



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

# Ендокринология

## *Endocrinologia*

Българско дружество по ендокринология

### XIII НАЦИОНАЛЕН КОНГРЕС

*по Ендокринология*  
2-5 октомври 2025

Суплемент/  
Supplement

1/2025

Bulgarian Society of Endocrinology



# ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGIA

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

## Editorial Board/Редакционна колегия и съвет

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

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

## International Scientific Board/Международен научен съвет

**Alexandra Dimitrescu (Chicago)** / Александра Димитреску (Чикаго)  
**Cherubino Di Lorenzo (Rome)** / Керубино Ди Лоренцо (Рим)  
**Dario Rahelic (Zagreb)** / Дарио Рахелич (Загреб)  
**Laurence Amar (Paris)** / Лоранс Амар (Париж)  
**Maurizio Nordio (Rome)** / Маурицио Нордио (Рим)  
**Samuel Refetoff (Chicago)** / Самуел Рефетоф (Чикаго)  
**Svetlana Vujovic (Belgrade)** / Светлана Вуювич (Белград)

---

### **Уважаеми колеги и гости,**

За мен е огромно удоволствие да Ви приветствам на 13-ия Национален конгрес по ендокринология, организиран от Българското дружество по ендокринология!

Дойде време да се срещнем отново на годишното събитие на Българско дружество по ендокринология – Тринадесетия национален конгрес по ендокринология. Шестдесет години след основаването на дружеството през 1965 г. продължаваме да сме заедно.

Очакват ни три пълни дни на интензивни пленарни лекции, научни доклади и постерни представления.

Програмата е изготвена от широк панел от водещи специалисти по ендокринология и детска ендокринология. Във връзка с това бих искал да се възползвам от възможността да благодаря на всички колеги, които взеха участие в оценката и подбора на постъпилите резюмета и подготовката на програмата или приеха да модерират сесиите на конгреса.

Програмата е организирана в девет тематични сесии, обособена постерна сесия и вмъкнати между тях сателитни симпозиуми. През тези три дни ще чуете новости в областта на ендокринологията и лекции върху основни и важни теми с практична клинична насоченост. Ще се запознаете с работата и научните постижения на младите колеги от университетските структури и ще чуете интересни случаи от клиничната практика. В програмата сме включили също педиатрични лекции и за първи път сме добавили сесия, в която ще се засегнат въпросите на прехода в ендокринологичната грижа между детска и зряла възраст. Гост лектори са проф. Миряна Докнич от Белград и проф. Александра Димитреску от Чикаго, а също и колеги от други области на медицината – проф. Добрин Свинаров и доц. Жулиета Христова, клинична лаборатория; доц. Милена Николова, нефрология; доц. Елена Димитрова, кардиология. Пригответе си отделна сесия, която да постави акцент върху някои интересни въпроси на хормоналните изследвания в областта на ендокринологията.

Ние имаме обща цел – да повишаваме знанията си и да подобряваме грижата за нашите пациенти. Убеден съм, че разнообразната и богата програма на конгреса ще допринесе за постигане на тази цел. Вярвам, че всеки ще научи по нещо интересно за себе си и ще отнесе познание, което да използва в клиничната си практика. За нас, по-възрастните – нека тези три дни са опресняващи и освежаващи! За младите колеги, които правят първите си стъпки в науката – чуйте какво и как правят колегите Ви, почерпете идеи и вдъхновение! За специализиращите бъдещи ендокринолози – слушайте и попитайте, защото това е вашият път! Конгресът е време за обмяна на мнения, идеи и преживявания. Нека заедно направим тези три дни интересни и полезни.

### **С уважение,**

Доц. Александър Шинков  
Председател на УС на Българско дружество  
по ендокринология



---

## **Dear Colleagues, Dear Guests**

*It is a great pleasure for me to welcome you to the 13th National Congress of Endocrinology, organized by the Bulgarian Society of Endocrinology!*

*The time has come to meet at the annual scientific event of our Bulgarian Society of Endocrinology – The 13th National Congress of Endocrinology. Sixty years after our society was founded in the distant 1965, we are still together!*

*Before us are three full intense days of plenary lectures, scientific reports, and poster presentations. The agenda was designed by a large panel of leading specialists in endocrinology and pediatric endocrinology. In relation to this, I would like to take the opportunity to thank all colleagues who participated in the evaluation and the selection of the submitted abstracts and the preparation of the agenda, or accepted to moderate scientific sessions during the congress.*

*The agenda is structured in nine thematic sessions, a dedicated poster session and intercalated satellite symposia. In the next three days you will learn some novelties in the field of endocrinology and will attend lectures on important basic and clinically oriented topics. You will get acquainted with the scientific endeavours and achievements of our young colleagues from the university structures and will hear interesting clinical cases. Several pediatric talks are included. For the first time we have planned a separate session in which the issues of the transition from periatric to adult care will be discussed. Guest lecturers are Prof. Mirjana Doknić from Belgrade, Prof. Alexandra Dimitresku from Chicago, as well as specialists from other medical areas – Prof. Dobrin Svinarov and Assoc. Prof. Julieta Hristova in Clinical Laboratory, Assoc. Prof. Milena Nikolova in Nephrology, Assoc. Prof. Elena Dimitrova in Cardiology. A separate session has been dedicated to some fascinating aspects of the hormonal diagnostics in the endocrine practice.*

*We have a common goal – to further build our knowledge and improve the care for our patients. It is my conviction that the diverse and rich programme of the congress will facilitate us in achieving our goal. I am confident that each of us will learn something new and interesting and will take home knowledge that will subsequently apply in our clinical practice. Let these three days be refreshing for us, the older ones. Let our young colleagues who make their first steps in science hear what their peers have achieved and draw fresh ideas and inspiration. Last, but not least, let all those specializing endocrinology listen and absorb, because that is their path. The congress is a time to share opinions, ideas and experience. Let us make these three days interesting and valuable together!*



**Respectfully,**  
Assoc. Prof. Aleksandar Shinkov  
Chairman of the Bulgarian Society of Endocrinology



Българско дружество по  
ЕНДОКРИНОЛОГИЯ  
Bulgarian Society of Endocrinology

# XIII НАЦИОНАЛЕН КОНГРЕС ПО ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

60  
ГОДИНИ  
Българско  
дружество по  
ендокринология

**2 - 5 октомври 2025**

Гранд хотел Пловдив



# Българско дружество по ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

---

## *Bulgarian Society of Endocrinology*

### **Българското дружество по ендокринология**

Българско дружество по ендокринология е сдружение с идеална цел, което обединява българските ендокринолози. Създадено е през 1965 г.

Основните дейности на дружеството са свързани с обезпечаване на възможности за продължаващо медицинско обучение (СМЕ) и организиране на научни срещи в областта на ендокринологията, подпомагане на колегите за повишаване на професионалната им квалификация, осигуряване на подкрепа на научните изследвания, въвеждане на утвърдени международни препоръки за диагностика и лечение на ендокринните заболявания, комуникация със здравните институции, пациентските сдружения и научните дружества от други специалности.

### **Нашата мисия**

Нашата мисия е да осигуряваме платформа за комуникация между специалистите ендокринолози, да подпомагаме обучението и повишаваме на квалификацията им и да подобрявам грижата за хората с ендокринни заболявания в България.

### **Организационен комитет на конгреса**

#### **Председател**

Александър Шинков

#### **Научен комитет**

М. Аршинкова, Ж. Бонева, А-М. Борисова, М. Боянов, Н. Чакърова, Р. Димова,  
А. Еленкова, А. Гатева, С. Захариева, В. Йотова, З. Каменов, Р. Ковачева,  
Ф. Куманов, Л. Лозанов, Й. Матророва, Б. Нончев, М. Орбецова, М. Петкова,  
П. Попиванов, Р. Робева, М. Сигерова, Н. Темелкова, Ц. Танкова, З. Тодорова,  
К. Тодорова, Ц. Тотомирова, К. Христозов, А. Шинков

Конгресен партньор  
Конгреси и събития ООД  
[www.cmebg.com](http://www.cmebg.com)





# Българско дружество по ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

---

## *Bulgarian Society of Endocrinology*

### **Bulgarian Society of Endocrinology**

Founded in 1965, the Bulgarian Society of Endocrinology is a non-profit organization connecting the specialists in endocrinology in Bulgaria.

The main activities of the Society include providing opportunities for Continuous Medical Education, organizing scientific events in the area of endocrinology, support for the improvement of the professional qualifications, support for scientific research, the introduction of international diagnostic and therapeutic guidelines, and interaction with the healthcare authorities, patient societies and the medical associations in other areas of medicine.

### **Our Mission**

Our mission is to provide a platform for communication among endocrinologists, to support their education and help enhance their qualifications, and to improve the care for those suffering with endocrine disorders in Bulgaria.

### **Organizing Committee of the Congress**

#### **Chairperson**

Aleksandar Shinkov

#### **Scientific Committee**

M. Arshinkova, Zh. Boneva, A.-M. Borisova, M. Boyanov, N. Chakarova, R. Dimova, A. Elenkova, A. Gateva, S. Zaharieva, V. Yotova, Z. Kamenov, R. Kovacheva, F. Kumanov, L. Lozanov, Y. Matrozova, B. Nonchev, M. Orbetsova, M. Petkova, P. Popivanov, R. Robeva, M. Siderova, N. Temelkova, Ts. Tankova, Z. Todorova, K. Todorova, Ts. Totomirova, K. Hristozov, A. Shinkov

Congress Partner  
Congress Management and Events Ltd.  
[www.cmebg.com](http://www.cmebg.com)



# Научна програма

## XIII Национален конгрес по Ендокринология

2-5 октомври 2025, Пловдив

**четвъртък**

**02 октомври 2025**

- 13:45-14:45** **I Научна сесия: Редки ендокринни болести**  
Модератори: *Захариева С., Йотова В., Орбецова М.*
- 13:45-14:05** Редки ендокринни болести и експертни центрове – каква е връзката?  
*Йотова В., Галчева С., Зекерие С., Шишков С.*
- 14:05-14:25** Болест на von Hippel-Lindau: фокус върху феохромоцитом  
*Еленкова А.*
- 14:25-14:45** Не-инсулинзависими тумор-индуцирани хипогликемии – State of the Art  
*Тодорова К.*
- 14:45-15:05** Моногенен диабет в детска и юношеска възраст – диагноза и възможности за лечение  
*Аршинкова М., Савова Р., Димова И, Тодорова А, Янева Н., Цветанова Ц., Модева И., Славчева О., Йорданова Д., De Franco, Hatterley A., Константинова М.*
- 15:05-15:15** Остеопороза-псевдоглиома синдром при възрастен пациент: клиничен случай и диагностични предизвикателства  
*Бакалов Д., Недялкова М., Бояджиев В., Боянов М., Каменов З.*
- 15:15-15:25** Индивидуализиран подход при лечението на ендокринна дисфункция, свързана с терапия с чекпойнт инхибитори - серия от клинични случаи  
*Димитрова Р., Сидерова М., Русева Ж.*
- 15:25-15:45** Хиперинсулинемична хипогликемия в детска възраст  
*Галчева С.*
- 15:45-16:00** Самелитен симпозиум SWIXX Biopharma: XLH – в светлината на новите препоръки  
*Тодорова З.*
- 16:00-16:20** *Кафе пауза*

## Научна програма

---

**16:20-16:40** Самелитен симпозиум Dexcom: Минимални очаквания от системите за мониторинг на глюкозата  
**Модератор:** *Герев Н.*

**16:40-16:55** Самелитен симпозиум MagnaPharm: Остеопороза и стереотипи  
**Шинков А.**

**17:00-18:30** **II Научна сесия: Гонадни заболявания**  
**Модератори:** *Орбецова М., Куманов Ф., Каменов З.*

**17:00-17:20** Разграничаване на конституционно закъсняване на пубертета (КЗП) от хипогонадизъм  
**Куманов Ф.**

**17:20-17:40** Невроендокринология на оргазма  
**Каменов З.**

**17:40-18:00** Лечебни подходи при синдром на поликистозни яйчници спрямо фенотипната изява  
**Орбецова М.**

**18:00-18:10** Нива на галанин-подобен пептид (GALP) при различни фенотипни изяви на синдром на поликистозни яйчници  
**Няголова П., Митков Д., Орбецова М., Терзиева Д.**

**18:10-18:20** Корелация между сила на захват, SARC-F скор и скелетно-мускулен индекс, измерен с PET/CT, при хипогонадни мъже на андроген депривационна терапия за карцином на простатата  
**Радев С., Сигерова М., Стоева Т., Дянкова М.**

**18:20-18:30** Нови биомаркери за диагностика на синдрома на поликистоза на яйчниците в юношеска възраст  
**Младенов В., Раданова М., Йотова В.**

**18:30-19:00** Самелитен симпозиум Astellas: Таргетиране на NK3 рецепторите за менажиране на вазомоторни симптоми, свързани с менопауза  
**Модератор:** *Шинков А.*

Вазомоторни симптоми, свързани с менопауза  
**Куманов Ф.**

Таргетен контрол: клинични данни за селективен NK3 рецепторен антагонист  
**Шинков А.**

**19:00-19:30**

**Откриване**

**08:00-10:00 III Научна сесия: Заболявания на хипофизата и надбъбречните жлези****Модератори:** *Захариева С., Еленкова А., Сигерова М.*

- 08:00-08:20** Advances in the diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in young adults  
*Doknic M.*
- 08:20-08:40** Съвременна класификация и характеристика на туморите на хипофизата  
*Орбецова М.*
- 08:40-08:50** Приложимост на рисковата класификация PANOMEN 3 на хипофизарните тумори  
*Русева Ж., Шишков С., Сигерова М., Христов К.*
- 08:50-09:00** Декомпенсиран захарен диабет: резултат от хиперсоматотропизъм или лечението му?  
*Въндева С., Еленкова А., Робева Р., Захариева С.*
- 09:00-09:10** Рядък случай на невроендокринен карцином на сфеноидалния синус с вторично засягане на хипофизата  
*Маркова М., Еленкова А., Робева Р., Захариева С.*
- 09:10-09:20** Клиничен случай на вроден хипогонадотропен хипогонадизъм вследствие на нова хомозиготна мутация в KISS1R ген  
*Тодорова З., Христова Д., Михова К., Кънева Р.*
- 09:20-09:40** Надбъбречнокорев карцином: Актуални насоки за диагностика и лечение  
*Захариева С.*
- 09:40-09:50** Клиничен случай на жена с множествени ендокринни и неендокринни лезии: генетичен синдром или случайно съвпадение?  
*Кирова И., Робева Р., Въндева С., Еленкова А., Захариева С.*
- 09:50-10:00** Системни и органоспецифични имунни маркери при пациенти с болест на Адисон в рамките на аутоимунен полигландуларен синдром тип 1  
*Фейзулова А., Робева Р., Кирилов Г., Еленкова А., Въндева С., Танев Д., Захариева С.*

**10:00-10:20 Кафе пауза**

## **Научна програма**

---

- 10:20-12:20**      **IV Научна сесия: Заболявания на костния и минерален обмен**  
**Модератори:** *Шинков А., Борисова А-М.*
- 10:20-10:35**    Избор на лечение при пациенти с остеопороза и различен фрактурен риск  
**Боянов М.**
- 10:35-10:50**    „Know how“ в лечението на остеопорозата  
**Попиванов П., Темелкова, Н.**
- 10:50-11:05**    Секвенциална терапия на остеопорозата – защо, кога и как?  
**Шинков А.**
- 11:05-11:30**    Особенности на костната обмяна и структурен статус при захарен диабет  
**Борисова А-М.**
- 11:30-11:50**    Глюкокортикоид-индуцирана остеопороза  
**Петранова Ц.**
- 11:50-12:10**    Остеопороза и дентално здраве  
**Темелкова Н., Попиванов П.**
- 12:10-12:20**    Нормокалциемичен първичен хиперпаратиреоидизъм – биохимична и клинична характеристика  
**Янкова И., Шинков А., Димитрова И., Петрова Д., Стойнова М., Лилова Л., Ангелова М., Ковачева Р.**
- 12:20-12:50**    Сателитен симпозиум Boehringer Ingelheim: Empagliflozin - десетилетие на постижения с начало EMPA-REG OUTCOME®  
**Модератор:** *Танкова Ц.*
- 12:50-13:05**    Сателитен симпозиум Medtronic: Технологичен пробив в ендокринологията: MiniMed 780G и новият стандарт за контрол на диабета  
**Танкова Ц.**
- 13:05-14:05**    **Обяд**
- 14:05-14:25**    Сателитен симпозиум Eli Lilly: Нова ера в лечението на затлъстяването: Mounjaro – от иновация към устойчив контрол  
**Танкова Ц.**

---

**14:25-16:25**      **V Научна сесия: Метаболитен синдром и сродни състояния**  
**Модератори:** *Тодорова К., Тотомирова Ц., Бонева Ж.*

- 14:25-14:45**      Епигенетика на метаболитния синдром  
*Лозанов Л.*
- 14:45-15:05**      Хранителни режими при затлъстяване и метаболитен синдром и дълголетие  
*Орбецова М.*
- 15:05-15:25**      Менопауза, андропауза и връзката им с метаболитния синдром  
*Петкова М.*
- 15:25-15:35**      FGF-21, Metrnl, Sortilin и Nesfatin-1-нови участници в патогенезата на метаболитния синдром  
*Недева И., Асьов Я., Карамфилова В., Каменов З.*
- 15:35-15:45**      Клинична стойност на оценката на телесния състав при пациенти със затлъстяване  
*Асьов Я., Иванов П., Недева И., Гатева А., Карамфилова В., Ханджиева-Дърленска Т., Ганева Г., Бонева Ж., Каменов З.*
- 15:45-15:55**      Нарушена циркадна секреция на мелатонин в зависимост от броя клинично изявени компоненти на метаболитен синдром  
*Пенева В., Терзиева Д., Няголова П., Митков М.*
- 15:55-16:05**      Амилоид А и острофазови белтъци при пациенти с високостепенно висцерално затлъстяване и метаболитен синдром  
*Ганева С., Първанова Д., Викторов И., Китова Н.*
- 16:05-16:25**      Клиничен случай на дефицит на витамин В<sub>1</sub> и развитие на енцефалопатия на Вернике след бариатрична хирургия  
*Дикова А., Ганева С., Атанасова Р., Първанова Д., Викторов И., Китова Н., Ангелова Б., Божинов С.*

**16:25-16:45**      **Кафе пауза**

- 16:45-17:25**      Сателитен симпозиум Novo Nordisk: Ozempic® – синергия в терапията на кардиоренометаболитния синдром  
**Модератор:** *Каменов З.*  
**Лектори:** *Николова М, Симова Я.*

**17:25-18:30**      **Годишно отчетно събрание**

**Събота**

**04 октомври 2025**

**08:00-10:00 VI Научна сесия: Захарен диабет**

**Модератори:** *Танкова Ц., Чакърова Н.*

- 08:00-08:15** Ремисия на тип 2 захарен диабет  
*Бонева Ж.*
- 08:15-08:20** Подходът ABCDE в скрининга за хронично бъбречно заболяване  
*Николова М., Филев Р., Влахов Й.*
- 08:20-08:30** Възможности на телемедицината и генеративния изкуствен интелект в управлението на захарния диабет  
*Петров С., Орбецова М., Илиев Д., Митева М., Петрова В., Станчев П., Колева-Тютюнджиева Д., Бабаджанова Е., Здавчева М., Донков Д.*
- 08:30-08:40** Индекси на инсулинова резистентност и връзката им с висцералната мастна маса при пациенти с тип 1 захарен диабет  
*Цочев К., Чалъкова Т., Чаушева Г., Ушева Н., Йотов Й., Йотова В.*
- 08:40-08:50** Серумни нива на програнулин при пациенти с различен гликемичен статус в хода на остър исхемичен мозъчен инсулт  
*Янева Ж., Цалта-Младенов М., Шефкет С., Бочева Я., Бояджиева М.*
- 08:50-09:00** Връзка между кожна автофлуоресценция и диабетна ретинопатия при пациенти с тип 1 захарен диабет с голяма давност и без известни сърдечно-съдови заболявания  
*Хаджиева Е., Бояджиева М., Златарова З., Йотова В.*
- 09:00-09:15** Автоматизирани системи за гоставяне на инсулин – докъде стигнахме?  
*Танкова Ц.*
- 09:15-09:25** Хибридна затворена система за гоставяне на инсулин – резултати от клиничната практика  
*Чакърова Н., Димова Р., Царкова П., Сергарова М., Салкова М., Грозева Г., Танкова Ц.*
- 09:25-09:40** Роля на технологиите при захарен диабет в детска възраст  
*Йотова В., Базгарска Ю., Цочев К., Зекерие С., Николов С.*
- 09:40-09:50** Дизайн на отворено проучване за определяне на ефекта от употребата на приложение Diabetes:M болусен калкулатор при пациенти със захарен диабет тип 1 на базално-болусен режим или инсулинова помпа  
*Димова Р., Чакърова Н., Танкова Ц., Йорданов И., Върбанов Р.*

---

**09:50-10:00** Проектът SWEET – участието и ползите за България  
*Савова Р., Молева И., Славчева-Проданова О., Янева-Дончева Н., Аршинкова М., Константинова М.*

**10:00-10:20** *Кафе пауза*

**10:20-11:00** Сателитен симпозиум Novo Nordisk: Цената на спечеленото време – ползите от ранното и ефективно лечение на затлъстяването  
**Модератор:** *Танкова Ц.*  
**Лектори:** *Йотова В., Карамфилов К.*

**11:00-11:30** Сателитен симпозиум Berlin-Chemie/A.Menarini: Metformin – класиката в съвременната диабетология  
**Боянов М.**

**11:30-13:00** Постерна сесия  
**Модератори Панел 1:** *Петкова М., Бояджиева М.*  
**Модератори Панел 2:** *Лозанов Б., Митков М.*

**13:00-14:00** *Обяд*

**14:00-16:00** **VII Научна сесия:**  
**Заболявания на щитовидната жлеза**  
**Модератори:** *Ковачева Р., Христозов К., Нончев Б.*

**14:00-14:15** Заместително лечение на хипотиреозидизма  
**Христозов К.**

**14:14-14:35** Нови терапевтични възможности при Базедова болест  
**Ковачева Р.**

**14:35-14:50** Контраст-индуцирана тиреоидна дисфункция  
**Сигерова М.**

**14:50-15:00** Нарушена експресия на микро-РНК при папиларен тироиден карцином: възможности за клинично приложение  
**Мехтеров Н., Гевезова М., Сарафян В., Чобанкова Е., Нончев Б.**

**15:00-15:10** Качество на живот при български пациенти, оперирани от диференциран тироиден карцином  
**Димитрова И., Шинков А., Стойнова М., Янкова И., Иванова Р., Ковачева Р.**

**15:10-15:20** Предиктори на пълния терапевтичен отговор към системни глюкокортикоиди при пациенти с умерено-тежка до тежка тиреоид-асоцирана офталмопатия  
**Стойнова М., Шинков А., Ковачева Р.**

## Научна програма

---

- 15:20-15:30 Прогностична стойност на ТСХ-рецепторните антитела в ранните етапи от лечение на Базедовата болест  
**Дилова А., Стойнова М., Петрова Д., Янкова И., Димитрова И., Иванова И., Шинков А., Ковачева Р.**
- 15:30-15:40 Тиреоидна дисфункция, индуцирана от приложението на имуноterapia  
**Атанасова Р., Ганева С., Цонева Т., Тонкова Т., Дикова А., Ангелова Б., Първанова Д., Викторов И.**
- 15:40-16:00 Forms of reduced sensitivity to thyroid hormone ***Dimitrescu A.***

### 16:00-16:20 **Кафе пауза**

- 16:20-16:40 Сателитен симпозиум Merck: Подходи при предиабет и инсулинова резистентност: Ролята на Glucophage XR  
**Модератор: Танкова Ц.**  
Актуални предизвикателства и иновации в управлението на предиабет  
**Танкова Ц.**  
Предиабет и инсулинова резистентност: Рискови фактори и стратегии за интервенция Glucophage XR като първи избор  
**Чакърова Н.**  
Клинични решения при пациенти с инсулинова резистентност и предиабет. Мястото на Glucophage XR  
**Димова Р.**
- 16:40-18:40 **VIII Научна сесия: Ендокринологията и преходът от детска към зряла възраст – време за диалог**  
**Модератори: Робева Р., Йотова В., Аршинкова М.**
- 16:40-16:55 Преход на юношите със захарен диабет към грижи за възрастни  
**Аршинкова М.**
- 16:55-17:25 Прехвърляне към грижа за възрастни на пациенти с вродена надбъбречна хиперплазия – какво е направено и какво предстои?  
**Йотова В., Робева Р.**
- 17:25-17:55 Щитовидната жлеза в двата края на жизнения път на човека: Щитовидна жлеза и заболявания в неонатална, кърмаческа, детска и юношеска възраст  
**Стоева И.**  
Щитовидната жлеза в напреднала възраст  
**Шинков А.**
- 17:55-18:02 16-годишно момиче с екстремно затлъстяване и остри усложнения  
**Янева Н., Аршинкова М., Йорданова Д., Славчева О., Христова П., Тенева Т.**
- 18:02-18:09 Проблем ли е затлъстяването при тип 1 диабет?  
**Константинова М.**
- 18:09-18:16 Нов подход в лечението на вродена надбъбречна хиперплазия (ВНХ) с Хидрокортизон с удължено освобождаване  
**Йорданова Д., Робева Р., Димитрова М., Тодорова З., Герджикова В.**

- 18:16-18:23** Неонаталният TSH скрининг като чувствителен индикатор на йодния статус у новородени в България: актуални данни 2021-2024  
**Стоева И., Модева И., Кожухарова В., Тодорова З., Петров Ц.**
- 18:23-18:30** Резултати от организираното прехвърляне при навършване на пълнолетие на пациенти с редки ендокринни заболявания  
**Шишков С., Йотова В., Сидерова М., Янева Ж., Димитрова Р.**
- 18:30-18:37** Прехвърляне към адултна грижа на пациенти със синдром на Прагер-Вили. Представяне на два клинични случая  
**Йорданова Н., Шишков С., Зекерие-Халил С., Николов С., Йотова В.**
- 18:37-18:40** Дискусия върху клиничните случаи

18:40-19:00

## Закриване

20:00-22:30 *Вечеря*

**Неделя**

**05 октомври 2025**

**09:00-12:00** **IX Научна сесия: Ендокринологията от лабораторията до пациента**  
**Модератори: Шинков А., Свинаров Д., Димова Р.**

- 09:00-09:20** Мас спектрометрията навлиза в клиничната медицина: измерения в ендокринологията  
***Свинаров Д.***
- 09:20-09:40** Преданалитични съображения при изследване на хормони  
***Христова Ж.***
- 09:40-10:00** Интерпретация на хормоналните констелации в тиреоидологията – какво означава това, което ни дава лабораторията?  
***Шинков А.***

**10:00-10:30** *Кафе пауза*

- 10:30-10:50** Употребата на хранителни добавки като ключов преданалитичен фактор при лабораторната оценка на гонадната функция  
***Робева Р.***
- 10:50-11:10** Клинична интерпретация на изследванията на показателите на липидната обмяна  
***Димитрова Е.***
- 11:10-12:00** **Въпроси и обсъждане**

**Събота**

**04 октомври 2025**

**11:30-13:00 Първи панел (монитор 1)**

**Модератори:** доц. М. Петкова и доц. М. Бояджиева

**Захарен диабет:**

- 11:30-11:36 P1** Връзка между цистатин С и индиректни индекси за чернодробна стеатоза при лица от високорискова популация  
**Салкова М., Димова Р., Танкова Ц.**
- 11:36-11:42 P2** Оценка на качеството на живот на пациентите със захарен диабет тип 2 в зависимост от провежданата терапия.  
**Костадинов Н., Тотомирова Ц.**
- 11:42-11:48 P3** Ниво на осведоменост сред пациенти със захарен диабет тип 1 относно самоконтрола и управление на заболяването  
**Кандиларова Д.**
- 11:48-11:54 P4** Профил на холистичния терапевтичен подход при хоспитализирани пациенти със захарен диабет тип 2 – 12 месечен анализ  
**Шопов Г., Сидерова, М., Писина, К., Димитрова, Р., Христов, К.**
- 11:54-12:00 P5** Инсулинова помпена терапия при възрастна пациентка със захарен диабет тип 1  
**Янева Ж., Сидерова М., Христов К.**
- 12:00-12:06 P6** Срокът на бременността играе важна роля при определянето на времето за очакваната проява на хипотиреоидизъм и/или хипергликемия  
**Трифенова Б., Даковска Л., Михайлова Е., Вуков М., Борисова А-М.**
- 12:06-12:12 P7** Ендокринни усложнения при лечение с имунотерапия в онкологията: клиничен случай  
**Илиева Д., Няголова П., Митков М.**
- 12:12-12:18 P8** Клиничен случай на наследствен диабет с патогенен вариант на митохондриалния MT-TL1 ген m.3243A>G. Защо метформин е контраиндициран?  
**Маринова Е., Бояджиева М., Димова М., Левкова М.**
- 12:18-12:24 P9** Затлъстяване, диабет и тиреоидни възли  
**Трифенова Б., Даковска Л., Михайлова Е., Вуков М., Борисова А-М.**
- 12:24-12:30 P10** Гликемичен контрол на захарен диабет тип 2 в зависимост от BMI при българска популация  
**Йончева-Михайлова М., Тотомирова Ц.**
- 12:30-12:36 P11** Нови маркери за ранна диагностика на диабетна нефропатия при пациенти с T13D  
**Модева И., Златанова Г., Аршинкова М., Цакова А., Савова Р.**
- 12:36-12:42 P12** E-tracking методика за измерване на артериалната ригидност при пациенти със захарен диабет тип 2  
**Маринова Е., Бояджиева М., Каназирев Б.**

---

## Заболявания на щитовидната жлеза:

- 12:42-12:48 P13 Метастаза в щитовидната жлеза от недиференциран плоскоклетъчен карцином на хипофаринкса – клиничен случай  
**Янчева Н., Чобанкова Е., Чапкънов А., Чонова Е., Нончев Б**

## Метаболитен синдром и сходни нарушения:

- 12:48-12:54 P14 Ефекти на двойния GLP/GIP рецепторен агонист тирзепатид върху нивата на иризин и интерлевкин-6 (IL-6) при пациенти със затлъстяване  
**Стоянова Р., Денчев В., Дърленска-Ханджиева Т.**
- 12:54-13:00 P15 Терапия с GLP-1 агонисти при пациент с аутоимунни заболявания, включително миастения гравис, тиреоидит на Хашимото и тромбоза с цитопения  
**Стоянова Р., Топузова К., Калева И.**

## Втори панел (монитор 2)

Модератори: проф. М. Митков и доц. Л. Лозанов

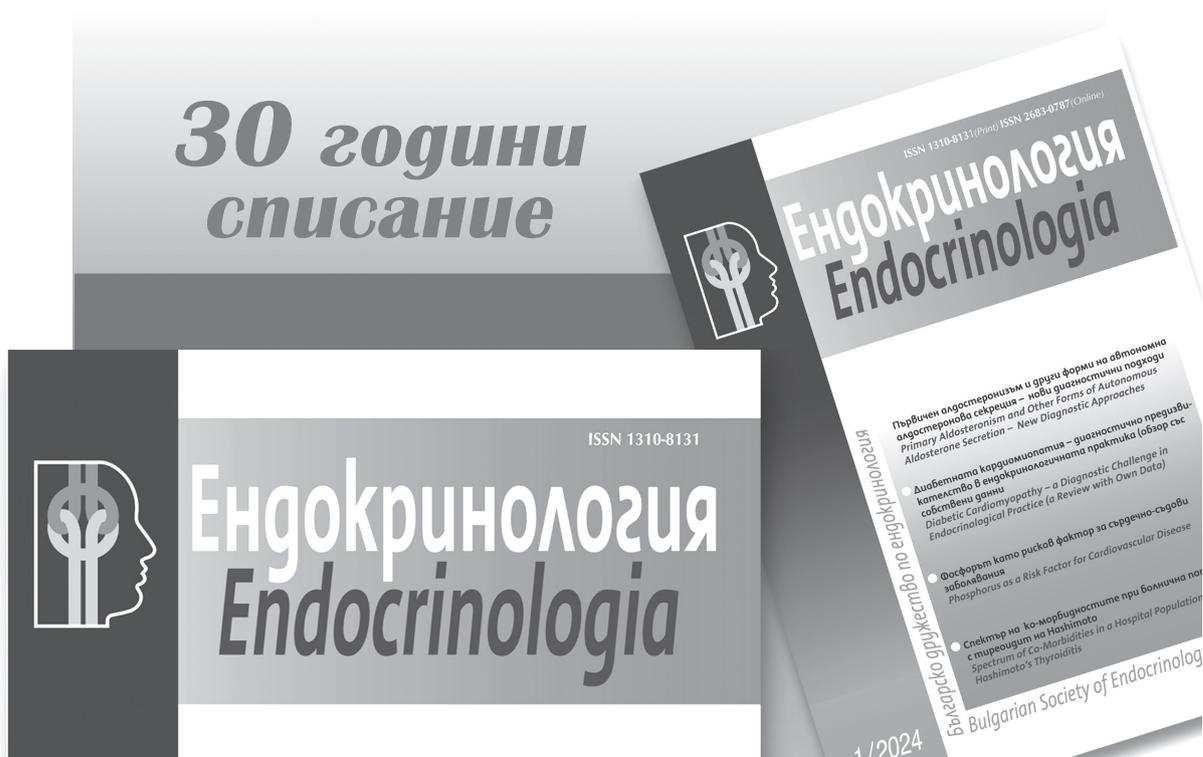
## Редки ендокринни болести, Заболявания на хипофизата и надбъбречните жлези:

- 11:30-11:36 P16 Клиничен случай на чернодробна цитолита при анорексия нервоза  
**Ангелова Б., Ганева С., Дикова А., Първанова Д., Китова Н.**
- 11:36-11:42 P17 АКТХ-независим синдром на Кушинг при пациентка преживяла рак в детството  
**Иванова И., Сидерова М., Христов К., Белчева М., Георгиева М.**
- 11:42-11:48 P18 Диагностични предизвикателства при акромегалия със съмнение за ко-секреция на АКТХ: влияние на коморбидността  
**Александров П., Борисов Р., Горчева Д., Лозанов Л.**
- 11:48-11:54 P19 Психологическа оценка и качество на живот при пациенти с неklasическа вродена надбъбречна хиперплазия (НВНХ)  
**Карамфилова Т., Галчева С., Йотова В.**
- 11:54-12:00 P20 Случай на рядка форма на MEN 1  
**Симеонова И., Пашкунова С., Тотомирова Ц., Михнева В., Йончева-Михайлова М., Венкова В., Габазова В., Пакерова Б.**
- 12:00-12:06 P21 Хипералдостеронизъм при млада жена с малигнен стероидоклетъчен овариален тумор и надбъбречен агеном  
**Горчева Д., Терзиева К., Калинкова М., Лозанов Л.**
- 12:06-12:12 P22 Синдром на Dosee-Potter – клиничен случай  
**Тодорова К., Динков Б., Пандов К., Тодорова М. и Семков А.**
- 12:12-12:18 P23 Оценка на два потвърдителни теста, използвани в диагностиката на първичния алдостеронизъм  
**Матрозова Й., Василев В., Каменова Т., Еленкова А., Захариева С.**
- 12:18-12:24 P24 Вроден хиперинсулинизъм – клиничен случай  
**Кръстева Л., Янева Н., Славчева О., Тодорова А., Аршинкова М.**

## Постерна сесия

### Заболявания на костния и минерален обмен:

- 12:24-12:30 P25 Морфологични и функционални характеристики на парацитовидни аеноми  
Чобанкова Е., Аврамова И., Янчева Н., Петрова Л., Аргатска А., Чонов В., Димов Р., Нончев Б.
- 12:30-12:36 P26 „Лицето“ на вторичния хиперпаратиреоидизъм: клиничен случай на краниофациална деформация при пациент на хронично диализа  
Аврамова И., Чобанкова Е., Нончев Б.
- 12:36-12:42 P27 Костно здраве при девойки със затлъстяване  
Бояджиев В., Йотова В.
- 12:42-12:48 P28 Костна плътност и фрактурен риск при болни с обструктивна сънна апнея  
Милетиева Д.
- 12:48-12:54 P29 Остеопороза при възрастен пациент с хипофосфатемия без хиперфосфатурия и нормален паратхормон: диагностично и терапевтично предизвикателство  
Бакалов Д., Недялкова М., Гатева А., Боянов М., Каменов З.



# Scientific Program

## XIII National Congress of Endocrinology

2-5 October 2025, Plovdiv

**Thursday**

**October 2<sup>nd</sup> 2025**

### 13:45-15:45 **I Scientific session: Rare Endocrine Diseases**

**Moderators:** *Zaharieva S., Iotova V., Orbetsova M.*

- 13:45-14:05** Rare endocrine diseases and expert centers – what is the connection?  
*Iotova V., Galcheva S., Zekerie S., Shishkov S.*
- 14:05-14:25** Von Hippel-Lindau disease: focus on pheochromocytoma  
*Elenkova A.*
- 14:25-14:45** Non-Insulin-Dependent Tumor-Induced Hypoglycaemia- State of the Art  
*Todorova K.*
- 14:45-15:05** Monogenic diabetes in childhood and adolescence – diagnosis and treatment options  
*Archinkova M., Savova R., Dimova I., Todorova A., Yaneva N., Tsvetanova T., Modeva I., Slavcheva O., Yordanova D., De Franco, Hatterley A., Konstantinova M.*
- 15:05-15:15** Osteoporosis-pseudoglioma syndrome in an adult patient: case report and diagnostic challenges  
*Bakalov D., Nedyalkova M., Boyadzhiev V., Boyanov M., Kamenov Z.*
- 15:15-15:25** An individualized approach in the management of endocrine dysfunction associated with checkpoint inhibitors – a clinical case series  
*Dimitrova R., Siderova M., Ruseva Z.*
- 15:25-15:45** Hyperinsulinemic hypoglycemia in childhood  
*Galcheva S.*
- 15:45-16:00** Satellite symposium SWIXX Biopharma: XLH in the context of the latest clinical guidelines.  
*Todorova Z.*

### 16:00-16:20 **Coffee break**

- 16:20-16:40** Satellite symposium Dexcom: Minimum expectations for continuous glucose monitoring systems  
**Moderator:** *Nikolay Gerev DGM Dexcom, Bulgaria.*
- 16:40-16:55** Satellite symposium MagnaPharm: Osteoporosis and Stereotypes  
*Shinkov A.*

## Scientific Program

---

- 17:00-18:30**      **II Scientific session: Gonad diseases**  
**Moderators:** *Orbetsova M., Kumanov F., Kamenov Z.*
- 17:00-17:20**      Discrimination between constitutionally delayed puberty (cdp) and hypogonadism  
*Kumanov F.*
- 17:20-17:40**      Neuroendocrinology of orgasm  
*Kamenov Z.*
- 17:40-18:00**      Therapeutic approaches to polycystic ovary syndrome according to phenotypic expression  
*Orbetsova M.*
- 18:00-18:10**      Galanin-like peptide (galp) levels in different polycystic ovary syndrome phenotypes  
*Nyagolova P., Mitkov D., Orbetsova M., Terzieva D.*
- 18:10-18:20**      Correlation between hand grip strength, SARC-F score and PET/CT measured skeletal muscle index in hypogonadal men with androgen deprivation therapy for prostate cancer  
*Radev S., Siderova M., Stoeva T., Dyankova M.*
- 18:20-18:30**      New biomarkers for diagnosing polycystic ovary syndrome in adolescence  
*Mladenov V., Radanova M., Iotova V.*
- 18:30-19:00**      Satellite symposium Astellas: Targeting nk3 receptors for the management of vms associated with menopause  
**Moderator:** *Shinkov A.*
- VMS associated with menopause  
*Kumanov F.*
- Targeted control: clinical data for a selective NK3 receptor antagonist  
*Shinkov A.*

19:00-19:30

## Official opening

**Friday**

**October 3<sup>rd</sup> 2025**

- 08:00-10:00**      **III Scientific session: Diseases of the pituitary and adrenal glands**  
**Moderators:** *Zaharieva S., Elenkova A., Siderova M.*
- 08:00-08:20**      Advances in the diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in young adults  
*Doknic M.*
- 08:20-08:40**      Contemporary classification and characterization of pituitary tumors  
*Orbetsova M.*

- 
- 08:40-08:50** Applicability of PANOMEN 3 risk classification of pituitary tumors  
**Ruseva Zh., Shishkov S., Siderova M., Hristozov M.**
- 08:50-09:00** Decompensated diabetes mellitus: consequence of hypersomatotropism or its treatment?  
**Vandeva S., Elenkova A., Robeva R., Zacharieva S.**
- 09:00-09:10** A rare case of neuroendocrine carcinoma of the sphenoid sinus with secondary involvement of the pituitary gland.  
**Markova M., Elenkova A., Robeva R., Zacharieva S.**
- 09:10-09:20** A case report of congenital hypogonadotropic hypogonadism due to a novel homozygous mutation of the KISS1R gene  
**Todorova Z., Hristova D., Mihova K., Kaneva R.**
- 09:20-09:40** Adrenocortical carcinoma: Current guidelines for diagnosis and treatment  
**Zacharieva S.**
- 09:40-09:50** Clinical case of a female with multiple endocrine and non-endocrine lesions: genetic syndrome or coincidence?  
**Kirova I., Robeva R., Vandeva S., Elenkova A., Zacharieva S.**
- 09:50-10:00** Systemic and organ-specific immune markers in patients with Addison's disease within autoimmune polyglandular syndrome type 1  
**Feyzullova A., Robeva R., Kirilov G., Elenkova A., Vandeva S., Tanev D., Zaharieva S.**

**10:00-10:20** *Coffee break*

**10:20-12:20** **IV Scientific session: Diseases of bone and mineral metabolism**

**Moderators:** *Shinkov A., Borissova A-M.*

- 10:20-10:35** Treatment options in osteoporosis according to the fracture risk  
**Boyanov M.**
- 10:35-10:50** „Know how“ in the treatment of osteoporosis  
**Popivanov P., Temelkova N.**
- 10:50-11:05** Sequential therapy for osteoporosis – why, when and how?  
**Shinkov A.**
- 11:05-11:30** Features of bone metabolism and structural status in diabetes mellitus  
**Borrissova A-M.**
- 11:30-11:50** Glucocorticoid-induced osteoporosis  
**Petranova T.**
- 11:50-12:10** Osteoporosis and dental health  
**Temelkova N., Popivanov P.**
- 12:10-12:20** Normocalcemic primary hyperparathyroidism – biochemical and clinical characteristics  
**Yankova I., Shinkov A., Dimitrova I., Petrova D., Stoynova M., Lilova L., Angelova M., Kovatcheva R.**

## Scientific Program

---

**12:20-12:50** Satellite symposium Boehringer Ingelheim: Empagliflozin - a decade of achievements starting with EMPA-REG OUTCOME®

**Moderator:** *Tankova T.*

**12:50-13:05** Satellite symposium Medtronic: Technology breakthrough in endocrinology: MiniMed 780G, a new standard for diabetes management

**Tankova T.**

**13:05-14:05** **Lunch**

**14:05-14:25** Satellite symposium Eli Lilly: A New Era in Obesity Treatment: Mounjaro – From Innovation to Sustained Control

**Tankova T.**

**14:25-16:25** **V Scientific session: Metabolic syndrome and related conditions**

**Moderators:** *Todorova K., Totomirova Ts., Boneva Zh.*

**14:25-14:45** Epigenetics of the metabolic syndrome

**Lozanov L.**

**14:45-15:05** Dietary regimens in obesity and metabolic syndrome and longevity

**Orbetzova M.**

**15:05-15:25** Menopause, Andropause and their Relationship with Metabolic Syndrome

**Petkova M.**

**15:25-15:35** Emerging Roles of FGF-21, Metrnl, Sortilin, and Nesfatin-1 in the Pathogenesis of Metabolic Syndrome

**Nedeva L., Assyov Y., Kamenov Z. Karamfilova V.**

**15:35-15:45** Clinical value of body composition assessment in patients with obesity

**Assyov Y., Ivanov P., Nedeva I., Gateva A., Karamfilova V., Handjieva-Darlenska T., Ganeva G., Boneva Z., Kamenov Z.**

**15:45-15:55** Impaired circadian secretion of melatonin depending on the number of the clinically manifested components of metabolic syndrome

**Peneva V., Terzieva D., Nyagolova P., Mitkov M.**

**15:55-16:05** The Amyloid A levels and acute phase proteins among people with severe visceral obesity

**Ganeva S., Parvanova D., Viktorov I., Kitova N.**

**16:05-16:25** A Clinical Case of Vitamin B1 Deficiency and Wernicke's Encephalopathy Following Bariatric Surgery

**Dikova A., Ganeva S., Atanasova R., Parvanova D., Viktorov I., Kitova N., Angelova B., Bozhinov St.**

**16:25-16:45** **Coffee break**

---

**16:45-17:25** Satellite symposium Novo Nordisk: Ozempic® - Synergy in the Treatment of Cardiometabolic Syndrome

**Moderator:** *Kamenov Z.*

**Lecturers:** *Nikolova M., Simova Y.*

**17:25-18:30**

## Annual report meeting

**Saturday**

**October 4<sup>th</sup>, 2025**

**08:00-10:00**

### VI Scientific session: Diabetes mellitus

**Moderators:** *Tankova T., Chakarova N.*

- 08:00-08:15** Remission of Type 2 Diabetes Mellitus  
*Boneva Zh.*
- 08:15-08:20** ABCDE approach in the screening for chronic kidney disease  
*Nikolova M., Filev R., Vlahov Y.*
- 08:20-08:30** Potential of telemedicine and generative artificial intelligence in the management of diabetes mellitus  
*Petrov S., Orbetsova M., Iliev D., Miteva M., Petrova V., Stanchev P., Koleva-Tyutyundzhieva D., Babadzhanova Ek., Zdavcheva M., Donkov D.*
- 08:30-08:40** Indexes of insulin resistance and their relationship with visceral fat mass in patients with type 1 diabetes  
*Tsochev K., Chalakova T., Chausheva G., Usheva N., Yotov Y., Iotova V.*
- 08:40-08:50** Serum progranulin levels in patients with different glycemic status in the course of acute ischemic stroke  
*Yaneva Zh., Tsalta-Mladenov M., Shefket S., Bocheva Y., Boyadzhieva M.*
- 08:50-09:00** Association between skin autofluorescence and diabetic retinopathy in patients with long-standing type 1 diabetes mellitus without known cardiovascular disease  
*Hadzhieva E., Boyadzhieva M., Zlatarova Z., Iotova V.*
- 09:00-09:15** Automated insulin delivery systems – where are we now?  
*Tankova T.*
- 09:15-09:25** Hybrid closed-loop insulin delivery system – results from clinical practice  
*Chakarova N., Dimova R., Tsarkova P., Srdarova M., Salkova M., Grozeva G., Tankova T.*
- 09:25-09:40** Role of technology in childhood diabetes  
*Iotova V., Bazdarska Y., Tsochev K., Zekerie S., Nikolov S.*
- 09:40-09:50** Design of an open-label study to determine the effect of Diabetes:M Bolus Calculator software use in patients with type 1 diabetes mellitus on MDI or CSII  
*Dimova R., Chakarova N., Tankova T., Jordanov I., Varbanov R.*

## Scientific Program

---

09:50-10:00 The SWEET project – participation and benefits for Bulgaria  
Savova R., Modeva I., Slavcheva-Prodanova O., Yaneva-Doncheva N., Archinkova M., Konstantinova M.

### 10:00-10:20 Coffee break

10:20-11:00 Satellite symposium Novo Nordisk: The price of time earned – the benefits of early and effective treatment of obesity

**Moderator:** Tankova T.

**Lecturers:** Iotova V., Karamfilov K.

11:00-11:30 Satellite symposium Berlin-Chemie/A.Menarini: Metformin – the classic in modern diabetology

**Boyanov M.**

## Poster session

---

11:30-13:00 **Panel 1 Moderators:** Petkova M., Boyadzhieva M.

**Panel 2 Moderators:** Lozanov B., Mitkov M.

### 13:00-14:00 Lunch

## 14:00-16:00 VII Scientific session: Thyroid diseases

**Moderators:** Kovacheva R., Hristozov K., Nonchev B.

14:00-14:15 Replacement therapy of hypothyroidism

Hristozov K.

14:14-14:35 New therapeutic options for graves' disease

Kovacheva R.

14:35-14:50 Contrast-induced thyroid dysfunction

Siderova M.

14:50-15:00 Aberrant miRNA expression in papillary thyroid carcinoma– clinical applications

Mehterov N., Gevezova M., Sarafian V., Chobankova E., Nonchev B.

15:00-15:10 Quality of life in differentiated thyroid cancer survivors in Bulgaria

Dimitrova L., Shinkov A., Stoyanova M., Yankova I., Ivanova R., Kovatcheva R.

15:10-15:20 Predictors of full therapeutic response to systemic glucocorticoids in patients with active moderate-to-severe graves' orbitopathy

Stoyanova M., Shinkov A., Kovatcheva R.

15:20-15:30 Prognostic value of TSH-receptor antibodies in the early stages of Graves' disease treatment

Lilova L., Stoyanova M., Petrova D., Yankova I., Dimitrova I., Ivanova I., Shinkov A., Kovatcheva R.

---

15:30-15:40 Thyroid dysfunction induced by immunotherapy  
Atanasova R., Ganeva S., Tsoneva T., Tonkova T., Dikova A., Angelova B., Parvanova D., Viktorov I.

15:40-16:00 Forms of reduced sensitivity to thyroid hormone  
Dimitrescu A.

**16:00-16:20 Coffee break**

16:20-16:40 Satellite symposium Merck: Approaches to prediabetes and insulin resistance:  
The Role of Glucophage XR  
**Mogepamop:** Tankova T.

Current challenges and innovations in the management of prediabetes  
Tankova T.

Prediabetes and insulin resistance: risk factors and intervention strategies.  
glucophage xr as first-line choice

Chakarova N.

Clinical decision-making in patients with insulin resistance and prediabetes:  
The Place of Glucophage XR

Dimova R.

16:40-18:40 **VIII Scientific session: Endocrinology and the transition  
from childhood to adulthood – time for dialogue**  
**Moderators:** Robeva R., Yotova V., Arshinkova M.

16:40-16:55 Transition of adolescents with diabetes mellitus to adult care  
Archinkova M.

16:55-17:25 Transition to adult care of patients with congenital adrenal hyperplasia – what has  
been done and what is coming?  
Iotova V., Robeva R.

17:25-17:55 The thyroid gland at both ends of a person's life path: Thyroid gland and its disorders  
in neonates, infants, childhood and adolescence

Stoeva I.

The thyroid in advanced age.

Shinkov A.

17:55-18:02 A 16-year-old girl with extreme obesity and acute complications  
Yaneva N., Archinkova M., Iordanova D., Slavcheva O., Hristova P., Teneva T.

18:02-18:09 Diabetes type 1 – is obesity an issue?  
Konstantinova M.

18:09-18:16 A new approach to the treatment of congenital adrenal hyperplasia (CAH) with  
modified-release hydrocortisone  
Yordanova D., Robeva R., Dimitrova M., Todorova Z., Gerdjikova V.

18:16-18:23 The neonatal TSH screening as a sensitive indicator of the iodine status in newborns  
in bulgaria: actual data 2021-2024  
Stoeva I., Modeva I., Kozhuharova V., Todorova Z., Petrov T.

## Scientific Program

---

- 18:23-18:30** Outcomes of organized transfer at the onset of adulthood of patients with rare endocrine diseases  
*Shishkov S., Yotova V., Siderova M., Yaneva Zh., Dimitrova R.*
- 18:30-18:37** Transition to adult care in patients with prader-willi syndrome: presentation of two clinical cases  
*Yordanova N., Shishkov S., Zekerie-Halil S., Nikolov S., Yotova V.*
- 18:37-18:40** Discussion on clinical cases

18:40-19:00

**Closing**

**Saturday**

**October 5<sup>th</sup>, 2025**

**09:00-12:00**

### **IX Scientific session: Endocrinology from the laboratory to the patient**

**Moderators:** *Shinkov A., Svinarov D., Dimova R.*

- 09:00-09:20** Mass spectrometry achieving prominence in medicine: dimensions in endocrinology  
*Svinarov D.*
- 09:20-09:40** Pre-analytical considerations in laboratory testing of hormones  
*Hristova J.*
- 09:40-10:00** Interpretation of the hormonal values in thyroidology – what does the yield of the laboratory mean?  
*Shinkov A.*

**10:00-10:30** *Coffee break*

- 10:30-10:50** The use of nutritional supplements is a key preanalytical factor in the laboratory assessment of gonadal function  
*Robeva R.*
- 10:50-11:10** Clinical interpretation of lipid metabolism testing  
*Dimitrova E.*
- 11:10-12:00** Questions and discussion

**Saturday**

**October 4<sup>th</sup> 2025**

**11:30-13:36**

**Panel 1**

**Moderators:** *Petkova M., Boyadzhieva M.*

**Diabetes mellitus:**

- 11:30-11:36 P1** Relationship between Cystatin C and indirect indices of fatty liver in a high-risk population  
***Salkova M., Dimova R., Tankova T.***
- 11:36-11:42 P2** Assessment of the quality of life of patients with type 2 diabetes, depending on the therapy carried out  
***Kostadinov N., Totomirova Tz.***
- 11:42-11:48 P3** Awareness level among patients with type 1 diabetes concerning self-monitoring and disease management  
***Kandilarova D.***
- 11:48-11:54 P4** Profile of the holistic therapeutic approach in hospitalized patients with Type 2 Diabetes Mellitus: a 12-month analysis  
***Shopov, G., Siderova, M., Pisina, K., Dimitrova, R., Hristozov, K.***
- 11:54-12:00 P5** Insulin pump therapy in an elderly woman with Type 1 Diabetes  
***Yaneva Zh., Siderova M., Hristozov K.***
- 12:00-12:06 P6** The term of pregnancy played significant role in determining the time for manifestation of hypothyroidism and/or hyperglycemia during pregnancy  
***Trifonova B., Dakovska L., Mihailova M., Vukov M., Borissova A-M.***
- 12:06-12:12 P7** Endocrine complications during immunotherapy in oncology: a clinical case  
***Ilieva D., Nyagolova P., Mitkov M.***
- 12:12-12:18 P8** A clinical case of hereditary diabetes with a pathogenic variant of the mitochondrial Mt-T11 Gene M.3243a>G. Why is Metformin contraindicated?  
***Marinova E., Boyadzheva M., Dimova M., Levkova M.***
- 12:18-12:24 P9** Obesity, diabetes and thyroid nodules  
***Trifonova B., Dakovska L., Mihailova M., Vukov M., Borissova A-M.***
- 12:24-12:30 P10** Glycemic control of Type 2 Diabetes depending on BMI in the Bulgarian population  
***Yoncheva-Mihaylova M., Totomirova Tz.***
- 12:30-12:36 P11** New markers for early diagnosis of diabetic nephropathy in patients with T1DM  
***Modeva I., Zlatanova G., Archinkova M., Tsakova A., Savova R.***
- 12:36-12:42 P12** E-Tracking method for measuring arterial stiffness in patients with Type 2 Diabetes  
***Marinova E., Boyadzhieva M., Kanazirev B.***

## Poster session

---

### Thyroid diseases:

- 12:42-12:48 P13 Metastasis to the thyroid gland from undifferentiated squamous cell carcinoma of the hypopharynx – clinical case report  
*Yancheva N., Chobankova E., Chapkanov A., Chonova E., Nonchev B.*

### Metabolic syndrome and related conditions:

- 12:48-12:54 P14 Effects of the dual GLP/GIP receptor agonist Tirzepatide on irisin levels and interleukin-6 (IL-6) in patients with obesity  
*Stoyanova R., Denchev V., Handjieva-Darlenska T.*
- 12:54-13:00 P15 GLP-1 agonist therapy patient with autoimmune disorders including MG and Hashimoto's thyroiditis and extreme obesity  
*Stoyanova R., Topuzova K., Kaleva I.*

### 11:30-13:36 Panel 2

**Moderators:** *Lozanov B., Mitkov M.*

### Rare endocrine diseases, Diseases of the pituitary and adrenal glands:

- 11:30-11:36 P16 Clinical case of Hepatic Cytolysis in Anorexia Nervosa  
*Angelova B., Ganeva S., Dikova A., Parvanova D., Kitova N.*
- 11:36-11:42 P17 ACTH independent cushing's syndrome in a childhood cancer survivor  
*Ivanova L., Siderova M., Hristozov K., Belcheva M., Georgieva M.*
- 11:42-11:48 P18 Diagnostic challenges in acromegaly with suspected ACTH co-secretion: impact of comorbidities  
*Aleksandrov P., Borisov R., Gorcheva D., Lozanov L.*
- 11:48-11:54 P19 Psychological assessment and quality of life in patients with non-classical congenital adrenal hyperplasia (NCCAH)  
*Karamfilova T., Galcheva S., Iotova V.*
- 11:54-12:00 P20 A case of rare form of MEN1  
*Simeonova L., Pashkunova S., Totomirova Ts., Mihneva V., Yoncheva-Mihaylova M., Venkova V., Gavazova V., Pakerova Bl.*
- 12:00-12:06 P21 Hyperaldosteronism in a young woman with malignant steroid cell ovarian tumor and adrenal adenoma  
*Gorcheva D., Terzieva K., Kalinkova M., Lozanov L.*
- 12:06-12:12 P22 Doege-Potter syndrome – a clinical case  
*Todorova K., Dinkov B., Pandov K., Todorova M., Semkov A.*
- 12:12-12:18 P23 Evaluation of two confirmatory tests for the diagnosis of primary aldosteronism  
*Matrozova J., Vasilev V., Kamenova T., Elenkova A., Zacharieva S.*
- 12:18-12:24 P24 Congenital Hyperinsulinism – case report  
*Krasteva L., Yaneva N., Slavcheva O., Todorova A., Archinkova M.*

---

### Diseases of bone and mineral metabolism:

- 12:24-12:30 P25 Morphological and functional characteristics of parathyroid adenomas  
*Chobankova E., Avramova I., Yancheva N., Petrova L., Argatska A.,  
Chonov V., Dimov R., Nonchev B.*
- 12:30-12:36 P26 „The Face“ of secondary hyperparathyroidism: a clinical case of craniofacial  
deformity in a hemodialysis patient  
*Avramova I., Chobankova E., Nonchev B.*
- 12:36-12:42 P27 Bone health in adolescent girls with obesity  
*Boyadzhiev V., Iotova V.*
- 12:42-12:48 P28 Bone density and fracture risk in patients with obstructive sleep apnea  
*Miletieva, D.*
- 12:48-12:54 P29 Osteoporosis in an elderly patient with hypophosphatemia without  
hyperphosphaturia and normal parathyroid hormone: a diagnostic and  
therapeutic challenge  
*Bakalov D., Nedyalkova M., Gateva A., Boyanov M., Kamenov Z.*

# XIII National Congress of Endocrinology



## Редки ендокринни болести и експертни центрове – каква е връзката?

**Йотова В., Галчева, С., Зекерие, С., Шишков, С.**

Катедра по педиатрия, Медицински университет – Варна  
Експертен център по редки ендокринни болести

**Въведение:** Редките ендокринни болести (РЕБ) – заболявания с честота пог 1 на 2000, са обект както на детската ендокринология, така и на ендокринологията за възрастни. По-голямата част възникват в детска възраст, като с развитието на технологиите непрекъснато се подобряват диагностиката, лечението и преживяемостта на засегнатите. Налага се прехвърляне на грижите от детска към зряла възраст, като това трябва да се случи без прекъсване и застрашаване на здравето и живота на отделния пациент.

**Цели:** Да се представи развитието на съвременните грижи за пациенти с РЕБ и особеностите на експертните центрове (ЕЦ).

**Материал и методи:** Представят се данни от ЕЦРЕБ, обозначен през 2016г. и включен към европейската мрежа Endo-ERN от 2017г. Анализира се надграждането на грижите, вкл. европейските одити (2018 и 2023г.). Разглежда се прогреса в организацията и постигнатите ефекти. Прави се съпоставка между развитието на ЕЦ и се представят трудностите и предизвикателствата, пред които постоянно се изправят мултидисциплинарните екипи.

**Резултати:** При регистрацията си Варненският експертен център по редки ендокринни болести е регистриран на база обслужване на 19 деца, като в момента вече се грижи за 349 деца и 97 възрастни. Прехвърлянето към грижи за възрастни е на епизодична основа и много зависимо от самото естество на заболяването (напр. по-лесно при пациенти с редки диабет, отколкото за такива със синдроми и вроген комбиниран питуитарен дефицит). Към 23.05.2025г., прехвърлени към грижа за възрастни са 45 пациенти. Предизвикателства са текучеството; липсата на изисквания и средства за координация; липсата на национална подкрепа; невъзможност за осигуряване на високоспециализирани изследвания. Все още не са познати създадените от ЕС възможности за обучения и консултации (CPMS). Налице е неразбиране как ЕЦ надгражда обичайните грижи и у нас, все още съществува фокусиране върху диагнозата и лечението, а не върху проследяването и осигуряване на възможно най-добри резултати от гледна точка на пациента (PROMs). Допълнителен фактор е незавършилото властяване на пациентските представители, които са незапознати с ефективните здравни системи и са фрагментирани.

**Заключение:** Пациентите с редки ендокринни болести се нуждаят от незабавно интегриране на съвременните грижи за тях в системата на здравеопазване с адекватна организация, финансиране и стриктен контрол, за да може страната ни да се приближи до европейското семейство и в този аспект.

## Rare Endocrine Diseases and Expert Centers – what is the Connection?

*Iotova, V., Galcheva, S., Zekerie, S., Shishkov, S.*

Department of Pediatrics, Medical University – Varna  
Expert Center for Rare Endocrine Diseases

**Introduction:** Rare endocrine diseases (REDs) – diseases with a frequency of less than 1 in 2000, are the subject of both pediatric endocrinology and adult endocrinology. The majority occur in childhood, and with the development of technology, the diagnosis, treatment and survival of those affected are constantly improving. There is a need to transfer care from childhood to adulthood, and this must happen without interruption and endangering the health and life of the individual patient.

**Objectives:** To present the development of modern care for patients with REDs and the characteristics of expert centers (ExpCs).

**Materials and methods:** Data from the European Commission Expert Group on Rare Endocrine Conditions (ECREB), designated in 2016 and included in the European Reference Network for Rare Endocrine Disorders (Endo-ERN) network since 2017, are presented. The upgrading of care is analyzed, including European audits (2018 and 2023). The progress in the organization and the achieved effects are examined. A comparison is made between the development of ExpC and the difficulties and challenges that multidisciplinary teams constantly face are presented.

**Results:** At registration, the Varna Expert Center for Rare Endocrine Diseases was registered on the basis of caring for 19 children, and currently these are 349 children and 97 adults. Transfer to adult care is on an episodic basis and very dependent on the nature of the disease (e.g. easier for patients with rare diabetes than for those with syndromes and congenital combined pituitary deficiency). As of 23.05.2025, 45 patients have been transferred to adult care. Challenges are staff turnover; lack of coordination means and requirements; lack of national support; inability to provide highly specialized investigations. The EU-created patient consultation opportunities such as the virtual case consultations in a secure Clinical Patient Management System (CPMS), are not yet known. There is a lack of understanding of how the ExpC builds on usual care in our country, care is still focusing on diagnosis and treatment, rather than on follow-up and ensuring the best possible outcomes from the patient's perspective (PROMs). An additional factor is the incomplete empowerment of patient representatives, who are unfamiliar with effective health systems and are fragmented.

**Conclusion:** Patients with rare endocrine diseases need immediate integration of modern care for them into the healthcare system with adequate organization, financing and strict control, so that our country can move closer to the European family in this aspect as well.

### Болест на von Hippel-Lindau: фокус върху феохромоцитом

Еленкова А.

Категора по ендокринология, Медицински факултет, Медицински университет, София;  
УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“

Експертен център по редки ендокринни заболявания, София;

Европейска Референтна Мрежа за Редки Ендокринни Болести (ENDO-ERN)

Болестта на von Hippel-Lindau (VHL) е рядък генетичен синдром с автозомно-доминантно унаследяване, висока пенетрантност и вариабилна експресивност. Клиничната картина съчетава поне 2 тумора от т. нар. VHL-спектър: хемангиобластоми на ретината и ЦНС, феохромоцитом, солидни и кистични бъбречни и панкреатични неоплазми. Заболяването се дължи на мутация в тумор-супресорния VHL-ген, кодиращ VHL-протеин - един от основните „израчи“ в „кислородния сензор“ на клетката. Разграничават се два основни клинични фенотипа на болестта. Водещи компоненти на VHL тип 1 фенотип са хемангиобластомите (ретина, ЦНС) и бъбречният карцином. При фенотип 2 феохромоцитомът е задължителен компонент, който може да се съчетава с хемангиобластоми на ЦНС (2А фенотип), с ренален карцином (2В фенотип) или да бъде единствена изява (2С фенотип). Феохромоцитомите при VHL са с ранна изява, обикновено бенигни, катехоламин-секретиращи, с норадреналинов биохимичен профил, често двустранни и рецидивиращи.

Най-големият мета-анализ, изследващ генотипно-фенотипните корелации при 2261 пациенти с болест на VHL от Америка, Европа и Азия, определя като най-често срещани *missense* замените, следвани от *frameshift*- и *nonsense*-мутациите. По-редки са големите делеции, *splice site* мутациите и *in-frame* делеции/инсерциите. Големите делеции са по-характерни за фенотип 1, а *missense* мутациите – при фенотип 2. Мета-анализът определя 4 *hotspot* мутации във VHL гена: S65L, R238W, Y98H и R167Q. Наблюдавани са значими вариации в различните популации.

Проучване сред кохорта от 234 български пациенти с феохромоцитом установява VHL тип 2 фенотип при 7% (17 лица/8 фамилии). *Missense*-мутации се доказват в 94% от случаите, с преваляване на тези в 3-ти екзон, най-честата от които е от типа R167Q (65%/11 пациенти/4 фамилии). При четирите семейства с тази мутация се наблюдава по-ранна изява на феохромоцитом при децата-носители на мутацията в сравнение с техните родители. Мутации в екзон 1 на VHL гена се откриват при 5 пациенти (30%; 3 фамилии). Двустранният феохромоцитом е първа изява при над 50% от всички случаи. Малигнен феохромоцитом е обсервиран само при 1 пациент от кохортата. Наблюдава се хетерогенност по отношение на възрастта на изява на феохромоцитомата и останалите компоненти на синдрома както между отделните фамилии, така и между членовете на една фамилия, носители на една и съща мутация. Това затруднява прогнозирането на клиничния ход на заболяването при отделния пациент, независимо от изразените генотипно-фенотипни корелации при болестта на von Hippel-Lindau.

## Von Hippel-Lindau Disease: Focus on Pheochromocytoma

*Elenkova A.*

Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, Medical University, Sofia  
USHATE „Acad. Ivan Penchev“  
Expert Center for Rare Endocrine Diseases, Sofia  
European Reference Network on Rare Endocrine Conditions (ENDO-ERN)

Von Hippel-Lindau (VHL) disease is a rare genetic syndrome with autosomal dominant inheritance, high penetrance, and variable expressivity. The clinical presentation includes at least two tumors from the so-called VHL spectrum: retinal and CNS hemangioblastomas, pheochromocytoma, and solid or cystic renal and pancreatic neoplasms. The disease is caused by a mutation in the tumor suppressor VHL gene, which encodes the VHL protein – one of the key players in the cell's „oxygen-sensing“ mechanism. Two main clinical phenotypes of the disease are distinguished: *VHL Type 1* is primarily characterized by hemangioblastomas (retina, CNS) and renal carcinoma; *VHL Type 2* includes pheochromocytoma as a mandatory component, which may occur: alongside CNS hemangioblastomas (Type 2A), with renal carcinoma (Type 2B), or as the sole manifestation (Type 2C). Pheochromocytomas in VHL typically present early, are usually benign, catecholamine-secreting, have a noradrenaline-dominant biochemical profile, and are often bilateral and recurrent.

The largest meta-analysis examining genotype-phenotype correlations in 2261 VHL patients from America, Europe, and Asia found that missense mutations are the most common, followed by frame-shift and nonsense mutations. Less common are large deletions, splice-site mutations, and in-frame deletions/insertions. Large deletions are more characteristic of Type 1, while missense mutations are more frequent in Type 2. The meta-analysis identified four hotspot mutations in the VHL gene: S65L, R238W, Y98H, and R167Q, with significant variation observed across different populations.

A study conducted among a cohort of 234 Bulgarian patients with pheochromocytoma found that the VHL Type 2 phenotype was present in 7% of the affected patients (17 individuals from 8 families). Missense mutations were confirmed in 94% of these cases, with a predominance in exon 3, the most common being R167Q (65%; 11 patients from 4 families). In all four families with this mutation, an earlier onset of pheochromocytoma was observed in the children carrying the mutation compared to their parents. Exon 1 mutations in the VHL gene were found in 5 patients (30%; 3 families). Bilateral pheochromocytoma was the initial manifestation in more than 50% of all cases. Malignant pheochromocytoma was suspected in only 1 patient from the cohort.

There is significant heterogeneity in the age of onset of pheochromocytoma and the other syndrome components both between different families and within the same family, even among members carrying the same mutation. This variability complicates the prediction of the clinical course of the disease in individual patients, despite the established genotype-phenotype correlations in von Hippel-Lindau disease.

### Не-инсулинзависими тумор-индуцирани хипогликемии – State of the Art

**Тодорова К.**

Университетска Клиника по ендокринология и болести на обмяната Факултет „Медицина“  
Медицински университет, Плевен

**Въведение:** Не-инсулинзависимите тумор индуцирани хипогликемии (НИЗТИХ) са паранеопластична проява на не-островно бета клетъчни тумори с различна локализация и различна степен на малигненост. Те се наблюдават изключително рядко. Протичат граматично, като критично-животозастрашаващо състояние. Дължат се на повишена туморна секреция на инсулиноподобни растежни фактори (ИПРФ) или на техните прекурсорни форми.

**Цели:** Да се представи етиологията, патогенезата, клиничното протичане и терапевтичното поведение при НИЗТИХ.

**Материал и методи:** Представено е съвременното разбиране на проблема, под формата на научен обзор, след преглед на достъпната медицинската литература на английски език в PubMed и въз основа на собствен клиничен случай, докладван като постер.

**Резултати:** Етиопатогенетично, НИЗТИХ възниква при тумори от мезенхимен произход, които произвеждат ИПРФ, предимно ИПРФ-2 и неговата високомолекулярна прекурсорна форма, наречена Голям ИПРФ-2 (Г-ИПРФ-2). Специфичното за Г-ИПРФ-2 е, че има висок афинитет за свързване с рецепторите на инсулина и ИПРФ-1, като проявява кръстосана реактивност с тях и активира вътреклетъчната инсулин-зависима сигнализация, чрез която стимулира непрекъснато вътреклетъчното глюкозно усвояване. За задълбочаване на хипогликемичните прояви допълнително значение имат също и повишената глюкозна консумация от тумора, намалената глюкозна продукция от черния дроб и липсата на хормонално-медициран отговор към хипогликемията. Клинично НИЗТИХ протича с повтаряеми тежки хипогликемии, които се проявяват рано сутрин предимно с невро-глюкопенични симптоми. Поставянето на диагнозата НИЗТИХ се базира на имуноанализ на растежните фактори ИПРФ-1, ИПРФ-2 и Г-ИПРФ-2, както и определяне на отношението ИПРФ-2: ИПРФ-1. Разграничаването на НИЗТИХ от хипогликемията при инсулиноми е чрез задълбочени биохимични, хормонални и образни изследвания. Лечебните стратегии са комплексни и включват хирургично отстраняване на тумора, фармакологично лечение с кортикостероиди и специфично поведение за овладяване на острите прояви на хипогликемия. Съвременният терапевтичен подход включва прилагане на имунотерапия с моноклонални антитела или генна терапия за постранслационно генно „заглушаване“, чрез използване на siRNA.

**Заклучение:** По-доброто разбиране на патогенезата и диагностиката на НИЗТИХ позволява ранен и своевременно терапевтичен подход за избягване на животозастрашаващите рискове, свързани с тях.

### Non-Insulin-Dependent Tumor-Induced Hypoglycaemia – State of the Art

**Todorova KN**

University Clinic of Endocrinology and Metabolism  
Medical Faculty, Medical University - Pleven

**Introduction:** Insulin-independent tumor-induced hypoglycemia also known as non-islet cell tumor hypoglycemia (NICTH) is a rare paraneoplastic manifestation of non-islet beta cell tumors with different localization and different degree of malignancy. These tumors are rare. They occur dramatically, as a critical life-threatening condition. NICTH is due to increased tumor secretion of insulin-like growth factors (IGFs) or their precursor forms.

**Objectives:** To explain the etiology, pathogenesis, clinical course and modern management of NICTH.

**Materials and Methods:** The current understanding of the problem is presented in the form of a scientific review, following a search of the available medical literature in English on PubMed and based on our own clinical case reported as a poster.

**Results:** Etiopathogenetically, NICTH occurs in tumors of mesenchymal origin that produce IGFs, primarily IGF-2 and its high molecular precursor form called Big IGF-2. What is specific about Big-IGF-2 is that it has a high affinity for binding to insulin and IGF-1 receptors, exhibiting cross-reactivity with them and activating intracellular insulin-dependent signaling by which it stimulates continuous intracellular glucose uptake. Increased glucose consumption by the tumor, decreased glucose production by the liver, and a lack of hormone-mediated response to hypoglycemia are additional factors contributing to hypoglycemic events. Clinically, NICTH presents with recurrent severe hypoglycaemia, which manifests early in the morning predominantly with neuro-glucopenic symptoms. The diagnosis of NICTH is based on immunoassay of the growth factors IGF-1, IGF-2, Big IGF-2, and determination of the IGF-2:IGF-1 ratio. Differentiation between NICTH and hypoglycemia in insulinoma patients relies on biochemical, hormonal and imaging studies. Treatment strategies are complex and include surgical removal of the tumor, pharmacologic treatment with corticosteroids, and specific management to control acute manifestations of hypoglycemia. The current therapeutic approach involves the use of immunotherapy with monoclonal antibodies or gene therapy for post-translational gene „silencing“ using siRNA.

**Conclusion:** A better understanding of the pathogenesis and diagnosis of NICTH allows an early and timely therapeutic approach to avoid the life-threatening risks associated with this condition.

## Моногенен диабет в детска и юношеска възраст – диагноза и възможности за лечение

*Аршинкова М.<sup>1</sup>, Савова Р.<sup>1</sup>, Димова И<sup>2</sup>, Тодорова А<sup>3</sup>, Янева Н.<sup>1</sup>, Цветанова Ц<sup>4</sup>, Могова И.<sup>1</sup>, Славчева О.<sup>1</sup>, Йорданова Д.<sup>1</sup>, De Franco<sup>5</sup>, Hatterley А.<sup>5</sup>, Константинова М.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Клиника по Детска ендокринология и болести на обмяната, СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“ ЕАД; Камегра по Педиатрия, МФ, Медицински университет, София;

<sup>2</sup>Категра по Медицинска генетика, Медицински факултет, МУ, София;

<sup>3</sup>Категра по Медицинска химия и биохимия, Медицински факултет, МУ, София;

<sup>4</sup>Клиника по педиатрия, УМБАЛ „Свети Георги“, Пловдив;

<sup>5</sup>Department of Molecular Genetics, Royal Devon & Exeter NHS Hospital, University of Exeter, UK;

**Въведение:** Моногенните диабети са група от редки заболявания, които се дължат на дефект или дефекти в един ген, водещи до хипергликемия – изолирана или в съчетание с други заболявания. Описани са мутации в над 40 гена, участващи в регулирането на инсулиновата секреция и/или действие, с различни начини на унаследяване на моногенния диабет.

**Цели:** Да се анализират данните за диагностицираните и лекувани пациенти с моногенен диабет приети в отделението по диабет на СБАЛДБ, София за периода 2005-2025 г., както и да се уточнят клиничните и лабораторни критерии за провеждане на генетични изследвания.

**Материал и методи:** Според фамилната анамнеза, клиничните симптоми и лабораторните изследвания са селектирани 26 деца с диабет или преддиабетно състояние, при които са проведени генетични изследвания: цялостно екзомно секвениране (WES), мултиплексна лигазно-зависима амплификация (MLPA) или директно секвениране на прицелните гени.

**Резултати:** При 23 пациента се доказаха генетични дефекти, отговорни за изявата на моногенен диабет. При 3 деца с транзиторен неонатален диабет се намериха аномалии в локуса 6q24. При 3 деца с перманентен неонатален диабет се установиха мутации в гените GATA 6, GLIS3 и INS. При две деца с автоимунен диабет се доказаха мутации на FOXP3 (IPEX синдром) и STAT-1 гена.

При 5 момичета диагностицирани фенотипно като синдром на Berardinelli-Seip се уточни мутация на AGRP2 гена, отговорна за развитието на тип 1 вродена генерализирана липодистрофия. Заболяването при 3 от пациентките е установено късно при изява на инсулинорезистентен диабет в съчетание с чернодробна стеатоза, хипертриглицеридемия и вторична аменорея. При две от момичетата се провежда специфично лечение с рекомбинантен човешки лептин (Metreleptin) с много добър ефект по отношение на метаболитните и хормонални нарушения, чернодробната стеатоза, както и възстановяване на менструалния цикъл.

При други деца са намерени мутации в гените PAX4 (MODY 9), PPARG, HNF1 (MODY5) и WFS1 (Синдром на Волфрам). При пациентката с MODY5 се спря инсулиновото лечение и се премина на перорална антидиабетна терапия. При 8 деца с лека хипергликемия се установиха мутации на GCK (MODY 2), те провеждат лечение само с диета.

**Заклучение:** Клиничното разпознаване и генетичната диагноза на моногенния диабет са важни за прогнозиране хода на заболяването, приложението на подходяща терапия и профилактика на усложненията, които биха могли да се изяват във времето.

### Monogenic Diabetes in Childhood and Adolescence – Diagnosis and Treatment Options

**Archinkova M.<sup>1</sup>, Savova R.<sup>1</sup>, Dimova I.<sup>2</sup>, Todorova A<sup>3</sup>, Yaneva N.<sup>1</sup>, Tsvetanova T<sup>4</sup>, Modeva I.<sup>1</sup>, Slavcheva O.<sup>1</sup>, Yordanova D.<sup>1</sup>, De Franco<sup>5</sup>, Hatterley A<sup>5</sup>, Konstantinova M.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Clinic of Pediatric Endocrinology and Metabolic Diseases, SBALDB „Prof. Ivan Mitev“ EAD; Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Medical University, Sofia

<sup>2</sup>Department of Medical Genetics, Faculty of Medicine, Medical University - Sofia

<sup>3</sup>Department of Medical Chemistry and Biochemistry, Faculty of Medicine, MU, Sofia

<sup>4</sup>Clinic of Pediatrics, University Hospital „St. George“, Plovdiv

<sup>5</sup>Department of Molecular Genetics, Royal Devon & Exeter NHS Hospital, University of Exeter, UK

**Introduction:** Monogenic diabetes is a group of rare diseases that are due to a defect or defects in a single gene, leading to hyperglycemia - isolated or in combination with other diseases. Mutations have been described in over 40 genes involved in the regulation of insulin secretion and/or action, with different modes of inheritance of monogenic diabetes.

**Objectives:** To analyze data on diagnosed and treated patients with monogenic diabetes admitted to the Diabetes Department of the Children's Hospital of Sofia for the period 2005-2025, as well as to specify the clinical and laboratory criteria for conducting genetic tests.

**Materials and Methods:** Based on the family history, clinical symptoms and laboratory tests, 26 children with diabetes or prediabetes were selected, in whom genetic studies were performed: whole exome sequencing (WES), multiplex ligase-dependent amplification (MLPA) or direct sequencing of target genes.

**Results:** Genetic defects were confirmed to be the cause of monogenic diabetes in 23 patients. In 3 children with transient neonatal diabetes, anomalies were found at the 6q24 locus. In 3 children with permanent neonatal diabetes, mutations were identified in the GATA 6, GLIS3 and INS genes. In two children with autoimmune diabetes, mutations in the FOXP3 (IPEX syndrome) and STAT-1 genes were proven.

In 5 girls diagnosed by phenotype as Berardinelli-Seip syndrome, a mutation of the AGPAT2 gene was identified, responsible for the development of type 1 congenital generalized lipodystrophy. The disease was diagnosed late for 3 of the patients whose insulin-resistant diabetes was detected in combination with hepatic steatosis, hypertriglyceridemia and secondary amenorrhea. For two girls, specific treatment was performed with recombinant human leptin (Metreleptin) with a very good effect with regard to their metabolic and hormonal disorders, hepatic steatosis and also to regain of the menstrual cycle.

For other children with negative immunological markers, mutations were found in the genes PAX4 (MODY 9), PPARG, HNF1 (MODY5) and WFS1. In the patient with MODY5, the insulin treatment was discontinued and the therapy was altered to oral antidiabetic medications. In 8 children with mild hyperglycemia, mutations in GCK (MODY 2) were found; they were managed with diet therapy alone.

**Conclusion:** Clinical recognition and genetic diagnosis of monogenic diabetes are important for predicting the course of the disease, administering appropriate therapy, and preventing complications that may occur over time.

### Остеопороза-псевдоглиома синдром при възрастни пациенти: клиничен случай и диагностични предизвикателства

Бакалов Д.<sup>1</sup>, Недялкова М.<sup>1</sup>, Бояджиев В.<sup>2</sup>, Боянов М.<sup>1</sup>, Каменов З.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Клиника по Ендокринология, УМБАЛ „Александровска“, Медицински Факултет, Катедра Вътрешни болести, МУ, София

<sup>2</sup>Първа детска клиника, УМБАЛ „Св. „Марина“, МФ, Катедра по педиатрия, МУ, Варна

**Въведение:** Остеопороза-псевдоглиома синдромът (OPPG) е рядко автосомно-рецесивно заболяване, причинено от мутации в гена LRP5, характеризиращо се с тежка ювенилна остеопороза и очни аномалии, водещи до слепота. Описани са по-малко от 100 клинични случая в медицинската литература.

**Описание на клиничния случай:** Представяме случай на 31-годишен мъж със слепота от най-ранна детска възраст и множество патологични фрактури в юношеството и зрелостта. Пациентът е с нисък ръст (140 см), с клинични и образни данни за тежка остеопороза, множество фрактури и деформации на дългите кости. Очният статус включва билатерална микрофталмия, хипотрофичен булб, банг кератопатия, ехографски данни за ретролентална маса (псевдоглиома) на двете очи и слепота. Лабораторните изследвания установиха калциево-фосфорен статус без патологични отклонения, нормални нива на витамин D и липса на вторичен хиперпаратиреоидизъм. Генетичното секвениране не установява патогенни мутации в гена COL1A1, което не потвърждава първоначалната диагноза остеогенезис имперфекта. Нов генетичен анализ установи два хетерозиготни варианта в LRP5 – с.2743C>T и с.2377G>A, които вероятно водят до нарушена Wnt сигнализация и подлежат на патогенна интерпретация при съответна клинична картина. Пациентът не е лекуван с бифосфонати или рекомбинантен ПТХ. Между 6 и 8 годишна възраст е провеждано лечение с растежен хормон без клиничен ефект.

## Устни доклади/ Oral presentations

---

**Заклучение:** Случаят подчертава значението на включването на *LRP5*-свързани състояния в диференциалната диагноза на остеопороза с ранно начало, особено при наличие на зрителни аномалии. Генетичното изследване играе ключова роля за диагнозата и за информирано терапевтично поведение.

### Osteoporosis-Pseudoglioma Syndrome in an Adult Patient: Case Report and Diagnostic Challenges

**Bakalov D.<sup>1</sup>, Nedyalkova M.<sup>1</sup>, Boyadzhiev V.<sup>2</sup>, Boyanov M.<sup>1</sup>, Kamenov Z.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Clinic of Endocrinology, University Hospital „Alexandrovska“, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Medical University, Sofia,

<sup>2</sup>First Pediatric Clinic, University Hospital „St. Marina“, Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, MU, Varna

**Introduction:** Osteoporosis-pseudoglioma syndrome (OPPG) is a rare autosomal recessive disorder caused by mutations in the *LRP5* gene, characterized by severe juvenile osteoporosis and profound ocular abnormalities leading to blindness. Fewer than 100 clinical cases have been described in the medical literature.

**Case Description:** We present a case of a 31-year-old man with blindness since early infancy and multiple pathological fractures during adolescence and adulthood. The patient has short stature (140 cm), with clinical and imaging findings consistent with severe osteoporosis, multiple fractures, and deformities of the long bones. Ocular findings include bilateral microphthalmia, hypotrophic bulbs, band keratopathy, and ultrasound evidence of retrolental masses (pseudoglioma) in both eyes, resulting in complete blindness. Laboratory tests revealed normal calcium-phosphate balance, normal vitamin D levels, and no evidence of secondary hyperparathyroidism. Genetic sequencing did not detect pathogenic mutations in the *COL1A1* gene, thereby excluding the initial diagnosis of osteogenesis imperfecta. Further genetic testing identified two heterozygous variants in *LRP5* – c.2743C>T and c.2377G>A – which are likely to impair Wnt signaling and can be considered pathogenic in the appropriate clinical context. The patient had not been treated with bisphosphonates or recombinant PTH. Between the ages of 6 and 8, growth hormone therapy was administered without clinical benefit.

**Conclusion:** This case highlights the importance of including *LRP5*-related conditions in the differential diagnosis of early-onset osteoporosis, particularly in the presence of visual anomalies. Genetic testing plays a crucial role in establishing the diagnosis and guiding therapeutic decisions.

### Индивидуализиран подход при лечението на ендокринна дисфункция, свързана с терапия с чекпойнт инхибитори – серия от клинични случаи

**Димитрова Р., Сигерова М., Русева Ж.**

Втора катедра по вътрешни болести, Факултет-Медицина, Медицински университет – Варна

**Въведение:** Инхибиторите на имунните контролни точки (ICIs) се очертаха като мощна иновативна терапевтична стратегия при лечението на различни видове рак. Ефектът им се реализира посредством насочване на имунния отговор към злокачествените клетки, чрез блокиране на обичайните инхибиторни пътища на Т-клетъчната регулация, като по този начин осигуряват Т-клетъчно медицирано унищожаване на раковите клетки. Наред

с възможността за постигане на значителен успех в лечението на малигнените заболявания, терапията с ICIs носи риск от имуно-свързани нежелани реакции (irAEs), които потенциално могат да засегнат всеки орган поради хиперактивирането на имунните клетки. В повечето случаи irAEs се развиват през първите няколко седмици или месеци след започване на ICIs. Тези нежелани реакции могат да бъдат преходни или свързани с трайна загуба на функция на засегнатия орган.

**Цели:** Да се представи серия от клинични случаи на пациенти с различни ендокрино-свързани нежелани реакции, асоциирани с употребата на противотуморна терапия с различни видове ICIs.

**Материал и методи:** Цитотоксичният Т-лимфоцитен протеин-4 (CTLA-4) и протеин-1 на програмираната клетъчна смърт (PD-1), както и свързаният с него лиганд (PD-L1), са основни имунни контролни точки и мишени за инхибиране. Най-честото ендокринно нарушение при лечение с CTLA-4 – инхибитори е хипофизитът, който може да доведе до хипопитуитаризъм. От друга страна, PD-1/ PD-L1 инхибиторите се асоциират предимно с тиреоидна дисфункция, проявена като хипотиреоидизъм или като тиреотоксикоза. Инсулинопеничен захарен диабет се наблюдава по-рядко, основно при употреба на PD-1/ PD-L1 инхибитори.

**Резултати:** Лечението на ендокрино-свързаните irAEs изисква индивидуален подход, като се вземат предвид тежестта и динамиката на аномалиите, клиничното състояние на пациента и стадият на злокачественото заболяване.

**Заключение:** Имуно-свързаните ендокринопатии засягат приблизително 10% от всички пациенти на лечение с ICIs, като честотата им се увеличава до 17% при комбинирана имунотерапия. Най-чести са тиреоидните отклонения и засягането на хипофизата. Макар и по-рядко тези нежелани реакции ангажират панкреаса, надбъбречните жлези, и парашитовидните жлези.

### An Individualized Approach in the Management of Endocrine Dysfunction Associated with Checkpoint Inhibitors – a Clinical Case Series

***Dimitrova R., Siderova M., Ruseva Z.***

Second Department of Internal Medicine, Faculty-Medicine, Medical University, Varna, Bulgaria

**Introduction:** Immune checkpoint inhibitors (ICIs) have emerged as a powerful innovative therapeutic strategy in the treatment of various cancers. Their effect is exerted by targeting the immune response to malignant cells, blocking the usual inhibitory pathways of T-cell regulation, thereby allowing T-cell-mediated destruction of cancer cells. Along with the possibility of achieving significant success in the treatment of a number of cancers, ICIs therapy carries the risk of immune-related adverse events (irAEs), which can potentially affect any organ due to the hyperactivation of immune cells. In most cases, irAEs develop in the first few weeks or months after ICIs initiation, but they can occur at any other time, even after treatment discontinuation. These adverse events may be transient or associated with permanent loss of function of the affected organ.

**Objectives:** To present a case series of patients with different types of endocrine-related adverse events, associated with the use of anti-tumor therapy with various ICIs.

## Устни доклади/ Oral presentations

---

**Materials and Methods:** Cytotoxic T-lymphocyte associated protein-4 (CTLA-4) and programmed cell death protein-1 (PD-1), as well as its associated ligand (PD-L1), are major immune checkpoints and targets for inhibition. The most common endocrine disorder in treatment with CTLA-4 inhibitors is hypophysitis, which can lead to hypopituitarism. On the other hand, PD-1/PD-L1 inhibitors are mainly associated with thyroid dysfunction, manifested as hypothyroidism or thyrotoxicosis. Insulin-dependent diabetes mellitus is observed less frequently, mainly with the use of PD-1/PD-L1 inhibitors. Results: The management of endocrine-related immune-mediated side effects requires an individualized approach, taking into account the severity and dynamics of the abnormalities, the clinical condition of the patient and the stage of the malignancy.

**Conclusion:** Immune-related endocrinopathies affect approximately 10% of all patients on ICIs treatment, with the incidence increasing to 17% with combination immunotherapy. Thyroid abnormalities and pituitary involvement are most common. Adverse effects on the pancreas, adrenal glands and parathyroid glands are less frequent.

### Хиперинсулинемична хипогликемия в детска възраст

Галчева С.

Категра по педиатрия, Медицински университет „Проф. Д-р Параскев Стоянов“, Варна

**Въведение:** Хиперинсулинемичната хипогликемия е най-честата причина за редки хипогликемии в неонатална и кърмаческа възраст, характеризираща се с продължителни и рецидивиращи епизоди на некетогенна хипогликемия, с ниска плазмена концентрация на свободни мастни киселини, изявяващи се на фона на налична или неадекватно повишена секреция на инсулин.

**Цел:** Да се представи опита на център по редки ендокринни болести в грижата за деца с различни форми на хиперинсулинемична хипогликемия.

**Материал и методи:** Варненският център по редки ендокринни болести в детска възраст е специализиран и сертифициран в диагностицирането, лечението и проследяването на пациенти с транзиторен и генетичен (моногенен и синдромен) хиперинсулинизъм и е част от Европейската мрежа за редки ендокринни заболявания Endo-ERN ([www.endo-ern.eu](http://www.endo-ern.eu)).

**Резултати:** Представят се данни относно етиологията, рисковите фактори, клиничните симптоми, прилаганите диагностични тестове, медикаментозна терапия и потенциални усложнения при пациенти на възраст 0-18 години, диагностицирани и лекувани по повод на рядка хиперинсулинемична хипогликемия.

**Заключение:** Хиперинсулинемичната хипогликемия е животозастрашаващо състояние, чието ранно разпознаване и своевременно лечение гарантира добра прогноза.

### Hyperinsulinemic Hypoglycemia in Childhood

Galcheva S.

Department of Pediatrics, Medical University „Prof. Dr. Paraskev Stoyanov“, Varna

**Introduction:** Hyperinsulinemic hypoglycemia is the most common cause of rare hypoglycemia in neonatal and infantile period, characterized by prolonged and recurrent episodes of non-ketogenic hypoglycemia, with low plasma concentration of free fatty acids at the time of persistent/increased insulin secretion.

**Objective:** To present the experience of a center for rare endocrine diseases in the care of children with various causes of hyperinsulinemic hypoglycemia.

**Materials and Methods:** Varna Center for Rare Endocrine Diseases in Childhood is specialized and certified in the diagnosis, treatment and follow-up of patients with transient and genetic (monogenic and syndromic) hyperinsulinism and is a part of the European Network for Rare Endocrine Diseases Endo-ERN ([www.endo-ern.eu](http://www.endo-ern.eu)).

**Results:** Data on the etiology, risk factors, clinical symptoms, applied diagnostic tests, drug therapy and potential complications in patients aged 0-18 years, diagnosed and treated for rare hyperinsulinemic hypoglycemia are presented.

**Conclusion:** Hyperinsulinemic hypoglycemia is a life-threatening condition and early recognition and prompt treatment are crucial for a good prognosis.

Сесия/Session

## Устни доклади/ Oral presentations

### Гонадни заболявания

#### Разграничаване на конституционно закъсняване на пубертета от хипогонадизъм

Куманов Ф.

МЦ „Академик Иван Пенчев“, София

**Въведение:** Отдиференцирането на конституционно закъсняване на пубертета (КЗП) от хипогонадизъм и по-специално от вродения хипогонаготропен хипогонадизъм (ВХХ) е най-предизвикателната и най-отговорната диагноза в съвременната ендокринология.

**Цели:** Обсъждане на възможностите неинвазивни биопоказатели да предсказват успешното развитие на пубертета.

**Материал и методи:** Акцентира се върху специфични клинични и хормонални показатели, като се цитират собствени проучвания на автора.

**Резултати:** От съвременна гледна точка е оправдано проследяване на физическото състояние успоредно с определяне на стойностите на гонаготропините и на гонадните хормони.

**Заключение:** Диагнозата КЗП се поставя чрез изключване. Нивата на инхибин В и на антимюлеровия хормон спомагат за прогнозата при определени случаи.

#### Discrimination Between Constitutionally Delayed Puberty (cdp) and Hypogonadism

Kumanov F.

Medical Center „Academician Ivan Penchev“, Sofia

**Introduction:** Distinguishing constitutional delay of puberty (CDP) from hypogonadism, specifically from congenital hypogonadotropic hypogonadism (CHH) remains the most challenging in present-day endocrinology.

**Objectives:** To discuss the potential of non-invasive biomarkers as predictors of successful pubertal development.

**Materials and Methods:** Clinical and hormonal markers are discussed; data from personal observations are cited.

**Results:** The reasonable approach would include physical follow-up paired with the values of gonadotropins and gonadal hormones.

**Conclusion:** Constitutional delay of puberty continues to be a diagnosis of exclusion. Inhibin B and anti-Müllerian hormone (AMH) levels may provide good differentiation in some cases.

### Невроендокринология на оргазма

#### Каменов З.

Клиника по ендокринология, Александровска болница Медицински университет, София  
Българска Асоциация по Сексуална Медицина

Оргазмът е част от сексуалния отговор/цикъл и негова кулминационна точка. Разнообразието в сексуалните отношения и техники се отразява и в множеството определения на оргазма – в една публикация от 2001 г. в *Clinical Psychology Review* се посочват 26 дефиниции на оргазма, като броят им непрекъснато нараства. Речникът Merriam-Webster го характеризира като „интензивно или пароксизмално възбуждане, водещо до бързо приятно освобождаване на невромускулното напрежение в пика на сексуалното възбуждане, което обикновено се съпровожда от еякулация при мъжете и вагинални контракции при жените“. Макар че имат много общи аспекти, сексуалният отговор/цикъл при жената (по-дифузни ерогенни зони и разнообразни сетивни стимули, по-голяма роля на инхибиращите фактори, вторично ситуационно активиране на отговора и възможност за излизане от цикъла, способност за мултиоргазменост без ясно дефиниран рефрактерен период и др.), е по-сложен отколкото при мъжа.

Описват се екстрагениталните и гениталните промени по време на оргазма, но основната част от изложението е фокусирана върху централните невроендокринни механизми на този феномен. Въпреки, че са сходни при двата пола, и тук разнообразието в стимулацията и вида на оргазма (клиторен, вагинален, анален, орален, мануален, непенетративен секс, при физическа активност, психогенен, мастурбация и др., с ангажиране на различни зони в мозъка), както и по-високата честота на клинични нарушения в оргазма, прави изучаването на женския оргазъм по-голямо предизвикателство. Церебралните функционални диагностични методи, базирани на зоната кислородна консумация, функционалния магнитен резонанс и др., търсят отговори на класическите дискуссионни въпроси за самостоятелното значение на вагиналния оргазъм в сравнение с клиторния, ролята на точката „G“ и др. точки, и т.н.

Невроендокринни механизми на оргазма включват активиране на ендогенната опиоидна система; повишаване на основния мозъчен медиатор серотонин, окситоцина и хистамина; намаляване на допамин, меланокортини, норадреналин. В хипофизарен аспект - повишава се секрецията на пролактин, окситоцина и вазопресина. Променя се и невростероидния мозъчен профил.

**В заключение:** Еволюционната роля на оргазма все още е обект на дискусии, но е ясно, че много животински видове и особено примати правят секс за удоволствие. Наличието и съответно нарушенията в оргазма при хората не само играят съществена роля за оформянето на психологическия им профил, но имайки предвид комплексните невро-ендокринни промени, обект на това изложение, несъмнено имат и общо-здравни аспекти, надхвърлящи сексуалните отношения.

## Neuroendocrinology of Orgasm

**Катенов З.**

Endocrinology Clinic, Alexandrovska Hospital, Medical University of Sofia  
Bulgarian Association of Sexual Medicine

Orgasm is part of the sexual response/cycle and its culmination. The diversity in sexual relationships and techniques is also reflected in the multitude of definitions of orgasm – Clinical Psychology Review lists 26 definitions of orgasm, and their number is constantly growing. The Merriam-Webster dictionary characterizes it as „intense or paroxysmal excitement leading to a rapid pleasurable release of neuromuscular tension at the peak of sexual arousal, usually accompanied by ejaculation in men and vaginal contractions in women“. Although they have many aspects in common, the female sexual response (more diffuse erogenous zones and diverse sensory stimuli, greater role for inhibitory factors, secondary situational activation of the response and the possibility of exiting the cycle, the ability to have multiple orgasms without a clearly defined refractory period, etc.) is more complex than in men.

Extragenital and genital changes during orgasm are described, but the main part of the presentation focuses on the central neuroendocrine mechanisms of this phenomenon. Although similar in both sexes, the variety of stimulation and types of orgasm (clitoral, vaginal, anal, oral, manual, non-penetrative, during physical activity, psychogenic, masturbation, etc., involving different areas of the brain), as well as the higher frequency of clinical orgasmic disorders, make the study of female orgasm more challenging. Cerebral functional diagnostic methods based on zone oxygen consumption, functional MRI, etc., seek answers to classic controversial questions about the independent significance of vaginal compared to clitoral orgasm, the role of the „G“ spot and others.

Neuroendocrine mechanisms of orgasm include activation of the endogenous opioid system; increase in the main brain mediator serotonin, oxytocin, and histamine; decrease in dopamine, melanocortins, and norepinephrine. In pituitary, there is an increase of prolactin, oxytocin, and vasopressin. The neurosteroid brain profile also changes.

**In conclusion**, the evolutionary role of orgasm is still a matter of debate, but many animal species, especially primates, have sex for pleasure. The presence and, respectively, disorders of orgasm in humans not only play a significant role in shaping their psychological profile, but, given the complex neuroendocrine changes discussed in this lecture, undoubtedly have general health aspects that go beyond sexual relations.

## Лечебни подходи при синдром на поликистозни яйчници спрямо фенотипната изява

**Орбецова, М.** <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Катедра по Ендокринология и болести на обмяната, Медицински Факултет, МУ, Пловдив

<sup>2</sup>УСБАЛЕ „Акад. Ив. Пенчев“, София

**Въведение:** Синдромът на поликистозните яйчници (СПКЯ) представлява хетерогенна група от ендокринни и метаболитни нарушения с мултифакторна етиология и значителна индивидуална вариабилност. Традиционната Ротердамска класификация (фенотипи А–D) вече се счита за **недостатъчна**, тъй като не улавя **етипатогенетичната и метаболитната хетерогенност** на синдрома. С оглед на това, съвременната клинична парадигма преминава от универсален подход към персонализирани терапевтични стратегии, основани на прецизираната фенотипна стратификация.

**Цели:** Обзорът анализира съвременните терапевтични стратегии, съобразени с разнообразните и комплексни фенотипни изяви на СПКЯ, на база на които да се изгради персонализиран подход.

## Устни доклади/ Oral presentations

**Материал и методи:** Разгледани са класическата класификация на СПКЯ по Ротердамските критерии, обособяваща 4 фенотипа А, В, С и D с добавяне на обезен подтип към всеки от тях; двустепенната класификация на **хиперандрогенен СПКЯ (H PCOS)** и **хипер/хипоандрогенен СПКЯ (HH PCOS)**; класификацията, разделяща СПКЯ на метаболитни и репродуктивни субтипове и най-новата класификация на Експертната група по инозитол (EGOI PCOS), разграничаваща инсулин резистентен хиперандрогенен (IR HPCOS) от нормоандрогенен (MFOD) фенотип на СПКЯ.

**Резултати:** Класическите **Фенотипове А и В** изискват агресивен мултимодален подход, включващ контрол на хиперандрогенизма (с антиандрогени и комбинирани орални контрацептиви), инсулинова сензибилизация и редукция на телесната маса. **Фенотип С** се характеризира с изразен хиперандрогенизъм при относително запазена овулация, което налага акцент върху козметичните и метаболитни аспекти, с възможно включване на антиандрогенна терапия и индивидуализирана метаболитна оценка. **Фенотип D**, изисква проследяване на овулацията и евентуално стимулиране на фертилитета при желание за бременност. При **H PCOS** и **IR HPCOS** (фенотипове А-С) средства от първа линия са комбинирани орални контрацептиви (КОК) с антиандрогенен компонент (ципротерон ацетат, дроспиренон); при инсулинова резистентност/обезитет: метформин или инкретинови миметици (GLP-1-рецепторни агонисти при  $BMI \geq 27 \text{ kg/m}^2$ ); допълнително: спиронолактон (при козметични оплаквания), локална терапия (eflornithine, лазерна епилация). При **HH PCOS** и **MFOD** (фенотип D) фокусът е върху контрола на менструалния цикъл (прогестагенови схеми за индукция на овулация), проследяване на овулацията, фертилитетна стимулация при нужда (letrozole 1-5 mg/ден); избягват се стандартни КОК и метформин при липса на инсулинова резистентност.

**Заключение:** Новите подходи към фенотипизирането на СПКЯ предлагат по-прецизно ендокринно и метаболитно стратифициране и по-точна прогноза (напр. потенциал за асистиран репродуктивни технологии, риск за гестационен захарен диабет), на база на което да се избере подходяща и в най-висока степен персонализирана терапевтична стратегия.

## Therapeutic Approaches to Polycystic Ovary Syndrome According to Phenotypic Expression

Orbetzova, M. <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, Faculty of Medicine, Medical University of Plovdiv

<sup>2</sup>University Specialized Hospital for Active Treatment in Endocrinology „Acad. Iv. Penchev“, Sofia

**Introduction:** Polycystic ovary syndrome (PCOS) represents a heterogeneous endocrine and metabolic disorder with multifactorial etiology and substantial interindividual variability. The traditional Rotterdam classification (phenotypes A–D) is now considered insufficient, as it fails to capture the etiopathogenic and metabolic diversity of the syndrome. In light of this, the current clinical paradigm is shifting from a universal to a personalized therapeutic approach, based on a precise phenotypic stratification.

**Objectives:** This review analyzes current therapeutic strategies tailored to the diverse and complex phenotypic presentations of PCOS, providing the framework for the development of individualized treatment algorithms.

**Materials and Methods:** The review includes the classical Rotterdam classification, distinguishing four phenotypes (A, B, C, D), each with the addition of an obese subtype; the two-tier classification into hyperandrogenic PCOS (H-PCOS) and hyper-/hypoandrogenic PCOS (HH-PCOS); the delineation of metabolic vs. reproductive subtypes; and the most recent classification proposed by the Experts Group on Inositol in Basic and Clinical Research and on PCOS (EGOI-PCOS), which distinguishes between insulin-resistant hyperandrogenic PCOS (IR-HPCOS) and normoandrogenic PCOS (MFOD).

**Results:** Phenotypes A and B require an aggressive multimodal approach, including: hyperandrogenism control (antiandrogens and combined oral contraceptives – COCs), insulin sensitization, and

weight reduction. *Phenotype C* presents with pronounced hyperandrogenism and relatively preserved ovulation. Management focuses on cosmetic and metabolic aspects, including individualized antiandrogen therapy and metabolic risk assessment. *Phenotype D* necessitates ovulation monitoring and, if pregnancy is desired, ovulation induction. In *H-PCOS* and *IR-HPCOS* (phenotypes A-C), first-line treatments include: COCs with antiandrogenic components (cyproterone acetate, drospirenone); in cases of insulin resistance or obesity: metformin or GLP 1 receptor agonists (for BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>); adjunct therapies: spironolactone (for cosmetic complaints), local treatments (eflornithine, laser hair removal). In *HH-PCOS* and *MFOD* (phenotype D), the focus is on: menstrual regulation using progestin-based regimens, ovulation tracking, fertility induction, when needed, using letrozole (1–5 mg/day). Standard COCs and metformin are avoided in the absence of insulin resistance.

**Conclusion:** The emerging phenotypic classifications of PCOS enable more precise endocrine and metabolic stratification, offering improved prognostic accuracy (e.g., assisted reproductive technology outcomes, gestational diabetes risk). This facilitates the selection of highly personalized therapeutic strategies, tailored to the patient's individual phenotypic profile.

### Нива на галанин-погобен пептид (galp) при различни фенотипни изяви на синдром на поликистозни яйчници

Няголова П.<sup>1,3</sup>, Митков Д.<sup>1,3</sup>, Орбецова М.<sup>1,4</sup>, Терзиева Д.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Катедра по ендокринология и болести на обмяната, Медицински факултет, МУ, Пловдив

<sup>2</sup> Катедра по клинична лаборатория, Факултет по фармакология, МУ, Пловдив

<sup>3</sup> Клиника по ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Пълмед“, Пловдив

<sup>4</sup> Клиника по ендокринология и болести на обмяната, УСБАЛЕ „Акад. Ив. Пенчев“, София

**Въведение:** Синдромът на поликистозните яйчници (СПКЯ) е широко разпространено хетерогенно заболяване, характеризиращо се с овулаторна дисфункция, хиперандрогенизъм и метаболитни отклонения. Дефинирани са 4 фенотипа на синдрома – А (олигоановулация, хиперандрогенизъм и поликистозни яйчници), В (олигоановулация и хиперандрогенизъм), С (хиперандрогенизъм и поликистозни яйчници) и D (олигоановулация и поликистозни яйчници). Жените със СПКЯ обикновено се представят с нарушена гонадотропнива секреция с по-висока лутеинизиращ хормон (ЛХ) пулсативност и нарушено съотношение ЛХ- фоликулостимулиращ хормон (ФСХ), за които е възможно съучастие на галанин-погобният пептид (GALP).

**Цели:** Да се определят серумните нива на GALP сред различните фенотипи и да се изследва връзката му с хормоналните и метаболитни параметри при пациентки със СПКЯ.

**Материал и методи:** Проучването включва 87 жени със СПКЯ и съответстващи им по възраст и ИТМ 42 клинично здрави жени. Изследвани бяха циркулиращите нива на лутеинизиращ хормон (ЛН), фоликулостимулиращ хормон (FSH), тестостерон (Т), глобулин, свързващ половите хормони (SHBG), тиреостимулиращ хормон (TSH), пролактин, инсулин на гладно, дехидроепиандростерон сулфат (DHEA-S) и GALP.

**Резултати:** Жените със СПКЯ бяха разделени според 4-те фенотипа – А (n=33), В (n=21), С (n=19) и D (n=15). Не се установиха значими разлики във възрастта ( $p=0,615$ ) и ИТМ ( $P=0,223$ ) между 4-те подгрупи със СПКЯ. Установихме разлика по отношение на ИТМ ( $p = 0,003$ ) само между фенотип А и контролната група. Не открихме значима разлика между четирите подгрупи на СПКЯ по отношение на GALP, LH, FSH, LH/FSH, E2, TSH, инсулинна гладно и пролактин. Нивата на тестостерон бяха значително по-високи при фенотип А в сравнение с фенотип D ( $p=0,028$ ), а DHEA-S беше значително по-висок при фенотип В в сравнение с фенотип D ( $p=0,045$ ). В групата със СПКЯ GALP показва положителна значима корелация с Т ( $r=0,22$ ;  $p=0,011$ ) и FAI ( $r=0,392$ ;  $p=0,001$ ) и отрицателна с PRL ( $r=-0,195$ ,  $p<0,05$ ) и SHBG ( $r=-0,191$ ;  $p = 0,030$ ).

**Заклучение:** Нивата на GALP са сравними между различните фенотипове на PCOS. Тој веројатно дејства като посредник за повишено ослободување на ЛХ като едн от патогенетичните механизми на хиперандрогенемията при СПКЯ.

### Galanin-Like Peptide (GALP) Levels in Different Polycystic Ovary Syndrome Phenotypes

*Nyagolova P.<sup>1,3</sup>, Mitkov D.<sup>1,3</sup>, Orbetzova M.<sup>1,4</sup>, Terzieva D.*

<sup>1</sup> Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, Faculty of Medicine, Medical University, Plovdiv

<sup>2</sup> Department of Clinical Laboratory, Faculty of Pharmacology, Medical University, Plovdiv

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

<sup>4</sup> Clinic of Endocrinology and metabolic diseases, University Hospital „Akad. Iv. Penchev“, Sofia

**Introduction:** Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a widespread heterogeneous disorder characterized by ovulatory dysfunction, hyperandrogenism, and metabolic abnormalities. Four phenotypes of the syndrome have been defined – A (oligoanovulation, hyperandrogenism, and polycystic ovaries), B (oligoanovulation and hyperandrogenism), C (hyperandrogenism and polycystic ovaries), and D (oligoanovulation and polycystic ovaries). Women with PCOS typically present with impaired gonadotropin secretion characterized by higher luteinizing hormone (LH) pulsatility and an impaired LH-follicle-stimulating hormone (FSH) ratio, where galanin-like peptide (GALP) may be involved.

**Objectives:** To determine serum levels of GALP among different phenotypes and to investigate its relationship with hormonal and metabolic parameters in patients with PCOS.

**Materials and Methods:** The study included 87 women with PCOS, and a control group of 42 clinically healthy women, corresponding in age and BMI to the patients with PCOS. Circulating levels of luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), testosterone (T), sex-hormone binding globulin (SHBG), thyroid stimulating hormone (TSH), prolactin, fasting insulin, dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) and GALP were measured.

**Results:** Women with PCOS were divided into 4 phenotypes – A (n=33), B (n=21), C (n=19) and D (n=15). No significant differences were found in age (p=0,615) and BMI (P=0,223) between the 4 PCOS subgroups. We found a difference in BMI (p=0,003) only between phenotype A and the control group. We found no significant difference between the four PCOS subgroups in terms of GALP, LH, FSH, LH/FSH, E2, TSH, fasting insulin and prolactin. Testosterone levels were significantly higher in phenotype A compared to phenotype D (p=0,028), and DHEA-S was significantly higher in phenotype B compared to phenotype D (p=0,045). In the PCOS group, GALP showed a positive significant correlation with T (r=0,22; p=0,011) and FAI (r=0,392; p=0,001) and a negative correlation with PRL (r=-0,195, p<0,05) and SHBG (r=-0,191; p=0,030).

**Conclusion:** GALP levels are comparable between different PCOS phenotypes. It likely acts as a mediator of the increased LH release as one of the pathogenic mechanisms of hyperandrogenemia in PCOS.

### Корелация между сила на захват, SARC-F скор и скелетно-мускулен индекс, измерен с PET/CT, при хипогонадни мъже на андроген-депривационна терапия за карцином на простатата

*Радев С.<sup>1</sup>, Сигерова М.<sup>1</sup>, Стоева Т.<sup>2</sup>, Дянкова М.<sup>2</sup>*

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

<sup>2</sup> Клиника по нуклеарна медицина и метаболитна терапия, УМБАЛ „Св. Марина“, МУ, Варна

**Въведение:** Саркопенията е прогресивно заболяване на скелетната мускулатура, свързано с повишен риск от неблагоприятни последици. Ранното ѝ откриване сред пациенти с карцином на простатата, провеждащи андроген-депривационна терапия (АДТ), е от решаващо значение за оптималното им лечение.

**Цели:** Да се оцени връзката между показателите за саркопения, като изчислен индекс на скелетната мускулатура (SMI) с помощта на PET/CT, проведен за онкологично стадигране, измерване силата на захват (hand grip strength, HGS) и резултатът от въпросника SARC-F при пациенти с рак на простатата, както и да се оцени връзката с продължителността на андроген-депривационната терапия.

**Материал и Методи:** В изследването са включени 20 пациента с карцином на простатата без АДТ и 39 мъже на АДТ със средна продължителност  $34,8 \pm 21,8$  месеца в хипогонадно състояние. Индексът на скелетната мускулатура, изчислен чрез площта на псоасният мускул на ниво L3 и коригиран спрямо ръста, е измерен чрез PET/CT, HGS е измерен чрез динамометър, а рискът от саркопения е оценен с помощта на въпросника SARC-F.

**Резултати:** Индексът на скелетната мускулатура (SMI) и силата на захват (HGS) показват силна положителна корелация ( $r = 0,85$ ,  $p < 0,001$ ) сред всички мъже, включени в проучването. SMI и резултатите от SARC-F показват умерена отрицателна зависимост ( $r = -0,74$ ,  $p < 0,001$ ), докато HGS и SARC-F скорът са силно отрицателно корелирани ( $r = -0,95$ ,  $p < 0,001$ ). При хипогонадните мъже SMI и HGS са отрицателно асоциирани с продължителността на АДТ ( $r = -0,57$ ,  $p < 0,001$ ; и  $r = -0,82$ ,  $p < 0,001$ ). Установихме силна положителна корелация между резултатите от SARC-F и продължителността на АДТ ( $r = 0,43$ ,  $p < 0,001$ ).

**Заключение:** Нашите резултати потвърждават, че продължителната АДТ при мъже с простатен карцином е свързана със сигнификантно намаляване в мускулната маса и сила, както и с повишен риск от саркопения. Въпросникът SARC-F и измерването на HGS са удобни и достъпни скринингови средства за ежедневната практика. От друга страна, наличните PET/CT изображения биха могли да се използват за количествена оценка на мускулната маса, заменяйки други диагностични методи (като MRI, DEXA или биоелектричен импеданс анализ).

## Correlation Between Hand Grip Strength, SARC-F Score and PET/CT Measured Skeletal Muscle Index in Hypogonadal Men with Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer

Radev S.<sup>1</sup>, Siderova M.<sup>1</sup>, Stoeva T.<sup>2</sup>, Dyankova M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Clinic of Endocrinology and Metabolic disorders, Faculty of Medicine, Medical University of Varna, Varna

<sup>2</sup>Clinic of Nuclear Medicine and Metabolic Therapy, Faculty of Medicine, Medical University of Varna, Varna

**Introduction:** Sarcopenia is a progressive skeletal muscle disorder associated with increased likelihood of adverse outcomes. Its early detection in prostate cancer patients undergoing androgen deprivation therapy (ADT) is crucial for optimal patient management.

**Objectives:** To evaluate the relationship between sarcopenia parameters such as estimated skeletal muscle index (SMI) using the PET/CT imaging performed for oncological staging, hand-grip strength (HGS) and SARC-F questionnaire score in prostate cancer patients, and to assess how these correlations are influenced by the duration of androgen deprivation therapy.

**Materials and Methods:** 20 patients with prostate cancer without ADT and 39 men on ADT with mean duration of  $34.8 \pm 21.8$  months in hypogonadal state were included in the study. Skeletal muscle index using psoas muscle area on L3 level was measured on PET/CT adjusted to height, HGS was assessed using a dynamometer, and sarcopenia risk was evaluated using SARC-F questionnaire.

**Results:** The skeletal muscle index (SMI) and hand-grip strength (HGS) demonstrated a strong

positive correlation ( $r = 0.85$ ,  $p < 0.001$ ) among all men included in the study. SMI and SARC-F scores showed a moderate negative correlation ( $r = -0.74$ ,  $p < 0.001$ ), while HGS and SARC-F scores were strongly negatively associated ( $r = -0.95$ ,  $p < 0.001$ ). In hypogonadal men, SMI and HGS were both negatively correlated with ADT duration ( $r = -0.57$ ,  $p < 0.001$ ; and  $r = -0.82$ ,  $p < 0.001$ ). We found a strong positive correlation between SARC-F score and ADT duration ( $r = 0.43$ ,  $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** Our results confirm that prolonged ADT in men with prostate cancer is associated with significant decline in muscle mass and strength, as well as increased sarcopenia risk. SARC-F questionnaire and HGS are easy and cheap for the everyday practice. On the other hand, available PET/CT images could be used as muscle mass assessment replacing other diagnostic methods (as MRI, DEXA or bioelectrical impedance analysis, etc).

### Нови биомаркери за диагностика на синдрома на поликистоза на яйчниците в юношеска възраст

Младенов В. <sup>1</sup>, Раданова М. <sup>2</sup>, Йотова В. <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Катедра по педиатрия, Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“, Варна

<sup>2</sup>Катедра по биохимия, молекулярна медицина и нутригеномика, Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“, Варна

**Въведение:** Синдромът на поликистоза на яйчниците (СПЯ) е едно от най-честите ендокринни нарушения при жени в репродуктивна възраст, с начало по време на юношеството. Честотата му сред девойки варира между 3,39 – 11,04 %, в зависимост от използваните диагностични критерии. Етиологията и патофизиологията на синдрома не са все още напълно изяснени. Значение имат невро-ендокринни нарушения, инсулинова резистентност и хиперинсулинемия, генетични и епигенетични фактори (метиране на ДНК, негодиращи РНКи), дисбаланс между андрогени, лутеинизиращ хормон (ЛН), фоликулостимулиращ хормон (ФСН) и анти-мюлеров хормон (АМН) и др. Жените със СПЯ имат повишен кардио-васкуларен риск, висока честота на затлъстяване и метаболитни нарушения, артериална хипертония. Чести са нарушенията на фертилитета, усложненията на бременността, психологичните проблеми. Установена е и по-висока честота на ендометриален карцином при млади жени със СПЯ. Началото на всички тези нарушения е още в пубертетна възраст, ето защо ранната диагноза и навременното лечение са изключително важни. Настоящите критерии за диагностика на СПЯ при позрастващи са наличие на клиничен и/или биохимичен хиперандрогенизъм и менструални нарушения (олигоменорея/аменорея) след изключване на други хиперандрогенни заболявания. Тези критерии са несъвършени, тъй като се припокриват с физиологични характеристики на пубертета и това води до късно диагностициране или свръхдиагностициране, с неблагоприятни последици по отношение качеството на живот. По тази причина през последните години се провеждат множество проучвания за установяване на нови биомаркери за СПЯ, с висока чувствителност и специфичност, с цел подобряване на диагностиката, изясняване на етиопатогенезата и мониториране на терапията.

**Цели:** Да се представят някои нови, потенциални биомаркери за СПЯ, значението им за етиологията и патогенезата на синдрома и приложимостта им в клиничната практика.

**Материал и методи:** Преглед на резултатите от научни проучвания през последните години, ревьюта, мета-анализи.

**Резултати:** Въз основа на публикации в литературата ще бъдат разгледани следните потенциални нови биомаркери: анти-Мюлеров хормон (АМН), инсулиноподобен пептид-3 (INSL-3), прептин, несфатин-1, иризин, микроРНК-и (miRNAs). Ще бъдат показани и резултати от собствени проучвания. Заключение: Понастоящем се предлагат различни нови

диагностични биомаркери за СПЯ. Някои от тях (AMH) вече са приети като диагностичен критерий при възрастни. Въвеждането на групи в клиничната практика, както и приложението им при по-растващи, изисква валидиране чрез допълнителни проучвания.

### New Biomarkers for Diagnosing Polycystic Ovary Syndrome in Adolescence

Mladenov V.<sup>1</sup>, Radanova M.<sup>2</sup>, Iotova V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, Medical University of Varna

<sup>2</sup>Department of Biochemistry, Molecular Medicine and Nutrigenomics, Medical University of Varna

**Introduction:** Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most common endocrine disorders in women of reproductive age, with onset during adolescence. Its incidence among girls varies between 3,39 - 11,04%, depending on the diagnostic criteria used. The etiology and pathophysiology of the syndrome are not yet fully understood. Neuroendocrine disorders, insulin resistance and hyperinsulinemia, genetic and epigenetic factors (DNA methylation, non-coding RNAs), imbalance between androgens, luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH) and anti-Müllerian hormone (AMH), etc. are important. Women with PCOS have an increased cardiovascular risk, a high incidence of obesity and metabolic disorders, arterial hypertension. Fertility disorders, pregnancy complications, psychological problems are common. A higher incidence of endometrial carcinoma has also been reported in young women with PCOS. The onset of all these disorders is in puberty, that is why early diagnosis and timely treatment are of great importance. The current diagnostic criteria for PCOS in adolescents are the presence of clinical and/or biochemical hyperandrogenism and menstrual disorders (oligomenorrhea/amenorrhea) after excluding other hyperandrogenic disorders. These criteria are imperfect, as they overlap with physiological characteristics of puberty and this may lead to late diagnosis or overdiagnosis, with adverse consequences in terms of quality of life. For this reason, in recent years, numerous studies have been conducted to identify new biomarkers for PCOS, with high sensitivity and specificity, in order to improve diagnosis, clarify the etiopathogenesis and monitor therapy.

**Objectives:** To present some new, potential biomarkers for PCOS, their significance for the etiology and pathogenesis of the syndrome, and their applicability in clinical practice.

**Materials and Methods:** Overview of the results of scientific studies in recent years, reviews and meta-analyses.

**Results:** Based on publications in the literature, the following potential new biomarkers will be reviewed: AMH, insulin-like peptide-3 (INSL-3), preptin, nesfatin-1, irisin, microRNAs (miRNAs). Our own results will also be presented.

**Conclusion:** Various new diagnostic biomarkers for PCOS are currently being proposed. Some of them (AMH) are already accepted as diagnostic criteria in adults. The introduction of others into clinical practice, as well as their application in adolescents, requires validation through additional studies.

Сесия/Session

### Устни доклади/ Oral presentations

Заболявания на хипофизата и надбъбречните жлези/  
Diseases of the Pituitary and the Adrenals

### Новости в диагнозата и лечението на дефицита на растежен хормон при млади възрастни

Миряна Докнич

Клиника по ендокринология, диабет и метаболитни заболявания, Университетски клиничен център на Сърбия, Медицински факултет, Белградски университет, Сърбия

Дефицитът на растежен хормон (ДРХ) при възрастни е рядък клиничен синдром със заболяемост от 1,4–4,2 на 100 000 души годишно и болестност от 350 на милион. Характеризира се с неблагоприятен телесен състав, намалена мускулна и костна маса, понижена толерантност към физическо натоварване, абнормен липиден профил, повишен сърдечно-съдов риск и влошено качество на живот. Въпреки тези клинични прояви, ДРХ често остава неразпознат и диагнозата му се пропуска или поставя със закъснение. Причината за това са неспецифичните и дискретни клинични характеристики, което налага изследване на секрецията на растежен хормон (РХ) чрез стимулационни тестове. Използват се два теста – тест с инсулинова хипогликемия и глюкагонов тест, които изискват провеждането им от опитен екип. Наскоро се въведе приложението на нов тест с орален секретagog на растежния хормон – *tasimorelin*, който е лесен за изпълнение и безопасен за пациента. Причините за ДРХ могат да бъдат вродени или придобити. Вродените се дължат на нарушения в ембрионалното развитие на хипофизата и хипоталамуса, а придобитите най-често са следствие от тумори в селарната област и травми на главата. Пациентите с ДРХ имат по-висока смъртност в сравнение с общото население. През последните две десетилетия терапията с растежен хормон при възрастни навлезе в рутинната клинична практика. Благоприятните ѝ ефекти се отразяват на телесния състав, костната система, метаболитния профил и качеството на живот. Заместването с РХ при възрастни възстановява смъртността до нивата, очаквани за съответната възраст в общата популация. Поради известните пролиферативни и антиапоптотични свойства на РХ, се обсъжда с внимание риска от рецидив на тумори, водещи до хипопитуитаризъм, или появата на нови тумори по време на терапията. Въпреки това, големи и дългосрочни проследяващи проучвания при възрастни на терапия с РХ, показват висок профил на безопасност. До неотдавна ежедневните инжекции бяха единственият начин за прилагане на РХ, но вече са налични и дългодействащи форми за седмична апликация, което значително ще подобри придържането към тази терапия.

### Advances in the Diagnosis and Treatment of Growth Hormone Deficiency in Young Adults

Mirjana Doknić

Clinic for Endocrinology, Diabetes and Metabolic Diseases, University Clinical Center of Serbia; Medical Faculty, University of Belgrade, Serbia

Growth hormone deficiency (GHD) in adults is a rare clinical syndrome with an incidence of 1,4–4,2 per 100,000 persons per year and a prevalence of 350/million. It is characterized by unfavorable body composition, reduced muscle and bone mass, lower capacity to endure physical effort,

abnormal lipid profile, increased cardiovascular risk and poor quality of life. Despite these clinical manifestations, GHD is often unrecognized, so its diagnosis is often missed or delayed. The reason is the non-specific and subtle clinical characteristics, which requires the testing of growth hormone (GH) secretion with stimulation tests. Two tests are in use, the insulin tolerance test and the glucagon test, which require the experience of the team performing them. Recently, an oral secretagogue of growth hormone - macimorelin has been used, which is simple test to perform and safe for the patient. Causes of GHD can be congenital or acquired. Congenital reasons are the result of disorders of the embryogenic development of the pituitary gland and hypothalamus, and acquired are the most common complications of tumors of the sellar region and head trauma. Patients with GHD have an increased mortality rate compared to the general population. During the last two decades, GH therapy in adults has entered routine clinical practice. The beneficial effects of this substitution are reflected in the body composition, skeletal system, metabolic status and improvement of the quality of life. GH replacement in adults returns the mortality rate to that expected for age in the general population. Due to the known proliferative and anti-apoptotic properties of GH, there is still some caution regarding the recurrence of hypopituitarism-causing tumors or the appearance of new tumors during GH replacement. However, large and long-term follow-up studies of adults on GH therapy have shown a high safety profile of this treatment. Daily injections of GH were until recently the only way of its application, and now long-acting weekly forms have been marketed, which will significantly improve adherence to this therapy.

### Съвременна класификация и характеристика на туморите на Хипофизата

Орбецова, М.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Катедра по Ендокринология и болести на обмяната, Медицински Факултет, МУ, Пловдив

<sup>2</sup>УСБАЛЕ „Акад. Ив. Пенчев“, София

**Въведение:** Класификацията на ендокринните и невроендокринни тумори на СЗО от 2022 г. отбелязва съществен напредък чрез прилагане на съвременни методи за характеристика на туморите на хипофизата, надхвърлящи традиционния фокус върху хормоналната активност. Основна промяна е преминаването от термините „агеном“ към „питуитарен невроендокринен тумор“ (PitNET). Това концептуално преформулиране отразява невроендокринната природа на туморите на хипофизата и потенциала за инвазивен и рецидивиращ растеж, въпреки че по-голямата част остават доброкачествени. Понастоящем PitNETs се класифицират въз основа на клетъчна линия, определена чрез експресия на транскрипционни фактори, хормони и други биомаркери.

**Цели:** Обзорът разглежда съвременната характеристика на PitNETs с акцент върху различните клетъчни линии и техните подтипове, което обуславя нови насоки в диагностичните и терапевтичните подходи.

**Материал и методи:** Анализирани са Пето издание на Класификацията на ендокринните и невроендокринни тумори на СЗО и съвременните консенсуси за диагноза и лечение на пролактиноми, акромегалия и гигантизъм, болест на Cushing, нефункциониращи, агресивни и метастатични PitNETs.

**Резултати:** Агенохипофизата се състои от поне 6 нормални клетъчни типа: соматотрофи, лактотрофи, мамосоматотрофи и тиреотрофи – произхождат от клетъчната линия, дефинирана от pituitary specific transcription factor 1 (PIT1); кортикотрофи – от линията на TPIT (T-box transcription factor); гонадотрофи – от линията на SF1 (steroidogenic

factor 1). Всички PitNETs трябва да бъдат класифицирани според клетъчна линия, клетъчен тип и хормонална продукция, както и допълнителни характеристики, позволяващи дефиниране на подтипове. За тази цел е необходимо оцветяване за основните транскрипционни фактори: PIT1, TPIT и SF1 (оптимално и за ER $\alpha$  и GATA3) и за хормоните: ACTH, GH, PRL,  $\beta$ TSH,  $\beta$ FSH,  $\beta$ LH,  $\alpha$ -субединица ( $\alpha$ SU). Особено значение за определяне на клетъчния тип и туморния подтип има експресията на нискомолекулен цитокератин. **Проллиферативните маркери** – Ki-67, митотичен индекс и тумор супресорен протеин p53 са важни за дефиниране на „агресивен PitNET“. PitNETs могат да бъдат класифицирани като първични или метастатични лезии. Понякога NETs с друга локализация могат да метастазират в хипофизата и да имитират хистологията на PitNETs; разграничаването им изисква използването на транскрипционни фактори.

**Заклучение:** Съвременната тенденция в управлението на PitNETs включва **персонализиран подход**, базиран на молекулярно-патологични характеристики и предиктивни биомаркери. Прецизната фенотипизация на тумора е ключова за избор на иновативни терапевтични стратегии, включително комбинирани схеми при резистентни форми, и прогнозиране на рецидивен риск.

### Contemporary Classification and Characterization of Pituitary Tumors

Orbetzova, M.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, Faculty of Medicine, Medical University of Plovdiv

<sup>2</sup>University Specialized Hospital for Active Treatment in Endocrinology „Acad. Iv. Penchev“, Sofia

**Introduction:** The 2022 WHO Classification of Endocrine and Neuroendocrine Tumors marks a significant advancement by integrating modern approaches to the characterization of pituitary tumors, moving beyond the traditional emphasis on hormonal activity. A pivotal conceptual shift involves the replacement of the term „adenoma“ with „pituitary neuroendocrine tumor“ (PitNET). This redefinition underscores the neuroendocrine nature of pituitary neoplasms and their potential for invasive behavior and recurrence, despite the fact that the majority remain benign. Currently, PitNETs are classified according to cell lineage, as determined by the expression of transcription factors, hormones, and additional molecular biomarkers.

**Objectives:** This review aims to explore the contemporary characterization of PitNETs, focusing on distinct cell lineages and their subtypes, which inform emerging diagnostic and therapeutic strategies.

**Materials and Methods:** This analysis is based on the Fifth Edition of the WHO Classification of Endocrine and Neuroendocrine Tumors, alongside current expert consensus guidelines for the diagnosis and treatment of prolactinomas, acromegaly and gigantism, Cushing’s disease, non-functioning as well as aggressive, and metastatic PitNETs.

**Results:** The anterior pituitary gland is composed of at least 6 normal cell types: somatotrophs, lactotrophs, mammosomatotrophs, and thyrotrophs, all derived from the PIT1 (pituitary-specific transcription factor 1) lineage; corticotrophs from the TPIT (T-box transcription factor) lineage; and gonadotrophs from the SF1 (steroidogenic factor 1) lineage. All PitNETs must be classified according to cell lineage, cell type, and hormone production, along with additional features enabling further subtyping. To achieve this, immunohistochemical staining for key transcription factors—PIT1, TPIT, and SF1 (ideally supplemented by ER $\alpha$  and GATA3)—as well as pituitary hormones including ACTH, GH, PRL,  $\beta$ TSH,  $\beta$ FSH,  $\beta$ LH, and the  $\alpha$ -subunit ( $\alpha$ SU), is required. The expression pattern of low-molecular-weight cytokeratins is particularly informative for defining cell type and tumor subtype. Proliferation markers such as Ki-67, mitotic count, and the tumor suppressor protein p53 are essential for identifying

„aggressive PitNETs“. Furthermore, PitNETs may present as primary or metastatic lesions. Occasionally, neuroendocrine tumors (NETs) from other anatomical sites can metastasize to the pituitary and mimic PitNET histology; in such cases, immunophenotyping based on transcription factor expression is necessary for accurate differential diagnosis.

**Conclusion:** Current trends in the management of PitNETs emphasize a personalized, biomarker-driven approach based on the molecular and pathological profiling. Precise tumor phenotyping is crucial for selecting innovative therapeutic strategies, including combination regimens in treatment-resistant cases, and for refining recurrence risk prediction.

### Приложимост на рисковата класификация PANOMEN 3 на хипофизарните тумори

**Русева Ж.<sup>1</sup>, Шишков С.<sup>1</sup>, Сидерова М.<sup>1</sup>, Христов К.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Клиника по ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Света Марина“, Варна, Втора катедра по вътрешни болести, МУ, Варна

**Въведение:** Хипофизните тумори са доброкачествени образувания на хипофизата като прогнозата и лечението при пациентите се основава главно на хормоналната свръхсекреция и локалната инвазивност на тумора. Вероятно поради рядкостта на хипофизарните тумори към момента липсва универсална клинична класификация, която да подпомага оценката на риска и прогнозата.

**Цели:** Целта е да се оцени приложимостта на клиничната класификация PANOMEN 3 на хипофизарните тумори в реалната клинична практика.

**Материал и методи:** Проведен е ретроспективен анализ на пациентите с хипофизарните аденоми, преминали през клиниката по Ендокринология на УМБАЛ „Света Марина“ - Варна, за период от 5 години, при които е проведено оперативно лечение. Оценката е базирана на клиничната класификация PANOMEN 3, направена прегоперативно и една година следоперативно.

**Резултати:** Включени са общо 40 пациенти, съответно с хормонално неактивни аденоми (n=19; 47,5%), TSH-продуциращ аденом (n=1; 2,5%), акромегалия (n=7; 17,5%), болест на Кушинг (n=5; 12,5%), пролактиноми (n=8; 20%). Двадесет и седем (n=27, 67,5%) от пациентите са проследени на първата година след оперативната интервенция, а при 13 престои проследяваща визита. При изходната оценка в категория I попадат 6 случая (15%), в категория II – 19 (47,5%), а в категория III – 15 (37,5%), докато на първата година от проследените 27 лица в категория I са двама (7,4%), категория II – 18 (66,7%), категория III – 7 (25,9%). Повишаване на рисковата категория се отчита при двама (7,4%), понижаване при 10 (37%) и липса на динамика в 15 от случаите (55,6%). При 25 участници в проучването се събраха данни от дългосрочно проследяване – средно 6,6 години с липса на динамика в размерите при 21 пациента. Нарастване на остатъчния тумор е отчетено при 4 пациента (3 мъже и 1 жена), двама от тях с изходно категория III по PANOMEN 3 и двама с категория II). При оценката на риска са използвани всички параметри предложени от авторите на класификацията PANOMEN 3 с изключение на генетичните изследвания.

**Заключение:** Клиничната класификация е приложима в практическата работа при пациенти с хипофизарните аденоми. Едно от ограниченията е повсеместната липса на генетични изследвания. С оглед на ниската честота на генетичните синдроми това би могло изкуствено да повиши коригирания резултат и категорията. От друга страна, PANOMEN 3 не отчита други рискови фактори, като пол и възраст, имащи отношение към прогнозата на някои аденоми.

### Applicability of PANOMEN 3 Risk Classification of Pituitary Tumors

*Ruseva Zh.<sup>1</sup>, Shishkov S.<sup>1</sup>, Siderova M.<sup>1</sup>, Hristozov M.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, UMHAT „Sveta Marina“ , Varna,  
Second department of Internal Medicine, Medical university of Varna

**Introduction:** Pituitary tumors are benign neoplasms of the pituitary gland, and the prognosis and treatment of patients is based mainly on the hormonal secretion and local invasiveness of the tumor. Probably due to the rarity of pituitary tumors, there is currently no universal clinical classification to aid in risk assessment and prognosis.

**Objectives:** The aim was to evaluate the applicability of the PANOMEN 3 clinical classification of pituitary tumors in our clinical practice.

**Materials and Methods:** A retrospective analysis of patients with pituitary adenomas, who underwent surgical treatment and were followed-up in the Clinic of Endocrinology at the UMHAT „St. Marina“ – Varna over a 5-year period was performed. The evaluation was based on the PANOMEN 3 clinical classification performed preoperatively and one year postoperatively.

**Results:** A total of 40 patients were included, categorized as follows: patients with non-functioning pituitary adenomas (n=19; 47,5%), TSH-producing adenomas (n=1; 2,5%), acromegaly (n=7; 17,5%), Cushing's disease (n=5; 12,5%), prolactinomas (n=8; 20%). Twenty-seven (n=27; 67,5%) of the patients were followed up at the first postoperative year, and 13 patients are due for a follow-up visit. At baseline assessment, 6 cases (15%) fell into grade I, 19 (47,5%) into grade II, and 15 (37,5%) into grade III, whereas at the first year of follow-up, out of the 27 individuals, two (7,4%) were in grade I, 18 (66,7%) in grade II, and 7 (25,9%) in grade III. Increase in risk category was reported in two (7,4%), decrease in 10 (37%) and no dynamics in 15 cases (55,6%). Long-term follow-up data were collected in 25 study participants, after a median follow-up of 6.6 years, with no dynamics in tumor size in 21 patients. Residual tumor growth was reported in 4 patients (3 men and 1 woman), two of them with PANOMEN 3 grade III at baseline and two with grade II). All parameters proposed by the authors of the PANOMEN 3 classification were used in the risk assessment, except genetic testing.

**Conclusion:** The clinical classification is applicable in the practical management of patients with pituitary adenomas. One limitation is the all-over lack of genetic testing. In view of the low incidence of genetic syndromes, this could artificially inflate the adjusted score and category. On the other hand, PANOMEN 3 does not account for other risk factors, such as sex and age, relevant to the prognosis of some adenomas.

### Декомпенсиран захарен диабет: резултат от хиперсоматотропизъм или лечението му?

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

<sup>1</sup>Катедра по ендокринология, Медицински факултет, Медицински университет, София;

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

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

**Въведение:** Акромегалията е хронично заболяване, което се дължи на свръхсекреция на растежен хормон (РХ). Както хиперсоматотропизмът, така и медикаментозното лечение със соматостатинови аналози (ССА) може да влоши контрола на съпътстващ или да доведе до изява на захарен диабет. Лошият контрол и на двете състояния е свързан с повишен сърдечно-съдов риск.

**Цели:** Да се обсъдят възможностите за биохимичен контрол на акромегалията и влия-

нието върху въглехидратната обмяна.

**Материали и методи:** Представяме клиничен случай на пациентка с акромегалия с агресивен ход на заболяването и трудно постигане на биохимична ремисия.

**Резултати:** Заболяването е открито на 44-годишна възраст поради типична клинична симптоматика с наличие на макроаеном 12 мм, изходен инсулиноподобен растежен фактор-1 (IGF-1) 107 pmol/l (до 40,5) и РХ 98,5 mIU/L (<1,2). Пациентката е с придружаваща артериална хипертония и захарен диабет тип 2. След трансфеноидална аденомектомия поради резидуална формация 8 мм и персистираща активност на заболяването, е извършена радиохирургия в Турция. В нашата клиника е започнато медикаментозно лечение с първа генерация ССА, на което е нон-респондер. Опитано е лечение с допаминов агонист без ефект. Включен е рецепторен антагонист на растежния хормон, на фона на който за 1 година поддържа нормални за възрастта нива на IGF-1, след което се регистрира отново активност на заболяването. Добавен е ССА втора генерация (Сигнифор ЛАР), на фона на който се постига трайна медикаментозна ремисия – IGF-1 11,8 pmol/l. До започването на Сигнифор ЛАР контролът на захарния диабет е отличен с HbA<sub>1c</sub> <7%. Постепенно гликемичният контрол се влошава и на фона на метформинов препарат 3000 мг дневна доза, глимепирид 8мг и лираглутид 1,8 мг дневно е с HbA<sub>1c</sub> 9,9%, измерен е нисък С-пептид. С оглед приложената радиотерапия, е направен опит за спиране на ССА с подобрение на гликемичния контрол и нормализиране на С-пептид, но повишаване на IGF-1. Поради липса на други терапевтични възможности, Сигнифор ЛАР е възстановен и е преминало на инсулинолечение в базално-болусен режим и комбинация с максимална доза метформин и глимепирид.

**Заключение:** Пациентката е пример за терапевтичен проблем. Обсъжда се постигането на баланс между ползите и рисковете от подобрението и влошаването на контрола на две взаимно свързани заболявания, които водят до повишен сърдечно-съдов риск.

### Decompensated Diabetes Mellitus: Consequence of Hypersomatotropism or its Treatment?

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

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

<sup>2</sup> Expert Center on Rare Endocrine Diseases, Sofia.

<sup>3</sup> European Reference Network on Rare Endocrine Conditions (Endo-ERN)

**Introduction:** Acromegaly is a chronic disease due to hypersecretion of growth hormone (GH). Both, hypersomatotropism and its medical treatment with somatostatin analogues (SSA), may lead to diabetes mellitus or worsen glycemic control of pre-existing carbohydrate disorder. Poor control of both conditions is related to increased cardiovascular risk.

**Objectives:** To discuss the medical treatment of acromegaly and its influence on carbohydrate metabolism.

**Materials and methods:** We present a clinical case of a female patient with acromegaly with aggressive disease course and difficult achievement of biochemical control.

**Results:** The disease is diagnosed at 44-years of age due to typical clinical symptoms, presence of 12 mm pituitary adenoma, high insulin-like growth factor – 1 (IGF-1) of 107 nmol/l (<40,5), and high GH of 98,5 mIU/L (<1,2). The patient has arterial hypertension and diabetes mellitus, diagnosed before acromegaly. Transsphenoidal adenomectomy was performed, followed by radiosurgery in Turkey, due to residual lesion of 8 mm and persistent disease activity. In our clinics, medical treatment with first generation SSA and dopamine agonist was attempted, without achievement of remission. After initiation of growth hormone receptor antagonist the patient had normal levels of age-adjusted IGF-1 levels for 1 year, followed by gradual increase after that. We have added second generation

SSA (Signifor LAR) which led to sustained hormonal control – an IGF-1 level of 11,8 nmol/l. Prior to Signifor LAR diabetes was well controlled, with HbA<sub>1c</sub> of <7%. Glycemic control gradually deteriorated and HbA<sub>1c</sub> reached 9,9% on metformin 3000 gr daily, glimepiride 8 mg daily and liraglutide 1.8 mg daily dose, accompanied by low C-peptide levels. Due to prior radiotherapy we attempted to stop Signifor LAR, resulting in improvement of blood glucose levels, increase in C-peptide, as well as increase in IGF-1 values. As a sole treatment option, Signifor LAR was re-initiated. For diabetes basal-bolus insulin regimen was started in combination with maximal dose metformin and glimepiride.

**Conclusion:** The patient case is an example of a therapeutic challenge. It raises questions about balance of benefits and risks, concerning improvement or worsening of two interrelated conditions, both of which lead to increased cardiovascular risk.

### Рядък случай на невроендокринен карцином на сфеноидалния синус с вторично засягане на хипофизата

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

<sup>1</sup> Катедра по Ендокринология, Медицински факултет, МУ, София; <sup>2</sup> УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“, София; <sup>3</sup> Експертен център за редки ендокринни заболявания, София, <sup>4</sup> ENDO-ERN

**Въведение:** Невроендокринните неоплазми (НЕН) са група хетерогенни тумори с невроендокринна диференциация, които могат да възникнат във всеки орган.

Разделят се на две основни групи – добре диференцирани невроендокринни тумори (НЕТ) и слабо диференцирани невроендокринни карциноми (НЕК). Носната кухина и параназалните синуси са редки места за развитие на НЕН.

**Цели:** Да се представи рядък клиничен случай на пациент с НЕК на сфеноидалния синус с вторично засягане на хипофизата.

**Материал и методи:** Пациент на 52 години постъпи в УСБАЛЕ за уточняване на хормоналния статус 1 година и 3 месеца след ендоназална транссфеноидална бипортална краниотомия, с последваща лъчетерапия по повод на невроендокринен карцином на сфеноидалния синус. Заболяването е диагностицирано по повод на оплаквания от двойно виждане и засилващо се челно главоболие. От направената КТ по спешност е описана окръглена хиперденсна формация с нехомогенна структура и размери 34/30 мм в областта на синус сфеноидалис и села турцика. Извършено е оперативно лечение със субтотална резекция на формацията и последваща стереотактична радиотерапия. Пациентът е насочен за уточняване към експертен център за редки ендокринни болести. Фамилна анамнеза – брат, починал от мозъчен тумор.

**Резултати:** При постъпването в Първа клиника на УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“ са установени парциален хипопитуитаризъм (хипосоматотропизъм), долно-гранични нива на серумен тестостерон и е отхвърлена хормонална свръхсекреция с хипофизен произход. Офталмологичният преглед не установява нарушения в зрителната острота, очните гъна и зрителните полета. Диагностициран е метаболитен синдром, включващ затлъстяване I ст, инсулинова резистентност, артериална хипертония и дислипидемия. Започната е терапия с метформинов препарат, статин и антихипертензивен медикамент.

**Заключение:** Невроендокринните карциноми са редки неоплазми с ниска диференциация, агресивен и нетипичен ход на прогресия, което забавя диагностиката и обуславя неблагоприятна прогноза и висока смъртност. Представеният клиничен случай подчертава необходимостта от проследяване на пациентите с НЕН от мултидисциплинарен екип с опит в областта на този тип тумори. Комплексният терапевтичен подход включва хирургично лечение като лечение на първи избор, радиотерапия, химио- и лъчетерапия, лечение със соматостатинови аналози и пептид-рецепторна радионуклидна терапия (PRRT).

Нерадикалната оперативна интервенция при пациента е последвана от радиотерапия и налага изготвяне на индивидуализиран лечебен план от подходящи терапевтични опции, базиран на типа, локализацията, растежния потенциал, имунохистохимичния профил и генетичното изследване на тумора.

### **A Rare Case of Neuroendocrine Carcinoma of Spheroid Sinus with Secondary Involvement of the Pituitary Gland**

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

<sup>1</sup> Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, MU, Sofia

<sup>2</sup> USHATE „Acad. Ivan Penchev“, Sofia

<sup>3</sup> Expert Centre for Rare Endocrine Diseases, Sofia, <sup>4</sup> ENDO-ERN

**Introduction:** Neuroendocrine neoplasms (NETs) are a group of heterogeneous tumors with neuroendocrine differentiation that can occur in any organ. They are divided into two main groups – well-differentiated neuroendocrine tumors (NETs) and poorly differentiated neuroendocrine carcinomas (NECs). The nasal cavity and paranasal sinuses are rare sites for the development of NETs.

**Objectives:** To present a rare clinical case of a patient with NEC of the sphenoid sinus with secondary pituitary involvement.

**Materials and Methods:** A 52-year-old patient was admitted to USHATE „Acad. Ivan Penchev“ for clarification of hormonal status 1 year and 3 months after endonasal transsphenoidal biportal craniotomy, with subsequent radiotherapy for neuroendocrine carcinoma of the sphenoid sinus. The disease was diagnosed on the occasion of complaints of double vision and increasing frontal headache. An emergency CT scan described a circular hyperdense formation with inhomogeneous structure and 34/30 mm in size in the region of the sphenoid sinus and sella turcica. Surgical treatment with subtotal resection of the formation and subsequent stereotactic radiotherapy was performed. The patient was referred to an expert center for rare endocrine diseases for clarification. Family history – brother, who died of brain tumor.

**Results:** On admission to USHATE, partial hypopituitarism (hyposomatotropism) and lower serum testosterone levels were found, hormonal hypersecretion of pituitary origin was excluded. Ophthalmologic examination revealed no abnormalities in visual acuity, fundus and visual fields. Metabolic syndrome including obesity I gr., insulin resistance, arterial hypertension and dyslipidemia was diagnosed. Therapy with metformin, statin and antihypertensive medication was started.

**Conclusion:** Neuroendocrine carcinomas are rare neoplasms with low differentiation, aggressive and atypical course of progression, which delays diagnosis and determines high mortality. The presented clinical case highlights the need for follow-up of patients with NEN by a multidisciplinary team experienced in this type of tumors. The comprehensive therapeutic approach includes surgery as first-line treatment, chemo- and radiotherapy, treatment with somatostatin analogues and peptide receptor radionuclide therapy (PRRT). A non-radical surgical intervention was performed in the patient, followed by radiotherapy, which leads to the necessity of an individualized treatment plan with appropriate therapeutic options based on the type, location, growth potential, immunohistochemical profile and genetic testing of the tumor.

### Клиничен случай на вроген хипогонадотропен хипогонади- зъм в следствие на нова хомозиготна мутация в KISS1R ген

**Тодорова З.<sup>1,2</sup>, Христова Д.<sup>3,4</sup>, Михова К.<sup>5,6</sup>, Кънева Р.<sup>5,6</sup>**

<sup>1</sup> Клиника по детска ендокринология и болести на обмяната, СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“, София

<sup>2</sup> Катедра по педиатрия, Медицински факултет, МУ, София; <sup>3</sup> СБАЛАГ „Майчин дом“, София

<sup>4</sup> Катедра по акушерство и гинекология, Медицински факултет, МУ, София;

<sup>5</sup> Лаборатория по геномна диагностика, Катедра „Медицинска химия и биохимия“, Медицински факултет, МУ, София; <sup>6</sup> Център по молекулярна медицина, Катедра „Медицинска химия и биохимия, Медицински факултет, Медицински университет, София

**Въведение:** Вроденият хипогонадотропен хипогонади-зъм (ВрХХ) е рядко състояние, което се характеризира с нарушено или липсващо пубертетно развитие при момчета и момичета в следствие на засегнато образуване, секреция или действие на гонадотропин рилийзинг хормона или на гонадотропните хормони. Съществува хетерогенност в клиничната картина, различни клинични субтипове и множество гени са свързани с развитието му. Като причина за развитието на ВрХХ с нормално обоняние са намерени множество генни дефекти включващи мутации в GnRHR, GNRH1, KISS1R, KISS1, TACR3. Мутации свързани със загуба на функцията в гена за киспептиновия рецептор (KISS1R) са рядка причина за развитие на ВрХХ.

**Цели:** Да се опише случаят на момиче на 15,5 –годишна възраст с произход от етническо малцинство, с данни от фамилната анамнеза за късно настъпил пубертет, което бе диагностицирано с липсващо пубертетно развитие и първична аменорея в следствие на ВрХХ, дължащ се на нова хомозиготна вероятно патогенна мутация в гена KISS1R.

**Материал и методи:** Описание на клиничния случай и проведените изследвания включително цялостно екзомно секвениране (WES).

**Резултати:** Извършено бе цялостно екзомно секвениране и бе идентифицирана хомозиготна мутация в гена KISS1R с.442G>A, р.(Trp141Ter). Намереният вариант е нов и не е бил описван в референтната популация – в базата данни gnomAD няма докладвани носители. Засегнатата аминокиселина е силно консервативна, а нуклеотидната промяна води до създаване на преждевременен стоп кодон и всички използвани „in silico“ методи предсказват, че промяната ще доведе до увреждане на структурата и функцията на протеина. Съгласно критериите на Американската колегия по медицинска генетика (ACMG) вариантът KISS1R - с.442G>A се класифицира като вероятно патогенен и е генетичната причина за наблюдавания клиничен фенотип.

**Заключение:** Описанието на този случай и намерената нова мутация в гена KISS1R допринася за обогатяване на спектъра от мутации в този ген и потвърждава ключовата му роля за настъпването и напредването на пубертетното развитие и постигането на репродуктивна зрялост при човека.

### A case Report of Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism due to a Novel Homozygous Mutation of the KISS1R Gene

**Todorova Z.<sup>1,2</sup> Hristova D.<sup>3,4</sup>, Mihova K.<sup>5,6</sup>, Kaneva R.<sup>5,6</sup>**

<sup>1</sup> Clinic of Pediatric Endocrinology and Metabolic diseases, SHATPD „Prof. Ivan Mitev“, Sofia

<sup>2</sup> Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, MU, Sofia; <sup>3</sup> University Obstetrics and Gynecology Hospital „Maichin Dom“, Sofia; <sup>4</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, MUniversity, Sofia

<sup>5</sup> Laboratory of Genomic Diagnostics, Department of Medicinal Chemistry and Biochemistry, Faculty of Medicine, MU, Sofia; <sup>6</sup> Center for Molecular Medicine, Department of Medicinal Chemistry and Biochemistry, Faculty of Medicine, Medical University, Sofia

**Introduction:** Congenital hypogonadotropic hypogonadism (CHH) is a rare condition characterized by the impaired or absent pubertal development in both males and females due to the disturbed production, secretion or action either of gonadotropin releasing hormone (GnRH) or gonadotropins.

There is a heterogeneity in the clinical presentation of the different clinical subtypes and multiple genes have been implicated in CHH. A number of genetic defects have been identified as causes of normosmic CHH, including mutations of GnRHR, GNRH1, KISS1R, KISS1, TACR3 and TAC3. Loss-of-function mutations in KISS1R gene are a rare cause of normosmic CHH.

**Objectives:** To describe the case of a 15.5-year-old girl from an ethnic minority, with a family history of a delayed puberty, who presented with an absent pubertal development and primary amenorrhea due to CHH, in whom a novel homozygous likely pathogenic mutation in KISS1R gene was found.

**Materials and Methods:** A clinical description of the case and the investigations performed including whole-exome sequencing (WES).

**Results:** Whole-exome sequencing was performed and identified a homozygous mutation of KISS1R gene, c.442G>A, p. (Trp141Ter). The variant is a new one and has not been described in the referral population - according to the Genome Aggregation Database (gnomAD) there are no carriers of the mutation. The affected amino acid is highly conserved, and the nucleotide change leads to the creation of a premature stop codon, with all in silico methods used predicting that the change will lead to damage to the structure and function of the protein. According to the criteria of the American College of Medical Genetics (ACMG), the KISS1R - c.442G>A variant is classified as likely pathogenic and is the genetic cause of the observed clinical phenotype.

**Conclusion:** This case contributes to the known spectrum of mutations in the KISS1R gene and confirms the crucial role of KISS1R for the initiation and progression of pubertal development and human reproduction.

### Надбъбречнокорков карцином: Актуални насоки за диагностика и лечение

Захариева, С.

УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“

Експертен център по редки ендокринни заболявания, София;

Европейска Референтна Мрежа за Редки Ендокринни Болести (ENDO-ERN)

Адренкортикалният карцином (АКК) е рядък и силно агресивен злокачествен тумор, произхождащ от надбъбречната кора, с честота от 0,7-2 случая на милион/година. АКК се характеризира с голяма вероятност за рецидив и ниска преживяемост, особено в напредналите стадии на заболяването (5-годишна преживяемост при приблизително 35%). Може да се появи във всяка възраст, с два пика на честота: през ранното детство (средна възраст 3,2 години) и между петото и седмото десетилетие от живота. АКК могат да произвеждат както хормони, така и техни прекурсори и метаболити от ниско диференцирани и незрели злокачествени клетки. Разграничаването на надбъбречната маса между доброкачествени аденоми, които са доста чести в общата популация, и злокачествени карциноми с лоша прогноза е предизвикателство. Нито един метод – хистопатологичен, образен, хормонално изследване или имунохистохимично маркиране не може окончателно да докаже диагнозата АКК. В последните десетилетия се полагат големи усилия за намиране на нови надеждни и достъпни диагностични и прогностични маркери, включително профилиране на стероиден метаболом или идентифициране на целеви гени. Предварителните данни показват, че за локализиран АКК, молекулярните маркери (генна експресия, метилиране и хромозомни промени) могат да предскажат рецидив. АКК често се диагностицира в напреднали стадии и терапевтичните възможности, за съжаление, са ограничени. Хирургичното лечение остава „златният стандарт“ за лечение. За неоперабилен или метастатичен АКК, настоящите стандартни терапевтични методи са: митотан, който има адренолитичен и антистероидогенен ефект; химиотерапия, комбинирана с митотан; лъчетерапия и локорегионални лечения. Последните достижения в геномиката на АКК,

съчетани с напредъка в таргетираните терапии и имуноterapiaта, могат да подобрят лечението. Ефективното лечение изисква мултидисциплинарен екип от експерти за оптимизиране на резултатите за пациентите.

### Adrenocortical Carcinoma: Current Guidelines for Diagnosis and Treatment

*Zacharieva, S.*

USHATE „Acad. Ivan Penchev“, Sofia Expert Center for Rare Endocrine Diseases, Sofia  
European Reference Network on Rare Endocrine Conditions (ENDO-ERN)

Adrenocortical carcinoma (ACC) is a rare and highly aggressive malignant tumor originating from the adrenal cortex with an incidence of 0,7-2 cases per million/year. ACC is characterized by high probability of recurrence and poor survival, especially in advanced stages of the disease (5-year survival of approximately 35%). It can occur at any age, with two peaks of incidence: in early childhood (median age 3,2 years) and between the fifth and seventh decades of life. ACC can produce both hormones and their precursors and metabolites from poorly differentiated and immature malignant cells. Differentiating an adrenal mass between benign adenomas, which are quite common in the general population, and malignant carcinomas with poor prognosis is challenging. No method - histopathological, imaging, hormonal examination or immunohistochemical staining - can definitively prove the diagnosis of ACC. In recent decades, great efforts have been made to find new reliable and accessible diagnostic and prognostic markers, including steroid metabolome profiling or identification of target genes. Preliminary data suggest that for localized ACC, molecular markers (gene expression, methylation and chromosomal alterations) can predict relapse. ACC is often diagnosed at advanced stages and therapeutic options are unfortunately limited. Surgery remains the „gold standard“ for treatment. For unresectable or metastatic ACC, current standard therapeutic methods are: mitotane, which has adrenolytic and antisteroidogenic effects; chemotherapy combined with mitotane; radiotherapy and locoregional treatments. Recent advances in ACC genomics, combined with advances in targeted therapies and immunotherapy, may improve prognosis. Effective treatment requires a multidisciplinary team of experts to optimize patient outcomes.

### Клиничен случай на жена с множествени ендокринни и неендокринни лезии: генетичен синдром или случайно съвпадение?

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

<sup>1</sup>Катедра по Ендокринология, Медицински факултет, МУ, София

<sup>2</sup>УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“, София

<sup>3</sup>Експертен център за редки ендокринни заболявания, София, <sup>4</sup>ENDO-ERN

**Въведение:** През последните две десетилетия поради широкото приложение на образните методи се увеличава честотата на случайно установени формации в ендокринни органи. При наличие на съпътстваща злокачествена лезия е възможно да се касае за вторично ангажиране на ендокринната жлеза или за генетичен синдром с мултиорганно засягане.

**Цели:** Да се представи клиничен случай на пациентка с множествени ендокринни и неендокринни лезии.

**Материал и методи:** Пациентка на 57-годишна възраст постъпва в клиниката за хормонална оценка на надбъбречен инциденталом. Образното изследване е извършено по повод на болка в десен хипохондриум и визуализира формация в дясната надбъбречна жлеза с диаметър 3 см и хетерогенна структура. В допълнение е установено и образуване в левия бъбрек с диаметър 1 см и суспектни за злокачественост образни характеристики. Пациентката е с артериална хипертония и покачване на телесното тегло с давност 3 години. Съобщава за придружаващи миомаозна матка, ангиомиолипом на десния бъбрек, фиброаденом на млечни жлези и базоцелуларен карцином. Фамилната ѝ анамнеза включва злокачествени заболявания в родственици от първа и втора линия. Извършените хормонални изследвания установиха високи нива на алдостерон с парадоксална реакция в хода на каптоприлов тест, изгладен кортизолов ритъм с липса на супресия след експресен блокаж, при потиснати нива на ПРА, АКТХ и андрогени. В хода на хоспитализацията се установи ехографски суспектен за неоплазма възел на щитовидната жлеза и ипсилатерален шиеен лимфен възел с променена структура.

**Резултати:** Клиничният случай представя случайно установен надбъбречен аденом, при който е налице хормонална констелация за автономна кортизолова и алдостеронова секреция. Пациентката е с артериална хипертония, но с нормокалиемия и без други клинични белези на първичен алдостеронизъм или изявен синдром на Кушинг.

**Заклучение:** Съчетанието на ендокринна и неендокринна туморна патология при пациентката, както и нейната фамилна анамнеза, насочват към възможен генетично-обусловен синдром на множествена неоплазия. Провеждането на подробно генетично изследване /Whole Exome Sequencing, WES/ би могло да подпомогне наблюдението и терапевтичния подход на пациентите с множествена неоплазия и техните родственици. Ко-секреция на алдостерон и кортизол се наблюдава рядко при надбъбречните аденоми, но трябва да бъде активно търсена дори при пациенти без характерни клинични симптоми.

### **Clinical Case of a Female With Multiple Endocrine and Non-Endocrine Lesions: Genetic Syndrome or Coincidence?**

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

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

<sup>2</sup>USHATE „Acad. Ivan. Penchev“, Sofia

<sup>3</sup>Expert Center for Rare Endocrine Diseases, Sofia

<sup>4</sup>ENDO-ERN

**Introduction:** Over the past two decades, due to the widespread use of diagnostic imaging, the incidence of incidentally discovered formations in endocrine organs has increased. In the presence of a malignant tumour, there is a possibility of a secondary involvement of the endocrine gland or a multisystemic genetic syndrome.

**Objectives:** To present a case report of a female with multiple endocrine and non-endocrine lesions.

**Materials and Methods:** A 57-year-old woman presented to the department for a hormonal work-up for an adrenal incidentaloma. The diagnostic imaging was performed due to pain in the upper right quadrant and visualized a 3 cm formation in the right adrenal gland with heterogeneous structure. Additionally, a 1 cm formation in the left kidney was found with imaging features suggestive of malignancy. The patient had a 3-year history of high blood pressure and weight gain. She had concomitant uterine myomas, angiomyolipoma of the right kidney, mammary fibroadenoma, and basal cell carcinoma. Her family history included malignancies in first- and second-degree relatives. The hormonal work-up revealed high aldosterone to renin ratio, disrupted cortisol rhythm, un-suppressed

post dexamethasone serum cortisol concentration in the setting of 1 mg overnight dexamethasone suppression test, as well as suppressed ACTH and androgen levels. During the hospital stay a neck ultrasound revealed suspicious for malignancy thyroid lesion and lymphadenopathy.

**Results:** The reported case presents an adrenal incidentaloma with hormonal constellation for autonomous cortisol and aldosterone secretion. The patient had arterial hypertension, but normal potassium levels and no other clinical features of primary aldosteronism or overt hypercortisolism.

**Conclusion:** The combination of endocrine and non-endocrine tumor pathology in the patient, as well as her family history, points to a possible genetic multiple neoplasia syndrome. Detailed genetic testing /whole-exome sequencing, WES/ could enhance the monitoring and therapeutic approach of patients with multiple neoplasia and their relatives. Co-secretion of aldosterone and cortisol is rarely observed in adrenal adenomas, but thorough hormonal investigations should be recommended even in patients without characteristic clinical symptoms.

### Системни и органоспецифични имунни маркери при пациенти с Болест на Адисон в рамките на Автоимунен полигландуларен синдром тип 1

Фейзулова А.<sup>1,2</sup>, Робева Р.<sup>1,2,3</sup>, Кирилов Г.<sup>1,2</sup>, Еленкова А.<sup>1,2,3</sup>,  
Въндева С.<sup>1,2,3</sup>, Танев Д.<sup>4</sup>, Захариева С.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Катедра по Ендокринология, МФ, Медицински университет, София

<sup>2</sup> УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“, София

<sup>3</sup> Експертен център по редки ендокринни болести - УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“, София

<sup>4</sup> Отделение по Ревматология, Клиника по Вътрешни болести, Национална многопрофилна транспортна болница „Цар Борис III“, София

**Въведение:** Болестта на Адисон (БА) се среща като изолирано състояние при под 40% от пациентите, докато при останалите 60% съществува успоредно с други автоимунни ендокринни и неендокринни заболявания. Съчетанието на БА с хипопаратироидизъм и хронична кандидоза е характерно за автоимунния полигландуларен синдром тип 1 (АПС1), обуславян от мутации в AIRE гена, като при пациентите може да се наблюдават и други автоимунни нарушения.

**Целта** на настоящия анализ е да разгледа системните и органоспецифичните имунни маркери при две пациентки с АПС1.

**Материали и методи:** Използван е ензимно-свързан имуносорбентен анализ (ELISA) за изследване на автоантитела срещу: 21-хидроксилаза (21-OH-AT), глутамат декарбоксилаза (GAD65-AT), цинков транспортер-8 (ZnT8-AT), антикардиолипин (ACL-AT), бета-2-гликопротеин I ( $\beta$ 2-GPI-AT), циклични цитрулинирани пептиди (CCP-AT), ревматоиден фактор (RF) и антинуклеарни автоантитела (ANA-AT). Използван е RIA метод за определяне на анти-тиреопероксидазни антитела (TPO-AT).

**Резултати:** При първата пациентка, с хомозиготна мутация в екзон 6 на AIRE-гена, с давност на заболяването 14 години (от 4 г.в.), се отчитат позитивни 21-OH-AT, докато при другата, с давност на клинично поставената диагноза 31 години (от 7 г.в.), тези антитела са негативни. И двете пациентки имат фамилен анамнез за БА. Първата пациентка е с положителни ANA-AT и с гранични стойности на CCP-AT, а втората – с положителни RF-AT. И при двете липсва клинична симптоматика за ревматоиден артрит (РА) или системен лупус еритематозус (СЛЕ). Двете пациентки са негативни за  $\beta$ 2-GPI-AT, като при

първата се отчитат доловими стойности на ACL-AT, но до момента няма тромботични инциденти. Двете пациентки нямат възлехидратни отклонения, едната има установено в миналото аутоимунно тиреоидно заболяване, но и двете са с отрицателни GAD65-AT, ZnT8-AT и TPO-AT.

**Заключение:** Двата случая демонстрират хетерогенност в клиничната изява и в имунния профил на АПС1. Позитивните 21-ОН-AT при първата пациентка и липсата им при втората насочват към вероятен спад на аутоантителата във времето, поради прогресивна адренална деструкция. Отрицателните антифосфолипидни маркери предполагат нисък тромботичен риск, но мониторингът остава необходим. По-високите стойности на ANA и CCP-AT при първата и RF при втората пациентка разкриват съпътстваща системна аутоимунна активност, макар и без клинична манифестация до момента. Прилаганата заместителна терапия с кортикостероиди при БА е основен терапевтичен подход при РА и СЛЕ, което би могло да има отношение към липсата на манифестна симптоматика. Възможно е генетични вариации в AIRE гена да предразполагат едновременно към развитие на БА, РА и други системни и органоспецифични аутоимунни заболявания. Изследването на имунния профил може да има прогностична стойност, като подпомага индивидуализирания мултидисциплинарен подход за проследяване на пациенти с БА.

### Systemic and Organ-specific Immune Markers in Patients with Addison's Disease Within Autoimmune Polyglandular Syndrome Type 1

Feyzullova A.<sup>1,2</sup>, Robeva R.<sup>1,2,3</sup>, Kirilov G.<sup>1,2</sup>, Elenkova A.<sup>1,2,3</sup>, Vandeva S.<sup>1,2,3</sup>, Tanev D.<sup>4</sup>, Zaharieva S.<sup>2,3</sup>

1 Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, Medical University-Sofia

2USHATE „Acad. Ivan Penchev“, Sofia

3Expert Center on Rare Endocrine Diseases – USHATE „Acad. Ivan Penchev“, Sofia

4 Department of Rheumatology, Clinic of Internal Medicine, National Multiprofile Transport Hospital „Tsar Boris III“, Sofia

**Introduction:** Addison's disease (AD) occurs as an isolated condition in less than 40% of patients, while in the remaining 60% of cases, it coexists with other autoimmune endocrine and non-endocrine diseases. The combination of AD with hypoparathyroidism and chronic candidiasis is a characteristic of autoimmune polyglandular syndrome type 1 (APS1), which is caused by mutations in the AIRE gene, and these patients may also present with other autoimmune manifestations. This analysis **aims to** examine the systemic and organ-specific immune markers in two female patients with APS-1.

**Materials and Methods:** An enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to measure autoantibodies against: 21-hydroxylase (21-OH-Ab), glutamic acid decarboxylase (GAD65-Ab), zinc transporter 8 (ZnT8-Ab), anticardiolipin (ACL-Ab), beta-2-glycoprotein I ( $\beta$ 2-GPI-Ab), cyclic citrullinated peptides (CCP-Ab), rheumatoid factor (RF), and antinuclear antibodies (ANA-Ab). A radioimmunoassay (RIA) method was used to determine autoantibodies to thyroid peroxidase (TPO-Ab).

**Results:** In the first patient, who carries a homozygous mutation in exon 6 of the AIRE gene and has had the disease for 14 years (onset at the age of 4), positive 21-OH-Ab were detected. In contrast, the second patient, with a 31-year history of clinically diagnosed disease (onset at the age of 7), was negative for these antibodies. Both patients had a family history of AD. The first patient was positive for ANA-Ab and had borderline levels of CCP-Ab, whereas the second patient was positive for RF-Ab. None of the patients showed clinical symptoms of rheumatoid arthritis (RA) or systemic lupus erythematosus (SLE). Both patients were negative for  $\beta$ 2-GPI-Ab. The first one had detectable levels

## ***Устни доклади/ Oral presentations***

---

of ACL-Ab, although no thrombotic events have occurred until now. None of the patients presented with carbohydrate metabolism abnormalities. One had a previously diagnosed autoimmune thyroid disease, and both were negative for GAD65-Ab, ZnT8-Ab, and TPO-Ab.

**Conclusion:** Both cases demonstrate heterogeneity in the clinical presentation and immune profiles of APS1. The presence of 21-OH-Ab in the first patient and their absence in the second one suggests a potential decline in autoantibody levels over time due to progressive adrenal destruction. The negative antiphospholipid markers suggest a low thrombotic risk, though continuous monitoring is necessary. The elevated ANA and CCP-Ab levels in the first patient, and RF in the second one, indicate underlying systemic autoimmune activity despite the absence of clinical manifestations. Glucocorticoid replacement therapy used in AD is also the main treatment for RA and SLE, which may explain the lack of overt symptoms. Genetic variations in the AIRE gene may predispose individuals to the development of AD, RA, and other systemic and organ-specific autoimmune diseases. Immune profiling may have prognostic significance and support an individualized, multidisciplinary follow-up strategy for patients with AD.

**Сесия/Session**

## ***Устни доклади/ Oral presentations***

---

### ***Заболявания на костния и минерален обмен/ Diseases of Bone and Mineral Metabolism***

#### **Избор на лечение при пациенти с остеопороза и различен фрактурен риск**

**Боянов М.**

Клиника по ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ Александровска;  
Медицински Факултет, Медицински Университет, София

Остеопорозните фрактури са честа причина за смъртен изход при най-възрастните индивиди и заемат трето място в структурата на смъртността след сърдечно-съдовите събития и злокачествените заболявания. Понижаването на фрактурния риск е основна цел на лечението с антирезорбтивни или остеоанаболни (кост-сформиращи) средства. Първоначалният избор на група и вид медикамент следва да се ръководи от нивото на фрактурния риск. Рискът може да се изчисли с програмата FRAX (със специфична за българската популация формула). От клинична гледна точка най-важните му компоненти са възрастта, костната минерална плътност (КМП) и наличието на предшестващи фрактури. Фрактурният риск може да бъде категоризиран като нисък, умерен, висок и много висок. Публикувани са различни определения за понятието „много висок“ фрактурен риск. Всички те включват съчетание от много ниска КМП, скорошни големи остеопорозни фрактури (вертебрални, бедрени) или други силни рискови фактори, например лечение с глюкокортикоиди. При много висок риск като първи избор се препоръчва лечение с остеоанаболни медикаменти (ромосозумаб, абалопаратид или рекомбинантен паратхормон). При висок риск обичайно се предлагат парентералните антирезорбтивни средства (деносумаб или золедронова киселина), но биха могли да се ползват и по-мощните перорални бифосфонати. При умерен фрактурен риск са подходящи пероралните бифосфонати, а биха могли да

се прилагат и селективните модулатори на естрогеновия рецептор (SERM). У нас реално присъстват четири представители на бифосфонатите плюс деносумаб и рекомбинантен паратхормон (1-34). Абалопаратид и ромосозумаб са регистрирани от Европейската агенция по лекарствата (EMA), но цената им е висока и приложението – ограничено до няколко европейски страни. И все пак, окончателният избор на медикамент за остеопороза е резултат от общия холистичен подход към пациента и, освен от фрактурния риск, се влияе от съпътстващите заболявания, наличните противопоказания, пазарната му цена и предпочитанията на пациента. Така лечението на остеопорозата става част от голямото изкуство на лекарската професия.

### Treatment Options in Osteoporosis According to the Fracture Risk

**Boyanov M.**

Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases,  
Alexandrovskaya University Hospital, Medical Faculty, Medical University Sofia, Sofia

Osteoporotic fractures are a common cause of death in the elderly and are the third leading cause of mortality after cardiovascular events and malignant diseases. Reducing fracture risk is the main goal of treatment with antiresorptive or osteoanabolic (bone-forming) agents. The initial choice of group and type of drug should be guided by the level of fracture risk. The risk can be calculated with the FRAX program (with a formula specific to the Bulgarian population). From a clinical point of view, its most important components are age, bone mineral density (BMD) and previous fractures. Fracture risk can be categorized as low, moderate, high and very high. Various definitions of the concept of „very high“ fracture risk have been published. All of them include a combination of very low BMD, recent major osteoporotic fractures (vertebral, hip) or other strong risk factors, for example, treatment with glucocorticoids. For patients at very high risk, treatment with osteoanabolic drugs (romosozumab, abaloparatide or recombinant parathyroid hormone) is recommended as the first choice. For patients at high risk, parenteral antiresorptive agents (denosumab or zoledronic acid) are usually offered, but potent oral bisphosphonates could also be used. At moderate fracture risk, oral bisphosphonates are suitable, as well as selective estrogen receptor modulators (SERMs). In Bulgaria, there are actually four representatives of bisphosphonates plus denosumab and recombinant parathyroid hormone (1-34). Abaloparatide and romosozumab are registered by the European Medicines Agency (EMA), but their price is high and their application is limited to a few European countries. However, the final choice of a drug for osteoporosis is the result of the overall holistic approach to the patient and, in addition to the fracture risk, is influenced by concomitant diseases, available contraindications, its market price and the patient's preferences. Thus, the treatment of osteoporosis becomes part of the great art of the medical profession.

### „Know how“ В лечението на остеопорозата

**Попиванов П., Темелкова, Н.**

Отделение по клинична денситометрия и костни метаболитни заболявания,  
УМБАЛ „Александровска“, София

Ефективното, безопасно и етично приложение на клиничните препоръки в областта на костните метаболитни заболявания предполага професионална компетентност в няколко припокриващи се области на медицината: ендокринология, ревматология, неврология, онкология, ортопедия и неврохирургия.

Пациентите често имат остеопороза с: 1. остеоартроза, 2. дефицит на витамин Д, калций и белтък в храната, 3. саркопения и намалена физическа активност, 4. неврологичен дефицит и повишен риск от падания, 5. хронично бъбречно заболяване и друга коморбидност, 6. възрастни нарушения, водещи до повишена заболеваемост и смъртност (frailty).

**Диагностични проблеми.** Назначаването, извършването, оценката и проследяването на костната плътност с DXA не винаги е адекватно. Интерпретацията и използването на резултатите от диагностичния лабораторен панел особено при възрастни и при болни с хронично бъбречно заболяване понякога е инсуфициентна.

**Нефармакологично лечение.** С изключение на субституцията с витамин Д, суплементацията с калций и белтък се подценява, а редките странични действия (нефролитиаза, съдови калцификати), развиващи се само при неправилно лечение, се надценяват.

**Фармакологично лечение.** Фундаментален проблем е спирането на терапията, особено при лечение с деносумаб, което налага последващо лечение със золендронат. Специален интерес представляват:

1. концепцията „treat-to-target“,
2. лечението при ранна менопауза (бърза костна загуба без DXA критерии за остеопороза),
3. лечението на възрастните над 80 (75) години („oldest old“).

### „Know how“ in the Treatment of Osteoporosis

***Popivanov P., Temelkova, N.***

Department of Clinical Densitometry and Bone Metabolic Diseases,  
University Hospital „Alexandrovska“, Sofia

The effective, safe, and ethical application of clinical guidelines in the field of bone metabolic diseases presupposes professional competence in several overlapping areas of medicine: endocrinology, rheumatology, neurology, oncology, orthopedics, and neurosurgery.

Patients who have osteoporosis often experience a combination of other health issues such as: 1. osteoarthritis, 2. vitamin D, calcium and protein deficiency in the diet, 3. sarcopenia and reduced physical activity, 4. neurological deficit and increased risk of falls, 5. chronic kidney disease and other comorbidities, 6. age-related disorders leading to increased morbidity and mortality (frailty).

**Diagnostic issues.** The ordering, performance, assessment, and follow-up of DXA bone density are not always adequate. The interpretation and use of the results of the diagnostic laboratory panel, especially in adults and in patients with chronic kidney disease, is sometimes inadequate.

**Non-pharmacological treatment.** With the exception of vitamin D substitution, calcium and protein supplementation is underestimated, and rare side effects (nephrolithiasis, vascular calcifications) that develop only with improper treatment are overestimated.

**Pharmacological treatment.** A fundamental problem is the cessation of therapy, especially with denosumab treatment, which requires subsequent treatment with zoledronate. Of special interest are:

1. the concept of „treat-to-target“,
2. treatment of early menopause (rapid bone loss without DXA criteria for osteoporosis),
3. treatment of adults over 80 (75) years (the „oldest old“).

### Секвенциална терапия на остеопорозата – защо, кога и как?

**Шинков А.**

Категра по ендокринология, Медицински факултет, Медицински университет, София

**Въведение:** Остеопорозата в повечето случаи е хронично заболяване, което изисква продължително, а понякога доживотно лечение. Медикаментите за лечение, с които разполагаме, се различават по механизъм на действие и притежават различен потенциал да повлияят костната минерална плътност (КМП) и фрактурния риск. Интервалът, в който даден медикамент има положителен ефект, е ограничен.

Съобразно мястото, на което различните медикаменти повлияват костния метаболизъм, те се разделят на антирезорбтивни и кост-формиращи (анаболни). Към момента се използват най-общо три класа антирезорбтивни препарати – бифосфонати, селективни естроген-рецепторни модулатори и инхибитори на пътя RANK/RANKL (денозумаб). Бифосфонатите осигуряват умерено увеличение на КМП и значимо намаление на фрактурния риск на аксиален скелет. След трета-пета година от началото на лечението костният прираст спира и допълнителна полза по отношение на фрактурния риск няма. След спиране на лечението бифосфонатите имат остатъчен ефект, макар и не при пациенти с много висок фрактурен риск. Денозумаб е медикамент с положителен ефект върху КМП и фрактурния риск, продължаващ поне 5-10 години. След спиране на лечението обаче настъпва бързо усилване на костната резорбция, свързано с висок риск от нови множествени вертебрални фрактури. Другата група са кост-формиращите медикаменти. Тяхното действие се характеризира с интервал на ефективност около 12-24 месеца, наречен анаболен прозорец. След неговото приключване ползата от приложението на медикамента спада. Тези особености на препаратите за лечение на остеопороза представляват биологичната основа за последователното им приложение във времето. Лечението с денозумаб загъжително се последва от приложение на бифосфонат за 2-3 години. Този подход облекчава значително костната загуба и намалява риска от фрактури. Лечението с кост-формиращ медикамент трябва да се последва от продължително приложение на антирезорбтивен медикамент. Постига се продължаващо нарастване на КМП на прешленни тела и проксимален фемур. Ако е използван денозумаб, правилото за курс с бифосфонат след него важи.

**Заключение:** Наличието на значителен набор от различни по механизъм медикаменти позволява лечението да се адаптира според особеностите на пациента и фрактурния риск. Правилно използваната секвенциална терапия дава възможност да съчетаем при един пациент предимствата на различни класове медикаменти.

### Sequential Therapy for Osteoporosis – Why, When and How?

**Shinkov A.**

Department of Endocrinology, Medical Faculty, Medical University, Sofia

## ***Устни доклади/ Oral presentations***

---

**Introduction:** Osteoporosis is a chronic disorder which requires continuous and sometimes life-long treatment. The antiosteoporotic therapies possess different modes of action and variable potential to increase bone mineral density (BMD) and reduce the fracture risk. The duration of a particular drug's efficiency is also limited.

Antiestoporotic medications are divided into two major categories by their mechanism of action: antiresorptive and bone-forming (anabolic). Three major classes of antiresorptives are in use nowadays: bisphosphonates, selective oestrogen-receptor modulators and inhibitors of RANK/RANKL (denosumab). Bisphosphonates offer significant increase in BMD and reduction in risk of fractures at the axial skeleton. No significant increase in BMD or antifracture benefit is found after 3-5 years of treatment. However, bisphosphonates exert a residual effect after treatment discontinuation though not in subjects with very high fracture risk. Denosumab treatment is associated with a positive effect on BMD and fracture risk that go on for at least 5 to 10 years. Severe increase of bone resorption occurs after treatment cessation with a high risk of multiple vertebral fractures in the subsequent year. The bone-forming agents are characterised by an interval of bone formation called anabolic window, lasting 12-24 months. After its closure, the benefit of the treatment drops. These features of the antiosteoporosis medication lay the biologic foundation for their alternating administration, currently called sequential therapy. Denosumab treatment is obligatorily followed by a bisphosphonate administration for 2-3 years. In this way bone loss is ameliorated and the risk of vertebral fractures is reduced. The treatment with an anabolic agent should be followed by a continuous antiresorptive. A further increase in lumbar spine BMD and the proximal femur can be achieved by this approach. The rule for a bisphosphonate finish naturally applies if denosumab is started after the anabolic treatment discontinuation.

**Conclusion:** The availability of a palette of antiosteoporosis drugs with different modes of action gives us the instruments to tailor the therapy according to the patient's characteristics and fracture risk. The proper use of sequential therapy is an opportunity to bring together the benefits of different classes of drugs in each patient.

### **Особености на костната обмяна и структурен статус при Захарен диабет**

**Борисова А-М.**

Клиника по ендокринология и болести на обмяната, Университетска болница Софиямед,  
Катедра по Вътрешни болести, Медицински факултет,  
Софийски университет „Свети Климент Охридски“, София

Диабетът и остеопорозата са две световни епидемии. Докато в повечето популации диабетът засяга повече мъжете, то остеопорозата е преди всичко при жените. Случаите на вторична остеопороза имат своите особености в патогенезата, клиниката, оценката на диагностичните параметри, протичането, решението за старт на лечението, както и подбора на подходящите лечебни средства съобразени с основното заболяване. При диабетно болните (тип 1 и тип 2) са налице „крехки“ кости, които правят тези болни склонни към фрактури. Не е случайно, че диабетът е сред рисковите фактори за развитие на остеопороза, както е и индикация за съответни специализирани изследвания за доказването или отхвърлянето ѝ. Постфрактурният период при диабетниците протича по-дълго, по-тежко, по-често има сериозни усложнения, както и летален изход. Диабетът е много сложно патологично състояние, в което се преплитат и взаимно си влияят

множество съпътстващи и корелиращи помежду си нарушения, които оказват влияние върху костния метаболизъм, а след това и върху костната структура и здравина. Обичайните нарушения са хипергликемия, образуване на крайни продукти на неензимното гликиране (AGEs), затлъстяване и особено висцерално затлъстяване, инсулинова резистентност, промени в размера на мускулната маса, съдовите усложнения, изменения във функцията на бъбреците (eGFR), хипогликемични инциденти, дефицит на витамин D, нарушение в секреторната функция на костта, влияеща върху общия метаболизъм. В този сложен метаболитен хаос трудно може да се направи оценка за ролята на всеки отделен фактор върху костната обмяна и структура. Сред рисковите фактори за костните промени при тези болни са възрастта на диабетика, давността на това заболяване, диабетните усложнения и специално съдовите усложнения. При диабетно болните е необходимо да се коригират обичайните стандарти при клиничната оценка на костите и да се регламентира предприемането на терапевтични действия в по-ранните фази на костни промени. Изборът на лечение при тези болни трябва да бъде добре балансиран между нуждите на основното заболяване – диабетът и необходимостта от антиостеопорозно лечение. И двете групи медикаменти трябва да бъдат добре осмислени за конкретен болен и при конкретна характеристика на двете взаимно свързани заболявания. Именно при диабетно болните ярко се демонстрира изключително тясната връзка и взаимна зависимост между цялостната обмяна (глюкозна, белтъчна, липидна) и минералната обмяна (калций, фосфор, РТН, витамин D). Всички тези фактори и последици от действията им резултират в промяна на костната обмяна, структура и здравина респ. крехкост.

### Features of Bone Metabolism and Structural Status in Diabetes Mellitus

*Borissova A-M.*

Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, Sofamed University Hospital,  
Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Sofia University „St. Kliment Ohridski“, Sofia

Diabetes and osteoporosis are two global epidemics. While in most populations diabetes affects men more, osteoporosis primarily affects women. Cases of secondary osteoporosis have their own characteristics in terms of pathogenesis, clinical presentation, assessment of diagnostic parameters, course, assessment for the start of treatment, as well as the selection of appropriate therapeutic agents tailored to the underlying disease. Patients with diabetes mellitus (type 1 and type 2) have „brittle“-bones, which make them prone to fractures. It is no coincidence that diabetes is among the risk factors for the development of osteoporosis, as well as an indication for relevant specialized studies to prove or refute it. The post-fracture recovery period in diabetic patients is longer, more severe, and there are more frequent serious complications, as well as a fatal outcome. Diabetes is a very complex pathophysiological condition in which multiple concomitant and correlated disorders intertwine and mutually influence each other, which affect bone metabolism, and subsequently bone structure and strength. Common disorders are hyperglycemia, advanced glycation end products (AGEs) formation, obesity and especially visceral obesity, insulin resistance, changes in muscle mass size, vascular complications, kidney dysfunction (measured by eGFR), hypoglycemic incidents, vitamin D deficiency, disruption in the secretory function of the bone, affecting the general metabolism. In this complex metabolic chaos, it is difficult to assess the role of each individual factor on bone metabolism and structure. Among the risk factors for bone changes in these patients are the age of the diabetic patient, the duration of this disease, diabetic complications and especially vascular complications. In diabetic

## Устни доклади/ Oral presentations

patients, it is necessary to adjust the usual assessment standards in the clinical assessment of bones and to regulate the initiation of therapeutic actions in the earlier phases of bone changes. The choice of treatment for these patients must be well balanced between the needs of the underlying disease – diabetes and the need for anti-osteoporosis treatment. Both groups of medications should be well-thought-out for a specific patient and for a specific characteristic of the two mutually related diseases. It is in diabetic patients that the extremely close connection and mutual dependence between the overall metabolism (glucose, protein, lipid) and mineral metabolism (calcium, phosphorus, PTH, vitamin D) is clearly demonstrated. All these factors and the consequences of their actions result in changes in bone metabolism, structure and strength, respectively fragility.

### Глюкокортикоид-индуцирана остеопороза

**Петранова Ц.**

Категора по Ревматология, УМБАЛ „Св. Анна“, Медицински Университет, София

Глюкокортикоид-индуцираната остеопороза е най-честата и с най-голяма клинична значимост вторична форма на остеопороза. Костната загуба и повишеният риск от фрактури настъпват рано след започване на глюкокортикоидната терапия и зависят както от дозата, така и от продължителността на лечението. Костната загуба е най-голяма през първите 3-6 месеца, тя е бифазна – бърза (6 – 12%) през първата година и по-бавна (около 3% годишно) след това, като в много по-голяма степен се засяга трабекуларната кост. Рискът от фрактури нараства до 75% още в първите 3 месеца след започване на лечението, преди да е настъпило съществено намаление на КМП. Около 30–35% от болните, лекувани продължително с ГК, получават счупвания на гръбначни прешлени. Рискът е еднакъв при мъже и жени, независим от предшестващи фрактури, само частично обясним от загубата на КМП. Страничните ефекти на глюкокортикоидите върху костта се изразяват основно в потискане на костното образуване, съпроводено с ранно, но преходно увеличение на костната резорбция, като и двата процеса са обусловени от директни и индиректни механизми върху костното ремоделиране. Оценката на фрактурния риск трябва да се направи възможно най-рано след стартиране на дългосрочно лечение ( $\geq 3$  месеца) с глюкокортикоиди. Необходимо е стартиране на кост – протективна терапия при пациенти с висок риск, заедно с калциева и витамин Д суплементация. Подходяща за лечение е както антирезорбтивната терапия (бифосфонати, деносумаб), така и анаболна терапия, особено при пациентите с много висок риск и/или налични вече вертебрални фрактури.

### Glucocorticoid-induced Osteoporosis

**Petranova T.**

Department of Rheumatology, UMHAT „St. Anna“, Medical University, Sofia

Glucocorticoid-induced osteoporosis is the most common and clinically significant secondary form of osteoporosis. Bone loss and increased fracture risk occur rapidly after initiation of glucocorticoid (GCs) therapy and depend on both the dose and duration of treatment. Bone loss is greatest in the first 3–6 months, it is biphasic – rapid (6–12%) in the first year and slower (about 3% per year) thereafter, with trabecular bone being affected to a much greater extent. The risk of fractures increases to 75% already in the first 3 months after initiation of treatment, before a significant decrease in BMD

has occurred. About 30–35% of patients treated long-term with GCs develop vertebral fractures. The risk is the same in men and women, independent of previous fractures, and only partially explained by BMD loss. The side effects of glucocorticoids on bone are mainly expressed in the suppression of bone formation, accompanied by an early but transient increase in bone resorption, due to both direct and indirect effects on bone remodeling. Fracture risk assessment should be done as early as possible after starting long-term treatment ( $\geq 3$  months) with glucocorticoids. Bone-protective therapy should be initiated in patients at high risk, together with calcium and vitamin D supplementation. Both antiresorptive therapy (bisphosphonates, denosumab) and anabolic therapy are suitable treatment options, the latter being particularly favored for patients at very high risk and/or with existing vertebral fractures.

### **Остеопороза и дентално здраве**

***Темелкова, Н., Попиванов П.***

Отделение по клинична денситометрия и костни метаболитни заболявания,  
УМБАЛ „Александровска“, София

Остеопорозата е подценявано за своето значение и последици състояние, което предполага лесни счупвания от минимална травма, водещи до инвалидизиране и увеличаване на смъртността. Характерна предимно за по-напредналата възраст, тя много често се съчетава и с проблеми на зъбите и венците. Тютюнопушеното и лошата устна хигиена са сериозни рискови фактори за влошено дентално здраве. Медикаментите за лечение на остеопорозата имат, макар и редки странични действия, свързани с устната кухина.

В настоящия обзор си поставихме за цел да анализираме и обобщим последните препоръки и публикации свързани с едно от редките, но плашещи и ограничаващи стоматологичната помощ у нас състояния – медикаментозно-индуцирана остеонекроза на челюстта. Правим преглед и на препоръките свързани със стоматологични процедури и поставяне на импланти.

За база на нашата работа послужиха статии и препоръки на няколко чуждестранни медицински организации свързани с този проблем.

Медикаментозно индуцираната остеонекроза на челюстта трябва да бъде познана като дефиниция, същност и стадии и според индивидуалните особености на всеки пациент да бъдат предприети профилактични или лечебни действия. Ясно трябва да бъде разграничаван риска при пациенти с приложение на антирезорбтивни медикаменти за остеопороза или за онкологично лечение. Продължителността на лечението, инфекциите, тютюнопушеното, захарния диабет, възрастта и прием на други медикаменти повишават вероятността за развитие на остеонекроза на челюстта. Индивидуализирането на препоръките за всеки пациент спрямо риска му за развитие на това състояние е важна част от общото лечение.

Постигане на консенсусни препоръки заедно със стоматологичното и онкологичното общество би било правилна стъпка в комплексното лечение на пациентите с остеопороза и онкологични заболявания, лекувани с антирезорбтивни средства.

### **Osteoporosis and Dental Health**

***Temelkova, N., Popivanov P.***

Department of Clinical Densitometry and Bone Metabolic Diseases,  
University Hospital „Alexandrovskia“ Sofia

Osteoporosis is an underestimated condition that predisposes to easy fractures from minimal trauma, leading to disability and increased mortality. Characteristic mainly of older age, it is very often combined with problems of the teeth and gums. Smoking and poor oral hygiene are serious risk factors for poor dental health. Medications for the treatment of osteoporosis have, although rare, side effects related to the oral cavity.

In this review, we aimed to analyze and summarize the latest recommendations and publications related to one of the rare, but frightening and limiting dental care conditions in our country – drug-induced osteonecrosis of the jaw. We also review the recommendations related to dental procedures and implant placement.

Our work was based on articles and recommendations from several foreign medical organizations related to this problem.

Drug-induced osteonecrosis of the jaw should be understood in terms of its definition, nature, and stages, and preventive or therapeutic actions should be taken according to the individual characteristics of each patient. The risk should be clearly distinguished in patients receiving antiresorptive medications for osteoporosis or for cancer treatment. Duration of treatment, infections, smoking, diabetes mellitus, age, and taking other medications increase the likelihood of developing osteonecrosis of the jaw.

Individualizing recommendations for each patient based on their risk for developing this condition is an important part of overall treatment.

Achieving consensus recommendations together with the dental and oncology communities would be a good step in the integrated management of patients with osteoporosis and cancer treated with antiresorptive agents.

### Нормокалциемичен първичен хиперпаратиреозидизъм – биохимична и клинична характеристика

Янкова И., Шинков А., Димитрова И., Петрова Д., Стойнова М., Лилова Л., Ангелова М., Ковачева Р.

Катедра по ендокринология, Медицински университет, София  
УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“, София

**Въведение:** Нормокалциемичният първичен хиперпаратиреозидизъм (нПХПТ) е състояние, характеризиращо се с постоянно високи нива на паратхормон (PTH) и нормални нива на серумен калций при липса на други причини за вторичен хиперпаратиреозидизъм.

**Цели:** Целта на настоящото проучване е да се оцени клиничната изява и биохимичните характеристики при пациенти с нПХПТ и да се сравнят с тези при пациенти с хиперкалциемичен ПХПТ (хПХПТ).

**Материал и методи:** Проучването включва 316 пациенти (277 жени и 39 мъже, средна възраст  $58,7 \pm 12,1$ ) с диагноза ПХПТ. При всички тях са изследвани общ серумен калций, неорганични фосфати (PO<sub>4</sub>), PTH, Ca в урината (uCa), албумин, креатинин, 25(OH)D и костни маркери (b-СТХ и ALP). Измерена е и костна минерална плътност (КМП) на лумбални прешлени (ЛП), дистална трета на радиус (ДР), бедрена шийка (БШ) и обща проксимална бедрена кост (ОБ) чрез двойно-енергийна рентгенова абсорбциометрия (DXA). Пациентите са разделени на две групи според нивото на албумин-коригирания калций (Ca) – съответно с хПХПТ (Ca > 2,62 mmol/l) и с нПХПТ (Ca 2,12-2,62 mmol/l), без други причини за вторичен хиперпаратиреозидизъм.

**Резултати:** Честотата на нПХПТ е 15,2%. Пациентите с нормокалциемия имат по-ниски нива на РТН, по-високи нива на  $PO_4$  и 25(OH)D и по-малки по обем паратироидни аденоми. Не се открива значима разлика в честотата на остеопороза, нискоенергийни фрактури, нефролитиаза и стомашно-чревни нарушения между нПХПТ и хПХПТ. Няма разлика и в КМП между двете групи.

**Заключение:** Пациентите с нПХПТ имат по-благоприятен биохимичен профил в сравнение с тези с хПХПТ. Въпреки това, клиничните прояви и усложнения са сходни, без значителна разлика в честотата на остеопороза, нефролитиаза, стомашно-чревни нарушения и нискоенергийни фрактури.

### Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism – Biochemical and Clinical Characteristics

*Yankova I., Shinkov A., Dimitrova I., Petrova D., Stoyanova M., Lilova L., Angelova M., Kovatcheva R.*

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

**Introduction:** Normocalcemic primary hyperparathyroidism (nPHPT) is a condition characterized by persistently high levels of parathyroid hormone (PTH) and normal serum calcium levels in the absence of other causes for secondary hyperparathyroidism.

**Objectives:** The aim of the present study was to assess the clinical presentation and the biochemical characteristics in patients with nPHPT and to compare them with those in patients with hypercalcemic PHPT (hPHPT).

**Materials and Methods:** The study included 316 patients (277 women and 39 men, average age  $58,7 \pm 12,1$ ) diagnosed with PHPT. Total serum calcium, inorganic phosphates ( $PO_4$ ), parathyroid hormone (PTH), urinary Ca (uCa), albumin, creatinine, 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) and bone markers (b-CTX and ALP) were examined in all of them. BMD of the lumbar spine (LS), distal third of the radius (DR), femoral neck (FN) and total proximal femur (TF) were measured by a dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). The patients were divided into two groups according to albumin-corrected calcium (Ca) level – with hPHPT ( $Ca > 2.62$  mmol/L) and with nPHPT ( $Ca$  2,12-2,62 mmol/l), without other causes for secondary hyperparathyroidism.

**Results:** The frequency of nPHPT was 15,2%. Normocalcemic patients had lower levels of PTH, higher  $PO_4$  and 25(OH)D, and smaller parathyroid adenomas. No significant difference in the frequency of osteoporosis, low-energy fractures, nephrolithiasis and gastrointestinal disorders was found between nPHPT and hPHPT. There was no difference in BMD between the two groups.

**Conclusion:** The patients with nPHPT show a more favorable biochemical profile compared to those with hPHPT. Nevertheless, clinical manifestations and complications are similar, without a significant difference in the frequency of osteoporosis, nephrolithiasis, gastrointestinal disorders and low-energy fractures.

**Метаболитен синдром и сходни състояния/  
Metabolic Syndrome****Епигенетика на метаболитния синдром****Лозанов, Л.**Клиника по Вътрешни болести  
Acibadem City Clinic, УМБАЛ Токуга Болница София

**Въведение:** Драматичното увеличение на глобалната разпространеност на метаболитните заболявания е необяснимо, когато се вземат предвид само екологичните или само генетичните фактори, което води до необходимостта от проучване на възможната роля на епигенетичните фактори.

Епигенетиката играе важна роля в изявата на метаболитния синдром (МетС) и осигурява ключовата връзка между факторите на околната среда и метаболитните нарушения. Тези промени могат да бъдат повлияни от различни фактори, като диета, начин на живот и влияние на околната среда, и могат да окажат влияние на развитието и прогресията на МетС, както и свързаните с него състояния като затлъстяване, захарен диабет тип 2 и сърдечно-съдови заболявания.

**Цели:** Обзорът представя съвременните данни за механизмите и влиянието на епигенетичните фактори върху изявата на метаболитния синдром.

**Материал и методи:** Настоящата презентация представлява обзорен анализ на съвременните научни данни, обобщаващ основните епигенетични механизми, чрез които факторите на околната среда допринасят за развитието и прогресията на метаболитния синдром. Проведено бе систематично търсене в базите данни PubMed, Scopus и Web of Science на публикации от последните 15 години, включващи изследвания върху ДНК метилация, хистоновы модификации, некодиращи РНК и микроРНК в контекста на затлъстяване, инсулинова резистентност, дислипидемия, артериална хипертония и хронично възпаление. Специален фокус бе поставен върху ролята на хранителните фактори, стреса, физическата активност, замърсителите на околната среда и вътреутробните влияния.

**Резултати:** Идентифицирани са множество проучвания, демонстриращи как фактори като висококалорийно хранене, дефицит на физическа активност и хроничен психосоциален стрес водят до стабилни епигенетични модификации. ДНК метилирането на ключови метаболитни гени и промените в експресията на микроРНК се свързват с нарушена инсулинова чувствителност, дислипидемия и хронично нискостепенно възпаление. Данните сочат, също така, че част от тези промени могат да бъдат програмирани още по време на вътреутробното развитие, а някои от тях са потенциално обратими чрез интервенции върху начина на живот и фармакотерапия.

**Заключение:** Епигенетичните механизми представляват ключова връзка между външната среда и генетичната предиспозиция за метаболитен синдром. Разбирането на тези процеси открива нови възможности за ранна превенция, персонализирана терапия и разработване на епигенетични биомаркери за оценка на риска. По-нататъшни дългосрочни проучвания биха оценили клиничното значение на тези находки за рутинната практика.

## Epigenetics of the Metabolic Syndrome

*Lozanov, L.*

Department of Internal Medicine, Acibadem City Clinic, Tokuda University Hospital, Sofia, Bulgaria

**Introduction:** The global rise in metabolic diseases cannot be fully explained by genetic or environmental factors alone, highlighting the role of epigenetic mechanisms. Epigenetics provides a key interface between environmental exposures and metabolic dysfunction, influencing the development and progression of metabolic syndrome (MetS) and related conditions such as obesity, type 2 diabetes mellitus, and cardiovascular disease.

**Objectives:** To review current evidence on the mechanisms and impact of epigenetic factors in the pathogenesis of metabolic syndrome.

**Materials and Methods:** This presentation is a review of current scientific data summarizing the main epigenetic mechanisms through which environmental factors contribute to the development and progression of metabolic syndrome. A comprehensive literature review was conducted through PubMed, Scopus, and Web of Science, covering the past 15 years. The search included studies investigating DNA methylation, histone modifications, non-coding RNAs, and microRNAs in the context of obesity, insulin resistance, dyslipidemia, hypertension, and chronic low-grade inflammation. Particular attention was given to nutritional factors, stress, physical inactivity, environmental pollutants, and intrauterine programming.

**Results:** Multiple studies demonstrate that high-calorie diets, sedentary behavior, and chronic psychosocial stress induce stable epigenetic modifications. Altered DNA methylation of key metabolic genes and dysregulated microRNA expression correlate with impaired insulin sensitivity, dyslipidemia, and systemic inflammation. Some epigenetic alterations may originate during intrauterine development, while others are potentially reversible through lifestyle interventions or pharmacological treatment.

**Conclusion:** Epigenetic mechanisms form a critical link between environmental factors and genetic susceptibility to metabolic syndrome. A deeper understanding of these processes offers novel opportunities for early prevention, personalized therapeutic strategies, and the development of epigenetic biomarkers for risk assessment. Further long-term studies would evaluate the clinical relevance of these findings to routine practice.

## Хранителни режими при затлъстяване и метаболитен синдром и дълголетие

*Орбецова, М.*<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Катедра по Ендокринология и болести на обмяната, Медицински Факултет, МУ, Пловдив

<sup>2</sup>УСБАЛЕ „Акад. Ив. Пенчев“, София

**Въведение:** Концепцията за „дълголетие в добро здраве“ привлича голям изследователски интерес през последните години, тъй като е насочена не само към увеличаване общата продължителност на живота, но и към остаряване без сериозни хронични заболявания. Биogerонтологичното разбиране за стареенето определя храната като един от трите основополагащи стълба на здравето и преживяемостта, наред с физическата и социо-менталната активност.

## Устни доклади/ Oral presentations

**Цели:** Обзорът обобщава съвременните данни относно влиянието на традиционни хранителни режими и диети при затлъстяване и метаболитен синдром върху здравословното състояние и дълголетие.

**Материал и методи:** Обхванати са проучвания при затлъстяване и метаболитен синдром с прилагане на традиционни диети (напр. средиземноморска и подобни, скандинавска, Окинава, кетогенна, ниско- и високо-въглехидратни и др.) и съвременни модели на хранене (напр. индекс на здравословно хранене на растителна основа (hPDI), диетични подходи за спиране на хипертонията (DASH), алтернативен индекс на здравословно хранене (AHEI), калорийна рестрикция, интермитентно гладуване и др.).

**Резултати:** Представени са резултати от прилагането на различни хранителни стратегии с обсъждане на потенциалните механизми, чрез които специфични нутриенти и хранителни модели могат да повлияят върху ключови пътища, свързани с клетъчното възстановяване, възпалението и регулирането на метаболизма. Ограничаването на калориите, периодичното гладуване, средиземноморската и кетогенната диети показват обещаващи ефекти, вероятно чрез модулиране на mTORC1 AMPK инсулиновия сигнален път. Някои традиционни диети, както и съвременните модели на хранене, споделят общи компоненти, като същевременно включват различни елементи съобразно различните националности и култури. Наблюденията показват, че специфичните хранителни източници и/или видове хранителни мазнини, протеини и въглехидрати изглежда са по-важни за модулиране на риска от хронични заболявания и смъртност, отколкото тяхното количество. Сравняването на ефекта от диетите с ниско съдържание на мазнини и диетите с ниско съдържание на въглехидрати е безпредметно, ако не са ясно определени хранителните им източници – последните могат да променят връзката между приема на въглехидрати и риска от смъртност.

**Заклучение:** Хранителните интервенции при затлъстяване и метаболитен синдром имат значителен потенциал за благоприятстване на здравословното стареене и удължаване продължителността на живот чрез въздействие върху ключови молекулярни пътища. Според настоящите изследвания някои от тези интервенции показват обещаващи ефекти върху оптимизиране на здравословното състояние, което би спомогнало за изграждане на персонализирани хранителни стратегии за увеличаване на продължителността на живот в добро здраве.

## Dietary Regimens in Obesity and Metabolic Syndrome and Longevity

Orbetzova, M.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, Faculty of Medicine, Medical University of Plovdiv

<sup>2</sup>University Specialized Hospital for Active Treatment in Endocrinology „Acad. Iv. Penchev“, Sofia

**Introduction:** The concept of „healthy longevity“ has attracted significant research interest in recent years, as it is focused on not only increasing the overall lifespan but also on promoting aging free from serious chronic diseases. The biogerontological understanding of aging identifies nutrition as one of the three fundamental pillars of health and survival, alongside physical and socio-mental activity.

**Objectives:** This review summarizes current data on the impact of traditional dietary patterns and diets in obesity and metabolic syndrome on health status and longevity.

**Materials and Methods:** The review covers studies on obesity and metabolic syndrome involving traditional diets (e.g., Mediterranean and similar patterns, Nordic, Okinawa, ketogenic, low- and

high-carbohydrate, etc.) and modern dietary models (e.g., healthful plant-based diet index (hPDI), Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH), Alternative Healthy Eating Index (AHEI), calorie restriction, intermittent fasting, and others).

**Results:** The outcomes of various nutritional strategies are presented, discussing the potential mechanisms through which specific nutrients and dietary patterns may affect key pathways related to cellular survival, inflammation, and metabolic regulation. Calorie restriction, intermittent fasting, the Mediterranean diet, and the ketogenic diet demonstrate promising effects, likely through modulation of the mTORC1-AMPK-insulin signaling pathway. Some traditional diets and modern dietary models share common components while incorporating different elements tailored to national and cultural specificities. Observations suggest that specific sources and types of dietary fats, proteins, and carbohydrates appear to be more important for modulating the risk of chronic diseases and mortality than their total amounts. Comparing the effects of low-fat versus low-carbohydrate diets is meaningless without clearly defining their food sources, as these can alter the relationship between carbohydrate intake and mortality risk.

**Conclusion:** Nutritional interventions in obesity and metabolic syndrome hold considerable potential for promoting healthy aging and extending lifespan through their impact on key molecular pathways. Current research indicates that some of these interventions show promising effects on optimizing health, which could support the development of personalized dietary strategies to increase healthy life expectancy.

### Менопауза, андропауза и връзката им с метаболитния синдром

**Петкова М.**

Университетска болница „Лозенец“, Медицински факултет, Софийски университет  
„Св. Климент Охридски“, София

**Въведение:** Стареенето е естествен аспект на живота и се характеризира с множество физиологични промени, които настъпват в човешкото тяло. Една забележителна проява на стареене е настъпването на менопаузата при жените и андропаузата при мъжете. Тези етапи от живота са известни със своите хормонални колебания, които могат да окажат значително влияние върху метаболитното здраве.

**Цели:** Да се охарактеризира хормоналният дисбаланс по време на менопаузата и андропаузата и се определят като значими фактори за развитието и прогресията на метаболитните здравословни проблеми.

**Материал и методи:** Системен преглед на най-новите литературни данни.

**Резултати:** Менопаузата и андропаузата се характеризират със значителни хормонални колебания, включително спад на репродуктивните хормони като естроген, прогестерон, тестостерон и фоликулостимулиращ хормон (FSH). Тези промени са рискови фактори за кардиометаболитни заболявания, включително метаболитен синдром (МетС), диабет тип 2 и сърдечно-съдови заболявания, дори карцином. МетС е съзвездие от взаимозависими фактори като инсулинова резистентност, коремно затлъстяване, дислипидемия и хипертония. Разпространението на МетС в постменопаузата се дължи на загубата на защитната роля на естрогените и повишените циркулиращи андрогени, което води до промени в разпределението на телесните мазнини и развитие на коремно затлъстяване. Прекомерната висцерална мастна тъкан при жени и мъже играе важна роля поради синте-

за и секрецията на биоактивни вещества като адипоцитокени, провъзпалителни цитокини, реактивни кислородни видове, протромботични и вазоконстрикторни фактори. Определяне влиянието на хормоналния дисбаланс в менопаузата и андропузата върху метаболитното здраве е от първостепенно значение, като се има предвид разпространението и въздействието на метаболитните нарушения върху цялостното благосъстояние и качеството на живот на хората. По време на тези преходни фази поддържането на оптимално здраве и превенцията на хроничните заболявания и метаболитните дисбаланси са от първостепенно значение.

**Заклучение:** Хранителните и диетични интервенции, както и ранното инициране на хормонозаместителна терапия, се очертават като ключови фактори за насърчаване на здравословното стареене и смекчаване на риска от тези състояния.

### Menopause, Andropause and their Relationship with Metabolic Syndrome

*Petkova M.*

University Hospital „Lozenetz“, Medical Faculty, Sofia University „Sv. Kl. Ohridski“, Sofia

**Introduction:** Aging is a natural aspect of human life and is characterized by a plethora of physiological changes that occur within the human body. Menopause in women and andropause in men are one notable manifestation of aging, resulting in significant hormonal imbalances. These life stages are known for their hormonal fluctuations that can have a significant impact on metabolic health.

**Objectives:** To define the hormonal imbalances during menopause and andropause as influential factors in the development and progression of metabolic health problems.

**Materials and Methods:** A review of the latest data in the specialized literature.

**Results:** Menopause and andropause are natural life stages characterized by significant hormonal fluctuations, including declines in reproductive hormones such as estrogen, progesterone, testosterone, and follicle-stimulating hormone (FSH). Hormonal imbalance is a risk factor for cardiometabolic diseases, including metabolic syndrome (MetS), type 2 diabetes, and cardiovascular diseases. MetS is a constellation of interdependent factors such as insulin resistance, abdominal obesity, dyslipidemia, and hypertension. The prevalence of MetS in postmenopause is due to loss of the protective role of estrogens and increased circulating androgens resulting in changes to body fat distribution and development of abdominal obesity. Excessive visceral adipose tissue in women and men plays an important role due to synthesis and secretion of bioactive substances such as adipocytokines, proinflammatory cytokines, reactive oxygen species, prothrombotic, and vasoconstrictor factors. Investigating the role of hormonal imbalances in menopause and andropause on metabolic health is of paramount importance given the prevalence and impact of metabolic disorders on individuals' overall well-being and quality of life. During these transitional phases, the maintenance of optimal health and prevention of chronic diseases and metabolic imbalances are of utmost importance.

**Conclusion:** Nutritional and dietary interventions and early hormonal replacement therapy have emerged as pivotal factors substantial in promoting healthy aging and mitigating the risk of these conditions.

## **FGF-21, Metrnl, Sortilin и Nesfatin-1 – нови участници в патогенезата на метаболитния синдром**

**Недева И.<sup>1</sup>, Асьов Я.<sup>2</sup>, Карамфилова В.<sup>2</sup>, Каменов З.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Категра Епидемиология и хигиена, МУ, София

<sup>2</sup>Категра Вътрешни болести, МУ, София

**Въведение:** Метаболитният синдром представлява сложно, мултифакторно заболяване с нарастващо социално-икономическо и здравно въздействие. Фибробластният растежен фактор 21 (FGF-21) е признат регулатор на метаболитните процеси. Метерорин-подобният протеин представлява новооткрит адипокин, свързан с регулацията на метаболитното възпаление. Несфатин-1, който се експресира в централната и периферната нервна система, е свързан с множество физиологични процеси, включително глюкозната хомеостаза. Наскоро сорталинът също бе идентифициран като потенциален участник в патофизиологията на метаболитни нарушения, включително захарен диабет тип 2.

**Цели:** Да се оцени ролята на някои нови маркери (FGF-21, Metrnl, nesfatin-1, sortilin) като потенциални предиктори в развитието на основните компоненти на метаболитния синдром.

**Материал и методи:** Настоящото изследване е с напречно-секционен (cross-sectional) дизайн и включва 200 индивида със затлъстяване, обхващайки както метаболитно здрави лица със затлъстяване, така и такива със затлъстяване, съпроводено с гликемични нарушения.

**Резултати:** Концентрациите на FGF-21 бяха значимо по-високи при лица с инсулинова резистентност ( $p=0,005$ ), дислипидемия ( $p=0,03$ ) и метаболитен синдром ( $p<0,001$ ). Освен това, серумните нива на Metrnl бяха сигнификатно по-високи при лица, отговарящи на критериите за инсулинова резистентност ( $p<0,001$ ), а серумният сорталин-1 бе значимо по-висок сред лицата с ранни гликемични нарушения.

Установи се положителна връзка между нивата на FGF-21 и показателите за инсулинова резистентност, чернодробните ензими, както и с индекса на висцерално затлъстяване, триглицеридите и пикочната киселина. Освен това, бе установена положителна корелация между серумните нива на несфатин-1 и съотношението талия-ханш, глюкозата на гладно, инсулина на гладно и НОМА индекса. Metrnl също демонстрира положителна корелация с редица антропометрични параметри, както и с инсулина на гладно, НОМА индекса, креатинфосфокиназата и съотношението албумин/креатинин. Положителна зависимост бе наблюдавана между нивата на сорталин-1 и глюкозата на гладно, както и в рамките на ОГТТ, както и между нивата на сорталин-1 и HbA<sub>1c</sub> %.

Серумни нива на FGF-21  $\geq 285,6$  ng/ml се асоциират с над 11 пъти по-висок риск за наличие на метаболитен синдром, а тези  $\geq 269$  ng/ml с 8 пъти по-висок риск за инсулинова резистентност. Серумният праг на Metrnl от 20,285 pg/ml показва още по-добри диагностични характеристики за предсказване на инсулинова резистентност. Нива на сорталин-1  $\geq 0,59$  ng/ml увеличават риска за гликемични нарушения над 5 пъти.

**Заключение:** Настоящото изследване идентифицира FGF-21, Metrnl, несфатин-1 и сорталин-1 като потенциални биомаркери, свързани с развитието на ключови компоненти в рамките на метаболитния синдром.

### Emerging Roles of FGF-21, Metrnl, Sortilin, and Nesfatin-1 in the Pathogenesis of Metabolic Syndrome

*Nedeva I.<sup>1</sup>, Assyov Y.<sup>2</sup>, Kamenov Z.<sup>2</sup>, Karamfilova V.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Department of Epidemiology and hygiene, Medical university, Sofia

<sup>2</sup>Department of Internal medicine, Medical university, Sofia

**Introduction:** Metabolic syndrome represents a complex, multifactorial disorder with growing socioeconomic and health implications. Fibroblast growth factor 21 (FGF-21) is a recognized regulator of metabolic processes. Meteorin-like protein (Metrnl) is a newly identified adipokine implicated in the regulation of metabolic inflammation. Nesfatin-1, expressed in both the central and peripheral nervous systems, is associated with multiple physiological functions, including glucose homeostasis. Recently, sortilin has also been identified as a potential contributor to the pathophysiology of metabolic disturbances, including type 2 diabetes mellitus.

**Objectives:** To evaluate the role of emerging biomarkers—FGF-21, Metrnl, nesfatin-1, and sortilin—as potential predictors in the development of key components of metabolic syndrome. **Materials and Methods:** This cross-sectional study included 200 individuals with obesity, encompassing both metabolically healthy obese individuals and those with obesity accompanied by glycemic abnormalities.

**Results:** Serum concentrations of FGF-21 were significantly elevated in individuals with insulin resistance ( $p = 0,005$ ), dyslipidemia ( $p = 0,03$ ), and metabolic syndrome ( $p < 0,001$ ). Additionally, Metrnl levels were significantly higher in participants meeting the criteria for insulin resistance ( $p < 0,001$ ), and sortilin-1 levels were significantly elevated in individuals with early glycemic disturbances. A positive correlation was observed between FGF-21 levels and markers of insulin resistance, liver enzymes, visceral adiposity index, triglycerides, and uric acid. Furthermore, nesfatin-1 levels positively correlated with waist-to-hip ratio, fasting glucose, fasting insulin, and the HOMA index. Metrnl was also positively associated with several anthropometric parameters, fasting insulin, HOMA index, creatine phosphokinase, and the albumin-to-creatinine ratio. A positive association was found between sortilin-1 levels and both fasting glucose and glucose levels during OGTT, as well as HbA<sub>1c</sub>%. FGF-21 serum levels  $\geq 285,6$  ng/mL were associated with an over 11-fold increased risk of metabolic syndrome, while levels  $\geq 269$  ng/mL indicated an 8-fold increased risk of insulin resistance. A Metrnl cutoff value of 20,285 pg/mL demonstrated even stronger diagnostic potential for predicting insulin resistance. Sortilin-1 levels  $\geq 0,59$  ng/mL were associated with a more than 5-fold increased risk of glycemic abnormalities.

**Conclusion:** This study identifies FGF-21, metrnl, nesfatin-1, and sortilin as potential biomarkers associated with the development of key components of metabolic syndrome.

### Клинична стойност на оценката на телесния състав при пациенти със затлъстяване

*Асьов Я.<sup>1</sup>, Иванов П.<sup>2</sup>, Недева И.<sup>3</sup>, Гатева А.<sup>1</sup>, Карамфилова В.<sup>1</sup>, Ханджиева-Дърленска Т.<sup>4</sup>, Ганева Г.<sup>5</sup>, Бонева, Ж.<sup>5</sup>, Каменов З.<sup>1</sup>,*

<sup>1</sup> Катедра Вътрешни болести, МУ, София; <sup>2</sup> Катедра Физиология, МУ, София;

<sup>3</sup> Катедра Хигиена, Медицинска Екология и Хранене - МУ, София; <sup>4</sup> Катедра по фармакология и токсикология МУ, София; <sup>5</sup> Медицински Институт - МИ, МВР

**Въведение:** Затлъстяването е хронично метаболитно заболяване с нарастваща честота в световен мащаб, включително в България, и е свързано със значителен кардиометаболитен риск. Стандартната оценка на телесното тегло чрез индекс на телесна маса

(ИТМ) има множество ограничения. Измерването на телесния състав чрез биоелектричен импеданс предлага допълнителна и по-прецизна информация относно съотношението между мастна и немастна маса, която може да бъде клинично значима при оценка на риска и проследяване на терапевтичния отговор при пациенти със затлъстяване.

**Цели:** Целта на нашата студия бе да оцени клиничната полза от изследването на телесния състав сред популацията български пациенти със затлъстяване в рутинната клинична практика.

**Материал и методи:** В това срезово проучване бяха включени 457 лица със затлъстяване (среден ИТМ  $33,9 \pm 10,2$  kg/m<sup>2</sup>) на средна възраст  $38,9 \pm 10,8$  години. При всички лица бе проведено изследване на телесен състав с апарат TANITA® MC-580, като бяха изследвани следните клинични параметри: процент мастна тъкан (BFP, %), свободна от мазнини маса (FFM, kg), скелетна мускулна маса (SMM, kg), апендикуларна скелетна маса (ASM, kg), висцерална мастна маса (VFR). Получените параметри бяха съпоставени с панел биохимични и антропометрични изследвания, окачествяващи кардиометаболитния риск: глюкоза на гладно, инсулин на гладно, гликиран хемоглобин, липиден профил, пикочна киселина, чернодробни ензими, обиколка на талията и други. Статистическите данни бяха обработени с пакет SPSS® v21.

**Резултати:** Установени бяха статистически значими позитивни корелации между процента мазнини и обиколката на талията ( $r=0,324$ ,  $p<0,01$ ), серумната пикочна киселина ( $0,150$ ,  $p<0,05$ ) и серумният инсулин на гладно ( $r=0,190$ ,  $P<0,05$ ). Свободната от мазни тъкан корелираше позитивно с гликемията на гладно ( $r=0,205$ ,  $p<0,01$ ), серумната пикочна киселина ( $r=0,455$ ,  $p<0,01$ ), обиколката на талията ( $r=0,731$ ,  $p<0,01$ ). Висцералната мастна маса корелираше позитивно с обиколката на талията ( $r=0,849$ ,  $p<0,001$ ), плазмената гликемия на гладно ( $-0,249$ ,  $p<0,05$ ), серумният инсулин на гладно ( $0,289$ ,  $p<0,01$ ) и серумният С-реактивен протеин ( $0,299$ ,  $p<0,01$ ). Проведени бяха анализ за площите под кривите и множествен регресионен анализ за установяване на прагови стойности и тяхната предсказваща способност за разграничаване на лицата с метаболитен синдром в изследваната популация.

**Заклучение:** Анализът на телесния състав с биоелектричен импеданс е полезен инструмент в рутинната клинична практика за оценка на индивидите със затлъстяване.

### Clinical Value of Body Composition Assessment in Patients with Obesity

*Assyov Y.<sup>1</sup>, Ivanov P.<sup>2</sup>, Nedeva I.<sup>3</sup>, Gateva A.<sup>1</sup>, Karamfilova V.<sup>1</sup>, Handjieva-Darlenska T.<sup>4</sup>, Ganeva G.<sup>5</sup>, Boneva Z.<sup>5</sup>, Kamenov Z.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Medical University, Sofia; <sup>2</sup>Department of Physiology, MUniversity, Sofia; <sup>3</sup>Department of Hygiene, Medical Ecology and Nutrition, Medical University, Sofia; <sup>4</sup>Department of Pharmacology and Toxicology, Medical University – Sofia; <sup>5</sup>Medical Institute – Ministry of Interior, Sofia

**Introduction:** Obesity is a chronic metabolic disease with an increasing prevalence worldwide, including in Bulgaria, and is associated with significant cardiometabolic risk. The standard evaluation of body weight using body mass index (BMI) has several limitations. Body composition measurement using bioelectrical impedance provides additional and more precise information regarding the ratio between fat and fat-free mass, which may be clinically relevant for assessing risk and monitoring therapeutic response in patients with obesity.

**Objectives:** The aim of our study was to assess the clinical benefit of body composition analysis among a population of Bulgarian patients with obesity in routine clinical practice.

**Materials and Methods:** This cross-sectional study included 457 individuals with obesity (mean BMI  $33,9 \pm 10,2$  kg/m<sup>2</sup>), with a mean age of  $38,9 \pm 10,8$  years. All participants underwent body composition analysis using the TANITA® MC-580 device. The following clinical parameters were assessed: body fat percentage (BFP, %), fat-free mass (FFM, kg), skeletal muscle mass (SMM, kg), appendicular skeletal mass (ASM, kg), and visceral fat rating (VFR). These parameters were compared with a panel of biochemical and anthropometric markers evaluating cardiometabolic risk: fasting glucose, fasting insulin, glycated hemoglobin, lipid profile, uric acid, liver enzymes, waist circumference, and others. Statistical analysis was performed using SPSS® v21.

**Results:** Statistically significant positive correlations were observed between body fat percentage and waist circumference ( $r=0,324$ ,  $p<0,01$ ), serum uric acid ( $r=0,150$ ,  $p<0,05$ ), and fasting serum insulin ( $r=0,190$ ,  $p<0,05$ ). Fat-free mass correlated positively with fasting glycemia ( $r=0,205$ ,  $p<0,01$ ), serum uric acid ( $r=0,455$ ,  $p<0,01$ ), and waist circumference ( $r=0,731$ ,  $p<0,01$ ). Visceral fat mass showed positive correlations with waist circumference ( $r=0,849$ ,  $p<0,001$ ), fasting plasma glucose ( $-0,249$ ,  $p<0,05$ ), fasting serum insulin ( $r=0,289$ ,  $p<0,01$ ), and serum C-reactive protein ( $r=0,299$ ,  $p<0,01$ ). Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis and multiple regression analysis were conducted to determine threshold values and their predictive ability in identifying individuals with metabolic syndrome within the studied population.

**Conclusion:** Body composition analysis using bioelectrical impedance is a valuable tool in the routine clinical practice for the evaluation of individuals with obesity.

### Нарушена циркадна секреция на мелатонин в зависимост от броя клинично изявени компоненти на метаболитен синдром

Пенева В.<sup>1</sup>, Терзиева Д.<sup>2</sup>, Няголова П.<sup>3</sup>, Митков М.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Катедра по клинична лаборатория, Факултет по Медицина, МУ, Пловдив

<sup>2</sup> Клинична лаборатория, МБАЛ „Св. Пантелеймон“ ЕООД, Пловдив; МУ, Пловдив

<sup>3</sup> Катедра по ендокринология, Факултет по медицина, Медицински университет, Пловдив; УМБАЛ „Пълмед“, Пловдив

**Въведение:** Секрецията на мелатонин често е променена при хора с метаболитен синдром.

**Цели:** Да се анализират промените в нощно-дневната секреция на мелатонин в зависимост от броя на клинично изявените компоненти на метаболитен синдром (МетС).

**Материал и методи:** Проучването включва 86 жени, разпределени в 6 групи според изявените компоненти на МетС. Определиха се ръст, тегло, обиколка на талия. Кръв беше взимана между 08:00 и 08:30 за изследване на глюкоза, инсулин, общ холестерол, HDL-холестерол, LDL-холестерол, триглицериди и мелатонин и в 03:00 за изследване на мелатонин. Изчислени бяха ИТМ и НОМА-IR. Статистическият анализ включваше описателна статистика, т-тест на Колмогоров-Смирнов, t-тест на Student, U тест на Mann-Whitney. Статистическата значимост беше приета при  $p < 0,05$ .

**Резултати:** Според броя изявени компоненти на МетС жените бяха разпределени както следва: без манифестни компоненти на МетС ( $n = 10$ ), с 1 компонент ( $n = 11$ ), с 2 компонента ( $n = 15$ ), с 3 компонента ( $n = 20$ ), с 4 компонента ( $n = 21$ ), с 5 компонента ( $n = 11$ ). Статистически значима междугрупова разлика установихме в средните стойности на ИТМ ( $F=6,533$ ,  $p=0,0001$ ), обиколката на талията ( $F=10,993$ ,  $p=0,0001$ ), глюкозата на гладно ( $F=6,998$ ,  $p=0,0001$ ) и триглицеридите ( $F=3,078$ ,  $p=0,021$ ). Не се установи разлика по отно-

шение на HOMA-IR ( $F=1.348$ ,  $p=0.271$ ), общия холестерол ( $F=0.933$ ,  $p=0.471$ ), HDL-холестерола ( $F=2.252$ ,  $p=0.071$ ), LDL-холестерола ( $F=2.143$ ,  $p=0.082$ ) и инсулина ( $F=1.031$ ,  $p=0.417$ ). От проучваните от нас хормонални показатели установихме статистически значима межгупова разлика между средните стойности на мелатонина в 03:00 ч. ( $F=4.041$ ,  $p=0.005$ ). В групата без проявени компоненти на MetS и при тези с един компонент е запазен физиологичният ритъм на мелатонина със статистически значимо по-високи средни нощни стойности ( $p=0.030$  и  $p=0.060$ ). В групите с два, четири и пет компонента е налице инвертиран мелатонинов ритъм със статистически значимо по-високи дневни стойности на мелатонина.

**Заключение:** Налице е зависимост между броя клинично изявени компоненти на метаболитния синдром и ритъма на мелатонинова секреция.

### Impaired Circadian Secretion of Melatonin Depending on the Number of the Clinically Manifested Components of Metabolic Syndrome

Peneva V.<sup>1</sup>, Terzieva D.<sup>2</sup>, Nyagolova P.<sup>3</sup>, Mitkov M.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Department of Clinical Laboratory, Faculty of Medicine, Medical University, Plovdiv

<sup>2</sup> Clinical Laboratory, St. Panteleimon Hospital EOOD, Plovdiv; Medical University, Plovdiv

<sup>3</sup> Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, Medical University, Plovdiv; Pulmed Hospital, Plovdiv

**Introduction:** Melatonin secretion is often altered in individuals with metabolic syndrome.

**Objectives:** To analyze changes in the day-night secretion of melatonin depending on the number of clinically manifested components of metabolic syndrome (MetS).

**Materials and Methods:** The study included 86 women, divided into 6 groups according to the presented components of MetS. Height, weight, and waist circumference were determined. Blood samples were collected between 08:00 and 08:30 for glucose, insulin, total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, triglycerides, melatonin, leptin, and ghrelin testing and at 03:00 for melatonin, leptin and ghrelin testing. BMI and HOMA-IR were calculated. Statistical analysis included descriptive statistics, Kolmogorov-Smirnov test, Student's t-test, Mann-Whitney U test. Statistical significance was present at  $p < 0.05$ .

**Results:** According to the number of manifested components of MetS, women were distributed as follows: without manifested components of MetS ( $n = 10$ ), with 1 component ( $n = 11$ ), with 2 components ( $n = 15$ ), with 3 components ( $n = 20$ ), with 4 components ( $n = 21$ ), with 5 components ( $n = 11$ ).

We found a statistically significant difference between groups in the mean values of BMI ( $F=6.533$ ,  $p=0.0001$ ), waist circumference ( $F=10.993$ ,  $p=0.0001$ ), fasting glucose ( $F=6.998$ ,  $p=0.0001$ ) and triglycerides ( $F=3.078$ ,  $p=0.021$ ). No difference was found in terms of HOMA-IR ( $F=1.348$ ,  $p=0.271$ ), total cholesterol ( $F=0.933$ ,  $p=0.471$ ), HDL-cholesterol ( $F=2.252$ ,  $p=0.071$ ), LDL-cholesterol ( $F=2.143$ ,  $p=0.082$ ), and insulin ( $F=1.031$ ,  $p=0.417$ ). We found a statistically significant difference between groups in the mean values of melatonin at 03:00 ( $F=4.041$ ,  $p=0.005$ ). In the group without manifested MetS components and in those with one component, the physiological rhythm of melatonin was preserved with statistically significantly higher average night values ( $p=0.030$  and  $p=0.060$ ). In the groups with two, four and five components, there was an inverted melatonin rhythm with significantly higher daytime melatonin values.

**Conclusion:** There is a correlation between the number of clinically manifested components of metabolic syndrome and the rhythm of melatonin secretion.

### Амилоид А и острофазови белтъци при пациенти с високостепенно висцерално затлъстяване и метаболитен синдром

Ганева С.<sup>1</sup>, Първанова Д.<sup>1</sup>, Викторов И.<sup>1</sup>, Китова Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Първо отделение по ендокринология и болести на обмяната, МБАЛ „Сърце и Мозък“, Плевен

<sup>2</sup>Клинична лаборатория, МБАЛ „Сърце и Мозък“, Плевен

**Въведение:** Висцералното затлъстяване играе централна роля в патогенезата на метаболитния синдром и е тясно свързано с повишен кардиометаболически риск. Нискостепенното хронично възпаление е ключов механизъм, допринасящ за инсулиновата резистентност и развитие на захарен диабет тип 2.

**Цел:** Да се изследват нивата на серумен амилоид А (SAA), високосензитивният С-реактивен протеин (hsCRP), С-реактивен протеин (CRP) и интерлевкин-6 (IL-6) при пациенти с високостепенно висцерално затлъстяване и метаболитен синдром.

**Материали и методи:** Извършено е трансверзално пилотно проучване сред 60 пациента (28 мъже и 32 жени) на средна възраст  $47 \pm 12,2$  години и ИТМ  $45,51 \pm 8,77$  kg/m<sup>2</sup>. Измерени са антропометрични показатели, биохимични маркери и възпалителни параметри: CRP, hsCRP, SAA, IL-6, както и инсулин на гладно, HOMA-IR и глюкоза. Изследванията са извършени в болница „Сърце и мозък“ – Плевен чрез хемилуминесцентен имуноанализ (MAGLUMI X3, Snibe Diagnostics) и имунотурбидиметричен метод (Cobas c311, Roche). Статистическа обработка е проведена с JASP 0.19.

**Резултати:** Всички пациенти отговарят на критериите за метаболитен синдром. Установени са повишени средни стойности на SAA ( $18,51 \pm 6,35$  µg/mL), CRP ( $8,26 \pm 2,20$  mg/L), hsCRP ( $8,41 \pm 3,08$  mg/L) и IL-6 ( $6,33 \pm 2,94$  pg/mL). SAA корелира положително с теглото ( $r=0.396$ ,  $p=0.003$ ), ИТМ ( $r=0.456$ ,  $p<0.001$ ), обиколката на талията ( $r=0.388$ ,  $p=0.003$ ), както и с CRP ( $r=0.636$ ,  $p<0.001$ ), hsCRP ( $r=0.610$ ,  $p<0.001$ ), нивата на левкоцитите, инсулина, HOMA-IR и глюкозата на 120-тата минута при ОГТТ.

**Заключение:** Повишените нива на SAA и други възпалителни маркери при лица с тежко висцерално затлъстяване и метаболитен синдром потвърждават ролята на хроничното нискостепенно възпаление като ключов медиатор в развитието на инсулинова резистентност. SAA може да бъде полезен биомаркер за ранно идентифициране на пациенти с повишен метаболитен риск.

### The Amiloid A Levels and Acute Phase Proteins Among People with Severe Visceral Obesity

Ganeva S.<sup>1</sup>, Parvanova D.<sup>1</sup>, Viktorov I.<sup>1</sup>, Kitova N.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>First Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, MHAT „Heart and Brain“ Hospital Pleven

<sup>2</sup>Clinical Laboratory, MHAT „Heart and Brain“ Hospital Pleven

**Introduction:** Visceral obesity plays a central role in the pathogenesis of metabolic syndrome and is strongly associated with increased cardiometabolic risk. Low-grade chronic inflammation is a key mechanism contributing to insulin resistance and the development of type 2 diabetes mellitus.

**Objectives:** To evaluate the levels of serum amyloid A (SAA), high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), C-reactive protein (CRP), and interleukin-6 (IL-6) in patients with severe visceral obesity and metabolic syndrome.

**Materials and Methods:** A cross-sectional pilot study was conducted among 60 patients (28 men and 32 women), with a mean age of  $47 \pm 12.2$  years and BMI of  $45.51 \pm 8.77$  kg/m<sup>2</sup>. Anthropometric, biochemical, and inflammatory markers were assessed, including CRP, hsCRP, SAA, IL-6, fasting insulin, HOMA-IR, and glucose. Analyses were performed at the „Heart and Brain“ Hospital – Pleven, using chemiluminescent immunoassay (MAGLUMI X3, Snibe Diagnostics) and immunoturbidimetric methods (Cobas c311, Roche). Statistical analysis was conducted using JASP 0.19.

**Results:** All participants met the criteria for metabolic syndrome. Elevated mean levels were found for SAA ( $18.51 \pm 6.35$  µg/mL), CRP ( $8.26 \pm 2.20$  mg/L), hsCRP ( $8.41 \pm 3.08$  mg/L), and IL-6 ( $6.33 \pm 2.94$  pg/mL). SAA showed a significant positive correlation with body weight ( $r=0.396$ ,  $p=0.003$ ), BMI ( $r=0.456$ ,  $p<0.001$ ), waist circumference ( $r=0.388$ ,  $p=0.003$ ), as well as with CRP ( $r=0.636$ ,  $p<0.001$ ), hsCRP ( $r=0.610$ ,  $p<0.001$ ), leukocyte count, fasting insulin, HOMA-IR, and 120-minute glucose during OGTT.

**Conclusion:** The elevated levels of SAA and other inflammatory markers in individuals with severe visceral obesity and metabolic syndrome confirm the role of low-grade chronic inflammation as a key mediator in the development of insulin resistance. SAA may serve as a sensitive biomarker for early identification of patients at increased metabolic risk.

### Клиничен случай на дефицит на витамин В1 и развитие на енцефалопатия на Вернике след бариатрична хирургия

*Дикова А<sup>1</sup>, Ганева С.<sup>1</sup>, Атанасова Р<sup>1</sup>, Първанова Д<sup>1</sup>, Викторов И<sup>1</sup>, Китова Н<sup>3</sup>, Ангелова Б<sup>1</sup>, Божинов Ст.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Първо отделение по ендокринология и болести на обмяната, МБАЛ „Сърце и Мозък“, Плевен

<sup>2</sup> Клиника по нервни болести, МБАЛ „Сърце и Мозък“ Плевен

<sup>3</sup> Клинична лаборатория, МБАЛ „Сърце и Мозък“ Плевен

**Въведение:** Бариатричната хирургия (БХ) е ефективен терапевтичен подход при пациенти с високостепенно затлъстяване, водещ до значителна редукция на телесното тегло и подобрене на съпътстващи метаболитни заболявания. Въпреки положителните резултати, този тип интервенции крият риск от редки, но сериозни усложнения, включително дефицити на микронутриенти. Енцефалопатията на Вернике е рядко неврологично състояние, свързано с тежък дефицит на витамин В1 (тиамин), което може да възникне след ръкавна гастректомия.

**Цели:** Представяне на клиничен случай на енцефалопатия на Вернике като усложнение след БХ.

**Клиничен случай:** 28-годишна пациентка с изходна диагноза обезитет, приета в МБАЛ „Сърце и Мозък“ – Плевен един месец след извършена ръкавна гастректомия. Пациентката е постъпила в увредено общо състояние с оплаквания от загуба на съзнание, изтръпване по тялото, когнитивни и паметови нарушения, главоболие, диплопия и завален говор. При неврологичния преглед са установени нистагъм и изразена миопатия при липса на КТ данни за мозъчно-съдов инцидент. Лабораторно е установена лекостепенна дехидратация, хипокалиемия и анемия, но без подобрене след корекцията им. Измерени са силно понижени серумни нива на тиамин. Клиничната картина и лабораторните находки насочиха към диагнозата енцефалопатия на Вернике с вероятен Корсаков синдром. След иницирано парентерално лечение с тиамин се отчете клинично подобрене на неврологичната симптоматика.

**Заключение:** Енцефалопатията на Вернике е потенциално предотвратимо усложнение след бариатрична хирургия. Навременната диагностика и заместващо лечение с тиамин са от съществено значение за предотвратяване на тежки трайни увреждания.

### A Clinical Case of Vitamin B1 Deficiency and Wernicke's Encephalopathy Following Bariatric Surgery

*Dikova A.<sup>1</sup>, Ganeva S.<sup>1</sup>, Atanasova R.<sup>1</sup>, Parvanova D.<sup>1</sup>, Viktorov I.<sup>1</sup>, Kitova N.<sup>3</sup>, Angelova B.<sup>1</sup>, Bozhinov St.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>First Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, Heart and Brain Hospital, Pleven

<sup>2</sup>Department of Neurology, Heart and Brain Hospital, Pleven

<sup>3</sup>Clinical Laboratory, Heart and Brain Hospital, Pleven

**Introduction:** Bariatric surgery (BS) is an effective therapeutic approach for patients with severe obesity, leading to significant weight loss and improvement of associated metabolic comorbidities. However, it is also associated with potential complications, including micronutrient deficiencies. Wernicke's encephalopathy is a rare but serious neurological complication resulting from severe vitamin B1 (thiamine) deficiency, which may occur after sleeve gastrectomy.

**Objectives:** To present a clinical case of Wernicke's encephalopathy as a rare complication following bariatric surgery.

**Case Report:** A 28-year-old female patient with obesity was admitted to Heart and Brain Hospital – Pleven one month after undergoing sleeve gastrectomy. She presented in a deteriorated general condition with a history of episodes of loss of consciousness, paresthesia, cognitive and memory disturbances, headache, diplopia, and slurred speech. Neurological examination revealed nystagmus and pronounced myopathy, with no evidence of cerebrovascular incident on CT imaging. Laboratory tests showed mild dehydration, hypokalemia, and anemia; however, her condition did not improve after correcting these abnormalities. Extremely low serum thiamine levels were detected. The clinical findings supported the diagnosis of Wernicke's encephalopathy with suspected Korsakoff syndrome. Parenteral thiamine therapy led to a marked improvement in neurological symptoms.

**Conclusion:** Wernicke's encephalopathy is a potentially preventable complication after bariatric surgery. Early diagnosis and prompt thiamine supplementation are crucial to prevent severe and lasting neurological damage.

## Ремисия на тип 2 захарен диабет

**Бонева Ж.**

Клиника по ендокринология,  
Медицински Институт – МВР, София

Затлъстяването е доказан рисков фактор в еволюцията на захарен диабет тип 2 (ЗДт2), като съществува положителна корелация между риска и степента на повишение в теглото. Обратното, налице са редица данни, че хората които редуцират свръхтеглото намаляват риска от ЗДт2 между 30-50%, което е независимо от фамилната анамнеза за диабет. Ето защо съществува дългогодишен интерес към възможностите за постигане на ремисия при ЗДт2 след успешно лечение на затлъстяването, което го съпътства. Напредъкът в метаболитната хирургия, успехите във фармакологичната терапия на затлъстяването и ЗДт2, както и разширените познания относно режимите за промяна в начина на живот, увеличиха значително потенциалните възможности за успех в тази посока.

Надрупаните научни доказателства и клиничния интерес по тази тема индуцира през 2022 година свикване на международен, мултидисциплинарен експертен панел (включително Ендокринното дружество, Американската диабетна асоциация, Европейската асоциация за изследване на диабета, Diabetes UK и Срещата на върха по диабетна хирургия), който предложи консенсусно определение за ремисия като постигане на  $A_{1c} < 6,5\%$ , измерено поне 3 месеца след прекратяване на глюкозопонижаващата фармакотерапия.

Ремисията на диабета изисква многостранен подход, който включва интервенции за загуба на тегло чрез промени в начина на живот и калорийна рестрикция, медикаменти и бариатрична хирургия. Механизмите са свързани с намаление на ектопичната мастна тъкан, особено в черния дроб и панкреаса, придружено от възстановена функция на панкреаса да секретира инсулин.

Експоненциалното нарастване на познанията относно ремисията в последната декада пороги редица нови въпроси и съображения за практикуващите лекари, пациентите и учените: какви са предикторите за диабетна ремисия преди постигнато отслабване / давност на диабета, текущо антидиабетно лечение, изходен ИТМ и т.н./ и защо при еднакъв процент на отслабване не се постига желаният резултат на диабетна ремисия при всички пациенти; какъв е дялът на рецидивите след диабетна ремисия и какъв е средният „период без заболяване“ (disease-free period); какви са бариерите за постигане и поддържане на ремисия /разлики в реални и контролирани условия за постигането и; проблеми с придържането към лечението; психологически и социално-икономически бариери/. Други важни фактори, които могат да компрометират продължителността и устойчивостта на ремисията са възстановяването на теглото или ефектът на платото, често срещани при интервенции за управление на теглото, дължащи се на метаболитни адаптации, психологически фактори и фактори на околната среда. Отговорите и разбирането на изброените проблеми ще помогнат за формулиране на по-ефективни стратегии за постигане и поддържане на диабетна ремисия.

### Remission of Type 2 Diabetes Mellitus

**Boneva Zh.**

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

Obesity is a proven risk factor in the development of type 2 diabetes mellitus (T2DM), with a positive correlation between the degree of weight gain and diabetes risk. Conversely, there is ample evidence that individuals who reduce excess weight can decrease their risk of T2DM by 30–50%, regardless of family history of diabetes. This is why there has been long-standing interest in the potential to achieve remission of T2DM following successful treatment of coexisting obesity. Advances in metabolic surgery, achievements in the pharmacological treatment of obesity and T2DM, as well as increased knowledge about lifestyle modification regimens, have significantly expanded the potential for success in this area.

The accumulation of scientific evidence and growing clinical interest led in 2022 to the convening of an international, multidisciplinary expert panel (including the Endocrine Society, the American Diabetes Association, the European Association for the Study of Diabetes, Diabetes UK, and the Diabetes Surgery Summit), which proposed a consensus definition of remission as achieving an HbA<sub>1c</sub> of <6,5%, measured at least three months after discontinuation of glucose-lowering pharmacotherapy.

Diabetes remission requires a multifaceted approach, involving weight loss interventions through lifestyle changes and calorie restriction, medications, and bariatric surgery. The mechanisms are related to a reduction in ectopic fat, particularly in the liver and pancreas, accompanied by the restoration of insulin secretory function.

The exponential growth in knowledge about remission over the past decade has raised many new questions and considerations for clinicians, patients, and researchers: What are the predictors of diabetes remission before weight loss is achieved (such as diabetes duration, current antidiabetic treatment, baseline BMI, etc.)? Why do some patients fail to achieve remission despite similar weight loss percentages? What is the relapse rate after diabetes remission, and what is the average disease-free period? What are the barriers to achieving and maintaining remission (differences between real-world and controlled conditions; challenges with treatment adherence; psychological and socio-economic barriers)? Other important factors that may compromise the duration and stability of remission include weight regain or plateau effects, which are common in weight management interventions due to metabolic adaptations, psychological factors, and environmental influences. Understanding and addressing these issues will help in formulating more effective strategies for achieving and sustaining diabetes remission.

### Подходът ABCDE в скрининга за хронично бъбречно заболяване

**Николова М.<sup>1</sup>, Филев Р.<sup>2</sup>, Влахов Й.<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Клиника по Нефрология, УМБАЛ „Св. Ив. Рилски“, София, България

<sup>2</sup> Клиника по Нефрология, УМБАЛ „Св. Анна“, София, България

<sup>3</sup> Клиника по Ендокринология, УМБАЛ „Софиямед“, София, България

Хроничното бъбречно заболяване (ХБЗ) е социално значим здравен проблем, засягащ над 850 милиона души по целия свят, който има неблагоприятен ефект както върху качеството на живот и преживяемостта на пациентите, така и върху честотата и

тежестта на сърдечно-съдовите усложнения. ХБЗ обикновено протича безсимптомно и се доказва в напреднал стадий, когато възможностите за лечение са по-ограничени. Във връзка с голямото разпространение и влиянието на това състояние върху живота на засегнатите и на обществото, Европейската бъбречна асоциация (ERA) сформира работна група за оценка на значението на ХБЗ за здравния риск при пациенти с метаболитни (захарен диабет) и сърдечно-съдови заболявания, наречена Strong Kidney Task Force. Целта на тази работна група е разпространение на повече информация относно ХБЗ и методите за скрининг, превенция и лечение на ХБЗ и за промоция на бъбречното здраве. Кампанията ABCDE е насочена към активно търсене на бъбречна патология и скрининг за ХБЗ сред рисковни групи от населението с помощта на пет прости стъпки: оценка на албуминурията, артериалното налягане, липемията, търсене на захарен диабет и изчисляване на гломерулната филтрация, с помощта на които могат да бъдат идентифицирани лицата с нарушена бъбречна функция.

### ABCDE Approach in the Screening for Chronic Kidney Disease

*Nikolova M.<sup>1</sup>, Filev R.<sup>2</sup>, Vlahov Y.<sup>3</sup>*

<sup>1</sup> Clinic of Nephrology, University Hospital St. Iv. Rilski, Sofia, Bulgaria

<sup>2</sup> Clinic of Nephrology, University Hospital St. Anna, Sofia, Bulgaria

<sup>3</sup> Clinic of Endocrinology, University Hospital Sofamed, Sofia, Bulgaria

Chronic kidney disease (CKD) is a socially important health problem, affecting over 850 million people worldwide. It has unfavourable effect on the quality of life and the survival of patients and on the development and the severity of cardio-vascular complications. CKD usually remains asymptomatic until the more advanced stages of the disease, when the therapeutic modalities are limited. In response to the high prevalence of CKD and its effect on the life of affected patients and on the society in general, European Renal Association (ERA) has established the Strong Kidney Task Force, aimed at evaluation of the significance of CKD for the health risk in patients with metabolic (diabetes mellitus) and cardio-vascular diseases. The main goal of this group is to raise awareness and spread information concerning CKD and the screening, prevention and treatment approaches in CKD and promotion of renal health. The ABCDE campaign is aimed at the active screening for renal disease and CKD among high-risk patients, using five simple steps: evaluation of albuminuria, blood pressure, dyslipidaemia (cholesterol), diabetes mellitus and estimation of glomerular filtration rate. These simple steps can identify the patients with impaired renal function.

### Възможности на телемедицината и генеративния изкуствен интелект в управлението на захарния диабет

**Петров С.<sup>1</sup>, Орбецова М.<sup>1</sup>, Илиев Д.<sup>1</sup>, Митева М.<sup>1</sup>, Петрова В.<sup>1</sup>, Станчев П.<sup>1</sup>, Колева-Тютюнджиева Д.<sup>1</sup>, Бабаджанова Ек.<sup>1</sup>, Здравчева М.<sup>2</sup>, Донков Д.<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Катедра по Ендокринология и болести на обмяната, Медицински Университет, Пловдив;

Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ "Свети Георги", ЕАД, Пловдив

<sup>2</sup> Студент по Медицина, МУ, Пловдив; <sup>3</sup> Студент, Висше училище по телекомуникации и пощи, Катедра Информационни Технологии, Факултет Телекомуникации и мениджмънт

**Въведение:** В последните години управлението на захарен диабет тип 2 (ЗД2) премина от доминиращия глюкоцентричен модел към холистичен подход, съобразен с персоналните характеристики и нужди на пациента. Съвременните достижения в областта на изкуствения интелект (AI) и телемедицината разкриват нови, обещаващи възможности за усъвършенстване на терапевтичния процес при ЗД. Чрез интеграцията на алгоритми за машинно самообучение, анализ на големи масиви от данни, персонализирани устройства за мониториране на глюкозните нива и телекомуникационни платформи, телемедицинските системи, подпомагани от AI, осигуряват сигурни, ефективни и икономически обосновани решения за цялостна грижа при пациенти със захарен диабет.

**Цели:** Изграждане на холистичен подход с помощта на телемедицината и изкуствен интелект в управлението на захарен диабет тип 2.

**Материал и методи:** Представя се проспективно, кохортно, отворено, тип случай/контрола проучване при пациенти със захарен диабет тип 2, целящо определяне възможностите на телемедицината и генеративния изкуствен интелект за осъществяване на холистичен подход в управлението на заболяването. Участниците в проучването ще бъдат набирани от пациенти, хоспитализирани и проследявани в Клиника по ендокринология и болести на обмяната при УМБАЛ „Свети Георги“, МУ, Пловдив. Участниците в проучването са разделени на две групи:

1) група 1 – пациенти със захарен диабет тип 2, мониториращи дистанционно с платформата Diasyst – Medication intelligence. При тази група пациенти всички решения за корекция в терапията се вземат от лекар-ендокринолог.

2) група 2 – пациенти със захарен диабет тип 2, мониториращи дистанционно с платформата Diasyst – Medication intelligence. При тази група пациенти, терапевтичните решения за корекция в терапията ще са предлагани от генеративния изкуствен интелект, контролирани от лекар-ендокринолог.

**Резултати:** В изнесеня доклад ще бъдат представени за първи път резултатите от проучването, проведено по вътреуниверситетски проект ТГИ-03/2023 г. към МУ – Пловдив, което приключва през месец юни 2025 г. В проучването се очаква да финализират общо 25 души, които са мониториращи за гликемичен контрол с помощта на новите технологии и телемедицината. На всички пациенти от проучването са проследени стойности на гликиран хемоглобин, креатинин, липиден профил и ИТМ. Ще бъдат направени анализи между двете групи, с и без помощта на AI.

**Заключение:** Представеното проучване дава оценка на телемедицината и технологиите на генеративния ИИ в ефективността, използваемостта и ограниченията на тези технологии при предоставянето на здравни услуги от разстояние.

## Potential of Telemedicine and Generative Artificial Intelligence in the Management of Diabetes Mellitus

Petrov S.<sup>1</sup>, Orbetsova M.<sup>1</sup>, Iliev D.<sup>1</sup>, Miteva M.<sup>1</sup>, Petrova V.<sup>1</sup>, Stanchev P.<sup>1</sup>, Koleva-Tyutyundzhieva D.<sup>1</sup>, Babadzhanova Ek.<sup>1</sup>, Zdravcheva M.<sup>2</sup>, Donkov. D.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, Medical University of Plovdiv; Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, University Hospital „St. George“ JSC, Plovdiv

<sup>2</sup>Medical Student, Medical University of Plovdiv. 3. High College of Telecommunications and Posts, Faculty of Telecommunications and Management, Department of Information Technology

**Introduction:** In recent years, the management of type 2 diabetes mellitus (T2DM) has shifted from a predominantly glucocentric model to a holistic approach that takes into account the individual characteristics and needs of each patient. Contemporary advancements in the fields of artificial intelligence (AI) and telemedicine have introduced promising opportunities for improving therapeutic strategies in diabetes care. Through the integration of machine learning algorithms, big data analytics, personalized glucose monitoring devices, and telecommunications platforms, AI-enabled telemedicine systems offer secure, effective, and cost-efficient solutions for the comprehensive care of individuals with diabetes mellitus.

**Objectives:** To develop a holistic model for the management of type 2 diabetes mellitus utilizing telemedicine and artificial intelligence.

**Materials and Methods:** This is a prospective, open-label, cohort case-control study evaluating the potential of telemedicine and generative artificial intelligence in facilitating a holistic approach to T2DM management. Study participants will be recruited from patients admitted to and followed up in the Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases at the University Hospital „St. George,“ affiliated with the Medical University of Plovdiv. Participants will be divided into two groups:

- 1) group 1 - patients with T2DM monitored remotely using the Diasyst – Medication Intelligence platform; all therapeutic decisions and adjustments in this group will be made by an endocrinologist;
- 2) group 2 - patients with T2DM also monitored remotely via the Diasyst – Medication Intelligence platform. In this group, therapeutic adjustments will be suggested by generative artificial intelligence and subsequently reviewed and approved by an endocrinologist.

**Results:** This presentation will showcase the preliminary results of an institutional research project (TGI-03/2023), funded by the Medical University of Plovdiv and expected to conclude in June 2025. The study anticipates completion with a total of 25 participants who have been monitored for glycemic control using novel technological and telemedicine solutions. All patients were assessed for HbA<sub>1c</sub> levels, serum creatinine, lipid profile, and BMI. Comparative analyses will be performed between both groups—those managed with and without AI support.

**Conclusion:** This study provides an evaluation of the effectiveness, usability, and limitations of telemedicine and generative AI technologies in delivering remote healthcare services for patients with diabetes mellitus.

### Индекси за инсулинова резистентност и връзката им с висцералната мастна маса при пациенти с тип 1 захарен диабет

**Цочев К.<sup>1</sup>, Чалъкова Т.<sup>2</sup>, Чаушева Г.<sup>3</sup>, Ушева Н.<sup>4</sup>, Йотов Й.<sup>2</sup>, Йотова В.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Катедра педиатрия, МУ – Варна, УМБАЛ „Св. Марина“, Варна

<sup>2</sup>Първа катедра по вътрешни болести, МУ – Варна, УМБАЛ „Св. Марина“, Варна

<sup>3</sup>Катедра по клинична лаборатория, МУ – Варна, УМБАЛ „Св. Марина“, Варна

<sup>4</sup>Катедра по социална медицина и организация на здравеопазването, МУ, Варна

**Въведение:** Ролята на висцералната мастна маса остава недостатъчно изследвана при пациенти с тип 1 захарен диабет (ЗДТ1), особено сред лицата диагностицирани в детска възраст.

**Цели:** Да се оцени връзката между параметрите за висцерална мастна маса (VAT), измерени чрез DEXA и някои индекси за инсулинова резистентност (IR) при пациенти със ЗДТ1 с голяма давност.

**Материал и методи:** В изследването са включени 183 участници, 124 със ЗДТ1 (средна възраст 42.7±10.4 години, 53.2% мъже, ИТМ 25.6±4.0 kg/m<sup>2</sup>) и 59 контролни лица, съответстващи по възраст, пол и ИТМ (средна възраст 45.1±9.1 години, 55.9% мъже, ИТМ 26.6±5.0 kg/m<sup>2</sup> (p=0.13). Средната продължителност на диабета при пациентите със ЗДТ1 е 25.3±8.2 (11-58) години. Кръвни проби за изчисляване на индексите на IR, съотношение триглицериди/HDL-холестерол, HOMA-IR, индекс за количествена проверка на инсулиновата чувствителност (QUICKI), индекс на висцералната мастна тъкан (VAI), индекс триглицериди-глюкоза (TRYGI) и липиден индекс (LAPi) са взети на гладно сутрин. Параметрите на VAT от DEXA „маса в грамове“ и „обем в ст3“ са включени в анализа.

**Резултати:** Средният HbA<sub>1c</sub> е 8.4±1.8% (68.5±8.8 mmol/mol). Съотношението триглицериди/HDL-холестерол корелира с обема и масата VAT (p<0.0001). Установява се много слаба положителна корелация с HOMA-IR и обема/масата на VAT. Същата по сила, но отрицателна по знак е корелацията с индекса QUICKI, несъществена за обема и масата на VAT. Слаба до умерена корелация се открива за TRYGI с обема и масата на VAT. Корелация се установява и между обема и масата на VAT и VAI (p<0.0001). Беше установена отлична корелация между масата VAT и LAPi (p = 0.73, p<0.0001), и обема VAT и LAPi (p = 0.74, p<0.0001) при пациенти със ЗДТ1.

**Заклучение:** Параметрите на VAT, измерени чрез DEXA (маса и обем) и индексите за IR могат независимо да предсказват метаболитния риск. Допълнителни проспективни изследвания при пациенти със ЗДТ1 с голяма давност биха представлявали интерес.

### Indexes of Insulin Resistance and Their Relationship with Visceral Fat Mass in Patients with Type 1 Diabetes

**Tsochev K.<sup>1</sup>, Chalakov T.<sup>2</sup>, Chausheva G.<sup>3</sup>, Usheva N.<sup>4</sup>, Yotov Y.<sup>2</sup>, Iotova V.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Department of Paediatrics, Medical University Varna, UMHAT „St. Marina“, Varna

<sup>2</sup>1st Department of Internal Diseases, Medical University –Varna, UMHAT „St. Marina“, Varna

<sup>3</sup> Department of Clinical Laboratory, Medical University –Varna, UMHAT „St. Marina“, Varna

<sup>4</sup>Faculty of Public Health, Medical University,Varna

**Introduction:** The studies of visceral fat mass in patients with type 1 diabetes (T1D) remain limited, particularly among those diagnosed during childhood.

**Objectives:** To evaluate the relationship between Dual Energy X-ray Absorptiometry (DEXA) parameters of visceral adipose tissue (VAT) and some indexes of insulin resistance (IR) in patients with type 1 diabetes (T1D) with long duration.

**Materials and Methods:** The study included 183 participants, 124 with T1D (mean age 42.7±10.4 years, 53.2% male, BMI 25.6±4.0 kg/m<sup>2</sup>) and 59 age, sex and BMI matched controls (mean age 45.1±9.1 years, 55.9% male, BMI 26.6±5.0 kg/m<sup>2</sup> (p=0.13)). Mean diabetes duration for the T1D patients was 25.3±8.2 (11-58) years. Blood samples for calculation of IR indexes - triglycerides/HDL-cholesterol ratio, HOMA-IR, Quantitative Insulin-sensitivity Check Index (QUICKI), Visceral Adipose Index (VAI), Triglyceride-Glucose Index (TRyGI) and Lipid Accumulation Index (LAPi) were obtained. Parameters of VAT from DEXA scan, mass (grams) and volume (cm<sup>3</sup>) were included in analysis.

**Results:** Mean HbA<sub>1c</sub> was 8.4±1.8% (68.5±8.8 mmol/mol). Triglycerides/HDL-cholesterol ratio correlated with VAT volume and mass (p<0.0001). Weak positive correlation was found with HOMA-IR and VAT volume/VAT mass. The same in strength, but negative in sign, was the correlation with the index QUICKI, non-significant for both VAT volume and VAT mass. There was a weak to moderate correlation of TRyGI with VAT volume and mass. Correlation was also found between VAT volume and mass, and VAI (p<0.0001). An excellent correlation was found between VAT mass and LAPi (ρ = 0.73, p<0.0001), and VAT volume and LAPi (ρ = 0.74, p<0.0001) in patients with T1D.

**Conclusion:** DEXA measured VAT parameters, mass and volume, and insulin resistance indexes may independently predict metabolic risk. Prospective studies in patients with T1D with long duration are needed.

## Серумни нива на програнулин при пациенти с различен гликемичен статус в хода на остър исхемичен мозъчен инсулт

**Янева Ж.<sup>1,2</sup>, Цалта-Младенов М.<sup>3</sup>, Шефкет С.<sup>4</sup>, Бочева Я.<sup>4</sup>, Бояджиева М.<sup>5</sup>**

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

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

<sup>4</sup>Катедра по клинична лаборатория, Факултет Медицина, <sup>5</sup>МУ, Варна

**Въведение:** Серумният маркер програнулин (PGRN), основно свързан с невродегенеративните заболявания, вероятно участва и в патогенезата на острия исхемичен мозъчен инсулт (оИМИ) и може да бъде приложен за оценка на тежестта и прогнозата му. По-нови източници свързват маркера за адипокин и го свързват с инсулиновата резистентност и евентуално с патогенезата на тип 2 захарен диабет (ЗДТ2). Изключително любопитно е съпоставянето на нивата му при пациенти с оИМИ и различен гликемичен статус.

**Цели:** Да се изследват серумните нива на програнулин при пациенти с оИМИ съобразно гликемичния им статус.

**Материал и методи:** Включихме 55 пациенти, хоспитализирани по повод оИМИ. Изследвахме серумните нива на PGRN чрез ELISA-метод с готов тестов набор на Novus Biologicals (Bio-Techne), спазвайки протоколните изисквания на производителя. Отчетохме серумните нива на PGRN в ng/ml. Съпоставихме ги между групите с различен гликемичен статус (с нормогликемия, стресова хипергликемия, ЗДТ2, новооткрит ЗДТ2), с различен по тежест оИМИ и изход от хоспитализацията (преживял, починал).

**Резултати:** Не установихме значима разлика в нивата на PGRN между групите съобразно гликемичния им статус, но отчетохме най-високи стойности на показателя в групата със стресова хипергликемия (36.74 ng/mL). Между пациентите с различен по тежест оИМИ, нивата на PGRN показаха статистически значима разлика ( $H=10.967$ ,  $p=0.012$ ). Наблюдавахме прогресивно нарастване на стойностите му с увеличаване на тежестта на инсулта. В допълнение регистрирахме позитивна асоциация на PGRN с тежестта на оИМИ ( $r_s=0.275$ ,  $p=0.042$ ). Не отчетохме сигнификантни разлики в стойностите на PGRN между групите с благоприятен и фатален изход.

**Заключение:** Въпреки данните, че PGRN участва в регулирането на глюкозния метаболизъм, както и че се наблюдава повишение в серумните му нива при пациенти със ЗДТ2, ние не установихме значима разлика в нивата на показателя при пациентите с различен гликемичен статус. Вероятно разликите в този показател между пациентите без и със захарен диабет, дължащи се на хроничното нискостепенно възпаление, биват изравнени в резултат на настъпилния остър инсулт и съпътстващата го остра възпалителна реакция. В подкрепа на това твърдение е и фактът, че нивата на PGRN са най-високи именно в групата със стресова хипергликемия, макар да не достигат статистическа значимост.

### Serum Progranulin Levels in Patients with Different Glycemic Status in the Course of Acute Ischemic Stroke

Yaneva Zh.<sup>1,2</sup>, Tsalta-Mladenov M.<sup>3</sup>, Shefket S.<sup>4</sup>, Bocheva Y.<sup>4</sup>, Boyadzhieva M.<sup>5</sup>

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

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

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

<sup>5</sup>Medical University, Varna

**Introduction:** The serum marker progranulin (PGRN), mainly associated with neurodegenerative diseases, is probably involved in the pathogenesis of acute ischemic stroke (AIS) and may be useful for assessing its severity and prognosis. More recent sources consider the marker to be an adipokine and associate it with insulin resistance and possibly with the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus (T2DM). It is extremely curious to compare its levels in patients with AIS and different glycemic status.

**Objectives:** To examine serum PGRN levels in patients with AIS according to their glycemic status.

**Materials and Methods:** We included 55 patients hospitalized for AIS. Serum PGRN levels were examined by ELISA method with a ready-made test kit from Novus Biologicals (Bio-Techne) following the manufacturer's protocol requirements and were reported in ng/ml. We compared PGRN levels between groups with different glycemic status (with normoglycemia, stress hyperglycemia (SH), T2DM, newly diagnosed T2DM), with different stroke severity and outcome of hospitalization (survivor, deceased).

**Results:** We didn't find a significant difference in PGRN levels between the groups according to their glycemic status, but we reported its highest values in the group with SH (36.74 ng/mL). Among patients with different severity of AIS, PGRN levels showed a statistically significant difference ( $H=10.967$ ,  $p=0.012$ ). We observed a progressive increase in its values with increasing stroke severity. In addition, we registered a positive association of PGRN with the severity of AIS ( $r_s=0.275$ ,  $p=0.042$ ). We didn't report significant differences in PGRN values between the groups with a favorable and fatal outcome.

**Conclusion:** Despite the data that PGRN is involved in the regulation of glucose metabolism, and that its serum levels are increased in patients with T2DM, we didn't find a significant difference in the levels of the indicator in patients with different glycemic status. It is likely that the differences in this

parameter between patients with and without diabetes due to chronic low-grade inflammation are equalized by the acute stroke that occurs and the accompanying acute inflammatory reaction. In support of this statement is the fact that PGRN levels are the highest in the group with SH, although they don't reach statistical significance.

### Връзка между кожна автофлуоресценция и диабетна ретинопатия при пациенти с тип 1 захарен диабет с голяма давност и без известни сърдечно-съдови заболявания

**Хаджиева Е.<sup>1</sup>, Бояджиева М.<sup>2</sup>, Златарова З.<sup>3</sup>, Йотова В.<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Клиника по ендокринология и болести на обмяната, Факултет по медицина, Медицински университет, Варна; <sup>2</sup>Факултет по медицина, Медицински университет, Варна

<sup>3</sup>Университетска специализирана болница по очни болести за активно лечение, Факултет по медицина, Медицински университет, Варна; <sup>4</sup>Първа детска клиника с детско отделение за интензивно лечение, Факултет по медицина, МУ, Варна

**Въведение:** Диабетната ретинопатия (ДР) е сред най-честите микроваскуларни усложнения на захарния диабет (ЗД) и се явява водеща причина за тежка загуба на зрителната функция в трудоспособна възраст. Сред утвърдените рискови фактори (РФ) за възникване и влошаване на ДР, ключово значение се отдава на гликемичния контрол и особено на т.нар. „метаболитна памет“. За нейното формиране водеща е ролята на крайните продукти на гликиране (КПГ), някои от които притежават характерни флуоресцентни свойства.

**Цели:** Да се оцени връзката между нивата на КПГ в кожата, оценени неинвазивно чрез метода кожна автофлуоресценция (КАФ), и наличието и тежестта на ДР при лица с голяма давност на тип 1 ЗД (Т1ЗД).

**Материал и методи:** Включени бяха 85 пациенти с Т1ЗД с давност  $\geq 14$  години и 47 здрави контроли, съответстващи по възраст и индекс на телесна маса, участвали в приключилия през 2021 г. научен проект „Сърдечно-съдов и метаболитен риск, свързан с висцералната мастна тъкан, при пациенти с тип 1 захарен диабет“. При всички беше изследвана КАФ с помощта на AGE Reader (DiagnOptics, Groningen, the Netherlands), поставен на воларната повърхност на доминантната предмишница. На участниците със ЗД беше проведен скрининг за ДР чрез нативни снимки на очни гъна, направени с преносима очна камера (VISUCAM, Zeiss, Germany) след предварително разширяване на зениците.

**Резултати:** При 64 (75.3%) от лицата със ЗД беше установена ДР, като от тях 19 (29.7%) бяха с пролиферативна ДР. Не се наблюдава асоциация между КАФ и наличието на ДР ( $r$  0.11,  $p$  0.32), но е налице значима положителна корелация с тежестта на ДР, оценена в три степени: лека непролиферативна ДР (НПДР), умерено-тежка НПДР и заплашваща зрението ДР (ЗЗДР) ( $r$  0.39,  $p$  0.002). Установи се прогресивно нарастване на нивата на КАФ в прехода между трите категории на тежест на ДР, като само разликата между ЗЗДР и леката НПДР достигна статистическа значимост (КАФ 2.67 срещу 2.11,  $p$  0.002). Множествен регресионен анализ посочи КАФ, тютюнопушенето и eGFR като значимо и независимо свързани с тежестта на ДР.

**Заключение:** КАФ, като показател за метаболитна памет, се асоциира с тежестта на ДР, и то независимо от утвърдени РФ за развитие и прогресия на ДР. Това определя КАФ като обещаващ бърз и неинвазивен биомаркер за риска от ЗЗДР, изискваща по-често проследяване.

### Association Between Skin Autofluorescence and Diabetic Retinopathy in Patients with Long-standing Type 1 Diabetes Mellitus Without Known Cardiovascular Disease

*Hadzhieva E<sup>1</sup>, Boyadzhieva M<sup>2</sup>, Zlatarova Z<sup>3</sup>, Iotova V<sup>4</sup>*

<sup>1</sup>Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, Faculty of Medicine, Medical University, Varna

<sup>2</sup>Faculty of Medicine, Medical University, Varna

<sup>3</sup>Specialized Eye Diseases Hospital for Active Treatment, Faculty of Medicine, Medical University, Varna

<sup>4</sup>First Pediatric Clinic with Pediatric Intensive Care Unit, Faculty of Medicine, Medical University, Varna

**Introduction:** Diabetic retinopathy (DR) is among the most common microvascular complications of diabetes mellitus (DM). Furthermore, it represents a leading cause of severe vision loss in working-age adults. Among the established risk factors (RFs) for the onset and progression of DR, glycemic control, and especially the so-called „metabolic memory“, are of key importance. The formation of the latter is mainly influenced by advanced glycation end-products (AGEs), some of which possess characteristic fluorescent properties.

**Objectives:** To examine the relationship between the levels of skin AGEs, noninvasively assessed through the method skin autofluorescence (SAF), and the presence and severity of DR in patients with long-standing type 1 DM (T1DM). **Materials and methods:** The study included 85 patients with T1DM with a disease duration of  $\geq 14$  years and 47 healthy controls matched for age and body mass index, who participated in the scientific project completed in 2021, entitled „Cardiovascular and metabolic risk associated with visceral adipose tissue in patients with type 1 diabetes mellitus“. SAF was measured in all participants using the AGE Reader (DiagnOptics, Groningen, the Netherlands), placed on the volar surface of the dominant forearm. In patients with DM, screening for DR was performed using a portable fundus camera (VISUCAM, Zeiss, Germany) to obtain native eye-fundus images after pupil dilation.

**Results:** DR was diagnosed in 64 of the patients (75.3%), of whom 19 (29.7%) had proliferative DR (PDR). No association was observed between SAF and the presence of DR ( $r$  0.11,  $p$  0.32). Nevertheless, a significant positive correlation was found between SAF and the severity of DR, classified into three stages: mild nonproliferative DR (NPDR), moderate NPDR, sight-threatening DR (STDR) ( $r$  0.39,  $p$  0.002). A progressive increase in SAF levels was observed with advancing DR severity. However, only the difference between STDR and mild NPDR reached statistical significance (SAF 2.67 vs 2.11,  $p$  0.002). A multiple regression analysis found that SAF, smoking and eGFR were significantly and independently associated with the severity of DR.

**Conclusion:** SAF, as a marker of metabolic memory, is associated with DR severity independently of established RFs for the onset and progression of DR. This highlights SAF as a promising, rapid and noninvasive biomarker for the risk of STDR, warranting more frequent monitoring.

## **Автоматизирани системи за доставяне на инсулин – докъде стигнахме?**

*Танкова Ц.*

Катедра по ендокринология, Медицински факултет, Медицински Университет, София  
Научно-изследователски институт по иновативна медицинска наука, МУ, София

През последното десетилетие е постигнат огромен напредък в технологиите за автоматизирано доставяне на инсулин (AID), които интегрират данни от система за продължително глюкозно мониториране (CGM), контролен алгоритъм и инсулинова помпа, за да се автоматизира подкожното доставяне на инсулин. Предлагащите в търговската мрежа системи все още изискват основни умения, включително броене на въглехидрати, за постигане на оптимален гликемичен контрол. Понастоящем са одобрени и се предлагат няколко хибридни затворени системи: MiniMed 780G усъвършенствана хибридна затворена система, Tandem T:slim X2 с Control-IQ, Omnipod 5, Cam-APS FX. Многочислените рандомизирани контролирани проучвания и проучвания в реалния живот показват, че използването на AID системи е безопасно и ефективно, подобрява гликемичния контрол, увеличава времето в целевия диапазон на глюкозата при разумен профил на безопасност. AID системите помагат на хората с диабет да постигнат своите дългосрочни гликемични цели, като същевременно намаляват риска от хипогликемия в сравнение с другите възможности на инсулинова терапия. Терапията с автоматизирани системи за доставяне на инсулин е доказано, че е свързана със значително подобрене в качеството на живот, постигане на висока степен на удовлетвореност от лечението и намалена тежест и психическо натоварване от справянето с диабета в ежедневието за хора с диабет и техните семейства. Проучванията са установили и дългосрочни икономии на средства за здравните системи, използващи тези системи.

Така AID системите се превърнаха в неразделна част от контрола на захарния диабет и тази форма на терапия трябва да се обмисля при всички популации със захарен диабет тип 1, тъй като увеличава вероятността за достигане на препоръчителните гликемични цели.

Някои хора със захарен диабет използват системи, които не са одобрени от FDA, като например системи „направи си сам“ с неоторизирани алгоритми за преобразуване на CGM данни и изчисляване на дозите инсулин. Съществуват 3 вида такива системи: OpenAPS, AndroidAPS и Loop. Здравните специалисти не могат да предписват тези системи, но трябва да съдействат на хората със захарен диабет, които ги използват, за да се гарантира безопасността им при контрола на диабета.

Работата в насока на напълно затворена система и преодоляването на препятствията пред въвеждането ѝ в клиничната практика, трябва да е основният фокус на бъдещите научни изследвания.

## **Automated Insulin Delivery Systems – Where are we Now?**

*Tankova T.*

Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, Medical University, Sofia  
Research Institute of Innovative Medical Science, Medical University, Sofia

During the past decade there have been tremendous advances in automated insulin delivery (AID) technologies, which integrate data from a continuous glucose monitoring system (CGM), a control algorithm and an insulin pump to automate subcutaneous insulin delivery. Commercially available AID systems still require basic diabetes management skills, including carbohydrate counting, for optimal glycemic control. There are several hybrid closed-loop systems currently approved and available: MiniMed 780G advanced hybrid close-loop, Tandem T:slim X2 with Control-IQ, Omnipod 5, Cam-APS FX. Numerous randomized controlled trials and real-world studies have shown that the use of AID systems is safe and effective, improves glucose control, increases time in target glucose range with a reasonable safety profile. AID systems help people with diabetes achieve their long-term glycemic goals while reducing hypoglycemia risk as compared with other insulin therapies. AID therapy has demonstrated to be associated with significant improvements in quality of life, high treatment satisfaction and reduced burden and mental load of managing diabetes in everyday life for people with diabetes and their families. Studies have suggested long-term cost saving for health care systems using these systems. Thus, AID systems have recently become an integral part of diabetes management and AID therapy should be considered for all populations with type 1 diabetes as it increases the likelihood of reaching recommended glycaemic targets.

There are individuals with diabetes that may be using systems not approved by the FDA, such as do-it-yourself closed-loop systems with unauthorized algorithms to convert CGM data and calculate insulin doses. There are 3 types of DIY-APS: OpenAPS, AndroidAPS, and Loop. Health care professionals cannot prescribe these systems but they should assist people with diabetes, using them, in diabetes management to ensure their safety.

Working towards a fully closed-loop system and addressing barriers to their adoption in clinical practice should be the focus of future research.

### Хибридна затворена система за доставяне на инсулин – резултати от клиничната практика

Чакърова Н., Димова Р., Царкова П., Сердарова М., Салкова М., Грозева Г., Танкова Ц.

Клиника по Диабетология, Медицински Факултет, Медицински Университет, София

Хибридна затворена система за доставяне на инсулин MiniMed 780G, Medtronic получи регистрация и реимбурсация за лечение на пациенти със захарен диабет тип 1 в нашата страна на 01.06.2025 г. Приложението ѝ в клиничната практика при възрастни пациенти със захарен диабет тип 1 в Клиниката по Диабетология, УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“ ЕАД започна в началото на месец юли 2025 г. Към терапия с хибридна затворена система на този етап преминават основно пациенти, които до момента са използвали инсулинова помпа и сензор за продължително глюкозно мониториране без комуникация между двете устройства. Съществува възможност за преминаване към хибридна затворена система и на пациенти, които преди това са провеждали терапия с многократни инсулинови инжекции. Създаден е регистър на пациентите, провеждащи лечение с хибридна затворена система. При всички пациенти се оценяват и проследяват промяната в основните показатели за гликемичен контрол – време в прицелния диапазон (TIR), време над прицелния диапазон (TAR), време под прицелния диапазон (TBR), коефициент на вариабилност (CV%), гликиран хемоглобин, както и качеството на живот. Представени са резултати от краткосрочно проследяване на възрастни пациенти със захарен диабет тип 1, преминали на хибридна затворена система (MiniMed 780G) в един специализиран център. Анализирани са основните показатели на гликемичен контрол, качеството на живот, както и практиче-

ските аспекти и предизвикателства при работа с това сериозно постижение на технологиите при захарен диабет тип 1.

### Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery System – Results from Clinical Practice

*Chakarova N., Dimova R., Tsarkova P., Srdarova M., Salkova M., Grozeva G., Tankova T.*

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

A hybrid closed-loop insulin delivery system (MiniMed 780G, Medtronic) received registration and reimbursement for the treatment of patients with type 1 diabetes in our country on June 1st 2025. The implementation in clinical practice in adult patients with type 1 diabetes at the Department of Diabetology, USBALE „Acad. Ivan Penchev“ EAD began in early July 2025. At this stage, transition to hybrid closed-loop system is made mainly by patients who have been using insulin pumps and sensors without communication between the devices – insulin pump stand-alone therapy. There is also a possibility of transitioning to a hybrid closed-loop system for patients who have previously been on multiple daily insulin injection therapy. A registry of the users of the hybrid closed-loop system has been established at the Department of Diabetology. In all patients who have switched to hybrid closed-loop system, changes in basic glycemic control parameters – time in range (TIR), time above range (TAR), time below range (TBR), coefficient of variation (% CV), glycated hemoglobin as well as quality of life, will be assessed and monitored. Results of a short-term follow-up of adult patients with type 1 diabetes who have switched to a hybrid closed-loop system (MiniMed 780G) in one specialized center are presented. The main parameters of glycemic control, quality of life, as well as the practical aspects and challenges in the work with this major achievement of technology in type 1 diabetes are analyzed.

### Роля на технологиите при захарен диабет в детска възраст

*Йотова, В., Баздарска Ю., Цочев К., Зекерие С., Николов С*

Категра по педиатрия, Медицински университет, Варна,  
Център за иновативни технологии и напреднали терапии при диабет (ЦИТАТ-Д)

**Въведение:** Захарният диабет в детска възраст у нас е предимно тип 1 (Т1ЗД), следван от генетичните форми на диабет (моногенен диабет) и тип 2/вторичен диабет. Все още най-големи предизвикателства в ежедневната клинична и амбулаторна практика поставя Т1ЗД.

**Цели:** Да се представят характеристиките на съвременните грижи за пациенти деца и юноши с Т1ЗД в рамките на специализиран експертен център, изграден към университетска клиника, в светлината на новите технологични възможности, както и да се осветлят някои пречки за постигане на еднакво добри резултати от лечението.

**Материал и методи:** Представят се данни от ЦИТАТ-Д, обозначен през 2015 г., изграден към Първа детска клиника на УМБАЛ „Света Марина“ Варна. Центърът е одитиран намясто през 2017 г. от мрежата SWEET и е определен като референтен център (Center of Reference) за детски диабет.

## Устни доклади/ Oral presentations

**Резултати:** Към ЦИТАТ-Д всяка година се проследяват редовно около 400 пациенти на възраст от 1 до 18 год. Изграден е мултидисциплинарен екип с участието на психолог и социален работник. Пациентите са диспансеризирани към Центъра и се консултират в рамките на амбулаторни процедури, а веднъж годишно се хоспитализират по клинична пътека за цялостна оценка. Гликиран хемоглобин от венозна кръв се изследва веднъж годишно, тъй като над 80% от пациентите ползват сензори за постоянно глюкозно мониториране (CGM) постоянно, познават критериите за добър контрол и могат при всяка консултация да представят eGMI. Провеждат се научни изследвания, клинични изпитвания и се повишава осведомеността на обществото, училищните и политическите власти за проблемите при диабет и пътищата за тяхното решаване. Два пъти месечно заседава Комисия за проследяване на деца с диабет, която обсъжда трудните за контрол пациенти, както и предлага методи за решение на проблемите им. Най-важната част от дейността на Центъра е следене и навременно въвеждане на нови медикаменти, средства за измерване на кръвната глюкоза и за приложение на инсулин, вкл. хибридни затворени системи за подкожна инсулинова инфузия. Функциониращата Програма за индивидуална грижа за деца с диабет подпомага по-бързото възприемане на технологиите в училищната среда.

**Заклучение:** Тип 1 захарен диабет в детска възраст рязко промени облика си през последното десетилетие, а в следващите няколко години този процес ще продължи. Освен че се променя познанието за диабета, съдбата на пациентите рязко се подобрява. Предизвикателство остават немедицинските проблеми, силно влошаващи протичането на диабета (социални, семейни, образователни и др.).

### Role of Technology in Childhood Diabetes

*Iotova, V., Bazdarska Y., Tsochev K., Zekerie S., Nikolov S.*

Department of Pediatrics, Medical University – Varna

Center for Innovative Technologies and Advanced Therapies in Diabetes (CITAT-D)

**Introduction:** Childhood diabetes in our country is predominantly type 1 (T1D), followed by genetic forms of diabetes (monogenic diabetes) and type 2/secondary diabetes. T1D still poses the greatest challenges in daily clinical and outpatient practice.

**Objectives:** To present the modern care for children and adolescents with T1DM within a specialized Expert Center built at a university clinic, in the light of technological advances, as well as to highlight some obstacles to achieving equally good treatment results.

**Materials and methods:** Data are presented from the Center for Innovative Technologies and Advanced Therapies in Diabetes (CITAT-D) established in 2015, built at the First Pediatric Clinic of the University Hospital „St. Marina“, Varna. The center was audited on site in 2017 by the SWEET network and designated as a Center of Reference for childhood diabetes.

**Results:** At CITAT-D every year, about 400 patients aged 1 to 18 are regularly monitored. A multidisciplinary team has been established with the participation of a psychologist and a social worker. Patients are admitted to the Center and are consulted within the framework of outpatient procedures, and once a year they are hospitalized on a clinical pathway for a comprehensive assessment. Glycated hemoglobin from venous blood is tested once a year, since over 80% of patients use sensors for continuous glucose monitoring (CGM) constantly, know the criteria for good control and can present eGMI at every consultation. Scientific research, clinical trials are conducted and awareness of society, school and political authorities about the problems of diabetes and the ways to solve them is raised.

A Commission for Monitoring Children with Diabetes meets twice a month, which discusses difficult-to-control patients, as well as proposes methods for solving their problems. The most important part of the Center's activities is monitoring and timely introduction of new medications, blood glucose measurement devices and insulin administration devices, including hybrid closed-loop systems for subcutaneous insulin infusion. The functioning Program for Individual Care for Children with Diabetes supports the faster adoption of technologies in the school environment.

**Conclusion:** Type 1 diabetes mellitus in childhood has changed dramatically in the last decade, and this process will continue in the next few years. In addition to changing knowledge about diabetes, the fate of patients is improving dramatically. Non-medical problems that greatly worsen the course of diabetes (social, family, educational, etc.) remain a challenge.

### Дизайн на отворено проучване за определяне на ефекта от употребата на приложение Diabetes: M болусен калкулатор при пациенти със захарен диабет тип 1 на базално-болусен режим или инсулинова помпа

Димова Р.<sup>1,2</sup>, Чакърова Н.<sup>1,2</sup>, Танкова Т.<sup>1,2</sup>, Йорданов И.<sup>3</sup>, Върбанов Р.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Катедра по ендокринология, Медицински Университет, София

<sup>2</sup>Изследователски институт за иновативна медицина, Медицински Университет, София

<sup>3</sup>Сирма Медикъл Системс

Определянето на прандиалните инсулинови дози при хората със захарен диабет тип 1 (ЗДтип1) е труден процес, който изисква прецизни изчисления. Налични са калкулатори за изчисляване на болусна инсулинова доза в мобилни приложения при лечение с базално-болусен режим, както и софтуери при лечение с инсулинови помпи. Тези калкулатори изчисляват необходимите прандиални инсулинови дози въз основа на количеството приети въглехидрати и нивата на кръвната захар препрандиално и определяне на индивидуални променливи като отношение инсулин:въглехидрати и инсулинова чувствителност. Тези приложения целят да улеснят контрола на кръвната захар, предоставяйки персонализирани препоръки за дозиране на инсулин и помагайки на хората със ЗДтип1 да постигат оптимален гликемичен контрол и да намалят риска от развитие на усложнения. Натрупват се все повече данни за благоприятния ефект от използването на подобни алгоритми.

**Целта** на настоящото 4-седмично, открито, нерандомизирано, еднораменно, едноцентрово клинично проучване е да оцени безопасността и ефективността на болусен калкулатор Diabetes:M за прецизиране на прандиалните инсулинови дози и намаляване на риска от хипо- и хипергликемични епизоди. Общо 30 души със ЗДтип1 на лечение с базално-болусен режим или инсулинова помпа ще бъдат включени в проучването и ще бъдат проследени за 4 седмици – 2 седмици на обичайното си лечение и 2 седмици с използване на болусен калкулатор Diabetes:M. Ефективността и безопасността на болусен калкулатор Diabetes:M ще се оцени посредством сравнителен анализ и изчисляване на абсолютната разлика в средната промяна от първата (седмица 0-2) и втората (седмица 3-4) фаза във времето в таргет (TIR) (%) при всички участници.

Настоящото проучване има за цел да отговори на регулаторните стандарти, демонстрирайки клинична полезност на болусен калкулатор Diabetes: M за подобряване на гликемичния контрол, чрез осигуряване на по-информирани и улеснени решения при дозиране на инсулина при ЗДтип1. Това проучване може да служи като основа за по-широко приложение на подобен вид технологии за подобряване качеството на живот на хората със ЗДтип1.

### Design of an Open-Label Study to Determine the Effect of Diabetes: M Bolus Calculator Software use in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus on MDI or CSII

*Dimova R.<sup>1,2</sup>, Chakarova N.<sup>1,2</sup>, Tankova T.<sup>1,2</sup>, Iordanov I.<sup>3</sup>, Varbanov R.<sup>3</sup>*

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

<sup>2</sup>Research University of Innovative Medicine, Medical University, Sofia

<sup>3</sup>Sirma Medical Systems

Determining prandial insulin doses in people with type 1 diabetes mellitus (T1DM) is a difficult process that requires precise calculations. Bolus insulin dose calculators are available in mobile applications for basal-bolus treatment, as well as software for insulin pump treatment. These calculators estimate the required prandial insulin doses based on the amount of carbohydrates ingested, pre-prandial blood sugar levels, and determining individual variables such as insulin: carb ratio and insulin sensitivity. These apps aim to facilitate blood glucose control by providing personalized insulin dosing recommendations and helping individuals with T1DM achieve optimal glycemic control, and thereby reducing the risk of developing complications. There is increasing evidence of the beneficial effects of using such algorithms.

**The aim** of this 4-week, open-label, non-randomized, single-arm, single-center clinical study was to evaluate the safety and effectiveness of the Diabetes:M bolus calculator for precision of prandial insulin doses and reduction of the risk of hypo- and hyperglycemic episodes. A total of 30 subjects with T1DM on basal-bolus regimen or insulin pump therapy will be included in the study and followed-up for 4 weeks – 2 weeks on their usual treatment and 2 weeks using the Diabetes:M bolus calculator. The effectiveness and safety of the Diabetes:M bolus calculator will be assessed through comparative analysis and calculation of the absolute difference in the mean change from the first (week 0-2) and second (week 3-4) phases in time in range (TIR) (%) in all participants.

The current study aims to meet regulatory standards by demonstrating the clinical utility of the Diabetes: M bolus calculator for improving glycemic control by providing more informed and facilitated insulin dosing decisions in T1DM. This study may serve as a basis for wider application of this type of technology to improve the quality of life of people with T1DM.

### Проектът SWEET – участието и ползите за България

*Савова Р., Молева И., Славчева-Проданова О., Янева-Дончева Н., Аршинкова М., Константинова М.*

СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“ ЕАД, София

**Въведение:** Проектът SWEET стартира през 2010 година като Европейски регистър на децата със захарен диабет (ЗД), понастоящем световен, с представени 176 центъра и 132814 участници. Клиниката по диабет в София се включи през 2014 г. проспективно с новооткрити деца, общо 650. Ежегодният сравнителен анализ (Benchmarking) на центровете и позиционирането на България са важен стимул за внедряване на нови технологии.

**Цели:** Да се оцени гликемичният контрол след въвеждането на сензорите за постоянно мониториране на кръвната глюкоза (Continuous glucose monitoring, CGM) и инсулиновите помпи при деца и се сравнят данните от SWEET.

**Материал и методи:** Гликиран хемоглобин (HbA<sub>1c</sub>) е измерен при 782 амбулаторни визити на 395 деца за една календарна година (от 1.10.2023 г. до 30.09.2024 г.). Анализирани са три подгрупи: група, провеждаща лечение с инсулинови писалки, с измерване на кръвната

захар с глюкомер (1) или CGM (2), и група, провеждаща лечение с инсулинови помпи със CGM (3). Съпоставен е HbA<sub>1c</sub> с изчисления GMI (glucose management indicator) от сензорите. Анализирани са разликите между HbA<sub>1c</sub>, GMI, възрастта, давността на диабета и инсулиновата доза в зависимост от времето, прекарано в приетите граници на глюкозата 3.9-10 mmol/L (Time in range, TIR, ≥70%) или извън тях.

**Резултати:** Среден HbA<sub>1c</sub> за цялата група – 7.64±1.58 %, за групата, ползваща сензори – 7.35±1.34, n=645 (82.5%), за групата без сензори – 9.00±1.9, n=137 (17.5%), p=0.001. При 95 деца на инсулинови помпи (24%) постигнатият HbA<sub>1c</sub> е 7.18±1.23% спрямо 7.35±1.34% за пациентите със сензори без помпи, p=0.121. При 429 визити са сравнени HbA<sub>1c</sub> и GMI за 90 дни: 7.15±1.16% срещу 7.54±0.99%, p<0.05, но с добра корелация между тях, Spearman 0.774, p<0.0001. Отклонението на GMI спрямо HbA<sub>1c</sub> е: ±0.5% при 206/429 (48.02%), ±0.5-1% при 150/429 (34.97%), над 1% - при 73/429 (17.02%). TIR задава негативна корелация с HbA<sub>1c</sub>, Spearman 0.666, p<0.0001. В зависимост от TIR >70%, 50-70% и <50% значимо нарастват възрастта, давността на диабета и общата инсулинова доза/кг тегло. Данни за SWEET за 2024 година: общо 53696 участници със среден HbA<sub>1c</sub> 7.6%, представеност на сензорите 69.5%, на инсулиновите помпи 48.8%. Водещи центрове в Европа имат почти 100% покритие с инсулинови помпи, масово въвеждат затворени системи и постигат HbA<sub>1c</sub> под 7%.

**Заклучение:** Сензорите за постоянно глюкозно мониториране са революция в съвременното лечение на ЗД. Инсулиновите помпи прецизират инсулинолечението, а затворените системи допълват подобряването на TIR и HbA<sub>1c</sub>.

### The SWEET Project – Participation and Benefits for Bulgaria

**Savova R., Modeva I., Slavcheva-Prodanova O., Yaneva-Doncheva N., Archinkova M., Konstantinova M.**

Specialized Hospital For Active Treatment of Children's Diseases „Professor Ivan Mitev“, Sofia

**Introduction:** The SWEET project started in 2010 as a European registry of children with diabetes mellitus (DM), currently worldwide, with 176 centers represented and 132,814 participants. The Diabetes Clinic in Sofia joined it prospectively in 2014 with newly diagnosed children, a total of 650. The annual comparative analysis (Benchmarking) of the centers and the positioning of Bulgaria are an important stimulus for the implementation of new technologies.

**Objectives:** To assess glycemic control after the introduction of sensors for continuous glucose monitoring (CGM) and insulin pumps in children and compare it with SWEET data.

**Materials and methods:** HbA<sub>1c</sub> was measured during 782 outpatient visits of 395 children in one calendar year (1.10.2023 to 30.09.2024). Three subgroups were analyzed: patients treated with insulin pens, with either blood glucose measurement with a glucometer (1) or CGM (2), and patients using insulin pumps with CGM (3). HbA<sub>1c</sub> was compared with the calculated GMI (glucose management indicator) from the sensors. Differences between HbA<sub>1c</sub>, GMI, age, duration of diabetes and insulin dose were analyzed depending on the time spent by glucose in the accepted ranges 3.9-10 mmol/L (Time in range, TIR, ≥70%) or outside them.

**Results:** Mean HbA<sub>1c</sub> for the entire group was 7.64±1.58%, for children using sensors – 7.35±1.34%, n=645 (82.5%), and for those not using sensors - 9.00±1.9%, n=137 (17.5%), p=0.001. In 95 children on insulin pumps (24%), HbA<sub>1c</sub> was 7.18±1.23% versus 7.35±1.34% for children using sensors without pumps, p=0.121. At 429 visits, HbA<sub>1c</sub> and GMI for 90 days were compared: 7.15±1.16% versus 7.54±0.99%, p<0.05, but with a good correlation between them, Spearman 0.774, p<0.0001. Deviation of GMI from HbA<sub>1c</sub>: ±0.5% - in 206/429 (48.02%), ±0.5-1% in 150/429 (34.97%), over 1% -

## ***Устни доклади/ Oral presentations***

---

in 73/429 (17.02%). TIR showed a negative correlation with HbA<sub>1c</sub>, Spearman 0.666, p<0.0001. When comparing the groups according to TIR >70%, 50-70% and <50%, age, duration of diabetes and total insulin dose/kg b.w. significantly increased. SWEET data for 2024: total 53696 participants with mean HbA<sub>1c</sub> 7.6%, sensor proportion 69.5%, insulin pumps proportion 48.8%. Leading centers in Europe have almost 100% coverage with insulin pumps, widely introducing closed systems and achieving HbA<sub>1c</sub> below 7%.

**Conclusion:** Continuous glucose monitoring sensors are a revolution in modern diabetes management. Insulin pumps refine insulin therapy, and closed systems further contribute to improving TIR and HbA<sub>1c</sub>.

**Сесия/Session**

## ***Устни доклади/ Oral presentations***

---

### ***Заболявания на щитовидната жлеза/ Thyroid Diseases***

#### **Заместително лечение на хипотиреозидизма**

**Христозов К.**

Клиника по ендокринология, МУ, Варна

Хипотиреозидизмът е с голямо разпространение с честота, зависеща от йодната наличност, пол и възраст. Поради неспецифичните симптоми голяма част от пациентите (4-7%) остават недиагностицирани. Според различни проучвания един от петима подобни пациенти са със субклиничен хипотиреозидизъм, а останалите с явен.

Нормализирането нивото на серумния TSH чрез доживотна терапия с левотироксин е основната цел на заместителното лечение. Нивото на TSH може да бъде повлияно от различни фактори като възраст, съпътстващи заболявания, циркаден ритъм, медикаменти, интерфериращи с изследването.

Монотерапията с левотироксин е единственото препоръчано лечение с доказан ефект. Различни причини като бионаличност, съхранение, разтворимост, абсорбция, метаболизъм, лекарствени взаимодействия могат да променят точната терапевтична доза.

### Replacement Therapy of Hypothyroidism

**Hristozov K.**

Clinic of Endocrinology, MU, Varna

Hypothyroidism has a high prevalence with an incidence dependent on iodine availability, sex and age. Due to nonspecific symptoms, a large proportion of patients (4-7%) remain undiagnosed. According to various studies, one in five such patients have subclinical hypothyroidism and the rest have overt hypothyroidism.

Normalization of the serum TSH level by lifelong levothyroxine therapy is the main goal of replacement therapy. TSH level can be influenced by various factors such as age, comorbidities, circadian rhythm, medications interfering with laboratory testing.

Monotherapy with levothyroxine is the only recommended treatment with proven effect. Various reasons such as bioavailability, storage, solubility, absorption, metabolism, and drug interactions may alter the exact therapeutic dose.

### Нови терапевтични възможности при Базедова болест

**Ковачева, Р.**

Категра по ендокринология, Факултет по медицина, Медицински Университет, София

Базедовата болест се характеризира с наличието на стимулиращи автоантитела към рецептора на тиреостимулиращия хормон (TSH-R), водещи до неконтролирана хиперсекреция на тиреоидни хормони.

Основните терапевтични подходи – лечение с тиреостатици, радиоактивен йод и хирургично лечение, целят контрол на хипертиреозидизма, без да се намесват в патогенетичните механизми на заболяването. През последните 75 години се натрупа значителна информация за ограниченията на тези терапевтични методи – недостатъчна ефективност, риск от хипотиреозидизъм и дълготрайни странични ефекти.

Нуждата от нови терапевтични възможности и напредъка в изясняването на аутоимунните механизми на заболяването са предпоставка за разработването на нови терапевтични средства, насочени към TSH-R или пътищата на имунно активиране. В ход са проучвания на различни моноклонални антитела, малки молекули и имуномодулиращи пептиди, които имат за цел да прекъснат патологичния аутоимунен процес, без да нарушават функционирането на имунната система. Този нов подход ще допринесе за решаването на съществуващите проблеми при пациентите с Базедова болест и постигане на еутиреоидно състояние без необходимост от поддържаща терапия. Първите клинични резултати са много добри по отношение ефикасност и безопасност, предстои потвърждаването им в клиничната практика.

В близко бъдеще предстои лечението на Базедовата болест да бъде по-целенасочено и персонализирано, както и по-ефективно, без да води до друг вид тиреоидна дисфункция.

### New Therapeutic Options for Graves' Disease

**Ковачева, Р.**

Категра по ендокринология, Факултет по медицина, Медицински Университет, София

Graves' hyperthyroidism is characterized by the presence of autoantibodies that stimulate the thyroid-stimulating hormone receptor (TSH-R), resulting in uncontrolled secretion of excessive thyroid hormone.

Conventional treatment options, including antithyroid medication, radioiodine, or surgery aim to manage hyperthyroidism without addressing the underlying pathogenic processes of the disease. During the last 75 years of application, several limitations were found as risk of hyperthyroidism recurrence, permanent hypothyroidism and long-lasting side effects.

The demand for new therapeutic options, combined with greater insight into basic immunobiology, has led to the emergence of novel approaches to treat Graves' hyperthyroidism targeting the TSH-R or immune pathways. The current therapies under investigation include biologics, small molecules, and peptide immunomodulation. The aim is to interrupt the pathologic circle of autoimmune activation, without disruption of the functioning immune system. These therapies present a new opportunity to supersede the inadequate treatments currently available for some Graves' patients, offering hope of successful restoration of euthyroidism without the need for ongoing therapy. Recent preclinical studies and clinical trials testing targeted therapies have shown promising results in terms of efficacy and safety.

Further randomized controlled trials are essential, offering hope for more targeted and personalized management strategies which can be introduced in our clinical practice in the future.

### Контраст-индуцирана тиреоидна дисфункция

Сигерова М.<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup>Медицински университет, Варна

Провеждането на образни изследвания (най-често компютърна томография), както и ангиографски процедури, налагащи приложение на йод-съдържащ контраст нараства като честота в последните години. Някои пациенти, напр. тези със сърдечно-съдови заболявания, претърпяват серия от диагностични и терапевтични интервенции, включващи приложението на йод-съдържащи контрастни средства. Подобно йодно супрафизиологично натоварване се наблюдава и в онкологичната диагностика. Клиничният ендокринолог следва да е наясно с риска от развитие на контраст-индуцирана тиреоидна дисфункция, нейното диагностициране и лечение.

Честотата на контраст-индуцираната тиреоидна дисфункция се проучва поради разминаване на данните от ретроспективните проучвания. Проспективни обсервационни студии в различни гържави посочват честота на контраст-индуцирания хипертиреоидизъм между 0 и 9%, а на хипотиреоидизма до 15%. Повторно приложение на контраст (> 1 път в годината) се свързва с по-висок риск.

Докато здравата щитовидна жлеза може да се адаптира към преходен йоден ексцес, то лицата с подлежаща тиреоидна патология са особено уязвими към развитието на контраст-индуцирана тиреоидна дисфункция. Хипертиреоидизмът се наблюдава по-често в йод-дефицитните региони, основно при подлежаща латентна Базедова болест, както и при ногозна струма. Контраст-провокираният хипотиреоидизъм е по-чест в регионите с достатъчна йодна суплементация при лица с подлежащ аутоимунен тиреоидит.

Лечението изисква индивидуализиран подход. Тиреостатиците влизат в съображение при контраст-индуцирания хипертиреоидизъм, особено при съпътстващо сърдечно-съдово заболяване и изразена симптоматика на тиреотоксикоза. В някои затегнати случаи тиреостатичното лечение може да се комбинира с перхлорат. Йод-индуцираният хипотиреоидизъм, особено при по-млади и с подлежащ аутоимунен тиреоидит пациенти може да наложи временно или дългосрочно левотироксिनovo заместване.

### Contrast-Induced Thyroid Dysfunction

Siderova M.<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup>Medical University, Varna

The use of radiological imaging (most commonly computed tomography) and angiographic procedures that require the use of iodine-containing contrast has increased in frequency in recent years. Some patients, e.g. those with cardiovascular disease, undergo a series of iodine-contrast diagnostic and therapeutic interventions. Similar supraphysiological iodine loading is also observed in oncological diagnostics. The clinical endocrinologist should be aware of the risk of developing contrast-induced thyroid dysfunction, its diagnosis and treatment.

The incidence of contrast-induced thyroid dysfunction is under investigation due to discrepancies in retrospective data. Prospective observational studies in various countries have reported incidence of contrast-induced hyperthyroidism between 0 and 9% and hypothyroidism up to 15%. Repeated contrast administration (> 1 time per year) is associated with a higher risk.

While a healthy thyroid gland can adapt to transient iodine excess, individuals with underlying thyroid pathology are particularly vulnerable to developing contrast-induced thyroid dysfunction. Hyperthyroidism is more common in iodine-deficient regions, mainly in patients with underlying latent Graves' disease, as well as in nodular goiter. Contrast-induced hypothyroidism is more common in regions with sufficient iodine supplementation in individuals with underlying autoimmune thyroiditis.

Treatment requires an individualized approach. Thyrostatics are considered in contrast-induced hyperthyroidism, especially in cases of concomitant cardiovascular disease and pronounced symptoms of thyrotoxicosis. In some severe cases, thyrostatic treatment can be combined with perchlorate. Iodine-induced hypothyroidism, especially in younger people and those with underlying autoimmune thyroiditis, may require temporary or long-term levothyroxine replacement.

### Нарушена експресия на микроРНК при папиларен тиреоиден карцином: възможности за клинично приложение

Мехтеров Н.<sup>1,2</sup>, Гевезова М.<sup>1,2</sup>, Сарафян В.<sup>1,2</sup>,  
Чобанкова Е.<sup>3,4</sup>, Нончев Б.<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Катедра по медицинска биология, Медицински университет, Пловдив; <sup>2</sup>Институт за научни изследвания към МУ, Пловдив; <sup>3</sup>Катедра по ендокринология и болести на обмяната, МУ, Пловдив; <sup>4</sup>Клиника по ендокринология и болести на обмяната УМБАЛ „Каспела“, Пловдив

**Въведение:** МикроРНК (миРНК) са едноверижни РНК молекули, които функционират като глобални регулатори на генната експресия, което ги прави ценни биомаркери за ранна диагностика, проследяване и прогноза при онкологични заболявания. Тиреоидният рак е най-честият ендокринен тумор и диагнозата му се базира най-вече на ултразвуковото изследване и тънкоиглената аспирационна биопсия. В някои случаи идентифицирането на карциномите е трудно, което мотивира търсене на нови надеждни биомаркери за различаване на малигнени от бенигнени лезии, както и за разграничаване на тумори с агресивно и индолентно биологично поведение.

**Цели:** Да се изгради персонализиран транскрипционен профил на миРНК чрез анализ на биологичен материал, получен чрез тънкоиглена аспирационна биопсия (ТАБ) от нормални,

## Устни доклади/ Oral presentations

доброкачествени, злокачествени и метастатични тъкани при пациенти с папиларен карцином на щитовидната жлеза (ПТК).

**Материал и методи:** Биоинформатичен анализ: Чрез данни от базата The Cancer Genome Atlas (TCGA) е идентифициран панел от 10 миРНК с потенциална клинична значимост при ПТК.

**Молекулярно-биологични методи:** Анализирани са експресията на миРНК в тъканни проби, получени чрез ехографски насочена ТАБ от доброкачествени, злокачествени и метастатични възли при пациенти с ПТК (n = 38), като резултатите са сравнени с тези от нормална тъкан.

**Резултати:** Установена е значително променена експресия на let-7b-5p, miR-146b-5p, miR-182-5p, miR-339-3p, miR-423-5p, miR-450b-5p, miR-484, miR-874-3p и miR-142-3p между нормална и туморна тъкан. Освен това, miR-142-3p, miR-146b-5p, let-7b-5p, miR-182-5p и miR-484 показват значими разлики в експресията между доброкачествени и злокачествени възли. Комбинираният експресионен профил на 10-те миРНК демонстрира висока диагностична стойност (AUC = 0.984, чувствителност = 92%, специфичност = 97%).

**Заклучение:** Анализираният панел от миРНК представлява надежден диагностичен инструмент за папиларен карцином на щитовидната жлеза и би могъл да допринесе за персонализиран подход в клиничното поведение и терапията. Идентифицирането на нов, специфичен миРНК профил при ПТК предоставя ценна информация за злокачествения и инвазивен потенциал на тумора, както и за неговите хистологични характеристики, допълвайки рутинните диагностични методи. Освен това, връзката между индивидуалния транскрипционен профил и клиничния изход може да има прогностична стойност за отговора към лечението и прогнозата на заболяването.

### Aberrant miRNA Expression in Papillary Thyroid Carcinoma—Clinical Applications

**Mehterov N.<sup>1,2</sup>, Gevezova M.<sup>1,2</sup>, Sarafian V.<sup>1,2</sup>, Chobankova E.<sup>3,4</sup>, Nonchev B.<sup>3,4</sup>**

<sup>1</sup>Department of Medical Biology, Medical University, Plovdiv; <sup>2</sup>Research Institute at Medical University, Plovdiv; <sup>3</sup>Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, Medical University, Plovdiv; <sup>4</sup>Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, UMHAT „Kaspela“, Plovdiv

**Introduction:** MicroRNAs (miRNAs) are single-stranded RNA molecules that function as global regulators of gene expression, making them valuable candidates for early diagnosis, monitoring, and prognosis in cancer. Thyroid cancer is the most common endocrine tumour and its diagnosis is based mainly on ultrasound and fine needle aspiration biopsy. In some cases, identification of carcinomas is difficult, motivating the search for new reliable biomarkers to distinguish malignant from benign lesions, and to differentiate between tumors with aggressive and indolent biological behavior.

**Objectives:** To develop a personalized miRNA transcriptional profile using biological material obtained through fine-needle aspiration biopsy (FNAB) from normal, benign, malignant, and metastatic tissues of patients with papillary thyroid carcinoma (PTC).

**Materials and Methods:** *Bioinformatics Analysis:* Using data from The Cancer Genome Atlas (TCGA), a panel of 10 miRNAs was identified as potentially clinically relevant for papillary thyroid carcinoma (PTC). *Molecular Biology Methods:* miRNA expression levels were analyzed in tissue samples obtained through ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy (FNAB) from benign, malignant, and metastatic thyroid nodules in patients with PTC (n = 38). These results were then compared with those from normal thyroid tissue.

**Results:** Our results reveal that let-7b-5p, miR-146b-5p, miR-182-5p, miR-339-3p, miR-423-5p, miR-450b-5p, miR-484, miR-874-3p, and miR-142-3p exhibit significantly altered expression between normal and tumor thyroid tissues. Moreover, miR-142-3p, miR-146b-5p, let-7b-5p, miR-182-5p, and miR-484 show distinct expression differences between benign and malignant thyroid nodules. The combined expression profile of the 10-miRNA panel demonstrates strong diagnostic potential, effectively distinguishing tumor from normal tissue with an area under the curve (AUC) of 0.984, sensitivity of 92%, and specificity of 97%.

**Conclusion:** The analyzed miRNA panel serves as a reliable diagnostic tool for papillary thyroid carcinoma (PTC) and has the potential to support a personalized approach to clinical management and therapy. The discovery of a novel, specific miRNA profile in papillary thyroid carcinoma (PTC) may offer important insights into the tumor's malignant and invasive potential, as well as its histopathological features, thereby enhancing standard diagnostic methods. Moreover, linking individual transcriptional profiles to clinical outcomes could provide predictive value for treatment response and disease prognosis.

### Качество на живот при български пациенти, оперирани от диференциран тиреоиден карцином

**Димитрова И., Шинков А., Стойнова М., Янкова И., Иванов Р., Ковачева Р.**

УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“, Катедра по ендокринология, Медицински факултет, МУ, София

**Въведение:** Темата за качеството на живот (КЖ) на пациентите, оперирани от диференциран тиреоиден карцином (ДТК), е актуална, тъй като заболяването е с нарастваща честота и висока преживяемост.

**Цели:** Да се оцени КЖ на пациенти, оперирани от ДТК, със специфичен валидиран въпросник и да се потърсят фактори, които му влияят.

**Материал и методи:** В проучването са включени 200 пациенти с ДТК, лекувани в един третичен център. Те попълниха въпросника „Quality of Life Cancer Survivor Instrument – Thyroid version“, 1 година след хирургичното лечение. Той оценява различни аспекти от КЖ – физическо и психологическо състояние, социално и духовно благополучие. Събрана е и допълнителна информация за участниците – наличие на съпътстващи заболявания, характеристики на тумора, проведено лечение, образование и семейно положение.

**Резултати:** Средната възраст на участниците е 41 години (IQR, 33-52 г.). Жените са 84%. Изследваната група е почти изцяло съставена от случаи на папиларен карцином в I и II стадии по TNM (99.5%). Обобщената оценка на КЖ е 6.9/10 (IQR, 5.9-7.6), като съгласно използваната точковата система 0 съответства на най-лошо КЖ. Резултатът по скали е както следва 7.5 (IQR 5.9-8.6) за физическо състояние, 5.9 (IQR, 4.6-7.2) за психологическо, 8.4 (IQR 7.4-9.3) за социално и 5.7 (4.9-6.5) за духовно благополучие. Симптомите, предизвикващи най-голям дискомфорт по отношение на физическото състояние на участниците, са умора (6.0, IQR 3-8), непоносимост към студ или топлина (6.5, IQR 4-10), проблеми с косата или суха кожа (7.0, IQR 3-10) и нарушение на съня (7.0, IQR 4-10). Най-ниска е оценката на въпроса за стреса, предизвикан от онкологичната диагноза (1.0, IQR 0-5). Участниците отричат значим ефект на заболяването и лечението върху професионалните и ежедневните им дейности. Жените съобщават за по-лошо КЖ спрямо мъжете ( $p=0.02$ ). При жените се наблюдават по-ниски резултати в скалите, оценяващи физическото и психологическото състояние (съответно  $p<0.001$ ;  $p=0.01$ ). Женският пол е единственият фактор, който значимо намалява обобщената оценка на КЖ при пациентите, оперирани от ДТК ( $p<0.001$ ).

**Заклучение:** Въпреки своята отлична дългосрочна прогноза ДТК намалява КЖ. Разбирането на специфичните трудности и притеснения на пациентите с ДТК, както и идентифицирането на факторите, които допринасят за намалено КЖ, може да подобри следоперативните грижи.

### Quality of Life in Differentiated Thyroid Cancer Survivors in Bulgaria

**Dimitrova I., Shinkov A., Stoynova M., Yankova I., Ivanova R., Kovatcheva R.**

University Hospital of Endocrinology „Acad. Ivan Pentchev“, Department of Endocrinology, Medical Faculty, Medical University of Sofia

**Introduction:** Quality of life (QoL) in differentiated thyroid cancer (DTC) survivors is a relevant topic because of the increasing disease prevalence and its high survival rate.

**Objectives:** To evaluate the QoL in patients with DTC by a validated thyroid-specific questionnaire and to identify factors with significant impact on the QoL.

**Materials and Methods:** Two hundred DTC patients, treated in one tertiary center, were recruited in the study. One year after the thyroid surgery, they completed the QoL Cancer Survivor Instrument – Thyroid version questionnaire. The questionnaire assessed their physical, psychological, social and spiritual well-being. Additional data were collected about the participants' comorbidities, tumor characteristics and treatment, educational level, and marital status.

**Results:** Eighty-four percent of the patients were females, and the median age of the study group was 41 years (IQR, 33-52). The majority of the DTCs were papillary thyroid cancers in stages I and II (99.5%). The reported overall QoL was 6.9/10 (5.9-7.6), with 0 indicating the worst QoL. The scores for each of the assessed subscales were: 7.5 (5.9-8.6) for physical, 5.9 (4.6-7.2) for psychological, 8.4 (7.4-9.3) for social and 5.7 (4.9-6.5) for spiritual well-being. The greatest discomfort in the physical state was caused by fatigue (6.0, IQR 3-8), cold or heat intolerance (6.5, IQR 4-10), dry skin/hair problems (7.0, IQR 3-10), and sleep changes (7.0, IQR 4-10). The lowest individual QoL score was observed for the distress by the initial diagnosis (1.0, IQR 0-5). The participants did not report a significant effect of the disease and treatment on their professional performance and daily routines. The females reported worse overall QoL than the males ( $p=0.02$ ). In the females were observed lower total physical and psychological subscale scores than in the males ( $p<0.001$ ;  $p=0.01$ , respectively). Female sex was the only factor which significantly decreased the overall QoL of the study participants ( $p<0.001$ ).

**Conclusion:** Despite the excellent long-term prognosis, DTC had a negative impact on the survivors' QoL. Understanding the specific difficulties and concerns of DTC patients as well as identifying the factors that contribute to their decreased QoL could improve the postoperative care.

### Предиктори на пълния терапевтичен отговор към системни глюкокортикоиди при пациенти с умерено-тежка до тежка тиреоид-асоцирана офталмопатия

**Стойнова М., Шинков А., Ковачева Р.**

УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“, Катедра по Ендокринология, Медицински факултет, Медицински Университет, София; <sup>2</sup> Катедра Вътрешни болести, МУ, София

**Въведение:** В продължение на десетилетия лечението от първа линия на тиреоид-асоцираната офталмопатия (ТАО) са системните глюкокортикоиди (ГК), които са ефективни в 70-80% от случаите. Тяхната ефикасност е трудна за прогнозиране.

**Цели:** Целта ни бе да оценим потенциала на някои клинични, имунологични и биохимични маркери за прогнозиране на терапевтичния отговор към ГК при пациенти с ТАО. Материал и методи: Нашето проучване включва 62 пациенти с активна умерено-тежка до тежка ГК. Изходно бяха измерени хормоналният статус, TRAb и IL-6 заедно с оценка на офталмологичния статус. След това беше приложено 3-месечно лечение с ГК с обща кумулативна доза от 4,5-5,5 g. TRAb бяха оценени отново в края на терапията и беше изчислена общата им редукция. Цялостният терапевтичен отговор към ГК беше оценен на 3-тия месец, използвайки модифицирани критерии на Барталена, и пациентите бяха разделени на две групи: пълни респондери (n=31) и непълни и нон-респондери (n=31).

**Резултати:** Нашата кохорта пациенти включваше 80,6% жени, на средна възраст  $51,1 \pm 9,7$  години, с продължителност на ТАО – 6 месеца, от които 64,5% бяха настоящи пушачи. Нямаше статистическа разлика между двете изследвани групи по отношение на изходните им характеристики, с изключение на IL-6, който беше значимо по-висок в групата на пълните респондери. Първоначалната редукция на CAS и общата редукция на TRAb също бяха значимо по-високи в същата изследвана група. Логистичният регресионен анализ показва, че възрастта, изходният IL-6, първоначалната редукция на CAS и общата редукция на TRAb имат прогностична стойност, обясняваща 58% от вариабилността на отговора ( $R^2 = 0,58$ ). Последващият ROC анализ за възрастта, изходния IL-6, началната редукция на CAS и общата редукция на TRAb показва AUC (95% CI) от съответно 0,64 (0,50-0,78), 0,69 (0,55-0,83), 0,66 (0,52-0,80) и 0,74 (0,61-0,87). Възрастта  $\geq 49$ г. имаше 71% чувствителност и 51% специфичност при прогнозиране на пълния терапевтичен отговор, изходният IL-6  $\geq 2,1$  pg/ml - 83% чувствителност и 59% специфичност, началната редукция на CAS  $\geq 15\%$  - 71% чувствителност и 55% специфичност и общата редукция на TRAb  $\geq 55\%$  - 77% и 68%, съответно.

**Заключение:** Възрастта, изходният IL-6, началната редукция на CAS и общата редукция на TRAb могат да служат като предиктори за терапевтичната ефикасност на системните ГК при пациенти с активна умерено-тежка до тежка ТАО.

### Predictors of Full Therapeutic Response to Systemic Glucocorticoids in Patients with Moderate-to-Severe Graves' Orbitopathy

*Stoyanova M., Shinkov A., Kouvatcheva R.*

USHATE „Acad. Ivan Penchev“, Department of Endocrinology, Medical Faculty, MU, Sofia

**Introduction:** For decades the first-line treatment for Graves' orbitopathy (GO) are systemic glucocorticoids (GCs), which are effective in 70-80% of the cases. Their efficacy is hard to predict.

**Objectives:** We aimed to assess the potential of some clinical, immunological and biochemical markers to predict the therapeutic response to GCs in GO patients.

**Materials and methods:** Our study included 62 patients with active moderate-to-severe GO. At baseline, hormonal status, TRAbs and IL-6 were measured together with evaluation of ophthalmological status. Then, a 3-month GC treatment was applied with a total cumulative dose of 4.5-5.5 g. TRAbs were evaluated again at the end of the therapy and the overall TRAb reduction was calculated. The overall therapeutic response to GCs was assessed at 3rd month using modified Bartalena's criteria and

the patients were separated into two groups: full responders (n=31) and partial and non-responders (n=31).

**Results:** Our patient cohort included 80.6% women, mean age 51.1±9.7 years, duration of GO – 6 months, 64.5% current smokers. There was no statistical difference between the two study groups in terms of their baseline characteristics except for IL-6, which was significantly higher in the group of full responders. The initial CAS reduction and overall TRAb reduction were also significantly higher in the same study group. The logistic regression analysis showed that age, baseline IL-6, the initial reduction of CAS and the overall TRAb reduction had prognostic value explaining 58% of the variability of the response ( $R^2 = 0.58$ ). The following ROC analysis for age, baseline IL-6, initial CAS reduction of CAS and overall TRAb reduction demonstrated AUC (95% CI) of 0.64 (0.50-0.78), 0.69 (0.55-0.83), 0.66 (0.52-0.80) and 0.74 (0.61-0.87), respectively. Age  $\geq 49$  y. had 71% sensitivity and 51% specificity in predicting the full therapeutic response, baseline IL-6 level  $\geq 2.1$  pg/ml - 83% sensitivity and 59% specificity, the initial CAS reduction  $\geq 15\%$  - 71% sensitivity and 55% specificity and the overall TRAb reduction  $\geq 55\%$  - 77% and 68%, respectively.

**Conclusion:** Age, baseline IL-6, initial CAS reduction and overall TRAb reduction could serve as predictors of the therapeutic efficacy of systemic GCs in patients with active moderate-to-severe GO.

### Прогностична стойност на ТСХ-рецепторните антитела в ранните етапи от лечение на Базедовата болест

Дилова, Л.<sup>1,2</sup>, Стойнова, М.<sup>1,2</sup>, Петрова, Д.<sup>1</sup>, Янкова, И.<sup>1,2</sup>,  
Димитрова, И.<sup>1,2</sup>, Иванова, И.<sup>2,3</sup>, Шинков, А.<sup>1,2</sup>, Ковачева, Р.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Клиника по Тиреоидни, паратиреоидни и метаболитни костни заболявания, УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“, София; <sup>2</sup>Катедра по ендокринология, Медицински Факултет, Медицински Университет, София; <sup>3</sup>Клинична лаборатория, УМБАЛ „Св. Иван Рилски“, София

**Въведение:** Базедовата болест (ББ) е антитяло-медицирано аутоимунно заболяване и най-честата причина за хипертиреозидизъм. Ключова роля в патогенезата играят антителата срещу TSH-рецептора – TSH-рецепторни антитела (TRAb) и в частност стимулиращите имуноглобулини (TSI), които служат като маркери за активността на заболяването.

**Цел:** Да се проследи динамиката на титъра на TRAb и TSI през първата година от тиреостатичното лечение на пациенти с новодиагностицирана ББ и да се потърси връзка с настъпването на терапевтична ремисия.

**Материали и методи:** В настоящето проспективно проучване са включени 48 пациенти с новодиагностицирана ББ – 39 жени и 9 мъже, средна възраст - 40 години (30-49), при които е започнато тиреостатично лечение. Изследвани са TSH,  $fT_4$ ,  $fT_3$ , TRAb и TSI изходно и на 1-ви, 3-ти, 6-ти и 12-ти месец от лечението, както и антителата срещу тиреоглобулин (TAT) и тиреопероксидаза (TPO-Ab) – изходно, на 6-ти и 12-ти месец. Пациентите са разделени в две групи според хормоналния статус на 6-ти месец от лечението: група А - с настъпила терапевтична ремисия (нормални нива на  $fT_4$  и  $fT_3$ , нормален или супресирани TSH) и група В – без терапевтична ремисия. Показателите бяха сравнени с помощта на t-тест за независими променливи и Mann-Whitney U тест.

**Резултати:** На трети месец от лечението се установява значимо повишение на TSH, намаление на  $fT_4$  и  $fT_3$  ( $p < 0.001$ ) и значим спад на TRAb и TSI ( $p < 0.01$ ), който продължава до края на проследяването. Пациентите от група А имат значимо по-ниски изходни нива на TSI спрямо група В, докато разликата в TRAb става статистически значима от трети месец и се запазва до края на проследяването. TRAb и TSI са в силна положителна корелация ( $r = 0.78$ ;  $p < 0.001$ ). При пушачи стойностите на TRAb и TSI са по-високи на 6-ти и 12-ти месец ( $p < 0.05$ ) в сравнение с тези при непушачи.

**Заклучение:** TRAb и TSI могат да служат като прогностични маркери за активността на заболяването. При краткосрочно проследяване двата показателя показват сходна динамика. Необходими са по-дългосрочни проучвания за установяване предимствата на едния или другия показател. Забавеното понижение на TRAb и TSI при пушачи потвърждава ролята на тютюнопушенето като неблагоприятен прогностичен фактор.

### Prognostic Value of TSH-Receptor Antibodies in the Early Stages of Graves' Disease Treatment

*Lilova, L.*<sup>1,2</sup>, *Stoyanova, M.*<sup>1,2</sup>, *Petrova, D.*<sup>P.1</sup>, *Yankova, I.*<sup>1,2</sup>, *Dimitrova, I.*<sup>1,2</sup>, *Ivanova I.*<sup>2,3</sup>, *Shinkov, A.*<sup>1,2</sup>, *Kovatcheva, R.*<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Clinic of Thyroid, Parathyroid, and Metabolic Bone Diseases, University Specialized Hospital for Active Treatment in Endocrinology „Acad. Ivan Penchev“, Sofia; <sup>2</sup>Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, MUniversity, Sofia; <sup>3</sup>Clinical Laboratory Department, University Hospital „St. Ivan Rilski“, Sofia

**Introduction:** Graves' disease (GD) is an antibody-mediated autoimmune disorder and the most common cause of hyperthyroidism. Antibodies targeting the TSH receptor—TSH receptor antibodies (TRAb), particularly thyroid-stimulating immunoglobulins (TSI) play a key role in its pathogenesis and serve as markers of disease activity.

**Objectives:** To monitor changes in TRAb and TSI titers during the first year of antithyroid drug therapy in patients with newly diagnosed Graves' disease and assess their prognostic value for therapeutic remission.

**Materials and Methods:** This prospective study included 48 patients with newly diagnosed Graves' disease (39 women and 9 men; mean age 40 years, range 30–49), who initiated antithyroid treatment. Serum levels of TSH, free T<sub>4</sub> (fT<sub>4</sub>), free T<sub>3</sub> (fT<sub>3</sub>), TRAb, and TSI were measured at baseline and at 1, 3, 6, and 12 months after treatment initiation. Antibodies against thyroglobulin (TAT) and thyroid peroxidase (TPO-Ab) were assessed at baseline, 6 months, and 12 months. Patients were divided into two groups based on thyroid function tests at month 6: Group A: achieved therapeutic remission (normal fT<sub>4</sub> and fT<sub>3</sub> levels, with normal or suppressed TSH); Group B: did not achieve remission. Comparisons between groups were performed using the independent samples t-test and the Mann–Whitney U test, as appropriate.

**Results:** By month 3, there was a significant increase in TSH and a decrease in fT<sub>4</sub> and fT<sub>3</sub> ( $p < 0.001$ ), along with a marked reduction in TRAb and TSI levels ( $p < 0.01$ ), which continued through month 12. Group A exhibited significantly lower baseline TSI levels than Group B. TRAb level differences between the groups became statistically significant at month 3 and remained significant throughout the follow-up. A strong positive correlation was found between TRAb and TSI ( $r = 0.78$ ;  $p < 0.001$ ). Smokers had significantly higher TRAb and TSI levels at months 6 and 12 compared to non-smokers ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** TRAb and TSI may serve as prognostic markers for assessing disease activity in Graves' disease. Short-term, both antibodies exhibit similar patterns of decline during treatment. Further long-term studies are required to determine whether one provides superior prognostic accuracy. The slower decrease in antibody levels observed in smokers supports the role of smoking as an unfavorable prognostic factor.

### Тиреоидна дисфункция, индуцирана от приложението на имуноterapia

**Атанасова Р.<sup>1</sup>, Ганева С.<sup>1</sup>, Цонева Т.<sup>2</sup>, Тонкова Т.<sup>2</sup>, Дикова А.<sup>1</sup>, Ангелова Б.<sup>1</sup>, Първанова Д.<sup>1</sup>, Викторов И.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Първо отделение по ендокринология и болести на обмяната, МБАЛ „Сърце и мозък“, Плевен; <sup>2</sup> Клиника по медицинска онкология, МБАЛ „Сърце и мозък“, Плевен

**Въведение:** През последните години е отбелязан значителен напредък в лечението на силно агресивните видове рак с помощта на имуноterapia. Тя води до значително повишаване на преживяемостта. Наред с това се регистрират и множество имуносвързани нежелани събития, които засягат и ендокринните жлези: хипофиза, щитовидна жлеза, надбъбреци, панкреас. Най-честата ендокринопатия е тиреоидната дисфункция.

**Цели:** Да се анализират честотата и характеристиката на тиреоидната дисфункция сред пациенти, лекувани в Клиниката по медицинска онкология на МБАЛ „Сърце и мозък“ Плевен с имуноterapia.

**Материали и методи:** Проведено е ретроспективно проучване за период от 1 година сред 356 пациенти с хистологично верифициран белодробен карцином или малигнен меланом, лекувани с имуноterapia. Използвани са данни от единната болнична система за първичното заболяване, резултати от клинично-лабораторните изследвания, данни за вида и продължителността на приложение на специфичната онкологична терапия.

**Резултати:** Сред 32 от изследваните пациенти (20 мъже и 12 жени) на възраст  $61,3 \pm 8,7$  години се установи тиреоидна дисфункция. С хистологична диагноза белодробен карцином са докладвани 24 (75%) от случаите, а с малигнен меланом 8 (25%). Броят на пациентите с разпозната тиреоидна патология спрямо приложената имуноterapia е съответно: 21 болни (65.6%) на терапия с Пембролизумаб, един болен (3.1%) с Ипилимумаб, един болен (3.1%) с комбинация от Атезолизумаб и Пембролизумаб, по двама болни (6.3%) с Нивалумаб, с Атезолизумаб и комбинирана терапия от Нивалумаб и Ипилимумаб, трима болни (9.4%) с Дурвалумаб. Анамнеза за предхождащо тиреоидно заболяване се открива при 12.5% от пациентите. При 28 изследвани (87,5%) след  $19,7 \pm 6,5$  седмици от начало на имуноterapia се установи хипотиреоидизъм (ТСХ  $41,5 \pm 16,4$  mUI/ml; FT<sub>4</sub>  $9.3 \pm 3,7$  pmol/l). При 25 изследвани лица (78.1%) с хипотиреоидизъм се включи заместителна терапия с левотироксин. При 2 пациенти (6.25%) се завиши дозата на прилаганата предходно терапия с левотироксин. При 4 болни (12,5%) се регистрира преходен хипертиреоидизъм, като само един (3,1%) от тях бе клинично изявен, а останалите три (9.4%) без клинична изява, като на нито едни от тях не се включи тиреостатична терапия.

**Заклучение:** Тиреоидната дисфункция, индуцирана от имуноterapia най-често се изявява с хипотиреоидизъм, изискващ включване на хормонозаместителна терапия. Най-висок риск носи приложението на анти PD-1 антители, което изисква скрининг и мониторинг на тиреоидните хормони.

### Thyroid Dysfunction Induced by Immunotherapy

*Atanasova R.<sup>1</sup>, Ganeva S.<sup>1</sup>, Tsoneva T.<sup>2</sup>, Tonkova T.<sup>2</sup>, Dikova A.<sup>1</sup>, Angelova B.<sup>1</sup>, Parvanova D.<sup>1</sup>, Viktorov I.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>First Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, „Heart and Brain“ Hospital, Pleven

<sup>2</sup>Clinic of Medical Oncology, „Heart and Brain“ Hospital, Pleven

**Introduction:** In recent years, significant progress has been made in the treatment of highly aggressive types of cancer through immunotherapy, which has led to a substantial improvement in patient survival. However, numerous immune-related adverse events have also been observed, affecting various endocrine glands such as the pituitary, thyroid, adrenal glands, and pancreas. The most common endocrine disorder is thyroid dysfunction.

**Objectives:** To analyze the frequency and characteristics of thyroid dysfunction among patients treated with immunotherapy at the Clinic of Medical Oncology at „Heart and Brain“ Hospital, Pleven.

**Materials and Methods:** A retrospective study was conducted over a period of one year among 356 patients with histologically verified lung carcinoma or malignant melanoma, who were treated with immunotherapy. Data were collected from the hospital's electronic medical records regarding the primary disease, results from clinical and laboratory tests, as well as the type and duration of the specific oncological treatment.

**Results:** Thyroid dysfunction was identified in 32 of the examined patients (20 men and 12 women) with an average age of  $61.3 \pm 8.7$  years. Lung carcinoma was diagnosed in 24 (75%) of these cases, and malignant melanoma in 8 (25%). The number of patients with recognized thyroid pathology by type of immunotherapy was as follows: 21 patients (65.6%) received Pembrolizumab, 1 patient (3.1%) received Ipilimumab, 1 patient (3.1%) received a combination of Atezolizumab and Pembrolizumab, 2 patients (6.3%) each were treated with Nivolumab, Atezolizumab, and a combination of Nivolumab and Ipilimumab, and 3 patients (9.4%) received Durvalumab. A history of pre-existing thyroid disease was found in 12.5% of patients. Hypothyroidism was diagnosed in 28 patients (87.5%) after an average of  $19.7 \pm 6.5$  weeks from the start of immunotherapy (TSH  $41.5 \pm 16.4$  mIU/ml; FT<sub>4</sub>  $9.3 \pm 3.7$  pmol/l). Levothyroxine replacement therapy was initiated in 25 of these patients (78.1%). In 2 patients (6.25%), the dose of previously administered levothyroxine was increased. Transient hyperthyroidism was recorded in 4 patients (12.5%), with only one (3.1%) presenting clinical symptoms, while the other three (9.4%) remained subclinical; none of these patients required antithyroid medication.

**Conclusion:** Immunotherapy-induced thyroid dysfunction most commonly presents as hypothyroidism, which necessitates hormone replacement therapy. The highest risk is associated with the administration of anti-PD-1 antibodies, highlighting the need for regular screening and monitoring of thyroid hormones in patients undergoing such treatment.

### Форми на намалена чувствителност към тиреоидните хормони

**Димитреску А.**

Категора Ендокринология, диабет и метаболизъм, Факултет по медицина, Чикагски университет

Описани са няколко различни механизми, водещи до намалена чувствителност към тиреоидните хормони (ТХ). Тези дефекти трябва да бъдат разглеждани в диференциално-диагностичен план при пациенти с несъответствие между серумните концентрации на ТХ и нивото на тиреотропин (ТСХ). Отделните нарушения показват различия в лабораторната констелация и в клиничната картина. Резистентността към тиреоидните хормони е наследствен синдром, характеризира се с намалена чувствителност на прицелните тъкани към действието на ТХ. Синдромът на резистентност към тиреоидните хормони се причинява от мутации в гените, кодиращи рецепторите за ТХ – бета и алфа. Освен това са идентифицирани и други заболявания, свързани с намалена чувствителност към ТХ. Те могат да бъдат разграничени едно от друго чрез специфичните отклонения в щитовидната функция, които причиняват. При всяко от тези заболявания мутации в един конкретен ген са отговорни за повечето или всички описани случаи. Едно такова заболяване се причинява от дефекти в един от транспортните протеини, който осигурява преминаването на ТХ през клетъчната мембрана, в резултат на което има абнормни вътреклетъчни нива на ТХ. Мутацията в гена *SLC16A2*, кодиращ монокарбоксилатния транспортер 8 (МСТ8), води до повишени серумни концентрации на трийодтиронин ( $T_3$ ) и ниски нива на тироксин ( $T_4$ ) и обратен  $T_3$  ( $rT_3$ ), както и до тежък психомоторен дефицит. Друго нарушение на чувствителността към ТХ се дължи на дефекти в метаболизма им. Тироксинът, основният хормон, секретирани от щитовидната жлеза, е прохормон, който трябва да бъде активиран чрез преобразуване в  $T_3$ . Дефекти във факторите, участващи в това ензимно дейодиниране, могат да доведат до намалено производство на  $T_3$  и съответно до намалена наличност на активен ТХ в тъканите, които зависят от циркулиращия  $T_4$  за локална продукция на  $T_3$ . Известни дефекти са мутации в гена *SECISBP2*, водещи до нарушен синтез на всички селенопротеини, включително на дейодиназите, както и мутации в гена за дейодиназа тип 1 – *DIO1*. От съществено значение за разграничаването на формите на намалена чувствителност към ТХ е прецизният анализ на лабораторните отклонения в тиреоидната функция, както и на клиничната картина.

### Forms of Reduced Sensitivity to Thyroid Hormone

**Dimitrescu A.**

Section of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Department of Medicine, The University of Chicago Medical Center

Several different mechanisms causing impaired sensitivity to thyroid hormone (TH) have been described. These defects should be considered in a patient with thyroid function tests that show a discrepancy of serum thyroid hormone (TH) and thyrotropin (TSH) concentrations, and each defect has its own constellation of test abnormalities and a different clinical presentation. Resistance to thyroid

hormone (RTH) is an inherited syndrome characterized by reduced responsiveness of target tissues to TH action. RTH is caused by mutations in the genes encoding the TH receptors beta and alpha. However, other disorders of reduced sensitivity to TH have been identified. These disorders can be distinguished by their characteristic abnormalities of thyroid function. In each disorder, mutations in a single gene are responsible for most or all identified cases. One such disorder is that caused by TH cell membrane transport defect when abnormal intracellular levels of TH can be caused by defects in one of the cell transport proteins that allow thyroid hormone to enter cells. As an example, a mutation in the SLC16A2 gene encoding monocarboxylate transporter 8, MCT8, causes elevated serum concentrations of triiodothyronine ( $T_3$ ) and low levels of thyroxine ( $T_4$ ) and reverse  $T_3$  ( $rT_3$ ) as well as a severe psychomotor deficit. Another disorder of reduced sensitivity to TH, is caused by TH metabolism defects.  $T_4$ , the main hormone secreted by the thyroid gland, is a prohormone that must be activated by conversion to  $T_3$ . Defects in any of the factors involved in this enzymatic deiodination reaction can cause diminished production of  $T_3$  and thus reduced availability of active TH in tissues that depend upon the circulating  $T_4$  for local generation of  $T_3$ . Known defects include mutations in the SECISBP2 gene causing impaired synthesis of all selenoproteins including the deiodinases, as well as mutations in the deiodinase 1 gene, DIO1. The detailed analysis of the serum thyroid test abnormalities and the clinical presentation are essential in discriminating among the various forms of reduced sensitivity to TH.

# XIII National Congress of Endocrinology



**Преход на юношите със захарен диабет към грижи за възрастни**Аршинкова МА<sup>1,2</sup><sup>1</sup> Клиника по Детска ендокринология и болести на обмяната, СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“ ЕАД, София; <sup>2</sup> Катедра по Педиатрия, Медицински факултет, Медицински университет, София

**Въведение:** Етапът на развитие от края на тийнейджърските години до двайсет годишна възраст е определен като „настъпваща зряла възраст“, период, който е критичен за младите хора с диабет. Юношите със захарен диабет имат по-висок риск за поддържане на субоптимален гликемичен контрол, развитие на остри и хронични усложнения на диабета, а този риск се повишава в прехода към грижи за възрастни.

**Цел:** Да се представят проблемите, възникващи при пациентите с диабет в периода на преход от педиатрични към грижи за възрастни и как могат да се предотвратят.

**Материал и методи:** Това е преглед на публикуваните в литературата материали, свързани с предизвикателствата, възникващи в прехода от педиатрични грижи за юношите с диабет към грижи за възрастни и въздействието на съществуващите интервенции и стратегии, които могат да подобрят здравните услуги и грижите за пациентите.

**Резултати:** Интервенции за преход при юношите с диабет, които могат да бъдат предприети:

- 1) Разработване и споделяне на специфична политика за преходни грижи;
- 2) Поне 1 година преди навършване на възрастта, определена за преминаване към ендокринолог за възрастни, е необходимо юношата с диабет и семейството му да бъдат подготвени от лекуващия ги педиатричен диабетен екип;
- 3) Даване на възможност на юношата с диабет за по-голяма самостоятелност и отговорност по отношение контрола на заболяването;
- 4) Обсъждане с пациента и неговото семейство кое е най-доброто време за прехвърляне, въз основа на готовността му, както и според регулациите в страната;
- 5) Младежите с тип 1 диабет трябва да продължат да бъдат преглеждани от екип по диабет (педиатричен или за възрастни) на всеки 3 месеца. В някои страни са създадени специализирани клиники за съвместно наблюдение в преходния период;
- 6) Интензивни усилия да бъдат полагани за координация на прехода и недопускане на продължителни времеви пропуски между педиатричните и грижите за възрастни;
- 7) Документиране на писмено клинично резюме за диабета на пациента и план за преход;
- 8) Директна комуникация и предаване между диабетните екипи за педиатрични грижи и грижи за възрастни;

**Изводи:** Преминаването на юношите с диабет към грижи за възрастни, изисква планов организиран преход, който да започне от ранна възраст с предварително набелязани интервенции, за да се минимализират времевите пропуски в грижите за пациента и да се намали риска от изява на остри и хронични усложнения на заболяването, както и възникването на сериозни психологични и поведенчески проблеми.

### Transition of Adolescents with Diabetes Mellitus to Adult Care

Archinkova MA<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Clinic of Pediatric Endocrinology and Metabolic Diseases, SBALDB „Prof. Ivan Mitev“ EAD; Sofia

<sup>2</sup>Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Medical University, Sofia

**Introduction:** The developmental stage from late adolescence to early twenties has been defined as „emerging adulthood,“ a critical period for young people with diabetes. Adolescents with diabetes mellitus are at higher risk for maintaining suboptimal glycemic control and developing acute and chronic complications of diabetes, and this risk increases with the transition to adult care.

**Objectives:** To present the challenges that arise for patients with diabetes during the transition from pediatric to adult care and how they can be prevented.

**Materials and Methods:** This is a review of the published literature related to the challenges arising in the transition from pediatric care for adolescents with diabetes to adult care and the impact of existing interventions and strategies that can improve health services and patient care.

**Results:** Transition interventions for adolescents with diabetes that may be initiated are listed below:

- 1) Develop and share a specific transition care policy.
- 2) At least 1 year before the age of transition to an adult endocrinologist, the adolescent with diabetes and his family should be prepared for this event by the pediatric diabetes team.
- 3) Discuss with the patient and his family the best time for transfer, based on his readiness, as well as according to the national regulations.
- 4) Youth with type 1 diabetes should continue to be reviewed by a diabetes team (whether pediatric or for adults) every 3 months. In some countries, specialized outpatient clinics have been established for joint monitoring during the transition period.
- 5) Intensive efforts to coordinate the transition and avoid long gaps between pediatric and adult care should be made.
- 6) Document a written clinical summary of the patient's diabetes and a transition plan.
- 7) Direct communication and hand-off between pediatric and adult diabetes teams should be warranted.

**Conclusions:** The transition of adolescents with diabetes to adult care requires a planned and well-organized transition, starting in early adolescence with pre-defined interventions, to minimize gaps in patient care and reduce the risk of acute and chronic complications of the disease, as well as the emergence of serious psychological and behavioral problems.

### Прехвърляне към грижа за възрастни на пациенти с вродена надбъбречна хиперплазия – Какво е направено и какво предстои?

Йотова В.<sup>1</sup>, Робева Р.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Първа детска клиника, УМБАЛ „Света Марина“, МФ, МУ, Варна, Експертен център за редки ендокринни болести, Варна; <sup>2</sup>УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“, Катедра по Ендокринология, МФ, Медицински Университет – София, Експертен център за редки ендокринни болести, София

**Въведение:** Транзицията се дефинира като процес на преминаване от модел на здравеопазване, фокусиран върху семейството и детето, към такъв, насочен към зрелия пациент. Плавният, обмислен и добре структуриран преход на пациентите с вродена надбъб-

## Устни доклади/ Oral presentations

речна хиперплазия (ВНХ) от мултидисциплинарни клиники по детска ендокринология към съответни ендокринни клиники, е абсолютно необходим за осигуряване на непрекъсната грижа, предотвратяване на дългосрочните усложнения и оптимизиране качеството на живот при пациентите.

**Цели:** Да се представят трудностите при транзиция на пациенти с ВНХ в контекста на международните практики, като се отчита липсата на стандартизирани протоколи и специфично обучение.

**Материал и методи:** Представени са клинични случаи и обобщени данни за деца и възрастни с ВНХ, като се отчитат проблемите, свързани с неадекватната транзиция и поставянето на късна диагноза. Сравнени са моделите в България с тези в други Европейски страни.

**Резултати:** Представят се позитивни и негативни примери, свързани с транзицията при пациенти с ВНХ. При диагностицираните в детска възраст пациенти над 18 години с класически форми на ВНХ често се среща лошо придържане към терапията при неадекватна транзиция, с дълги периоди без лечение. Непридържането към терапията и късната диагноза на ВНХ са свързани най-вече с инфертилитет, метаболитни усложнения и поява на надбъбречни аденоми в зряла възраст.

**Заклучение:** Основен проблем при пациентите с ВНХ у нас е спирането на терапията, при неадекватен преход от детски ендокринологични екипи към ендокринологични звена, полагащи грижи за пациенти над 18 години. Мултидисциплинарният подход към лечението на пациентите и добрата комуникация между ендокринните структури, наблюдаващи пациенти в различните възрасти, както и структурирани алгоритми за преход, са задължителни с оглед подобряване грижата за болни с ВНХ.

### Transition to Adult Care of Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia – what has Been Done and what is Coming?

*Iotova V.<sup>1</sup>, Robeva R.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> First Pediatric Clinic, University Hospital „St. Marina“, Medical Faculty, Medical University of Varna, Expert Center for Rare Endocrine Diseases, Varna; <sup>2</sup> USHATE „Acad. Ivan Penchev“, Department of Endocrinology, Medical Faculty, Medical University, Sofia, Expert Center for Rare Endocrine Diseases, Sofia

**Introduction:** Transition is defined as the process of moving from a family and child-focused healthcare model to one directed to the adult patient. The well-structured stepwise transition of patients with congenital adrenal hyperplasia (CAH) from multidisciplinary pediatric endocrinology clinics to appropriate adult endocrine clinics is essential to ensure continuity of care, prevent long-term complications, and optimize the quality of life for patients.

**Objectives:** To present the difficulties of transitioning CAH patients in the context of international practices, considering the lack of standardized protocols and specific training.

**Materials and Methods:** Clinical cases and summarized data for children and adults with CAH are presented, discussing the concerns associated with inadequate transition and late diagnosis. Additionally, transition models in Bulgaria are compared with those in other European countries.

**Results:** Positive and negative examples related to the transition of CAH patients are presented. In classic CAH patients over 18 years of age diagnosed in childhood, poor adherence to therapy is often observed following inadequate transition. Non-adherence to treatment and late diagnosis of CAH are mainly associated with infertility, metabolic complications, and the development of adrenal adenomas in adulthood.

**Conclusion:** The primary concern in patients with CAH in our country is the discontinuation of therapy due to inadequate transition from pediatric endocrinology teams to adult endocrinology units. A multidisciplinary approach to patient treatment, good communication between endocrine structures that monitor patients at different ages, as well as structured transition algorithms, are essential to improve the care of patients with CAH.

### Щитовидна жлеза и заболявания в неонатална, кърмаческа детска и юношеска възраст

Стоева И.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Скрининг и Функционална Ендокринна Диагностика, Университетска СБАЛДБ „Проф. И.Митев“, София;<sup>2</sup> Медицински Факултет, Държавен Университет „Проф. Асен Златаров“, Бургас

**Въведение:** Заболяванията на щитовидната жлеза са чести и обикновено лечими. Щитовидните хормони (ЩХ) са есенциални за развитието и растежа на всеки човек още *in utero*. Освен метаболитните ефекти, при децата са налице някои особености. Действието на ЩХ върху критични гени, свързани с невропсихологичното развитие е свързано със строго специфичен времеви прозорец. Даже кратък период на недостиг на ЩХ може да доведе до необратимо изоставане в умственото развитие. През първия триместър на бременността развитието на ЦНС на фетуса е напълно зависимо от щитовидната функция на майката.

**Цели:** Целта е да бъдат представени различни групи щитовидни заболявания, характерни за отделните възрастови периоди при новородени, кърмачета, деца и юноши.

**Материал и методи:** Определяне на TSH в изсушена капка кръв (DELFLIA), скринингови алгоритми, потвърдителна диагностика при скринингово съмнение за вроген хипотиреоидизъм, изолиране на ДНК, MLPA, секвениране по SANGER, ехография на щитовидна жлеза.

**Резултати:** За периода от 1993 г. до края на 2024 г. са изследвани 1 954 417 новородени, като първични форми на вроген хипотиреоидизъм, открити чрез неонатален скрининг, се установяват с обща честота на различните форми 1: 3600 (1993 г.) до 1:1480 (2024 г.). След въвеждането на молекулярно-генетичния анализ при синдромните форми и блокове в хормоносинтезата, се описват първите случаи при български пациенти на инактивиращи мутации в гена, кодиращ TPO, TSHR и други. Проведеният тиреоиден скрининг на майките на деца с отклонени TSH скрининг резултати установява висока честота на щитовидни отклонения и при майките.

**Заключение:** Елиминирането на йодния дефицит играе важна роля за обезпечаване на оптималния внос от ЩХ при майката и детето. Вроденият хипотиреоидизъм е една от най-честите предотвратими причини за умствено изоставане в детска възраст. Ранната диагноза и адекватната хормонална заместителна терапия с левотироксин е възможнона чрез организиране на комплексни скринингови програми веднага след раждането. Касае се за хетерогенен синдром, с нарастващи познания за генетичните подлежащи механизми, скрининговите алгоритми, терапевтичната стратегия. Значителното нарастване на формите с еутопна щитовидна жлеза при новородените, открити чрез скрининг, изисква съчетаване на единно електронно досие с достъпна молекулярно-генетична диагноза. Ранната диагноза на централните вродени форми остава съществено предизвикателство.

### Thyroid Gland and its Disorders in Neonates, Infants, Childhood and Adolescence

Stoeva I.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Screening and Functional Endocrine Diagnostics, University Pediatric Hospital „Prof. Ivan Mitev“, Sofia

<sup>2</sup> Faculty of Medicine, State University „Professor Assen Zlatarov“, Burgas

**Introduction:** Thyroid disorders represent common and usually treatable endocrine disorders. Thyroid hormones (TH) are essential for the development and growth of every human especially in utero. Besides its metabolic effects, children express some unique features. Thyroid hormone action on critical genes for neurodevelopment is limited to specific time window. Even a short period of deficiency of TH can cause irreversible brain damage. During the first trimester of pregnancy fetal brain development is totally dependent on maternal thyroid function.

**Objectives:** To present different groups of thyroid disorders, characteristic for the different age periods in neonates, infants, children and adolescents.

**Materials and Methods:** Analysis of TSH in dried blood spots (DELFA, cut off 15 mU/l); screening algorithms; confirmatory diagnosis due to screening suspicion for congenital hypothyroidism; isolation of DNA, MLPA, SANGER sequencing, thyroid ultrasound.

**Results:** Screening for primary forms of congenital hypothyroidism was undertaken among 1 954 417 newborns in the period between 1993 and 31.12.2024; combined incidence of the different forms varied according to the screening year between 1:3600 (1993) to 1:1480 (2024). After the implementation of molecular genetic analysis in syndromic CH forms and TH synthesis defects, the first descriptions of inactivating TPO gene mutations, TSHR mutations and others in Bulgarian patients were made. Thyroid screening in mothers of children with abnormal TSH picked up by screening revealed higher incidence compared to the normal population.

**Conclusion:** Iodine sufficiency is of utmost importance in providing the optimal TH amount in mothers and their offsprings. Congenital hypothyroidism represents one of the most frequent preventable causes of mental retardation in children. The early diagnosis, sufficient hormonal substitution with L-thyroxine became possible after the introduction of complex screening programs just after birth. Congenital hypothyroidism is a heterogeneous syndrome characterized by increasing knowledge of the underlying genetic mechanisms, refinement of the screening algorithms, therapeutic strategy and follow-up. The substantial increase of CH form with eutopic thyroid glands in neonates picked up by TSH screening requires the implementation of universal electronic health record combined with affordable molecular genetic diagnosis. The timely diagnosis of central congenital hypothyroidism remains a real challenge.

### Щитовидната жлеза в напреднала възраст

Шинков А.

Катедра по ендокринология, Медицински факултет, Медицински университет, София

**Въведение:** Нивата на тиреостимулиращия хормон (ТСХ) и на свободните фракции на тироксина ( $CT_4$ ) и трийодтиронина ( $CT_3$ ) в зрелия индивид се влияят от множество фактори, но откъдето всички са генетично детерминирани. Съотношението на ТСХ и  $CT_4$ , както и на  $CT_3$  и  $CT_4$  при здрави лица зависи от чувствителността на тиреотрофите в хипофизата и на ТРХ-секретиращите неврони в хипоталамуса, както и от активността

на дейодиназните системи. Тези съотношения обикновено са стабилни на индивидуално ниво и зависят от генетичното устройство. С напредване на възрастта структурата на щитовидната жлеза се променя, а с това е възможно и да се променя нейната функция. Хипоталамичната регулация на тиреоидната функция също се измества, което води до дискретни, но измерими промени в хормоналните нива. От гледна точка на клиничната практика най-важните въпроси са: Има ли оптимални хормонални нива при възрастните и какви са те? Кога да се намесваме и променяме хормоните и кога не? Има ли връзка между нивата на хормоните и стареенето или дълголетие? Отговорите не са лесни и данните от клиничните и молекулярните изследвания са противоречиви. Промените в тиреоидните хормони при възрастните могат да бъдат патологични или да са адаптивен феномен и да са свързани с по-добра или по-лоша клетъчна адаптация и преживяемост. Например, въпреки че няколко проучвания показват по-високо серумно ниво на ТСХ при дълголетници, се натрупаха данни, че част от дълголетниците имат нисък ТСХ. В последните години се описва по-силна връзка между дълголетие и по-ниски нива на  $FT_4$ , независимо от нивото на ТСХ. Тези наблюдения подкрепят хипотезата, че „настройката“ на хормоните на щитовидната жлеза вероятно е част от комплексните генетични особености, позволяващи добро здраве до късна възраст.

### The Thyroid in Advanced Age

*Shinkov A.*

Department of Endocrinology, Medical Faculty, Medical University Sofia

The thyroid stimulating hormone (TSH) serum levels and those of the free fractions and the thyroxine ( $FT_4$ ) and triiodothyronine ( $FT_3$ ) depend on a number of factors but are predominantly determined by the genotype. The ratios of TSH and  $FT_4$  and of  $FT_3$  and  $FT_4$  in subjects with intact thyroid depends on the sensitivity of thyrotrophs in the pituitary and the TRH-secreting neurons on the hypothalamus and the activity of the deiodinase systems. These ratios are usually stable in the individual and are genetically set. Ageing brings alterations in the thyroid microstructure that might be associated with changes in the hormonal production. The hypothalamic regulation of the thyroid function also shifts and small but measurable hormonal level deviations are observed. There are several clinically relevant questions: Are there optimal levels of the thyroid hormones in the elderly and what are they? At what levels should we intervene and when we should not interfere? Is there an association between the successful ageing or longevity and the thyroid hormonal levels? The answers are not simple and the data from molecular and clinical studies are controversial. The thyroid hormonal changes in the elderly might result from a disease or be an adaptive phenomenon and are associated with better or worse cellular adaptation and survival. For instance, although the results of several studies showed higher TSH levels in centenarians, data have accumulated showing that TSH levels are low in a proportion of the centenarians. A stronger inverse association has been demonstrated recently between longevity and  $FT_4$  irrespective of TSH levels. These observations support the hypothesis that the thyroid hormone setpoints might be a part of the complex genetic of some individuals that would predispose to good health till older age.

### 16-годишно момиче с екстремно затлъстяване и остри усложнения

Янева Н.<sup>1</sup>, Аршинкова М.<sup>1</sup>, Йорданова Д.<sup>1</sup>, Славчева О.<sup>1</sup>, Христова П.<sup>2</sup>, Тенева Т.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Клиника по детска ендокринология и болести на обмяната, СБАЛДБ „Проф. И. Митев“, Медицински факултет, МУ, София; <sup>2</sup>Клиника по детска анестезиология и интензивно лечение, УМБАЛСМ „Н.И.Пирогов“, Медицински факултет, МУ, София; <sup>3</sup>Отделение за интензивно лечение на деца, СБАЛ ДБ „Проф. И. Митев“, Медицински факултет, МУ, София

**Въведение:** Затлъстяването е най-честото хранително разстройство в световен мащаб. Усложненията му в детска и юношеска възраст (метаболически синдром, сънна апнея, панкреатит, сърдечно-съдови заболявания) се задълбочават с времето като влошават качеството и продължителността на живот.

**Цели:** Докладваме случай на момиче на 16 години с високостепенно затлъстяване, при което се установяват метаболитни и ендокринни нарушения с голяма давност, довели до развитие на тежки остри и хронични усложнения в различни органи и системи.

**Материал и методи:** Детето е родено от неусложнена бременност и раждане с нормално тегло и гължина, с гладък неонатален период. От 4-годишна възраст е с прогресивно наддаване на тегло, не е проследявано от лекар, липсва фамилна обремененост.

Постъпва в противошокова зала с хеморагичен шок, тригневно хематемеза и мелена. Обективно: тегло 118 kg, ръст 136 cm, ИТМ 63.8 kg/m<sup>2</sup>; екстремно абдоминално затлъстяване, суха и бледа кожа, множество седефени стрии и тежка генерализирана акантоза; завършено пубертетно развитие с вторична аменорея.

**Резултати:** Изходните изследвания са с данни за анемия (Hb 54 g/l), хипергликемия (32 mmol/l) и лактатна ацидоза, дислипидемия, масивна глюкозурия без кетонурия. Фиброгастроскопията показва ерозивен езофагит и множество стомашни язви, наложили ендоскопска хемостаза. Компютърната томография е с данни за остър панкреатит, гастродуоденит, хепатоспленомегалия и стеатоза.

След начална кардиопулмонална ресусцитация и обемозаместване е започнато венозно инсулиново лечение, продължено през шестте дни на механична вентилация. Последва преминаване към базално-болусен инсулинов режим с тотално парентерално хранене. Установен е аутоимунен хипотиреоидизъм, включен е L-тироксин. След 4-седмично интензивно лечение детето е преведено в отделение по диабет: отчита се редукция на тегло с 32 kg, преустановени са кислородната терапия и парентералното хранене. Гликемичните нива остават в таргет под дългодействащ инсулин и метформин. От изследванията се установяват повишен C-пептид, HbA<sub>1c</sub> 5.2% (след хемотрансфузии); нормална хипофизна и надбъбречна функция; хиперандрогенен профил. Костната възраст изостава с 4.5 години. Ехокардиографията установява систолна камерна дисфункция с ФИ – 48%. Полисомнографският запис показва тежък хиповентилаторен синдром, започната е VIPAP терапия по време на сън. При проследяване след един месец персистира тенденция за редукция на тегло. Поради чести хипогликемии, без хипергликемии, е преустановено инсулиновото лечение, увеличена е дозата на метформин. Контролната ЕхоКГ демонстрира възстановена камерна функция и подобрена ФИ – 62%.

**Заключение:** Централното затлъстяване при дете с нормално пубертетно развитие и преждевременно спиране на растежа изисква уточняване на хормоналния статус и при установяване на нарушения – започване на специфично лечение. Придържането на пациента

та и родителите към назначеното медикаментозно лечение, диета и двигателна активност, както и грижите на мултидисциплинарен екип, са важен фактор за намаляване риска от сърдечно-съдови инциденти в по-късна възраст.

### A 16-Year-Old Girl with Extreme Obesity and Acute Complications

*Yaneva N.<sup>1</sup>, Archinkova M.<sup>1</sup>, Iordanova D.<sup>1</sup>, Slavcheva O.<sup>1</sup>, Hristova P.<sup>2</sup>, Teneva T.<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Department of Pediatric Endocrinology and Metabolic Diseases, University Children's Hospital „Prof. I. Mitev“, MU of Sofia; <sup>2</sup>Department of Pediatric Anesthesiology, „Pirogov“ Hospital, MU of Sofia;

<sup>3</sup>Pediatric Intensive Care Unit, University Children's Hospital „Prof. I. Mitev“, MU of Sofia

**Introduction:** Obesity is the most common nutritional disorder worldwide. Its complications (metabolic syndrome, sleep apnea, pancreatitis, cardiovascular disease) affect the quality of life and may reduce life expectancy.

**Objectives:** We report a case of a 16-year-old girl with severe obesity and long standing metabolic and endocrine disorders, diagnosed at the time of presentation with severe acute and chronic complications.

**Materials and Methods:** The girl was born from a normal pregnancy with normal weight and length, uncomplicated neonatal period. She had started gaining weight from the age of 4, and had never been followed up by a doctor; no family history. The patient presented to the emergency room in hemorrhagic shock, with three-day hematemesis and melena. Physical status: weight 118 kg, height 136 cm, BMI 63.8 kg/m<sup>2</sup>; extreme abdominal obesity, dry pale skin, striae alba and severe generalized acanthosis nigricans; Tanner stage 4 with secondary amenorrhea.

**Results:** Blood tests showed anemia, hyperglycemia with blood glucose level of 32 mmol/l and lactic acidosis, dyslipidemia, normal electrolytes. Fibrogastroscopy showed erosive esophagitis and stomach ulcers, requiring endoscopic hemostasis. Computed tomography revealed acute pancreatitis, gastroduodenitis, hepatosplenomegaly and steatosis.

After initial cardiopulmonary resuscitation intravenous insulin was started and continued for the first 6 days on mechanical ventilation, with subsequent basal-bolus insulin regimen and total parenteral nutrition. Autoimmune hypothyroidism was diagnosed, L-thyroxine was started. After 4 weeks of intensive treatment the patient was transferred to diabetes department- oxygen therapy and parenteral nutrition were discontinued. The patient had already lost 32 kg and maintained euglycemia on long-acting insulin and metformin. Blood tests showed increased C-peptide, HbA<sub>1c</sub> 5.2% (after hemotransfusions); normal pituitary and adrenal function, hyperandrogenic profile. Bone age was delayed by 4.5 years. Echocardiography revealed systolic ventricular dysfunction, ejection fraction (EF) -48%. Polysomnography confirmed sleep apnea, BIPAP treatment was started. At follow-up after one month the girl presented in good general condition, with total weight loss of 38 kg for 2.5 months. Due to frequent hypoglycemia without hyperglycemia insulin treatment was stopped, followed by an increase in metformin dosage. Control echocardiography revealed restored ventricular function, with improved EF-62%.

**Conclusion:** Central obesity in a child, who has entered puberty at the appropriate age and has late-onset growth arrest could suggest acquired hypothyroidism, acquired growth hormone deficiency or cortisol excess. Adherence of the patient and his parents to the prescribed medical treatment, diet and physical activity, as well as the care of a multidisciplinary team are important factors in reducing the risk of cardiovascular complications in later life.

### Проблем ли е затлъстяването при тип 1 диабет

Константинова М.

Първа Детска Консултативна Клиника, София

**Въведение:** Епидемията от затлъстяване обхваща и пациентите със захарен диабет тип 1.

**Цели:** Да се оцени честотата на поднорменото (UW), нормалното (NW), наднорменото тегло (OW) и затлъстяването (OB) при пациенти със захарен диабет тип 1 /ЗД тип 1/ от регистъра SWEET и сред кохорта от пациенти, наблюдавани в една практика в София.

**Материал и методи:** На 23 026 пациенти със ЗД тип1 между 2 и 18 год., е изчислен BMI-SDS чрез стандартите на СЗО (WHO BMI standards), като са използвани данните от международния педиатричен диабетен регистър SWEET. Пациентите са категоризирани като UW ( $\leq 3$ -ия перцентил), NW (между 3-ия и  $\leq 90$ -ия перцентил), OW ( $>90$ -ия -  $\leq 97$ -ия перцентил) и OB ( $>97$ -ия перцентил). Приложени са йерархични регресионни модели с корекция на демографски променливи фактори.

Група от 147 диспансеризирани пациенти от една амбулаторна практика на същата възраст е анализирана чрез същите статистически методи с цел да се сравни честотата на UW, NW, OW и OB с тази от регистъра SWEET, както и с данните от Националното проучване на честотата на затлъстяване сред българските ученици (2014 год.).

**Резултати:** Анализът на данните от педиатричния диабетен регистър SWEET показва честота на UW, NW, OW и OB съответно 1.8%, 69.7%, 19.6% и 8.8% при мъжкия пол и 0.8%, 66.7%, 23.7% и 8.8% при женския пол. Установени са значително по-високи BMI-SDS при момчетата спрямо момчетата ( $0.54 \pm 0.05$  срещу  $0.40 \pm 0.05$ ,  $P < 0.0001$ ). При мъжкия пол BMI-SDS намаляват с възрастта ( $P < 0.0001$ ):  $0.61 \pm 0.06$  (2 - < 10 год.),  $0.41 \pm 0.05$  (10 - < 15 год.), и  $0.32 \pm 0.05$  (15-18 год.). При момчетата BMI-SDS показват разпределение в U-крива според възрастта ( $P < 0.0001$ ):  $0.54 \pm 0.04$  (2 - < 10 год.),  $0.46 \pm 0.04$  (10 < 15 год.), и  $0.60 \pm 0.04$  (15 - 18 год.).  $HbA_{1c}$  е значително по-висок при момчетата спрямо момчетата ( $8.20 \pm 0.10\%$  срещу  $8.06 \pm 0.10\%$ ,  $P < 0.0001$ ).

Анализът на данните за българските пациенти показва честота на нормалното тегло 78.82% и 84.72%; наднормено тегло – 19.72% и 15,27% и затлъстяване – 1.36% и 0%, съответно за мъжки и женски пол. Липсват пациенти с поднормено тегло и момчета със затлъстяване. Честотата на OW и OB при българските пациенти е значително по-ниска в сравнение с данните от Националното проучване на учениците в България.

**Заключение:** В изследваната група пациенти от SWEET BMI-SDS е по-висок при момчетата спрямо момчетата и се повишават с продължителността на диабета. В българската група се наблюдава по-нисък % OW и OB както при SWEET, така и от Националното проучване.

### Diabetes Type 1 – is Obesity An Issue

**Konstantinova M.**

First Pediatric Consultation Clinic, Sofia

**Introduction:** The obesity epidemic affects the patients with type 1 diabetes.

**Objectives:** To assess the prevalence of underweight (UW), normal weight (NW), overweight (OW) and obesity (OB) in type 1 diabetes (T1D) patients in the SWEET Registry and a cohort of T1D patients in an outpatient clinic in Sofia, Bulgaria (Bg).

**Materials and Methods:** A total of 23,026 T1D children aged 2-18 years from the SWEET registry were examined for BMI-SDS based on WHO BMI standards. Children were categorized as UW ( $\leq$ 3rd centile), NW (3rd- $\leq$ 90th centile), OW ( $>$ 90th -  $\leq$  97th centile) and OB ( $>$ 97th centile). Hierarchical regression models were applied with adjustment for demographic confounder. A sample of 147 T1D children at the same age from a pediatric endocrine registry from Sofia, Bg, were analyzed in order to compare the prevalence of NW,OW, and OB both with SWEET and the National prevalence data for childhood obesity.

**Results:** SWEET data: The prevalence of UW, NW, OW, and OB was: 1.8%, 69.7%, 19.6%, and 8.8% in males and 0.8%, 66.7%, 23.7%, and 8.8% in females, respectively. BMI-SDS was significantly higher in females than in males (mean  $\pm$  SEM:  $0.54 \pm 0.05$  versus  $0.40 \pm 0.05$ ,  $P < 0.0001$ ). In males, BMI-SDS decreased by age ( $P < 0.0001$ ):  $0.61 \pm 0.06$  (2 -  $<$ 10 years),  $0.41 \pm 0.05$  (10 -  $<$  15 years), and  $0.32 \pm 0.05$  (15-18 years). In females, BMI-SDS showed a U-shaped distribution by age ( $P < 0.0001$ ):  $0.54 \pm 0.04$  (2 -  $<$ 10 years),  $0.46 \pm 0.04$  (10  $<$ 15 years), and  $0.60 \pm 0.04$  (15-18 years). Treatment modality did not affect BMI-SDS.  $HbA_{1c}$  was significantly higher in females than in males ( $8.20 \pm 0.10\%$  vs  $8.06 \pm 0.10\%$ ,  $P < 0.0001$ ). In both genders, the association between  $HbA_{1c}$  and BMI-SDS was U-shaped with the highest  $HbA_{1c}$  in the UW and OB groups. The Bg data: NW 78.82% and 84.72%, OW 19.72% and 15.27% and OB 1.36% and 0% /males and females/. No females with OB and no patients with UW were found in the Bg cohort. The prevalence of OW and OB in Bulgarian patients with T1D is significantly lower compared to the National data.

**Conclusion:** In the SWEET cohort BMI-SDS was higher in females than in males and increased with diabetes duration. In the Bg sample lower % OW and OB was found compared both to SWEET and Bulgarian National data.

### „Нов подход в лечението на вродена надбъбречна хиперплазия (ВНХ) с Хидрокортизон с удължено освобождаване“

**Йорданова, Д<sup>1</sup>, Робева, Р<sup>2</sup>, Димитрова, М<sup>1</sup>, Тодорова, З<sup>1</sup>, Герджикова, В<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Клиника по детска ендокринология на СБАЛ по детски болести „Проф. Иван Митев“, МФ, МУ, София; <sup>2</sup>Клиника по ендокринология на УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“, МФ, МУ, София

**Въведение:** Ефмоду (Efmodu) е модифициран хидрокортизон с удължено освобождаване, който по-добре имитира естествения генонощен ритъм на кортизола, включително и нощното му повишаване. Медикаментът е иновативен подход в кортикостероидната терапия. Предназначен е за лечение на ВНХ при възрастни и деца над 12 години. Прилага се двукратно дневно. Използването му при тези пациенти води до по-добро придържане

## Устни доклади/ Oral presentations

към терапията и по-добър контрол на заболяването. Ефмоги намалява риска от свързана позиция на глюкокортикоиди и свързаните с това нежелани ефекти.

**Цели:** Да се сравнят нивата на 17ОНProgesteron, АСТН, Androstendion и Testosteron преди започване на терапия с Ефмоги и съответно на 3, 6 и 12 месеца след началото ѝ.

**Материал и методи:** Пациентите, при които е започнато лечение с Ефмоги в Клиниката по детска ендокринология са 5 момчета. Преди да се замени при тях трикратно приемания в генонощното кортикостероиден препарат хидрокортизон, четири от момчетата имат незадоволителен контрол на заболяването, и само едно е с добри показатели от контролните изследвания. Най-дългото лечение до момента е за период от 21 месеца, а най-краткото е в продължение на 3 месеца. Момчето, което има добър контрол на заболяването, 6 месеца след започване на терапията с Ефмоги, продължава проследяването си в Клиника по ендокринология на УСБАЛЕ „Акад. Ив. Пенчев“.

**Резултати:** При 3 от момчетата, които нямат добър контрол на заболяването, нормализиране на показателите се наблюдава 6 месеца след започване на терапията с Ефмоги. При другото дете с лош контрол на заболяването, периодът на лечение с Ефмоги е 3 месеца, като контролните изследвания след този период са с подобрени стойности. Момчето, което има добър контрол на заболяване продължава и към момента да има нормални стойности на проследяваните хормони.

**Заключение:** Ефмоги осигурява по-стабилни нива на кортикостероидите в организма, както и подобрява контрола на заболяването и качеството на живот на пациентите.

### „A New Approach to the Treatment of Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH) with Modified-Release Hydrocortisone“

*Yordanova D<sup>1</sup>, Robeva R. <sup>2</sup>, Dimitrova M<sup>1</sup>, Todorova Z<sup>1</sup>, Gerdjikova V<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Department of Pediatric Endocrinology, Faculty of Medicine, MU, Sofia, USHATP „Prof. Dr. Iv. Mitev“, Sofia; <sup>2</sup>Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, M University, USHATE „Acad. Iv. Penchev“, Sofia

**Introduction:** Efmody is a modified-release hydrocortisone that better mimics the natural circadian rhythm of cortisol, including its nighttime rise. The medication represents an innovative approach in corticosteroid therapy. It is intended for the treatment of congenital adrenal hyperplasia (CAH) in adults and children over 12 years of age. It is administered twice daily. Its use in these patients leads to better treatment adherence and improved disease control. Efmody reduces the risk of glucocorticoid overexposure and the associated adverse effects.

**Objectives:** To compare the levels of 17OH-progesterone, ACTH, androstenedione, and testosterone before the initiation of Efmody therapy and at 3, 6, and 12 months following treatment initiation.

**Materials and Methods:** Five boys with congenital adrenal hyperplasia (CAH) were initiated on Efmody therapy at the Pediatric Endocrinology Clinic. Prior to switching from the thrice-daily administered hydrocortisone, four of the boys had suboptimal disease control, while only one patient showed satisfactory results based on follow-up hormonal testing. The longest treatment duration with Efmody so far has been 21 months, and the shortest – 3 months. The boy who had adequate disease control prior to the switch, has continued follow-up six months after the initiation of Efmody therapy at the Endocrinology Clinic of the University Specialized Hospital for Active Treatment in Endocrinology „Acad. Iv. Penchev“.

**Results:** In three of the boys who initially had poor disease control, normalization of hormonal parameters was observed six months after the initiation of Efmody therapy. In the fourth child with suboptimal control, the treatment duration with Efmody was 3 months, and although full normalization

was not yet achieved, follow-up tests showed improved hormone levels. The boy who had adequate disease control prior to the switch has continued to maintain normal hormone levels throughout the follow-up period.

**Conclusion:** Efmody provides more stable corticosteroid levels in the body, as well as improved disease control and quality of life for patients.

### Неонаталният tsh скрининг като чувствителен индикатор на йодния статус у новородени в България: актуални данни 2021-2024

**Стоева И.<sup>1,2</sup>, Моева И.<sup>1,3</sup>, Кожухарова В.<sup>1</sup>, Тодорова З.<sup>1</sup>, Петров Ц.<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> Скрининг и Функционална Ендокринна Диагностика ка, Университетска СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“, София; <sup>2</sup> Медицински Факултет, Държавен Университет „Професор Асен Златаров“, Бургас; <sup>3</sup> Медицински Факултет, Медицински Университет, София; <sup>4</sup> Инфоарт

**Въведение:** Съгласно съвременните работни насоки на СЗО при адекватен йоден внос пог 3% от новородените /НВ/ би трябвало да имат TSH > 5 mU/l по време на скрининг от суха капка кръв. Неонаталният скрининг, базиран на TSH, бе въведен за цялата страна през 1993 година. Нова Национална програма, насочена към устойчивото елиминиране на свързаните с йодния дефицит заболявания се прие през 1994г със задължително универсално йодиране на солта, промяна на формата и дозата при йодирането на солта. Съгласно критериите на ICCIDD, България през 2007 година бе сертифицирана като страна без йоден дефицит.

**Цели:** Целта е да се анализира стандартизираното спрямо възрастта разпределение на ТСХ при скрининг и да се обезпечат актуални данни, свързани с йодната обезпеченост на новородените между 2021 -2024.

**Материал и методи:** Данните от 177 607 НВ (84,37% от всички скринирани НВ) на възраст 3<sup>мес</sup>-5<sup>мес</sup> ден от живота бяха анализирани чрез определяне на TSH (DELFIAR Perkin Elmer) в изсушени капки кръв от 28 окръга в България (107 неонатолози) между 2021-2024 година.

**Резултати:** В сравнение с 2006/2007 (2.8% от НВ>5 mU/l) относителният дял на НВ с TSH>5 mU/l е повишен до 6.18% за периода 2021-2024 за цялата страна. Съгласно прага на TSH от >5 mU/l без йоден дефицит за целия период бе само един окръг. В останалите окръзи се обективизираха колебания между липса на йоден дефицит и лек йоден дефицит. Следователно разпределението на неонаталните концентрации на TSH съответства на това при лек йоден дефицит.

**Заключение:** Неонаталният TSH монитор бе въведен като постоянна част от комплексната програма за мониториране на йодния дефицит рано на национално, регионално, както и на ниво болници. Въпреки множеството фактори, които влияят на разпределението на TSH, понастоящем са необходими целеви мерки и действия за потвърждаване и по-нататъшно проучване на алармиращата ситуация за нова поява на лек йоден дефицит в страната, засягаща първо най-чувствителната и уязвима популация за развитие на възможни ментални дефицити, каквато е популацията на новородените деца.

**Благодарност:** Изказваме нашата благодарност на мрежата от акушерки и неонатолози в страната.

### The Neonatal tsh Screening as a Sensitive Indicator of the Iodine Status in Newborns in Bulgaria: Actual Data 2021-2024

**Stoeva I.<sup>1,2</sup>, Modeva I.<sup>1,3</sup>, Kozuharova V.<sup>1</sup>, Todorova Z.<sup>1</sup>, Petrov T.<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> Screening and Functional Endocrine Diagnostics, University Pediatric Hospital „Prof. Ivan Mitev“, Sofia  
<sup>2</sup> Faculty of Medicine, State University „Professor Assen Zlatarov“, Burgas; <sup>3</sup> Medical Faculty, Medical University, Sofia; <sup>4</sup> Infoart

**Introduction:** Current WHO guidelines consider that under an adequate iodine intake < 3% of the newborns (NB) should have TSH levels of > 5 mU/l at screening. The neonatal TSH screening was implemented for the entire country in 1993. A new National Program focused on sustainable elimination of iodine deficiency disorders took place in 1994, universal salt iodization for the whole country became mandatory, the form and dosage of iodine was changed. According to ICCIDD criteria Bulgaria was declared as „Iodine sufficient“ in 2007.

**Objectives:** To analyze the age-adjusted TSH distribution and provide actual data reflecting the iodine intake in NB,s between 2021-2024.

**Materials and Methods:** Data from 177 607 NB (84.37% of all screened NB) aged 3rd-5th day of life were analyzed by TSH (DELFIAR Perkin Elmer) in dried blood spots from 28 Bulgarian districts (107 maternities) between 2021-2024.

**Results:** Compared to 2006/2007 (2.8% of NB>5 mU/l) the proportion of NB with TSH>5 mU/l increased to 6.18% between 2021-2024 for the entire country. According to the TSH cut off >5 mU/l only one district was completely iodine sufficient during the entire period. Other districts showed fluctuations between sufficiency and mild iodine deficiency. Therefore the neonatal TSH distribution corresponds to mild iodine deficiency.

**Conclusion:** The neonatal TSH monitor was implemented as a constant part of the complex iodine monitoring program early at national, regional and hospital level. Despite a lot of factors influencing the TSH distribution, targeted actions are now necessary in order to proof and further evaluate the alarming situation of mild iodine deficiency appearing again in the country in the most sensitive and vulnerable population for development of mental deficits represented by NB.

**Acknowledgements:** We extend our gratitude to the entire network of midwives and neonatologists in Bulgaria.

### Резултати от организираното прехвърляне при навършване на пълнолетие на пациенти с редки ендокринни заболявания

**Шишков С.<sup>1</sup>, Йотова В.<sup>2</sup>, Сигерова М.<sup>1</sup>, Янева Ж.<sup>1</sup>, Димитрова Р.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Клиника по ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Света Марина“, Втора катедра по вътрешни болести, МУ, Варна; <sup>2</sup> Първа детска клиника с ДООИЛ, УМБАЛ „Света Марина“ Варна, Катедра по педиатрия, МУ, Варна

**Въведение:** Организираният преход на навършили пълнолетие пациенти с хронични заболявания представлява предизвикателство както за участващите медицински специалисти, така и за пациентите и техните родители. При редките ендокринни заболявания се добавя и необходимостта от мултидисциплинарна грижа в експертен център, което

може да затрудни достъпа до специализирана грижа.

**Цели:** Да се оцени успехът от приложението модел за организиран преход при прехвърлените пациенти от педиатрична към клиника по ендокринология за възрастни в периода от 2021 г. до 2025г.

**Материал и методи:** Изследването има ретроспективен дизайн. Включени в анализа са пациентите над 18-годишна възраст, насочени към клиниката по ендокринология от лекуващите ги детски ендокринолози. Проследени са клинични данни, възраст на прехвърляне, състояние при прехвърляне, оценка на готовността за преход, както и статуса на проследяване.

**Резултати:** За период от 4 години са прехвърлени 53 пациента (31, 58.5% – жени) с редки ендокринни заболявания. Средната възраст на прехвърляне е била 19.5 г. (18-37г.), 15 (28.3%) от тях са били с вроден и придобит хипопитуитаризъм, 7 (13%) със с-м на Prader-Willi, 8 (15.1%) със с-м на Търнър, 9 (17%) – с вродена надбъбречна хиперплазия и 14 (26.4%) с други редки генетични синдроми. Изгубени от проследяване (неявяване за повече от 24 месеца) са 11 пациента (20.8%). При 5 (9%) проследяването е спряно, а двама са прехвърлени към друг център. Оценка за готовността за преход е проведена при 29 (54.7%). При 47 (88.7%) от пациентите състоянието при прехвърлянето е било стабилно, без остри усложнения, а при 35 (66%) са били изпълнени заложените медицински цели към момента на прехвърляне.

**Заключение:** Една пета от прехвърлените пациенти не продължават редовно своето проследяване. Това би могло да доведе до влошаване на състоянието, особено в случаи, при които не са достигнати заложените цели. Необходимо е по-детайлно идентифициране на рисковите фактори за отпадане от проследяване на пациентите.

## Outcomes of Organized Transfer at the Onset of Adulthood of Patients with Rare Endocrine Diseases

*Shishkov S.<sup>1</sup>, Yotova V.<sup>2</sup>, Siderova M.<sup>1</sup>, Yaneva Zh.<sup>1</sup>, Dimitrova R.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, UMHAT „St. Marina“; Second Department of Internal Medicine, Medical University „Prof. Dr. Paraskev Stoyanov“, Varna; <sup>2</sup>First Pediatric Clinic, UMHAT „St. Marina“ Department of Pediatrics, Medical University „Prof. Dr. Paraskev Stoyanov“, Varna

**Introduction:** The organized transition of patients who have reached adulthood with chronic diseases presents a challenge for both the medical professionals involved and the patients and their parents. Additionally in rare endocrine diseases there is the need for multidisciplinary management in a specialized center which can complicate access to expert care.

**Objectives:** To evaluate the success of an implemented model for structured transition for patients transferred from a pediatric to an adult endocrinology clinic between 2021 and 2025.

**Materials and Methods:** The study has a retrospective design. Included in the analysis were patients over 18 years of age referred to the Endocrinology Clinic by their treating pediatric endocrinologists. Clinical data, age at transfer, status at transfer, transition readiness assessment, and follow-up status were examined.

**Results:** Over a 4-year period, 53 patients (31, 58.5% - women) with rare endocrine diseases were transferred. The mean age of transfer was 19.5 years (range, 18-37 years), 15 (28.3%) had congenital and acquired hypopituitarism, 7 (13%) had Prader-Willi syndrome, 8 (15.1%) had Turner syndrome, 9 (17%) had congenital adrenal hyperplasia, and 14 (26.4%) – other rare genetic syndromes. Eleven

patients (20.8%) were lost to follow-up (failure to attend for more than 24 months). Follow-up was stopped in five (9%) and two were transferred to another centre. Assessment of readiness for transition was conducted in 29 (54.7%). In 47 (88.7%) of the patients, the condition at transfer was stable, without acute complications, and in 35 (66%) the medical goals were met at the time of transfer.

**Conclusion:** One-fifth of transferred patients do not continue their regular follow-up. This could lead to deterioration in the condition, especially in cases where targets are not reached. More detailed identification of risk factors for dropout from patient follow-up is needed.

### Прехвърляне към адултна грижа на пациенти със синдром на Прагер-Вили. Представяне на два клинични случая

**Йорданова, Н.<sup>1</sup>, Шишков, С.<sup>2</sup>, Зекерие-Халил, С.<sup>1</sup>, Николов С.<sup>1</sup>, Йотова, В.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Първа детска клиника, УМБАЛ „Света Марина“, Варна

<sup>2</sup> Клиника по ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Света Марина“, Варна

**Въведение и цел:** Синдромът на Прагер-Вили (ПВС) е рядко заболяване (честота 1:8 000 до 1:30 000 новородени), чиято причина е дефект на 15-та хромозома (делеция, UPD, импринтинг). Най-общо се характеризира с мускулна хипотония в неонатална и кърмаческа възраст, ексцесивно нагаване на тегло след 2 г. и особено след 5-6 г. възраст поради липса на насищане, нисък ръст, хипогонадизъм и психиатрични отклонения. Поради победенческите особености на пациентите с Прагер-Вили периодът на прехвърляне към адултна грижа е допълнително утежнен и удължен, което подчертвя необходимостта от наличие на мултидисциплинарен екип, с водещи ендокринолози (детски и за възрастни), който да осъществява системно и доживотно продължаващо проследяване.

**Материли и методи:** Представяме двама пациенти, преминали процесът на прехвърляне с различна успеваемост във Варненски експертен център по редки ендокринни болести (ВЕЦРЕБ). Девойка на 21 г.в. и младеж на 19 г.в. с установени и оперативно коригирани сколиози, които провеждат заместителна терапия с растежен хормон (РХ) в доза за възрастни, L-тироксин и съответно естроген+прогестерон/тестостерон. Момчето е хоспитализирано последно в Детска клиника на 17 г.в., като следващите 3 години не е посещавала Центъра. При завръщането при нас се установява прогресивно нагаване на тегло (8 кг/год.). Регистрират се влошаване на сколиозата и депресивни симптоми. Момчето е преминало целия процес на трансфер във ВЕЦРЕБ, като отново се наблюдава нагаване на тегло със същия темп, без други усложнения.

**Заклучение:** Процесът на прехвърляне на пациентите с ПВС у нас все още не е структуриран. Причините са многостранни, както свързани с липсата на точен алгоритъм, така и с граматичната промяна в начина на живот след завършване на средното образование и застояването на пациента у дома. Тези препятствия са актуални в световен мащаб, като активно се работи по усъвършенстване на процеса и трупане на опит в сферата. Към настоящия момент в България най-наболя е проблемът с липсата на подходящи места за пребиваване на пациентите с ПВС, навършили пълнолетие, както и обезпечаването на тяхното лечение с РХ.

## **Transition to Adult Care in Patients with Prader-Willi Syndrome: Presentation of Two Clinical Cases**

***Yordanova, N.<sup>1</sup>, Shishkov, S.<sup>2</sup>, Zekerie-Halil, S.<sup>1</sup>, Nikolov, S.<sup>1</sup>, Yotova, V.<sup>1</sup>***

<sup>1</sup>First Pediatric Clinic, University Hospital „St. Marina“, Varna

<sup>2</sup>Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, University Hospital „St. Marina“, Varna

**Introduction and Aim:** Prader-Willi syndrome (PWS) is a rare genetic disorder with an estimated prevalence ranging from 1 in 8,000 to 1 in 30,000 live births. It results from abnormalities involving chromosome 15 (deletion, uniparental disomy, or imprinting defects). Clinically, it is characterized by neonatal and infantile hypotonia, excessive weight gain beginning around age 2 and intensifying after ages 5–6 due to hyperphagia, short stature, hypogonadism, and neuropsychiatric disturbances. Due to the unique behavioral phenotype of individuals with PWS, the transition period from pediatric to adult care is particularly complex and prolonged, underscoring the critical need for a multidisciplinary team—led by both pediatric and adult endocrinologists—to ensure coordinated and lifelong follow-up.

**Materials and Methods:** We present two patients who underwent the transition process with varying degrees of success at the Varna Expert Center for Rare Endocrine Disorders (VECRD). The first case is a 21-year-old female and the second, a 19-year-old male, both with surgically corrected scoliosis and undergoing replacement therapy with adult-dosed growth hormone (GH), levothyroxine, and gender-appropriate sex steroids (estrogen + progesterone/testosterone). The female patient had her last pediatric admission at age 17 and did not attend the center for three years. Upon re-evaluation, she was found to have progressive weight gain (8 kg/year), worsening of scoliosis, and emerging depressive symptoms. The male patient completed the transition within VECRD; however, he also demonstrated significant weight gain, but no other complications.

**Conclusion:** The transition process for patients with PWS in Bulgaria remains insufficiently structured. Contributing factors include the lack of standardized clinical pathways, as well as drastic lifestyle changes following the completion of secondary education, often resulting in social withdrawal and inactivity at home. These challenges are not unique to Bulgaria and are recognized globally. Efforts to optimize transitional care models and build clinical expertise in this domain are ongoing. At present, the most pressing issues in Bulgaria include the lack of appropriate residential facilities for adult patients with PWS and the inadequate provision of growth hormone therapy beyond the age of majority.

**МАС спектрометрията навлиза в клиничната медицина:  
Измерения в Ендокринологията****Свинаров Д.**

УМБАЛ „Александровска“ ЕАД, Медицински факултет, МУ, София

**Въведение:** Клиничната мас спектрометрия (КМС) е двигател на технологичния трансфер в лабораторната медицина и фактор за въвеждане на индивидуализиран подход в клиничната практика. Ендокринологията е една от първите медицински специалности, която прилага КМС за по-точно, селективно и чувствително определяне на хормони в биологичните течности.

**Цели:** Представя се ролята на КМС в медицинската лаборатория и значението ѝ за изследователската и диагностична дейност в ендокринологията.

**Материал и Методи:** Преглед на литературата и обобщение на 14-годишен личен опит в LC-MS/MS анализа на индивидуални стероиди и на стероидно профилиране, с прилагане на собствено разработени и интензивно валидирани методи за изследователска дейност и клинична диагностика.

**Резултати:** Огромният технологичен напредък на КМС осигури въвеждането на аналитични методи с ненадмината идентификационна сила, чувствителност, специфичност и линеен обхват, и възможност за едновременно определяне на биоактивните съединения, заедно с техните прекурсори и метаболити във всяка проба, което увеличава безпрецедентно информативната стойност на резултатите и води до качествено ново подобрение на грижата за пациентите. Нашите LC-MS/MS методи използват промишлени калибратори и контроли, проследими до първични сертифицирани материали и включват високоселективно определяне на индивидуални стероиди, което превъзхожда 20 до 100 пъти чувствителността на автоматичните имунохимични техники, и стероидно профилиране - едновременен анализ в една биологична проба на aldosterone, cortisol, corticosterone, cortisone, estradiol, testosterone, dihydrotestosterone, androstenedione, DHEA, DHEA-S, 11-deoxycorticosterone, 11-deoxycortisol, 21-deoxycortisol, 17-hydroxyprogesterone и progesterone. За всеки стероид се използва индивидуален вътрешен стандарт, белязан със стабилен неприроден изотоп и за изследването са необходими само 100 - 200 µl плазма или слюнка. Анализирани са над 700 биологични материала и резултатите показват подобрени изследователски и диагностични възможности за първичен и вторичен хипералдостеронизъм, инциденталомии и аденоми - несекретиращи и такива с автономна секреция на кортизол.

**Заключение:** КМС измества определянето на стероиди с имунохимични техники, трансформира въвеждането на персонализираната медицина, интегрира химичната и анатомичната патология чрез MS изобразяване и йонизиращ скалпел в хирургията, и открива нови хоризонти за индивидуализирана грижа и терапия.

### MASS Spectrometry Achieving Prominence in Medicine: Dimensions in Endocrinology

*Svinarov D.*

University Hospital „Alexandrovska“, Faculty of Medicine, Medical University of Sofia

**Introduction:** Clinical mass spectrometry (CMS) drives the technological transfer in laboratory medicine and promotes the entrance of individualized patient management in clinical routine. Endocrinology is among the pioneering medical disciplines that promotes CMS for the accurate, sensitive and selective quantification of hormones in human body fluids.

**Objectives:** This work overviews the role of CMS in the medical laboratory and its place in diagnostic and research endocrinology. Materials and Methods: Literature review and personal experience of over 14 years with LC-MS/MS analysis for individual steroids and steroid profiling, utilizing vigorously validated methods, applied for research and diagnostics.

**Results:** The great technological advance of CMS resulted in the introduction of methods with unprecedented identification power, sensitivity, specificity and linearity range, with ability for simultaneous measurement of bioactive compounds, their precursors and metabolites in a single sample, which enormously amplifies the informative value of results, with ultimate improvement of patient care. Our LC-MS/MS methods, based on commercial calibrators and controls traceable to certified reference materials, included highly selective analysis of single steroids, overperforming 20 to 100 times the sensitivity of the commercial immunochemical techniques, and steroid profiling – simultaneous quantification in a single sample of aldosterone, cortisol, corticosterone, cortisone, estradiol, testosterone, dihydrotestosterone, androstenedione, DHEA, DHEA-S, 11-deoxycorticosterone, 11-deoxycortisol, 21-deoxycortisol, 17-hydroxyprogesterone and progesterone. Each steroid was quantified with individual, stable-isotope labeled internal standard in a sample requiring only 100-200 µl of plasma or saliva. The results of over 700 patient samples analyzed demonstrated improved research and diagnostics for primary and secondary hyperaldosteronism, incidentalomas and adenomas with autonomous cortisol secretion and non-secreting ones.

**Conclusion:** CMS gradually replaces automatic immunochemical techniques for the analysis of steroids and other hormones and becomes an unavoidable research and diagnostic tool, paving the introduction of precision medicine in clinical practice. Beyond clinical laboratory, CMS integrates chemical and anatomical pathology via MS imaging and I-knife-MS guidance in surgery, thus opening new horizons for personalized treatment and individualized patient care.

### Преданалитични съображения при изследване на хормони

*Христова Ж.*

УМБАЛ „Александровска“ ЕАД, Медицински факултет, МУ, София

**Въведение:** Мисията на клиничната лаборатория е да предоставя надеждна и навременна обективна информация за състава на биологичните проби в помощ на диагностиката, планирането на терапевтичните стратегии и проследяването на ефекта от лечението. Надеждността на резултатите зависи от стриктното придържане към установените стандарти по време на целия лабораторен процес, който включва три основни етапа – преданалитичен, аналитичен и постаналитичен. Сред грешките, които могат да доведат

## ***Устни доклади/ Oral presentations***

---

до компрометиране на лабораторния резултат, най-голям е делът на тези в преданалитиката (60-70%).

**Цели:** Целта на настоящото изложение е да се направи цялостен преглед на факторите, допринасящи за генериране на преданалитични грешки при клинично-лабораторното изследване на хормони и да се повиши осведомеността относно тяхното влияние върху грижата за пациента.

**Обзор:** Хормоналният анализ е критичен момент в проучването на многостранните механизми, по които хормоните могат да повлияят върху здравето, развитието, заболяемостта и смъртността. Преданалитичните променливи, голяма част от които са извън контрола на лабораторията, могат да опорочат надеждността и точността на резултатите от изследването на хормони и по този начин да компрометират цялостната грижа за пациента. Тези фактори могат да бъдат физиологични и нефизиологични и включват подготовка на пациента, индивидуални особености, циркадни ритми, техника на пробовземане, специфична подготовка на пробата за анализ, транспорт и съхранение.

Грешните лабораторни резултати имат пряко отражение както върху здравето на пациента, така и върху клиниката във връзка с повишените разходи за повторно изследване, удължения болничен престой и ненужните допълнителни процедури за уточняване на състоянието. Повтарящите се грешки могат да подкопаят доверието в лабораторията и здравната система.

В допълнение, лабораторната научно-изследователска дейност е от решаващо значение за развитието на познанието, на практическите умения и насърчаването на иновациите в различни области на медицината чрез установяване на причинно-следствени връзки в контролирана среда. Грешките в преданалитиката могат да са причина за компрометиране на целия лабораторен процес, получаване на ненадеждни резултати и генериране на неточни заключения от проучването.

**Заключение:** Редуциране на грешките може да се постигне чрез придържане към стандартизирани протоколи в преданалитиката, обучение на персонала, контрол на качеството чрез наблюдение и оценка, използване на автоматизирани системи в определени дейности, прилагането на ясни критерии за отхвърляне на негодни проби и провеждане на интердисциплинарни научно-професионални срещи с участието на лабораторни специалисти.

### **Pre-Analytical Considerations in Laboratory Testing of Hormones**

**Hristova J.**

Alexandrovska University Hospital, Faculty of Medicine, Medical University, Sofia

**Introduction:** The mission of clinical laboratory is to provide reliable, timely and objective information about the composition of biological samples, thus aiding the diagnosis, planning therapeutic strategies and monitoring the effect of treatment. The reliability of the results depends on strict adherence to established standards throughout the entire laboratory process, which includes three main stages – pre-analytical, analytical and post-analytical. Pre-analytical errors are the most common source of failures accounting for 60-70% of the overall errors that can compromise the laboratory result.

**Objectives:** The aim of this presentation is to provide a comprehensive review of the factors contributing to generation of preanalytical errors in clinical laboratory testing of hormones and to raise awareness of their impact on patient care.

**Review:** Hormone testing is a critical step in understanding the multifaceted mechanisms by which hormones can influence health, development, morbidity and mortality. Pre-analytical variables, many of which are beyond the laboratory's control, can affect the reliability and accuracy of hormone test results and thus compromise overall patient care. These factors can be physiological and non-physiological and include patient preparation, individual characteristics, circadian rhythms, sampling technique, specific sample preparation for analysis, transport, and storage.

Inaccurate laboratory results have a direct impact on both the patient's health and the clinic in terms of increased costs for retesting, extended hospital stay and unnecessary additional procedures to clarify the condition. Repeated errors can undermine confidence in laboratory and healthcare system.

In addition, laboratory research is crucial for the development for advancing scientific knowledge, developing practical skills and fostering innovations in various fields of medicine by establishing cause-and-effect relationships in controlled environment. Pre-analytical errors can compromise the overall laboratory process, produce unreliable results and generate inaccurate study conclusions.

**Conclusion:** Error mitigation can be achieved by adhering to standardized pre-analytical protocols, staff training, quality control through monitoring and evaluation, automation of certain activities, application of clear sample rejection criteria and holding regular scientific and professional meetings with the participation of laboratory specialists.

### Интерпретация на хормоналните констелации в Тиреоидологията – Какво означава това, което ни дава лабораторията?

**Шинков А.**

Категора по ендокринология, Медицински факултет, Медицински университет, София

Серумните нива на тиреостимулиращия хормон (TSH) и хормоните, секретирани от щитовидната жлеза, тироксин и трийодтиронин ( $FT_4$ ,  $FT_3$ ), при зраби хора се определят от няколко вътрешни и външни фактори. Техните съотношения са генетично предопределени, относително стабилни са във времето у всеки индивид, подчиняват се на сезонни и генонощни ритми. Разнообразни тиреоидни и нетиреоидни заболявания могат да променят съотношенията им. В някои случаи се нарушава отрицателната обратна връзка и централната регулация на секрецията на  $FT_4$ , а в други се променя активността на йод-тиронин дейодиназите. Има фактори, които интерферират с методиките на измерване на хормоните и се получават грешни резултати без да има същинска промяна в хормоналните нива.

Ще бъдат разгледани различни хормонални констелации и състоянията, които ги предизвикват, някои от които са чести, а други казуистични. Ще се обърне внимание на диференциално-диагностичните възможности при установяване на определени хормонални констелации, както и на подходите за достигане на правилна клинична интерпретация на резултатите от изследванията. Накратко ще бъдат засегнати и някои грешки при интерпретация на резултатите от хормоналните изследвания, чиито пропускане се отразява неблагоприятно върху лечебния процес.

### Interpretation of the Hormonal Values in Thyroidology – What Does the Yield of the Laboratory Mean?

*Shinkov A.*

1Department of Endocrinology, Medical Faculty, Medical University Sofia

The serum levels of the thyroid-stimulating hormone (TSH), the free thyroxine (FT<sub>4</sub>) and triiodothyronine (FT<sub>3</sub>) secreted by the thyroid in healthy subjects are determined by a number of internal and external factors. Their ratios are genetically determined, relatively stable with time on the individual level and show seasonal and circadian rhythmicity. Different thyroid and extrathyroidal disorders might alter the levels and ratios of the hormones. The negative feedback at the hypothalamic and pituitary level is disrupted in some cases that alters the central regulation of thyroid hormone production. The iodothyronine-deiodinase activity is affected in other instances. Other factors interfere with the laboratory measurement of the hormones and the obtained results are incorrect without a real issue with the serum hormonal levels.

Various hormonal combinations will be reviewed together with the conditions causing them, some of which might be common while other are rare. The differential diagnostic options with each hormonal combination will be discussed together with the optimal pathways to the correct clinical interpretation of the laboratory results. Some errors in the interpretation of the results from the hormonal tests, that might affect adversely the therapy, will also be demonstrated.

### Употребата на хранителни добавки като ключов преданалитичен фактор при лабораторната оценка на зоналната функция

*Робева Р.*

УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“, Катедра по Ендокринология, МФ, Медицински университет, София

**Въведение:** Употребата на хранителни добавки бележи значителен ръст по време и след Covid-19 пандемията, като понастоящем стойността на глобалния пазар на суплементи надхвърля 200 милиарда долара годишно. Приемът на хранителни добавки подпомага профилактиката и осигурява баланс на микронутриентите в организма. Въпреки това, съществуват дефицити в регулацията, поради които суплементи с лошо качество и наличие на необозначени химически компоненти може да застрашат здравето на потребителите.

**Цели:** Да се представи ролята на нерегламентираните хормонални субстанции за промени в стероидния баланс при жени.

**Материал и методи:** Представени са случаи на пациентки от различни възрасти, които са приемали умислено или неволно хормонално-активни субстанции при употреба на хранителни добавки или биоидентични препарати.

**Резултати:** Наблюдава се значителна промяна в нивата на стероидните хормони в

резултат на употребата на нерегистрирани хормонални препарати. Клиничните прояви при пациентките зависят от давността на хормоналния прием.

**Заклучение:** При значителни отклонения в лабораторните показатели, използвани за оценка на гонадната функция, следва да се има предвид възможността за екзогенен стероиден прием като основен фактор в диференциалната диагноза. Необходимо е да се сменя подробна анамнеза на пациентките по отношение приеманите суплементи, като изследванията следва да се повтарят на чист фон. Пациентките трябва да бъдат обучавани за опасностите, свързани с употребата на хранителни добавки с неизвестен произход и качество.

### The Use of Nutritional Supplements is a Key Preanalytical Factor in the Laboratory Assessment of Gonadal Function

**Robeva R.**

USHATE „Acad. Ivan Penchev“, Department of Endocrinology, Medical Faculty, Medical University, Sofia

**Introduction:** The use of nutritional supplements has increased significantly during and after the COVID-19 pandemic, with the current global supplement market exceeding \$200 billion per year. The intake of nutritional supplements supports the prevention of deficiencies and ensures a balanced intake of micronutrients in the body. However, there are gaps in regulation, which allow for the presence of supplements of poor quality and unlabeled chemical components, potentially endangering the health of consumers.

**Objectives:** To discuss the role of unregulated hormonal substances for steroid hormone imbalance in women.

**Materials and Methods:** Herein, we present cases of patients of different ages who have intentionally or unintentionally received hormonally active substances when taking nutritional supplements or bioidentical preparations.

**Results:** Significant deviations in steroid hormone levels have been observed as a result of the use of unregistered hormonal preparations. Clinical manifestations in patients depend on the duration of hormone intake.

**Conclusion:** In case of significant deviations in laboratory indicators used to assess gonadal function, the possibility of exogenous steroid intake should be considered as a substantial preanalytical factor in the differential diagnosis. It is necessary to take a detailed history of the patients regarding the supplements taken, and the tests should be repeated on a clean background. Patients should be educated about the risks associated with using dietary supplements of unknown origin and quality.

### Клинична интерпретация на изследването на липидната обмяна

**Димитрова Е.**

МБАЛ „Национална кардиологична болница“, София

## ***Устни доклади/ Oral presentations***

---

Изследването на липидната обмяна включва показатели като общ холестерол, LDL-холестерол, не-HDL-холестерол, триглицериди, apoB, липопротеинови остатъци, Lp(a). От една страна те са ключови за оценката на сърдечно-съдовия риск при конкретния пациент, а от друга интерпретацията на резултатите и последващите мерки зависят пряко от изчисления сърдечно-съдов риск. Първична цел на липидопонижаващата терапия остава нивото на LDL-холестерола, както като абсолютна стойност, така и като процент редукция от изходното ниво, но в избрани случаи влизат в съображение и някои вторични таргети.

### **Clinical Interpretation of Lipid Metabolism Testing**

***Dimitrova E.***

National Heart Hospital, Sofia

Lipid metabolism testing includes indicators such as total cholesterol, LDL-cholesterol, non-HDL cholesterol, triglycerides, apoB, lipoprotein remnants, and Lp(a). On one hand, they are key for assessing cardiovascular risk in the individual patient, while on the other hand, the interpretation of the results and subsequent actions directly depend on the calculated cardiovascular risk. The primary goal of lipid-lowering therapy remains the level of LDL-cholesterol, both as an absolute value and as a percentage reduction from baseline. However, in selected cases, some secondary targets may also be considered.



## Връзка между цистатин С и индиректни индекси за чернодробна стеатоза при лица от високорискова популация

Салкова М<sup>1,2</sup>, Димова Р<sup>1,2</sup>, Танкова Ц<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Катедра по ендокринология, Медицински факултет, Медицински университет, София

<sup>2</sup>Изследователски институт по иновативна медицинска наука, МУ, София

**Въведение:** Серумният цистатин С се използва като маркер за ранна оценка на бъбречната функция. Отвъд тази му роля се посочва връзката му със затлъстяването и метаболитния синдром. Метаболитно-асоцираната стеатозна чернодробна болест се счита за чернодробна изява на метаболитния синдром, пряко свързана както със степента на висцерално мастно натрупване, така и със степента на инсулинова резистентност.

**Цели:** Настоящото проучване има за цел да изследва връзката между серумния цистатин С и метаболитно-асоцираната чернодробна стеатозна болест, оценена чрез индиректни индекси за оценка на чернодробното мастно натрупване във високорискова популация лица.

**Материал и методи:** В изследването са включени 106 лица, разделени в 2 групи според глюкозния толеранс – 47 с нормален глюкозен толеранс и 59 с предиабет. Проведен е стандартен ОГТТ и глюкозният толеранс е оценен според критериите на СЗО (2006). Изследвани са следните лабораторни маркери: плазмена глюкоза, инсулин и С-пептид на 0 и 120 минута в хода на теста (изчислен HOMA-IR); гликиран хемоглобин (HbA1c), цистатин С, креатинин и чернодробни ензими на гладно. Изчислени са индиректни маркери за оценка на стеатозната болест – Fatty liver index (FLI), fibrosis-4 index (FIB-4), NAFLD fibrosis score (NFS), triglyceride and glucose index (TyGI), ASAT-Platlet Ratio Index (APRI).

**Резултати:** Установи се статистически значима връзка между нивата на цистатин С и чернодробните ензими (ASAT, ALAT, GGT, алкална фосфатаза) ( $p < 0.01$ ) и степента на инсулинова резистентност (HOMA-IR) ( $p < 0.05$ ) в групата с предиабет. Във всички групи се наблюдава корелация между цистатин С и индиректните индекси FLI и FIB-4. При лицата с предиабет се установи връзка между нивата на серумния цистатин С и TyGI ( $p = 0.05$ ), докато при тези с нормален глюкозен толеранс – с NFS ( $p < 0.05$ ).

**Заключение:** Във високорисковата популация на лица с предиабет нивата на серумния цистатин С показват връзка с нивата на чернодробните ензими и индиректните индекси за чернодробна стеатоза и фиброза. В клиничната практика това би дало възможност с един показател да се прави ранна оценка не само на бъбречната функция, но и на риска от развитие и прогресиране на вече появила се метаболитно-асоцирана стеатозна чернодробна болест.

### Relationship Between Cystatin c and Indirect Indices of Fatty Liver in a High-Risk Population

*Salkova M<sup>1,2</sup>, Dimova R<sup>1,2</sup>, Tankova T<sup>1,2</sup>*

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

<sup>2</sup>Research Institute of Innovative Medical Science, Medical University, Sofia

**Introduction:** Serum cystatin C is used as a biomarker for early assessment of renal function. Beyond its renal applications, emerging evidence suggests its association with obesity and the metabolic syndrome. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) is recognized as the hepatic manifestation of the metabolic syndrome, with direct correlations to the degree of visceral adipose tissue accumulation and insulin resistance.

**Objectives:** The aim of this study was to investigate the relationship between serum cystatin C and MASLD, evaluated through indirect indices of hepatic fat accumulation in a high-risk population.

**Materials and Methods:** The study included 106 individuals at high risk for type 2 diabetes mellitus, divided into two groups according to glucose tolerance – 47 with normal glucose tolerance and 59 with prediabetes. OGTT with measuring plasma glucose, insulin and C-peptide at 0 and 120 minutes was performed, and HOMA-IR was calculated. Glycated haemoglobin (HbA1c), serum cystatin C, creatinine and liver enzymes were measured. Indirect biomarkers of hepatic steatosis and fibrosis - hepatic steatosis index (HSI), fatty liver index (FLI), fibrosis-4 index (FIB-4), NAFLD fibrosis score (NFS), triglyceride and glucose index (TyGI), ASAT to Platelet Ratio Index (APRI) were calculated.

**Results:** In the prediabetes subgroup, statistically significant associations were observed between serum cystatin C levels and liver enzymes (ASAT, ALAT, GGT, ALP) ( $p < 0.01$ ) and insulin resistance (HOMA-IR) ( $p < 0.05$ ). Across all groups, correlations were identified between cystatin C and the indirect indices FLI and FIB-4. In participants with prediabetes, serum cystatin C levels were associated with TyGI ( $p = 0.05$ ), whereas in those with normal glucose tolerance, a correlation was noted with NFS ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** Serum cystatin C shows association with liver enzymes and indirect indices of hepatic fat accumulation in a high-risk population with prediabetes. In clinical practice, serum cystatin C could be a useful biomarker not only for assessing renal function, but also in distinguishing patients at high risk of development and progression of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease.

### Оценка качеството на живот на пациентите със захарен диабет тип 2 в зависимост от провежданата терапия

*Костадинов Н.<sup>1</sup>, Тотомирова Ц.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>БДУ проф.г-р Асен Златаров, Медицински факултет, Бургас

<sup>2</sup>Клиника по ендокринология и болести на обмяната, ВМА, София

**Въведение:** Пациентите със захарен диабет (ЗД) демонстрират по-ниско качество на живот от здравите хора. Самооценката им за здравен статус и качество на живот се намира във връзка с провежданото лечение.

**Цел:** Цел на настоящото изследване е анализ и оценка на качеството на живот при пациенти със ЗД тип 2 в зависимост от лечението.

**Материал и методи:** Изследвани са 181 пациенти със ЗД тип 2, провеждащи лечение с метформин и/или СУП. Пациентите са разпределени в групи в зависимост от стартираното лечение: DPP-4 инхибитори (DPP-4i) (37), SGLT-2 инхибитори (SGLT-2i) (57), GLP-1 рецепторни агонисти (RA) (66) и инсулинолечение (21). В началото и след 6 месечен период са проследени HbA<sub>1c</sub>, 7-кратен кръвно-захарен профил, креатинин, гломерулна филтрация, hsCRP, микроалбуминурия, ИТМ (BMI), обиколка на талията. Участниците попълниха въпросници, оценящи физическото и психическо здраве: SF36, валидиран ADDQoL и авторска анкета.

**Резултати:** По всички показатели за оценка на качеството на живот от SF36 въпросник е регистрирано подобрене след шест месеца. При оценка резултатите от собствена анкета се отчита, че приемът на медикаменти не затруднява 55.6% от пациентите на DPP-4i, 49.1% на SGLT-2i, 51.4% на GLP-1RA и 28.6% на инсулин. 13.8% съобщават за чести хипогликемии (предимно при инсулинолечение или прием на SGLT-2i). 50% не съобщават за проблеми с придържане към диетичния режим, но като цяло се отчитат чести грешки. При пациентите на DPP-4i, в най-голяма степен се отчита влияние относно заниманията през свободното време, пътуванията, мотивацията ( $p=0.007$ ). При приемалите SGLT-2i се отчитат повлиявания на заниманията през свободното време ( $p=0.008$ ), работен живот ( $p=0.013$ ), физически сили ( $p=0.001$ ), близка лична връзка ( $p=0.000$ ), сексуален живот ( $p=0.038$ ), външен вид ( $p=0.010$ ), мотивация ( $p=0.000$ ), усещане за бъдещето ( $p=0.006$ ), физическо състояние ( $p=0.001$ ). При пациентите, приемали GLP-1RA се отчита повлияване на заниманията през свободното време ( $p=0.000$ ), физически сили ( $p=0.002$ ), приятелства и социален живот ( $p=0.012$ ), усещане за бъдещето ( $p=0.007$ ), външен вид ( $p=0.010$ ), самочувствие ( $p=0.000$ ), мотивация ( $p=0.000$ ), физическо състояние ( $p=0.003$ ), свобода на хранене ( $p=0.012$ ) и свобода на пиене ( $p=0.000$ ). При пациентите, приемали инсулин разликите не са статистически значими. Промените в качеството на живот са независими от промяната на HbA<sub>1c</sub>.

**Заключение:** При избора на лечение при ЗД тип 2 трябва да се вземе предвид не само постигането на оптимален гликемичен контрол, но и повлияването на качеството на живот.

## Assessment of the Quality of Life of Patients with Type 2 Diabetes, Depending on the Therapy Carried Out

***Kostadinov N.<sup>1</sup>, Totomirova Tz.<sup>2</sup>***

<sup>1</sup>University Prof. Dr. Asen Zlatarov, Burgas, Medical Faculty

<sup>2</sup>Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, MMA, Sofia

**Introduction:** Patients with diabetes mellitus (DM) demonstrate a lower quality of life than healthy people. Their self-assessment of health status and quality of life is established in relation to the treatment being carried out.

**Objectives:** The purpose of the present study is to analyze and evaluate the quality of life in patients with type 2 DM depending on the treatment. Materials and Methods: 181 patients with type 2 DM treated with metformin and/or SUP were studied. Patients were divided into groups depending

on the treatment started: DPP-4 inhibitors (DPP-4i) (37), SGLT-2 inhibitors (SGLT-2i) (57), GLP-1 receptor agonists (RA) (66) and insulin treatment (21). At baseline and after a 6-month period, HbA<sub>1c</sub>, 7-fold blood sugar profile, creatinine, glomerular filtration rate, hsCRP, microalbuminuria, body mass index (BMI), waist circumference were monitored. Participants completed questionnaires assessing physical and mental health: SF36, validated ADDQoL and an author survey.

**Results:** In all quality of life evaluation indicators from the SF36 questionnaire, an improvement was registered after six months. When evaluating the results of our own survey, it is reported that taking medication does not hinder 55.6% of patients on DPP-4i, 49.1% on SGLT-2i, 51.4% on GLP-1RA and 28.6% on insulin. However, 13.8% reported frequent hypoglycemia (mainly with insulin treatment or SGLT-2i). Moreover, 50% reported no problems with adherence to the diet, but overall, frequent errors were reported. In patients on DPP-4i, to the greatest extent influence was reported regarding activities during free time, travel, motivation (p=0.007). In patients on DPP-4i, to the greatest extent influence was reported regarding activities during free time, travel, motivation (p=0.007). Among those taking SGLT-2i, effects on leisure activities (p=0.008), work life (p=0.013), physical strength (p=0.001), close personal relationship (p=0.000), sex life (p=0.038), appearance (p=0.010), motivation (p=0.000), sense of the future (p=0.006), physical condition were reported (p=0.001). In the patients taking GLP-1RA, there was an impact on leisure activities (p=0.000), physical strength (p=0.002), friendships and social life (p=0.012), a sense of the future (p=0.007), appearance (p=0.010), self-esteem (p=0.000), motivation. (p=0.000), physical condition (p=0.003), freedom to eat (p=0.012) and freedom to drink (p=0.000). In patients taking insulin, the differences were not statistically significant. Changes in quality of life were independent of HbA<sub>1c</sub> change.

**Conclusion:** When choosing a treatment for type 2 DM, not only the achievement of optimal glycemic control, but also the impact on quality of life should be taken into account.

### Ниво на осведоменост сред пациенти със захарен диабет тип 1 относно самоконтрола и управление на заболяването

**Кандиларова. Д**

Редовен докторант към Катедра Социална медицина и организация на здравеопазването, Факултет по Обществено здравеопазване, Медицински университет, Варна

**Въведение:** Захарен диабет тип 1 е хрончно аутоимунно заболяване, което изисква постоянен самоконтрол и активно участие от страна на пациента. Осведомеността за механизмите на заболяването, храненето, инсулиновата терапия и проследяването на гликемичните стойности е от съществено значение за ефективното управление на заболяването и за превенцията на остри и хронични усложнения.

**Цели:** Целта на настоящото изследване е да се оцени нивото на осведоменост сред пациенти с диабет тип 1 относно самоконтрола и управлението на болестта в ежедневието.

**Материал и методи:** Проведено е количествено изследване чрез анкетно проучване сред 74 респонденти с диабет тип 1 с голяма давност, извършено в периода август-септември 2024г, като част от проект № 24034 по фонд „Наука“ към Медицинския университет, град Варна. Статистическият анализ е извършен с помощта на IBM SPSS v.26,

с прилагане на хи-квадрат и корелация по Пиърсън за оценка на познанията за диабета, източниците на информация, честотата на самоконтрол и разбирането на терапевтичните практики.

**Резултати:** Средната давност на включените в проучването пациенти с диабет тип 1 е от 29.9 години (SD = 9.64). Висок процент от анкетираните 70.8% (n=51) показват добро ниво на осведоменост за заболяването, а 29.2% (n=21) го определят като средно. Проведеният  $\chi^2$  тест показва статистически значима зависимост между наличието на роднини с диабет и познанието, че физическата активност е свързан рисков фактор ( $\chi^2=6.100$ , df =1, p=0.014). За 60% от респондентите здравните специалисти са предпочитан източник за осведоменост и получаване на достоверна медицинска информация. Доказателство за статистическа взаимозависимост се потвърди между променливите информацията получена от здравните специалисти и балансираното хранене (диета), като средство за профилактика и контрол на заболяването ( $\chi^2=17.184$ , df =4, p=0.02). Корелационният анализ по Пиърсън разкри, че пациентите, които са посещавали курсове за диабетици са по-информирани и демонстрират по-добър контрол върху стойностите на гликиран хемоглобин (r=0.406, p=0.02).

**Заключение:** Резултатите подчертават необходимостта от целенасочени образователни програми, насърчаващи самоуправлението на диабета. Повишаване на информираността е ключов фактор за подобряване на качеството на живот и контрола върху заболяването.

## Awareness Level Among Patients with Type 1 Diabetes Concerning Self-Monitoring and Disease Management

*Kandilarova. D*

PhD Student, Department of Social Medicine Health Care Organization, Faculty of Public Health, Medical University of Varna

**Introduction:** Type 1 diabetes mellitus is a chronic autoimmune disease that requires constant self-monitoring and active participation by the patient. Awareness of the mechanisms of the disease, nutrition, insulin therapy and monitoring of glycemic values is essential for effective disease management and prevention of acute and chronic complications.

**Objectives:** The aim of this study is to assess the level of awareness among patients with type 1 diabetes regarding self-monitoring and disease management in everyday life.

**Materials and Methods:** A quantitative study was conducted through a questionnaire survey among 74 respondents with type 1 diabetes of long duration, carried out in the period August-September 2024, as part of project No. 24034 under the „Science“ fund at the Medical University, Varna. Statistical analysis was performed using IBM SPSS v.26, with the application of chi-square and Pearson correlation to assess knowledge about diabetes, sources of information, frequency of self-monitoring and understanding of therapeutic practices.

**Results:** The average disease duration of the patients with type 1 diabetes included in the study was 29.9 years (SD = 9.64). A high percentage of respondents 70.8% (n=51) showed a good level of awareness of the disease, and 29.2% (n=21) defined it as average. The  $\chi^2$  test performed showed a

statistically significant relationship between the presence of relatives with diabetes and the knowledge that physical activity is a related risk factor ( $\chi^2=6.100$ ,  $df=1$ ,  $p=0.014$ ). For 60% of the respondents, health professionals are the preferred source of awareness and obtaining reliable medical information. Evidence of statistical interdependence was confirmed between the variables information received from health professionals and balanced nutrition (diet), as a means of prevention and control of the disease ( $\chi^2=17.184$ ,  $df=4$ ,  $p=0.02$ ). Pearson correlation analysis revealed that patients who attended diabetes clinics were more informed and demonstrated better control of glycated hemoglobin values ( $r=0.406$ ,  $p=0.02$ ).

**Conclusion:** The results highlight the need for targeted educational programs promoting diabetes self-management. Increasing awareness is a key factor in improving quality of life and disease control.

### Профил на холистичния терапевтичен подход при хоспитализирани пациенти със захарен диабет тип 2 – 12 месечен анализ

**Шопов Г., Сигерова, М., Писина, К., Димитрова, Р., Христов, К.**

Клиника по ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Св. Марина“, Варна  
Втора катедра по вътрешни болести, Медицински факултет,  
Медицински университет, Варна

**Въведение:** Съвременните клинични ръководства за лечение на захарен диабет тип 2 акцентират върху холистичния подход, както и върху използването на медикаменти с органично-протективни свойства. Терапевтичните решения при пациентите с диабет тип 2 все повече се влияят от наличието на хронично бъбречно заболяване, сърдечна недостатъчност и атеросклеротично сърдечносъдово заболяване.

**Цели:** Целта на проучването е да се оцени антидиабетната терапия, започната и препоръчана при гехоспитализация от университетска клиника по ендокринология, при пациенти с лош гликемичен контрол, които са преминали за период от 12 месеца.

**Материали и методи:** Проведен е ретроспективен анализ на 464 хоспитализирани пациенти със захарен диабет тип 2 в клиника по ендокринология и болести на обмяната в УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна от месец април 2024г до месец март 2025г. вкл.

**Резултати:** От анализирани пациенти 345 (74.4%) са приети по спешност, а 119 (25.6%) – планово. Стойността на гликирания хемоглобин е била  $\leq 7.0\%$  при 61 пациенти, между 7.01-8.99% при 103 и  $\geq 9.0\%$  при 300. При изписването глюкозопонижаваща терапия с един медикамент е назначена при 133 пациенти (28.6%), с два антидиабетни медикамента – при 169 (36.4%), с три медикамента – при 103 (22.2%), а 48 (10.3%) пациенти са получили четири или повече глюкозопонижаващи средства. От всички пациенти 175 (37.7%) приемат SGLT2i, други 71 (15.3%) GLP1- PA, а 42 (9.1%) и двата органично-протективни класа. При 310 от включените лица (66.8%) присъства временно или дългосрочно инсулиново лечение. Сред пациентите ( $n=300$ ; 64.7%) в риск (ACCC3, ХБЗ и СН) SGLT2i са предписани на 150 (50.0%), GLP1- PA – на 51 (17.0%), като 34 лица (11.3%) са на комбинирана терапия с GLP1- PA и SGLT2i, а 16 (5.3%) са получили препоръка за започване на GLP1-PA след 3-6 месеца съобразно особеностите в лекарствената реимбурсация. От останалите 164 пациенти без кардиологична и нефрологична патология – 25 лица (15.2%) са получили SGLT2i, 20

(12,2%) - GLP1- RA, а 6 (3.6%) са получили и двата класа.

**Заклучение:** По-голямата част от хоспитализираните пациенти са със значително влошен гликемичен контрол ( $HbA_{1c} \geq 9,0\%$ ), което често налага временна или дългосрочна инсулинова терапия. Нашите резултати показват, че значителна част (67%) от пациентите с кардио-ренален риск получават поне 1 органо-протективен медикамент, като по-често това е SGLT2i. Останалата част (33%) от диабетиците остават непокрити с тези класове медикаменти. При SGLT2i това може да се свърже с високата честота на уроинфекциите, които са причина за хоспитализация, докато стомашно-чревните смущения, особено през топлите месеци, могат да ограничат използването на GLP-1 RA.

## Profile of the Holistic Therapeutic Approach in Hospitalized Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: a 12-month Analysis

**Shopov, G.<sup>1</sup>, Siderova, M.<sup>1</sup>, Pisina, K.<sup>1</sup>, Dimitrova, R.<sup>1</sup>, Hristozov, K.<sup>1</sup>.**

<sup>1</sup>Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, UMHAT „St. Marina“, Varna  
Second Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Medical University, Varna

**Introduction:** Therapeutic decisions in patients with type 2 diabetes mellitus are increasingly influenced by the presence of chronic kidney disease, heart failure and atherosclerotic cardiovascular disease.

**Objectives:** The aim of this study was to evaluate antidiabetic therapy initiated and recommended after hospital discharge from a university-based endocrinology clinic in patients with poor glycemic control who have passed through the clinic for a period of 12 months.

**Materials and methods:** This was a retrospective analysis of 464 hospitalized patients with type 2 diabetes mellitus treated at the Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases at UMHAT „St. Marina“ - Varna from April 2024 to March 2025 incl.

**Results:** A total of 345 (74.4%) of the analyzed patients were emergency admissions and 119 (25.6%) were electively admitted. Glycated haemoglobin value ( $HbA_{1c}$ ) was  $\leq 7.0\%$  in 61 patients, between 7.01-8.99% in 103 and  $\geq 9.0\%$  in 300. At discharge, glucose-lowering therapy with one medication was prescribed in 133 patients (28.6%), two antidiabetic medications – in 169 (36.4%), three medications – in 103 (22.2%), and 48 (10.3%) received four or more glucose-lowering agents. Of all patients, 175 (37.7%) were taking SGLT-2 inhibitors, another 71 (15.3%) – GLP1- RA, and 42 (9.1%) – both organ-protective classes. Temporary or long-term insulin treatment was present in 310 of the included subjects (66.8%).

Among at-risk (ASCVD, CKD, and HF) patients ( $n=300$ ; 64.7%), SGLT2i was prescribed to 150 (50.0%), GLP1-RA to 51 (17.0%), with 34 individuals (11.3%) on combination therapy with GLP1-RA and SGLT2i, and 16 (5.3%) receiving a recommendation to start GLP1-RA after 3-6 months according to specifics in drug reimbursement. Of the remaining 164 patients without cardiac or nephrologic pathology – 25 individuals (15.2%) received SGLT2i, 20 (12.2%) received GLP1- RA, and 6 (3.6%) received both classes.

**Conclusion:** The majority of hospitalized patients have significantly impaired glycemic control

(HbA<sub>1c</sub> ≥9.0%), often requiring temporary or long-term insulin therapy. Our results show that a significant proportion (67%) of patients at cardio-renal risk receives at least 1 organ-protective medication, more commonly SGLT2i. The remainder (33%) of diabetics remained uncovered with these classes of medications. For SGLT2i, this may be related to the high incidence of urinary tract infections, which are a cause of hospitalization, whereas gastrointestinal disturbances, especially during the warmer months, may limit the use of GLP-1 receptor agonists.

### Инсулинова помпена терапия при възрастна пациентка със захарен диабет

**Янева Ж., Сидерова М., Христов К.**

Клиника по ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Св. Марина“, Варна  
Втора катедра по вътрешни болести, Факултет Медицина, МУ, Варна

**Въведение:** Въпреки огромния напредък на технологиите в областта на тип 1 захарен диабет (Т1ЗД) и доказаните ползи на инсулиновата помпена терапия (ИПТ), малко са данните относно нейната употреба при възрастни пациенти с дългогодишна давност на заболяването.

**Клиничен случай:** Представяме случай на 76-годишна жена с Т1ЗД, диагностициран през 1971г. по време на първа бременност, завършила с раждане на мъртъв плод. Пациентката е с лабилно протичане на захарния диабет, с висока гликемична вариабилност и лош гликемичен контрол (гликиран хемоглобин, HbA<sub>1c</sub> – 9.89%) с чести хипогликемии, включително тежки, налагали хоспитализация, на фона на интензифициран инсулинов режим с инсулинови аналози (aspart и degludec) в минимални дози и провеждане на продължително глюкозно мониториране (ПГМ, 30 дни – коефициент на вариабилност, CV 49.8%; време в таргет, TIR 32%; време под таргет, TBR 8%). Захарният диабет е усложнен с диабетна ретинопатия с двустранна макулна дегенерация на ретината и загуба на централно зрение, с диабетна нефропатия и полиневропатия, както и е съпроводен от коронарна болест на сърцето и периферна съдова болест, включително диабетно стъпало. Предвид клиничния ход на заболяването, силната ангажираност и подкрепа от страна на семейството, при пациентката е взето решение за стартиране на ИПТ. На фона на помпено лечение след 6 месеца се отчита понижена гликемична вариабилност, намаляване на честотата на хипогликемиите (ПГМ, 30 дни – CV 31.6%; TIR 68%; TBR <2%) при HbA<sub>1c</sub> 7.56%, както и зарастване на раните на ляво стъпало.

**Дискусия:** Описаният клиничен случай демонстрира ползите от ИПТ при пациентка с дългогодишен Т1ЗД, чието ежедневие се владее от непрекъснат страх от хипогликемии, а множеството усложнения на заболяването допълнително влошават качеството ѝ на живот. С преминаване към ИПТ при пациентката постигнахме намаляване на честотата на хипогликемичните епизоди, подобрен гликемичен контрол, оценен чрез HbA<sub>1c</sub>, както и зарастване на раните на стъпалото.

**Заклучение:** Инсулиновата помпена терапия дава възможност за максимална адаптация на инсулиновите дози към индивидуалните нужди на всеки пациент, което е предпоставка за подобрен контрол на гликемиите и усложненията на заболяването, водещи до по-добро качество на живот. Възрастните пациенти могат да се възползват от предимствата, които предоставя ИПТ, при осъществяване на добър подбор на пациенти с подходящо образование, последващо обучение и активна подкрепа от семейството и лекарския екип.

## Insulin Pump Therapy in an Elderly Woman with Type 1 Diabetes

*Yaneva Zh., Siderova M., Hristozov K.*

Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, St. Marina University Hospital, Varna  
Second Department of Internal Diseases, Faculty of Medicine, Medical University, Varna

**Introduction:** Despite the enormous advances in technology in the field of type 1 diabetes mellitus (T1DM) and the proven benefits of insulin pump therapy (IPT), there are few data about its use in elderly patients with long-standing disease.

**Case presentation:** We present a case of a 76-year-old woman with T1DM, diagnosed in 1971 during her first pregnancy that ended in stillbirth. The patient has a labile course of diabetes, with high glycemic variability and poor glycemic control (glycated hemoglobin, HbA<sub>1c</sub> 9.89%) with frequent hypoglycemia, including severe ones requiring hospitalization, on the background of an intensified insulin regimen with insulin analogs (aspart and degludec) in minimal doses and continuous glucose monitoring (CGM, 30 days – coefficient of variability, CV 49.8%; time in range, TIR 32%; time below range, TBR 8%). Diabetes is complicated by diabetic retinopathy with bilateral retinal macular degeneration and central vision loss, with diabetic nephropathy and polyneuropathy, and is accompanied by coronary heart disease and peripheral vascular disease, including diabetic foot. Given the disease clinical course, the strong commitment and support from the family, a decision was made to start IPT. After 6 months, with pump therapy, reduced glycemic variability, reduced incidence of hypoglycemia (CGM, 30 days – CV 31.6%; TIR 68%; TBR <2%) at HbA<sub>1c</sub> 7.56%, as well as healing of the wounds on the left foot, were reported.

**Discussion:** The described clinical case demonstrates the benefits of IPT in a patient with long-standing T1DM, whose daily life is dominated by constant fear of hypoglycemia, and the multiple complications of the disease further worsen her quality of life. By switching the patient to IPT, we achieved reduction of hypoglycaemic episodes, improved glycaemic control assessed by HbA<sub>1c</sub> and healing of the foot wounds.

**Conclusion:** Insulin pump therapy enables maximum adaptation of insulin doses to the individual needs of each patient, which is a prerequisite for improved control of glycaemia and disease complications, leading to a better quality of life. Elderly patients can benefit from the advantages of IPT if good patient selection is achieved with appropriate education, follow-up training, and active support from the family and medical team.

## Срокът на бременността играе важна роля при определянето на времето за очакваната проява на хипотиреоидизъм и/или хипергликемия

*Трифенова Б<sup>1,2</sup>, Даковска Л<sup>1</sup>, Михайлова Е<sup>1</sup>, Вуков М<sup>1</sup>, Борисова А-М<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>Клиника по ендокринология и болести на обмяната, Университетска болница Софиямед, Катедра по Вътрешни болести, <sup>2</sup>Медицински факултет, Софийски университет „Св. Климент Охридски“, София

## Постери/Poster presentations

**Въведение:** Гестационната хипергликемия и гестационният хипотиреозидизъм са двете най-чести ендокринни нарушения по време на бременност. Гестационният хипотиреозидизъм засяга съзряването и функцията на бета-клетката, което може да се отрази на глюкозния метаболизъм.

**Цели:** Да се изследва ролята на срока на бременността за изява на двете най-чести ендокринни нарушения по време на бременност, оценено с гестационната седмица (г.с.).

**Материал и методи:** Изследвахме 547 бременни жени, на средна възраст  $30 \pm 5$  години, медиана – 30 (18-47) в рамките на крос-секционно многоцентрово популационно проучване в 84 населени места в България. Жените бяха разпределени в 4 групи според наличието и/или липсата на диабет (Диаб), респ. хипотиреозидизъм (ХипоТ):

Група 0 – 62.7% (n=343) – без ХипоТ и Диаб;

Група 1 – 22.9% (n=125) - само ХипоТ;

Група 2 – 11% (n=60) – само Диаб; Група 3 – 3.5% (n=19) – с Диаб и ХипоТ.

Взети са сутрешна венозна кръв на гладно (изследване на TSH, FT<sub>4</sub> - ECLIA) и прясна урина (определяне на йодурия – UIC). Проведен е двучасов орален глюкозо-толерантен тест (ОГТТ) със 75 г глюкоза. Венозната кръв на 0, 60 и 120 минута е взета в епруветки с Na<sub>2</sub>EDTA и NaF. Хипергликемията е оценена съгласно критериите на СЗО (2019), FIGO (2015), NICE (2015). За статистическия анализ е използван стандартния SPSS 13.0 за Windows.

**Резултати:** При Група 1 (самоХипоТ) тиреоидната патология се изявява по-рано в хода на бременността – 20 г.с., а най-късно в хода на бременността през 26 г.с. се явяват едновременно двете заболявания – Група 3 (Диаб и ХипоТ).

**Заклучение:** Анализът показва, че най-рано в хода на бременността се изявява тиреоидната патология, по-късно – хипергликемията и най-късно – случаите на едновременно наличие на двете нарушения. Това дава основание да се препоръча възможно най-ранен скрининг за тиреоидна дисфункция предвид ключовата роля на тиреоидните хормони в развитието на нервната система на плода в началните срокове на бременността, както и за съзряването и функцията на бета-клетките на панкреаса.

### The Term of Pregnancy Played Significant Role in Determining the Time for Manifestation of Hypothyroidism and/or Hyperglycemia During Pregnancy

**Trifonova B<sup>1, 2</sup>, Dakovska L<sup>1</sup>, Mihailova M<sup>1</sup>, Vukov M<sup>1</sup>, Borissova A-M<sup>1, 2</sup>**

<sup>1</sup>Clinic of Endocrinology, University Hospital Sofamed, Department of Internal Diseases,

<sup>2</sup>Faculty of Medicine, Sofia University „Saint Kliment Ohridski“, Sofia

**Introduction:** Gestational hyperglycemia and gestational hypothyroidism are the two most common endocrine disorders during pregnancy. Gestational hypothyroidism affects beta-cell maturation and function, and this can affect glucose metabolism.

**Objectives:** To investigate the role of gestational age in the manifestation of the two most common endocrine disorders during pregnancy, assessed by gestational week (g.w.).

**Materials and Methods:** We studied 547 pregnant women, mean  $30 \pm 5$  years, a median - 30

(18-47) in a cross-sectional multicenter population-based study in 84 settlements of Bulgaria. Pregnant women were divided into 4 groups according to the presence and/or absence of diabetes mellitus (Diab) or hypothyroidism (HypoThyr):

Group 0 – 62.7% (n-343) – without HypoThyr and without Diab;

Group 1 – 22.9% (n-125) – only HypoThyr;

Group 2 – 11% (n-60) – only Diab;

Group 3 – 3.5% (n-19) – with HypoThyr and with Diab i. e. simultaneously. Fasting morning venous blood (TSH, FT<sub>4</sub> - determined by ECLIA method) and fresh morning urine sample (to determine urine iodine concentration - UIC) was taken. A two-hour, 75 g oral glucose tolerance test (OGTT) was performed. Venous blood was taken in tubes, containing Na<sub>2</sub>EDTA and NaF. Hyperglycemia was estimated according to the criteria of WHO (2019), FIGO (2015), NICE (2015). The statistical analysis was performed by SPSS 13.0 for Windows.

**Results:** In Group 1 (only HypoThyr), thyroid pathology appears earlier in the course of pregnancy – at 20th week of gestation, and at the latest during the course of pregnancy – at 26th week, both diseases appear simultaneously – Group 3 (HypoThyr and Diab).

**Conclusion:** The analysis showed that the earliest in the course of pregnancy manifests the thyroid pathology, later – hyperglycemia become evident and at the latest in the course of pregnancy - cases of simultaneous presence of both diseases. This gives a reason to recommend the earliest possible screening for thyroid dysfunction, given the key role of thyroid hormones in the development of the fetal nervous system during the initial stages of gestation, as well as for the maturation and function of pancreatic beta cells.

## Ендокринни усложнения при лечение с имунотерапия в онкологията: клиничен случай

**Илиева Д.<sup>1</sup>, Няголова П.<sup>1,2</sup>, Митков М.<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> Клиника по Вътрешни болести, отделение по ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Пълмед“ Пловдив

<sup>2</sup> Катедра по ендокринология и болести на обмяната, Медицински факултет, МУ Пловдив

**Въведение:** Имунотерапията е съвременен метод на лечение в областта на онкологията. Тя стимулира имунната система да се насочва, свързва и блокира туморни рецептори, които иначе биха останали неразпознати и дава възможност за таргетно атакуване на раковите клетки. Предвид механизма на действие обаче приложението ѝ може да доведе до имунно-свързани нежелани събития, които да усложнят клиничния ход и прогнозата на пациентите. Ендокринопатиите са едни от най-честите странични ефекти свързани с имунотерапия.

**Клиничен случай:** Представяме пациентка на 53 години с анамнеза за дългогодишен ЗДм2, на перорална хипогликемизираща терапия с метформинов препарат в максимална доза. През 2023 г. е установена туморна формация в десния бъбрек, проведена е десностранна нефроуретеректомия, формацията е хистологично верифицирана като светло-клетъчен бъбречен карцином, стадиян T1N1M1 с белогробни метастази. Проведени са 4 индукционни курса първа линия имунотерапия с анти-PD-1 (ниволумаб) и анти-CTLA-4

(ипилимумаб) антитета, след което е отчетена стабилна болест. През 2025 г. пациентката бе хоспитализирана в клиниката по Ендокринология и болести на обмяната към УМБАЛ „Пълмед“ по спешност с клинични и параклинични данни за диабетна кетоацидоза. След овладяване на острата метаболитна декомпенсация се потвърди изчерпана бета-клетъчна функция с позитивни титри на анти-GAD-65 антитета и тежък клиничен хипотиреоидизъм при аутоимунно ангажиране на щитовидната жлеза. Изключена беше надбъбречнокорова недостатъчност. Иницира се трайно инсулинолечение в базално-болусен режим на приложение и заместителна терапия по отношение на тиреоидната дисфункция.

**Заключение:** Този случай подчертава важноста на мултидисциплинарния екип при проследяване на онкологични пациенти, лекувани с чекпойнт инхибитори и необходимостта от навременна адекватна реакция за овладяване на настъпилите усложнения. В наши дни имунотерапията предлага огромни ползи за пациенти с напреднал рак и въпреки множеството нежелани реакции, увеличаването на преживяемостта, което това лечение предлага, оправдава този риск.

### Endocrine Complications During Immunotherapy in Oncology: A Clinical Case

*Ilieva D.<sup>1</sup>, Nyagolova P.<sup>1, 2</sup>, Mitkov M.<sup>1, 2</sup>*

<sup>1</sup> Clinic of Internal Medicine, Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, University Hospital „Pulmed“, Plovdiv

<sup>2</sup> Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, Faculty of Medicine, Medical University, Plovdiv

**Introduction:** Immunotherapy is a modern method of treatment in the field of oncology. It stimulates the immune system to target, bind and block tumor receptors that would otherwise remain unrecognized and allows for a targeted attack on cancer cells. However, given the mechanism of action, its administration can lead to immune-related adverse events that complicate the clinical course and prognosis of patients. Endocrine complications are one of the most common side effects associated with immunotherapy.

**Clinical case:** We present a 53-year-old patient with a history of long-term type 2 diabetes, on oral hypoglycemic therapy with metformin in maximum dose. In 2023, a tumor formation was detected in the right kidney and a right-sided nephroureterectomy was performed. It was histologically verified as clear cell renal cell carcinoma, staged T1N1M1 with lung metastases. Four induction courses of first-line immunotherapy with anti-PD-1 (nivolumab) and anti-CTLA-4 (ipilimumab) antibodies were performed, after which stable disease was reported. In 2025, the patient was hospitalized in the Endocrinology and Metabolic Diseases Department at the University Hospital „Pulmed“ as an emergency with clinical and paraclinical data for diabetic ketoacidosis. After controlling the acute metabolic decompensation, depleted beta-cell function and positive titers of anti-GAD-65 antibodies were confirmed. The patient was diagnosed with severe clinical hypothyroidism based on autoimmune thyroid disease. Adrenal cortical insufficiency was excluded. Permanent insulin treatment was initiated in a basal-bolus regimen and replacement therapy for thyroid dysfunction was commenced.

**Conclusion:** This case highlights the importance of a multidisciplinary team in the follow-up of cancer patients treated with checkpoint inhibitors and the need for a timely and adequate response to manage complications. Nowadays, immunotherapy offers enormous benefits for patients with advanced cancer and despite the many side effects, the increase in survival rate that this treatment offers, justifies this risk.

## Клиничен случай на наследствен диабет с патогенен вариант на митохондриалния MT-TL1 Ген m.3243A > G. защо метформин е контраиндициран?

**Маринова Е.<sup>1</sup>, Бояджиева М.<sup>2</sup>, Димова. М.<sup>1</sup>, Левкова М<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Клиника по Вътрешни болести, Факултет медицина, Медицински университет, Варна

<sup>2</sup>Медицински университет, Варна

<sup>3</sup>Катедра по медицинска генетика, Медицински университет, Варна

**Въведение:** Моногенният захарен диабет (ЗД) е рядко заболяване, представляващо 1-5% от всички случаи на диабет. Вариабилността в клиничната картина може да доведе до забавена диагноза и трудности при лечението. С цел подобряване на прогнозата е важно ранно откриване на кандидатите, подходящи за генетично изследване.

**Цели:** Да се проведе генетично тестване за MODY(maturity onset diabetes of the young) при пациент с високо клинично подозрение.

**Материал и методи:** Мъж на 48 год. със случайно установена горно-гранична стойност на кръвната глюкоза на гладно през 2017 г. През 2020 г. е поставена диагноза ЗД тип 2, при глюкоза на гладно – 12 mmol/l. Започнато е лечение с метформин, което е преустановено поради общо неразположение, силна слабост и умора. Пациентът е приемал последователно SGLT2-инхибитор, DPP-4 инхибитор и сулфонилуреен препарат, с недовършен контрол, при редовна умерена към интензивна физическа активност и оскъден на въглехидрати хранителен режим. Фамилна обремененост – майка и леля със ЗД. Тегло 84 kg, Ръст 185 cm, ИТМ 24,8kg/m<sup>2</sup>; Талия 92 cm. Проведен е таргетен молекулярно-генетичен анализ за 17 гена, асоциирани с MODY. Изследвани са панел антителиа за ЗД тип 1 и серумни нива на С-пептид.

**Резултати:** Установява се патогенен вариант на MT-TL1 ген и мутация m.3243A>G, от митохондриалния геном, най-често асоциирана с MELAS (митохондриална енцефалопатия, лактатна ацидоза и stroke-like епизоди) и MIDD (наследствен диабет и глухота). Засегнати са 21,6% от митохондриалната ДНК в кръвта. Изследваното ниво на С-пептид е 3.07; HbA<sub>1c</sub> – 7.4%; антителата за Т1ЗД са отрицателни. Установява се нормален серумен лактат.

**Заклучение:** При пациента се установи наследствен митохондриален диабет, предаван по майчина линия. Фенотипният спектър на m.3243A>G се свързва с 30% честота на MIDD, като хетероплазмията обяснява липсата на пълната клинична картина. Метформин действа на ниво митохондрии и употребата му може да доведе до прогресия на симптомите или лактатна ацидоза. Препоръчва се терапия с коензим Q10, като част от пациентите могат да се нуждаят и от инсулиново лечение.

## A Clinical Case of Hereditary Diabetes with Pathogenic Variant of the Mitochondrial MT-TL1 Gene m.3243A > G. why is Metformin Contraindicated?

**Marinova E.<sup>1</sup>, Boyadzheva M<sup>2</sup>, Dimova M<sup>1</sup>, Levkova M<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Internal Medicine Clinic, Faculty of Medicine, Medical University - Varna

<sup>2</sup>Medical University - Varna

<sup>3</sup>Department of Medical Genetics, Medical University - Varna

**Objectives:** To performed genetic testing for MODY (maturity onset diabetes of the young) in a patient with high clinical suspicion.

**Materials and Methods:** This is a case of a 48-year-old man with an incidentally detected upper-bound glucose value in 2017. In 2020, a diagnosis of type 2 diabetes was made, with fasting glucose – 12 mmol/l. Metformin treatment was initiated, but was discontinued due to general malaise, severe weakness and fatigue. He was taking a SGLT2 inhibitor, a DPP-4 inhibitor, and a sulfonylurea sequentially, with poor control, with regular moderate to intense physical activity and a low-carbohydrate diet. Family history - mother and aunt with diabetes. Weight 84 kg, Height 185 cm, BMI 24.8 kg/m<sup>2</sup>; Waist 92 cm. Targeted molecular genetic analysis for 17 genes associated with MODY was performed. Antibody panel for type 1 diabetes and serum C-peptide levels were examined.

**Results:** A pathogenic variant of the MT-*MT-1* gene and a mutation m.3243A>G, from the mitochondrial genome, have been identified, most often associated with MELAS (mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes) and MIDD (hereditary diabetes and deafness syndrome). Twenty-one point six percent of mitochondrial DNA in blood is affected. C-peptide levels were normal; HbA<sub>1c</sub> – 7.4%; antibodies for T1D were negative. Serum lactate was normal.

**Conclusion:** The patient was diagnosed with hereditary mitochondrial diabetes, transmitted through the maternal line. The phenotypic spectrum of m.3243A>G is associated with a 30% incidence of MIDD, with heteroplasmy explaining the lack of a complete clinical features. Metformin acts at the mitochondrial level and its use may lead to progression of symptoms or lactic acidosis. Coenzyme Q10 therapy is recommended, and some patients may also require insulin treatment.

### Затлъстяване, диабет и тиреоидни възли

**Трифонова Б**<sup>1,2</sup>, **Даковска Л**<sup>1</sup>, **Михайлова Е**<sup>1</sup>, **Вуков М**<sup>1</sup>, **Борисова А-М**<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Клиника по ендокринология и болести на обмяната, Университетска болница Софиямед, Катедра по Вътрешни болести,

<sup>2</sup>Медицински факултет, Софийски университет „Свети Климент Охридски“, София

**Въведение:** Изследователската програма GBD (Университета на Вашингтон) през 2021 г. публикува данни от разпространението на затлъстяването и наднорменото тегло в света – около 1.00 милиард възрастни мъже и 1.11 милиарда възрастни жени са с наднормено тегло и затлъстяване. IDF съобщава, че през 2021 г. около 11% от населението в света (537 милиона) на възраст 20-79 години живее с диабет. АТА (2022) твърди в своя публикация, че тиреоидните възли са много чести и могат за бъдат открити при повече от половината от населението на US.

**Цели:** Да се изясни патогенетичната връзка между трите заболявания-затлъстяване, захарен диабет и тиреоидни възли, които често са налице едновременно.

**Материал и методи:** Изследвани са 936 лица на възраст от 20 до 79 години, избрани на случаен принцип от регионални регистри на населението. Разпределени са в три възрастови групи:

20-44 години – 342 (36.5%),

45-59 години – 301 (32.2%),

60-79 години – 293 (31.3%). Разпределението по пол е 479 жени (51.1%) и 457 мъже (48.9%). На всички са измерени ръст, тегло и ИТМ (kg/m<sup>2</sup>). Проведени са следните изследвания: стандартен ОГТТ с измерване на плазмена глюкоза; TSH е определен количествено

с ECLIA-сандвич метода, FT<sub>4</sub> - с конкурентен ECLIA метод. Извършено е ултразвуково изследване с дигитален цветен доплеров диагностичен скенер.

**Резултати:**

Възлеста гуша, диабет и затлъстяване респ. наднормено тегло

Група	Възлеста гуша и Т2Д (общо)	Възлеста гуша и Т2Д (жени)	Възлеста гуша и Т2Д (мъже)
ИТМ ≥ 25 kg/m <sup>2</sup>	59 (82.0%) *	23 (71.9%) **	36 (90.0%) *
Нормално тегло (18.5-24.99 kg/m <sup>2</sup> )	13 (18.0%) *	9 (28.1%) **	4 (10.0%) *
Общо	72 (100%)	32 (100%)	40 (100%)

\*p<0.001 – BMI общо и при мъже; \*\*p < 0.05 - > 0.02 при жени

**Заключение:** Абнормната секреция на ТСХ при диабет, уврежданията от оксигативния стрес, инсулиновата резистентност, хиперинсулинемията, повишените нива на IGF-1, абнормната секреция на лептин, повишената секреция на възпалителни фактори и хемокини, характерни за затлъстяването и захарния диабет, стоят в основата на формирането на възли в щитовидната жлеза.

## Obesity, Diabetes and Thyroid Nodules

Trifonova B<sup>1,2</sup>, Dakovska L<sup>1</sup>, Mihailova M<sup>1</sup>, Vukov M<sup>1</sup>, Borissova A-M<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Clinic of Endocrinology, University Hospital Sofamed, Department of Internal Diseases,

<sup>2</sup>Faculty of Medicine, Sofia University „Saint Kliment Ohridski“, Sofia

**Introduction:** The GBD (Washington University) research program in 2021 published data on the prevalence of obesity and overweight in the world - about 1.00 billion adult men and 1.11 billion adult women are overweight and obese. IDF reports that in 2021, about 11% of the world's population (537 million) aged 20-79 years lives with diabetes. ATA (2022) claims in its publication that thyroid nodules are very common and can be found in more than half of the US population.

**Aim:** To clarify the pathogenetic relationship between the three diseases- obesity, diabetes and thyroid nodules, which often occur simultaneously.

**Materials and Methods:** 936 persons aged from 20 to 79 years were randomly selected from regional population registers according to age and gender - 479 women (51.1%) and 457 men (48.9%). The individuals were distributed in three age groups according to the last population census of 2022 year (NSI): 20-44 years – 342 (36.5%), 45-59 years – 301 (32.2%), 60-79 years – 293 (31.3%).

Height, weight and BMI (kg/m<sup>2</sup>) were measured. Standard OGTT was performed with measurement of plasma glucose. TSH was quantified using the ECLIA-sandwich method and FT<sub>4</sub> was measured with a competitive ECLIA method. An ultrasound examination was performed with a Digital Color Doppler Diagnostic Scanner

# Постери/Poster presentations

## Results:

Nodular goiter, diabetes and obesity or overweight

Group	Nodular goiter and T2D (total)	Nodular goiter and T2D (women)	Nodular goiter and T2D (men)
BMI $\geq$ 25 kg/m <sup>2</sup>	59 (82.0%) *	23 (71.9%) **	36 (90.0%) *
Normal weight (18.5-24.99 kg/m <sup>2</sup> )	13 (18.0%) *	9 (28.1%) **	4 (10.0%) *
Общо	72 (100%)	32 (100%)	40 (100%)

\* $p < 0.001$  – BMI total and in men; \*\* $p < 0.05 - > 0.02$  in women

**Conclusion:** Abnormal secretion of TSH in diabetes, damage from oxidative stress, insulin resistance, hyperinsulinemia, increased levels of IGF-1, abnormal secretion of leptin, increased secretion of inflammatory factors and chemokines characteristic of obesity and diabetes, are the basis for the formation of nodules in the thyroid gland.

## Гликемичен контрол на захарен диабет тип 2 в зависимост от BMI при българска популация

Йончева-Михайлова М.<sup>1</sup>, Тотомирова Ц.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Клиника ендокринология и болести на обмяната, ВМА, София

**Въведение:** Захарният диабет (ЗД) е социално-значимо заболяване с нарастваща честота. ЗД тип 2 се съчетава с повишение на телесното тегло, а резултатът от провежданото лечение зависи и от степента на затлъстяване и съответното му повлияване.

**Цели:** Цел на настоящето проучване е да се анализира ефективността на различни лекарствени групи при терапия на ЗД тип 2 в зависимост от индекса на телесна маса (ИТМ) и повлияването на HbA<sub>1c</sub>.

**Материал и методи:** Проведено е проспективно обсервационно проучване, включващо преминали лица през РЗОК-София област, на които са предписани лекарства за лечение на ЗД тип 2. Анализирана е кохортата пациенти, стартирали лечението си с медикамент, отпускан с протокол по НЗОК през 2017.г. и 2018.г. и са проследени показателите им до м. юни 2021г.

**Резултати:** Групата включва 179 пациенти (мъже 36.9%, жени 63.1%). Най-многобройни са пациентите между 60- и 70-годишна възраст (29.6%). Пациентите на непроменено лечение през целия период на проучването са 40.2% в групата, лекувана с GLP-1 рецепторни агонисти, докато в групата, лекувана със SGLT-2 инхибитори, са 33.0%. 23 пациенти (12.8%) преминават от един медикамент на друг за изследвания период, най-често поради неефективност на терапията върху хипергликемията. Всички пациенти при първото посещение са с HbA<sub>1c</sub> >7.0%, при последното посещение 65.9% от пациентите са с HbA<sub>1c</sub>  $\leq$ 7.0%. Двумерното разпределение на ИТМ /HbA<sub>1c</sub> в края на проследявания период

демонстрира най-голям дял на пациентите със стойности на  $HbA_{1c} \leq 7.0\%$  (87.5%) при ИТМ  $< 25 \text{ kg/m}^2$ , дялът на пациентите с добър контрол в групата с ИТМ между  $25\text{-}30 \text{ kg/m}^2$  е 70.7%, а дялът на пациентите с добър контрол в групата с ИТМ  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  е 63.1%. Налице е статистически значима разлика между  $HbA_{1c}$  в групата на ИТМ под  $25 \text{ kg/m}^2$  и тези със затлъстяване ( $p < 0.01$ ). Установява се позитивна корелация между степента на редукция на телесна маса и промяната на  $HbA_{1c}$ .

**Заключение:** При съпоставянето на ИТМ и степента на постигането на добър гликемичен контрол в проведеното проучване се установява, че колкото по-висок е ИТМ, толкова по-малък процент от пациентите постигат добър гликемичен контрол, изразен с показателя  $HbA_{1c}$ . Необходимо е редовно проследяване и при необходимост своевременно намеса с цел редукция на ИТМ за постигане на добър гликемичен контрол. Лечението на ЗД тип 2 е необходимо да се насочва към комбинирани терапии с ефикасност върху гликемичния контрол и телесното тегло.

## Glycemic Control of Type 2 Diabetes Depending on BMI in the Bulgarian Population

*Yoncheva-Mihaylova M<sup>1</sup>, Totomirova T.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Clinic of endocrinology and metabolic diseases, Military Medical Academy, Sofia

**Introduction:** Diabetes mellitus (DM) is a disease of social importance with an increasing incidence. Type 2 DM is associated with weight gain, and treatment outcome depends on the obesity grade and medication impact on it.

**Objectives:** The aim of the present study is to analyze the effectiveness of different type 2 diabetes treatment group depending on BMI and the impact on  $HbA_{1c}$ .

**Materials and Methods:** A prospective observational study was conducted including individuals who had undergone RHIF-Sofia region and were prescribed medications for the treatment of type 2 diabetes. A cohort of patients who started their treatment with a medication dispensed with an NHIF protocol in 2017 and 2018 was analyzed and their results were tracked until June 2021.

**Results:** The group included 179 patients (36.9% men, 63.1% women). The most numerous were patients between 60 and 70 years of age (29.6%). 40.2% of patients treated with GLP-1 receptor agonists had unchanged treatment throughout the entire period, while in SGLT-2 inhibitors group they were 33.0%. 23 patients (12.8%) switched the medication during the study period due to insufficient glycemic effect. All patients at the first visit had  $HbA_{1c} > 7.0\%$ , at the last visit 65.9% of patients had  $HbA_{1c} \leq 7.0\%$ . The bivariate distribution of BMI/ $HbA_{1c}$  at the end of the follow-up period demonstrated the largest proportion of patients with  $HbA_{1c}$  values  $\leq 7.0\%$  (87.5%) with BMI  $< 25 \text{ kg/m}^2$ , the proportion of patients with good control in the group with BMI between  $25\text{-}30 \text{ kg/m}^2$  was 70.7%, and the proportion of patients with good control in the group with BMI  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  was 63.1%. There was a statistically significant difference between  $HbA_{1c}$  in the BMI group below  $25 \text{ kg/m}^2$  and those with obesity ( $p < 0.01$ ). A positive correlation was found between the degree of body weight reduction and the change in  $HbA_{1c}$ .

**Conclusion:** When comparing BMI and the degree of achieving good glycemic control, it was found that the higher the BMI was, the smaller the percentage of patients achieving good glycemic control was. Regular monitoring and on time intervention on BMI are necessary to achieve good

glycemic control. The treatment of type 2 diabetes needs to be directed towards combinations with efficacy on glycemic control and body weight.

## Нови маркери за ранна диагностика на диабетна нефропатия при пациенти с Т1ЗД

**Модева И.<sup>1</sup>, Златанова Г.<sup>2</sup>, Аршинкова М.<sup>3</sup>, Цакова А.<sup>4</sup> Савова Р.<sup>5</sup>**

<sup>1</sup>Лаборатория по неонатален скрининг и функционална ендокринна диагностика, Медицински факултет, МУ, София; <sup>2</sup>Клиника по нефрология и хемодиализа, Медицински факултет, МУ, София; <sup>3</sup>Клиника по ендокринология и болести на обмяната, Медицински факултет, МУ; <sup>4</sup>Клинична лаборатория, УМБАЛ „Софиямед“, София; <sup>5</sup>Клиника по ендокринология и болести на обмяната, Медицински факултет, Медицински университет, София

**Въведение:** Диабетната нефропатия (ДН) е едно от най-честите и тежки усложнения на захарния диабет. Ранното откриване и лечение са основните мерки за предотвратяване на по-нататъшно влошаване на бъбречната функция. Маркери за диагностика и проследяване на ДН, наложени в клиничната практика, са изследването на екскрецията на албумин в урината и скоростта на гломерулната филтрация (GFR). Макар и добре познати, съществуват редица несъвършенства в специфичността им, което налага търсене на по-ранни и специфични такива.

**Цели:** Да се оцени значимостта и приложимостта на уринарните нефрин, трансферин, тумор некротизиращ фактор-алфа (ТНФ- $\alpha$ ) и колаген тип 4 (COL-4) като ранни и специфични маркери за диагностика на ДН.

**Материал и методи:** В проучването са включени 122 пациента с тип 1 захарен диабет на средна възраст 14.10 ( $\pm$ 2.55) години и 19 здрави контроли на средна възраст 12.00 ( $\pm$ 2.98) години. Уринарните нефрин, трансферин, ТНФ- $\alpha$ , COL-4 и креатинин са изследвани при всички участници, а при пациентите и албумин в първа сутрешна урина. Изчислени са съотношенията нефрин/креатинин, трансферин/креатинин, ТНФ- $\alpha$ /креатинин, COL-4/креатинин и микроалбумин (МАУ)/креатинин. Изследван е гликиран хемоглобин (HbA<sub>1c</sub>). Изчислен е GFR. Пациентите са разделени в 3 групи според гликемичния контрол: HbA<sub>1c</sub> <7%; HbA<sub>1c</sub> 7-9% и HbA<sub>1c</sub> >9%. В зависимост от наличието на МАУ са сформирани 2 групи: с и без МАУ. Според GFR, пациентите са разделени в 3 групи: GFR <90; 90-140 и >140 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Изследваните маркери са сравнени между пациенти и контроли и между различните групи.

**Резултати:** Уринарните нива на нефрин, ТНФ- $\alpha$  и COL4 са значително по-високи при пациентите с диабет в сравнение с контролите. Нивата на уринарния нефрин, трансферин, ТНФ- $\alpha$  и COL4 се увеличават с влошаването на гликемичния контрол, който е най-важният рисков фактор за развитието на ДН. Уринарните нива на нефрин, трансферин и COL4 са статистически по-високи при пациентите с увеличена екскреция на албумин в урината. По отношение на GFR групата с хиперфилтрация има най-високи стойности на всички маркери. Групата с намален GFR (<90) има по-високи стойности на маркерите в сравнение с групата с нормален GFR. Разликите между групите са сигнификантни при нефрин, трансферин и COL4.

**Заклучение:** Изследваните уринарни маркери нефрин, трансферин, ТНФ- $\alpha$ , COL-4 показват значителен потенциал като ранни маркери за диагностика и проследяване на ДН.

## New Markers for Early Diagnosis of Diabetic Nephropathy in Patients with T1DM

*Modeva I<sup>1</sup>, Zlatanova G<sup>2</sup>, Archinkova M<sup>3</sup>, Tsakova A<sup>4</sup>, Savova R<sup>5</sup>*

<sup>1</sup>Laboratory of Neonatal Screening and Functional Endocrine Diagnostics, Medical Faculty, Medical University, Sofia; <sup>2</sup>Clinic of Nephrology and Hemodialysis, Medical Faculty, Medical University, Sofia

<sup>3</sup>Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, Medical Faculty, Medical University, Sofia; <sup>4</sup>Clinical Laboratory, SofiaMed University Hospital; <sup>5</sup>Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, Medical Faculty, Medical University, Sofia

**Introduction:** Diabetic nephropathy (DN) is one of the most common and severe complications of diabetes mellitus. Early detection and treatment are the main measures to prevent further deterioration of kidney function. Markers for the diagnosis and follow-up of DN, implemented in clinical practice, are the urinary albumin excretion rate and glomerular filtration rate (GFR). Although well known, there are a number of imperfections in their specificity, which necessitates the search for earlier and more specific ones.

**Objectives:** To evaluate the relevance and applicability of urinary nephrin, transferrin, tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) and collagen type 4 (COL-4) as early and specific markers for the diagnosis of DN.

**Materials and Methods:** The study enrolled 122 patients with type 1 diabetes mellitus with a mean age of 14.10 ( $\pm$ 2.55) years and 19 healthy controls with a mean age of 12.00 ( $\pm$ 2.98) years. Urinary nephrin, transferrin, TNF- $\alpha$ , COL-4, and creatinine were examined in all participants, and in patients with type 1 diabetes mellitus albumin in first morning urine was also measured. Nephrin/creatinine, transferrin/creatinine, TNF- $\alpha$ /creatinine, COL-4/creatinine and microalbumin (MAU)/creatinine ratios were calculated. Glycated hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>) was measured. GFR was calculated. Patients were divided into 3 groups according to glycemic control: HbA<sub>1c</sub> <7%; HbA<sub>1c</sub> 7-9% and HbA<sub>1c</sub> >9%. Depending on the presence of MAU, 2 groups were formed: with and without MAU. According to GFR, patients were divided into 3 groups: GFR <90; 90-140 and >140ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Markers studied were compared between patients and controls and between different groups.

**Results:** Urinary nephrin, TNF- $\alpha$  and COL4 have significantly higher levels in patients with diabetes compared to controls. Urinary nephrin, transferrin, TNF- $\alpha$  and COL4 levels increase with worsening of the glycemic control, the most important risk factor for the development of DN. Urinary nephrin, transferrin and COL4 are statistically higher in patients with increased AER. Regarding to the GFR the group with hyperfiltration had the highest values of all markers which was expected. The group with decreased GFR (<90) had higher values of the markers compared to the group with normal GRF. The differences between the groups were significant in nephrin, transferrin and COL4.

**Conclusion:** Urinary nephrin, transferrin, TNF- $\alpha$  and COL4 have shown significant potential as early markers for the diagnosis of DN.

### E-Tracking методика за измерване на артериалната ригидност при пациенти със захарен диабет тип 2

Маринова Е.<sup>1</sup>, Бояджиева М.<sup>2</sup>, Каназирев Б.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Клиника по Вътрешни болести, Факултет медицина, Медицински университет, Варна

<sup>2</sup>Медицински университет, Варна(DO-ERN)

**Въведение:** Съдовата калцификация и артериалната ригидност (АР) настъпват рано в хода на макроваскуларните усложнения при пациенти със захарен диабет тип 2 (ЗДТ2). E-tracking е нова ехографска методика за диагностициране на локална АР на общата каротидна артерия чрез измерване на скоростта на пулсовата вълна (pulse wave velocity, PWV $\beta$ ). PWV $\beta$  се счита за важен рисков фактор в оценката на общия сърдечно-съдов риск. Понастоящем има ограничени данни за измерване на PWV $\beta$  при пациенти със ЗДТ2.

**Цели:** Да се измери PWV $\beta$  на каротидните артерии при пациенти със ЗДТ2 без установени макроваскуларни усложнения посредством e-tracking, и при здрави контроли. Да се потърсят потенциални асоциации на PWV $\beta$  с хемодинамични и метаболитни показатели.

**Материал и методи:** Изследвани са 100 пациента (52 жени и 48 мъже) със ЗДТ2 и 30 здрави контроли. E-tracking на каротидните артерии се провежда посредством ултразвуков апарат Aloka Hitachi Prosound  $\alpha$ 7 в състояние на нормотония и 12-часов период без прием на храна. Измериха се антропометрични (ръст, тегло, обиколка на талия), хемодинамични (сistolно, диастолно и централно аортно налягане) и метаболитни показатели (кръвна глюкоза, HBA<sub>1c</sub>).

**Резултати:** Изследваната група със ЗДТ2 показва сигнификантно по-висока PWV $\beta$  на двете каротидните артерии  $7.37 \pm 1.32$  m/sec, сравнено с контроли PWV $\beta$   $6.43 \pm 1.11$  m/sec ( $p=0.001$ ). Разкриха се положителни корелационни връзки на PWV $\beta$  и съотношение талия/ръст ( $r=0.25$ ,  $p=0.02$ ), стойностите на HBA<sub>1c</sub> ( $r=0.23$ ,  $p=0.01$ ), централното систолно артериално налягане ( $r=0.28$ ,  $p=0.01$ ), пулсовото налягане ( $r=0.38$ ,  $p=0.001$ ).

**Заключение:** Повишените стойности на PWV $\beta$  на каротидните артерии са ранен предиктор и тъканен биомаркер за развитието на сърдечно-съдови заболявания, особено при високорискови пациенти със ЗДТ2. E-tracking методиката е лесен, неинвазивен и бърз метод за оценка на PWV $\beta$ , позволяващ оценка на сърдечно-съдовия риск при пациентите със ЗДТ2, отвъд традиционните рискови фактори.

### E-Tracking Method for Measuring Arterial Stiffness in Patients with Type 2

Marinova E.<sup>1</sup>, Boyadzhieva M.<sup>2</sup>, Kanazirev B.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Internal Medicine Clinic, Faculty of Medicine, Medical University, Varna

<sup>2</sup> Medical University, Varna

**Introduction:** Vascular calcification and arterial stiffness (AS) occur early in the course of macrovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). E-tracking is a new ultrasound technique for diagnosing local AS of the common carotid artery by measuring the pulse wave velocity (PWV $\beta$ ). PWV $\beta$  is considered an important risk factor in the assessment of overall cardiovascular risk. Currently, there is a limited data on measuring PWV $\beta$  in patients with T2DM.

**Objectives:** To measure PWV $\beta$  of the carotid arteries in patients with T2DM without established macrovascular complications using e-tracking and also in healthy controls and to reveal potential associations of PWV $\beta$  with hemodynamic and metabolic parameters.

**Materials and Methods:** We enrolled 100 patients (52 women and 48 men) with T2DM and 30 healthy controls. E-tracking of the carotid arteries was performed using an Aloka Hitachi Prosound  $\alpha 7$  ultrasound device in a state of normotonicity and a 12-hour fast. Anthropometric (height, weight, waist circumference), hemodynamic (systolic, diastolic and central aortic pressure) and metabolic parameters (blood glucose, HBA1c) were measured.

**Results:** The studied group of T2DM showed significantly higher PWV $\beta$  of both carotid arteries  $7.37 \pm 1.32$  m/sec, compared to controls PWV $\beta$   $6.43 \pm 1.11$  m/sec ( $p=0.001$ ). Positive correlations were revealed between PWV $\beta$  and waist/height ratio ( $r=0.25$ ,  $p=0.02$ ), HBA $_{1c}$  values ( $r=0.23$ ,  $p=0.01$ ), central systolic arterial pressure ( $r=0.28$ ,  $p=0.01$ ), and pulse pressure ( $r=0.38$ ,  $p=0.001$ ).

**Conclusion:** Elevated carotid PWV $\beta$  values are an early predictor and tissue biomarker for the development of cardiovascular disease, especially in high-risk patients with T2DM. The e-tracking methodology is an easy, non-invasive and rapid method for assessing PWV $\beta$ , allowing assessment of cardiovascular risk in patients with T2DM, beyond traditional risk factors.

## Метастаза в щитовидната жлеза от недиференциран плоскоклетъчен карцином на хипофаринкса – клиничен случай

**Янчева Н.<sup>1</sup>, Чобанкова Е.<sup>1</sup>, Чапкънов А.<sup>1</sup>, Чонова Е.<sup>1</sup>, Нончев Б.<sup>1,2</sup>**

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

<sup>2</sup> Медицински университет, Пловдив

**Въведение:** Плоскоклетъчните карциноми на глава и шия представляват около 4% от всички ракови заболявания. Има 6 основни типа рак на главата и шията, според органа, в който се развива – рак на ларинкса и хипофаринкса, тумори на носната кухина и параназалните синуси, назофарингеален карцином, рак на устната кухина и орофаринкса, рак на слюнчените жлези. Метастази в щитовидната жлеза са установени в 1,4-3% от пациентите с осъществена тиреоидектомия по повод на малигненост. Най-чести локализации на първични тумори, които метастазират в щитовидната жлеза, са бъбрек, бял дроб, ГИТ и гърба. Плоскоклетъчните карциноми на глава и шия метастазират най-често по лимфен път, хематогенните далечни метастази са редки. Обхващането на щитовидната жлеза е рядко и нетипично.

**Клиничен случай:** Касае се за пациентка на 86 години, оперирана по повод недиференциран плоскоклетъчен карцином на хипофаринкса /по типа на „Шминке“/ през май 2024г. От имунохистохимичното изследване се установява CD3 – огнищно положителна (+) експресия, рапСК AE1/AE3 – положителна (+) експресия. Пациентката е провела лъчетерапия. В хода на проследяването са визуализирани формации в щитовидната жлеза и структурите на предна шия с високорискови ехографски характеристики. През февруари 2025 година е проведена ТАБ на формация в ляв тиреоиден лоб и на формация пред десен тиреоиден лоб в претиреоидните мускули с цитологични данни за малигнен епителен тумор. Изготвени са смивове от биопсична игла от посочените формации за тиреоглобулин и калцитонинс негативен резултат. Клинично и хормонално пациентката е в еутиреоидно състояние,

с негативни тиреоидни автоантитела. Обсервира се метастаза в щитовидната жлеза и в претиреоидните мускули. През април 2025 година е извършена ексцизия на гълбок шиеен лимфен възел в дясно супраклавикулярно и е взета тъкан от ляв тиреоиден лоб с хистологични данни за метастази от недиференциран плоскоклетъчен карцином на епифаринкса, имунохистохимично МСК AE1/AE3 – дифузно положителна (+) експресия. Взето е решение за продължаване на лечението с химиотерапия.

**Заключение:** Плоскоклетъчният карцином на щитовидната жлеза е рядък тип карцином, съставляващ 1% от тиреоидните карциноми. Метастазирането в щитовидната жлеза от плоскоклетъчен карцином с произход хипофаринкс е изключително рядка находка, което подчертава необходимостта от индивидуализиран подход при диагностиката и интерпретацията на получените резултати.

### Metastasis to the Thyroid Gland from Undifferentiated Squamous Cell Carcinoma of the Hypopharynx – Clinical Case Report

***Yancheva N.<sup>1</sup>, Chobankova E.<sup>1</sup>, Chapkanov A.<sup>1</sup>, Chonova E.<sup>1</sup>, Nonchev B.<sup>1,2</sup>***

<sup>1</sup>University Multiprofile Hospital for Active Treatment „Kaspela“, Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases; <sup>2</sup>Medical University, Plovdiv

**Introduction:** Squamous cell carcinomas of the head and neck account for about 4% of all cancers. There are six main types of head and neck cancer, according to the organ in which it develops – cancer of the larynx and hypopharynx, tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses, nasopharyngeal carcinoma, cancer of the oral cavity and oropharynx, and cancer of the salivary glands. Metastases in the thyroid gland have been found in 1,4-3% of patients with thyroidectomy due to malignancy. The most common locations of primary tumors that metastasize to the thyroid gland are kidney, lung, gastrointestinal tract and breast. Squamous cell carcinomas of the head and neck metastasize most often via the lymphatic route, hematogenous distant metastases are rare. Involvement of the thyroid gland is rare and atypical.

**Clinical case report:** An 86-year-old patient underwent surgery for undifferentiated squamous cell carcinoma of the hypopharynx /„Schminke“ type/ in May 2024. Immunohistochemical examination showed CD3 – focal positive (+) expression, panCK AE1/AE3 – positive (+) expression. The patient also underwent radiotherapy. During follow-up formations in the thyroid gland and anterior neck structures were visualized with high-risk ultrasound characteristics. In February 2025 FNA of a formation in the left thyroid lobe and of a formation in front of the right thyroid lobe in the prethyroid muscles was performed with cytological data for a malignant epithelial tumor. Biopsy needle swabs from the described formations were prepared with negative results for thyroglobulin and calcitonin. Clinical and hormonal euthyroid status and negative thyroid autoantibodies were established. Metastasis was suspected in the thyroid gland and in the prethyroid muscles. In April 2025, an excision of a deep cervical lymph node in the right supraclavicular region was performed and tissue from the left thyroid lobe was taken with histological data for metastases from undifferentiated squamous cell carcinoma of the epipharynx, immunohistochemical MCK AE1/AE3 – diffuse positive (+) expression. A decision to continue chemotherapy treatment was made.

**Conclusion:** Squamous cell carcinoma of the thyroid gland is a rare type of carcinoma, accounting for 1% of the thyroid carcinomas. Metastasis to the thyroid gland from squamous cell carcinoma of hypopharyngeal origin is an extremely rare finding, which emphasizes the necessity of an individualized approach and interpretation of the obtained results.

## Ефекти на двойния GLP/GIP рецепторен агонист тирзепатид върху нивата на иризин и интерлевкин-6 (IL-6) при пациенти със затлъстяване

**Стоянова Р.<sup>1</sup>, Денчев В.<sup>2</sup>, Дърленска-Ханджиева Т.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> МЦ „РеджинаЛайф клиник“

<sup>2</sup> Медицински факултет, Катедра по токсикология и фармакология, МУ, София

**Въведение:** Затлъстяването представлява хронично, прогресивно и многофакторно заболяване с пандемичен характер. То е независим рисков фактор за повишена заболеваемост и смъртност, което подчертава спешността на ефективните интервенции. През последното десетилетие лечението на затлъстяването се е променило значително с въвеждането на нов клас синтетични пептидни молекули – агонисти на GLP-1 (глюкагоноподобен пептид-1), както и най-новия двоен агонист на GLP-1/GIP рецептори. Интересът към тези терапии се разширява извън традиционната ендокринология, включвайки тяхното влияние върху миокините – мускулно отделените сигнални молекули, които играят ключова роля в множество системни процеси.

**Цели:** Целта на настоящото изследване е да се представят и анализират научните данни за ефекта на двойния GLP-1/GIP рецепторен агонист тирзепатид върху миокините иризин и IL-6, в серума на пациенти, страдащи от затлъстяване. Представяме дизайна на изследването, което ще оцени тези взаимодействия по проект Грант 2025 на МУ-София. Нашата хипотеза е, че тирзепатид повлиява синтеза на миокини и цитокини от мускулната тъкан, като това допринася за подобряване на метаболитния профил на пациентите, живеещи със затлъстяване.

**Материал и методи:** В проучването ще бъдат подбрани 20 участници на възраст между 25 и 50 години с ИТМ >29.9 кг/м<sup>2</sup> с или без метаболитни отклонения и без захарен диабет, които да получават лечение с тирзепатид с титриране. Провеждането на цялостен анализ с DEXA ще осигури точни данни за мускулната маса, подкожната и висцералната мастна тъкан. Всички процедури ще бъдат извършени в съответствие с етичните стандарти и насоки за клинични изследвания по изследователски проект по „ГРАНТ-2025“.

**Резултати:** Очакваните резултати ще предоставят ценни познания относно механизмите на действие на двойните агонисти на GLP-1 и GIP рецепторите. Те имат потенциала да идентифицират нови терапевтични възможности за различни патологии, свързани с метаболитния синдром и хроничните възпалителни състояния. Завършването на проекта ще обогати съществуващото разбиране за дългосрочните ефекти на тези фармакологични агенти и може да открие перспективи за тяхното приложение в клиничната практика.

**Заключение:** Взаимодействието между агонистите на GLP-1/GIP рецепторите и биологията на миокините представлява значим аспект в метаболитните изследвания. Бъдещите проучвания следва да се фокусират върху разкриването на основните механизми, посредством които тези молекули оказват влияние върху нивата на миокини, както и на съответните клинични последици, свързани с развитието на метаболитно-асоциирани заболявания.

### Effects of the Dual GLP/GIP Receptor Agonist Tirzepatide on Irisin Levels and interleukin-6 (IL-6) in Patients with Obesity

*Stoyanova R.<sup>1</sup>, Denchev V.<sup>2</sup>, Handjieva-Darlenska T.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Medical Centre „ReginaLife clinic“, Sofia

<sup>2</sup> Toxicology and Pharmacology Department, Faculty of Medicine, Medical University, Sofia

**Introduction:** Obesity is a chronic and multifactorial disease with a pandemic spread. It is an independent risk factor for increased morbidity and mortality, highlighting the urgency of effective interventions. Over the past decade, the treatment of obesity has changed significantly with the introduction of a new class of synthetic peptide molecules – GLP-1 (glucagon-like peptide-1) agonists, as well as the latest dual agonist of GLP-1/GIP receptors. Interest in these therapies has recently expanded beyond traditional endocrinology, including their influence on myokines – muscle-derived signalling molecules that play a key role in numerous systemic processes.

**Objectives:** The aim of this study is to present and analyse the scientific findings regarding the influence of the dual GLP-1/GIP receptor agonist tirzepatide on irisin and IL-6 in the serum of patients suffering from obesity. We also present the design of the study that will evaluate these interactions. The working hypothesis is whether there is a correlation between the levels of myokines and tirzepatide therapy in individuals with obesity whether it could be utilized as a future therapeutic option.

**Materials and Methods:** The study will involve recruiting a total of 20 participants, aged between 25 and 50 years, with BMI >29.9 kg/m<sup>2</sup> with or without metabolic disorders and without diabetes, who will receive tirzepatide treatment by titration. A whole-body DEXA scan will be performed to provide data on muscle mass, subcutaneous and visceral fat. All procedures will be carried out in accordance with ethical standards and guidelines for clinical research under the research project by „GRANT-2025“, MU, Sofia.

**Results:** The expected results of this study will provide valuable insights into the mechanisms of action of GLP-1 and GIP receptor agonists. They have the potential to identify new therapeutic opportunities for various pathologies associated with the metabolic syndrome and chronic inflammation. The completion of the project will enrich the existing understanding of the long-term effects of these pharmacological agents.

**Conclusion:** The interaction between GLP-1/GIP receptor agonists and the biology of myokines represents a significant aspect of metabolic research. Future studies should focus on elucidating the underlying mechanisms by which this class of molecules influences myokine levels, as well as the corresponding clinical implications related to the development of metabolic-associated diseases and their therapeutic potential.

## Терапия с GLP-1 агонисти при пациент с аутоимунни заболявания, включително миастения гравис, тиреоидит на Хашимото и тромбоцитопения

*Стоянова Р.<sup>1</sup>, Топузова К.<sup>2</sup>, Калева И.<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>МЦ „РеджинаЛайф клиник“, София

<sup>2,3</sup>УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“, МУ, София

**Въведение:** Комбинацията от миастения гравис (МГ), аутоимунен тиреоидит и тромбоцитопения поставя уникални предизвикателства в лечението на пациенти, живеещи със затлъстяване. Този клиничен случай има за цел да постави акцент върху взаимодействието между метаболитното здраве и аутоимунните заболявания и да разгледа употребата на GLP-1 рецепторни агонисти в тази група пациенти. Епидемиологични проучвания показват, че нарушенията на щитовидната жлеза се срещат при приблизително 5–10% от пациентите с миастения гравис.

Пациентът посети клиниката поради некомпенсиран хипотиреоидизъм, на заместителна терапия с 200 мкг левотироксин, и желание за редукция на тегло. Бяха извършени физикален преглед, лабораторни изследвания, ултразвук на щитовидната жлеза и измерване на биоимпеданс.

**Цели:** Този клиничен случай има за цел да изследва безопасността, ефикасността и потенциалните ползи на GLP-1 РА при пациент с миастения гравис, тиреоидит на Хашимото, тромбоцитопения и високостепенно затлъстяване.

**Материал и методи:** Демографските данни на пациента, клиничните резултати, спазването на терапията и потенциалните странични ефекти ще бъдат оценени, за да се предостави цялостно разбиране на въздействието на GLP-1 РА в този специфичен случай.

**Резултати:** След 12 месечно лечение се постигна редукция на 25 кг и подобрение в метаболитния статус. Установи се понижаване на нивото на инсулин с 10 mU/l. Достигна се еутиреоидна функция на фона на левотироксин 100 мкг. Анализът на телесния състав показва редукция на висцералната мастна тъкан и подобрение в съотношението мускули/мазнини. Нямаше влошаване на неврологичната симптоматика. Отчете се преходно гагене, което не наложи допълнителна интервенция.

**Заключение:** Приложението на семаглутид доведе до значителна загуба на тегло и подобрение в метаболитните показатели. Броят на тромбоцитите остана стабилен, не се отчете обостряне на аутоимунната активност. Пациентът прояви преходни горнодиспептични оплаквания, терапията беше понесена добре. Макар и обнадеждаващи, резултатите са базирани на един клиничен случай. Необходимо е провеждането на допълнителни проучвания, за да се потвърди безопасността и ефикасността на групата медикаменти при подобни комплексни случаи.

## GLP-1 Agonist Therapy Patient with Autoimmune Disorders Including MG and Hashimoto's Thyroiditis and Extreme Obesity

*Stoyanova R.<sup>1</sup>, Topuzova K.<sup>2</sup>, Kaleva I.<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>MC „Regina Life clinic“, Sofia

<sup>2,3</sup>USBLE „Acad. Ivan Penchev, Medical University, Sofia

## Постеру/Poster presentations

---

**Introduction:** The combination of myasthenia gravis (MG), autoimmune thyroiditis, and thrombocytopenia presents unique challenges in the management of extreme obesity. This case explores the potential benefits and safety considerations of GLP-1 receptor agonist therapy in such patients, focusing on the intersection of metabolic and autoimmune disease. Epidemiological studies show thyroid disorders occur in approximately 5–10% of MG patients. The patient presented with uncompensated hypothyroidism, previously treated with 200 mcg of levothyroxine, and expressed a desire for weight reduction. Evaluation included physical examination, laboratory testing, thyroid ultrasound, and body impedance analysis.

**Objectives:** To evaluate the safety, efficacy, and therapeutic outcomes of GLP-1 receptor agonist therapy in a patient with MG, Hashimoto's thyroiditis, thrombocytopenia, and extreme obesity.

**Materials and Methods:** Patient demographics, clinical outcomes, body composition, medication adjustments, and adverse effects were monitored over a 12-month period during treatment with semaglutide 2.4 mg weekly.

**Results:** After 12 months of therapy, the patient achieved a 25 kg weight loss. Fasting insulin dropped to 10 mU/L, indicating improved insulin sensitivity. Levothyroxine dosage was reduced to 100 µg daily, with maintenance of euthyroid status. Body composition analysis showed reduced visceral fat and improved muscle-to-fat ratio. Platelet counts remained within normal range, and no hematologic complications were observed. No exacerbation of MG symptoms occurred. Mild, transient nausea was noted during the early phase of treatment and resolved without intervention.

**Conclusion:** Semaglutide led to significant weight loss and metabolic improvement in this patient with MG, Hashimoto's thyroiditis, thrombocytopenia, and obesity. Platelet counts remained stable, and autoimmune activity did not worsen. The therapy was well-tolerated, aside from early gastrointestinal discomfort. Although encouraging, this is a single case; further studies are needed to confirm the safety and efficacy of GLP-1 receptor agonists in similarly complex patient populations.

## Клиничен случай на чернодробна цитολи́за при анорексия нерво́за

**Ангелова Б.<sup>1</sup>, Ганева С.<sup>1</sup>, Дикова А., Първанова Д<sup>1</sup>, Китова Н<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Първо отделение по ендокринология и болести на обмяната, МБАЛ „Сърце и Мозък“, Плевен

<sup>2</sup> Клинична лаборатория, МБАЛ „Сърце и Мозък“, Плевен

**Въведение:** Анорексия нерво́за (АН) е психиатрично разстройство, характеризиращо се с тежко недохранване, ИТМ <18.5 кг/м<sup>2</sup>, силен страх от напълняване и изкривена представа за собственото тяло. Хроничният калориен дефицит води до значителни ендокринни нарушения и увреждане на множество органи.

**Цели:** Представяне на рядък случай на чернодробна цитолу́за, индуцирана от глад, при рестриктивна форма на АН.

**Клиничен случай:** 31-годишна жена с анамнеза за рестриктивна анорексия нерво́за беше приета в Първо отделение по ендокринология и метаболитни заболявания на болница „Сърце и Мозък“, Плевен. При постъпването ѝ бяха установени изключително високи стойности на чернодробните трансаминази и полисистемна органна дисфункция. След изключване на групи инфекциозни и токсични хепатопатии беше поставена диагноза чернодробна цитолу́за, предизвикана от глад – рядко, но животозастрашаващо усложнение на АН.

**Заклучение:** Чернодробната цитолу́за, индуцирана от глад при анорексия нерво́за, е рядка клинична находка с висок риск от смъртност. Представява диагностично и терапевтично предизвикателство, тъй като към момента не съществуват утвърдени терапевтични протоколи.

## Клиничен случай на чернодробна цитолу́за при анорексия нерво́за

**Angelova B.<sup>1</sup>, Ganeva S.<sup>1</sup>, Dikova A., Parvanova D.<sup>1</sup>, Kitova N.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>First Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, Heart and Brain Hospital, Pleven

<sup>2</sup>Clinical Laboratory, Heart and Brain Hospital, Pleven

**Introduction:** Anorexia nervosa (AN) is a psychiatric disorder characterized by severe malnutrition, a BMI <18.5 kg/m<sup>2</sup>, intense fear of weight gain, and distorted body image. Chronic caloric restriction results in widespread endocrine dysfunction and multi-organ damage.

**Objectives:** To present a rare case of starvation-induced hepatic cytolysis in the context of restrictive-type AN.

**Case Report:** A 31-year-old female with a history of restrictive anorexia nervosa was admitted to the First Department of Endocrinology and Metabolic Diseases at Heart and Brain Hospital, Pleven. On admission, she exhibited extremely elevated liver transaminases and multi-organ dysfunction. After excluding other infectious and toxic hepatopathies, starvation-induced hepatic cytolysis was diagnosed—a rare but life-threatening complication of AN.

**Conclusion:** Starvation-induced hepatic cytolysis in anorexia nervosa is a rare clinical finding with high mortality risk. It poses diagnostic and therapeutic challenges, as there are currently no established treatment protocols.

### АКТХ-независим синдром на Кушинг при пациентка преживяла рак в детството

*Иванова, И.<sup>1</sup>, Сидерова М.<sup>1</sup>, Христозов, К.<sup>1</sup> Белчева М.<sup>2</sup>, Георгиева, М.<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Клиника по ендокринология и болести на обмяната; <sup>2</sup>Трета детска клиника, Онкохематология,

<sup>3</sup>Втора детска клиника, Факултет Медицина, МУ „Проф. д-р П. Стоянов“, Варна

**Въведение:** АКТХ-независимите адренокортикални форми на синдром на Кушинг (СК) представляват до 20 % от СК при възрастни и 15 % при деца над 7-годишна възраст. Обичайната клинична симптоматика в педиатричната възраст и юношеството включва наддаване на тегло с центрипетално преразпределение на мастната тъкан, забавяне на линеарния растеж, плетора, хипертония, аменорея.

**Клинична картина:** Представяме клиничен случай на 19-годишна девойка, насочена за диагностично уточняване по повод на КТ данни за двустранни инциденталомии на надбъбречните жлези. Клиничната картина включва центрипетално преразпределение на ПМТ с формирана мастна гърбица на ниво седми шийен прешлен и нормален ИТМ 23 kg/m<sup>2</sup>, артериална хипертония, главоболие, вторична аменорея и хирзутизъм. В анамнезата за минали заболявания се открояват поставената на 4 г.в. диагноза – остеогенен сарком на гясната бедрена кост, наложила оперативна интервенция и адювантна химиотерапия в периода от м. 02.2005 г. до м.05.2006 г. При настъпила ремисия на онкологичното заболяване и проследяване по-късно е диагностицирана и с хроничен вирусен хепатит С. Фамилната ѝ анамнеза е положителна за неоплазии: прабаба по майчина линия е диагностицирана с карцином на млечна жлеза след 60 г.в.; баба по майчина линия – починала на 50 г.в. вследствие синоназален нискодиференциран невроендокринен карцином. Проведените базални изследвания и функционални проби потвърдиха съмнението за АКТХ-независим синдром на Кушинг, а след адrenalен венозен смплинг – наличие на латерализация в полза на гясна НБЖ. Предвид фамилната анамнеза в диференциално-диагностичен план се обсъдиха и синдром на Ли-Фраумени; комплекс на Карни. Извършените в тази насока консултации с кардиолог и генетик не бяха потвърдителни. Пациентката бе насочена за десностранна лапароскопска адrenalектомия. Хистологичният резултат описва комбиниран тумор на НБЖ – адренокортикален агеном с миелолипом. В постоперативния период се разви клиника на третичен хипокортицизъм, налагаща временно заместително лечение с дехидрокортизон, който бе преустановен постепенно.

**Заклучение:** Данни от различни ракови регистри съобщават за повишена честота на последващи първични неоплазии при деца, преминали 5-годишен срок на наблюдение, но преди 25г от настъпване на ремисия. По-често наблюдавани са рак на млечна жлеза и костни тумори. Преглед на литературата откри само един описан подобен случай на развитие на ендогенен хиперкортизолизъм след диагностициране и лечение на костен тумор.

### Acth Independent Cushing's Syndrome in a Childhood Cancer Survivor

*Ivanova, I.<sup>1</sup>, Siderova, M.<sup>1</sup>, Hristozov, K., Belcheva, M.<sup>2</sup>, Georgieva, M.<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Department of Endocrinology and Metabolic Diseases; <sup>2</sup>Third Pediatric Clinic Oncohematology;

<sup>3</sup>Second Pediatric Clinic, Faculty of Medicine, Medical University, Varna

**Introduction:** ACTH-independent adrenocortical forms of Cushing's syndrome (CS) account for up to 20% of CS in adults and 15% in children over 7 years of age. The usual clinical presentation in pediatric age and adolescence includes weight gain with centripetal redistribution of adipose tissue, linear growth retardation, plethora, hypertension, and amenorrhea.

**Clinical presentation:** We present a case of a 19-year-old girl referred for diagnostic clarification due to CT findings of bilateral adrenal incidentalomas. Clinical presentation included centripetal redistribution of fat with fatty hump formed at the level of seventh cervical vertebra and normal BMI 23 kg/m<sup>2</sup>, arterial hypertension, headache, secondary amenorrhea and hirsutism. Past medical history highlights a diagnosis of osteosarcoma of the right femur at age 4, which required surgical intervention and adjuvant chemotherapy between February 2005 and May 2006. She was later diagnosed with chronic viral hepatitis C during remission and follow-up. Her family history was positive for neoplasia: maternal great-grandmother was diagnosed with mammary carcinoma after the age of 60; maternal grandmother died at the age of 50 as a consequence of sinonasal low-grade neuroendocrine carcinoma. Basal and functional tests confirmed the suspicion of ACTH-independent Cushing's syndrome and, after adrenal venous sampling, the presence of lateralization in favor of the right adrenal. Given the family history, Li-Fraumeni syndrome was also considered in the differential diagnostic plan as well as Carney complex. The consultations with cardiologist and geneticist performed in this regard were not confirmatory. The patient was referred for right-sided laparoscopic adrenalectomy. The histological result described a combined adrenocortical adenoma with myelolypoma. In the postoperative period she developed features of tertiary hypocorticism requiring temporary replacement therapy with dehydrocortisone, which was gradually discontinued.

**Conclusion:** Data from various cancer registries report an increased incidence of subsequent primary neoplasia in children who have undergone a 5-year follow-up period but before 25 years of remission. Breast cancer and bone tumors were more commonly observed. A review of the literature found only one such case of endogenous hypercortisolism developing after diagnosis and treatment of Ewing sarcoma.

## Диагностични предизвикателства при акромегалия със съмнение за косекреция на АКТХ: Влияние на коморбидностите

**Александров П., Борисов Р., Горчева Д., Лозанов Л.**

Клиника по вътрешни болести, Отделение по ендокринология и болести на обмяната, АСК УМБАЛ Токуга ЕАД, София

**Въведение:** Акромегалията е рядко заболяване с честота от 3–4 случая/млн. годишно, най-често причинено от соматотропином. Доказва се с повишена секреция на РХ и IGF-1 и липса на потискане на РХ в хода на ОГТТ, със съответна клинична изява и развитие на късни усложнения. Макар и рядко, при соматотропиноми е възможна косекреция на други хормони – най-често пролактин. Болестта на Кушинг, най-често срещаната форма на АКТХ-зависим хиперкортизолизъм (70%), е резултат от кортикотропином, с честота 1–2 случая/млн. годишно. Съвместната секреция на РХ и АКТХ от аденом е изключително рядка (<1%). Избирането на правилен подход, при налични множество коморбидности, се усложнява още повече при наличие на несъответствие спрямо клиничните и лабораторни находки, както е и в представения тук случай.

**Цели:** Представяне на рядък случай на хормонално активен хипофизен аденом с доказана акромегалия, комбиниран с биохимична констелация за АКТХ-зависим хиперкортизолизъм.

**Материал и методи:** Представен е клиничен случай на жена на 56 г. с дългогодишна епилепсия, провеждаща антиепилептично лечение, с тежка ХЗСН IV ф.кл. по NYHA и тежки придобити клапни пороци. С оглед на акромегалоидни черти е изследван нормален IGF-1: 119ng/ml (60/350), базален силно повишен РХ: >50ng/ml (0/5). Проведен е ЯМР на хипофиза с данни за макроаденом (22.5×23.5 mm).

**Резултати:** От проведените допълнителни изследвания се доказва акромегалия при парадоксално повишаване на РХ в хода на ОГТТ, но персистиращ нормален IGF-1. Установиха се: повишени нощен плазмен и слюнчен кортизол и АКТХ, невъзможност за потискане на кортизола след експресен блокаж с 1mg дексаметазон, но с нормален 24ч-свободен уринен кортизол. Предвид влиянието на антиепилептичните медикаменти върху бионаличността на дексаметазон и липсата на типични Кушингоидни черти, експресният блокаж е повторен с повишена доза- 2mg, с ефект-потиснат супрешен плазмен кортизол.

**Заключение:** Макар и ключов за диагностиката акромегалия, IGF-1 не бива да бъде абсолютизиран предвид фалшиво понижените нива на същия при тежко общо състояние. По литературни данни едновременно косекреция на АКТХ е изключително рядка, а наличната в този случай отдаваме на провежданото антиепилептично лечение. Същото оказва съществено влияние на провежданите тестове с дексаметазон, намалявайки неговата бионаличност и формирайки констелация като за псевдо-Кушинг синдром. В подкрепа на нашата теза е наличието на адекватна супресия с по-висока доза. За категоричност се изчаква хистологичният резултат от оперативното лечение на макроаденома. Ето защо, лабораторните изследвания винаги трябва да бъдат анализирани през призмата на съпътстващите заболявания и провежданото лечение.

### Diagnostic Challenger in Acromegaly with Suspected ACTH Co- Secretion: Impact of Comorbidities

*Aleksandrov P., Borisov R., Gorcheva D., Lozanov L.*

Clinic of Internal Medicine, Department of Endocrinology, ACC UMHAT Tokuda OOD, Sofia

**Introduction:** Acromegaly is a rare disease with an incidence of 3–4 cases per million per year, most commonly caused by a somatotropinoma. It is diagnosed by elevated secretion of GH and IGF-1, along with a lack of GH suppression during an OGTT, accompanied by corresponding clinical manifestations and the development of late complications. Although rare, somatotropinomas may also cosecrete other hormones – most often prolactin. Cushing's disease, the most common form of ACTH-dependent hypercortisolism (70%), results from a corticotropinoma and has an incidence of 1–2 cases per million per year. The combined secretion of GH and ACTH from a single adenoma is extremely rare (<1%). Choosing the correct therapeutic approach, especially in the presence of multiple comorbidities, becomes even more challenging when there is a discrepancy between clinical and laboratory findings, as presented in the following case.

**Objectives:** To present a rare case of a hormonally active pituitary adenoma with confirmed acromegaly, combined with a biochemical constellation suggestive of ACTH-dependent hypercortisolism.

**Materials and Methods:** This is a case of a 56-year-old woman with long-standing epilepsy under antiepileptic treatment, severe chronic heart failure (NYHA class IV), and severe acquired valvular

defects. Due to acromegaloid features, investigations were performed showing a normal IGF-1: 119 ng/ml (60/350), and a markedly elevated basal GH:>50ng/ml (0/5). Pituitary MRT revealed a macroadenoma (22.5 × 23.5 mm).

**Results:** Additional investigations confirmed acromegaly, demonstrated by paradoxical elevation of GH during an OGTT, despite persistently normal IGF-1 levels. The following findings were established: elevated nocturnal plasma and salivary cortisol and elevated ACTH, inability to suppress cortisol after a low-dose (1 mg) dexamethasone suppression test, but with normal 24-hour free urinary cortisol. Considering the influence of antiepileptic medications on dexamethasone bioavailability and the absence of typical Cushingoid features, the suppression test was repeated with a higher dose (2 mg), resulting in successful suppression of morning plasma cortisol.

**Conclusion:** Although IGF-1 is a key marker for the diagnosis of acromegaly, it should not be considered in absolute terms, given the possibility of falsely lowered levels in cases of severe general illness. According to the literature, simultaneous cosecretion of ACTH is extremely rare, and in this case, we attribute it to the ongoing antiepileptic therapy. Such therapy significantly influences dexamethasone suppression tests by reducing dexamethasone bioavailability, creating a constellation suggestive of pseudo-Cushing's syndrome. In support of our hypothesis is the presence of adequate cortisol suppression when a higher dexamethasone dose was used. Definitive confirmation awaits the histological results following surgical treatment of the macroadenoma. Thus, laboratory investigations must always be interpreted through the prism of accompanying diseases and concurrent therapies.

## Психологическа оценка и качество на живот при пациенти с неklasическа вродена надбъбречна хиперплазия (НВНХ)

**Карамфилова Т, Галчева С., Йотова В.**

Категра по педиатрия, Медицински университет, Варна

**Въведение:** Некласическата вродена надбъбречна хиперплазия (НВНХ) е хиперандрогенно ендокринно нарушение, което може да окаже сериозно въздействие върху психичното здраве и качеството на живот на засегнатите индивиди.

**Цел:** Да се оцени психичното здраве и качеството на живот при пациентки с НВНХ в сравнение със здрави, съответстващи по възраст контроли.

**Материали и методи:** Проучването включва 34 момичета с НВНХ и 34 здрави контроли на възраст от 10 до 27 години. Извършени са физикални прегледи за наличие на хиперандрогенни симптоми, както и антропометрични измервания. За оценка на качеството на живот е използван утвърденият въпросник WHOQoL-BREF-26 на Световната здравна организация, обхващащ четири домейна: физическо здраве (D1), психично здраве (D2), социални взаимоотношения (D3) и среда (D4). Психологическата оценка е направена чрез стандартизирания въпросник EDI-3.

**Резултати:** Хирзутизъм и акне са по-чести при момичетата с НВНХ в сравнение с контролната група (80.5% срещу 19.5%,  $p < 0.0001$  и 80% срещу 20%,  $p < 0.001$ , съответно). Средната стойност по скалата на Фериман-Галуей е значително по-висока при НВНХ групата ( $18.7 \pm 5.3$  спрямо  $7.7 \pm 8.3$ ,  $p < 0.001$ ). Наднормено тегло или затлъстяване е установено при 17.7% от всички участници, без съществена разлика между групите. Според

резултатите от въпросника WHOQoL-BREF, момичетата с НВНХ показват значително по-ниски резултати по отношение на физическото и психичното здраве спрямо здравите участнички ( $50.5 \pm 11$  срещу  $62.9 \pm 11.5$  за D1 и  $57.6 \pm 11.5$  срещу  $68.7 \pm 10.5$  за D2,  $p < 0.001$ ). Психичното здраве е в отрицателна корелация с наличието на хирзутизъм и акне ( $r = -0.306$ ,  $p = 0.012$ ) и акне ( $r = -0.333$ ,  $p = 0.006$ ). Резултатите от въпросника EDI-3 показват, че пациентките с НКВНХ имат значимо по-ниски оценки в 8 от 14 психологически скали в сравнение с контролите – отчуждение в междуличностните взаимоотношения, интероцептивни дефицити, емоционална дисрегулация, ниско самочувствие, афективни проблеми (композитна скала), обща психологическа гезаадаптация, чувство за неефективност и прекомерен самоконтрол ( $p < 0.05$  за всички).

**Заклучение:** Момичетата с хиперандрогенна форма на НВНХ имат влошено качество на живот и психично здраве. Затова ранната диагноза и навременното лечение са от съществено значение за предотвратяване на психологическите последици.

### Psychological Assessment and Quality of Life in Patients with Non-classical Congenital Adrenal Hyperplasia (NCCAH)

*Karamfilova T., Galcheva S., Iotova V.*

Department of Pediatrics, Medical University, Varna

**Introduction:** Non-classical congenital adrenal hyperplasia (NCCAH) is a hyperandrogenic disorder affecting negatively the psychological health and the quality of life (QoL) of patients.

**Objectives:** To evaluate the psychological health and QoL in female NCCAH patients in comparison to female age-matched healthy controls.

**Materials and Methods:** NCCAH girls ( $n=34$ ) and healthy controls ( $n=34$ ) were enrolled in the study (age range 10-27 years). Physical evaluation for hyperandrogenic symptoms and anthropometric measurements were conducted. A validated World Health Organization (WHO) Brief quality-of-life questionnaire-26 was used for the assessment of physical (D1) and psychological (D2) health, social relationships (D3) and environment (D4). Psychological assessment was evaluated using the EDI-3 standardized questionnaire.

**Results:** Hirsutism and acne were more common in NCCAH girls compared to healthy controls ( $80.5\%$  vs.  $19.5\%$ ,  $p < 0.0001$  and  $80\%$  vs.  $20\%$ ,  $p < 0.001$ , respectively). The estimated mean Ferriman-Gallwey score was higher in NCCAH girls ( $18.7 \pm 5.3$  vs  $7.7 \pm 8.3$ ,  $p < 0.001$ ). Overweight/obesity presence was determined in  $17.7\%$  of all participants without a significant difference between the groups. Analyzing the WHO Brief QoL questionnaire the NCCAH girls showed significantly lower physical and psychological health scores compared to healthy females ( $50.5 \pm 11$  vs.  $62.9 \pm 11.5$  for D1,  $57.6 \pm 11.5$  vs.  $68.7 \pm 10.5$  for D2,  $p < 0.001$ ). These psychological health correlated negatively with the presence of hirsutism and acne ( $r = -0.306$ ,  $p = 0.012$ ) and acne ( $r = -0.333$ ,  $p = 0.006$ ). The EDI-3 survey showed that NCCAH patients had significantly low assessment score results on 8 of the 14 psychological scales compared to controls – interpersonal alienation, interoceptive deficits, emotional dysregulation, low self-esteem, affective problems composite, general psychological maladjustment, ineffectiveness and overcontrol ( $p < 0.05$  for all).

**Conclusion:** The hyperandrogenic NCCAH girls have impaired QoL and psychological health. Therefore, early diagnosis and management are important for the prevention of psychological consequences.

## Случай на рядка форма на MEN 1

***Симеонова И., Пашкунова С., Тотомирова Ц., Михнева В., Йончева-Михайлова М., Венкова В., Гавазова В., Пакерова Б.***

Клиника „Ендокринология и болести на обмяната“, Катедра „Пневмология, фтизиатрия, ендокринология и болести на обмяната“, ВМА, София

**Въведение:** Множествената ендокринна неоплазия е заболяване с наличие на туморни формации в различни ендокринни жлези на фона на автозомно-доминантно унаследяван дефект в различни MEN гени, действащи като тумор-супресорни. MEN 1 или синдром на Wermer е рядко заболяване с честота 0.02-0.2/1000. Генетичната основа на синдрома представлява дефект в MEN-гена в дългото рамо на 11та хромозома. Туморите, влизащи в състава на MEN 1, са с различна честота, като задължителните компоненти са: тумори на хипофизата; различни панкреасни неоплазии/хиперпаратиреозидизъм и други тумори, касаещи най-често щитовидната и надбъбречните жлези. В описания от нас случай се касае за соматотропином, паратиреоиден аденом с атипична локализация и типична клинична картина на хиперпаратиреозидизъм, нодули на щитовидната жлеза с аутоимунизация по типа на Хашимото и хипотиреозидизъм.

**Клиничен случай:** Представен е клиничен случай на пациентка на 66 г. с диагностицирани аденом на хипофизата (соматотропином), аденом на паращитовидна жлеза и нодуларна формация на щитовидната жлеза. Пациентката е приета за уточняване както на горе описаните патологии, така и по отношение на установени в амбулаторни условия повишени стойности на кръвната захар. Заболяването дебютира през 2012г. Извършена е транссфеноидална ендоназална аденомектомия с хистологично верифициран соматотропином. През 2015 год. по повод първичен хиперпаратиреозидизъм с клинични данни за хиперкалциемия, хипофосфатемия, хиперкалциурия, хиперфосфатурия и повишени стойности на паратхормон е извършен СПЕКТ-СТ. Установява се ектопичен паращитовиден аденом вляво параезофагеално, като поради високорисковата локализация и труден хирургичен достъп не е проведена оперативна интервенция. От проведената ултразвукова диагностика на шия се визуализира полинодозна струма, с аутоимунно тиреоидно засягане и понижена функция. В хода на проведения ОГТТ се установяват данни за хиперинсулинемия – базална и стимулирана. Цитогенетичният анализ показва нормален женски кариотип (46,XX) от анализирани 12 метафазни пластинки.

**Дискусия:** Синдромът на Вермер е изключително рядко заболяване, което изисква адекватна и прецизна клинична интерпретация, поради спецификата и многоорганната локализация, рядко и атипична, налагаща включване в Националния регистър за редки болести. Характерното е последователното развитие на различните ендокринни неоплазии, които са част от синдрома. Различната времева проява на туморите прави разпознаването му още по-специфично и трудноемоко. Дългосрочната прогноза при навременно поставена диагноза е благоприятна, в зависимост от засягането на съответния орган и функцията му.

## A Case of Rare Form of MEN1

**Simeonova I., Pashkunova S., Totomirova T., Mihneva V., Yoncheva-Mihaylova M., Venkova V., Gavazova V., Pakerova B.**

Clinic of Endocrinology and Metabolic Disorders, Department of Pulmonology, Phthisiology, Endocrinology and Metabolic Diseases, Military Medical Academy, Sofia

**Introduction:** Multiple endocrine neoplasia (MEN) is a disease characterized by the presence of tumor formations in various endocrine glands, based on an autosomal dominant inheritance of different MEN genes defects that act as tumor suppressors. MEN type 1, or Wermer's syndrome, is a rare disorder with a prevalence of 0.02-0.2 per 1,000. The genetic basis of the syndrome involves a defect in the MEN1 gene located on the long arm of chromosome 11. The tumors associated with MEN1 occur at different frequencies, but the main components typically include pituitary tumors, various pancreatic neoplasms, hyperparathyroidism, and other tumors most often affecting the thyroid and adrenal glands. The described case concerns somatotropinoma, an atypical parathyroid adenoma with significant hyperparathyroidism, thyroid nodules associated with autoimmune thyroiditis of Hashimoto and hypothyroidism.

**Clinical Case:** This is a case of a 66-year-old female patient diagnosed with a pituitary adenoma (somatotropinoma), parathyroid adenoma, and a nodular thyroid formation. She was admitted for further evaluation of the aforementioned conditions and due to elevated blood glucose levels detected during outpatient follow-up. The disease onset dates back to 2012. A transsphenoidal endonasal adenectomy was performed, with histologically confirmed somatotropinoma. In 2015, due to primary hyperparathyroidism with clinical signs of hypercalcemia, hypophosphatemia, hypercalciuria, hyperphosphaturia, and elevated parathyroid hormone (PTH) levels, SPECT-CT was performed. An ectopic parathyroid adenoma was detected in the left paraesophageal area. Due to the high-risk location and difficult surgical access, operative intervention was not undertaken. Ultrasound imaging of the neck revealed multinodular goiter with autoimmune thyroid involvement and reduced function. Oral glucose tolerance testing (OGTT) showed hyperinsulinemia - both basal and stimulated. Cytogenetic analysis revealed a normal female karyotype (46,XX) from the 12 metaphase plates analyzed.

**Discussion:** Wermer's syndrome is an extremely rare condition requiring accurate and precise clinical interpretation due to its specific and often atypical multi-organ involvement and that's why it's strongly recommended to include it in the national registry for rare diseases. It is typical the occurrence in different periods of time for endocrine neoplasms that are part of the syndrome. The varying timing of tumor manifestations makes recognition more challenging and complex. The long-term prognosis could be much better if the diagnosis is made in time and depending on the affected organ and its functional status.

## Хипералдостеронизъм при млада жена с малигнен стероидоклетъчен овариален тумор и надбъбречен аденوم

**Горчева Д., Терзиева К., Калинкова М., Лозанов Л.**

Клиника по Вътрешни болести, Отделение по ендокринология, Acibadem City Clinic, УМБАЛ Токуда болница, София

**Въведение:** Първичният алдостеронизъм (ПА) е най-често срещаната форма на ендокринна хипертония, с честота около 8,8% от всички хипертонии. Аденома на Кон е една от най-честите форми на първичен хипералдостеронизъм в 70-80% от случаите. През

последните години, подобрената диагностика и удължена преживяемост на болните след адrenaлектомия, създава възможност за развитие на второ туморно заболяване в пациента. Честотата на тумори, произхождащи от ектопична адренокортикална тъкан е малка, единични са докладваните случаи в литературата на ектопичен алдостерон от овариална тъкан. Стероидоклетъчните овариални тумори (СКОТ), представляват приблизително 10% от всички ракови заболявания на яйчниците и включват тумори на зародишните клетки, стромалните тумори на половата връв и някои редки тумори. СКОТ спадът към стромалните тумори от яйчниковата полова връв и представляват по-малко от 0,1% от всички тумори на яйчниците. Срещат се при жени от всички възрасти, техните клинични прояви най-често са резултат от повишена секреция на стероидни хормони и/или от ефекти на туморната маса. Обикновено в 60% СКОТ са доброкачествени, но въпреки това, някои от тях имат злокачествено развитие, както е в представения клиничен случай.

**Цели:** Докладване на клиничен случай на ектопичен хипералдостеронизъм на фона на диагностицирани два метакронни тумора – надбъбречнокоров аденом и малигнен стероидоклетъчен овариален тумор.

**Материал и методи:** Представен е клиничен случай на жена на 37г. с хипертония и хипокалиемия от 19-годишна възраст. След успешна бременност завършила с еклампсия в 30г.с., е установен надбъбречнокоров аденом с хипералдостеронизъм до 1300 pmol/l (32/654) и хипокалиемия до 2,5 mmol/l (3.5/5.5). Поради нарастване на аденома е осъществена десностранна адrenaлектомия. Три години след нея, поради персистираща хипертония до 210/100 mmHg и хипокалиемия до 2,3 mmol/l, е установен хипералдостеронизъм над 2000 pmol/l, в отсъствие на надбъбречна патология от проведеното КТ изследване и данни за тумор в яйчник, хистологично верифициран като стероидоклетъчен.

**Резултати:** Заключението на проведеното сравнително имунохистохимично изследване на тъканните проби от двата оперирани тумора е метакронни тумори, а не метастаза от първичен тумор. При проведен ПЕТ СТ, бмес след втората операция, са установени данни за дисеминация на процеса в бял гроб, черен гроб и перитонеум.

**Заключение:** Диагностиката на хипералдостеронизма налага добро познаване на всички негови форми и вариации. Качеството на живот и фертилитета на жените с хипералдостеронизъм са свързани с навременното му диагностициране и лечение.

## Hyperaldosteronism in a Young Woman with Malignant Steroid Cell Ovarian Tumor and Adrenal Adenoma

*Gorcheva D., Terzieva K., Kalinkova M., Lozanov L.*

Clinic of Internal Medicine, Department of Endocrinology,  
Acibadem City Clinic, University Hospital Tokuda Hospital, Sofia

**Introduction:** Primary aldosteronism (PA) is the most common form of endocrine hypertension, with a frequency of about 8.8% of all hypertensive patients. Conn's adenoma is one of the most common forms of primary hyperaldosteronism, accounting for 70 to 80% of cases. In recent years, improved diagnostics and extended survival of patients after adrenalectomy have created the possibility of developing a second tumor in the patient. The frequency of tumors originating from ectopic adrenocortical tissue is low, there are only single cases reported in the literature of ectopic aldosteronoma

from ovarian tissue. Steroid cell ovarian tumors (SCOT) represent approximately 10% of all ovarian cancers and include germ cell tumors, sex cord stromal tumors and some rare tumors. SCOTs are classified as ovarian germ cell stromal tumors and represent less than 0.1% of all ovarian tumors. They occur in women of all ages, and their clinical manifestations are most often the result of increased secretion of steroid hormones and/or effects of the tumor mass. Usually 60% of SCOTs are benign, but nevertheless, some of them have malignant development, as in the presented clinical case.

**Objectives:** Reporting a clinical case of ectopic hyperaldosteronism against the background of two diagnosed metachronous tumors – adrenal cortical adenoma and malignant steroid cell ovarian tumor.

**Materials and Methods:** This is a case of a 37-year-old woman with hypertension and hypokalemia since the age of 19. After a successful pregnancy that ended with eclampsia at 30 weeks of gestation, an adrenal adenoma was diagnosed with hyperaldosteronism up to 1300 pmol/l (32/654) and hypokalemia up to 2.5 mmol/l (3.5/5.5). Due to the growth of the adenoma, a right adrenalectomy was performed. Three years later, due to persistent hypertension up to 210/100mmHg and hypokalemia up to 2.3mmol/l, hyperaldosteronism over 2000pmol/l was detected, in the absence of adrenal pathology from CT scan and data on an ovarian tumor, histologically verified as steroid cell.

**Results:** The conclusion of the comparative immunohistochemical study of the tissue samples from the two operated tumors is metachronous tumors, not metastasis from a primary tumor. A PET CT scan performed 6 months after the second surgery revealed evidence of dissemination of the process in the lungs, liver, and peritoneum.

**Conclusion:** The diagnosis of hyperaldosteronism requires a good knowledge of all its forms and variations. The quality of life and fertility of women with hyperaldosteronism are related to its timely diagnosis and treatment.

### Синдром на Доеге-Potter – клиничен случай

Тодорова К.<sup>1</sup>, Динков Б.<sup>1</sup>, Пандов К.<sup>1</sup>, Тодорова М.<sup>1</sup>, Семков А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Университетска Клиника по ендокринология и болести на обмяната, Факултет „Медицина“, Медицински университет, Плевен

<sup>2</sup>Клиника по гръдна хирургия, УМБАЛ „Св. Ив. Рилски“, Медицински факултет, МУ, София

**Въведение:** Синдромът на Доеге-Potter е изключително рядка форма на неендокринна паранеоплазия при солитарни фиброзни тумори на плеврата и се характеризира с персистиращи и повтаряеми, рефрактерни на лечение, хипогликемични епизоди. Хипогликемията се дължи на повишена секреция на прекурсорната високомолекулярна форма на инсулиноподобния растежен фактор-2 (ИПРФ-2), която има повишен афинитет за свързване с инсулиновия рецептор и стимулира вътреклетъчното глюкозно усвояване.

**Целта** е докладване на клиничен случай на Доеге-Potter синдром, с фокус върху диагностичното и терапевтичното поведение.

**Материал и методи:** Диагностицирането на клиничния случай е направено след задълбочено литературно търсене с ключови думи: „Синдром на Доеге-Potter“.

**Резултат:** Докладва се клиничното състояние на 65 г. жена, с анамнеза за три-месечни ежедневни хипогликемии, клинично проявени с промени в съзнанието и гърчове и стойности на кръвната захар между 2,1 и 2,9 ммол/л. Хипогликемиите са овладявани с интравенозно приложен 40% глюкозен разтвор. Лабораторните изследвания на плазмена глюкоза,

серумен инсулин и С-пептид са под долна референтна стойност. Медицинската история на болестта датира от 1999 г., когато е диагностициран бенигнен солитарен фиброзен тумор на плеврата, протичал безсимптомно до 2023 г. Тогава се появяват симптоми на хипертрофична остеоартропатия и хипогликемия. Обсервиран е синдром на Doege-Potter. След хирургичното отстраняване на тумора проявите на хипогликемия са отзвучали напълно. Хистологичният резултат потвърждава доброкачествения характер на тумора.

**Заклучение:** Произвежданата от туморната тъкан прекурсорна форма на ИПРФ-2 на сища рецепторите на инсулина и проявява инсулино-подобна активност. Възникналите по този начин хипогликемии при пациенти с Doege-Potter синдром са животозастрашаващи и, ако не бъдат правилно диагностицирани и лекувани, могат да бъдат фатални.

## Doege-Potter Syndrome – a Clinical Case

*Todorova K.<sup>1</sup>, Dinkov B.<sup>1</sup>, Pandov K.<sup>1</sup>, Todorova M.<sup>1</sup>, Semkov A.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> University Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases,  
Faculty of Medicine, Medical University, Pleven

<sup>2</sup> Clinic of Thoracic Surgery, UHAT „Saint Ivan Rilski“, Medical Faculty, Medical University, Sofia

**Introduction:** Doege-Potter syndrome is an extremely rare form of non-endocrine paraneoplasia in solitary fibrous tumors of the pleura and is characterized by persistent and recurrent, refractory to treatment, hypoglycemic episodes. Hypoglycemia is non-insulin-dependent and is due to increased secretion of a precursor high-molecular-weight form of insulin-like growth factor-2 (IGF-2) called Big IGF-2, which has increased affinity for binding to the insulin receptor and stimulates intracellular glucose uptake.

**Objectives:** The aim is to report a clinical case of Doege-Potter syndrome, with a focus on diagnostic and therapeutic management.

**Materials and Methods:** The diagnosis of the clinical case was made after a thorough literature search with the keywords „Doege-Potter syndrome“.

**Results:** We report the clinical condition of a 65-year-old woman with a history of three months of daily hypoglycemia, clinically manifested by changes in consciousness and seizures, and blood glucose values between 2.1 and 2.9 mmol/L. The hypoglycaemias were managed with intravenously administered 40% glucose solution. Laboratory tests of plasma glucose, serum insulin and C-peptide were below lower reference value. The medical history dates back to 1999, when a benign solitary fibrous tumor of the pleura was diagnosed and was asymptomatic until 2023. Then symptoms of hypertrophic osteoarthropathy and hypoglycemia appeared. Doege-Potter syndrome was observed. After surgical removal of the tumor, the hypoglycemia symptoms resolved completely. The histological result confirmed the benign nature of the tumor.

**Conclusion:** The Big IGF-2 produced by tumor tissue saturates insulin receptors and exhibits insulin-like activity. The resulting hypoglycemia in patients with Doege-Potter syndrome is life-threatening and if not properly diagnosed and treated can be fatal.

## Оценка на два потвърдени теста, използвани в диагнозата на първичния Алдостеронизъм

**Матрозова Й, Василев В, Каменова Т, Еленкова А, Захариева С**

Категра по ендокринология, Медицински факултет, Медицински университет, София;  
Експертен център по редки ендокринни заболявания, София; Европейска Референтна Мрежа за Редки Ендокринни Болести (ENDO-ERN)

**Въведение:** Първичният алдостеронизъм (ПА) е най-честата форма на ендокринна хипертония, която се диагностицира с използване на сравнително сложен алгоритъм, включващ скринингов метод и потвърдителни тестове. Към момента не съществува консенсус по отношение на златния стандарт за потвърждение на автономна секреция на алдостерон. Наскоро беше описан нов потвърдителен тест, който използва потискане на ренин-ангиотензин-алдостероновата система с дексаметазон, каптоприл и валсартан (ДКВТ).

**Цели:** Да се оценят основните характеристики на два потвърдителни теста в диагнозата на ПА-Каптоприлов тест (КПТ) и ДКВТ, както и честотата на ПА, определена чрез тях.

**Материал и методи:** Изследването беше извършено сред 200 пациенти с артериална хипертония (АХ), които бяха разделени на следните групи- 1) 135 случая с надбъбречен аденом (НА); 2) 32 случая без установен НА; 3) 33 случая без извършено образно изследване. За диагнозата на ПА бяха използвани съотношение алдостерон/ренин и КПТ. DCVT беше извършен според описанието на Tsiavos et al., 2016.

**Резултати.** Установи се по-висока средна възраст на пациентите с АХ и НА в сравнение с пациентите без НА ( $56.31 \pm 11.46$  vs  $49.55 \pm 14.68$ ,  $p=0.03$ ). Нямаше статистически значима разлика в основните характеристики на пациентите с и без НА. В общата група пациенти с АХ нямаше разлика в честотата на ПА, изследвана чрез КПТ или DCVT: 67/200 (33.5%) vs 60/200 (30%),  $p=0.45$ . И при пациенти с НА, и при пациенти без НА нямаше разлика в честотата на ПА, изследвана чрез КПТ или DCVT – 51/135 (37.8%) vs 46/135 (34.1%),  $p=0.52$ ; 11/32 (34.4%) vs 6/32 (18.8%),  $p=0.16$ , съответно. При 17 пациенти се установи ПА само чрез КПТ, но не и чрез ДКВТ; 11 пациенти бяха диагностицирани с ПА само чрез DCVT, но не и чрез КПТ; 49 случая бяха положителни за ПА едновременно при използване и на двата теста.

**Заключение:** Установи се висока честота на ПА, основно поради характеристиката на изследваната популация – селектирани хипертоници със значителен процент на случаи с НА, резистентна хипертония и хипокалиемия сред тях. Честотата на пациентите, диагностицирани с ПА чрез КПТ или DCVT, не се различаваше. Вероятно диагностичните параметри на DCVT са подобни на КПТ, за което е необходимо да бъдат извършени допълнителни анализи на показателите на двата теста.

## Evaluation of two Confirmatory Tests for the Diagnosis of Primary Aldosteronism

**Matrozoва J, Vasilev V, Kamenova T, Elenkova A, Zacharieva S**

University Hospital of Endocrinology „Akad Ivan Pentchev“  
Department of Endocrinology, Medical University, Sofia  
Expert Centre on Rare Endocrine Conditions, Sofia; European Reference Network for Rare Endocrine Conditions (ENDO-ERN)

**Introduction:** Primary aldosteronism (PA) is the most common form of endocrine hypertension, which is diagnosed using a relatively laborious diagnostic algorithm. Currently there is no consensus on the gold standard method to confirm autonomous aldosterone secretion. Recently a modified confirmatory test was described, using pharmaceutical renin-angiotensin-aldosterone system blockage with dexamethasone, captopril and valsartan (DCVT).

**Objectives:** To evaluate the baseline characteristics and the prevalence of PA using two confirmatory tests-Captopril test (CPT) and DCVT.

**Materials and Methods:** The study population consisted of 200 hypertensive patients, including patients with adrenal adenoma (AA), divided in 3 groups:

- 1) 135 cases with AA, diagnosed on CT scan;
- 2) 32 cases with no visible AA on CT scan;
- 3) 33 cases with no adrenal imaging. Aldosterone-to- renin ratio and CPT were used for PA diagnosis. DCVT was performed as described by Tsiavos et al, 2016.

**Results:** Hypertensive patients with AA were older than patients with no visible AA ( $56.31 \pm 11.46$  vs  $49.55 \pm 14.68$ ,  $p=0.03$ ). There were no significant differences in the baseline characteristics between patients with or without AA. In the whole group of hypertensive patients there was no difference in the prevalence of PA using the CPT or the DCVT: 67/200 (33.5%) vs 60/200 (30%),  $p=0.45$ . In patients with AA and patients without visible AA the prevalence of PA was similar using CPT or DCVT - 51/135 (37.8%) vs 46/135 (34.1%),  $p=0.52$ ; 11/32 (34.4%) vs 6/32 (18.8%),  $p=0.16$ , respectively. As a whole, 17 patients were positive for PA when using CPT, but negative when using DCVT; 11 patients were positive for PA while using DCVT, but negative with CPT; 49 patients were positive for PA simultaneously according to both tests.

**Conclusions:** A high prevalence of PA was described, mainly explained by the study population characteristics – selected hypertensive patients with a substantial proportion of cases with AA, resistant hypertension and hypokalemia. The prevalence of patients, diagnosed using the CPT test or the DCVT was similar. Most probably the diagnostic parameters of DCVT are non-inferior to CPT, but more analyses comparing the exact performance characteristics of the two tests are needed.

## Вроген хиперинсулинизъм – клиничен случай

**Кръстева Л<sup>1</sup>, Янева Н<sup>1</sup>, Славчева О<sup>1</sup>, Тодорова А<sup>2</sup>, Аршинкова М<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Клиника по детска ендокринология и болести на обмяната, СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“ ЕАД, Медицински факултет, Медицински университет, София; <sup>2</sup>Катедра по медицинска химия и биохимия, Медицински факултет, Медицински университет, София

**Въведение:** Вроденият хиперинсулинизъм (ВХ) представлява най-честата причина за персистираща хипогликемия при новородени и малки деца. Това е състояние, характеризиращо се с неадекватно повишена секреция на инсулин при ниски плазмени нива на глюкоза, водеща до потискане на контрарегулаторните метаболитни пътища – гликогенолиза, глюконеогенеза, липолиза и кетогенеза. Липсата на основния (глюкоза) и алтернативния (кетотела) енергиен източник за мозъка създава висок риск от остри неврологични увреждания и дългосрочни когнитивни нарушения. Генетичната етиология на заболяването е разнообразна, като водещи са мутациите в гени, кодиращи КАТР каналите – AVCC8 и KCNJ11, но се откриват и други редки варианти.

**Цели:** Да се представи клиничен случай на дете с вроден хиперинсулинизъм, проследено от ранен неонатален период до 2-годишна възраст, с изява и на неврофиброматоза тип 1 (NF1). Целта е да се покажат диагностичните подходи и предизвикателствата при лечението на дете с тежък персистиращ хипогликемичен синдром.

**Материал и методи:** Касае се за кърмаче от мъжки пол, прието в клиниката на 18-дневна възраст с макросомия и тежки хипогликемии. Проведени са биохимични, хормонални, генетични и образни изследвания с оглед диагностично уточняване и провеждане на подходящо лечение.

**Резултати:** Установени са несъответно високи нива на инсулин (8.34  $\mu\text{IU/mL}$ ) при хипогликемия на гладно (1.51  $\text{mmol/l}$ ) и нормални кетони в кръв и урина, което насочва към диагнозата вроден хиперинсулинизъм. Проведен е генетичен анализ и са доказани 2 генетични варианта – хетерозиготен вариант с.664G>T, р. Val222Leu в AVCC8 гена (с неясно клинично значение) и хетерозиготен вариант с.2921-2A>C, в AVCC8 гена (вероятно патогенен). Започнато е лечение с гуазоксиг, което е неефективно, поради което е преминато към терапия с октреотид. От 9-месечна възраст до момента детето провежда терапия с дългодействащ аналог Sandostatin LAR. На 1 год. и 6 мес. се появяват хиперпигментирани кожни петна тип „мяко с кафе“, а МРТ на главен мозък показва находки, суспектни за NF1. Генетичният анализ установява, че пациентът е носител на вероятно патогенен вариант с.73dup, р.(Thr25AsnfsTer13) в NF1 гена в хетерозиготно състояние.

**Заклучение:** Представеният случай демонстрира трудностите при диагностиката и лечението на вродения хиперинсулинизъм, особено когато не се постига стабилен гликемичен контрол с първа линия медикаменти. Навременното прилагане на съобразена с генетичната мутация терапия е от решаващо значение за овладяване на хипогликемичните епизоди и предотвратяване възникването на неврологични усложнения.

### Congenital Hyperinsulinism – Case Report

**Krasteva L<sup>1</sup>, Yaneva N<sup>1</sup>, Slavcheva O<sup>1</sup>, Todorova A<sup>2</sup>, Archinkova M<sup>1</sup>.**

<sup>1</sup>Clinic of Pediatric Endocrinology and Metabolic Diseases, Specialized Hospital for Active Treatment of Children's Diseases „Prof. Ivan Mitev“ EAD, Faculty of Medicine, Medical University, Sofia

<sup>2</sup>Department of Medical Chemistry and Biochemistry, Faculty of Medicine, Medical University, Sofia

**Introduction:** Congenital hyperinsulinism (CHI) is the most common cause of persistent hypoglycemia in neonates and young children. It is a condition characterized by inappropriately increased insulin secretion in the presence of low plasma glucose levels, leading to suppression of counter-regulatory metabolic pathways—glycogenolysis, gluconeogenesis, lipolysis, and ketogenesis. The lack of

both the primary (glucose) and alternative (ketone bodies) energy sources for the brain poses a high risk of acute neurological damage and long-term cognitive impairment. The genetic etiology of CHI is diverse, with mutations in genes encoding KATP channels—ABCC8 and KCNJ11—being most frequently implicated, although other rare variants have also been identified.

**Objectives:** To present a clinical case of a child with congenital hyperinsulinism, followed from the early neonatal period to two years of age, who also developed clinical manifestations of neurofibromatosis type 1 (NF1). The aim is to demonstrate the diagnostic approaches and therapeutic challenges in managing a child with a severe persistent hypoglycemic syndrome.

**Materials and Methods:** We report the case of a male infant admitted to the clinic at 18 days of age with macrosomia and severe hypoglycemia. Biochemical, hormonal, genetic, and imaging studies were conducted to establish a precise diagnosis and to guide appropriate treatment.

**Results:** Inappropriately elevated insulin levels (8.34  $\mu$ U/mL) were detected during fasting hypoglycemia (1.51 mmol/L), with normal ketone levels in both blood and urine, supporting the diagnosis of congenital hyperinsulinism. Genetic testing identified two variants in the ABCC8 gene: a heterozygous variant c.664G>T, p.Val222Leu (of uncertain clinical significance), and a heterozygous variant c.2921-2A>C (likely pathogenic). Initial treatment with diazoxide was ineffective, leading to a switch to octreotide therapy. Since the age of 9 months, the child has been treated with the long-acting somatostatin analog Sandostatin LAR. At 18 months of age, hyperpigmented café-au-lait spots appeared, and brain MRI revealed findings suspicious for NF1. Genetic testing confirmed that the patient carries a likely pathogenic heterozygous variant c.73dup, p.(Thr25AsnfsTer13) in the NF1 gene.

**Conclusion:** This case illustrates the challenges in diagnosing and treating congenital hyperinsulinism, especially in cases where stable glycemic control is not achieved with first-line medications. Timely initiation of therapy tailored to the underlying genetic mutation is crucial for controlling hypoglycemic episodes and preventing neurological complications.

## Морфологични и функционални характеристики на паращитовидните аденоми

**Чобанкова Е.<sup>1,2</sup>, Аврамова И.<sup>2</sup>, Янчева Н.<sup>2</sup>, Петрова Л.<sup>2</sup>, Аргатска А.<sup>1</sup>,  
Чонов В.<sup>3</sup>, Димов Р.<sup>4</sup>, Нончев Б.<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> Катедра по ендокринология и болести на обмяната, МФ, Медицински университет, Пловдив;

<sup>2</sup> Клиника по ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Каспела“, Пловдив;

<sup>3</sup> Катедра по патоанатомия, Медицински университет, Пловдив; <sup>4</sup> Клиника по хирургия, УМБАЛ „Каспела“ ЕООД, Пловдив

**Въведение:** Хиперпаратиреоидизмът е честа ендокринна патология. Автономната продукция на паратхормон (ПТХ) от единичен паратиреоиден аденом или множествена хиперплазия на паращитовидните жлези са обичайни причини за развитие на заболяването. Диагнозата и локализирането на паращитовидните аденоми често е предизвикателство в клиничната практика. Златен стандарт е гама-камерната сцинтиграфия с  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi. Ултразвуковото изследване на шийна област и изследването на ПТХ в смив от биопсична изла предоставят ценна допълнителна информация при потвърждаване на увеличени паращитовидни жлези.

**Цел:** Да се анализира диагностичната точност на ПТХ в сшив от биопсична игла на паратиреоидни аденони, при пациенти с хиперпаратиреоидизъм, насочени към Клиниката по Ендокринология на УМБАЛ „Каспела“.

**Материал и методи:** Изследвани са 67 пациента (м:ж = 13:54) на възраст между 28 и 80 години с огнищни находки в шийна област, суспектни за паращитовидни аденони. При всички пациенти е проведен физикален преглед, изследване на калциево-фосфорна обмяна, УЗД на шийна област, тънкоиглена пункционна биопсия (ТПБ), изследвания на ПТХ в сшив от биопсична игла.

**Резултати:** При 50 пациента бе установен първичен хиперпаратиреоидизъм (ПХПТ), при 13 пациента – вторичен хиперпаратиреоидизъм (ВХПТ), а при 4 – третичен хиперпаратиреоидизъм (ТХПТ). Средната стойност на общия калций при пациенти с ПХПТ бе 2,76 ммол/л ( $\pm 0,34$ ), при ВХПТ – 2,34 ммол/л ( $\pm 0,15$ ), а при ТХПТ – 2,63 ммол/л ( $\pm 0,32$ ). Средната стойност на ПТХ в серум при пациентите с ПХПТ бе 232,11 пг/мл ( $\pm 211,5$ ), при тези с ВХПТ – 1527,32 пг/мл ( $\pm 1173,62$ ), а при ТХПТ – 1323,52 пг/мл ( $\pm 431,25$ ).

При 56 пациента се установи единичен паращитовиден аденон, а при 11 пациента – 2 и повече паратиреоидни формации. Средният обем на паратиреоидните аденони бе 2,81 см<sup>2</sup> ( $\pm 9,86$ ), а средната стойност на ПТХ в сшив от биопсична игла на потвърдени паратиреоидни аденони бе 2117,38 ( $\pm 1752$ ) пг/мл. Не се установи корелация между обема на паращитовидните аденони и изследването на сшив за ПТХ от формациите и не се установи корелация между серумното ниво на ПТХ и нивото на ПТХ в сшив.

**Заклучение:** Ултразвукото изследване заедно с ТПБ с цитологичен анализ и изследване на ПТХ в сшив от биопсична игла е с висока чувствителност и специфичност за потвърждаване на паратиреоидни формации и предоставя полезна допълнителна информация.

### Morphological and Functional Characteristics of Parathyroid Adenomas

*Chobankova E.<sup>1,2</sup>, Avramova I.<sup>2</sup>, Yancheva N.<sup>2</sup>, Petrova L.<sup>2</sup>, Argatska A.<sup>1</sup>, Chonov V.<sup>3</sup>, Dimov R.<sup>4</sup>, Nonchev B.<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup> Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, Medical Faculty, Medical University, Plovdiv;

<sup>2</sup> Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, University Hospital „Kaspela“, Plovdiv

<sup>3</sup> Department of Pathology, Medical Faculty, Medical University, Plovdiv;

<sup>4</sup> Clinic of Surgery, University Hospital „Kaspela“, Plovdiv

**Introduction:** Hyperparathyroidism is a frequent endocrine pathology. Autonomous production of parathyroid hormone (PTH) from a single parathyroid adenoma or multiple parathyroid hyperplasia are common causes for the disease. The diagnosis and localization of parathyroid adenomas often poses a challenge in clinical practice. The gold standard is gamma-chamber scintigraphy with <sup>99m</sup>Tc-sestamibi. The ultrasound examination of the neck area and wash-out analysis for PTH provide valuable additional information for confirmation of enlarged parathyroid glands.

**Objectives:** To analyze the diagnostic precision of PTH wash-out analysis for parathyroid adenomas in patients with hyperparathyroidism, referred to the Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases at University Hospital „Kaspela“.

**Materials and Methods:** 67 patients (m:f = 13:54) with age between 28 and 80 years with suspected parathyroid adenomas were included. All patients underwent physical examination, calcium metabolism testing, ultrasound of the neck area, fine-needle aspiration biopsy (FNA), PTH wash-out analysis.

**Results:** Primary hyperparathyroidism (PHPT) was diagnosed in 50 patients, 13 patients were diagnosed with secondary hyperparathyroidism (SHPT) and 4 with tertiary hyperparathyroidism (THPT). The mean calcium level in patients with PHPT was 2,76 mmol/l ( $\pm 0,34$ ), in SHPT – 2,34 mmol/l ( $\pm 0,15$ ) and in THPT – 2,63 mmol/l ( $\pm 0,32$ ). The mean level of serum PTH in patients with PHPT was 232,11 pg/ml ( $\pm 211,5$ ), in those with SHPT – 1527,32 pg/ml ( $\pm 1173,62$ ) and in patients with THPT – 1323,52 pg/ml ( $\pm 431,25$ ).

In 56 patients a single parathyroid adenoma was found and 11 patients had 2 or more parathyroid formations. The mean volume of the parathyroid adenomas was 2,81 cm<sup>2</sup> ( $\pm 9,86$ ) and the mean level of PTH in wash-out fluid of confirmed parathyroid adenomas was 2117,38 ( $\pm 1752$ ) pg/ml. No correlation between the volume of the parathyroid adenomas and the PTH-wash out analysis was detected and no correlation between serum and wash-out levels of PTH was observed either.

**Conclusion:** The ultrasound examination combined with FNA with cytological examination and PTH-wash-out analysis is highly sensitive and specific for confirmation of parathyroid formations and provides valuable additional information.

## „Лицето“ на вторичния хиперпаратиреозидизъм: клиничен случай на краниофациална деформация при пациент на хронична диализа

*И. Аврамова<sup>1</sup>, Е. Чобанкова<sup>1,2</sup>, Б. Нончев<sup>1,2</sup>*

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

<sup>2</sup>Катедра по ендокринология и болести на обмяната, Медицински университет, Пловдив

**Въведение:** При пациенти на хронична диализа често се установяват нарушения в калциево-фосфорната обмяна, довеждащи до развитие на вторичен, а впоследствие и третичен хиперпаратиреозидизъм. Представяме случай на мъж с хронична бъбречна недостатъчност с изявена ренална остеодистрофия, вследствие на продължителната метаболитна дисрегулация.

**Клиничен случай:** Касае се за 31-годишен пациент с вторичен хиперпаратиреозидизъм, прогресирал до автономизирана паратиреоидна секреция вследствие на дългогодишна бъбречна недостатъчност. Поради липса на адекватен отговор към приложеното консервативно лечение, се предприема паратиреоидектомия на горни и долни паращитовидни жлези двустранно с автотрансплантация на паратиреоидна тъкан в дясната предмишница. Няколко месеца по-късно пациентът се презентира с хормонална конституция на персистиращ хиперпаратиреозидизъм със стойности на паратиреоидния хормон до 1356.8 pg/mL и сцинтиграфски данни за хиперфиксираща зона горзокаудално от десен тиреоиден лоб без ехографски находки в зоната на интерес. От физикалния преглед прави впечатление изразена деформация на лицевия череп, свързана с костно ремоделиране по типа на леонтиаза (краниална хиперостоза).

Случаят илюстрира рядко костно усложнение, известно като синдром на Сагликер,

възникващо в резултат на вторичния хиперпаратиреоидизъм при пациенти на хронична хемодиализа. Синдромът се характеризира с мултисистемна изява, с изразени краниофациални и скелетни аномалии: непропорционално уголемен череп с груби контури, макрोगнатия с нарушено съзъбие, дифузна остеодистрофия, сколиоза, кифоза, нисък ръст.

**Заклучение:** Неконтролираният вторичен хиперпаратиреоидизъм има потенциала да доведе до редки, но инвалидизиращи усложнения. Необходим е мултидисциплинарен подход и стриктно дългосрочно проследяване за своевременното разпознаване и лечение на костно-метаболитните последици от терминалната бъбречна недостатъчност.

### „The Face“ of Secondary Hyperparathyroidism: A Clinical Case of Craniofacial Deformity in a Hemodialysis Patient

***L. Avramova<sup>1</sup>, E. Chobankova<sup>1,2</sup>, B. Nonchev<sup>1,2</sup>***

<sup>1</sup> Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, UMHAT „Kaspela“, Plovdiv

<sup>2</sup> Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, Medical University, Plovdiv

**Introduction:** Patients undergoing chronic dialysis frequently exhibit disturbances in calcium-phosphorus metabolism, leading to the development of secondary, and eventually tertiary, hyperparathyroidism. We present the case of a male patient with chronic kidney failure with severe manifestation of renal osteodystrophy, which is the result of prolonged metabolic dysregulation.

**Clinical Case:** The patient is a 31-year-old man with secondary hyperparathyroidism that progressed to autonomous parathyroid hormone secretion due to long-standing renal failure. The lack of adequate response to conservative therapy mandated bilateral parathyroidectomy of both upper and lower parathyroid glands, with autotransplantation of parathyroid tissue into the right forearm. Several months later, the patient presented with a hormonal profile consistent with persistent hyperparathyroidism, with parathyroid hormone levels reaching 1356.8 pg/mL and scintigraphic findings indicating a hyperfixating area dorsocaudal to the right thyroid lobe, with no ultrasonographic findings in the area of interest. Physical examination revealed significant facial bone deformation associated with cranial remodeling resembling leontiasis ossea (cranial hyperostosis).

This case illustrates a rare skeletal complication known as Sagliker syndrome, which arises as a consequence of secondary hyperparathyroidism in patients on chronic hemodialysis. The syndrome is characterized by multisystem involvement with pronounced craniofacial and skeletal abnormalities: disproportionately enlarged skull with coarse features, macrognathia with dental malocclusion; diffuse osteodystrophy, scoliosis, kyphosis, and short stature.

**Conclusion:** Uncontrolled secondary hyperparathyroidism has the potential to cause rare but debilitating complications. A multidisciplinary approach and strict long-term monitoring are essential for the timely recognition and treatment of the bone-metabolic consequences of end-stage renal disease.

### Костно здраве при девойки със затлъстяване

***Бояджиев В., Йотова В.***

Катедра „Педиатрия“, Първа детска клиника, Факултет „Медицина“, Медицински университет „Проф. д-р П. Стоянов“, Варна

**Въведение:** Множество проучвания показват, че сред децата с фрактури нараства процентът на тези със затлъстяване, а количеството на висцералната мастна маса (ВМТ) и наличието на метаболитни нарушения са в отрицателна връзка с костната минерална плътност (КМП).

**Цел:** Да се проучи връзката между затлъстяването сред погроставащи момичета и костното здраве.

**Материал и методи:** В проучването бяха включени 41 затлъстели момичета (възраст 14-17 години), разделени в две групи според персентила (P) на ИТМ:

група 1: 8 момичета с наднормено тегло (P85-<P95) и 17 момичета с умерено затлъстяване (100%-120% от P95),

група 2: 9 момичета с тежкостепенно затлъстяване (120%-140% от P95) и 7 момичета с екстремно затлъстяване (>140% от P95). Осъществени бяха DXA остеодензитометрични измервания и се определи телесен състав чрез DXA и биоимпедансен анализ. Изследваха се хормонални и биохимични маркери, вкл. възлехигратна и липидна обмяна.

**Резултати:** Целотелесната КМП показва значително по-високи стойности (2,1 SD срещу 1,4 SD) при момичетата от група 2, и положителна корелация с телесното тегло, ИТМ и всички параметри на мастната и безмастна маса. Съотношенията костно минерално съдържание/безмастната телесна маса (КМС/БМТМ) и костна площ/ръста (КП/ръст) бяха значително по-ниски при момичетата от група 2 – съответно P56.2 срещу P38.4 и P36 срещу P28; и показаха значителна отрицателна корелация с общата мастна тъкан, ВМТ, обиколката на талията, степента на затлъстяване и метаболитните биоимпедансни индекси. При половината от момичетата с тежко и екстремно затлъстяване се намери съотношение КП/ръст под P10. В същата група КП на ръцете бе значително по-ниска, а в областта на ръцете съотношението мастна маса към безмастната телесна маса (ММ/БМТМ) бе значително по-високо и с отрицателна корелация както с КМС, така и с КП. Установихме значителна положителна корелация между целотелесната КМП и HbA<sub>1c</sub>, нивата на инсулин на гладно и пикочната киселина. Всички момичета показаха субоптимални нива на 25(ОН)витамин D, които бяха по-ниски при момичетата с тежкостепенно и екстремно затлъстяване.

**Заключение:** Момичетата с тежкостепенно или екстремно затлъстяване имат сигнификантно по-ниска КМП и по-ниска КП в сравнение с момичетата с наднормено тегло и умерено затлъстяване. В областта на ръцете по-високото съотношение ММ/БМТМ очевидно се асоциира с по-малка КМП, което може да е основна причина за по-голямата фрактурна честота на предмишницата при затлъстелите деца. За разлика от метаболитните отклонения, количеството ВМТ е негативен предиктор за костната здравина.

## Bone Health in Adolescent Gurls with Obesity

**Boyadzhiev V., Iotova V.**

Department of Pediatrics, Medical University, Varna

**Introduction:** Previous studies have shown an increasing percentage of obesity among children with fractures. Visceral fat mass (VFM) volume and metabolic disorders have already been recognized as negative predictors for bone mineral density (BMD) in adolescents.

**Objectives:** To study the association between obesity and bone health in adolescent girls.

**Materials and Methods:** Study participants included 41 adolescent girls aged 14-17 years who were divided into two groups according to BMI percentile (P):

group 1: 8 overweight girls (P85–<P95) and 17 girls with moderate obesity (100%–120% of P95) and group 2: 9 girls with severe obesity (120%–140% of P95) and 7 girls with extreme obesity (>140% of P95). DXA bone densitometry with body composition measurements and bioimpedance analysis were performed. Laboratory markers for glycemic control, including oral glucose tolerance test and biochemical panel were investigated.

**Results:** Whole body BMD was significantly higher (2.1 SD vs 1.4 SD) in the girls from group 2 and was positively correlated with body weight, BMI and all parameters of fat mass and fat free mass. Bone mineral content to lean body mass ratio (BMC/LBM) and bone area/height (BAr/height) were significantly lower in the girls from group 2 - P56.2 vs P38.4 and P36 vs P28, respectively. Both BMC/LBM and BAr/height showed significant negative correlation with total fat mass, VFM, waist circumference, the obesity degree and the bioimpedance indices for metabolic status. Half of the girls with severe and extreme obesity had BAr/height less than P10. In the same group, the arms' BAr was significantly lower and the arms' fat mass to lean mass ratio (FM/LM) was significantly higher and negatively correlated with both BMC and BAr. We found a significant positive correlation between whole body BMD and HbA<sub>1c</sub>, fasting insulin and uric acid levels. All girls showed suboptimal 25(OH) vitamin D levels, which were lower in the girls with severe and extreme obesity.

**Conclusions:** Adolescent girls with severe or extreme obesity have lower BMD and lower BAr compared to girls with overweight and moderate obesity. The higher arms' FM/LM ratio negatively influences arms' BMC which may contribute to the increased forearm fracture rate. VFM, but no metabolic markers, is negatively correlated with bone growth parameters.

## Костна плътност и фрактурен риск при болни с обструктивна сънна апнея

Милетиева, Д.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Клиника по ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Софиямед“, Катедра по Вътрешни болести, Медицински факултет, СУ „Свети Климент Охридски“, София

**Въведение:** Синдромът на обструктивна сънна апнея (ОСА) е съвкупност от симптоми, в резултат на повтарящо се намаление на въздушния поток през горните дихателни пътища. Интермитентната хипоксия е основен патогенетичен механизъм на метаболитните и ендокринни нарушения. ОСА е рисков фактор за остеопороза и повишен фрактурен риск.

**Цели:** Оценка на костната плътност, рисковите фактори за счупване и FRAX при новодиагностицирана ОСА.

**Материал и методи:** В проучването са включени 197 лица – 153 мъже и 44 жени. Участниците са разделени в две групи – с новодиагностицирана ОСА и контролна група без ОСА. При болните са проведени инструментални измервания (полисомнография, остеоденситометрия), изчислен е фрактурен риск по програмата FRAX. Попълнена е анкета за рисковите фактори (предшестваща фрактура, фамилност за фрактури и груги).

**Резултати:** В групата с ОСА се намери тежък дефицит на витамин D ( $19.8 \pm 11.67$  nmol/l). Статистически значимо по-високи нива се откриха в контролната група ( $36.13 \pm 21.65$  nmol/l),  $p < 0.001$ . Най-ниската измерена средна сатурация на кислорода при болните

с ОСА е  $60.16 \pm 17.86\%$ . Общото време от нощния сън със сатурация на кислорода  $<90\%$  е  $56.55 \pm 23.3\%$ . От проведената DXA се установява по-ниска костна плътност при пациентите с ОСА. Съществува статистически значима разлика между показателите в групата с ОСА спрямо контролната група ( $p < 0.05$  за всички). При болните с ОСА се установяват средно  $2.3 \pm 1.3$  рискови фактори. Два рискови фактори са установени при 27 пациента (20.8%), три – при 56 пациента (43.1%). В контролната група без рискови фактори са 25 лица (37.3%), с един рисков фактор – 23 лица (34.3%), с два – 14 лица (20.9%). Три рискови фактора се установяват при 43.4% от мъжете и 41.7% от жените с ОСА. При жените с ОСА изчисленият FRAX за големи остеопорозни фрактури е 13.8%, респ. 9.21% за мъжете. FRAX за бедрени фрактури при жените с ОСА е 2.72%, а при мъжете – 1.35%.

**Заключение:** Болните с ОСА са с дефицит на витамин D и ниска КМП. Основен патогенетичен механизъм е интермитентната хипоксия. Три основни рискови фактора за фрактура при ОСА допринасят за влошения им костен статус. Жените с ОСА са с повишен риск от големи остеопорозни фрактури.

## Bone Density and Fracture Risk in Patients with Obstructive Sleep Apnea

*Miletieva, D.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, University Hospital „Sofamed“, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Sofia University „St. Kliment Ohridski“, Sofia

**Introduction:** Obstructive sleep apnea syndrome (OSA) is a set of symptoms resulting from a recurrent reduction in the upper airway airflow (UAF). Intermittent hypoxia is a major pathogenetic mechanism of metabolic and endocrine disorders. OSA is a risk factor for osteoporosis and fractures.

**Objectives:** Assessment of bone density, fracture risk factors and FRAX in newly diagnosed OSA.

**Materials and Methods:** The study included 197 individuals – 153 men and 44 women. The participants were divided into two groups – patients with newly diagnosed OSA and a control group without OSA. Instrumental measurements were performed on the patients (polysomnography, osteodensitometry), the fracture risk was calculated using the FRAX program. A questionnaire on risk factors (previous fracture, family history of fractures, etc.) was filled out.

**Results:** Severe vitamin D deficiency was found in the OSA group ( $19.8 \pm 11.67$  nmol/l). Statistically significantly higher levels were found in the control group ( $36.13 \pm 21.65$  nmol/l),  $p < 0.001$ . The lowest measured mean oxygen saturation in patients with OSA was  $60.16 \pm 17.86\%$ . The total time of night sleep with oxygen saturation  $<90\%$  was  $56.55 \pm 23.3\%$ . The DXA revealed lower bone density in patients with OSA. There was a statistically significant difference between the indicators in the OSA group compared to the control group ( $p < 0.05$  for all). In patients with OSA, an average of  $2.3 \pm 1.3$  risk factors were identified. Two risk factors were identified in 27 patients (20.8%), three - in 56 patients (43.1%). In the control group without risk factors were 25 individuals (37.3%), with one risk factor - 23 individuals (34.3%), and with two - 14 individuals (20.9%). Three risk factors were found in 43.4% of the men and 41.7% of the women with OSA. Women with OSA have a FRAX estimate of major osteoporotic fractures of 13.8%, whereas the percentage for men is 9.21%. The FRAX for hip fractures in women with OSA is 2.72% and, respectively, 1.35% for men.

**Conclusion:** Patients with OSA are vitamin D deficient and have low BMD. The main pathogenetic mechanism is intermittent hypoxia. Three main risk factors for fracture in OSA contribute to their poor bone status. Women with OSA are at increased risk of major osteoporotic fractures.

### Остеопороза при възрастен пациент с хипофосфатемия без хиперфосфатурия и нормален паратхормон: диагностично и терапевтично предизвикателство

**Бакалов Д., Недялкова М., Гатева А., Боянов М., Каменов З.**

Клиника по ендокринология, УМБАЛ „Александровска“, Медицински факултет, Катедра Вътрешни болести, Медицински Университет, София

**Въведение:** Остеопорозата при мъже е често недооценено състояние с висок фрактурен риск, особено при напреднала възраст.

**Описание на клиничния случай:** Представяме случай на 66-годишен мъж с потвърдена остеопороза, но без анамнеза за патологични фрактури, със запазена физическа активност и биохимични показатели, изискващи задълбочено разглеждане – лабораторни данни за хипофосфатемия при липса на хиперфосфатурия и нормален паратхормон (PTH). Пациентът е насочен за оценка поради ниска костна плътност и анамнеза за нефролитиаза с последваща литотрипсия. Денситометрично е потвърдена остеопороза (T-score: -3.2 в лумбални прешлени). Лабораторно се установяват понижени серумни нива на фосфат (0.76 / 0.73 mmol/L), с нормален калций, магнезий, 25(OH) витамин D и 1,25(OH)<sub>2</sub> витамин D. Нивата на PTH и FGF23 са в норма. Изчисленият тубулен праг за фосфат (TmP/GFR=0.688 mmol/L) е понижен. Данните сочат, че пациентът има **понижен тубулен праг за фосфати**, което означава, че **бъбреците не реабсорбират напълно фосфатите**, дори при нормален FGF23 и PTH. Това може да е в контекста на генетичен вариант с леко нарушена реабсорбция (например LRP5, SLC34A3); остатъчен ефект от медикаменти (напр. геносу-маб), физиологични вариации при високо ниво на физическа активност.

**Заключение:** Случаят илюстрира необходимостта от задълбочена оценка на хипофосфатемията при пациенти с остеопороза, като се отчитат нефосфатурични механизми и медикаментозна етиология, дори при нормален паратхормон.

### Osteoporosis in an Elderly Patient with Hypophosphatemia Without Hyperphosphaturia and Normal Parathyroid Hormone: a Diagnostic and Therapeutic Challenge

**Bakalov D., Nedyalkova M., Gateva A., Boyanov M., Kamenov Z.**

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

**Introduction:** Osteoporosis in men is often underrecognized, despite its high fracture risk, especially in advanced age.

**Case Description:** We present the case of a 66-year-old man with confirmed osteoporosis, but without a history of pathological fractures, preserved physical activity, and biochemical findings requiring further evaluation: laboratory testing showing hypophosphatemia in the absence of hyperphosphaturia and with normal parathyroid hormone (PTH) levels. The patient was referred for evaluation due to low bone mineral density and a history of nephrolithiasis treated with lithotripsy. Densitometry confirmed osteoporosis (T-score: -3.2 in the lumbar spine). Laboratory findings revealed reduced

serum phosphate levels (0.76 / 0.73 mmol/L), with normal calcium, magnesium, 25(OH) vitamin D, and 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D. PTH and FGF23 levels were within normal limits. The calculated tubular maximum for phosphate reabsorption per glomerular filtration rate (TmP/GFR = 0.688 mmol/L) was decreased. This indicates a reduced renal phosphate threshold, meaning that the kidneys are not fully reabsorbing phosphate even in the presence of normal FGF23 and PTH levels. This may reflect a genetic variant causing mildly impaired phosphate reabsorption (e.g., LRP5, SLC34A3), residual effects of medications (e.g., denosumab), or physiological variation due to high physical activity.

**Conclusion:** This case highlights the need for thorough evaluation of hypophosphatemia in patients with osteoporosis, considering non-phosphaturic mechanisms and drug-related etiology, even when parathyroid hormone levels are normal.

Българско дружество по ендокринология

XXXIII НАЦИОНАЛЕН  
КОНГРЕС  
по Ендокринология  
2-5 октомври 2025

Bulgarian Society of Endocrinology 2025

# Списък на авторите (по азбучен ред)

## А

- Аврамова И. – стр. 181, 183  
Александров П. – стр. 169  
Ангелова Б. – стр. 85, 114, 167  
Ангелова М. – стр. 72  
Аргатска А. – стр. 181  
Аршинкова М. – стр. 35, 118, 124, 179  
Асьов Я. – стр. 79, 80  
Атанасова Р. – стр. 85, 114

## Б

- Бабаджанова Е. – стр. 90  
Баздарска Ю. – стр. 99  
Бакалов Д. – стр. 37, 188  
Белчева М. – стр. 168  
Божинов С. – стр. 85  
Бонева Ж. – стр. 80, 87  
Борисов Р. – стр. 169  
Борисова А-М. – стр. 68, 149, 154  
Бочева Я. – стр. 93  
Бояджиев В. – стр. 37, 184  
Бояджиева М. – стр. 64, 93, 95, 153, 160  
Боянов М. – стр. 37, 64, 188

## В

- Василев В. – стр. 178  
Венкова В. – стр. 173  
Викторов И. – стр. 84, 85, 114  
Влахов Й. – стр. 88  
Вуков М. – стр. 149, 154  
Въндева С. – стр. 54, 60, 62  
Върбанов Р. – стр. 101

## Г

- Гавазова В. – стр. 173  
Галчева С. – стр. 30, 40, 84, 171  
Ганева Г. – стр. 80  
Ганева С. – стр. 85, 114, 167  
Гатева А. – стр. 80, 188  
Гевезова М. – стр. 107  
Георгиева М. – стр. 168  
Герджикова В. – стр. 127  
Горчева Д. – стр. 169, 174  
Грозева Г. – стр. 98

## Д

- De Franco – стр. 35  
Dimitrescu A. – стр. 116  
Doknic M. – стр. 50  
Даковска Л. – стр. 149, 154  
Денчев В. – стр. 163  
Дикова А. – стр. 85, 114, 167  
Димитрова Е. – стр. 139  
Димитрова И. – стр. 72, 109, 112  
Димитрова М. – стр. 127  
Димитрова Р. – стр. 38  
Димов Р. – стр. 98, 181  
Димова И. – стр. 35  
Димова М. – стр. 153  
Димова Р. – стр. 101, 141, 146  
Динков Б. – стр. 176  
Донков Д. – стр. 90.  
Дърленска Т. – стр. 80, 163  
Дянкова М. – стр. 48

## Е

- Еленкова А. – стр. 32, 56, 57, 60, 62, 178

## З

- Захариева С. – стр. 56, 57, 59, 60, 62, 178  
Здавчева М. – стр. 90  
Зекерие С. – стр. 30, 99, 132  
Златанова Г. – стр. 158  
Златарова З. – стр. 95

## И

- Иванов П. – стр. 80  
Иванова И. – стр. 112, 168  
Иванова Р. – стр. 109  
Илиев Д. – стр. 90  
Илиева Д. – стр. 151

## Й

- Йончева-Михайлова М. – стр. 156, 173  
Йорданов И. – стр. 101  
Йорданова Д. – стр. 35, 124, 127  
Йорданова Н. – стр. 132  
Йотов Й. – стр. 30, 92  
Йотова В. – стр. 49, 92, 95, 99, 119, 132, 171, 184

# List of authors (in alphabetical order)

## К

Калева И. – стр. 165  
Калинкова М. – стр. 174  
Каменов З. – стр. 37,42,79,80,188  
Каменова Т. – стр. 178  
Каназирев Б. – стр. 160  
Кандиларова Д. – стр. 144  
Карамфилова В. – стр. 79,80  
Карамфилова Т. – стр. 171  
Кирилов Г. – стр. 62  
Кирова И. – стр. 60  
Китова Н. – стр. 84,85,167  
Ковачева Р. – стр. 72,105,109,110,112  
Кожухарова В. – стр. 129  
Колева-Тютюнджиева Д. – стр. 90  
Константинова М. – стр. 35,126  
Костадинов Н. – стр. 142  
Кръстева Л. – стр. 179  
Куманов Ф. – стр. 41

## Л

Левкова М. – стр. 153  
Лилова Л. – стр. 72,112  
Лозанов Л. – стр. 74,169,174

## М

Маринова Е. – стр. 153,160,  
Маркова М. – стр. 56  
Матрозова Й. – стр. 178  
Мехтеров Н. – стр. 107  
Милетиева Д. – стр. 186  
Митева М. – стр. 90  
Митков Д. – стр. 46,82  
Митков М. – стр. 151  
Михайлова Е. – стр. 149,154  
Михнева В. – стр. 173  
Младенов В. – стр. 48  
Младенов М. – стр. 93  
Модева И. – стр. 35,129,158

## Н

Негева И. – стр. 79,80  
Недялкова М. – стр. 37,188  
Николов С. – стр. 99,132  
Николова М. – стр. 88  
Нончев Б. – стр. 107,161,181,183  
Няголова П. – стр. 45,82,151

## О

Орбецова М. – стр. 43,46,51,75,90

## П

Пакерова Б. – стр. 173  
Пандов К. – стр. 176  
Пашкунова С. – стр. 173  
Пенева В. – стр. 82  
Петкова М. – стр. 77  
Петранова Ц. – стр. 70  
Петров С. – стр. 90  
Петров Ц. – стр. 129  
Петрова В. – стр. 90  
Петрова Д. – стр. 72,112  
Петрова Л. – стр. 181  
Писина К. – стр. 146  
Попиванов П. – стр. 65  
Първанова Д. – стр. 84,85,114,167

## Р

Раданова М. – стр. 49  
Радев С. – стр. 47  
Робева Р. – стр. 56,57,60,62,119,127,138  
Русева Ж. – стр. 38,53

## С

Савова Р. – стр. 35,158  
Салкова М. – стр. 98, 141  
Сарафян В. – стр. 107  
Свинаров Д. – стр. 134  
Семков А. – стр. 176  
Сердарова М. – стр. 98  
Сигерова М. – стр. 38,48,54,105,146,148,168  
Симеонова И. – стр. 173

# Лист на авторите (по азбучен ред)

---

Славчева О. – стр. 35,124,179  
Станчев П. – стр. 90  
Стоева И. – стр. 121,129  
Стоева Т. – стр. 48  
Стойнова М. – стр. 72,109,110,112  
Стойнова Р. – стр. 163,165

## Т

Танев Д. – стр. 62  
Танкова Ц. – стр. 97,98,101,141  
Темелкова Н. – стр. 65,71  
Тенева Т. – стр. 124  
Терзиева Д. – стр. 46,82  
Терзиева К. – стр. 174  
Тодорова А. – стр. 35,179  
Тодорова З. – стр. 58,127,129  
Тодорова К. – стр. 34,176  
Тодорова М. – стр. 176  
Тонкова Т. – стр. 114  
Топузова К. – стр. 165  
Тотомирова Ц. – стр. 142,156,173  
Трифенова Б. – стр. 149,154

## У

Ушева Н. – стр. 92

## Ф

Фейзуллова А. – стр. 62  
Филев Р. – стр. 88

## Х

Hatterley A. – стр. 35  
Хаджиева Е. – стр. 95  
Христова Ж. – стр. 135

Христова М. – стр.  
Христова П. – стр. 124  
Христозов К. – стр. 54,104,146,148,168

## Ц

Цакова А. – стр. 98,158  
Цалта-Младенов М. – стр. 93  
Царкова П. – стр. 98  
Цветанова Ц. – стр. 35  
Цонева Т. – стр. 114  
Цочев К. – стр. 92,99

## Ч

Чакърова Н. – стр. 98,101  
Чалъкова Т. – стр. 92  
Чапкънов А. – стр. 161  
Чаушева Г. – стр. 161  
Чобанкова Е. – стр. 107,181,183  
Чонов В. – стр. 181  
Чонова Е. – стр. 161

## Ш

Шефкет С. – стр. 93  
Шинков А. – стр. 30,67,72,110,112,122,137  
Шишков С. – стр. 54,109,132  
Шопов Г. – стр. 146

## Я

Янева Ж. – стр. 93,148  
Янева Н. – стр. 124,179  
Янкова И. – стр. 72, 112  
Янчева Н. – стр. 35,161,181