

Резюмета на научните трудове на български и английски език на гл. ас. д-р Радина Димитрова, дм

Пълнотекстови публикации в научни списания с ISSN и сборници с ISSN с приложени копия, участващи в доказателствения материал за покриване на минималните изисквания

Научните трудове се представят за участие в конкурс за заемане на академична длъжност „Доцент“ по специалност „Ендокринология“ в област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1. Медицина, Факултет „Медицина“, за нуждите на Учебен сектор по Ендокринология, Втора катедра по вътрешни болести, Клиника по ендокринология и болести на обмяната, към УМБАЛ „Св. Марина“ ЕАД – Варна, съгласно публикувана обява в Държавен вестник брой 30 от 08.04.2025 г.

В 3. За остеопорозата при мъжете (монография ISBN: 978-619-221-488-3)

Резюме:

Остеопорозата се приема главно за проблем на жените в постменопаузална възраст, поради известните ефекти върху костната маса на намаляващите нива на естрогените в този период. При мъжете заболяването се наблюдава по-рядко, тъй като те имат по-голяма скелетна маса. Нещо повече, тяхната костна загуба започва по-късно и прогресира по-бавно, защото при мъжкия пол не се наблюдава период на бърза хормонална промяна и загуба на костна маса с напредването на възрастта. По този повод и оценката на костния интегритет сред мъжете не е толкова честа в клиничната практика.

От друга страна, при липса на нискоенергийни фрактури критериите за поставяне на диагнозата остеопороза при мъже остават дискутабилни. Световната здравна организация (СЗО) и Международното общество по клинична денситометрия (ISCD) определят диагностичните критерии за ниска костна маса (остеопения) и остеопороза въз основа на измерване на КМП на индивида чрез DXA и съпоставката ѝ спрямо референтна популация. За мъжете обаче денситометричната дефиниция не е толкова добре стандартизирана, както при жените в постменопаузална възраст.

Нещо повече, независимо че разпространението на остеопорозата е по-високо при жените, смъртността след настъпване на фрактура е по-голяма при мъжете. Това важи както за вертебралните, така и за невертебралните фрактури.

Предвид гореизложеното очаквано през последните десетилетия заболяването се припознава вече и като значим здравен проблем сред мъжкото население. Това е свързано

с увеличаването на честотата на фрактурите сред населението, вероятно поради наблюдаваната по-голяма продължителност на живота в световен мащаб, по-заседналият начин на живот и повишеното разпространение на рискови фактори.

Въпреки немалката заболяемост и високата смъртност при мъжете обаче, повечето рандомизирани контролирани проучвания за лечение на остеопороза включват предимно жени в постменопаузална възраст, което прави управлението на остеопорозата при мъжете предизвикателство за клиничната практика.

About Osteoporosis in Men (Monograph ISBN: 9786192214883)

Abstract:

Osteoporosis is primarily considered a problem affecting postmenopausal women, due to the well-known effects of declining estrogen levels on bone mass during this period. In men, the disease is observed less frequently because of the greater skeletal mass. Moreover, their bone loss begins later and progresses more slowly, as men do not experience a period of rapid hormonal change and loss of bone mass with aging. For this reason, the assessment of bone integrity in men is less common in clinical practice.

On the other hand, in the absence of low-energy fractures, the criteria for diagnosing osteoporosis in men remain debatable. The World Health Organization (WHO) and the International Society for Clinical Densitometry (ISCD) define the diagnostic criteria for low bone mass (osteopenia) and osteoporosis based on the measurement of an individual's BMD using DXA, and its comparison to a reference population. However, for men, the densitometric definition is not as well standardized as it is for postmenopausal women.

Moreover, although the prevalence of osteoporosis is higher in women, mortality after a fracture is greater in men. This applies to both vertebral and non-vertebral fractures. Given the above, it is not surprising that in recent decades the disease has come to be recognized as a significant health issue among the male population as well. This is associated with the rising incidence of fractures in the population, likely due to the observed increase in life expectancy at a global level, more sedentary lifestyles, and the growing prevalence of risk factors.

Despite the considerable morbidity and high mortality in men, most randomized controlled trials for osteoporosis treatment have included predominantly postmenopausal women, making the management of osteoporosis in men a challenge in clinical practice.

Г 7.1

Сидерова, М, Димитрова Р, Бояджиева М, Христов К. Хипотиреоидизъм и кост. Ендокринология, (суплемент към) 3, 2017, 7-12. (ISSN 1310 – 8131)

Хипотиреоидизъм и кост

Сидерова, Мира В., Димитрова, Радина С., Бояджиева, Мила Б., Христов, Кирил Х.
Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ “Св. Марина”, Медицински университет, Варна

Резюме:

Щитовидните хормони имат решаваща роля в скелетния растеж и развитие, достигането на пикова костна маса и поддържането на костната маса. Трийодтиронинът (Т3) играе първостепенна роля в скелетната хомеостаза като стимулира остеобластната диференциация и активност чрез комплекс от директни въздействия върху рецепторите за тиреоидни хормони и индиректни механизми, включващи множество растежни фактори и цитокини. Т3 също така стимулира и остеокластната диференциация и костната резорбция, като засега остава неясно дали този ефект се дължи на директно действие върху остеокластите или е опосредстван индиректно чрез системата RANK-RANKL. Понастоящем съществуват доказателства, че самият ТСХ действа като директен регулатор на костното remodelиране чрез рецептори в остеобластите и остеокластите, което подчертава значението на интегритета на хипоталамо-хипофизо-щитовидната ос.

Нелекуваният хипотиреоидизъм в детска възраст води до забавяне на растежа, нарушения в ендохондралната осификация, изоставане в костната възраст и трайно нисък ръст. Хипотиреоидизмът у възрастни причинява общ хипометаболизъм. Процесите на костно формиране се забавят с около 50%, а на костна резорция с около 40%. Калциурията намалява, серумните концентрации на остеокалцин и алкална фосфатаза се понижават, докато паратхормонът и витамин D могат да бъдат повишени. Паралелно с понижението в костния търновър, се съобщава и за повишаване на кортикалната костна плътност, докато трабекуларната не е засегната. Независимо от това, популационни проучвания доказват, че хипотиреоидизмът се свързва с повишен риск от фрактури, чийто механизъм остава неизяснен. Счита се, че увреждането на качеството на костта се комбинира с намаление на механичните стимули поради понижената физическа активност при хипотиреоидизъм, както и с повишен риск от падане. Така, повишеният фрактурен риск при хипотиреоидизъм се дължи на прекомерна костна твърдост и нервно-мускулна нестабилност.

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

Hypothyroidism and Bone

Siderova, Mira V., Dimitrova, Radina S., Boyadzhieva Mila B., Hristozov, Kiril H. Clinic of Endocrinology and metabolic diseases; University Hospital "St. Marina"; Medical University, Varna

Abstract:

Thyroid hormones play a crucial role in skeletal growth and development, peak bone mass acquisition and maintenance of bone mass. Triiodothyronine (T3) plays a primordial role in the skeletal homeostasis and stimulates osteoblast differentiation and activity by complex direct actions on TH-receptors and indirect mechanisms, involving diverse growth factors and cytokines. T3 also stimulates osteoclast differentiation and bone resorption, but it still remains unclear whether this effect results from direct action in osteoclasts or indirectly through RANK-RANKL system. There is now evidence that TSH itself acts as a direct regulator of bone remodeling through receptors both on osteoblasts and osteoclasts, highlighting the importance of integrity of the hypothalamo-pituitary-thyroid axis. Untreated hypothyroidism in childhood leads to growth retardation, disturbances of endochondral ossification, delayed bone age and persistent short stature. Hypothyroidism in adults causes general hypometabolism. Bone formation processes are slowed in 50%, bone resorption processes - in 40%. The calciuria is reduced, serum concentration of osteocalcin and alkaline phosphatase is decreased, but serum concentration of parathyroid hormone and vitamin D can be elevated. Along with the reduction of bone turnover, it has been reported that cortical thickness increases, while bone mineral density of trabecular bone is not affected. Nevertheless, population based studies prove that hypothyroidism is related to increased risk of fractures, although their mechanism remains unclear.

Impairment of bone quality is believed to occur in association with the reduction of mechanical stimuli due to lower physical activity and with an increased risk of falls. Thus, increased fracture risk in hypothyroidism is due to bone stiffness and neuromuscular instability. Chronic treatment with thyroid hormones influences bone metabolism. Not only suppressive doses of thyroxin leading to subclinical hyperthyroidism, but also replacement T4 therapy may negatively influence BMD. Once replacement therapy is initiated, there is a "catch-up" bone loss that is transient and actually reversed ultimately by new bone formation.

Г 7.2

Димитрова, Р, Бояджиева М, Христозов К, Сидерова М. Вторична остеопороза при тиреотоксикоза. Ендокринология, (суплемент към) 3, 2017, 13-17 (ISSN 1310-8131)

Вторична остеопороза при тиреотоксикоза

Димитрова, Радиана С., Бояджиева, Мила Б., Христозов, Кирил Х., Сидерова, Мира В. Клиника по Ендокринология, УМБАЛ “Св. Марина”, МУ, Варна

Резюме:

Тиреоидните хормони са от съществено значение за развитието на скелета, линеарния растеж на костта, достигането на пикова костна маса и поддържането на нормална костна структура и здравина. Тиреотоксикозата ускорява костното ремоделиране и е една от главните причини за вторична остеопороза с висок костен turnover при възрастни. Не само явните, но и субклиничните форми на тиреотоксикоза, включително и продължителното супресивно лечение с левотироксин намаляват костната минерална плътност (BMD) и повишават фрактурния риск, особено при постменопаузални жени. Освен това проучвания сред еутиреоидни индивиди показват по-ниска BMD и повишен риск от фрактури при долнограничен тиреотропин (ТСХ). Нормалната продължителност на ремоделиращия цикъл е около 200 дни, докато при тиреотоксикоза тя е намалена на половина, като при всеки цикъл се губи 9,6% минерализирана кост. Остеокластната костна резорбция е по-изразена в кортикалната и по-слабо в трабекуларната кост. Трийодтиронинът (Т3) медира остеокластната костна резорбция предимно чрез алфа тиреоидните рецептори (TR α), както чрез директно въздействие върху остеокластите, така и индиректно чрез активиране на остеобластите. Дефицитът на ТСХ също се предполага като фактор за развитието на остеопороза. Тиреотропният хормон влияе върху костния метаболизъм чрез рецепторите си (ТСХР) в остеобластните и остеокластните прекурсори. Нормализирането на тиреоидната функция води до намаляване на костна обмяна и повишаване на BMD, но костната плътност не винаги достига до изходното ниво след лечение. Предшестващият хипертиреоидизъм остава рисков фактор за бедрени фрактури, респективно и повишена смъртност в по-късна възраст.

Secondary Osteoporosis in Thyrotoxicosis

Dimitrova, Radina S, Boyadzhieva, Mila B, Hristozov, Kiril H, Siderova, Mira V. Clinic of Endocrinology, University Hospital “St. Marina”, Medical University, Varna

Abstract:

Thyroid hormones are essential for normal skeletal development, linear bone growth, peak bone mass formation and maintenance of normal bone structure and strength. Thyrotoxicosis causes acceleration of bone remodelling and is one of the main risk factors for secondary osteoporosis with increased bone turnover in elderly. Not only overt but also subclinical forms of thyrotoxicosis, including prolonged suppressive levothyroxine treatment, reduce bone mineral density (BMD) and

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

Г 7. 3

Dimitrova R, Hristozov K. Association of Insulin Resistance with Bone Mineral Density and Fracture Risk in Non-Diabetic Postmenopausal Women. Acta Medica Bulgarica. Sciendo, 2023;50(2): 26-32. <https://doi.org/10.2478/amb-2023-0016>.

ISSN: 2719-5384

Връзка на инсулиновата резистентност с костната минерална плътност и риска от фрактури при жени в постменопаузална възраст без захарен диабет

Р. Димитрова, К. Христов. Втора катедра по вътрешни болести, Клиника по ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Света Марина“; Факултет по медицина, Медицински университет, Варна – България

Резюме:

Налице са противоречиви литературни данни относно независимите ефекти на инсулиновата резистентност и съпътстващата я хиперинсулинемия върху костната минерална плътност. В допълнение, все още се обсъжда дали нетният ефект е благоприятен или неблагоприятен за фрактурния риск. По този повод проведохме срезово проучване.

Цел: Да се оцени връзката между костната минерална плътност и риска от фрактури с инсулиновата резистентност и нивата на циркулиращия инсулин при жени в постменопаузална възраст без известен до момента захарен диабет. **Материали и методи:** В изследването са анализирани 84 жени. Средната възраст на участниците е $60,54 \pm 7,07$ години, а средният период след настъпване на менопауза е $11,45 \pm 6,62$ години. Проведен е стандартен орален глюкозотолерантен тест с измерване на нивата на кръвната захар и инсулина на 0 и 120 минути. Използвана е двойноенергийна рентгенова абсорбциометрия за определяне на костната минерална плътност на ниво лумбални прешлени и проксимален фемур. Рискът от фрактури е изчислен с помощта на инструмента за оценка на фрактурния риск. **Резултати:** Установихме, че при жени в постменопаузална възраст без известен до момента захарен диабет по-ниските нива на базален инсулин (инсулин на гладно) са

свързани с по-висок 10-годишен риск от големи остеопоротични фрактури, когато инсулиновата чувствителност е запазена (НОМА-IR индекс < 2). Нивата на инсулин на гладно под $6,15 \mu\text{IU/ml}$ се отчитат като високорискови по отношение на риска от фрактури. От друга страна, по-високите нива на стимулиран инсулин на 120-та минута (инсулин след натоварване) се свързват с по-висок 10-годишен риск от големи остеопоротични фрактури при НОМА-IR индекс над 2. Стимулирани нива на инсулин над $39,7 \mu\text{IU/ml}$ се отчитат като високорискови по отношение на риска от фрактури. **Заключение:** Нашите резултати разкриха отрицателна взаимовръзка между нивата на стимулиран инсулин при НОМА-IR индекс над 2 и костния интегритет в постменопаузалната възраст. От друга страна, по-високите нива на базален инсулин при НОМА-IR индекс под 2 са свързани с по-добри параметри на костното здраве в постменопаузална възраст.

Association of insulin resistance with bone mineral density and fracture risk in non-diabetic postmenopausal women

R. Dimitrova, K. Hristozov. Second Department of Internal Diseases, Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, “St. Marina”; University Hospital, Faculty of Medicine, Medical University, Varna – Bulgaria

Abstract:

There is conflicting literature evidence regarding the independent effects of insulin resistance and concomitant hyperinsulinemia on bone mineral density. In addition, it is still under debate whether the net effect is favorable or unfavorable for the fracture risk. Therefore, we conducted a cross-sectional study. **Aim:** To assess the correlation between bone mineral density and fracture risk with insulin resistance and circulating insulin levels in non-diabetic postmenopausal women. **Materials and methods:** The study analyzed 84 women. The mean age of the participants was 60.54 ± 7.07 years, and the mean postmenopausal period was 11.45 ± 6.62 years. A standard oral glucose tolerance test was performed with measurement of blood glucose and insulin levels at 0 and 120 min. Dual-energy X-ray absorptiometry was used to determine bone mineral density at lumbar spine and proximal femur. Fracture risk was calculated using the Fracture Risk Assessment Tool. **Results:** We found that in non-diabetic postmenopausal women lower basal insulin levels (fasting insulin) were associated with a higher 10-year risk of major osteoporotic fracture when insulin sensitivity was preserved (НОМА-IR index < 2). Fasting insulin levels under $6.15 \mu\text{IU/ml}$ were considered high-risk regarding the fracture risk. On the other hand, higher stimulated insulin levels at 120 min (post-load insulin) were associated with a higher 10-year risk of major osteoporotic fracture at НОМА-IR index greater than 2. Stimulated insulin levels above $39.7 \mu\text{IU/ml}$ were considered high-risk regarding the fracture risk. **Conclusion:** Our results revealed a negative relationship between stimulated insulin levels at НОМА-IR index above 2 and bone integrity in postmenopausal age. On the other hand, higher basal insulin levels at НОМА-IR index lower than 2 were associated with better parameters of postmenopausal bone health.

Г 7.4

Hristozov K, Dimitrova R, Shishkov S, Stefanova N, Gercheva S. Primary Intrathyroidal Non-Hodgkin Lymphoma: A Case Report. 2023; Cureus. 2023; 15 (10): e47096. doi: 10.7759/cureus.47096. PMID: 38021900; PMCID: PMC10646495. ISSN 2168-8184

Първичен интратиреоиден Не-хочкинов лимфом – клиничен случай.

Кирил Христозов¹, Радина Димитрова¹, Сави Шишков¹, Надежда Стефанова², Светлана Герчева¹. ¹Втора катедра по вътрешни болести, МУ "Проф. д-р Параскев Стоянов", Варна, ²Катедра по обща и клинична патология, съдебна медицина и деонтология, МУ "Проф. д-р Параскев Стоянов", Варна

Абстракт:

Първичният тиреоиден лимфом (ПТЛ) е рядко заболяване, което се характеризира с поява на бързо нарастваща твърда подутина в шийната област. Основен рисков фактор се явява автоимунният тиреоидит на Хашимото, при който щитовидната жлеза е инфилтрирана от лимфоцити. Лимфопрлиферативното заболяване се наблюдава по-често при жените. Обичайно се развива в шестата и седмата декада на живота.

Представяме случай на 66-годишна жена с дифузен първичен В-клетъчен лимфом на щитовидната жлеза, при която липсват данни за подлежаща автоимунна патология на щитовидната жлеза. Първоначалната локализация на лимфопрлиферативното заболяване е в щитовидната жлеза, но при диагностицирането е установено засягане и на регионалните шийни лимфни възли. След хистологична верификация с имунохистохимия и стадиране чрез образна диагностика, е започната химиотерапия по протокол R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфамид, хидроксиданорубицин хидрохлорид, Oncovin® (винкристин), преднизон). Постигнат е отличен терапевтичен отговор с ремисия на лимфома след шест цикъла по съответния протокол. Позитивирането на тироидните автоантитела 18 месеца след лечението с ритуксимаб, вероятно отразява транзитория супресивен ефект на имунотерапията. Впоследствие пациентката е проследена от мултидисциплинарен екип с оглед на възможен рецидив на лимфома и/или развитие на тиреоидна дисфункция.

Този клиничен случай демонстрира възможните предизвикателства за диагностицирането, лечението и проследяването на тази рядка тиреоидна патология. При диагностицирането клиничната изява на заболяването, ултразвуковия образ и цитологичният резултат могат да са сходни с нискодиференциран тиреоиден карцином или с вторично метастатично засягане на жлезата. Първоначалната липса на данни за подлежащо автоимунно тиреоидно заболяване прави това разграничение още по-голямо предизвикателство. Освен това, въпреки бързото овладяване на заболяването, е необходимо редовно дългосрочно наблюдение за рецидив.

Primary Intrathyroidal Non-Hodgkin Lymphoma: A Case Report

Kiril Hristozov ¹, Radina Dimitrova ¹, Savi Shishkov ¹, Nadezhda Stefanova ², Svetlana Gercheva¹. ¹Second Department of Internal Medicine, Medical University "Prof. Dr. Paraskev Stoyanov", Varna, BGR; ²Department of General and Clinical Pathology, Forensic Medicine, and Deontology, Medical University "Prof. Dr. Paraskev Stoyanov", Varna, BGR

Abstract:

Primary thyroid lymphoma (PTL) is a rare disease characterized by the appearance of a rapidly growing solid mass in the cervical region. A major risk factor is chronic autoimmune thyroiditis with lymphocytes infiltrating the thyroid gland. The lymphoproliferative disease is seen more frequently in the females. PTL usually develops in the sixth and seventh decades of life.

We present a case of a 66-year-old woman with diffuse primary B-cell thyroid lymphoma with no prior evidence of underlying autoimmune thyroid pathology. The initial localization of the lymphoproliferative disease was in the thyroid gland, but the involvement of regional cervical lymph nodes was also found at the time of diagnosis. After histological verification with immunohistochemistry and staging by imaging, chemotherapy was initiated according to the R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, hydroxydaunorubicin hydrochloride, Oncovin[®] (vincristine), prednisone) protocol. An excellent therapeutic response was achieved with lymphoma remission after six cycles under the mentioned protocol. Thyroid autoantibodies became positive 18 months after rituximab treatment, possibly reflecting the transient suppressive effects of the immunotherapy. The patient was subsequently kept followed up by a multidisciplinary team in the light of possible lymphoma recurrence and/or development of thyroid dysfunction.

This case report demonstrates possible challenges for the diagnosis, treatment, and follow-up of this rare thyroid lesion. At the time of diagnosis, the clinical presentation of the disease, the ultrasound image, and the cytological result may be similar to other low-grade thyroid carcinomas or secondary metastatic involvement of the gland. The initial lack of underlying thyroid autoimmunity makes this distinction even more challenging. Furthermore, despite the rapid resolution, regular long-term monitoring for recurrence is required.

Г 8.1 Димитрова Р, Бояджиева М, Христозов К. Лечение на хипотиреоидизъм. МедикАрт. Гастроентерология и ендокринология, 2015; 3: 39-40 (ISSN 1312-9384)

Лечение на хипотиреоидизъм

Димитрова, Р, Бояджиева М, Христозов К. Клиника по ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Света Марина“ Варна.

Резюме

Стандартното лечение при недостатъчна ендогенна продукция на тиреоидни хормони (ТХ) е монотерапията с левотироксин (LT4) - ефикасен при копиране на хипотиреоидните

симптоми, с благоприятен профил на безопасност, лесно приложим, с дълъг плазмен полуживот и ниска цена. Превключване между различни LT4 препарати трябва да се избягва, тъй като може да наложи промяна в дозата. Гел капсулата LT4 е лекарствена форма с по-добра усвояемост, особено при употреба на инхибитори на протонната помпа (ИПП), малабсорбция, след бариатрична хирургия или при прием със закуска. Тя се предпочита и в редките случаи на алергии към помощните вещества на другите лекарствени форми.

Цели на заместителното лечение: 1. обратно развитие на признаците и симптомите на хипотиреоидизма; 2. нормализиране на TSH, с подобрение в концентрацията на TH; 3. недопускане на ятрогенна тиреотоксикоза, особено в напреднала възраст.

Най-надеждният показател за оценка на заместителното лечение е серумният TSH, докато само промените в клиничните симптоми не са достатъчно чувствителни и специфични. Проследяване на тъканни биомаркери като остеокалцин, тъканен плазминогенов активатор, ангиотензин конвертиращ ензим и др. също не се препоръчват за рутинна употреба, тъй като все още не са стандартизирани и лесно достъпни.

Treatment of hypothyroidism

R. Dimitrova, M Boyadzhieva, K. Hristozov. Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, University Hospital, "St. Marina", Varna

Abstract

The standard treatment for insufficient endogenous production of thyroid hormones (TH) is levothyroxine (LT4) monotherapy - effective in mimicking hypothyroid symptoms, with a favorable safety profile, easy to administer, long plasma half-life and low cost. Switching between different LT4 preparations should be avoided, as it may require dose adjustments. The LT4 gel capsule is a pharmaceutical form with better digestibility, especially in cases of proton pump inhibitor (PPI) use, malabsorption, after bariatric surgery or when taken with breakfast. It is also preferred in rare cases of allergies to the excipients of other drug forms.

The goals of the replacement therapy: 1. resolution of signs and symptoms of hypothyroidism; 2. normalization of TSH level, with improvement in TH concentration; 3. prevention of iatrogenic thyrotoxicosis, especially in the elderly.

The most reliable indicator when evaluating replacement therapy is serum TSH level, while changes in clinical symptoms alone are not sufficiently sensitive and specific. Monitoring of tissue biomarkers such as osteocalcin, tissue plasminogen activator, angiotensin converting enzyme, etc. are also not recommended for routine practice, as they are not yet standardized and easily accessible.

Г 8.2

Бояджиева М, Димитрова Р, Сидерова М, Христов К. Тиреотоксична периодична парализа. Клиничен случай и литературен обзор. МедикАрт. Гастроентерология и ендокринология, 2016; 4: 55-58 (ISSN 1312-9384)

Тиреотоксична периодична парализа. Клиничен случай и литературен обзор.

Бояджиева М, Димитрова Р, Сидерова М, Христов К. Клиника по ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Света Марина“ Варна.

Резюме

Тиреотоксичната периодична парализа (ТПП) е рядко срещано усложнение, особено сред бялата раса, но трябва да се има предвид при пациенти с внезапна мускулна слабост и парализа, съпроводени с хипокалиемия. Независимо че тиреотоксикозата се среща по-често при жени, ТПП засяга предимно мъжкия пол. При пациенти с внезапна мускулна слабост и парализа, функционалната оценка на щитовидната жлеза често се пропуска, поради обичайната липса на изявена клиника на тиреотоксикоза.

Представяме рядък случай на хипокалиемична периодична парализа (ХПП) при пациент с тиреотоксикоза, овладяна след приложение на неселективен β -блокери. Независимо от изключително ниската честота на това усложнение (0,2% в кавказката раса) и неразгърнатата клинична картина на тиреотоксикозата е необходимо да се оцени тиреоидната функция като възможна причина за ХПП. Липсата на правилна и своевременна диагноза и лечение може да бъде фатално, но корекцията на серумния калий премахва симптомите бързо и напълно. Основната причина трябва да бъде преценена адекватно, за да се предотврати персистирането или повторната поява на парализа. Нивото на серумния калий е необходимо да се мониторирано с оглед предотвратяване на последваща хиперкалиемия.

Thyrotoxic periodic paralysis. A case report and literature review.

Boyadzhieva M, Dimitrova R, Siderova M, Hristozov K. Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, University Hospital "St. Marina" Varna.

Abstract

Thyrotoxic periodic paralysis (TPP) is a rare complication, especially among Caucasians, but should be considered in patients with sudden muscle weakness and paralysis accompanied by hypokalemia. Although thyrotoxicosis occurs more often in women, TPP affects mainly men. In patients with sudden muscle weakness and paralysis, functional assessment of the thyroid gland is often omitted, due to the usual lack of pronounced clinical signs of thyrotoxicosis.

We present a rare case of hypokalemic periodic paralysis (HPP) in a patient with thyrotoxicosis, controlled after the administration of non-selective β -blockers. Despite the extremely low incidence of this complication (0.2% in Caucasians) and the undeveloped clinical picture of thyrotoxicosis, it is necessary to evaluate thyroid function as a possible cause of HPP. Failure to

correctly and promptly diagnose and treat the condition can be fatal, but correction of serum potassium eliminates symptoms quickly and completely. The underlying cause must be adequately assessed to prevent the persistence or recurrence of paralysis. The serum potassium level should be monitored to prevent subsequent hyperkalemia.

Г 8.3 Бояджиева, М, Димитрова Р, Хаджиева Е, Христов К. Автоимунен диабет в зряла възраст – клиничен случай. MedPost, 2016, 2 (19): 6-9 (ISSN 2367-6469)

Автоимунен диабет в зряла възраст – клиничен случай

Бояджиева М, Димитрова Р, Хаджиева Е, Христов К. Клиника по ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Света Марина“ Варна.

Резюме

Захарният диабет не е хомогенно заболяване, а се състои от много заболявания, чиято обща черта е хипергликемията. Обичайно се използват четири признака, които идентифицират типа на диабет: възрастта на изява; степента на загуба на β -клетъчната функция; тежестта на инсулиновата резистентност и наличието на автоантитела, свързани с диабета.

Представяме случай на пациент с латентен автоимунен диабет (LADA), който не е рядък в ежедневната практика. Лечението на такива пациенти, обаче представлява предизвикателство поради липсата на унифицирани препоръки относно поведението, както и липсата на данни за най-ефективната терапия и за предимството на ранното инсулиново лечение.

При пациентите с LADA се препоръчва започване на инсулин или инкретин-базирана терапия, или евентуално комбинация от двете. Сулфонилурейните препарати би трябвало да се избягват поради по-бърза загуба на инсулиновия секреторен капацитет спрямо инсулиново лечение. От друга страна, наличието на автоимунитет не се равнява на започване на инсулиново лечение.

Според някои проучвания комбинацията от глиптин и инсулин поддържа по-добри нива на С-пептид, отколкото самостоятелно инсулиново лечение. Независимо, че прогресията до инсулиново лечение при пациентите с LADA е по-бърза, спрямо тези с Т2ЗД, съществуват данни, че около 44% от пациентите с LADA не изискват инсулин дори 12 години след поставяне на диагнозата.

Наличието на антитела изисква редовна оценка на качеството на гликемичния контрол. В този смисъл, при замяна на един терапевтичен режим с друг, специално при антитяло-позитивен диабет и изключване на инсулиново лечение, използването на продължително гмюкозно мониториране (CGM) дава значими предимства – обективизира се денонощната вариабилност на кръвната глюкоза, като дава и по-голяма сигурност при избор на перорална терапия при тези пациенти.

Autoimmune diabetes in adulthood – a case report

Boyadzhieva M, Dimitrova R, Hadzhieva E, Hristozov K. Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, University Hospital “St. Marina” Varna.

Abstract

Diabetes mellitus is not a homogeneous disease, but rather a spectrum of disorders characterized by hyperglycemia. Four signs are commonly used to identify the type of diabetes: age of onset; degree of β -cell function loss; severity of insulin resistance and the presence of autoantibodies associated with diabetes.

We present a case report of a patient with latent autoimmune diabetes in adults (LADA), which is not uncommon in daily practice. However, the treatment of such patients is challenging due to the lack of unified management recommendations, as well as lack of data on the most effective therapy or the benefits of early insulin treatment.

In patients with LADA, initiation of insulin or incretin-based therapy, or potentially a combination of both, is recommended. Sulfonylureas should be avoided due to a more rapid decline in β -cell function compared to insulin treatment. On the other hand, the presence of autoimmunity alone does not necessarily mandate insulin initiation.

According to some studies, the combination of gliptin and insulin helps preserve C-peptide levels more effectively than insulin monotherapy. Despite the fact that the progression to insulin dependence in patients with LADA is faster than in those with T2DM, there is evidence that about 44% of patients with LADA do not require insulin even 12 years after diagnosis.

The presence of antibodies requires regular assessment of glycemic control. In this context, when replacing one therapeutic regimen with another, especially in antibody-positive diabetes and excluding insulin treatment, the use of continuous glucose monitoring (CGM) provides significant advantages - the diurnal variability of blood glucose is objectified, and it also provides greater certainty when choosing oral therapy in these patients.

Г 8.4 Димитрова Р, Бояджиева М, Христозов К. Комбинирана терапия с GLP-1 рецепторен агонист и SGLT 2 инхибитор. Медицинфо, 2017; 9: 48-52 (ISSN 1314-0345)

Комбинирана терапия с GLP-1 рецепторен агонист и SGLT 2 инхибитор

Димитрова Р, Бояджиева М, Христозов К. Клиника по ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Света Марина“ Варна. Медицински университет, Варна

Резюме

Повече от 350 милиона души страдат от тип 2 захарен диабет (Т2ЗД) в световен мащаб, но разпространението на заболяването непрекъснато се увеличава. Обикновено в практиката Т2ЗД се срещат заедно със затлъстяването. От друга страна, болестното затлъстяване и лошо контролираният диабет често остават терапевтично предизвикателство.

Средната продължителност на живота на диабетиците е с 10 години по-малка, отколкото на останалата популация. Счита се, че 65% от хората с Т2ЗД умират в резултат на сърдечно-съдови усложнения. Според други автори 70-80% от причините за смърт при Т2ЗД се дължат на сърдечно-съдови заболявания.

Във връзка с това се наблюдава нова ера в лечението на Т2ЗД, в която антидиабетната терапия, ориентирана към намаляване както на гликемията, така и към предотвратяване на появата и прогресията на микроваскуларните и макроваскуларните усложнения, се счита за първа линия на лечение при пациентите с висок сърдечно-съдов риск. Не без основание се смята, че такава терапия е логично да се използва по-рано в естествения ход на Т2ЗД при по-малко рискови индивиди. Медикаментите, които коригират множество компоненти от патогенезата на Т2ЗД, водят до трайно намаляване на HbA1c и могат да се използват в комбинация за получаване на допълнителни ефекти при намаляването на макроваскуларните и микроваскуларните усложнения, подобряване на сърдечно-съдовите рискови фактори и предотвратяване на диабетната нефропатия. Въз основа на техните различни механизми на действие комбинираната терапия с SGLT2i плюс GLP-1 RA е логична и обещаваща.

Combination therapy with GLP-1 receptor agonist and SGLT 2 inhibitor

Dimitrova R, Boyadzhieva M, Hristozov K. Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, University Hospital "St. Marina" Varna. Medical University, Varna

Abstract

More than 350 million people worldwide suffer from type 2 diabetes mellitus (T2DM), but the prevalence of the disease is constantly increasing. Usually in practice, T2DM commonly associated with obesity. On the other hand, morbid obesity and poorly controlled diabetes often remain a therapeutic challenge.

The average life expectancy of the patients with DM is 10 years shorter than that of the rest of the population. It is estimated that 65% of people with T2DM die as a result of cardiovascular complications. According to other authors, 70-80% of the causes of death in T2DM are due to cardiovascular diseases.

In this regard, a new era in the treatment of T2DM has begun, in which antidiabetic therapy, aimed at reducing both glycemia and preventing the onset and progression of microvascular and macrovascular complications is considered the first-line therapy in patients with high cardiovascular risk. Such a treatment is considered logical to be initiated earlier in the natural course of T2DM even in lower-risk individuals. Drugs that correct multiple components of the T2DM pathogenesis lead to a sustained reduction in HbA1c and could be used in combination to obtain additive effects in reducing macrovascular and microvascular complications, improving

cardiovascular risk factors and preventing diabetic nephropathy. Based on their different mechanisms of action, combination therapy with SGLT2i plus GLP-1 RA is logical and promising.

Г 8.5 Димитрова Р, Бояджиева М, Христов К. Влияние на GLP-1 рецепторните агонист върху костното здраве. Мединфо, 2018; 7: 42-45 (ISSN 1314-0345)

Влияние на GLP-1 рецепторните агонист върху костното здраве

Димитрова Р, Бояджиева М, Христов К. Клиника по ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Света Марина“ Варна. Медицински университет, Варна

Резюме

Пациентите с тип 2 захарен диабет (Т2ЗД) показват повишен риск от костни счупвания, а като основна причина за това се счита намаленото качество на костта. За това са отговорни редица патогенетични механизми, асоциирани със захарния диабет, но негативно влияние могат да окажат и някои антидиабетни медикаменти.

Установено е обаче, че рецепторните агонисти (РА) на глюкагоно-подобния пептид-1 (GLP-1) могат да имат благоприятен ефект върху костния интегритет. Пример за това е Liraglutide, който е доказано, че подпомага диференциацията на мезенхимните стволови клетки (MSC) към остеобласти, а не към адипоцитите. В последващи изследвания на молекулните механизми на този ефект се разкрива, че GLP-1 освен това увеличава пролиферацията на MSC, инхибира процеса на ранна адипогенеза и намалява клетъчната смърт. Други проучвания с Exendin-4 разкриват нови молекулярни механизми на GLP-1. Едно от тях показва, че Exendin-4 намалява стреса върху ендоплазмения ретикулум, което инхибира апоптозата на костно-мозъчните MSC. Второ проучване разкрива, че Exendin-4 може да регулира растежа на MSC, тяхното мобилизиране и оцеляване. Резултатите от редица други изпитвания предполагат, че активирането на GLP-1 сигналния път може да супресира остеокластогенезата чрез модулиране на съотношението RANKL/OPG (лиганд на рецепторния активатор за експресията на ядрения фактор κ B/остеопротегерин). Следователно, GLP-1 не само стимулира костното образуване, но също така инхибира костната резорбция.

В заключение, хомеостазата на костното образуване и резорбция е от съществено значение за здравето на костите. Оказва се, че GLP-1 може да я поддържа в здравите кости и да я възстанови в патологично променените кости. Въпреки това специфичните молекули и механизмите, отговорни за това, все още не са напълно изяснени.

Effect of GLP-1 receptor agonists on bone health

Dimitrova R, Boyadzhieva M, Hristozov K. Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, University Hospital "St. Marina" Varna. Medical University, Varna

Abstract

Patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) are at increased risk of bone fractures, and the main reason for this is considered to be the reduced bone quality. A number of pathogenetic mechanisms associated with diabetes mellitus are responsible for this, but some antidiabetic medications may also have a negative impact.

However, it has been found that glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists (RAs) can have a beneficial effect on bone integrity. For example, Liraglutide has been shown to promote the differentiation of mesenchymal stem cells (MSCs) into osteoblasts rather than adipocytes. Subsequent studies of the molecular mechanisms of this effect revealed that GLP-1 also increases MSC proliferation, inhibits the process of early adipogenesis, and reduces cell death. Other studies with Exendin-4 have discovered new molecular mechanisms of GLP-1. One of them showed that Exendin-4 reduces the stress on the endoplasmic reticulum, which inhibits the apoptosis of bone marrow MSCs. A second study revealed that Exendin-4 can regulate MSC growth, their mobilization and survival. The results of a number of other studies suggest that activation of the GLP-1 signaling pathway can suppress osteoclastogenesis by modulating the RANKL/OPG (receptor activator of nuclear factor kappa B/osteoprotegerin) ratio. Therefore, GLP-1 not only stimulates bone formation, but also inhibits bone resorption.

In conclusion, the homeostasis of bone formation and resorption is essential for bone health. Apparently, GLP-1 can maintain this homeostasis in healthy bones and restore it in pathologically altered bones. However, the specific molecules and mechanisms responsible for these effects remain incompletely understood.

Г 8.6 Маринова Е, Димитрова Р. Ендокринни нарушения при Таласемия майор. Варненски медицински форум, 2019; 8(1): 29-35. (ISSN 2367-5519)

Ендокринни нарушения при Таласемия майор

Елена Маринова¹, Радина Димитрова². ¹УМБАЛ „Св. Марина“, Клиника по вътрешни болести, Медицински университет – Варна, ²УМБАЛ „Св. Марина“, Клиника по ендокринология и болести на обмяната, Медицински университет – Варна

Резюме

Таласемия майор (ТМ) е генетично заболяване с количествено нарушение в синтеза на хемоглобиновата молекула, водещо до хронична хемолиза. С въвеждането на хемотрансфузиите като основна терапевтична стратегия се проявяват и страничните ефекти на това лечение, свързани с отлагането на желязо в паренхимните органи. Едни от най-

ранно засегнатите са органите на ендокринната система. Наблюдава се забавяне на растежа, хипогонадизъм, хипопаратиреидизъм, хипотиреоидизъм, а при засягане на задстомашната жлеза се развива захарен диабет. Следват уврежданията на сърцето с прояви на ритъмни нарушения, специфичната за таласемията кардиомиопатия, чернодробни увреждания – фиброза и цирроза. Счита се, че интензификацията на хелаторната терапия и добрият отговор към нея могат да намалят развитието на ендокринни усложнения, а оттам на сърдечно-съдовите последици. Важна е и ранната диагностика на субклинични отклонения във функцията на засегнатите ендокринни жлези, които могат да бъдат открити само при целенасочено диагностично търсене.

Endocrine abnormalities in Thalassemia major

Elena Marinova¹, Radina Dimitrova². ¹Clinic of Internal Medicine, St. Marina University Hospital, Varna, Medical University of Varna, ²Clinic of Endocrinology, St. Marina University Hospital, Varna, Medical University of Varna

Abstract

Thalassemia major (TM) is a genetic disease with a quantitative change in the synthesis of hemoglobin causing chronic hemolysis. Regular hemotransfusions, which are the mainstream of the treatment of the disorder lead to side effects due to iron deposition in the parenchymal organs. The endocrine system is one of the earliest affected. Growth retardation, hypogonadism, hypoparathyroidism, hypothyroidism, and diabetes mellitus are observed. Heart involvement presenting with rhythm disorders, thalassemia-specific cardiomyopathy, liver damage-fibrosis and cirrhosis are other organ damages as a result of iron overload. Early diagnosis with chelation therapy and the good response to that therapy can slow down the progression of endocrine, cardiac and liver complications. It is of crucial importance to have early diagnosis of subclinical abnormalities in the endocrine function, which can only be obtained with extensive diagnostic search.

Г 8.7 Димитрова Радиана С, Бояджиева Мила Б, Христозов Кирил Х, Маринова Елена С, Бочева Яна Д. Кост и пикочна киселина – литературен обзор. Ендокринология, 2020; 25(1): 3-10. (ISSN 1310-8131)

Кост и пикочна киселина – литературен обзор

Димитрова Радиана С¹, Бояджиева Мила Б¹, Христозов Кирил Х¹, Маринова Елена С², Бочева, Яна Д³. ¹Клиника по Ендокринология и болести на обмяната; ²Клиника по Вътрешни болести; ³Клинична лаборатория, УМБАЛ “Св. Марина”, Медицински Университет, Варна.

Резюме

Над 200 милиона души по света имат остеопороза, като разпространението е продължава да нараства. Основното усложнение на това метаболитно костно заболяване е свързано с

повишената склонност към фрактури, водещи до нарастваща заболеваемост, понижено качество на живот и повишена смъртност. Литературните данни от последните години показват, че окислителният стрес е водещ механизъм за зависимия от възрастта спад на костната маса и намаляването на костната здравина. Съобщава се, че реактивните кислородни радикали потискат генерирането и диференциацията на остеобластите, а също така потенцират развитието и активността на остеокластите.

Пикочната киселина (ПК) е краен ензимен продукт при деградацията на пуриновите нуклеозиди и свободните бази при хора. Повишеното ниво в кръвта се смята за рисков фактор за различни хронични заболявания и състояния като артериална хипертония, висцерално затлъстяване, инсулинова резистентност, захарен диабет тип 2, дислипидемия, бъбречна патология, сърдечно-съдови и мозъчно-съдови инциденти. Противно на това обаче, има все повече доказателства, че ПК има важна роля като антиоксидант.

Редица проучвания в световен мащаб оценяват връзката между ПК и костното здраве, като немалка част от тях подкрепят положителния ефект върху скелета. Точният механизъм, обясняващ връзката между ПК и костната минерална плътност (КМП), не е напълно ясен. Хипотезата е, че ПК в нейното кристално състояние има възпалителни свойства, докато разтворимата форма в нормални физиологични нива може да има антиоксидантни ефекти. Поради антиоксидантните си свойства, ПК може да потисне остеокластната костна резорбция и да допринесе за по-висока КМП и по-нисък фрактурен риск.

Bone and Uric Acid – Review Article

Dimitrova Radina S¹, Boyadzhieva Mila B¹, Hristozov Kiril H¹, Marinova Elena S², Bocheva Yana D³. ¹Clinic of Endocrinology and Metabolic diseases; ²Clinic of Internal Medicine; ³Clinical Laboratory, “St. Marina” University Hospital; Medical University of Varna.

Abstract

It is estimated that over 200 million people worldwide have osteoporosis and its prevalence continues to escalate. The major complication of this metabolic bone disease is an increase in fragility fractures leading to morbidity, decreased quality of life and increased mortality. Recent evidence indicates oxidative stress as a fundamental mechanism of the age-dependent decline of bone mass and strength. Reactive oxygen species are reported to suppress osteoblast generation and differentiation as well as enhance osteoclast development and activity. Uric acid (UA) is a final enzymatic product in the degradation of purine nucleosides and free bases in humans. Increased UA is considered a risk factor for various chronic diseases, such as hypertension, visceral obesity, insulin resistance, dyslipidemia, diabetes type II, kidney disease, and cardiovascular and cerebrovascular events. However, contrary to this, there is increasing evidence that UA has an important role as an antioxidant. A number of studies worldwide have evaluated the relationship between UA and bone health, and many of them support the positive effect of UA on bone health. The exact mechanism of association between UA and BMD is unclear. The hypothesis is that UA in its crystalline state has inflammatory properties, whereas the soluble form within the normal

physiologic levels may have antioxidant properties. Due to the antioxidant properties, UA may inhibit osteoclastic bone resorption and contribute to higher BMD and lowered risk of fractures.

Г 8.7 Христозов Кирил Х, Димитрова Радина С, Сидерова Мира В, Бояджиева Мила Б, Енчев Явор П, Енчева Елица, П, Радев Радослав С, Иванова Радина С. Рядък клиничен случай на TSH – продуциращ аденом на хипофизата. Ендокринология, 2020; 25(1): 54-65. (ISSN 1310-8131)

Рядък клиничен случай на TSH – продуциращ аденом на хипофизата

Христозов Кирил Х¹, Димитрова Радина С¹, Сидерова Мира В¹, Бояджиева Мила Б¹, Енчев Явор П², Енчева Елица П³, Радев Радослав С⁴, Иванова, Радина С⁵. ¹Клиника по Ендокринология, ²Клиника по Неврохирургия, ³Клиника по Лъчетерапия, ⁴Клиника по гръдна хирургия – Университетска болница “Св. Марина”, МУ, Варна; ⁵Патоморфологична лаборатория, Клиничен Център по Ендокринология, МУ, София

Резюме

Представяме рядък клиничен случай на пациентка с неразпозната повече от 30 години етиология на тиреотоксикоза. След проведена тиреоидна резекция по повод на тиреотоксикоза в млада възраст и период на клинична ремисия е наблюдавано възобновяване на хипертиреоидната симптоматика. На фона на включено тиреостатично лечение в съчетание с бета-блокери е регистриран и епизод на ритъмно нарушение. Впоследствие се появява и фронтално главоболие. След неколkokратно потвърдена хормонална констелация за “несъответна секреция на TSH” са проведени допълнителни лабораторни анализи, които насочват към TSH-продуциращ аденом на хипофизата. От ядрено-магнитния резонанс на глава се открива макроаденом в областта на хипофизата. Последващата хормонална оценка е насочена към изключване на частичен или пълен хипопитуитаризъм, към съпътстваща хиперсекреция на други хормони на аденохипофизата, както и синдром на множествена ендокринна неоплазия тип 1. Диагностичното и терапевтичното поведение налага мултидисциплинарен подход с участието на ендокринолози, радиолози, офталмолози, гръдни хирурзи, неврохирурзи, патологоанатоми и лъчетерапевти.

A Rare Clinical Case of TSH-Producing Pituitary Adenoma

Hristozov Kiril H¹, Dimitrova Radina S¹, Siderov Mira V¹, Boyadzhieva Mila B¹, Enchev Yavor P², Encheva Elitza P³, Radev Radoslav S⁴, Ivanova Radina S⁵. ¹Clinic of Endocrinology, ²Clinic of Neurosurgery, ³Clinic of Diagnostic imaging and radiotherapy, ⁴Clinic of thoracic surgery – University Hospital” St. Marina”, Medical University Varna, ⁵Department of Pathology, Clinical Center of Endocrinology, Medical University, Sofia

Abstract

We present a rare case of a female patient with unrecognized etiology of thyrotoxicosis for over 30 years. At a young age she underwent a thyroid resection for persistent thyrotoxicosis. However,

after a period of clinical remission the symptoms of hyperthyroidism reoccurred. Arrhythmia was also registered despite the treatment with antithyroid drugs and a beta-blocker. Subsequently, a frontal headache also occurred. After several confirmations of “inappropriate secretion of TSH”, additional laboratory analysis was conducted which was indicative of TSH-producing pituitary adenoma. Head magnetic resonance imaging revealed a microadenoma in the region of the pituitary gland. The following hormonal evaluation excluded partial or complete hypopituitarism, concomitant hypersecretion of other adenohypophyseal hormones, as well as multiple endocrine neoplasia type 1. Diagnostic and therapeutic behaviour required a multidisciplinary approach involving endocrinologists, radiologists, ophthalmologists, thoracic surgeons, neurosurgeons, pathologists and radiotherapists.

Г 8.9 Христозов Кирил Х, Хосамелдин Мажед, Иванова Ива В, Димитрова Радина С, Сидерова Мира В, Бояджиева Мила Б, Рефето, Самуил. Зад маската” на тиреотоксикозата – две фамилии със синдром на Рефетов (синдром на резистентност към тиреоидните хормони). Ендокринология, 2020; 25(4): 227-243. (ISSN 1310-8131)

“Зад маската” на тиреотоксикозата – две фамилии със синдром на Рефетов (синдром на резистентност към тиреоидните хормони)

Христозов Кирил Х¹, Хосамелдин, Мажед², Иванова Ива В¹, Димитрова Радина С¹, Сидерова Мира В¹, Бояджиева Мила Б¹, Рефетов, Самуил^{2, 3}. ¹Клиника по Ендокринология, Университетска болница “Св. Марина”, Медицински Университет, Варна; ²Катедра по Медицина, ³Катедра по педиатрия и Комисия по генетика, Чикагски университет

Резюме

През 1967 г. Рефетов и сътрудници описват появата на фамилен синдром при две от шест деца родени от кръвнородствен брак (1). Наблюдаваното съчетание на глухонемота, хондродисплазия, гуша и абнормно високи нива на тиреоидни хормони (ТХ) е било на фона на еуметаболитно състояние. Като възможна хипотеза авторите предполагат съществуването на таргетна органна резистентност към действието на ТХ или инхибиране на тъканния им транспорт. От тогава и до момента продължава изясняването на причините за нарушенията, обединени под названието “Синдроми на нарушена чувствителност към тиреоидните хормони”. Характерната хормонална констелация от високи нива на серумни ТХ при недостатъчно супресиран тиреостимулиращ хормон (TSH), може да заблуди клинициста и да доведе до неправилна терапевтична намеса и по-нататъшно задълбочаване на наличните нарушения. Представяме два клинични случая на пациенти с неразпознат синдром на Рефетов, скрит зад маската на тиреотоксикоза.

“Behind the Mask” of Thyrotoxicosis – Two Families with Refetoff Syndrome (syndrome of resistance to thyroid hormones)

Hristozov Kiril H¹, Hossameldin, Maged², Ivanova Iva V¹, Dimitrova Radina S¹, Siderova Mira V¹, Boyadzieva Mila B¹, Refetoff, Samuel^{2,3}. 1 Clinic of Endocrinology, University Hospital “St.

Marina”, Medical University of Varna; ²Department of Medicine, ³Department of Pediatrics and Genetic Committee, The University of Chicago

Abstract

In 1967 Refetoff et al. described the occurrence of a familial syndrome in two of six children born to a consanguineous marriage (1). The combination of deaf-mutism, chondrodysplasia, goiter and abnormally high levels of thyroid hormones (TH) was observed in the background of a eumetabolic condition. As a possible hypothesis, the authors suggested the existence of target organ resistance to the effect of TH or inhibition of their tissue transport. Since then, the causes of the disorders collectively termed “Syndromes of impaired sensitivity to thyroid hormone”, continue to be investigated. The characteristic hormonal constellation of high levels of the serum TH with insufficiently suppressed thyroid stimulating hormone (TSH) may mislead the clinician and lead to incorrect therapeutic intervention and further deterioration of the existing disturbances. We present two clinical cases of patients with unrecognized Refetoff syndrome hidden behind the mask of thyrotoxicosis.

Г 8.10 Радина Димитрова. Xultophy: повлияване на гликемичния контрол чрез фиксирана комбинация от базален инсулин и GLP-1 аналог. *MedicPlus*, 2022; 4: 20-24. (ISSN 2603-5545)

Xultophy: повлияване на гликемичния контрол чрез фиксирана комбинация от базален инсулин и GLP-1 аналог.

Радина Димитрова. Клиника по ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Св. Марина“, Варна

Резюме

Тип 2 захарен диабет (ЗД) представлява хронично, прогресиращо заболяване, в чиято патогенеза се включват инсулинова резистентност и прогресиращо намаляване на β -клетъчната функция на панкреаса. Безспорен е фактът, че разпространението на заболяването в глобален мащаб стремглаво нараства. От друга страна при засегнатите индивиди се отчита намаляване на функционалните възможности и влошаване в качеството на живот. Нещо повече, тип 2 ЗД се асоциира не само със значителна заболеваемост, но и с преждевременна смъртност. Неблагоприятните тенденции се свързват обаче както с широкото му разпространение, така и с високия процент на засегнатите лица, които са с незадоволителен метаболитен контрол. Следва да се отбележи и факта, че една от основните причини за трайно лошия гликемичен контрол се дължи на клиничната инерция по отношение на интензификацията на лечение, когато гликираният хемоглобин (HbA1c) остава над целта.

Xultophy: impact on glycemic control by a fixed combination of basal insulin and GLP-1 analogue.

Radina Dimitrova. Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, University Hospital "St. Marina", Varna

Abstract

Type 2 diabetes mellitus (DM) is a chronic, progressive disease, the pathogenesis of which involves insulin resistance and progressive loss of pancreatic β -cell function. It is an indisputable fact that the prevalence of the disease is rapidly increasing worldwide. On the other hand, affected subjects report a decrease in functional abilities and a deterioration in quality of life. Moreover, type 2 DM is associated not only with significant morbidity, but also with premature mortality. However, the unfavorable trends are associated with both its wide prevalence and the high percentage of affected people with unsatisfactory metabolic control. It should also be noted that one of the main reasons for persistently poor glycemic control is due to clinical inertia in terms of treatment intensification when glycated hemoglobin (HbA1c) remains above the target.

Г 8.11 Димитрова Р, Христозов К, Бочева Я, Сидерова М. Тиреотропин-рецепторни антитела – диагностично и прогностично значение. XI Национален конгрес по Ендокринология, 11-13 октомври 2018, Пловдив, Сборник резюмета: 38-39

Тиреотропин-рецепторни антитела – диагностично и прогностично значение

¹Димитрова Р, ¹Христозов К, ²Бочева Я, ¹Сидерова М. ¹Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, ²Централна клинична лаборатория, УМБАЛ "Св. Марина", Медицински университет, Варна

Резюме

Тиреотропин-рецепторните антитела (TRAb) са специфичен и чувствителен имунологичен маркер за Базедова болест (ББ). Те са хетерогенна група имуноглобулини, както по отношение на молекулна структура, така и по отношение на биологична активност. *Стимулиращите* TRAb (TSI) активират рецептора за тиреотропина (ТСХ) и увеличават производството на цикличния аденозин монофосфат (сАМР). *Блокиращите* TRAb намаляват действието на ТСХ, но могат да са и слаби агонисти. *Неутралните* TRAb нямат влияние върху ТСХ свързването или производството на сАМР. Вероятно участват в генерирането на оксидативни радикали и индукцията на апоптоза. Някои TRAb също инхибират агонист-независимото („конститутивното“) сигнализиране и се наричат *"обратни агонисти"*. Клиничната картина на ББ се определя от равновесието между противоположната активност на тези антитела, като това равновесие може да се променя в хода на заболяването.

Най-често използваните методи за оценка на TRAb измерват нивата на имуноглобулините, които могат да се свържат с рецептора за ТСХ. Те са широко достъпни, относително по-евтини и по-лесни за изпълнение. Но тези методи не измерват функционалната активност на антителата и не показват дали притежават стимулираща, блокираща или неутрална активност. Те показват по-слаба корелация с клиничната картина, тежестта на заболяването и имат недостатъчна предиктивна стойност за изхода от ББ.

По-скъпите, технически по-взискателните и по-малко достъпните анализи, които показват нивото на стимулиращите антитела, имат способността да разграничат функционалната активност на антителата. Освен това те предоставят по-добра точност, тъй като могат да се открият по-ниски нива на TRAbs. В допълнение, нивата на TSI са по-полезни при оценка на клиничната манифестация на тиреоидната офталмопатия (ТАО), тъй като силно корелират с активността и тежестта ѝ. При пациенти с усложнена ТАО нивата на TSI обикновено остават високи на фона на понижаващи се TRAbs.

В заключение, TRAbs са полезни за диагнозата ББ. Диагностичното значение на TSI при ББ е най-малкото съизмеримо с това на TRAb, но TSI се очертава като по-подходящ маркер за мониториране на терапията.

Thyrotropin Receptor Antibody – diagnostic and prognostic significance

¹Dimitrova R, ¹Hristozov K, ²Bocheva Y, ¹Siderova M. ¹Clinic of Endocrinology and metabolic diseases; ²Department of Central Clinical Laboratory University Hospital “Sv. Marina”; Medical University, Varna

Abstract

Thyrotrophin Receptor Antibody (TRAb) are specific and sensitive immunological marker for Graves' Disease (GD). They are heterogeneous in both molecular structure and biological activity. TRAbs that activate Thyrotrophin (TSH) Receptor (TSHR) and increase cyclic adenosine monophosphate (cAMP) production are termed “stimulatory”. Those reducing TSH action are “blocking” and may themselves be weak agonists. TRAbs having no influence on TSH binding or cAMP induction are termed “neutral.” They are probably involved in generation of oxidative radicals and induction of apoptosis. Some TRAbs also inhibit agonist-independent (“constitutive”) signaling and are therefore termed “inverse agonists.” The clinical phenotype is thus determined by the balance between their opposing actions with a propensity to change during the course of the disease.

The most commonly used TRAb assays, measure the binding of immunoglobulins (Igs) to the TSHR. They are widely available, relatively cheaper and easier to perform. These methods do not measure the functional activity of Igs, nor do they discriminate between the Igs with stimulating, blocking, or neutral activity. They present lack of absolute correlation with clinical phenotype, with severity of the illness and demonstrate lack predictive value for GD outcome.

The more expensive, technically demanding and less freely available assays that measure stimulating antibodies (TSI) have the ability to differentiate the functional activity of TRAbs. In addition, they provide better accuracy because lower levels of TRAbs can be detected. Furthermore, TSI levels provide greater performance power for assessing the clinical manifestation of Graves' orbitopathy (GO) as strongly correlate with its clinical activity and clinical severity. In patients with complicated GO TSI levels usually remain high while TRAbs may decrease.

In conclusion, TRAbs are useful for GD diagnosis. The diagnostic performance of TSI immunoassay in GD is at least comparable to that of current TRAb immunoassays but TSI is better marker for the therapy monitoring.

Г 8.12 Радев С, Сидерова М, Димитрова Р. Остеосаркопения при мъже и какво ни очаква в бъдеще. MedInfo 2023; 5: 42-45. (ISSN 1314-0345)

Остеосаркопения при мъже и какво ни очаква в бъдеще

Стефан Радев, Мира Сидерова, Радиана Димитрова

Клиника по ендокринология и болести на обмяната, Университетска болница "Св. Марина", гр. Варна

Резюме

Благодарение на развитието на медицината се намираме на прага пред значителен демографски прираст, засягащ възрастното население. Броят на мъжете над 60 години се очаква да се увеличи десет пъти до 2050 г. в сравнение през 1950 г. Този темп на растеж е най-интензивен именно в Европа, а това води със себе си и допълнително нужда от грижи и ресурси за болестите, свързани с напредването на възрастта. Остеосаркопенията е сред „гериатричните гиганти“, характеризираща се с едновременно загуба на костна, мускулна маса и сила. Неблагоприятните последствия, които могат да настъпят като фрактури, обездвижване, лошо качество на живот и смъртност, по-изразени при мъже, налага необходимостта от разбирането и проучването на този синдром. Изследвайки патофизиологичните взаимовръзки между костите и мускулите, показва, че вероятно в бъдеще няма да се разглежда остеопорозата като изолирано заболяване. Повдигайки вниманието към този синдром, своевременното му диагностициране и вземането на адекватни мерки биха предотвратили влошаването на качеството на живот сред голям брой възрастни хора.

Osteosarcopenia in men and what awaits us in the future

Stefan Radev, Mira Siderova, Radina Dimitrova

Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, University Hospital "St. Marina", Varna

Abstract

Thanks to the advances in the field of medicine, we are on the threshold of a significant demographic increase affecting the elderly population. The number of men over 60 years of age is

expected to increase tenfold by 2050 compared to 1950. This growth rate is most intense in Europe, and this trend is associated with an additional need for care and resources for diseases related to aging. Osteosarcopenia is among the "geriatric giants", characterized by a simultaneous loss of bone, muscle mass and strength. The adverse consequences that can occur such as fractures, immobilization, poor quality of life and mortality, more pronounced in men, emphasize the need to understand and study this syndrome. Investigation on the pathophysiological relationships between bones and muscles shows that osteoporosis will probably not be considered an isolated disease in the future. Raising awareness on this syndrome, its timely diagnosis and taking adequate measures would prevent the deterioration of the quality of life among a large number of elderly people.

Г 8.13 Христов К, Димитрова Р. Кост и тиреотоксикоза. Национален симпозиум по Ендокринология – „Костни промени при различни заболявания, 20-22 октомври 2016, Пловдив, Сборник резюмета: 24-25.

Кост и тиреотоксикоза

Кирил Христов, Р. Димитрова

Клиника по Ендокринология, УМБАЛ “Св. Марина”, МУ, Варна

Резюме

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

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

Нормалната продължителност на ремоделиращия цикъл е около 200 дни, докато при тиреотоксикоза тя е намалена на половина, като при всеки цикъл се губи 9,6% минерализирана кост. Остеокластната костна резорбция е по-изразена в кортикалната и по-слабо в трабекуларната кост. Трийодтиронинът (Т3) медира остеокластната костна резорбция предимно чрез TR α , както чрез директено въздействие върху остеокластите, така и индиректно чрез активиране на остеобластите. Дефицитът на TSH също се предполага като фактор за развитието на остеопороза. Тиреотропинът влияе върху костния метаболизъм чрез TSHR в остеобластните и остеокластните прекурсори. Нормализирането на тиреоидната функция води до намаляване на костна обмяна и повишаване на BMD, но костната плътност не винаги достига до изходното ниво след лечение. Предшестващият

хипертиреозидизъм остава рисков фактор за бедрени фрактури, респективно и повишена смъртност в по-късна възраст.

Bone and thyrotoxicosis

Kiril Hristozov, R. Dimitrova. Clinic of Endocrinology, University Hospital "St. Marina", Medical University, Varna

Abstract

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

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

The normal duration of remodelling cycle is approximately 200 days, while in thyrotoxicosis it is reduced by half, with about 9.6% of mineralized bone lost in each cycle. Osteoclastic bone resorption is more pronounced in the cortical than in trabecular bone. Triiodotironine (T3) mediates bone resorption mainly by $TR\alpha$, both directly, through effects on the osteoclasts, and indirectly, by activating the osteoblasts. Thyrotropin (TSH) deficiency is also implicated as another risk factor for developing osteoporosis. TSH affects bone metabolism through the TSHR expressed on osteoclast and osteoblast precursors. Restoration of thyroid function reduces bone turnover and increases BMD, although bone density may not always return to baseline after treatment. Previous hyperthyroidism remains a risk factor is associated with increased mortality in older people.

Пълнотекстови публикации в научни списания и сборници, извън минималните наукометрични изисквания за заемане на АД „доцент“

- 1. Шишков Сави Р, Димитрова Радиана С, Хаджиева Елица Г, Янева Жанета А, Иванова Ива В, Сидерова Мира В, Христозов Кирил Х. Спонтанно излекувана акромегалия с разгърнат панхипопитуитаризъм – клиничен случай. Ендокринология, 2022; 27(4): 246-255. (ISSN 1310 – 8131)**

Спонтанно излекувана акромегалия с разгърнат панхипопитуитаризъм – клиничен случай

Шишков Сави Р, Димитрова Радиана С, Хаджиева Елица Г, Янева Жанета А, Иванова Ива В, Сидерова Мира В, Христозов Кирил Х.

Клиника по Ендокринология и болести на обмяната УМБАЛ “Света Марина”, Медицински Университет, Варна

Резюме

Акромегалията е заболяване, причинено от хронична свръхпродукция на растежен хормон. Над 95% от случаите се дължат на хипофизарен аденом. Целите при лечението на заболяването са отстраняване на туморната маса или контрол върху растежа на тумора с възстановяване на хормоналните параметри до нива, които намаляват риска от повишена смъртност в сравнение с общата популация. Метод на първи избор при лечението е транссфеноидалната аденомектомия. Лъчелечението се прилага при иноперабилни и високорискови болни. За нормализиране на хормоналните параметри влиза в съображение и медикаментозно лечение. В редки случаи обаче е възможно спонтанно излекуване на акромегалията. То може да се наблюдава вследствие на хипофизарна апоплексия (ХА), която протича с варираща клинична симптоматика.

Представеният клиничен случай е на пациент с белези за акромегалия при клинични и лабораторни данни за хипопитуитаризъм. Магнитно-резонансната томография (МРТ) разкрива “празно турско седло”. От медицинската документация става ясно, че пациентът е с реализиран исхемичен мозъчен инсулт. Освен това е лекуван за туберкулозен менингит. Предвид миналите заболявания допускаме, че спонтанното излекуване на соматотропинома би могло да се дължи на асимптоматична апоплексия на хипофизарен аденом, но не изключваме и туберкулозата в етиопатогенезата.

Независимо от точния механизъм по който се е стигнало до пълна загуба на хипофизарна тъкан, съчетанието от “празно турско седло” и клинични белези на акромегалия е необичайно. От друга страна, в терапевтичен план остава отворен въпросът дали пациентите с дефицит на растежен хормон след излекувана акромегалия могат да имат ползи от заместването му.

Spontaneous Resolution of Acromegaly with Marked Hypopituitarism – a Case Report

Shishkov Savi R, Dimitrova Radina S, Hadzjieva Elica G, Yaneva Zhaneta A, Ivanova Iva V, Siderova Mira V, Hristozov Kiril H.

Department of Endocrinology and Metabolic Diseases; University Hospital “St. Marina”, Medical University, Varna

Abstract

Acromegaly is a disease caused by a chronic overproduction of growth hormone. In 95% of cases it is a result of pituitary adenoma. The aims of treatment are to remove the tumor mass or to achieve control over the tumor growth with somatotropin levels that will reduce the mortality risk to that of the general population. The first method of choice is transsphenoidal adenomectomy. Radiotherapy is preferred in inoperable or high risk patients. In order to achieve control over the disease medical therapy also comes into consideration. In rare instances, with varying clinical symptoms, a spontaneous cure following pituitary apoplexy (PA) is possible.

We present a case of a patient with features of acromegaly and clinical and laboratory evidence of hypopituitarism. Magnetic resonance imaging demonstrates an empty sella turcica. The patient has history of an ischemic stroke and he was also treated for tuberculosis meningitis. In light of the past medical history we assume that a spontaneous cure had occurred as a consequence of asymptomatic apoplexy.

Despite that we do not exclude tuberculosis as part of the etiopathogenesis. Regardless of the exact mechanism by which the complete absence of pituitary structures developed in this patient, the coexistence of empty sella syndrome with clinical features of acromegaly is an unusual finding. On the other hand, concerning the replacement therapy there remains an open question whether growth hormone deficiency should be substituted after the cure of acromegaly.