишна възраст. Този ефект е по-подчертан при прилагане на LH-RH аналог с ароматазния инхибитор Екземестан (комбиниран анализ SOFT-TEXT).

От 2003 г. ароматазните инхибитори навлязоха в световната клинична практика за адювантно лечение на постменопаузални болни с рак на млечната жлеза. От 2006 г те се прилагат със същата индикация и у нас.

Всички изброени лекарствени продукти намират приложение като различни линии лечение и при метастазирало заболяване.

Все повече хормонално чувствителният рак на млечната жлеза се превръща в хронично заболяване, изискващо продължително поддържащо лечение.

Акцентът върху адювантното лечение е случаен, тъй като става дума за здрави жени, провеждащи профилактична следоперативна терапия. Оценката на нежеланите лекарствени реакции съпътства лечебния процес, а именно неблагоприятният ефект върху костната плътност, мастната обмяна, и др.

Преодоляването на хормоналната резистентност чрез комбиниране с лекарствени продукти, блокиращи едни или други сигнални пътища в клетката е съвременна, все по-широко прилагана тенденция. Такива са PI3K/AKT/mTOR инхибиторите Афинитор и Бупарлисиб, както и блокерите на Cyclin D1-CDK4/6 сигналния път Палбоциклиб и Таселисиб, които се прилагат в комбинация с ароматазни инхибитори.

Посочените тенденции, а именно увеличаване на продължителността на адювантната хормонална терапия от 5 на 10 години, комбинирането на лекарствени продукти с еднаква токсичност (ароматазни инхибитори с LH-RH аналог), медикаментозната овариална супресия след цитостатична терапия, прилагане



на ароматазни инхибитори с таргетна терапия с неизвестна дългосрочна токсичност, изискват добра колаборация с групи специалисти, предимно ендокринолози. Хормоналната терапия на болни с рак на млечната жлеза, като част от медицина на онкологията, изисква задълбочени познания и опит за постигане на максимален терапевтичен ефект при минимална токсичност на лечението.

Current Hormonal Therapy of Breast Cancer Patients

Prof. Constanta Timcheva

Head of the Medical Oncology Clinic, MHAT „Nadezhda“, Sofia

Despite of increased morbidity worldwide, the mortality rate from breast cancer is decreasing in high income countries. This positive tendency is a result from the optimal adjuvant therapy applied since 90s years until now. It includes adjuvant chemotherapy, adjuvant hormonal and targeted treatment. The aim of these therapeutic managements is to obtain maximal period without relapses, and if it is possible -a curative effect. Optimal efficacy with minimal toxicity is the goal of adjuvant treatment. Fertility preservation in young women is another difficult task.

In fact hormonal therapy is the first targeted therapy for breast cancer patients.

Tamoxifen is a classical treatment for pre- and postmenopausal patients. According to the results from two clinical trials reported during ASCO 2013 (aTTom and ATLAS) mortality rate is reduced with 22% after 10-years treatment with Tamoxifen.

Combination treatment with Tamoxifen and LH-RH analog increases relapse free interval in young patients under 40 years old. Better effect was obtained with Exemestane + LH-RH analog (combined analysis SOFT-TEXT).

Aromatase inhibitors are part of adjuvant treatment of postmenopausal patients with breast cancer worldwide since 2003. In 2006 they were approved in our country as well. All drugs mentioned above are applied in metastatic breast cancer also as different lines of treatment. Breast cancer is transforming more and more into a chronic disease and a suitable treatment for long term is needed.

We are underlying the adjuvant treatment especially because these are healthy women performing adjuvant postoperative therapy. During this treatment we are estimating side effects, like bone density, lipid metabolism, etc.

A contemporary worldwide tendency is the idea of overcoming the hormonal resistance using drugs, blocking different signal pathways in the cells. These are PI3K/AKT/mTOR inhibitors Afinitor and Buparlisib, as well as Cyclin D1-CDK4/6 blockers like Palbociclib and Tasselisib, applied in combination with aromatase inhibitors.

Tendencies mentioned above, e.g. increased time of adjuvant treatment from 5 to 10 years, combining of drugs with one and the same toxicity (aromatase inhibitors and LH-RH analogs), ovarian suppression with cytotoxic drugs, combination with drugs blocking cell signaling with unknown long-term toxicity need good collaboration with other specialists, especially with endocrinologists. The hormonal therapy of breast cancer as a part of medical oncology requires deep knowledge and experience to achieve maximal efficacy with minimal toxicity of treatment.

Костни промени при солидни тумори с основно остеолитично действие

Проф. Анна-Мария Борисова, Университетска болница, МУ, София

Раковите заболявания са втора причина за смърт – 30% от общата смъртност, но са след сърдечносъдовите заболявания. Смъртността от рак на млечната жлеза (BC) показва негативна тенденция: 1990 г. – 40 смъртни случая/100 000 жени, а през 2000 г. – 20 смъртни случая/100 000 жени (Silva Ottanelli, 2015).

ОВ играе централна роля в медирането на хормоналния контрол на остеокластогенезата и костната резорбция. Системата OPG/RANKL/RANK е финалният медиатор на остеокластогенезата. Физиологично сигнализацията се реализира чрез контакт „cell-to-cell“. Това е куплиране на двата процеса – костно формиране и резорбция. При патологична костна резорбция макрофагите и Т-клетките секретират възпалителни цитокини (TNF- α , IL-1, RANKL), които действат директно върху прогениторни и зрели ОС без контакт „cell to cell“. Тук има некуплиране между двата процеса. Без контакта „cell to cell“ се губи паметта за костното формиране от ОВ. Остеолитичните туморни лезии са свързани с RANKL, PTHrP, cytokines, chemokines, matrix proteases – произведени от самия тумор или в микросредата на костния мозък при наличие на туморни клетки. При BC се експресират RANK и OPG, но не и RANKL. PTHrP се установява при 90% от остеолитичните костни метастази на BC. Остеокластогенният ефект на PTHrP се медира чрез upregulation на RANKL от ОВ. При BC може да има и повишена секреция на ОВ блокери – sclerostin, DKK1 (инхибитори на WNT пътя), което блокира остеобластогенезата и костната загуба нараства (липсва костното формиране). Антителата към Sclerostin имат анаболен ефект върху костта, тъй като те изваждат от супресия ОВ в костната метастаза. Остеолитичните метастази се срещат в 85% от всички костни метастази на BC. Костната резорбция е повишена при всички типове рак, поради което ОС е основен таргет за кост-специфичните терапии на скелетните метастази – BP, Denosumab. Те се използват за управление на костното ремоделиране и размера на костната загуба, индуцирана от самия тумор и евентуално от противораковото лечение. BC има индиректен ефект върху остеокластогенезата като чрез PTHrP стимулира ОВ да експресира RANKL. Denosumab директно инхибира RANKL и с това супресира индуцираната остеолитична активност от BC. Alendronate, Risedronate, Zoledronic acid са ефективни за:

- 1) превенция на костни метастази (per se антитуморен ефект);
- 2) раковата хиперкалцемия;
- 3) остеопорозата, провокирана от Ароматазни инхибитори (AI).

Различни механизми са отговорни за загубата на кост при раково болните:

- 1) клиничната характеристика на отделния случай;
- 2) прилаганото предшествващо антиостеопорозно лечение;
- 3) антираковото лечение.

Хормоналното лечение (estrogen deprivation при BC с AI или androgen deprivation при Ca на простатата с аналози на питуитарните гонадотропини) води до хипогонадизъм, прогресия на костната загуба и риск от фрактури. Настоящата тре-



та генерация AI инхибира 96-99% от естрогенната активност. AIs намаляват КМП и повишават фрактурите за разлика от Tamoxifen. Той се прилага за начална хормонална терапия при жени с нисък риск от рецидиви и с висок фрактурен риск. Някои болни под лечение с AIs умират от усложненията на лечението (бегрена фрактура), а не от основното заболяване. Болните с висок фрактурен риск трябва да започнат превантивно лечение, колкото може по-бързо след измерване на ВМД. Лечението на ВС се фокусира основно върху тумора, докато лекарствата с таргет костта не само намаляват промените в скелета, но и повишават чувствителността на тумора към конвенционалните терапии. Поддържащото на адекватно ниво на витамин D е ключов фактор в превенцията и лечението на остеопорозата и специално при раково болните.

Bone Changes in Solid Tumors with Main Osteolytic Action

Prof. Anna-Maria Borissova, University Hospital, MU, Sofia

Oncologic diseases are second reason for death - 30% of whole death-rate, but they are after cardiovascular diseases. The death of Breast cancer (BC) show negative tendency: 1990 y - 40 cases/100 000 women, but in 2000 y - 20 cases/100 000 women (Silva Ottanelli, 2015).

OB play central role in translation of hormonal control of osteoclastogenesis and bone resorption. OPG/RANKL/RANK system is a final mediator of osteoclastogenesis. Physiologically signalization is realized through contact „cell-to-cell“. This is coupling between two processes - bone formation and bone resorption. In pathological bone resorption macrophages and T-cells secreted inflammatory cytokines (TNF- α , IL-1, RANKL), which act directly on OC-progenitors and mature OC without contact „cell to cell“. In this situation has uncoupling between two processes - bone formation and resorption. The memory for bone formation of OB will be lose without contact „cell to cell“. Osteolytic tumor lesions are connected with RANKL, PTHrP, cytokines, chemokines, matrix proteases - tumor produced or produced in microenvironment of bone marrow with presence of tumor cells. The cells of BC expressed RANK and OPG, but not RANKL. PTHrP has been identified in BC and in more than 90% of osteolytic bone metastases of BC. Osteoclastogenic effects of PTHrP appear to be mediated via the upregulation of RANKL in osteoblasts. The cells of BC may have increased expression of Sclerostin and DKK1 - inhibitors of WNTway, which block osteoblastogenesis and bone loss increased (missing bone formation). Sclerostin neutralizing antibodies have a potent bone anabolic effect, thus, they may provide an avenue for treating osteoblast suppression in metastatic bone disease. Osteolytic metastases are 85% of all BC bone metastases. Bone resorption is high in all type tumors/bone diseases and OCs are main target for bone-specific therapy of bone metastases - BP, Denosumab. They manage bone remodeling and rate of bone loss, induced per se by tumor and eventually by antitumor therapy. BC has indirect effect on osteoclastogenesis through PTHrP, which stimulates OB expression of RANKL. Denosumab directly inhibits RANKL and the result is suppression on induced osteolysis of BC. Alendronate, Risedronate, Zoledronic acid are effective for:

1) prevention of bone metastases (per se antitumor effect); 2) tumor induced hypercalcemia;

3) osteoporosis, result of therapy with AI;

Different mechanisms are respond for bone loss in oncologic patients:

- 1) clinic status of every case;
- 2) prior antiosteoporotic therapy;
- 3) antitumor therapy.

Hormonal therapy (estrogen deprivation in BC with AI or androgen deprivation in Ca prostate with pituitare analogs) is a reason for hypogonadism, progression of bone loss and higher of fracture risk. The recent third generation AI inhibits 96-99% of estrogens activity. AIs decreased BMD and increased prevalence of fractures, but the situation is different for Tamoxifen. This drug is suitable for women with low risk for tumor recurrence and high fracture risk. Some patients on AI treatment death in result of treatment complications (hip fracture), but not in result of oncologic disease. The patients with high fracture risk must start prevention treatment quickly after BMD measurement. The treatment of solid tumors is focused mainly on tumor, thus the drugs with bone target not only decreased changes in skeleton, but and increased tumor sensitivity to conventional therapy. The adequate level of vitamin D must be keep and this is the key factor in prevention and treatment of osteoporosis and especially for oncologic patients.

Тумор-индуцирана остеомаляция

Д-р Александър Шинков

Университетска болница, Медицински университет, София

Остеомаляцията представлява нарушение на минерализацията. Най-често се дължи на недостатъчно ниво на фосфатите. Серумното ниво на фосфатите зависи от чревната им резорбция, от мобилизирането от или към костта, от захващането или излива от тъканите и от отделянето с урината. Основни регулатори на фосфатната обмяна са калцитриолът, който увеличава чревната фосфатна резорбция и свата фосфатурични фактора – паратхормон и фосфатонин. Те намаляват активността на фосфатните транспортери в бъбречните тубули и намаляват реабсорбцията на филтрираните фосфати.

Повишаването на ПТХ или на фосфатонина води до загуба на фосфати с урината, недостатъчно фосфатно ниво в костната микросреда и увреждане на минерализацията. Първичният хиперпаратиреоидизъм е най-честата причина за хипофосфатемия. Разстройствата на секрецията и метаболизма на фосфатонина са по-редки, но могат да протичат с по-тежка хипофосфатемия.

Фосфатонинът се секретира от клетките от остеобластен произход. Възможна е и аберантна секреция от туморни клетки, което води до разгръщане на синдрома на тумор-индуцирана остеомаляция. Най-често това са тумори от мезенхимен произход, обикновено доброкачествени и с малък размер. Те секретират фосфатонин извън нормалните регулаторни механизми и в резултат серумните му нива нарастват значително над нормалните. Значителните количества фосфатонин предизвикват екстремна фосфатурия и хипофосфатемия. Същевременно се потиска активността на 1-алфа хидроксилаза в бъбрека, намалява ак-



тивирането на витамин Д и съответно чревната резорбция на калций. Заболяването се изявява с прогресираща слабост и болки по мускулите и костите. Лечението е трудно и често незадоволително. То включва заместване с фосфатни препарати през устата, приложение на калцитриол и агресивно търсене на тумора, предизвикващ синдрома. Откриването на последния отнема между 2 и 12 години след изявата на симптомите.

Tumor-induced Osteomalacia

Alexander Shinkov, MD

University Hospital, Medical University, Sofia

The osteomalacia is a disorder of bone mineralization that most often results from phosphate deficiency. The serum phosphate levels depend on the intestinal phosphate absorption, the flux to and from the bone compartment, and the urinary excretion. The major regulators of phosphate metabolism are the calcitriol which increases the intestinal phosphate absorption and the two phosphaturic hormones – parathyroid hormone and phosphatonin. They inhibit the renal tubular reabsorption of the filtered phosphates.

The increased availability of PTH or phosphatonin cause urinary phosphate loss, reduction of the phosphate in the bone microenvironment and impairment of the bone mineralization. Primary hyperparathyroidism is by far the most common cause of hypophosphatemia. The disorders of phosphatonin production and metabolism are much rarer but may present with more severe hypophosphatemia.

The phosphatonin is secreted by cells of osteoblastic lineage. Production from tumor cells is also possible and the syndrome is called tumor-induced osteomalacia. The most common culprits are small, usually benign mesenchymal tumors. They secrete excessive amounts of phosphatonin in unregulated manner. As a result its serum levels rise and induce extreme phosphate wasting and hypophosphatemia. Furthermore, the activity of the 1-alpha hydroxylase is inhibited and the resultant decrease of activated vitamin D leads to lower intestinal calcium absorption. The disorder is presented with progressive weakness, muscle and bone pain. The treatment is difficult and frequently unsatisfactory. It includes oral phosphate and calcitriol administration and aggressive search and removal for the tumor. The localization of the latter takes between 2 and 12 years from the start of the symptoms.

Костната болест в хематологията

Проф. Георги Михайлов

Национална специализирана болница за активно лечение на хематологични заболявания, София

Костна болест в резултат на инфилтрация на костите от онкохематологично заболяване:

- Инфилтрация на костите при Мултиплен миелом
- Инфилтрация на костите при Неходжкинови лимфоми



Владимир Димитров Майстора „Три сестри“



- Инфилтрация на костите при Ходжкинов лимфом
- Инфилтрация на костите при остри левкемии и при редки хематологични заболявания (хистиоцитози)

Костна болест в резултат на продължителна терапия на хематологичните заболявания

- Кортикостероидно лечение
- Терапия с бифосфонати
- Терапия с G-CSF

Костна болест при реципиентите на аlogenна трансплантация на хематопоеични стволови клетки.

Характеристика на костната болест при Мултиплиения миелом

- Мултиплиеният миелом е клонално неопластично заболяване на плазмоцитния хемопоеичен ред, при което се наблюдава клинично значима костна болест при 70 - 80% от пациентите.
- Засягането се проявява с единични и по-често множествени, лезии с остеолитична характеристика, болезненост и склонност към патологични фрактури.
- Неопластичните клетки участват в комплексен патогенетичен механизъм, който променя костния калциев метаболизъм, с повишена костна резорбция и серумна хиперкалциемия.

Патогенеза на костната болест при Мултиплен миелом:

- Чрез каскада от цитокинова стимулация с водещо значение на лиганда на NF- κ B (RANKL) миеломните клетки стимулират остеокластната пролиферация и активация
- Наблюдава се и потискане на активността на остеобластите
- Активизираните остеокласти, освобождават ниша за миеломните клетки и им осигуряват благоприятна микросреда и растежни фактори

Диагностика и образна находка при Мултиплен миелом

- Всички остеолитични лезии при доказан мултиплен миелом се приемат за свързани с основното заболяване, ако няма доказана друга генеза.
- С най-голяма чувствителност за установяването на лезиите са КТ, ЯМР и ПЕТ-КТ, конвенционалните рентгенографии също са в състояние да установят лезиите, макар и с по-нисък процент на чувствителност.
- Всички кости от скелета могат да бъдат поражени, но честотата на лезиите е най-висока в гръбнака, черепа (череп проявен от молци) и костите на гръбния кош, последвани от проксималните части на хумеруса и фемура, останалите кости се засягат сравнително по рядко.

Терапевтични мерки срещу костната болест при Мултиплиения миелом

- Поради специфичния им патогенетичен механизъм на действие, чрез потискане на остеокластната активност, водещо значение имат бифосфонатите и в частност золендроновата киселина.
- Хиперкалциемията при мултиплиения миелом може да бъде спешно състояние изискващо спешни мерки - хиперхидратация, калцитонин
- Костните лезии са лъчувствителни, намира приложение обезболяващата лъчетерапия.

- Възможно е да се наблюдава и вторична хипокалциемия, свързана с дефицит на витамин Д (бъбречна недостатъчност, паратиреоидна дисрегулация), свързване на серумния калций от парапротеина, която налага приложение на препарати с витамин Д и калций.

Костна болест при Неходжкиновите лимфоми

- Костното засягане при Неходжкиновите лимфоми се наблюдава рядко.
- Хистологичните подтипове, при които се коментира най-често засягане на костите от неходжкинови лимфоми включват – Анапластния едроклетъчен лимфом, Дифузия Б-едроклетъчен лимфом, Бъркитовия лимфом и някои екстрадоални Т-клетъчни и НК-клетъчни лимфоми.
- Засягането е по-често изолирано, може да бъде в съчетание със системни прояви на лимфома (лимфаденомегалия) или изключително рядко самостоятелна проява.

Патогенезата не е уточнена и вероятно е специфична за отделните хистологични подтипове, но са характерни агресивните костни деструкции с висока честота на патологични фрактури (НК-лимфоми, Анапластни лимфоми) Костните метастази при неходжкиновите лимфоми са по правило остеолитични, характерно е завишаването на алкалната фосфатаза. Неходжкиновите лимфоми с костно засягане са по-трудно податливи на терапия и с по-лоша прогноза, поради по-неблагоприятните си хистологични подтипове, а и поради ограничената пенетрация на цитостатичните агенти в костта. Костното засягане от НХЛ се счита за лъчечувствително.

Костна болест при Ходжкиновите лимфоми

Костното засягане при болестта на Ходжкин се съобщава с честота варираща между 0,1 и 15% от различните групи. Обсъждат се най-вече остеолитични лезии на аксиалния скелет, като изолираното костно засягане без други прояви на заболяването, е казуистично. Засягането се наблюдава по-често при хистологичните подтипове на смесен целуларитет и на лимфоцитно изчерпване и се свързва с по-неблагоприятна прогноза.

Костна болест при Остри левкемии

При острите левкемии се наблюдава остеопения на костите със запазен костномозъчен паренхим за сметка на пролиферация на левкемичните клетки и разрушаване на микросредата в костта (костномозъчни некрози), необходима за нормално костообразуване. В редки случаи се наблюдават огнищни остеолитични и по-рядко остеосклеротични лезии. Костното засягане е по-често при деца с Остра лимфобластна левкемия, където по-често може да има множествен характер и да доведе до патологични фрактури.

При възрастни по-рядко се наблюдават остеолитични лезии, като такива се съобщават най-често при подтиповете на ОМЛ - М5 и М7.

Кортикостероидна остеопороза

В хематологичната практика се прилагат продължителни кортикостероидни курсове с високи дози преднизон еквиваленти, както при малигнените заболявания (ОЛЛ, НХЛ, ММ) така и при някои от доброкачествените заболявания (АИХА, ИТП, ТТП)

- C/Vel/Dex – 160mg Dexamethasone на курс лечение с повторение през 21 дни до 4-6 курса
- R-CHOP – 500mg Prednisone на курс на лечение с повторение през 21 дни до 6-8 курса
- GMALL 07/03 – 250 до 340 mg Dexamethasone през първите 16 дни
- Prednisone 1 mg/kg ежедневно за 2 седмици, след което таперирание за 3 до 6 месеца при ИТП, АИХА, ТТП

Остеонекрози при приложение на бифосфонати

Бифосфонатите и най-вече золендроновата киселина се прилагат продължително време в 21 дневни цикли при пациенти с ММ с костна болест и за овладяване на хиперкалцемични състояния. Тази НЛР е с рядка честота пог 1 на 100 000, която слабо варира за отделните препарати, но може да бъде със значително въздействие върху качеството на живот на пациента. Изключително рядко могат да се засегнат и други кости освен челюстта. Патогенезата на остеонекроза на челюстта при приложението на бифосфонати включва:

- Потискане на обновяването и ремоделирането на челюстта, където обичайно има висока степен на такова
- Развитие на локални възпалителни процеси
- Увреждане на покриващата лигавица
- Цитокиново освобождаване (TNF)
- Инхибиране на макрофагите
- Аптоза на остеоцити, остеобласти и остеокласти

Остеопения при приложение на G-CSF препарати

- G-CSF препаратите се използват в хематологията за преодоляване на пост-терапевтична неутропения и за мобилизация на стволови клетки от периферна кръв.
- За продължителната употреба е демонстрирано, че води до цитокинова дисрегулация в костномозъчната среда и изместване на баланса на костното изграждане/резорбция в посока на резорбцията.
- Това може да доведе до болезненост в зоните на костите с витален костномозъчен паренхим и намаляване на тяхната плътност.

Остеопороза при реципиентите на алогенна ТХСК

- При до 50% от реципиентите на алогенна трансплантация на хематопоеични стволови клетки се наблюдават остеопорозни промени.
- Генезата на промените включва промяна на баланса между костна резорбция и костообразуване за сметка на цитокинова дисрегулация в костната микросреда (чрез инсулиновия растежен фактор, трансформиращия растежен фактор бета, промяна на съотношението между RANK лиганда и остеопротегерина).
- Спомагателни фактори са понижено образуване на витамин Д, поради бъбречно увреждане (калциневринови антагонисти, чревна малабсорбция), хипогонадизъм (химиотерапия, лъчетерапия), потискане на остеобластната пролиферация (химиотерапия, лъчетерапия)
- Превантивните схеми включват приложение на витамин Д, и заместване с перорален калций.

Промени в калциево-фосфорната обмяна и костта при мултиплен миелом

Д-р Александър Шинков

Университетска болница, Медицински университет, София

Мултипленият миелом (ММ) представлява клоналнеоплазма с плазмоцитен произход и е едно от най-честите хематологични малигнени заболявания. Туморните клетки инфилтрират костния мозък и повлияват биологията на всички типове клетки, които се намират там. Уникална особеност на заболяването е преизвикваната от него дифузната остеолитична картина като при 80% от болните е налице тежко и прогресиращо засягане на костния скелет. Характеризира се често с типична рентгенова картина.

Миеломът е едно от злокачествените заболявания, които най-често се асоциират с хиперкалциемия. Хиперкалциемията е свързана с пролиферация на остеокластите и активиране на остеокластната костна резорбция, отчасти медирано от дисбаланс между RANKL и остеопротегерин в костната микросреда. Паралелно настъпва и увреждане на костното формиране. Механизмите за последния феномен не са напълно изяснени, но е описано блокиране на Wnt пътя за активиране и поддържане на остеобластите от секретирания в костния мозък фактор DKK1. По този начин настъпва разпращане на ремоделирането на костта. Ключова роля в тези процеси играят костномозъчните стромни клетки. Те секретират IL6 и други цитокини под влияние на фактори, отделяни от туморните клетки - IL1, TNF- α .

При миеломно-болни с хиперкалциемия почти неизменно е налице и намалена гломерулна филтрация. Характерно за ХБЗ при миелом е едновременно увеличение на тубулната реабсорбция на калций и намален клирънс на фосфати. На фона на увредена бъбречна функция, засиленото мобилизиране на калций от костите води до хиперкалциемия.

В заключение, миеломът е заболяване, което уврежда скелета и води до разстройване на калциевофосфорната обмяна, изявяващо се най-типично с хиперкалциемия и сложна, не напълно изяснена патогенеза на описаните нарушения.

Changes in the Mineral Metabolism and the Bone in Multiple Myeloma

Alexander Shinkov, MD

University Hospital, Medical University, Sofia

Multiple myeloma is a clonal proliferative disorder of plasmocyte origin and is one of the most common hematological malignancies. The tumor cells infiltrate the bone marrow and affect the biology of every cell type there. A unique feature of the disease is the diffuse osteolysis it causes. In 80% of the patients a severe and progressive bone damage. Usually the X-ray is quite characteristic.



The myeloma is among the disorders that are most often associated with hypercalcemia. The increased calcium levels as well as the bone lesions are associated with osteoclast proliferation and activation of the osteoclastic bone resorption, at least in part mediated by an imbalance between RANKL and osteoprotegerin in the bone microenvironment. A parallel inhibition of bone formation has been described. The mechanisms of the latter are not well understood but a blocking of the Wnt signaling pathway of the osteoblast by the DKK1 molecule secreted in the bone marrow has been suspected. Thus an uncoupling of bone remodeling occurs. A key role in these processes is played by the bone marrow stromal cells. They secrete IL6 and other cytokines stimulated by various factors secreted by the tumor cells - IL1, TNF-alfa.

A common finding in the myeloma patients is an impaired glomerular filtration rate. The myeloma-induced renal failure is associated simultaneously with an increase in calcium reabsorption and reduced phosphate clearance, which together with the high calcium release from the contribute to the hypercalcemia.

In conclusion, the multiple myeloma is a disorder that damages the skeleton and the calcium-phosphorus metabolism with not-fully elucidated pathogenesis, and most commonly presents with hypercalcemia.

Хематологични заболявания и кост

Проф. Анна-Мария Борисова

Университетска болница, Медицински университет, София

Скелетът е основното място за хемопоезата, която поддържа хомеостатичното ниво на всички циркулиращи кръвни клетки. Голяма част от тях се произвеждат в костния мозък от ограничен брой мултипотентни hematopoietic stem cells (HSCs), които са способни да се подновяват. Нивото на Hb и рискът от бегрена фрактура са значимо свързани. Ниският Hb води до ниско освобождаване на O₂ в тъканите.

Таласемия

β -thalassemia (minor) е резултат на хетерозиготен дефект, без клинична симптоматика, с лека микроцитна анемия. β -thalassemia е най-честа в Средиземноморието, Африка и Югозападна Азия. Костната хистоморфометрия показва нарушена и забавена костна матурация, дефектна минерализация, които са свързани с отлагането на желязо в костта. Намален е размерът на костно формиране и се развива локална остеомаляция в резултат на субоптимална локална кръвна трансфузия. Освен ОВ дисрегулация има и повишена ОС активност. Таласемия-индуцираната остеопороза е налице при 30-50% от болните с таласемия. Трайната анемия води до повишение в синтеза на erythropoietin, което причинява костномозъчна хиперплазия и повишение на RANKL. Експанзията на костния мозък може механично да причини кортикално изтъняване, изкривяване и повишена крехкост на костта. При болните с β -thalassemia major в 36% има анамнеза за фрактури и в 34% има костни болки.

Костните промени при Таласемия са мултифакторни – неефективна еритропоеза; костно-мозъчна експанзия; ендокринни нарушения; свързатоварване с желязо; хелатна терапия (deferoxamine); хиповитаминоза; намалена физическа активност; субоптимална пиковата костна маса; повишен костен turnover.

Таласемията е лечима – трансплантация на костен мозък (BMT).

Лечение на таласемия-индуцирана остеопороза – ежегодно проследяване на BMD; физическа активност; без тютюнопушене; витамин D, Ca, Zn;

Хемофилия

Хемофилията е рядко наследствено кръвно заболяване свързано с X хромозомата – дефицит на коагулационен фактор VIII (FVIII) – Хемофилия А /85%/ или коагулационен фактор IX (FIX) – Хемофилия В /15%/

Причини за ниска КМП – намалена физическа активност по причина на хемофилната артропатия; вирусни инфекции [hepatitis C virus (HCV) или human immunodeficiency virus (HIV)]; взаимодействие между коагулационната каскада и факторите на костния метаболизъм; дефицит на 25(OH)D.

Костномозъчна трансплантация

След хемопоеична стем клетъчна трансплантация настъпва загуба на костна маса и BMD спада. Това зависи от кумулативната доза и продължителността на лечение с кортикостероиди и Cyclosporine. В 10,6% от случаите настъпват нискоенергийни фрактури в първите 3г. след трансплантацията. Ръстът на болните намалява значимо. Необходимо е превенция на костната загуба след стем клетъчна трансплантация.

Haematological diseases and bone

Prof. Anna-Maria Borissova

University Hospital, Medical University, Sofia

The skeleton is the major site of hematopoiesis, which maintains homeostatic level of all circulating blood cells. Most of them are produced in the bone marrow of a limited number of multipotent hematopoietic stem cells (HSCs), which are able to be renewed. The level of haemoglobin (Hb) and the risk of hip fracture were significantly associated. Low Hb level leads to low liberation of O₂ in the tissues.

Thalassemia

β -thalassemia (minor) is the result of heterozygous defect without clinical symptoms except of mild microcytic anemia. β -thalassemia is most common in the Mediterranean, Africa and Southwest Asia. Bone histomorphometry showed impaired and delayed bone maturation, defective mineralization, which are associated with the deposition of iron in the bone. Reduced the amount of bone formation and develops local osteomalacia due to sub-optimal local blood transfusion. In addition to OB dysregulation has increased OC activity. Thalassemia-induced osteoporosis is present in 30-50% of patients with thalassemia. Persistent anemia leads to an increase in the synthesis of erythropoietin, which causes bone mar-



row hyperplasia and increase of RANKL. The expansion of bone marrow may mechanically cause cortical thinning, distortion and increased fragility of the bone. In patients with β -thalassemia major in 36% have a history of fractures and 34% have bone pain.

Bone changes in thalassemia are multifactorial – ineffective erythropoiesis, bone marrow expansion, endocrine disorders, iron overload, chelation therapy (deferoxamine), hypovitaminosis (C, D), reduced physical activity, sub-optimal peak bone mass, increased bone exchange. Thalassemia is curable – bone marrow transplantation (BMT).

Treatment of thalassemia-induced osteoporosis – annual tracking of BMD; physical activity; no smoking; vitamin D, Ca, Zn.

Haemophilia

Haemophilia is a rare inherited blood disorder linked to the X chromosome – a deficiency of coagulation factor VIII (FVIII) – Hemophilia A /85%/ or coagulation factor IX (FIX) – Hemophilia B /15%/. Reasons for low BMD – reduced physical activity because of hemophilic arthropathy; viral Infections [hepatitis C virus (HCV) or human immunodeficiency virus (HIV)]; interaction between the coagulation cascade and factors of bone metabolism; deficiency of 25 (OH) D.

Bone marrow transplant

After hematopoietic stem cell transplantation occurs bone loss and BMD decline. This depends on the cumulative dose and duration of therapy with corticosteroids and Cyclosporine. In 10,6% of cases occurred risk of osteoporotic fractures in the first 3 years after transplantation. The growth of the patients significantly decreased. It is necessary to prevention of bone loss after the stem cell transplantation.

Метаболитен синдром и кост

Доц. Малина Петкова

УБ „Лозенец“, МФ на СУ

Метаболитният синдром е клинично състояние, включващо редица антропометрични, физиологични и биохимични нарушения, всяко едно от които оказва своя независим ефект върху костния метаболизъм.

Установената по-висока костна минерална плътност при пациенти с метаболитен синдром се свързва с абдоминалното затлъстяване и мастната тъкан оказва своя протективният ефект като подпомага костното формиране посредством високото механично натоварване, високото ниво на циркулиращия инсулин и останалите фактори, които се секретират заедно с него.

В редица изследвания е намерена връзка между остеопорозата и възпалението. Индивиди с висока инсулинова резистентност показват по-голяма активност на възпалителните процеси, отколкото тези, с по-ниско ниво на инсулинова резистентност и това състояние на хронично възпаление оказва негативен ефект върху състоянието на костта. Проинфламаторните цитокини и системното възпаление активират костната резорбция и вероятно водят до намаление на костната плътност. Ефектът на нискостепенно възпаление, асоциирано

с метаболитния синдром се контрабалансира от протектовния ефект на повишеното количество мастна тъкан. Този парадокс се обяснява с факта, че на определено ниво на костна минерална плътност, пациентите с метаболитен синдром имат по-лошо качество на костта в сравнение със здрави индивиди. Последното се дължи на няколко механизма, които включват хиперинсулинемия, отлагане на крайни продукти на гликиране в колагена, намалено серумно ниво на IGF-1, хиперкалциурия, бъбречна недостатъчност, микроангиопатия и др.

Твърдението, че затлъстяването протектира появата на остеопороза в последните години се оспорва. Епидемиологични и клинични изследвания показват, че високото количество мастна тъкан, вероятно е рисков фактор за остеопороза и фрактури. Нещо повече, налице са доказателства, че различните компоненти на метаболитния синдром (хипертония, хипертриглицеридемия, намаленото ниво на HDL-chol.) са потенциални рискови фактори за намалена минерална костна плътност и остеопороза.

Metabolic Syndrome and Bone

Assoc. Prof. Malina Petkova

University Hospital „Lozenetz“, Medical Faculty, Sofia University

Metabolic syndrome (MS) is a clinical condition composed of anthropometric, physiologic, and biochemical abnormalities that have their own independent effects on bone metabolism.

It has been suggested that higher BMD with MS is largely determined by abdominal obesity, and protective effects of fat mass may promote bone formation via high mechanical loading, high circulating insulin levels, and factors that are co-secreted with insulin. It is well demonstrated that osteoporosis is linked to inflammation. Previous studies suggest that subjects with high insulin resistance show more inflammation than subjects with low insulin resistance state and some studies suggest that this low state of chronic inflammation may impact bone health. Proinflammatory cytokines and low-grade systemic inflammation activate bone resorption and may lead to reduced bone mineral density. Thus the observed conflicting results may be due to the counteracting of a negative effect of low-grade inflammation associated with MS and the protective effect of adiposity. This apparent paradox may be explained by the fact that, at a given level of BMD, MS patients present lower bone quality by means of various mechanisms, including hyperinsulinemia, deposition of advanced glycosylation endproducts (AGEs) in collagen, reduced serum levels of IGF-1, hypercalciuria, renal failure, microangiopathy and inflammation. and biochemical abnormalities that have their own independent effects on bone metabolism.

The belief that obesity is protective against osteoporosis has recently come into question. The latest epidemiologic and clinical studies have shown that a high level of fat mass might be a risk factor for osteoporosis and fragility fractures. Further, increasing evidence seems to indicate that different components of the metabolic syndrome, ie, hypertension, increased triglycerides, reduced high-density lipoprotein cholesterol, are also potential risk factors for the development of low bone mineral density and osteoporosis.



Сърце и кости

Доц. Сотир Марчев

Специализирана болница за активно лечение по кардиология, Плевен

Ръстът корелира със сърдечно-съдовия риск. Високите хора по-често боледуват от предсърдно мъждане, от пролапс на митралната клапа и имат по-ниска сърдечно-съдова смъртност. Ниските хора по-често боледуват от исхемична болест на сърцето, от атеросклероза, по-често са с дислипидемия и имат по-висока сърдечно-съдова смъртност. Ръстът участва неизменно във формулите за оценка на сърдечно-съдовия риск от затлъстяването, например индекс на телесната маса (ИТМ), отношението талия/ръст и др.

Хората с остеопороза имат по-висок риск за развитие на сърдечно-съдово заболяване и обратно. Исхемичната болест на сърцето е асоциирана с по-ниска костна плътност на дисталния радиус. Жените прекарвали мозъчен инсулт имат по-ниска костна плътност спрямо останалите жени на същата възраст.

Редица заболявания увреждат както костите, така и сърдечно-съдовата система. Ревматизмът уврежда най-често ендокарда, ревматоидия артрит - миокарда, а лупусът - перикарда. Всички колагенози, като васкулити, могат да засегнат коронарните съдове на сърцето. При синдрома на Марфан често има пролапс на митралната клапа и аномалии на аортата. Бъбречната недостатъчност освен че се отразява на костите води и до уремичен перикардит и нарушава кръвосъсирването.

Heart and Bones

Assoc. Prof. Sotir Marchev

Specialized Hospital for Active Treatment in Cardiology, Pleven

A person's height correlates with their cardiovascular risk. Taller individuals are more likely to suffer from atrial fibrillation and/or mitral valve prolapse, but are at lower risk of cardiovascular mortality. Conversely, shorter people are at higher risk of developing coronary heart disease, atherosclerosis and dyslipidemia and experiencing cardiovascular mortality. Height also participates in the estimation of cardiovascular risk resulting from obesity, such as the formulas for body mass index (BMI), waist-to-height ratio, etc.

People with osteoporosis are at greater risk of developing cardiovascular disease, and vice versa. For instance, coronary heart disease is associated with a lower bone density of the distal radius. Women who have suffered a stroke have a much lower bone density than other women of the same age.

Many diseases harm not only the patient's bone structure, but also their heart. For example, acute rheumatism affects negatively the endocardium, rheumatoid arthritis - the myocardium and systemic lupus - the pericardium. All connective tissue diseases, as vasculitis, can harm the coronary vessels. There is a high prevalence of mitral prolapse and abnormalities of the aorta in patients with Marfan syndrome. Renal insufficiency not only affects the bone structure, but also leads to uremic pericarditis and blood-clotting irregularities.

Мекото е по-силно от твърдото или как нервната система регулира костната обмяна

Проф. Здравко Каменов

Клиника по ендокринология, УМБАЛ Александровска, Медицински университет, София

„...трябва да знаеш, че мекото е по-силно от твърдото, водата е по-силна от скалата, любовта е по-силна от принудата.“ (Siddartha)

Нервната система, съвместно с ендокринната и имунната, има ключова роля в управлението на различните жизнени функции в организма. Отдавна са известни нервно-трофичните механизми, ролята на невропатията при развитието на остеоартропатията на Шарко и др. Малко се знае обаче за влиянието на централната нервна система върху костната обмяна.

През последната декада настъпи значително развитие в тази насока. Причината беше откриването на лептина още десетина години преди това (1994) и установяването на централните му механизми на действие чрез невротрофичен Y (NPY) и активирането на симпатиковата нервна система. Този основен път в нервно-скелетната биология и понастоящем е най-добре проучен, а по-късно потвърден и с дефинирането на ефектите върху костите на някои медикаменти (бета-блокери) повлияващи автономната нервна система. Оказа се освен това, че остеобластите експресират както NPY лиганди, така и NPY, Y1R рецептори.

Спектърът на регулаторни функции на хипоталамуса върху костното ремоделиране се разширява и включва и други представители на блока от апетитомодулиращи пептиди на *p.arciatus* (agouti-related peptide (AgRP)), proopiomelanocortin (POMC) и cocaine- and amphetamine related transcript (CART)), ендоканабиноидната система, семафорините, опиоиди и др., на които е посветена лекцията.

В заключение, понастоящем има достатъчно доказателства за наличието на значителен контрол от централната нервна система и особено симпатиковата автономна функция върху костната хомеостаза.

Soft is stronger than hard or how the nervous system regulates bone metabolism

Prof. Zdravko Kamenov

Clinic of Endocrinology, Alexandrovska University hospital, Medical University - Sofia

"...for you know that soft is stronger than hard, water stronger than rock, love stronger than force." (Siddartha)

The nervous system, together with the endocrine and immune systems, plays a key role in the control of the different vital functions in the organism. The neurotrophic mechanisms, the importance of neuropathy in Charcot osteoarthropathy, etc. are well established. Less is known about the influence of the central nervous system on the bone metabolism.

During the last decade a substantial development in this field was made. The reason for



this was the discovery of leptin around ten years earlier (1994) and the clarification of its central mechanism of action through neuropeptide Y (NPY) and sympathetic nervous system activation. This main pathway in neuroskeletal biology is currently the most investigated one and recently confirmed by defining the effects of some drugs (beta blockers) influencing the autonomic nervous system. Moreover, it appeared that osteoblasts express both NPY ligand and a cognate receptor NPY, Y1R.

The spectrum of regulatory functions of the hypothalamus on bone remodeling enlarges and includes other representatives from the appetite modulating peptides in *n.arcautus* (agouti-related peptide (AgRP), proopiomelanocortin (POMC), and cocaine- and amphetamine related transcript (CART)), the cannabinoid system, semaphorins, opioids, etc., which represent the object of this lecture.

In conclusion, currently enough scientific data exists to prove the presence of a substantial control from the central nervous system, and in particular the sympathetic autonomic function, on the bone homeostasis.

За меките кости, твърдите артерии и витамин К2

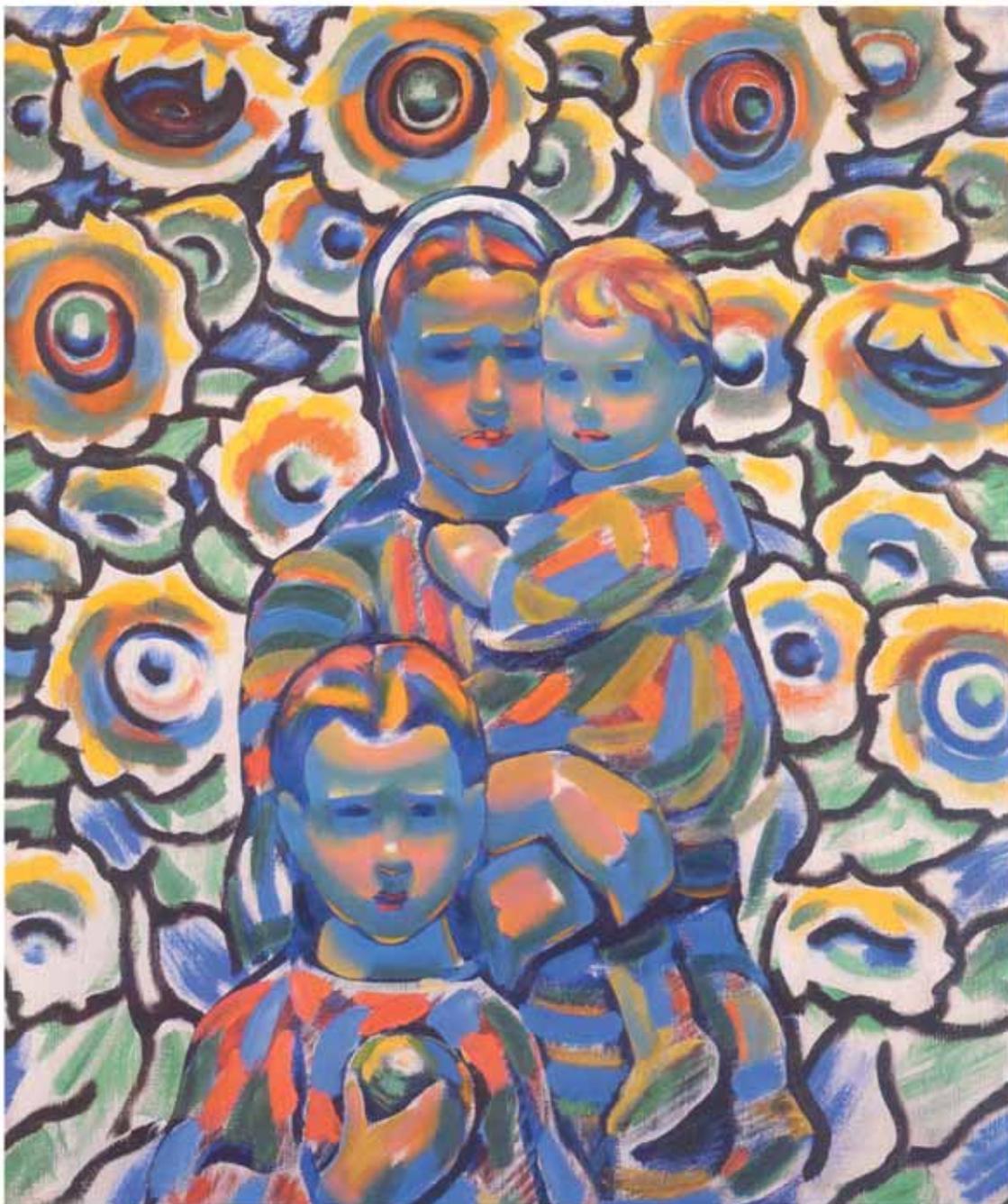
Доц. Стефан Кривошиев

УМБАЛ „Царица Йоанна - ИСУЛ“, София

Според класическите ни схващания, ролята на костите в организма се свежда до опорно-двигателна функция и поддържане на калциево-фосфатната обмяна като депозит на тези йони. Сега знаем, че чрез ендокринната функция на остеобластите, костта участва в регулацията на енергийния метаболизъм, на обмяната на мастната тъкан, в инсулиновата секреция и инсулиновата чувствителност, както и в регулацията на фосфатната и калциевата хомеостаза. Всички тези фактори са директно свързани със сърдечната функция и здраве.

Остеопорозата и сърдечно съдовите заболявания са чести при възрастни хора и са приемани за независими, свързани с възрастта заболявания. Много проучвания показват, че при остеопорозните фрактури има повишен риск от сърдечносъдови заболявания. В голяма група постменопаузални жени наличието на една или повече вертебрални фрактури повишава четирикратно риска от големи кардиоваскуларни инциденти (миокарден инфаркт, инсулт, внезапна смърт). Подобна връзка се установява и при мъже. Обратното, хората със сърдечносъдови заболявания имат по-висок риск от фрактура на шийката на бедрената кост и прешлените. Тази връзка между остеопорозата и сърдечносъдовите заболявания се запазва и след корекция за многобройни съпътстващи фактори (възраст, телесно тегло, съпътстващи заболявания, прилагано лечение, негативни фактори на стила на живот като тютюнопушене и обездвижване). Това говори, че остеопорозата и сърдечносъдовите заболявания не са независими едно от друго, свързани с възрастта заболявания.

Съдовите калцификати дълго време са приемани за пасивен, дължащи се на възрастта процес, без съществено биологическо значение. Сега е известно, че калцификацията на артериите е активен, силно регулиран процес и при калцифи-



Владимир Димитров Майстора „Майка с деца“



кати, специално в аортата и коронарните артерии има висок риск от сърдечно-съдови заболявания и сърдечносъдова смъртност. Тази връзка е доказана в големи кохорти от мъже и жени както в общата популация, така и при хронично бъбречно заболяване. Тя е потвърдена и от метаанализи. Процесът на съдова калцификация включва многобройни фактори – генетични, хормони, цитокини, ензими, свързани с транспорта и метаболизма на калций и фосфати. Съдовата калцификация започва с трансдиференциация на съдовите гладкомускулни клетки в остеобластни клетки. Съдовата калцификация е много подобна на костното формиране, с участието на много общи фактори.

Един от тези общи фактори е витамин К. Витамин К е кофактор за ензимната конверсия на остатъците на глутаминовата киселина на витамин К зависимите протеини в гама-карбоксиглутаминова киселина. Добре известните витамин К зависими протеини са коагулационните фактори II, VII, IX, X, протеини C, S и Z. Те се произвеждат в черния дроб и активирането им става също там. Чернордробното карбоксилиране става основно с помощта на витамин K1 (филохинон), който има растителен произход. Други витамин К зависими протеини се синтезират и активират извън черния дроб. Най-известните от тях са остеокалцин и матриксния Gla-протеин (MGP). Остеокалцин се произвежда от остеобластите, а MGP – в съдовите гладкомускулни клетки. Тяхното карбоксилиране е извънчернордробно и става основно с участието на менахинон (витамин K2). Обичайната ни диета е богата на филохинон и бедна на менахинон.

Последният най-често е продукт на ферментация. Най-добре проучени са менахинон 4 и менахинон 7. Последният е продукт на бактериална ферментация и има значително по-дълъг полуживот.

Карбоксилираният остеокалцин участва в стабилизирането на хидроксиапатита в костите. Освен това, остеокалцин е важен регулатор на енергийния метаболизъм и въглеродния обмен. Карбоксилирания MGP е един от основните инхибитори на извънсъдовото калцифициране. Дефицитът на витамин K2 води до недостатъчно карбоксилиране на остеокалцин и MGP, което е свързано с остеопороза и съдови калцификати. Такъв ефект има и лечението с антагонисти на витамин К.

For soft bones, arteries hard and vitamin K2

Assoc. Prof. Stefan Krivoshiev

UMHAT „Tsaritsa Joanna - ISUL“ Sofia

According to our classic concepts, the role of bone in the body is limited to locomotor function and the maintenance of calcium-phosphate homeostasis as a depot exchange of these ions. We now know that by the endocrine function of osteoblasts, the bone is involved in the regulation of energy metabolism, metabolism of adipose tissue in insulin secretion and insulin sensitivity, as well as in the regulation of phosphate and calcium homeostasis. All these factors are directly related to cardiac function and health.

Osteoporosis and cardiovascular disease are common in older people and are accepted as independent age-related diseases. Many studies indicate that people with osteoporotic

fractures are at increased risk of cardiovascular disease. In the large group of postmenopausal women presence of one or more vertebral fractures increases fourfold risk of major cardiovascular events (myocardial infarction, stroke, sudden death). Such a link is established and in men. Conversely, people with cardiovascular disease have a higher risk of fracture of the femoral neck and spine. This link between osteoporosis and cardiovascular disease remained after adjustment for multiple concomitant factors (age, body weight, comorbidities, treatment modality, negative factors of lifestyle such as smoking and physical activity). This suggests that osteoporosis and cardiovascular disease are not independent of each other age-related diseases.

Vascular calcifications have long been taken for passive due to age process without significant biological importance. It is now known that vascular calcification is active, highly regulated process and calcification, particularly in the aorta and the coronary arteries are at high risk of cardiovascular disease and cardiovascular mortality. This relationship has been demonstrated in large cohorts of men and women in both the general population and chronic kidney disease. It was confirmed by meta-analyses. The process of vascular calcification involves multiple factors – genetic, hormones, cytokines, enzymes associated with the transport and metabolism of calcium and phosphates. Vascular calcification begins with transdifferentiation of vascular smooth muscle cells into osteoblast cells. Vascular calcification is very similar to bone formation, featuring many common factors.

One of these factors is vitamin K. Vitamin K is a cofactor for the enzymatic conversion of glutamic acid residues in vitamin K dependent protein in a gamma-carboxyglutamic acid. Well-known vitamin K dependent proteins are coagulation factors II, VII, IX, X, proteins C, S and Z. They are produced in the liver and activate them becomes also there. Hepatic carboxylation occurs primarily by means of vitamin K1 (phylloquinone) having a vegetable origin. Other vitamin K-dependent proteins were synthesized and activated outside the liver. The best studied of them are osteocalcin and matrix Gla-protein (MGP). Osteocalcin is produced by osteoblasts and MGP -in vascular smooth muscle cells.

Their carboxylation is non-hepatic and occurs primarily involving menaquinone (vitamin K2). Our usual diet is rich in phylloquinone and menaquinone poor. The latter is mostly a product of fermentation. The best studied are menaquinone 4 and menaquinone 7. The latter is a product of bacterial fermentation and has a significantly longer half-life. Carboxylated osteocalcin is involved in the stabilization of hydroxyapatite in bone. Furthermore, osteocalcin is an important regulator of energy metabolism and carbohydrate metabolism. Carboxylated MGP is one of the main inhibitors of extravascular calcification. A deficiency of vitamin K2 results in insufficient carboxylation of osteocalcin and MGP, which is associated with osteoporosis and vascular calcification. Such an effect has the treatment with vitamin K antagonists too.



Традиционни и потенциални механизми за връзка между сърдечносъдово заболяване и остеопороза

Проф. Анна-Мария Борисова

Университетска болница, Медицински университет, София

Калцифицирането на атеросклеротичните плаки и костната минерализация са процеси с много общи черти. Калцифицирането на артериалните стени не е пасивен процес на преципитация на калций и фосфор, а високо организиран процес регулиран по механизмите на костната минерализация. Многобройни патологични механизми са отговорни за връзката между ССЗ и остеопороза.

Традиционни рискови фактори за сърдечносъдово заболяване (ССЗ)

1. Непроменливи рискови фактори – фамилност, пол, възраст
2. Променливи рискови фактори – хипертония, тютюнопушене, физическа неактивност, дислипидемия, нездравословно хранене, затлъстяване, диабет, алкохолизъм
3. Нови рискови фактори, свързани със съдовото здраве – дебелина на интима медиа на каротидите, фибриноген, С-реактивен протеин, хомоцистеин ...

Традиционни рискови фактори за остеопороза

1. Непроменливи рискови фактори – пол, възраст, фрактури след 40 г. възраст, фамилност за остеопороза, деменция
 2. Променливи рискови фактори – нисък ВМІ, адекватен хранителен прием на калций и витамин D, физическа неактивност, лекарства (кортикостероиди), естрогенен дефицит, тютюнопушене, алкохолизъм, ранна менопауза
- Общите традиционни рискови фактори не могат да обяснят тези връзки.

Съществуват и потенциални механизми за връзка между ССЗ и остеопороза:

1. На клетъчно и молекулно ниво има общи черти в протичането на съдовата калцификация и в костното формиране.
2. Хроничното възпаление играе роля и при двете състояния
3. Секс-хормоните засягат костта и съдовата стена
4. Серумни липиди – много добре проучен рисков фактор за атеросклероза, но той участва и при формирането на остеопорозата.
5. Nitric oxide (NO) – съдовият тонус се поддържа от непрекъснато освобождаване на малки количества NO, генериран от L-arginine чрез NO synthase isoenzymes. Има три вида – ендотелен (eNOS), индуциран (iNOS), нервен (nNOS). В костта са два от тях – eNOS – в ОВ-линия и iNOS – в ОВ и ОС-линии.

Разлики между мъже, пре и постменопаузални жени

Мъжете в сравнение с жените 3-4 пъти по-често имат атеросклероза. С напредване на възрастта съотношението намалява и става 2 пъти по-често при 65/69-годишните, а при 85-годишните е вече 1:1. Инцидентите от ССЗ зачестя-



ват при жените след менопауза. Мъжете до 45 г. имат по-високо кръвно налягане от жените, а след тази възраст – жените. Мъжете имат по-голяма честота на коронарна сърдечна болест, а жените – на хронична сърдечна недостатъчност. Смъртността от сърдечен инфаркт е по-висока при жените в сравнение с мъжете (възможната причина е, че жените в по-напреднала възраст получават сърдечен инфаркт).

Остеопорозата засяга всяка трета жена срещу всеки осми мъж. 30% от бегрените фрактури са при мъже, но те умират два пъти по-често от жените през първата година след тази фрактура.

Traditional and potential mechanisms for the link between cardiovascular diseases and osteoporosis

Prof. Anna-Maria Borissova

University Hospital, Medical University, Sofia

We compare the traditional risk factors and patient profiles leading to cardiovascular disease and osteoporosis. We discuss the interrelationships between risk factors and common pathophysiological mechanisms for cardiovascular disease and osteoporosis. We evaluate the increasing evidence that supports an association between these disabling conditions. We reveal that vascular health appears to have a strong effect on skeletal health, and vice versa. We highlight the importance of addressing the risk benefit of preventative interventions in both conditions. We discuss how both sexes are affected by these chronic conditions and the importance of considering the unique risk of the individual.





Владимир Димитров Майстора „Сватбено хоро“

НАЦИОНАЛЕН СИМПОЗИУМ

*„Костни промени при
различни заболявания“*

Българско
дружество по
ендокринология



*20-22 октомври 2016 година
Гранд Хотел Пловдив*

© Отговорен редактор: проф. Анна-Мария БОРИСОВА

© Художник: Румен НИНОВ