



ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGIA

Списанието се индексирва 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

Honorary Editor-in-Chief: Bojan Lozanov

Почетен главен редактор: Боян Лозанов

Анелия Томова/Aneliya Tomova

Анна-Мария Борисова/

Anna-Maria Borissova

Атанаска Еленкова/Atanaska Elenkova

Владимир Христов/Vladimir Christov

Георги Кирилов/Georgi Kirilov

Живка Бонева /Zhivka Boneva

Жулиета Геренова/Julietta Gerenova

Здравко Каменов/Zdravko Kamenov

Иван Цинликов/Ivan Tzinlikov

Илиана Атанасова/Iliana Atanassova

Калинка Коприварова/Kalinka Koprivarova

Катя Тодорова/Katia Todorova

Кирил Христозов/Kiril Hristozov

Лидия Коева/Lidia Koeva

Малина Петкова/Malina Petkova

Митко Митков/Mitko Mitkov

Михаил Боянов/Mihail Boyanov

Нарцис Калева/Nartsis Kaleva

Пламен Попиванов/Plamen Popivanov

Радка Савова/Radka Savova

Русанка Ковачева/Roussanka Kovatcheva

Сабина Захариева/Sabina Zacharieva

Филип Куманов/Philip Kumanov

Цветалина Танкова/Tsvetalina Tankova

International Scientific Board/Международен научен съвет

A. Bulatov (Moscow)/ А. Булатов (Москва)

M. Coculescu (Bucharest)/М. Кокулеску (Букурещ)

G. Erdogan (Ankara)/Г. Ердоган (Анкара)

J. Fovenyi (Budapest)/Й. Фьовени (Будапеща)

A. Isidori (Rome)/А. Изигори (Рим)

B. Karanfilski (Scopie)/Б. Каранфилски (Скопие)

P. Kendall-Taylor (Newcastle upon Tyne)/П. Кендъл-Тейлър (Нюкастъл на Тайн)

G. Krassas (Thessaloniki)/Г. Красас (Солун)

J. H. Lazarus (Cardif)/ Дж. Лазарус (Кардиф)

E. Nieschlag (Munster)/ Е. Нишлаг (Мюнстер)

S. Refetoff (Chicago)/ С. Рефетов (Чикаго)

M. Serrano Rios (Madrid)/ М. Серрано Риос (Мадрид)

Том XXV / Volume XXV

Съдържание**Обзори**

- **Димитрова, Радина С., Бояджиева, Мила Б., Христозов, Кирил Х., Маринова, Елена С., Бочева, Яна Д.**
Кост и пикочна киселина – литературен обзор 3

- **Лозанов, Боян Ст.**
Субклиничен и тъканен хипотиреоидизъм: фокус към миокардните нарушения 11

- **Боянов, Михаил А., Боянова, Мира Е.**
Плащане според постигнатите резултати и лечението на захарния диабет – нов финансов модел на възнаграждение 17

Оригинални статии

- **Яначкова, Веселина Е., Бочев, Иван М., Щерев, Атанас Д.**
Тиреоидна дисфункция по време на бременност – определяне на триместър-специфичен референтен интервал за тиреостимулиращ хормон 28

- **Чешмеджиева, Атанаска Й., Томомирова, Цветелина Ц., Арнаудова, Мила В., Григоров, Недялко Б., Насева, Емилия К.**
Специфика в терапевтичния алгоритъм при гентално лечение на пациенти със захарен диабет 39

Казус

- **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 54

Journal **Endocrinologia** volume XXV, number 1/2020

Contents**Reviews**

- **Dimitrova, Radina S., Boyadzhieva, Mila B., Hristozov, Kiril H., Marinova, Elena S., Bocheva, Yana D.**
Bone and Uric Acid – Review Article 3

- **Lozanov, Bojan St.**
Subclinical and Intracellular Hypothyroidism: A Focus on the Myocardial Disorders 11

- **Boyanov, Mihail A., Boyanova, Mira E.**
Pay-for-Performance and Diabetes care – a Novel Payment Model 17

Original articles

- **Yanachkova, Vesselina E., Bochev, Ivan M., Shterev, Atanas D.**
Thyroid Dysfunction During Pregnancy – Determination of a Trimester-Specific Reference Interval for Thyroid Stimulating Hormone 33

- **Cheshmedzhieva, Atanaska Y., Totomirova, Tzvetelina Tz., Arnaudova, Mila V., Grigorov, Nedqlko B., Naseva, Emilia K.**
Specific Dental Treatment Algorithm in Patients with Diabetes Mellitus 47

Casus

- **Hristozov, Kiril H., Dimitrova, Radina S., Siderov, Mira V., Boyadzhieva Mila B., Enchev, Yavor P., Encheva, Elitza P., Radev, Radoslav S., Ivanova, Radina S.**
A Rare Clinical Case of TSH-Producing Pituitary Adenoma 60



Кост и пикочна киселина – литературен обзор

Димитрова, Радина С.¹, Бояджиева, Мила Б.¹, Христов, Кирил Х.¹,
Маринова, Елена С.², Бочева, Яна Д.³

¹Клиника по Ендокринология и болести на обмяната; ²Клиника по Вътрешни болести;

³Клинична лаборатория, УМБАЛ „Св. Марина“, Медицински Университет, Варна.

Постъпване: 01.10. 2019 г./ Ревизиране: 14. 01. 2020 г. /Приемане: 04. 02. 2020 г.

Bone and Uric Acid – Review Article

Dimitrova, Radina S.¹, Boyadzhieva, Mila B.¹, Hristozov, Kiril H.¹,
Marinova, Elena S.², Bocheva, Yana D.³

¹Clinic of Endocrinology and Metabolic diseases; ²Clinic of Internal Medicine;

³Clinical Laboratory, „St. Marina“ University Hospital; Medical University of Varna.

Submitted: 01.10. 2019 / Revised: 14. 01. 2020 /Accepted: 04. 02. 2020

Резюме

Наг 200 милиона души по света имат остеопороза, като разпространението ѝ 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 забвсимия 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 ѝ 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 ѝ ефект върху скелета. Точният механизъм, обясняващ връзката между ПК и костната

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 initiates crystalline state has inflammatory properties, whereas the soluble

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.

Ключови думи:

пикочна киселина, остеопороза, фрактури, оксидативен стрес

Въведение

Консенсусна конференция на Световната Здравна Организация (СЗО) определя през 1993 г. остеопорозата като скелетно заболяване, характеризиращо се с понижена костна маса и променена микроархитектура на костната тъкан, водещи до повишена чупливост на костта и риск от фрактури (1). През 2001г. консенсусна конференция на Американския Институт по Здравеопазване допълва определението. То гласи, че остеопорозата е костно увреждане, характеризиращо се с нарушена здравина на костите, предразполагащо индивида към повишен риск от фрактури. Костната плътност и качеството на костната тъкан са двете основни характеристики, които определят здравината на костите (1).

Основното усложнение на остеопорозата е свързано с повишената склонност към счупвания, водещи до нарастваща заболеваемост, понижено качество на живот и повишена смъртност. Непрекъснато се трупат нови данни за епидемиологията и социално-икономическата тежест на остеопорозата и свързаните с нея фрактури. Заболяването се определя като „тиха епидемия“. Известно е, че рискът за влошаване на костното здраве се повишава с напредване на възрастта, особено при постменопаузални жени. Във връзка с това икономическият товар на остеопорозата вероятно ще нараства в бъдеще, поради очакваното нарастване на продължителността на живот и увеличаване дяла на възрастните пациенти, които имат висок фрактурен риск.

Литературните данни от последните години показват, че окислителният стрес е водещ механизъм на възрастово-зависимия спад на костната маса и намаляването на костната здравина. Както и при други заболявания, свър-

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.

Key words:

uric acid, osteoporosis, fractures, oxidative stress

зани с възрастта, при остеопорозата се наблюдава повишен оксидативен стрес с прекомерно производство на реактивни кислородни радикали (ROS) и понижена ефективност на антиоксидантните защитни системи (2). Съобщава се, че ROS потискат генерирането и диференциацията на остеобластите, а също така потенцират развитието и активността на остеокластите (3). Много проучвания показват, че по-ниските плазмени нива на антиоксиданти като витамини С, Е и А, плазмена глутатион пероксидаза и α -липовеа киселина могат да бъдат свързани с по-висок риск от загуба на костна тъкан и развитие на остеопороза (4).

Пикочната киселина (ПК) е краен ензимен продукт при деградацията на пуриновите нуклеозиди и свободни бази при хора. Средното ѝ ниво при възрастни мъже е по-високо от това при жени на същата възраст, което се дължи на полови различия в метаболизма. Референтните стойности на ПК при жени се движат от 2,5 до 7,5 mg/dL, а при мъже – от 4,0 до 8,5 mg/dL (5). Хиперурикемията се дефинира като повишаване на серумното ниво на ПК над 5,7 mg/dL за жените и над 7,0 mg/dL за мъжете (6), което може да бъде резултат от повишеното ѝ производство или намалената ѝ екскреция. Терминът безсимптомна хиперурикемия се използва за случаи на повишено ниво на ПК, които не са придружени с признаци и симптоми, свързани с отлагане на уратни кристали. Повишеното ниво на ПК в кръвта, обаче, се приема за рисков фактор за развитие на различни хронични заболявания и състояния като артериална хипертония, висцерално затлъстяване, инсулинова резистентност, захарен диабет тип 2, дислипидемия, бъбречни нарушения, сърдечно-съдови и мозъчно-съдови инциденти (7, 8). От друга страна се смята, че споменатите хронични

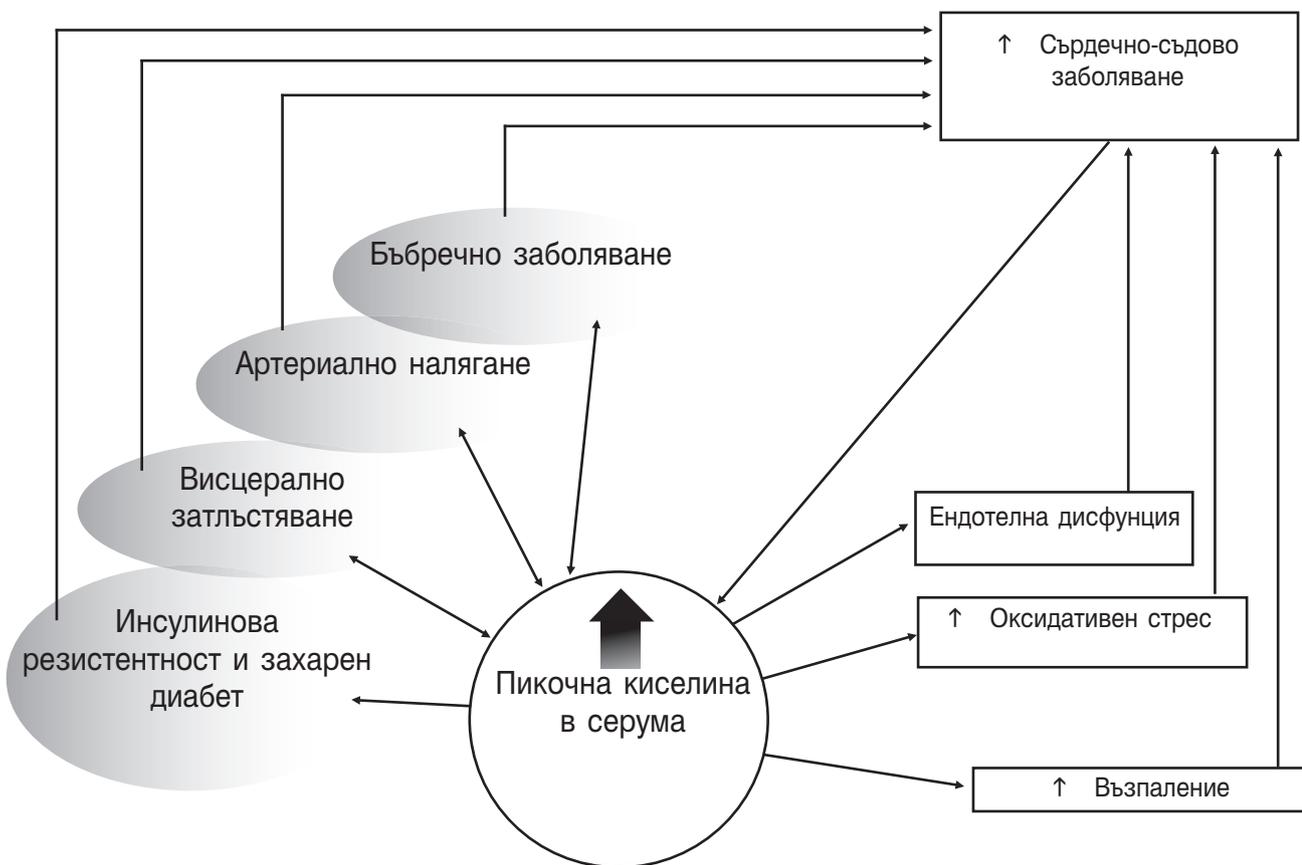
заболявания и състояния също могат да доведат до повишаване на ПК в серума (Фиг. 1).

Когато е в излишък, ПК може да премине в кристално състояние и да причини подагрозен артрит и уратна нефропатия. В своето кристално състояние ПК индуцира възпалителни реакции, които се отразяват неблагоприятно и на костното здраве (9). Лечението на хиперурикемията може да започне при установяване на уратни преципитати в уринния седимент или при уратно ставно увреждане, но ползата от терапията при асимптоматична хиперурикемия

все още не е напълно доказана по отношение на сърдечно-съдовата коморбидност или прогресията на хроничното бъбречно заболяване (10). Въпреки изложените факти, ролята на разтворената форма на ПК продължава да се дискутира. Все повече литературни данни сочат, че по-високото ÷ серумно ниво, но все още в рамките на физиологичните норми, може да има ползотворен ефект поради антиоксидантни свойства (11). Предполага се, че поради антиоксидантните си ефекти ПК може потенциално да предпази и от метаболитни костни заболявания (12).

Фигура 1. Схематична диаграма, показваща комплексно взаимодействие на пикочната киселина, компонентите на метаболитния синдром и сърдечно-съдовите заболявания.

Figure 1. Schematic diagram showing complex interaction of uric acid, components of metabolic syndrome and cardiovascular disease.



Повишената пикочна киселина може да потенцира сърдечно-съдови рискови фактори, а те на свой ред могат да доведат до повишаване на серумните нива на пикочната киселина. Повишените серумни и вътреклетъчни нива на пикочната киселина могат да доведат до повишена честота на сърдечно-съдови заболявания както директно чрез отключване на възпаление, оксидативен стрес и ендотелна дисфункция, така и индиректно чрез индукция на други установени сърдечно-съдови рискови фактори като хипертония, диабет и висцерално затлъстяване (адаптация по Kanbay и съавт.) (8).

Note that elevated uric acid can lead to development of individual components and these components in turn can lead to elevations in serum uric acid. Elevated serum and intracellular uric acid may lead to increased incidence of cardiovascular disease both directly through inflammation, oxidative stress and endothelial dysfunction and indirectly through developing other established cardiovascular risk factors such as hypertension, diabetes and visceral obesity (adapted according to Kanbay et al.) (8).

Антиоксидантните ефекти на ПК, обаче, зависят от средата, в която действа. Така например в хидрофилна среда тя е мощен чистач на въглеродни и пероксилни радикали (7), като е отговорна за неутрализирането на около 60% от свободните радикали в плазмата (13). От друга страна хидрофобната среда, създадена от липидите, е неблагоприятна за антиоксидантните ефекти на ПК и тя губи способността си да отстранява липофилните радикали в клетката (11). Допълнително окислените липиди могат дори да преобразуват ПК в окислител, който да повлияе негативно на костите (11). Така ПК може да функционира като антиоксидант главно в плазмата или като про-оксидант предимно в клетките (7). Това създава парадокса за оксидативно-антиоксидативния ефект на ПК. Става ясно, че от една страна последната е основен антиоксидант в човешката плазма, а от друга страна нивото ѝ корелира и прогнозира развитие на състояния, свързани с оксидативен стрес, каквито са затлъстяването, артериалната хипертония и сърдечно-съдовите заболявания. Едно от обясненията за този парадокс може да бъде, че повишаването на ПК е адаптивна реакция на организма срещу вредното въздействие на свободни радикали и свързания с тях оксидативен стрес (7, 13).

Освен с оксидативно-антиоксидативните си свойства, обаче, ПК може да влияе на костите и чрез други фактори. Няколко проучвания подчертават влиянието ѝ върху метаболизма на витамин D. Наблюденията показват, че хиперурикемията не повлиява нивата на биологично инертните метаболити на витамин D, но намалява образуването на активния метаболит 1,25-дихидрокси витамин D (1,25(OH)₂D). В проучване с животински модели, например, се установява, че хиперурикемията не променя експресията на 24-хидроксилазата (14). Същото проучване обаче посочва, че ПК може директно да инхибира експресията на 1 α -хидроксилазата в проксималните бъбречни каналчета и по този начин да намали концентрацията на 1,25(OH)₂D (14). Това явление може да бъде обратимо при лечение с ксантин-оксидазния инхибитор фебуксостат (14). От друга страна е наблюдавано, че след включване на ксантин-оксидазния инхибитор алопуринол за понижаване на серумната концентрация на ПК, нивата на 1,25(OH)₂D се повишават с над 20% при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност (15).

Други проучвания оценяват връзката между нивата на ПК и 25-хидрокси витамин D (25OHD). Сред постменопаузални жени от Китай например е установено, че хиперурикемията е значимо свързана с недостиг на 25OHD (<30 ng/mL). При случаите с ниво на 25OHD в най-ниския кватил са на-

блюдавани по-високи нива на ПК в серума спрямо тези в най-високия кватил (16). Връзката между дефицита на витамин D и хиперурикемията може да се обясни с инхибирането на чернодробната 25-хидроксилаза от ПК. От друга страна при дефицит на витамин D се наблюдава повишение на паратхормона (ПТХ), който намалява транспорта на урати в червата и проксималните бъбречни тубули и съответно води до хиперурикемия (17).

Наблюдавана е и връзка между нивото на ПК и ПТХ. Налице са данни, че ПТХ е значително по-висок при пациенти с хиперурикемия, отколкото при тези с нормоурикемия (18). Chen и съавт. например установяват, че ПК е положително свързана с повишените нива на ПТХ, особено при гломерулна филтрация (GFR) < 60 mL/min/1,73 m² (14). Освен това при пациенти с подлежащ първичен хиперпаратиреоидизъм нивата на ПК са значително по-високи, но след паратиреоидектомия серумните ѝ концентрации намаляват в хода на следоперативно проследяване (19). От друга страна употребата на терипаратид, който е рекомбинантен ПТХ и се използва като анаболно средство при лечение на остеопороза, при постменопаузални жени показва повишена честотата на епизоди на хиперурикемия по дозо-зависим начин, въпреки че подагрозните пристъпи не достигат статистическа значимост (20). Връзката между ПТХ и ПК се подкрепя допълнително от наблюденията, свързани с употребата на цинакалцет при вторичен хиперпаратиреоидизъм. Цинакалцет може значително да редуцира увеличението на ПК без да повлиява бъбречната функция (21). Важно е да се спомене, че ефектът на повишения ПТХ върху нивата на ПК се подсилва от недостига на витамин D, който може да стимулира допълнително производството на ПТХ. Индуцираните от хиперурикемията дефицит на витамин D и хиперпаратиреоидизъм могат допълнително да влошат костното ремоделиране при повишена костна загуба, което драстично увеличава риска от фрактури (17).

Връзката между ПК и костното здраве се оценява в редица проучвания, като немалка част от тях подкрепят положителния ѝ ефект върху скелета при по-високи физиологични нива (12). Други изследователи, обаче, не откриват подобна връзка или посочват неблагоприятно въздействие на ПК върху костта. Наблюдаваните разнопосочни резултати вероятно зависят от пола, възраста, расата и етническата принадлежност на изследваните популации.

In vitro изследване показва, че ПК потиска остеокластогенезата по дозо-зависим начин и намалява производството на ROS в остеокластните прекурсори. Това дава основание да се пред-

положи, че ПК може да има благоприятен антиоксидантен ефект върху костния метаболизъм. Механизмът изглежда е свързан с намаляване на броя и активността на остеокластите, които резорбират костта (22). В друго предклинично проучване ПК демонстрира артропротективни ефекти при опитни животни, третирани с оксонова киселина (23). Наблюдавана е по-малка инфилтрация на възпалителни клетки в синовиата, по-слабо изразена синовиална хиперплазия, в по-ниска степен увреждане на ставния хрущял и по-малко костни ерозии, отколкото в контролната група (23). Клиничните проучвания също показват, че серумните нива на ПК са свързани с костното здраве както при мъжете, така и при жените. Проучване при лица на възраст >70 г. например потвърждава, че ПК е независим предсказващ фактор за появата на остеопороза, като по-високите и серумни нива са свързани с по-ниска честота на това метаболитно костно заболяване (24). В друго голямо проучване при здрави жени в постменопаузална възраст допълнително е установено, че шансовете за развитие на остеопороза са с 40% по-високи при ПК в най-ниския квантил, в сравнение с ПК в най-високия квантил (22). Аналогичен е анализът на данните при жени на средна възраст 60,5 г., където е наблюдавана значима връзка между нивата на ПК и годишните темпове на промяна на КМП във всички скелетни участъци (25). До този извод се достига и в проучване при здрави жени на възраст ≥ 40 г. при средно проследяване от 2 г. (26). Освен това е установено, че при мъже на възраст ≥ 70 г. серумните нива на ПК се асоциират с 1,0%-1,44% от вариациите в КМП на всички скелетни места (27).

Клиничните проучвания откриват също, че серумните нива на ПК са свързани с **костната минерална плътност (КМП)** на различните скелетни зони. Наблюдавана е например положителна асоциация между ПК и КМП на ниво лумбални прешлени при жени >45 годишна възраст и мъже >50 годишна възраст (28, 29). Това предполага защитен ефект на ПК върху костната плътност на лумбалните прешлени.

Подобна линейна зависимост между нивата на ПК и КМП на бедро е отчетена при мъже ≥ 65 годишна възраст (30). В ретроспективно проучване при лица на средна възраст 47,2 г. се установява, че КМП на всички скелетни места е по-висока в случаите със серумни нива на ПК >5,4 mg/dL, спрямо тези със стойности на ПК <5,4 mg/dL (12). Аналогични са данните от Ротердамското проучване, включващо 5074 лица на възраст ≥ 55 г. (31), както и от проучване в Китай, което включва 3465 лица на възраст >60 г. (32). В друго мащабно ретроспективно проучване с включени 17735 лица аналогично е наблюдавано, че по-висо-

кото ниво на ПК се свързва не само с по-висока КМП (T-score и Z-score), но и с по-ниска вероятност за остеопения и остеопороза при мъже на възраст >50 г. и при жени в постменопауза (33). В подкрепа на това са и данните от проучване при мъже на възраст ≥ 70 г., които показват, че КМП на всички скелетни места е значително по-висока сред мъжете със серумно ниво на ПК над груповата медиана от 0,36 mmol/L (6,4mg/dL), отколкото сред мъжете с ПК под медианата (27).

От друга страна в проучване при мъже и жени на възраст 25-54 г., се отчита положителна връзка между нивата на ПК и КМП в лумбалния отдел на гръбначния стълб само при мъжете. Връзка между нивата на ПК и КМП на ниво *бедрена шийка*, но в противоположна посока, се установява при жените в същото проучване след съобразяване на възрастта, телесното тегло и серумния креатинин (34). В анализа на Zhang и съавт. обаче не се установява, че по-високите серумни нива на ПК имат защитен ефект върху здравето на костите при индивиди ≥ 30 г. (35). Теоретично е възможно ПК да има защитни ефекти само при по-възрастни лица с по-висок риск от костна загуба (35).

Допълнително се търси връзка между по-високите физиологични нива на ПК и **риска от фрактури** на различните скелетни места при двата пола. В проучването на Navarro и съавт. по-високите серумни нива на ПК при мъже от австралийски произход се свързват с по-ниска честота на фрактури (27). При лонгитудинално проучване на 16078 мъже от Корея на възраст ≥ 50 г. е установено, че изходно повишените нива на ПК са сигнификантно свързани с по-нисък риск от остеопорозни фрактури за среден период на проследяване от 3 г. (36). Друго проучване в Корея показва, че жени в постменопаузална възраст с вертебрални фрактури са имали по-ниски нива на ПК, в сравнение с тези без вертебрални фрактури (22). Проучването от САЩ обобщава, че по-високите серумни нива на ПК са свързани с намаляване на риска от инциденти с невертебрални фрактури, но не и с бедрени фрактури (30). Противно на тези доклади, не е установена асоциация между изходните стойности на ПК и появата на нови остеопорозни фрактури в продължение на 4,4-годишно проследяване при 1586 лица от италиански произход на възраст >65 г., тъй като не е отчетено намаляване на риска от остеопорозни фрактури при проследяването. Въпреки това участниците с по-високи нива на ПК са имали значително по-малко изходно разпространение на остеопорозата (37). Освен това се съобщава за U-образна връзка между нивата на ПК в серума и фрактурите на бедрената кост при 1963 мъже на възраст ≥ 65 г. при проследяване

за 10 г. Мъжете в групите на най-ниския и най-високия уратен кватил (съответно $<4,88$ mg/dL и $\geq 6,88$ mg/dL) са имали значително по-висок процент на фрактури при некоригиран анализ. След коригирания анализ обаче остава значителен само коефициентът за риск от фрактура на бедрената кост в групата на най-високия спрямо референтната норма кватил. При наблюдаваните 2729 жени в същото проучване е отчетено, че високите серумни нива на ПК не се свързват с повече фрактури на бедрената кост (38).

В обобщение, резултатите от гореспоменатите проучвания показват положителна връзка между ПК и костното здраве в азиатски, австралийски, индийски, турски и холандски популации. Данните от Италия и САЩ са противоречиви. Тези резултати могат да бъдат обяснени с различни демографски характеристики (пол, възраст, етническа принадлежност), дизайн на изследването, брой на изследваните лица и контрола при анализа на данните. Литературата подкрепя появата на етнически различия в КМП, а генетичните вариации могат да бъдат едно от потенциалните обяснения за това (12). Признати са приносите на няколко гени полиморфизма, регулиращи костната маса и нейното минерално съдържание, включително полиморфизми на гените за колаген тип 1 алфа 1 (COL1A1), рецептора на витамин D (VDR), рецепторите за естроген (ESR) и калцитонин (CTR). Други кандидат гени, като тези за алфа2-HS гликопротеин (AHSG) и ПТХ, също са изследвани за тяхната асоциация с костния фенотип чрез използване на различни молекулни маркери (39).

Хипотезата за положителна връзка между ПК и костното здраве е подкрепена от наскоро публикуван от Veronesi и съавт. мета-анализ на 19 проучвания, включващ 55 859 участници. Авторите анализират данни за КМП, наличие на остеопороза и фрактури при хора с по-високи серумни нива на ПК спрямо тези с по-ниски концентрации. Пациентите с по-високи нива на ПК имат значително по-високи стойности на КМП на гръбначен стълб, цяло бедро и шийка на бедрената кост. Простите корелационни анализи сигнификантно потвърждават тези констатации. Не се установяват съществени разлики между мъже и жени, въпреки че данните за жените са по-ограничени. Установено е, че по-високото ниво на ПК е независимо свързано с КМП и фрактурите, подкрепяйки протективна роля на ПК при нарушения в костния метаболизъм (40). Друг голям мета-анализ на 14 обсервационни проучвания с включени в него повече от 900 000 участници също предполага, че по-високото физиологично ниво на ПК може да играе протективна роля в костната хомеостаза, тъй като се асоциира с

по-нисък риск за всякакъв тип фрактура и не се свързва с остеопоротични фрактури (41).

Дискусията за връзката между подагрозните пристъпи, остеопорозата и костните фрактури все още продължава. Популационно ретроспективно проучване в Тайван установява, че в кохортата с налична подагра има увеличен риск от вертебрални фрактури и фрактури на голните крайници, особено при жени. Рискът от фрактура сред пациентите с подагра е бил значително намален след включване на лечение с ксантин оксигазен инхибитор, който намалява образуването на ПК. Подобен защитен ефект върху риска от фрактури се наблюдава и при лечение с бензбромарон, който увеличава уринната екскреция на ПК. Ефектът от терапията, понижаваща ПК, предполага, че подаграта прегразполага към костна загуба главно поради високи серумни нива на ПК (42). Друго проучване в Тайван показва, че индивиди с подагра демонстрират умерено увеличение на развитието на остеопороза в бъдеще (43). Аналогични са резултатите и от популационно проучване, включващо 108 060 лица, което потвърждава, че хиперурикемията и подаграта могат да увеличат риска от бъдещо развитие на остеопороза (41). За разлика от това, проучване в Обединеното кралство разкрива, че подаграта не се свързва с повишена честота на костни фрактури, а терапията с медикаменти, които понижават ПК, няма ползи по отношение на риска от фрактура в дългосрочен план (44). Vasu и съавт. също отчитат, че ксантин оксигазният инхибитор алопуринол не може да намали риск от фрактури на тазобедрената става при възрастни индивиди (45).

Заклученията от повечето проведени клинични проучвания сред жълтата раса са, че по-високите физиологични нива на ПК могат да обезпечат по-висока КМП, по-нисък костен търновър и по-нисък фрактурен риск сред тази популация. Наблюденията сред бялата раса обаче са по-малко и не са убедителни. Точният механизъм, обясняващ връзката между ПК и костното здраве, остава не напълно изяснен. Безспорно са необходими допълнителни проучвания, уточняващи дали ПК може да противодейства на индуцираната от оксидативния стрес костна загуба. От друга страна хиперурикемията и подаграта могат да увеличат риска от развитие на бъдеща остеопороза, тъй като ПК в своето кристално състояние има проинфламаторни свойства. Освен това подаграта би могла да увеличи риска за всякакъв вид счупвания, както и за остеопоротични фрактури. Тези констатации са подкрепени от установената нелинейна U-образна връзка между серумното ниво на ПК и фрактурите (41).

1. Borisova A-M, Boyanov M, Popivanov P, Kolarov Z, Petranova C, Shinkov A. Recommendations for good clinical practice in osteoporosis. Bulgarian Society of Endocrinology. Bulgarian Society of Rheumatology. Sofia 2019 (In Bulgarian) [Борисова А-М, Боянов М, Попиванов П, Коларов З, Петранова Ц, Шинков А. Препоръки за добра клинична практика по Остеопороза. Българско дружество по ендокринология. Българско дружество по ревматология. София 2019].
2. Wilson C. Bone: Oxidative stress and osteoporosis. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10(1):3.
3. Kousteni S, Fox Os. Unifying links between oxidative stress and skeletal homeostasis. *Curr Osteoporos Rep* 2011; 9(2):60–66.
4. Maggio D, Barabani M, Pierandrei M, Polidori MC, Catani M, Mecocci P, et al. Marked decrease in plasma antioxidants in aged osteoporotic women: results of a cross-sectional study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(4):1523–1527.
5. Williamson MA, Snyder LM, Wallach JB. In Wallach's Interpretation of Diagnostic Tests, 9th ed. Wolters Kluwer/LippincottWilliams & Wilkins. Philadelphia PA, USA: 2011; p. xvi. 1143 p.
6. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: The national health and nutrition examination survey 2007–2008. *Arthritis Rheum* 2011; 63:3136–3141.
7. Sautin YY, Johnson RJ. Uric acid: the oxidant-antioxidant paradox. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2008; 27(6):608–619.
8. Kanbay M, Jensen T, Solak Y, Le M, Roncal-Jimenez C, Rivard C, et al. Uric acid in metabolic syndrome: From an innocent bystander to a central player. *Eur J Intern Med* 2016; 29:3–8.
9. Maseoud D, Rott K, Liu-Bryan R, Agudelo C. Overview of hyperuricaemia and gout. *Current Pharmaceutical Design* 2005; 11(32):4117–4124.
10. Viggiano D, Gigliotti G, Vallone G, Giammarino A, Nigro M, Capasso G. Urate-lowering agents in asymptomatic hyperuricemia: Role of urine sediment analysis and musculoskeletal ultrasound. *Kidney Blood Press Res* 2018; 43:606–615.
11. Glantzounis GK, Tsimoyiannis EC, Kappas AM, Galaris DA. Uric acid and oxidative stress. *Curr Pharm Des* 2005; 11(32):4145–4151.
12. Kaushal N, Vohora D, Jalali RK, Jha S. Raised serum uric acid is associated with higher bone mineral density in a cross-sectional study of a healthy Indian population. *Ther Clin Risk Manag* 2018; 14:75–82.
13. Fabbrini E, Serafini M, Colic Baric I, Hazen SL, Klein S. Effect of Plasma Uric Acid on Antioxidant Capacity, Oxidative Stress, and Insulin Sensitivity in Obese Subjects. *Diabetes* 2014; 63:976–981.
14. Chen W, Roncal-Jimenez C, Lanaspa M, Gerard S, Chonchol M, Johnson R.J, et al. Uric acid suppresses 1 alpha hydroxylase in vitro and in vivo. *Metab Clin Exp* 2014; 63, 150–160.
15. Vanholder R, Patel S, Hsu CH. Effect of uric acid on plasma levels of 1,25(OH)₂D in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4:1035–1038.
16. Peng H, Li H, Li C, Chao X, Zhang Q, Zhang Y. Association between vitamin D insufficiency and elevated serum uric acid among middle-aged and elderly Chinese Han women. *PLoS ONE* 2013; 8:e61159.
17. Lin KM, Lu CL, Hung KC, Wu PC, Pan CF, Wu CJ, et al. The Paradoxical Role of Uric Acid in Osteoporosis. *Nutrients* 2019; 5: 11(9).
18. Chin K-Y, Nirwana SI, Ngah WZW. Significant association between parathyroid hormone and uric acid level in men. *Clin Interv Aging* 2015; 10:1377–1380.
19. Bergenfelz A, Bladstrom A, Their M, Nordenstrom E, Valdemarsson S, Westerdahl J. Serum levels of uric acid and diabetes mellitus influence survival after surgery for primary hyperparathyroidism: A prospective cohort study. *World J Surg* 2007; 31:1393–1400.
20. Miller PD, Schwartz EN, Chen P, Misurski DA, Krege JH. Teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis and mild or moderate renal impairment. *Osteoporos Int* 2007; 18:59–68.
21. Sugimoto R, Watanabe H, Ikegami K, Enoki Y, Imafuku T, Sakaguchi Y, et al. Down-regulation of abcg2, a urate exporter, by parathyroid hormone enhances urate accumulation in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2017; 91:658–670.
22. Ahn SH, Lee SH, Kim BJ, Lim KH, Bae SJ, Kim EH, et al. Higher serum uric acid is associated with higher bone mass, lower bone turnover, and lower prevalence of vertebral fracture in healthy postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2013; 24(12):2961–2970.
23. Lai JH, Luo SF, Hung LF, Huang CY, Lien SB, Lin LC, et al. Physiological concentrations of soluble uric acid are chondroprotective and anti-inflammatory. *Sci Rep* 2017; 7(1):2359.
24. Kuyumcu ME, Yesil Y, Oztürk ZA, Cinar E, Kızıllarlanoglu C, Halil M, et al. The association between homocysteine (hcy) and serum natural antioxidants in elderly bone mineral densitometry (BMD). *Arch Gerontol Geriatr* 2012; 55(3):739–743.
25. Makovey J, Macara M, Chen JS, Hayward CS, March L, Seibel MJ, et al. Serum uric acid plays a protective role for bone loss in peri- and postmenopausal women: a longitudinal study. *Bone* 2013; 52(1):400–406.
26. Kim S, Jung J, Jung JH, Kim SK, Kim RB, Hahn JR. Risk Factors of Bone Mass Loss at the Lumbar Spine: A Longitudinal Study in Healthy Korean Pre- and Perimenopausal Women Older than 40 Years. *PLoS One* 2015; 10(8):e0136283.
27. Nabipour I, Sambrook PN, Blyth FM, Janu MR, Waite LM, Naganathan V, et al. Serum uric acid is associated with bone health in older men: a cross-sectional population-based study. *J Bone Miner Res* 2011; 26(5):955–964.
28. Ishii S, Miyao M, Mizuno Y, Tanaka-Ishikawa M, Akishita M, Uuchi Y, et al. Association between serum uric acid and lumbar spine bone mineral density in peri- and postmenopausal Japanese women. *Osteoporos Int* 2014; 25(3):1099–1105.
29. Xiao J, Chen W, Feng X, Liu W, Zhang Z, He L, et al. Serum uric acid is associated with lumbar spine bone mineral density in healthy Chinese males older than 50 years. *Clin Interv Aging* 2017; 12:445–452.
30. Lane NE, Parimi N, Lui LY, Wise BL, Yao W, Lay YA, et al. Osteoporotic Fractures in Men Study Group. Association of serum uric acid and incident nonspine fractures in elderly men: the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) study. *J Bone Miner Res* 2014; 29(7):1701–1707.
31. Muka T, de Jonge EA, Kiefte-de Jong JC, Uitterlinden AG, Hofman A, Dehghan A, et al. The Influence of Serum Uric Acid on Bone Mineral Density, Hip Geometry, and Fracture Risk: The Rotterdam Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(3):1113–1122.
32. Chen F, Wang Y, Guo Y, Wang J, Yang A, Lv Q, et al. Specific higher levels of serum uric acid might have a protective effect on bone mineral density within a Chinese population over 60 years old: a cross-sectional study from northeast China. *Clin Interv Aging* 2019; 14:1065–1073.
33. Lin X, Zhao C, Qin A, Hong D, Liu W, Huang K, et al. Association between serum uric acid and bone health in general population: a large and multicentre study. *Oncotarget* 2015; 6(34):35395–35403.
34. Sritara C, Ongphiphadhanakul B, Chailurkit L, Yamwong S, Ratanachaiwong W, Sritara P. Serum uric acid levels in relation to bone-related phenotypes in men and women. *J Clin Densitom* 2013; 16(3):336–340.
35. Zhang D, Bobulescu IA, Maalouf NM, Adams-Huet B, Poindexter J, Park S, et al. Relationship between serum uric acid and bone mineral density in the general population and in rats with experimental hyperuricemia. *J Bone Miner Res* 2015; 30(6):992–999.

36. Kim BJ, Baek S, Ahn SH, Kim SH, Jo MW, Bae SJ, et al. Higher serum uric acid as a protective factor against incident osteoporotic fractures in Korean men: a longitudinal study using the National Claim Registry. *Osteoporos Int* 2014; 25(7):1837–1844.
37. Veronese N, Bolzetta F, De Rui M, Maggi S, Noale M, Zambon S, et al. Serum uric acid and incident osteoporotic fractures in old people: The PRO.V.A study. *Bone* 2015; 79:183–189.
38. Mehta T, Bůžková P, Sarnak MJ, Chonchol M, Cauley JA, Wallace E, et al. Serum urate levels and the risk of hip fractures: data from the Cardiovascular Health Study. *Metabolism* 2015; 64(3):438–446.
39. Lei SF, Chen Y, Xiong DH, Li LM, Deng HW. Ethnic difference in osteoporosis-related phenotypes and its potential underlying genetic determination. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2006; 6(1):36–46.
40. Veronese N, Carraro S, Bano G, Trevisan C, Solmi M, Luchini C, et al. Hyperuricemia protects against low bone mineral density, osteoporosis and fractures: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest* 2016; 46(11):920–930.
41. Zong Q, Hu Y, Zhang Q, Zhang X, Huang J, Wang T. Associations of hyperuricemia, gout, and UA-lowering therapy with the risk of fractures: A meta-analysis of observational studies. *Joint Bone Spine* 2019; 86(4):419–427.
42. Tzeng H-E, Lin C-C, Wang IK, Huang P-H, Tsai C-H. Gout increases risk of fracture: A nationwide population-based cohort study. *Medicine* 2016; 95: e4669.
43. Kok VC, Horng JT, Wang MN, Chen ZY, Kuo JT, Hung GD. Gout as a risk factor for osteoporosis: Epidemiologic evidence from a population-based longitudinal study involving 108,060 individuals. *Osteoporos Int* 2018; 29:973–985.
44. Sultan A, Whittle R, Muller S, Roddy E, Mallen C.D, Bucknall M, et al. Risk of fragility fracture among patients with gout and the effect of urate-lowering therapy. *CMAJ* 2018; 190: E581–E587.
45. Basu U, Goodbrand J, McMurdo MET, Donnan PT, McGilchrist M, Frost H, et al. Association between allopurinol use and hip fracture in older patients. *Bone* 2016; 84:189–193.

Address for correspondence:

▲-р Радина Стоянова Димитрова

Клиника по Ендокринология,
УМБАЛ „Св. Марина“, Варна
9010 Варна; бул. „Хр. Смирненски“, 1;
e-mail: dr.rsd1985@gmail.com

Radina Stoqnova Dimitrova, MD

University Hospital „St. Marina“, Varna
9010 Varna, bul. Hr. Smirnenski 1;
e-mail: dr.rsd1985@gmail.com

Субклиничен и тъканен хипотиреоидизъм: фокус към миокардните нарушения

Лозанов, Боян Стоянов

Аджибадем Сити Клиник Токуда болница, Клиника по Вътрешни болести

Подаване: 18. 02. 2020 г./ Приемане: 05. 03. 2020 г.

Subclinical and Intracellular Hypothyroidism: A Focus on the Myocardial Disorders

Lozanov, Bojan Stoyanov

Adgibadem City Clinic Tokuda Hospital, Clinic Internal Diseases

Submitted: 18. 02. 2020 / Accepted: 05. 03. 2020

Резюме

Хипотиреоидизмът е самостоятелен рисков фактор за атеросклероза и ИБС, съпоставим със захарния диабет и затлъстяването. Функционални и клетъчно-молекулярни нарушения в миокарда и съдовете се доказват не само при манифестния, но също при субклиничния и интрацелуларния (тъканен) хипотиреоидизъм, характеризиращи се със серумни нива на тиреоидните хормони близки до референтните граници. По-нови проучвания върху голям клиничен материал установяват повишена честота на предсърдно мъжжение (AF) при горно-граничен свободен T_4 (FT_4). Изчисленият релативен риск за AF е 40% по-висок когато FT_4 е в горния квартал на референтните граници при нормален ТСХ (Rotterdam Study). На това основание препоръките на Американска Сърдечна Асоциация (AHA) от 2018 г. изискват във всички случаи с AF да бъдат успоредно изследвани ТСХ и FT_4 . Честотата на AF при изявен хипотиреоидизъм е по-висока в сравнение със същата при еутиреоидни лица и е сравнима с тази при субклиничен хипертиреоидизъм.

При пациенти със захарен диабет, затлъстяване, гладуване, стресови и инфекциозни фактори трансмембраният транспорт на тиреоидните хормони и клетъчната конверсия на

Abstract

Hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and CHD comparable to diabetes and obesity. Functional and cellular-molecular disorders in the myocardium and vessels are demonstrated not only in the manifested but also in the subclinical and intracellular (tissue) hypothyroidism which is characterized by serum levels of thyroid hormones close to the reference range. More recent studies on large clinical material have found an increased incidence of atrial fibrillation (AF) in upper-border levels of free T_4 (FT_4). The calculated relative risk for AF is 40% higher when the FT_4 is in the upper quartile of the reference range even if TSH is normal (Rotterdam Study). For this reason, the recommendations of the American Heart Association (AHA) of 2018 state all cases with AF are to be tested concomitantly for TSH and FT_4 . The incidence of AF in overt hypothyroidism is higher than in euthyroid individuals and is comparable to that in subclinical hyperthyroidism.

In diabetes mellitus obesity, fasting, stress and infectious factors affect the trans-membrane transport of thyroid hormones in the peripheral tissues and the intracellular conversion of FT_4 to

T_4 в T_3 са частично блокирани, което обуславя интраклетъчен хипотиреоидизъм при нормални серумни нива на ТСХ, FT_4 и FT_3 .

В тези случаи се доказва относително по-високо ниво на „reverse T_3 “, който се конкурира за T_3 -нуклерните рецептори, но е биологично неактивен. При най-изявените форми може да се развие „Low T_3 syndrome“ или „Sick syndrome“ с миокардна недостатъчност, ритъмно-проводни и хемодинамични нарушения, изискващи комбинирана заместителна терапия с T_4 и T_3 . При 22% от възрастните пациенти с ИБС и субклиничен хипотиреоидизъм без заместителна хормонална терапия се установява тиха миокардна исхемия и авансиране на атерогенезата. Това изисква насочена и прецизна диагностика и лечение в рисковите и suspectните случаи.

Ключови думи:

тъканен хипотиреоидизъм, атеросклероза, исхемична болест на сърцето, синдром на ниския T_3

FT_3 is partially blocked which causes a tissue hypothyroidism at the normal serum levels of TSH, FT_4 and FT_3 . In these cases relatively higher levels of biologically inactive „reverse T_3 “ were established which competes for binding the T_3 -nuclear receptors. In the most severe forms a „Low T_3 syndrome“ or „Sick syndrome“ may develop that is manifested with myocardial insufficiency, rhythm-conduction and hemodynamic disturbances requiring a combination therapy with T_4 and T_3 . Mild (quiet) myocardial ischemia and atherogenesis progression were observed in 22% of adult patients with subclinical hypothyroidism without hormone replacement therapy. This requires a targeted and accurate diagnosis and treatment of the high risk and/or suspected patients.

Key words:

tissue hypothyroidism, atherosclerosis, ischemic heart disease, low T_3 syndrome

Въведение

Сърцето е основен прицелен орган на тиреоидните хормони (ТХ), които оказват многопосочни директни и индиректни ефекти върху миокардните функции и структура. Същите могат настъпят дори при минимални отклонения в серумните и вътреклетъчните нива на ТХ в зависимост от редица ендогенни и екзогенни фактори. В определени случаи могат да съучастват и тиреоид-асоциирани аутоимунни нарушения при нормални нива на ТХ в серума.

Интрацелуларни ефекти на тиреоидните хормони

Интрацелуларните ефекти на T_3 в миокарда са два типа - геномни и негеномни. Геномните ефекти включват свързване на T_3 с рецепторите му в клетъчното ядро ($TR\alpha$, $TR\beta$), които регулират специфични сърдечни гени. Същите кодират ДНК - транскрипцията на структурни и регулаторни протеини. Контрактилният апарат на миокарда е изграден от 2 миозинови филаменти - α и β . FT_3 стимулира генната транскрипция на алфа-миозина.

Негеномните ефекти на T_3 върху сърдечните миоцити са многопосочни. T_3 повлиява обмена на калциевите йони в саркоплазматичния ретикулум, имащи основна роля за контрактилитета и диастолната релаксация. Този процес се регулира от Ca^{++} АТР-азата и от т.нар. фосфоламбан, чиято активност при хипотиреоидизъм е нарушена както при сърдечна недостатъчност. Успоредно с това, T_3 влияе и върху калиевите канали чрез активността на специфичния калиев канал (Ito-канал). Последният участва в ранното реполяризиране като намалява в сърдечни миоцити на хипотиреоидни пълхове и се нормализира след субституция с T_3 (1).

Хемодинамични и молекулярни кардиоваскуларни ефекти на тиреоидните хормони при хипотиреоидизъм

Тиреоидните хормони имат доказан ефект върху адренергичната система. Те повишават броя на адренергичните рецептори в миокарда и стимулират пострецепторните ефекторни системи - гуанин-нуклеотидните регулаторни

Таблица 1. Ефекти на тиреоидните хормони върху генната експресия в миокарда

Позитивна регулация	Негативна регулация
α -миозин (тежка верига)	β -миозин (тежка верига)
Ca ²⁺ ATP аза	Фосфоламбал
Na ⁺ /K ⁺ ATP аза	Агенил-циклаза
Атриален Na-уричен хормон	TR α -1
Волтажни K ⁺ - канали	Na ⁺ /Ca ²⁺ + транспорт
β -1 адренергичен рецептор	

Таблица 2. Хемодинамични и молекулярни кардиоваскуларни ефекти при хипотиреоидизъм (по 3)

Хемодинамични ефекти	Негативна регулация
Намален сърдечен дебит	Ендотелна дисфункция
Увеличено системно съдово съпротивление	Намалена продукция на азотен окис
Намален артериален комплајнс	Намалена релаксация на съдова гладка мускулатура
Стегнато пулсово налягане	Намален сърдечен контрактилитет
Атеросклероза	Увеличено диастолно налягане
Увеличен риск от коронарна болест на сърцето	

протеини и агенилциклаза тип 5 и 6 (2). Доказано е, че в съдовите стени преобладават бета-2 адренергичните рецептори (около 90% от общия им брой), докато броят на бета-рецепторите в синусовия възел е двукратно по-голям отколкото този в атриалните миоцити.

Хемодинамичните и молекулярни кардиоваскуларни ефекти на ТХ при хипотиреоидизъм са добре известни (3) (Табл. 2). С голямо клинично значение са ефектите на ТХ върху липидната обмяна.

Хипотиреоидизмът води до повишение на общия холестерол, като същият е дори по-висок при субклиничните форми в сравнение с манифестните такива (Фиг. 1) (4). Повишават се LDL успоредно с намаление на LDL-клирънс и броя на LDL-рецепторите. Повишават се също серумните нива на аполипопротеин В, хомоцистеин, С-реактивен протеин и креатин-киназа (ММ-фракция). Доказано е, че хипотиреоидизмът е най-честата причина за вторична хиперхолестеролемия.

Доказано е, че хипотиреоидизмът е самостоятелен рисков фактор за развитие на атеросклероза и коронарна болест,

независимо от телесното тегло, артериалното налягане и тютюнопушенето (Табл. 3) (4). Проучвания през последните години върху голям клиничен материал (Rotterdam Study върху 170 914 пациенти, непретирани с левотироксин) са показали значимо по-висока честота на предсърдно мъждене (AF) при горно-гранични стойности на серумния FT₄, но нормален ТСХ (5). Изчисленият релативен риск за AF е бил 40% по-висок в случаите, при които FT₄ е в горния квартал на референтните граници на FT₄ спрямо този при лица с по-ниски стойности на FT₄ (6, 7).

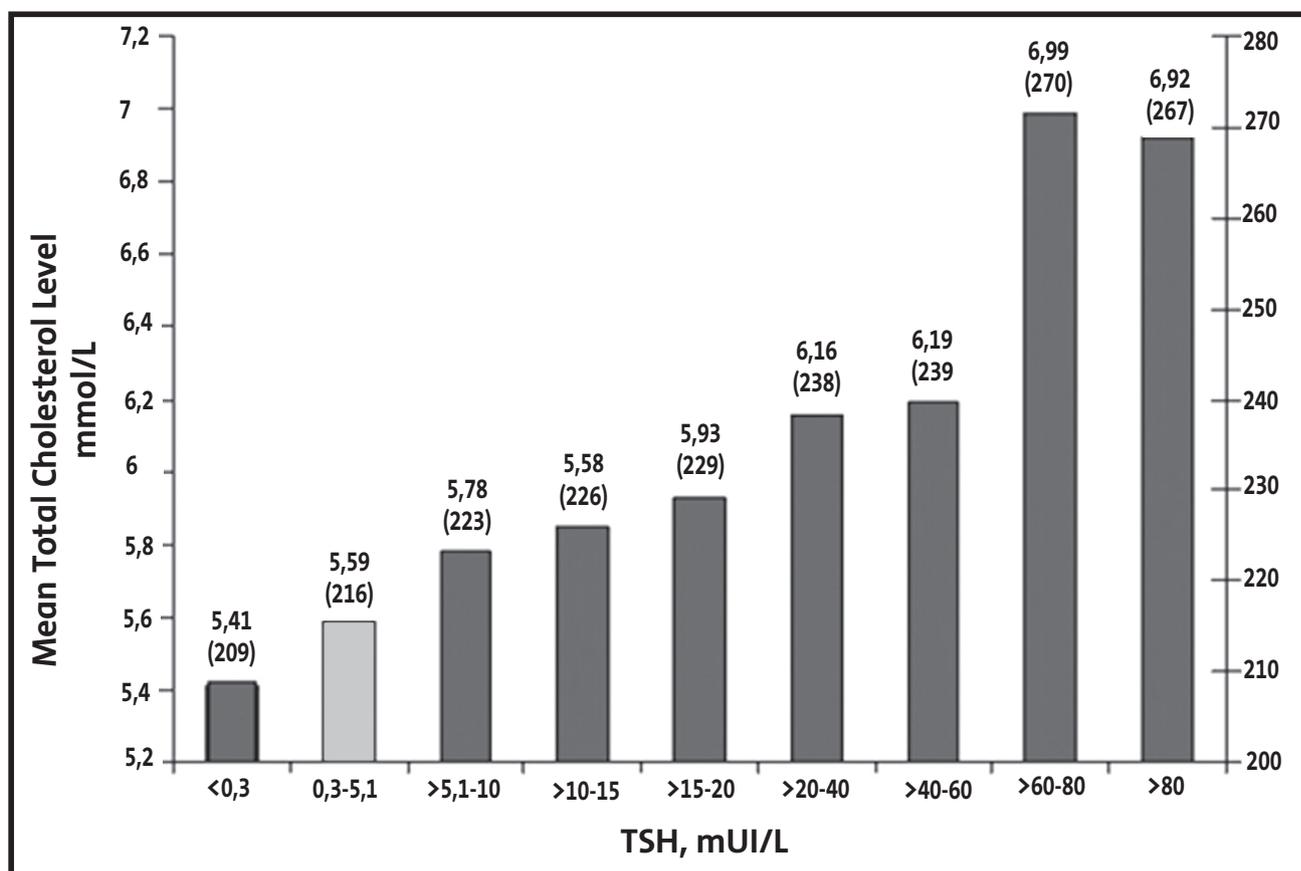
Някои по-нови сравнителни проучвания показват, че повишените серумни нива на ТСХ корелират сигнификантно с по-висока честота на AF. Същата е сравнима с честотата на предсърдно мъждене при пациенти със субнормални нива на ТСХ, показателни за хипертиреоидизъм (8) (Фиг. 2). Най-вероятно това е свързано с настъпили биохимични нарушения, които са зависими от променените вътреклетъчни нива на Т3 в миокарда, имащи отношение към процесите на възбуждане и реполяризация. На основание на тези и други данни Американската Сърдечна Асоциация (American Heart Association – АНА) препоръчва при всички пациенти с AF да бъдат изследвани успоредно ТСХ и FT₄ (9).

Възрастните пациенти с ИБС и субклиничен хипотиреоидизъм без заместителна хормонална терапия рядко имат изявени клинични прояви от страна на сърдечно-съдовата система (ССС), като при 22% от тях се установява тиха миокардна исхемия. В тези случаи заместителното лечение трябва да започва с ниска доза L-тироксин (около 25% от очакваната дневна доза), като същата се увеличава постепенно през интервали от 6-8 седмици с цел прицелните стойности на серумния ТСХ да бъдат около или малко над горната референтна граница.

Таблица 3. Хипотиреоидизъм – самостоятелен рисков фактор за атеросклероза и ИБС

Рискови фактори	Относителен риск	Реален риск
Хипертония	1,6	38
Тютюнопушене	2,0	50
Диабет	2,4	58
Холестерол	2,4	58
Хипотиреоидизъм	2,5	60

Фигура 1. Положителна корелация между серумния ТСХ и общия холестерол (по 4).



Действие на тиреоидните хормони на тъканно ниво

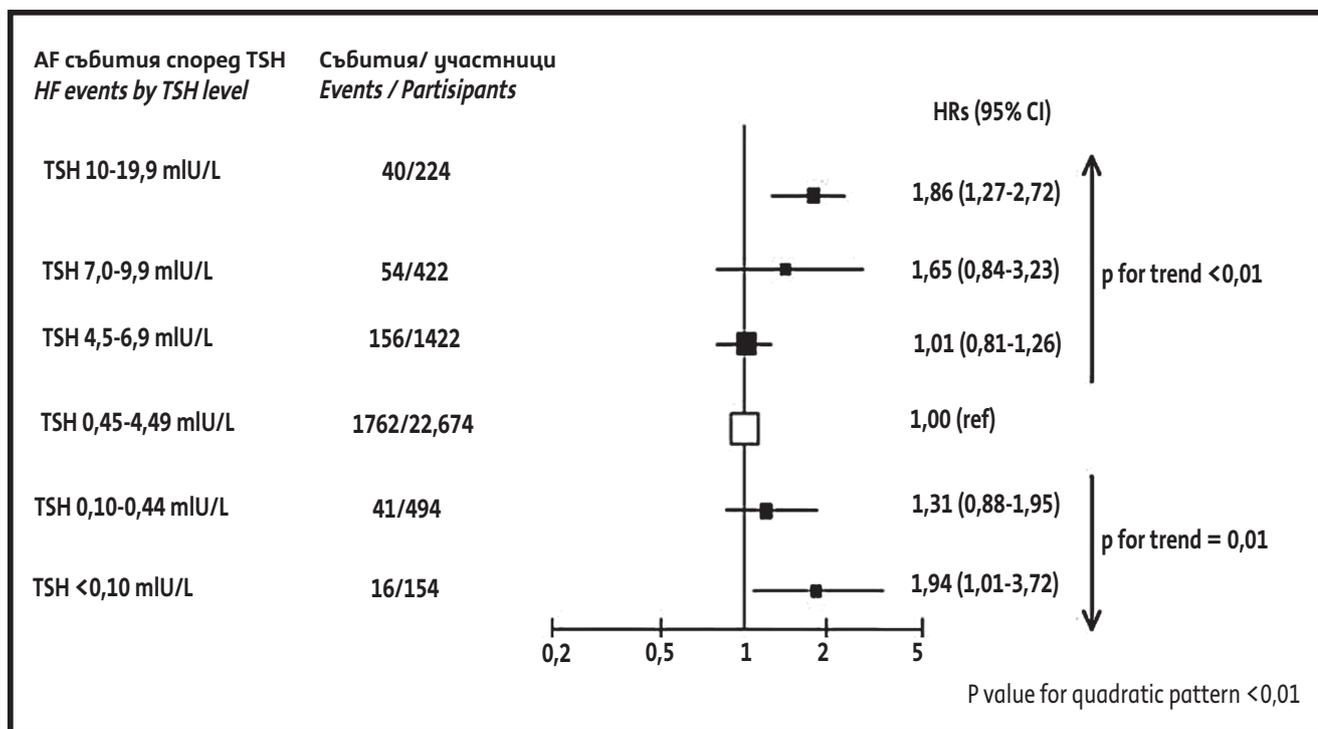
Биологичната активност на ТХ на тъканно ниво се определя от два важни процеса:

- 1) активността на дейодиназните системи конвертиращи T_4 в биоактивен T_3 ;
- 2) трансмембрания транспорт на ТХ в прицелните клетки, зависещ от експресията

на специфични за отделните периферни тъкани транспортери (*MCT-8, MCT-10, OATP1C1*).

При нарушения в двата процеса серумният ТСХ може да остане в референтни граници въпреки наличието на тъканен (вътреклетъчен) хипотиреоидизъм с различни клинични прояви, включително такива от ССС. Състояния, при които настъпва интрацелуларен (тъканен) хипотиреоидизъм се наблюдават при инсулинова

Фигура 2. Относителна честота на предсърдното мъждане според ТСХ в серума (по 8).



резистентност, захарен диабет, затлъстяване, дислипидемии, хроничен и остър стрес, тежки инфекциозни заболявания, сепсис, автоимунни заболявания, депресии, гладуване, ниско-калорийни диети (10). Установени са данни за тъканен миокарден хипотиреоидизъм при пациенти със сърдечна недостатъчност, обуславящ повишен риск за предсърдно мъждане при нормални нива на ТХ в циркулацията. Основни рискови фактори за това са високостепенното затлъстяване и диабета. При експериментални проучвания се доказва, че при плъховете с провокиран миокарден инфаркт прилагането на ниски дози L-тироксин благоприятства атриалното ремоделиране и намалява риска от предсърдно мъждане (11).

Тъканен хипотиреоидизъм се подозира при пациенти със забавен метаболизъм, хронична умора, забавени психо-моторни реакции, психологични проблеми, тенденция към ниска телесна температура, увеличение на телесната температура в показателите на мастната обмяна при липса на други заболявания или външни фактори (12). Такива се наблюдават в около 5-10% от лицата с доказан хипотиреоидизъм, провеждащи заместителна хормонална терапия с левотироксин (L-T₄), въпреки нормалните хормонални тестове. При случаи с минимално

повишен TSH в рамките на референтните стойности (над 2 mIU/L) може да е налице субнормално интрацелуларно ниво на Т₃ в периферните тъкани, тъй като в хипофизата същото е значимо по-високо отколкото в периферията.

При тъканен интрацелуларен хипотиреоидизъм конвенционалната терапия с левотироксин (L-T₄) е недостатъчно ефективна и изисква прилагане на активната форма на хормона (L-T₃), чийто трансмембранен транспорт е много по-бърз, по-слабо зависим е от енергийните процеси в клетките, както и от активността на дейодиназите. При пациенти с хипотиреоидизъм по преценка може да се провежда комбинирана терапия с Т₄ и Т₃, като в тези случаи съотношенията на дозите Т₄/Т₃ най-често варират от 5 до 10-13 mIU/L. При случаи с Low Т₃ или т. нар. Sick Syndrome прилагане на Т₃ е не само показано, но може да бъде животоспасяващо, тъй като трансмембраният транспорт на Т₃ е много по-бърз спрямо този на Т₄, по-слабо зависим е от енергийните процеси в клетките и от активността на дейодиназите в черния дроб и периферните тъкани (13). Това важи както за мозъка, така и за миокарда. Във всички случаи лечението трябва да бъде строго преценено, контролирано и съобразено с конкретните причини.

1. **Shimoni Y, Severson DL.** Thyroid status and potassium currents in rat ventricular myocytes. *Am J Physiol* 1995; 268: H576-583.
2. **Kahaly GJ, Dillmann WH.** Thyroid hormone action in the heart. *Endocrine Rev* 2005;26: 704-728.
3. **Klein I, Danzi S.** Thyroid disease and the heart. *Circulation* 2007;116(15):1725-1735.
4. **Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC.** The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000;160(4):526-534.
5. **Leung AM.** Higher Serum FT4 Level Within the Reference Range, but Not Serum TSH, Is Associated With the Development of Atrial Fibrillation. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 3718-3724.
6. **Alevizaki M, Mantzou E, Cimponeriu AT, Alevizaki CC, Koutras DA.** TSH may not be a good marker for adequate thyroid hormone replacement therapy. *Wien Klin Wochenschr* 2005;117 (18): 636-640.
7. **Anderson J, Jacobs V, May HT, Bair TL, Benowitz BA, Lappe DL, et al.** Free thyroxine within the normal reference range predicts risk of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophys* 2020; 31(1):18-29.
8. **Udovcic M, Pena RH, Patham B, Tabatabai L, Kansara A.** Hypothyroidism and the Heart. *Methodist DeBakey Cardiovasc J* 2017;13(2):55-59. doi: 10.14797/mdcj-13-2-55.
9. **Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, Edgerton JR, Ellenbogen KA, Gold MR, et al.** 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients With Bradycardia and Cardiac Conduction Delay: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2019; 140(8): e382-e482.
10. **Holtorf K.** Thyroid Hormone Transport into Cellular Tissue. *J Restor Med* 2014; 3: 53-68.
11. **Zhang Y, Dedkov EI, Lee B3rd, Li Y, Pun K, Gerdes AM.** Thyroid Hormone Replacement Therapy Attenuates Atrial Remodeling and Reduces Atrial Fibrillation Inducibility in a Rat Myocardial Infarction Heart Failure Model. *J Card Fail* 2014; 20(12):1012-1019.
12. **Hennemann G, Krenning EP.** The kinetics of thyroid hormone transporters and their role in non-thyroidal illness and starvation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007;21(2):323-338.
13. **Naik V.** Using T3 for Treatment of Hypothyroidism – What the Evidence Say? *J Endocrinol Thyroid Res* 2017; 2(2):1-4.

Address for correspondence:

Проф. Д-р Боян Лозанов, г.м.н

Агжибагем Сити Клиник Токуга болница
Бул. „Н. Вапцаров“ 51-б;
1407 София

Prof. Bojan Lozanov, DM, D Med Sci

Acibadem City Clinic Tokuda Hospital
51-b „N. Vaptsarov“ Blv.
1407 Sofia

Плащане според постигнатите резултати и лечението на захарния диабет – нов финансов модел на възнаграждение

Боянов, Михаил А.¹, Боянова, Мира Е.²

¹ Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Александровска“; Катедра по Вътрешни болести, Медицински Университет София

² Отделение по Ендокринология, Аджикадем Сити Клиник Болница Токуда, София

Постъпване: 16. 01. 2020г. / Приемане: 02. 03. 2020г.

Pay-for-Performance and Diabetes care – a Novel Payment Model

Boyanov, Mihail A.¹, Boyanova, Mira E.²

¹ Clinic of Endocrinology and Metabolism, University Hospital „Alexandrovskia“; Department of Internal Medicine, Medical University Sofia

² Endocrinology Unit, Acibadem City Clinic Tokuda Hospital, Sofia

Submitted: 16. 01. 2020/ Accepted: 02. 03. 2020

Резюме

„Плащане за постигнат резултат“ (ППР) е относително нов модел на финансово възнаграждение на лекарите според постигнатите резултати в лечението на своите пациенти. Някои от целите му са да бъдат обхванати предимно пациенти с хронични заболявания, да бъдат намалени разходите за хоспитализации, като се инвестира в по-качествена превенция на предотвратимите усложнения; да се постигнат по-добри непосредствени и дългосрочни резултати, по-високо качество на живот на пациентите; да се намали общата смъртност; да се усвоят и прилагат по-добре международно утвърдените и регионални препоръки за добра клинична практика и да се подобри качеството на работа на лекарите; да се повиши удовлетворението на всички въвлечени страни.

Целта на този системен обзор е, като се направи преглед на литературата, да се оценят предимствата и недостатъците на този модел на финансово стимулиране като част от интегрирания подход в лечението на пациенти със захарен диабет. С ключови думи „pay for performance“ и „diabetes“, в PubMed бяха намерени 210 статии за последните 10. На базата на най-добрите 174 статии се изготви

Abstract

Pay-for-performance is a relatively new payment model that offers financial remuneration to physicians based on the results that they have achieved during the treatment of their patients. It aims at improving the quality of health care for chronically ill patients by addressing patients' needs at an earlier stage, when some complications could still be preventable, and thus reduce hospitalization costs. The initiation of the model should lead to an improvement in the intermediate and long-term outcomes for patients, to improved quality of life, reduced all-cause and specific-mortality rates as well as to improvements in the physicians' performance by promoting adherence to international clinical guidelines resulting in positive outcomes for all involved parties.

The aim of this review is, by analyzing the existing literature, to assess the advantages and limitations of this financial model as part of an integrated diabetes care. We searched the PubMed database using the key words „pay for performance“ and „diabetes“ and identified a total of 210 search results in the last 10 years. We based this review on the best 174 articles relevant to the topic and selected 68 references.

настоящият обзор, от които за цитиране се побраха 68.

Много са факторите, които влияят върху ефективността на метода ППР. Данните относно здравните ползи за пациентите със захарен диабет в близък и дългосрочен план са предварителни като повече положителни тенденции се отчитат спрямо непосредствените ползи; леко намаляват общата смъртност и хоспитализациите. Данните са разнопосочни и относно съотношението цена-ефективност на финансовия модел. Приложението в различните страни дава различни резултати, като положителните публикации идват почти изцяло от Тайван, докато за Великобритания, Канада и други страни програмата не води до пълно постигане на зададените цели.

В заключение, към момента са нужни допълнителни проучвания и по-дълъг период на проследяване на пациентите със захарен диабет, за да се даде заключение относно дългосрочните ползи от такава инициатива.

Ключови думи:

плащане според резултатите; захарен диабет; диабетни грижи; качество на живот; гликемичен контрол; финансов стимул; възнаграждение на лекаря

There are many factors which may influence the effectiveness of the pay-for-performance model. Data on intermediate and long-term outcomes for diabetes patients are inconclusive, with only a moderate improvement noticed in intermediate outcomes and only for a limited period of time. All-cause mortality and hospitalization rates are slightly reduced. Publications examining the cost-effectiveness of the model produced conflicting results. Publications differ by country with the vast majority of positive messages coming from Taiwan; while research in the UK, Canada and other countries showed that the primary goals of this financial model were not completely met.

In conclusion, more extensive research and longer follow-up periods of patients with diabetes participating in this pay-for-performance model are needed in order to make more precise conclusions about its long-term benefits.

Key words:

pay-for-performance, diabetes mellitus, diabetes care, quality of care, glycemic control, financial incentives, physician remuneration

Въведение и определение

„Плащане за постигнат резултат“ (ППР) е относително нов модел на финансово възнаграждение на лекарите, според постигнатите резултати в лечението на своите пациенти. Някои от целите му са да бъдат обхванати предимно пациенти с хронични заболявания, които представляват и най-голямата „финансова тежест“ за здравеопазването и да бъдат намалени разходите за хоспитализации, като се инвестира в по-качествена превенция на предотвратимите усложнения. Цели се също да се постигнат по-добри непосредствени и дългосрочни резултати, по-високо качество на живот на пациентите, да се намали общата смъртност; да се усвоят и прилагат по-добре международно утвърдените и регионални препоръки за добра клинична практика, да се подобри качеството на работа на лекарите, да се повиши удовлетворението на всички въввлечени страни (лекар, пациент, трети страни,

с които осигуряват финансиране), постигнатите резултати да са „цена-ефективни“ и други. Макар да не се смята за пряка цел на модела, очакванията са въвеждането му да доведе до намаляване на съществуващите различия в достъпа до здравни грижи на хората от по-ниските социални прослойки и оцелявани етнически групи (1-3). Особено интересен е въпросът за приложение на подобни модели в лечението на пациентите със захарен диабет, тъй като наличието на достъпни диабетни регистри в много страни, както и на утвърдени крайни точки за оценка на гликемичен контрол или микро- и макросъдови усложнения, позволяват изготвянето на задълбочени анализи.

Целта на този обзор е, като се направят преглед на литературата, да се оценят предимствата и недостатъците на този модел на финансово стимулиране като част от интегрирания подход в лечението на пациенти със захарен диабет.

Материали и методи

С ключови думи „pay for performance“ и „diabetes“, бяха намерени 270 статии в PubMed, от които 210 от последните 10 години. След преглед на заглавията на статиите, отпаднаха тези, които са извън темата и за които няма налично резюме. На базата на останалите 174 статии и 4 допълнителни статии, необходими за оформяне на дискусията, се изготви настоящият обзор като за краткост и по-добър фокус в книгоса са включени около $\frac{1}{3}$ от всички източници по темата.

Резултати от систематичния анализ на данните

Данни от литературата по страна на произход

Данните от литературата дават разнопосочни послания относно постигането на цели-

те, заложи в ППР при пациентите със захарен диабет. В обзор на Latham LP и Marshall EG се сравняват 4 сходни модела на ППР, въведени във Великобритания, Канада, Австралия и Тайван и се обсъжда дали са били успешни в подобряване на качеството на грижите за пациентите с диабет. Намира се тенденция към подобрене в качеството на здравните грижи, но най-вече по отношение на показателите, отразяващи извършена дейност (process outcomes), като измерване на гликиран хемоглобин на всеки пациент със захарен диабет и показателите, отразяващи непосредствените резултати от лечението (intermediate outcomes) като постигане на прицелна стойност на гликирания хемоглобин, но не и относно дългосрочните такива (1). Като последици от въвеждането на модела ППР, придържането към препоръките леко се подобрява (Тайван) показателите, заложи в тях, се изследват по-често (Тайван, Австралия) (вж. Табл.1).

Таблица 1. Примери за ППР и тяхната ефективност при пациентите със захарен диабет - по (1)

Страна	Характеристики	Доказателства за ефективност
Великобритания	QOF, 2004, проследяват се дейности - консултации, рецепти; измерени показатели - HbA _{1c} , АН, липиден профил; проследяват се удовлетвореност на пациента и качество на живот; лекарят може да изключва пациенти.	Подобрене в HbA _{1c} и общ холестерол през първата година, след това тенденцията не се запазва.
Австралия	PIP, 1999, възнаграждението е на пациент, завършил „цикъл от дейности“.	По-голяма вероятност да се назначат изследвания.
Тайван	DM-P4P, 2001, участващите лекари трябва да бъдат обучени предварително; всеки пациент със ЗД трябва да бъде прегледан, обучен и да му бъдат назначени изследвания. Могат да се изключват пациенти.	По-голямо придържане към препоръките за добра клинична практика; намалена честота на хоспитализациите на включените пациенти три години след въвеждане на програмата.
Канада	Лекарите, които следват Канадските препоръки за лечение на ЗД и изпълнят всичките им елементи при даден пациент, получават допълнително 60 \$ годишно за него.	Минимално подобрене на показателите. На пациентите се изследват същите показатели, които са били проследявани и преди програмата.

Съкращения: QOF – Quality and Outcomes Framework; PIP – Practice Incentive Program; DM-P4P – diabetes mellitus pay-for-performance; HbA_{1c} – гликиран хемоглобин, АН – артериално налягане. Интересни данни предоставя и детайлният анализ на успехите/неуспехите на прилаганите модели в посочените страни, отразени в множество отделни публикации по различни аспекти.

Тайван

В Тайван програмата първо включва само измерване на показатели, а от 2006 г. се добавя изискването за тяхното подобрене. Проучване установява, че втората фаза на програмата се оказва по-ефективна (4). Според Sheen YJ и сътр. при пациентите със захарен диабет, включени в ППР, се намалява значително честотата на ампутациите за периода на програмата в Тайван (1998-2007 г.) (5). Намалява се също общата смъртност (6-8), като ползата се изчислява на 1 смъртен случай по-малко на 37 включени пациенти за период от 5,3 години (8). Намалява смъртността, свързана със захарния диабет и смъртността, свързана с раково заболяване (6), като общата честота на раковите заболявания при пациентите със захарен диабет не намалява по време на програмата, въпреки че има данни и за такава тенденция (8). Обратното също се оказва вярно, пациентите със захарен диабет и рак, включени в програмата, са с по-ниска обща смъртност и смъртност, свързана с раковото заболяване (9). В друго проучване от Тайван (10) се намира връзка между ППР, по-ниската честота и по-успешното излекуване на туберкулозната инфекция при пациентите със захарен диабет. Подобрява се „непрекъснатостта на грижите“, т.е. един пациент се проследява продължително от един лекар, от който е доволен (7). Пациентите с новооткрит захарен диабет, включени в програмата в периода 2002-2006 г., показват по-ниска честота на усложнения, свързани с диабета при проследяването им до 2012 г. (11). Според Sheu SJ и сътр. се намалява честотата на диабетната ретинопатия, за която е необходимо лечение, но само при условие, че контролната група пациенти, невключена в ППР, не се подлага на редовен годишен скрининг (12). Установява се също, че пациентите със захарен диабет и множество придружаващи заболявания, имат по-голяма полза от програмата (13), като по-рядко биват хоспитализирани по повод на техните усложнения. От общо 5592 пациенти с новооткрит захарен диабет, проследени за период от три години, 47,3% се придържали към програмата (14). Сред тази група пациенти авторите изчисляват по-нисък годишен разход за здравни грижи.

Според Hsieh HM и сътр. ППР в Тайван оказва добра „цена-ефективност“, при всички пациенти със захарен диабет, но най-вече при тези с придружаващи заболявания (15). 44,3%

от пациентите с диабет, включени в програмата, са иззубени от проследяване (16). Това са по-често мъже, на млада възраст или пък с множество придружаващи усложнения, свързани с диабета, живеещи в по-отдалечени райони. В друго проучване се сравняват четири групи пациенти – пациенти с ранен стадий на хронично бъбречно заболяване (ХБЗ) и захарен диабет (ЗД), участващи в ППР (контролна група, при която се приема най-нисък риск); група само с начален стадий на ХБЗ, участващи в ППР; пациенти само с диабет, участващи в ППР, и пациенти с тези диагнози, които не са включени в ППР (17). Авторите намират „дозо-зависим ефект“ на участието в подобни програми, отразяващо се върху общата смъртност в изследваната група. Най-висока смъртност се намира в групата, която не е включена в ППР (HR 2,42), в групата, проследявана заради ранен стадий на ХБЗ HR е 2,00, а в групата на пациентите със ЗД – 1,22. По отношение на макросъдовите усложнения, други автори намират по-нисък риск от инсулт (HR 0,84), остър миокарден инфаркт (HR 0,72), предсърдно трептене (HR 0,93), сърдечна недостатъчност (0,61), гангрена (0,83) и язва (0,93) на долните крайници при пациентите с новооткрит захарен диабет тип 2, включени в ППР (18).

Някои ограничения на това и други проучвания от Тайван са, че се включват предимно пациенти с новооткрит диабет, т.е. не може да се направят заключения автоматично за пациентите с по-голяма давност на заболяването; че периодът на проследяване е твърде кратък, за да се направят заключения за ефекта от добрия гликемичен контрол спрямо дългосрочните последици; че няма данни за провежданото лечение на пациентите и други.

Гликемичният контрол се подобрява 6 месеца след включване в ППР и се задържа по-добър в интензивно проследяваната група поне за три години (19). Противоположни са данните от друго ретроспективно проучване от Тайван, което не намира промяна в гликирания хемоглобин (или тя е минимална) от началото до края на програмата (изходен HbA_{1c} – мъже 7,5%, жени 7,8%; срещу 7,5% и 7,7% в края) (20). От програмата много по-често биват изключвани по-възрастните пациенти с повече придружаващи заболявания (21).

Канада

В Онтарио, Канада, се установява по-често измерване на кръвната захар и общия холестерол и по-чест скрининг за ретинопатия след въвеждането на ППР (22). Група автори сравняват периодите преди (2005-2009 г.) и след (2010-2014 г.) въвеждане на ППР в Ню Брънзуик и намират по-голяма вероятност на пациент със захарен диабет да бъде измерен гликиран хемоглобин, ако е включен в програмата (23). При сравнение на двете групи пациенти обаче (в и извън програмата), не се намират разлики в гликемичния контрол. Намалели са посещенията на спешното звено, като данните са противоречиви относно честотата на хоспитализациите (22). В Британска Колумбия, Канада, след въвеждане на ППР се намаляват годишните разходи за здравни грижи в три от четирите направления – хипертонична болест, ХОББ, застойна сърдечна недостатъчност, но не и за захарен диабет (отчетено е повишаване на разходите) (24). Пациентите с една от тези четири диагнози обаче по-рядко биват приемани в болница и за по-кратко време, като по-рядко се налагат и повторни хоспитализации (24).

Данни от други страни и проучвания

В **Дания** общопрактикуващите лекари изглежда не презръщат идеята за ППР и за период от 5 години само 30% заявят участие в програмата, като включват в нея около 10% от пациентите със захарен диабет (25).

В **Испания** като цяло усложненията, свързани със захарния диабет, не се търсят достатъчно активно, но при финансов стимул резултатите са малко по-добри (26). В същото проучване само при 2,7% от пациентите (от общо включени 366 пациента със ЗД тип 2) са изпълнени всичките 6 показателя – измерване на гликиран хемоглобин, липиден профил, очен преглед, преглед на крака, микроалбуминурия, ЕКГ.

В **САЩ** се подобрява скринингът за захарен диабет, намалява се броят на хоспитализациите на пациентите със захарен диабет, включени в програмата Quality Blue Primary Care (QVPC), особено за тези, които имат повече придружаващи усложнения, но се повишава значително и броят на приемите по спешност (27). Установява се, че са намалели разходите за пациентите, включени в програмата, именно поради по-малкото хоспитализации. Броят на визитите при общопрактикуващия лекар

очаквано се повишава (изместване към първичната помощ) (27). Сравнение между САЩ и Великобритания правят Crosson J C и сътр. (28). Авторите обаче не анализират успеха на ППР в двете страни, а каква е била тяхната „готовност“ преди въвеждането на програмата. Резултатите показват, че във Великобритания се следват по-стриктно протоколите при захарен диабет като се назначават всички необходими изследвания, но непосредствените резултати не са по-добри от тези в САЩ (28). Великобритания е една от страните, която е прилагала и проследявала най-стриктно различни модели на ППР, затова данните от тази страна заслужават по-подробно изложение.

Великобритания

Най-големият съществуващ подобен модел е този, създаден в Обединеното Кралство през 2004 г. – „the Quality and Outcomes Framework“ (QOF). Първоначално са включени 10 хронични заболявания, по-късно те стават 20 – захарен диабет тип 2, артериална хипертония, затлъстяване, ХОББ, хронично бъбречно заболяване, психично здраве, деменция, депресия, както и първична и вторична профилактика на сърдечносъдово заболяване, спране на тютюнопушенето и други (2,3). При успешно лечение на пациент с дадените диагнози, лекарят получава възнаграждение. Предвидени са възнаграждения за по-продължителни консултации, обучение на пациента и други. Показателите/действиите се регистрират в електронна система, откъдето данните се извличат директно. Лекарите имат право да изключват пациенти от регистъра, което се обсъжда и като един от недостатъците на проекта. В систематичен обзор, анализиращ 94 статии, свързани с този модел на възнаграждение, се повдига въпросът за неговата ефективност (2). В повечето сфери на интерес се подобряват непосредствените резултати, най-отчетливо в сферата на диабета. В обширен анализ, включващ 98% от всички практики на семейни лекари във Великобритания (29), се намира, че през 2004-2005 год., 59,1% постигат $HbA1c \leq 7,5\%$ при пациентите си със захарен диабет, а през 2007-2008 този процент се повишава до 66,7%. През 2006 година 39,7% от възрастните с диабет, включени в QOF, имат $HbA1c < 7,5\%$, до 2008 год. те стават 52,1% (30). Това подобрене на непосредствените резултати обаче е най-драматично през първата

година след въвеждането на QOF (2, 31), със загаржане на постигнатото през първите три години и със спад до предходното състояние през следващите. Отчита се само умерен спад в общата смъртност и броя на хоспитализациите. Качеството на грижите се повишава неравномерно, повече при по-възрастните пациенти със захарен диабет, с повече придружаващи заболявания (32,33), които преди това са получавали по-лоша здравна помощ.

Какво променя QOF за лекаря и пациента

След въвеждането на QOF във Великобритания медицинските екипи преразпределят работата си, така че сестрите са натоварени с измерването на проследяваните показатели, а пациентите контактуват предимно с тях. Самите лекари намират този финансов модел за по-малко насочен към пациента и повече към административните дейности, които отнемат повече време (попълване на регистъра). Пациентите са по-малко удовлетворени и „непрекъснатостта на грижите“ намалява (34).

Етични въпроси

Повдигат се етични въпроси като например, дали пациентите с диагнози, които не са включени в програмата за финансиране, не получават по-лоша здравна помощ. Това е видно и от статистиката – здравната помощ за пациентите с диагнози, невяклучени в програмата, се подобрява по-слабо от предвиденото, и този проблем се задълбочава през годините (2). Също така, дали е етично да се „изключва“ даден пациент от регистъра, ако той живее в по-отдалечен район и е труден за проследяване (3). Дали се задълбочава неравенството в достъпа до качествена здравна помощ? Според подробен доклад след въвеждането на QOF се намалява съществуващото неравенство в качеството на грижите при различните етнически групи и различните социални прослойки, с подобрен достъп на по-бедните до здравна помощ, но тази тенденция се компрометира от възможността за изключване на трудните за проследяване пациенти (2). Напротив, според (35, 36) неравенството между отделните етнически групи не се променя и различията в гликирания хемоглобин между отделните раси остават непроменени – бяла 7,5%, черна 7,8%, южно-азиатска 7,8%. Някои данни сочат, че по-възрастните пациенти със захарен диабет

и с повече заболявания, които преди са получавали по-лоша здравна помощ, сега са по-добре проследявани (32,37), но това също се отчита като вид „неравенство“, оцетяващо по-младите. Противоположни са данните от други публикации (38,39), в които се анализират ретроспективно отпадналите от QOF пациенти. Намира се, че вероятността от програмата да бъдат изключени по-възрастните пациенти с давност на захарен диабет над 10 години, с множество придружаващи заболявания и от по-бедни райони, е по-голяма (38,39). Тези пациенти имат по-малък шанс за постигане на прицелни стойности на HbA_{1c}, LDL-холестерол и артериалното налягане след изключването им (39). Изключените пациенти имат повишен риск от смърт през годината след изключването им, независимо дали са отпаднали от програмата поради някакви противопоказания или с информирано съгласие за отказ (38). Според критици на модела QOF не води до реално подобрене в гликирания хемоглобин, а то е фалшиво постигнато чрез изключване на много пациенти (40). По данни на друг критичен автор, намалението на общата смъртност по време на програмата също не може да се свърже с нея, защото не се открива зависимост между постигнатите качествени показатели в дадена лекарска практика и общата смъртност в региона (41).

Има ли таван на възможностите?

Във Великобритания се достига до 99% изпълнение (1% изключване на пациенти) по някои от показателите, показващи действие (process indicator), заложен в програмата QOF. Например на всички пациенти със захарен диабет редовно се проследява артериалното налягане (42). Ето защо през 2011 година измерването на АН отпада от QOF. Съответният на меренето на АН междинен резултат (intermediate outcome) – да има спад в АН, обаче не отпада, тъй като не всички общопрактикуващи лекари постигат „АН <145/85 mm Hg“ при своите пациенти с диабет и то „трайно за последните 15 месеца“. След като се установява, че за някои показатели има почти 100% изпълнение, се взема решение тези показатели да бъдат заменени с други, като се разчита, че лекарите ще продължат да измерват отпадналите показатели рутинно, по навик (43). През 2011 г. отпада финансовото възнаграждение за измерени АН, общ холестерол и кръвна захар на пациентите със захарен диабет. След тези промени,

лекарите продължават да измерват тези показатели и тенденцията се запазва стабилна, като разлики в непосредствените резултати почти няма (43). Възможно е и обратното, премахването на финансовия стимул да доведе до влошаване на качеството на здравната помощ по съответното направление, какъвто е примерът от Северна Калифорния (44).

Във Великобритания за първи път се поставя въпросът за поведението след достигане на така наречения тапан на възможностите (42, 43). Щом се достигне, фокусът се насочва към по-слабите страни на лекарските грижи, като целта е стремеж към непрекъснато усъвършенстване. В Тайланд се залага на поэтапното надграждане, т.е. също се очертава подобна идея – първите няколко години се отчитат само показатели тип „действие“, а след това започват да се отчитат и показатели тип „ефект“.

Обобщение на данните и обсъждане

Съществуват много примери за прилагането на модела ППР по света – Великобритания, Канада, Дания, Тайван, Швейцария (45), САЩ (27), Ирландия (46), Австралия (47), Испания, Италия и други. Програмите са принципно сходни. Навсякъде прицелната група са пациенти с хронични заболявания. Лекарите участват по свое желание. В повечето програми, лекарят има право да изключва пациенти. Има и някои различия – в Тайван например желаещите да се включат общопрактикуващи лекари първо преминават през обучение – запознаване с препоръките за добра клинична практика и др. В общия случай моделът се прилага сред общопрактикуващите лекари.

Анализите на успеха на тези програми в различните страни показват разнопосочни резултати, както е подчертано в задълбочен метаанализ (48). Погледнато в общ план, резултатите са нееднозначни, показват слаба тенденция за подобрене или са умерени и нетрайни (49). Специално при пациентите със захарен диабет, изглежда програмата е имала по-добър краен резултат, най-вече по отношение на непосредствените ползи, а в някои страни има отделни съобщения и относно дългосрочните здравни ползи. Има различия в данните и според страната, в която е въведен моделът ППР – най-голям брой положителни съобщения за ефективността на ППР при пациенти със захарен диабет са публикувани от автори от Тайван. Във Великобритания се отчита леко по-

добрене в качеството на грижите само през първата година, което се запазва до третата година от въвеждането на QOF, а данните относно краткосрочните и дългосрочните здравни ползи за пациентите със захарен диабет са разнопосочни и недостатъчно убедителни (41). Не е ясно доколко този умерен ефект може да се отдаде изцяло на проекта без да се постави въпросът дали положителната тенденция в работата на лекарите през последните години просто не се запазва във времето във връзка със следването на препоръки, базирани все по-силно на доказателствата, а не толкова във връзка с въведения модел на възнаграждане. Последното става по-вероятно, като се имат предвид данните, че този модел не кара лекарите да променят начина, по който лекуват пациентите си (1).

Някой би предположил, че успехът на ППР в Тайван, но не и в другите страни, се дължи на по-ниския социално-икономически статус на населението. Това изглежда е невярно. Друго възможно обяснение за различните послания, които получаваме от проучванията в Тайван и другите страни, е базисният модел на здравеопазването в страната. Разпределението лекар/пациент в Тайван е особено неравномерно и нерядко един общопрактикуващ лекар обслужва 50 пациента само за една сутрин, като средната продължителност на прегледа е 5 минути (50). При такава голяма натовареност, въвеждането на ясен алгоритъм от действия може наистина да доведе до определено подобрене на работата. Възможен недостатък на програмата в посочените страни, включително и в Тайван е, че е въведена сред общопрактикуващите лекари, а не сред специалистите, които имат по-голям опит в лечението на захарния диабет. Например в Тайван, честотата на спешните приеми по повод на хипогликемия рязко нараства при пациентите със захарен диабет, включени в програмата (HR 1,90) (51). „Прекалено лечение“ се установява и във Великобритания при контрола на артериалното налягане (52), лечението на депресията (53) и други. Поставя се въпросът дали не се изписват лекарства на лица, които нямат нужда от тях – тоест наличие на тенденция към „свърхлечение“ (52,53). Възможността за изключване на неподходящ пациент, освен че е неетична, изглежда пък води до фалшиво по-добри резултати на лекаря и неверни заключения за успеха на инициативата като цяло, какъвто пример от идва от Швейцария (54). Възможно решение на проблема е да не могат да се изключват паци-

енти или да не се оценява практиката на лекаря като цяло, а да се разглежда всеки един случай сам за себе си. При пациентите със захарен диабет това е още по-важно, тъй като прекалено интензивният гликемичен контрол може дори да им навреди, ако попадат в по-рискова категория (много възрастни, тежко болни и т.н.). Не са загадени долни граници на целите, което обяснява по-честия прием в неотложно звено (Тайван). Данните относно отпадането на „по-сложните“ за лечение пациенти са разнопосочни. Много публикации посочват такава тенденция, включително за Тайван (19,40). Тя може да се предотврати, ако лечението на тези пациенти се заплаща по-скъпо (пример от САЩ), загадени са различни цели и т.н. (55). Недостатък на целия модел е, че не могат да бъдат предвидени всички аспекти на всеки един клиничен случай и въвеждането на толкова подробни алгоритми на поведение не е реалистично (56).

ППР за лекари + ППР за пациенти – предложение на комбиниран подход

Осигуряването на възнаграждение за пациентите за полагане на грижи за своето здраве също е изпробвано като изолиран подход. В малко рандомизирано контролирано проучване от Великобритания, това се явява недостатъчен стимул за провеждане на годишния преглед за диабетна ретинопатия (57). Пациентите (общо 1051) са разпределени в 3 рамена – група, която ще получи фиксирано възнаграждение от 10 британски паунда, ако се яви на преглед; група, която има 1% шанс да спечели 1000 паунда, ако се яви (лотарийен принцип) и група, която получава само писмо да се яви на ежегоден скрининг за ретинопатия. Резултатите показват, че предлагането на финансов стимул намалява вероятността пациентът да се яви на преглед (57). Субгруповият анализ показва, че инициативата не е стимулирала дори хората от по-бедните и отдалечени райони на Лондон (57). В Тайван този съчетан подход повишава участието на пациенти със захарен диабет в програми за отслабване (58). Според друг автор пациентите може да бъдат по-мотивирани да участват в програмата, но гликираният им хемоглобин не се променя (59). Това подсказва, че в подобни програми трябва да се проследяват едновременно субективни (мотивация, качество на живот) и обективни показатели (ИТМ, HbA_{1c}), защото между тях често няма корелация.

Комбинирането на двата модела, ППР + заплащане на пациентите при полагани грижи за здравето си, макар до сега да не е опитвано, е възможно решение на проблема с неравенството, защото именно пациентите, които отпадат по-често от проследяване (по-болните пациенти, живеещи в по-бедни и отдалечени райони), са тези, които имат нужда и от финансов стимул.

Вътрешната мотивация на лекаря да лекува и вътрешната мотивация на пациента да се погрижи за себе си, са предопределени от твърде много фактори (68). Не случайно ППР не води до промяна в начина, по който лекарите практикуват медицина. Тези програми не отчитат социалните и психологични фактори, стоящи зад добрия или лошият контрол на кръвната захар, като дистреса, свързан с едно тежко хронично заболяване, каквото е захарният диабет (60). Според Американската диабетна асоциация захарният диабет е заболяване, което поражда депресивна нагласа на пациента към грижата за здравето си (2018 г.). Разпространението на диабетния дистрес достига 45% в САЩ (60). Включването на психолог, освен обучен диетолог/обучена медицинска сестра, в програмите за пациенти със захарен диабет, може да посрещне техните нужди по-добре от въвеждането на модели като ППР (61). Нито общопрактикуващият лекар, нито специалистът ендокринолог, са достатъчно квалифицирани да посрещнат тези нужди по време на рутинна амбулаторна консултация. В проучване се намира, че общопрактикуващите лекари не се чувстват уверени в даването на съвети относно храненето на пациентите с диабет, а те от своя страна са по-доволни от обучението, проведено от медицинската сестра и постигат по-добър гликемичен контрол след това (61, 62). Също така, лекарите с неохота поставят въпроса за депресивни мисли и пациентът не разбира защо му се задава този въпрос. Ако все пак реши да отвори „вратата към емоциите“, лекарят бърза да я „затвори“ (63).

Заклучение и изводи

Моделът ППР представлява една примамлива възможност за подобряване на крайните резултати от лечението на някои хронични заболявания, например захарния диабет. С фокусиране на вниманието на лекуващия лекар и пациента върху най-важните и доказано полезни дейности е възможно да се профилират

напредването на болестта и нейните усложнения. В дългосрочен план това би могло да доведе до намаляване на смъртността и разходите за лечение на различни усложнения. За съжаление, към настоящия момент данните от литературата не са достатъчно еднозначни, че този модел носи дългосрочни и трайни здравни ползи за пациентите със захарен диабет (64-67). Въвеждането на подобен модел в условията на ограничен времеви ресурс за отделния преглед рискува пренебрегване на други важни медицински дейности за сметка на тези, чийто резултат се проследява и заплаща. От друга страна е възможно да възникне нежелание от страна на лекарите да поемат грижата за пациенти с с много съпътстващи заболявания и тежки усложнения или такива с много нисък комплайънс към лечението. Нужни са допълнителни проучвания и по-дълъг период на проследяване на пациентите със захарен диабет, за да се даде заключение за дългосрочните ползи от такава инициатива (64,67).

Дали този модел би бил успешен в България в сегашния му вид е трудно да се каже, особено като се има предвид липсата на публикации за приложението на ППР в страни с толкова нисък доход на населението. Необходимо е внимателно проследяване на успехите и неуспехите в други страни, за да се препоръча въвеждането му в България. По принцип би могло да се започне с пилотно ограничено проучване, което обаче да продължи достатъчно дълго време, за да могат да бъдат отчетени реални резултати по отношение на твърдите крайни точки – смъртност и сърдечно-съдова заболеваемост. В условията на липсващ реално действащ диабетен регистър това би било много трудна задача.

Наличието на действащ диабетен регистър е едно от задължителните условия за въвеждането на ППР и отчитането на постигнатите резултати като човешка и финансова цена.

References

1. Latham LP, Marshall EG. Performance-based financial incentives for diabetes care: an effective strategy? *Canad J Diabetes* 2015; 39(1): 83-87.
2. Gillam SJ, Siriwardena AN, Steel N. Pay-for-performance in the United Kingdom: Impact of the Quality and Outcomes Framework – a systematic review. *Ann Fam Med* 2012; 10(5): 461-68.
3. Roland M, Olesen F. Can pay for performance improve the quality of primary care? *BMJ* 2016; 354: i4058.
4. Hsieh HM, Shin SJ, Tsai SL, Chiu HC. Effectiveness of Pay-for-Performance incentive designs on diabetes care. *Med Care* 2016; 54(12): 1063-1069.
5. Sheen YJ, Kung PT, Kuo WY, Chiu LT, Tsai WC. Impact of the pay-for-performance program on lower extremity amputations in patients with diabetes in Taiwan. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97(41): e12759.
6. Hsieh HM, He JS, Shin SJ, Chiu HC, Lee CT. A diabetes Pay-for-Performance program and risks of cancer incidence and death in patients with type 2 Diabetes in Taiwan. *Prev Chronic Dis* 2017; 14: E88.
7. Pan CC, Kung PT, Chiu LT, Liao YP, Tsai WC. Patients with diabetes in pay-for-performance programs have better physician continuity of care and survival. *Am J Manag Care* 2017; 23(2): e57-e66.
8. Chen YC, Lee CT, Lin BJ, Chang YY, Shi HY. Impact of pay-for-performance on mortality in diabetes patients in Taiwan: A population-based study. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(27): e4197.
9. Hsieh HM, Chiu HC, Lin YT, Shin SJ. A diabetes pay-for-performance program and the competing causes of death among cancer survivors with type 2 diabetes in Taiwan. *Int J Qual Health Care* 2017; 29(4): 512-520.
10. Lo HY, Yang SL, Lin HH, Bai KJ, Lee JJ, Lee TI, Chiang CY. Does enhanced diabetes management reduce the risk and improve the outcome of tuberculosis? *Int J Tuberc Lung Dis* 2016; 20(3): 376-82.
11. Lin TY, Chen CY, Huang YT, Ting MK, Huang JC, Hsu KH. The effectiveness of a pay for performance program on diabetes care in Taiwan: A nationwide population-based longitudinal study. *Health Policy* 2016; 120(11): 1313-1321.
12. Sheu SJ, Lin WL, Kao Yang YH, Hwu CM, Cheng CL. Pay for performance program reduces treatment needed diabetic retinopathy - a nationwide matched cohort study in Taiwan. *BMC Health Serv Res* 2018; 18(1): 638.
13. Hemmat S, Schillinger D, Lyles C, Ackerman S, Gourley G, Vittinghoff E, et al. Performance measurement and target-setting in California's Safety Net Health Systems. *Am J Med Qual* 2018; 33(2): 132-139.
14. Chi MJ, Chou KR, Pei D, Hwang JS, Quinn L, Chung MH, Liao YM. Effects and factors related to adherence to a diabetes Pay-for-Performance program: analyses of a National Health Insurance claims database. *J Am Med Dir Assoc* 2016; 17(7): 613-9.
15. Hsieh HM, Gu SM, Shin SJ, Kao HY, Lin YC, Chiu HC. Cost-effectiveness of a diabetes Pay-For-Performance program in diabetes patients with multiple chronic conditions. *PLoS One* 2015; 10(7): e0133163.
16. Yen SM, Kung PT, Sheen YJ, Chiu LT, Xu XC, Tsai WC. Factors related to continuing care and interruption of P4P program participation in patients with diabetes. *Am J Manag Care* 2016; 22(1): e18-30.
17. Liao PJ, Lin TY, Wang TC, Ting MK, Wu IW, Huang HT, et al. Long-term and interactive effects of Pay-For-Performance interventions among diabetic nephropathy patients at the early chronic kidney disease stage. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(14): e3282.
18. Hsieh HM, Lin TH, Lee IC, Huang CJ, Shin SJ, Chiu HC. The association between participation in a pay-for-performance program and macrovascular complications in patients with type 2 diabetes in Taiwan: A nationwide population-based cohort study. *Prev Med* 2016; 85: 53-59.

19. Hsu CC, Tai TY. Long-term glycaemic control by a diabetes case-management program and the challenges of diabetes care in Taiwan. *Diab Res Clin Pract* 2014; 106 (Suppl 2): S328-32.
20. Yuan SP, Huang CN, Liao HC, Lin YT, Wang YH. Glycaemic control outcomes by gender in the Pay-for-Performance system: A retrospective database analysis in patients with type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Endocrinol* 2014; 2014: 575124.
21. Chen TT, Chung KP, Lin IC, Lai MS. The unintended consequence of diabetes mellitus pay-for-performance (P4P) program in Taiwan: are patients with more comorbidities or more severe conditions likely to be excluded from the P4P program? *Health Serv Res* 2011; 46 (1 Pt 1): 47-60.
22. Carter R, Riverin B, Levesque JF, Garipey G, Quesnel-Vallée A. The impact of primary care reform on health system performance in Canada: a systematic review. *BMC Health Serv Res* 2016; 16: 324.
23. LeBlanc E, Bélanger M, Thibault V, Babin L, Greene B, Halpine S, Mancuso M. Influence of a Pay-for-Performance program on glycaemic control in patients living with diabetes by family physicians in a Canadian province. *Can J Diabetes* 2017; 41(2): 190-196.
24. Hollander MJ, Kadlec H. Incentive-based Primary Care: cost and utilization analysis. *Perm J* 2015; 19(4): 46-56.
25. Rudkjøbing A, Vrangbaek K, Birk HO, Andersen JS, Krasnik A. Evaluation of a policy to strengthen case management and quality of diabetes care in general practice in Denmark. *Health Policy* 2015; 119(8): 1023-30.
26. Pascual de la Piza B, Márquez Calzada C, Cuberos Sánchez C, Cruces Jiménez JM, Fernández Gamaza M, Martínez Martínez MI; investigadores del estudio DESIDIAB 1. Compliance with process indicators in people with type 2 diabetes and linking incentives in Primary Care. *Aten Primaria* 2015; 47(3): 158-66.
27. Shi Q, Yan TJ, Lee P, Murphree P, Yuan X, Shao H, et al. Evaluation of the quality blue primary care program on health outcomes. *Am J Manag Care* 2017; 23(12): e402-e408.
28. Crosson JC, Ohman-Strickland PA, Campbell S, Phillips RL, Roland MO, Kontopantelis E, et al. A comparison of chronic illness care quality in US and UK family medicine practices prior to pay-for-performance initiatives. *Fam Pract* 2009; 26(6): 510-16.
29. Vaghela P, Ashworth M, Schofield P, Gulliford MC. Population intermediate outcomes of diabetes under pay-for-performance incentives in England from 2004 to 2008. *Diab Care* 2009; 32(3): 427-29.
30. Oluwatowoju I, Abu E, Wild SH, Byrne CD. Improvements in glycaemic control and cholesterol concentrations associated with the Quality and Outcomes Framework: a regional 2-year audit of diabetes care in the UK. *Diabet Med* 2010; 27(3): 354-59.
31. Kontopantelis E, Reeves D, Valderas JM, Campbell S, Doran T. Recorded quality of primary care for patients with diabetes in England before and after the introduction of a financial incentive scheme: a longitudinal observational study. *BMJ Qual Saf* 2013; 22(1): 53-64.
32. Guthrie B, Emslie-Smith A, Morris AD. Which people with Type 2 diabetes achieve good control of intermediate outcomes? Population database study in a UK region. *Diabet Med* 2009; 26(12): 1269-76.
33. Millett C, Bottle A, Ng A, Curcin V, Molokhia M, Saxena S, Majeed A. Pay for performance and the quality of diabetes management in individuals with and without co-morbid medical conditions. *J R Soc Med* 2009; 102(9): 369-77.
34. Campbell SM, Reeves D, Kontopantelis E, Sibbald B, Roland M. Effects of pay for performance on the quality of primary care in England. *N Engl J Med* 2009; 361(4): 368-78.
35. Alshamsan R, Lee JT, Majeed A, Netuveli G, Millett C. Effect of a UK pay-for-performance program on ethnic disparities in diabetes outcomes: interrupted time series analysis. *Ann Fam Med* 2012; 10(3): 228-34.
36. Millett C, Netuveli G, Saxena S, Majeed A. Impact of pay for performance on ethnic disparities in intermediate outcomes for diabetes: a longitudinal study. *Diab Care* 2009; 32(3): 404-9.
37. Millett C, Bottle A, Ng A, Curcin V, Molokhia M, Saxena S, Majeed A. Pay for performance and the quality of diabetes management in individuals with and without co-morbid medical conditions. *J R Soc Med* 2009; 102(9): 369-77.
38. Kontopantelis E, Springate DA, Ashcroft DM, Valderas JM, van der Veer SN, Reeves D, et al. Associations between exemption and survival outcomes in the UK's primary care pay-for-performance programme: a retrospective cohort study. *BMJ Qual Saf* 2016; 25(9): 657-70.
39. Dalton AR, Alshamsan R, Majeed A, Millett C. Exclusion of patients from quality measurement of diabetes care in the UK pay-for-performance programme. *Diabet Med* 2011; 28(5): 525-31.
40. Pape UJ, Huckvale K, Car J, Majeed A, Millett C. Impact of 'stretch' targets for cardiovascular disease management within a local pay-for-performance programme. *PLoS One* 2015; 10(3): e0119185.
41. Kontopantelis E, Springate DA, Ashworth M, Webb RT, Buchan IE, Doran T. Investigating the relationship between quality of primary care and premature mortality in England: a spatial whole-population study. *BMJ* 2015; 350: h904.
42. Reeves D, Doran T, Valderas JM, Kontopantelis E, Trueman P, Sutton M, et al. How to identify when a performance indicator has run its course. *BMJ* 2010; 340: c1717.
43. Kontopantelis E, Springate D, Reeves D, Ashcroft DM, Valderas JM, Doran T. Withdrawing performance indicators: retrospective analysis of general practice performance under UK Quality and Outcomes Framework. *BMJ* 2014; 348: g330.
44. Lester H, Schmittiel J, Selby J, Fireman B, Campbell S, Lee J, Whippy A, Madvig P. The impact of removing financial incentives from clinical quality indicators: longitudinal analysis of four Kaiser Permanente indicators. *BMJ* 2010; 340: c1898.
45. Meier R, Muheim L, Senn O, Rosemann T, Chmiel C. The impact of financial incentives to improve quality indicators in patients with diabetes in Swiss primary care: a protocol for a cluster randomised controlled trial. *BMJ Open* 2018; 8(6): e023788.
46. Gallagher N, Bennett K, Smith SM, O'Reilly D. Impact of two different health systems on the burden of type 2 diabetes. *J Health Serv Res Policy* 2014; 19(2): 69-76.
47. Greene J. An examination of pay-for-performance in general practice in Australia. *Health Serv Res* 2013; 48(4): 1415-32.
48. Huang J, Yin S, Lin Y, Jiang Q, He Y, Du L. Impact of pay-for-performance on management of diabetes: a systematic review. *J Evid Based Med* 2013; 6(3): 173-84.
49. Forbes LJ, Marchand C, Doran T, Peckham S. The role of the Quality and Outcomes Framework in the care of long-term conditions: a systematic review. *Br J Gen Pract* 2017; 67(664): e775-e784.
50. Wu TY, Majeed A, Kuo KN. An overview of the healthcare system in Taiwan. *London J Prim Care (Abingdon)* 2010; 3(2): 115-119.
51. Yu HC, Tsai WC, Kung PT. Does the pay-for-performance programme reduce the emergency department visits for hypoglycaemia in type 2 diabetic patients? *Health Policy Plan* 2014; 29(6): 732-41.
52. Kerr EA, Lucatoro MA, Holleman R, Hogan MM, Klamers ML, Hofer TP; VA Diabetes Quality Enhancement Research Initiative (QUERI) Workgroup on Clinical Action Measures. Monitoring performance for blood pressure management among patients with diabetes mellitus: too much of a good thing? *Arch Intern Med* 2012; 172(12): 938-45.
53. McLintock K, Russell AM, Alderson SL, West R, House A, Westerman K, Foy R. The effects of financial incentives for case finding for depression in patients with diabetes and coronary heart disease: interrupted time series analysis. *BMJ Open* 2014; 4(8): e005178.
54. Ödesjö H, Anell A, Gudbjörnsdóttir S, Thorn J, Björck S. Short-term effects of a pay-for-performance programme for diabetes in a primary care setting: an observational study. *Scand J Prim Health Care* 2015; 33(4): 291-97.
55. Bardach NS, Wang JJ, De Leon SF, Shih SC, Boscardin WJ, Goldman LE, Dudley RA. Effect of pay-for-performance incentives on quality of care in small practices with electronic health records: a randomized trial. *JAMA* 2013; 310(10): 1051-59.
56. Denig P, Haaijer-Ruskamp F. Do we need individualised prescribing quality assessment? The case of diabetes treatment. *Int J Clin Pharm* 2011; 33(2): 145-49.

57. **Judah G, Darzi A, Vlaev I, Gunn L, King D, King D, et al.** Incentives in Diabetic Eye Assessment by Screening (IDEAS) trial: a three-armed randomised controlled trial of financial incentives. Southampton (UK): *NIHR Journals Library*; 2017 Mar. Health Services and Delivery Research.

58. **Chen TT, Tung TH, Hsueh YS, Tsai MH, Liang HM, Li KL, Chung KP, Tang CH.** Measuring Preferences for a Diabetes Pay-for-Performance for Patient (P4P4P) Program using a discrete choice experiment. *Value Health* 2015; 18(5): 578-86.

59. **Hui-Callahan BC, Luder HR, Frede SM.** Impact of the pay-for-performance-for-patients program for diabetes management. *J Am Pharm Assoc (2003)* 2013; 53(6): 644-47.

60. **American Diabetes Association.** Standards of Medical Care in Diabetes – 2018. *Diab Care* 2018; 41(Suppl. 1): S13-S150.

61. **Vermunt PW, Milder IE, Welaard F, Baan CA, Schelfhout JD, Westert GP, van Oers HA.** Implementation of a lifestyle intervention for type 2 diabetes prevention in Dutch primary care: opportunities for intervention delivery. *BMC Fam Pract* 2012; 13: 79.

62. **Suleman J, Anwar MS, Weston C, Baker R.** Use of outcomes in monitoring healthcare - how many outcome measures are needed in monitoring diabetes in primary care? *J R Soc Med* 2011; 104(10): 413-20.

63. **Alderson SL, Russell AM, McLintock K, Potrata B, House A, Foy R.** Incentivised case finding for depression in patients with chronic heart disease and diabetes in primary care: an ethnographic study. *BMJ Open* 2014; 4(8): e005146.

64. **Doran T, Kontopantelis E.** Pay-for-performance: impact on diabetes. *Curr Diab Rep* 2013; 13(2): 196-204.

65. **Houle SK, McAlister FA, Jackevicius CA, Chuck AW, Tsuyuki RT.** Does performance-based remuneration for individual health care practitioners affect patient care?: a systematic review. *Ann Intern Med* 2012; 157(12): 889-99.

66. **Lorincz IS, Lawson BC, Long JA.** Provider and patient directed financial incentives to improve care and outcomes for patients with diabetes. *Curr Diab Rep* 2013; 13(2): 188-95.

67. **Scott A, Sivey P, Ait Ouakrim D, Willenberg L, Naccarella L, Furler J, Young D.** The effect of financial incentives on the quality of health care provided by primary care physicians. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (9) :CD008451.

68. **Caveney BJ.** Pay-for-performance Incentives: Holy Grail or Sippy Cup? *N C Med J* 2016; 77(4): 265-268.

Address for correspondence:

Проф. г-р Михаил Боянов

Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Александровска“;
Катедра по Вътрешни болести, МФ, МУ,
София Бул. „Св. Г. Софийски“ 1, София 1431
e-mail: mihailboyanov@yahoo.com

Prof. Dr. Mihail Boyanov

Clinic of Endocrinology and Metabolism,
UMHAT „Alexandrovska“; Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, MU Sofia,
1, Sv. G. Sofiyski str., Sofia 1431
e-mail: mihailboyanov@yahoo.com

www.endotext.org

✓ Свободно достъпен сайт, предлагащ изчерпателна информация във всички области на клиничната ендокринология, предоставена от екип водещи световни специалисти ръководен от Prof. Leslie De Groot (САЩ).

✓ Поместваните материали, текущо актуализирани, са съобразени със съвременните международни стандарти за диагностика и лечение на ендокринните заболявания

Тиреоидна дисфункция по време на бременност – определяне на триместър-специфичен референтен интервал за тиреостимулиращ хормон моноцентров анализ

Яначкова, Веселина Е.¹, Бочев, Иван М.^{1,2}, Щерев, Атанас Д.¹

¹ Медицински комплекс „Д-р Щерев“, София, България, ² Институт по Биология и имунология на размножаването, Българска Академия на Науките, София, България

Адрес за кореспонденция:

Д-р Веселина Яначкова,
Медицински комплекс „Д-р Щерев“, ул. „Христо Благоев“ 25 София 1330
e-mail: v_ess@abv.bg

Постъпване: 28.10. 2019 г.

Ревизиране: 07.12. 2019 г.

Приемане: 10. 01. 2020 г.

Резюме

Бременността е състояние, водещо до съществени промени в регулацията, метаболизма и съответно нивата на тиреоидните хормони. Промените в тиреоидната функция при бременни в сравнение с небременни жени, е причина да бъдат приети т.нар. триместър-специфични нива на тиреостимулиращия хормон (TSH). Разликите между различните популации по отношение на етнос, социално-икономически аспекти, годна профилактика, показва необходимост от създаване на триместър-специфични норми за нива на тиреоидните хормони при жените в репродуктивна възраст за съответния регион.

Цел: Да се определят долна и горна триместър-специфична референтна граница на TSH при бременни пациентки в първи, втори и трети триместър, забременявали и завършили успешно бременността без фонова терапия с тироксин.

Материал и методи: Представя се моноцентров ретроспективен анализ, за който е използвана електронната база данни на САГБАЛ „Д-р Щерев“. За анализа са използвани данните на 130 пациентки, родили в болницата през 2017 г., при които е изследвана тиреоидна функция във всеки триместър на бременността. За определяне границите на референтната област на TSH е приложен методът на персентилите с използване на процедура на зареждане (bootstrapping), съобразно препоръките на International Federation of Clinical Chemistry (IFCC). Анализът на данните е извършен посредством специализирания програмен продукт RefVal 4.11 (HE Solberg, Oslo, Norway).

Резултати: Установените триместър-специфични референтни интервали за ТСХ се различават от фиксираните граници, препоръчани от Американската Тиреоидна Асоциация (ATA). Следването на съответните установени интервали би променило съществено поставянето на диагноза и съответно необходимостта от провеждането на терапия в хода на бременността при голяма част от бременните пациентки.

Ключови думи: тиреоидна дисфункция; бременност; триместър-специфичен ТСХ референтен интервал.

Въведение

В България няма установени референтни граници за нивата на TSH по време на бременност. Ето защо се използват препоръки и критерии, заложи от някои от големите съсловни организации (Американска Тиреоидна Асоциация – ATA; Европейска Тиреоидна Асоциация – ETA; Европейско Ендокрино Дружество – European Endocrine Society). В съображение влизат препоръките на ETA, заимствани и от

Българското Дружество по Ендокринология, според които при липса на триместър специфични норми за съответната популация се използват, както следва фиксирани такива - първи триместър: 0,1 – 2,5 mIU/L; втори триместър: 0,2 – 3,0 mIU/L; трети триместър: 0,3 – 3,0 mIU/L (1, 2). Приложими са и препоръките на ATA, модифицирани 2017 г., според които референтните граници за TSH по време на бременност са както следва – първи триместър - 0,4-4,0 mIU/L (анти-ТРО-негативни пациентки);

втори триместър – 0,3-3,0 mIU/L; трети триместър – 0,3-3,0 mIU/L (3). Често обаче, следването на фиксирани граници за нива на TSH по време на бременност, води до поставяне на неадекватна диагноза и лечение, което не се налага, и от своя страна също може да доведе до усложнения.

Материали и методи

Представя се моноцентров ретроспективен анализ, за който е използвана електронната база данни на САГБАЛ „Д-р Щерев“. Анализът включва данните на 1226 пациентки, родили в болницата през цялата 2017 година.

Включващи критерии:

1. Бременни с изследвани TSH и свободен тироксин (FT₄) във всеки триместър на бременността;
2. Спонтанна, еднопложна бременност;
3. Възраст на майката под 45 год.;
4. Без данни за тиреоидна дисфункция или фамилност за такава;
5. Без данни за захарен диабет;
6. Без данни за прием на медикаменти, които засягат тиреоидната функция.

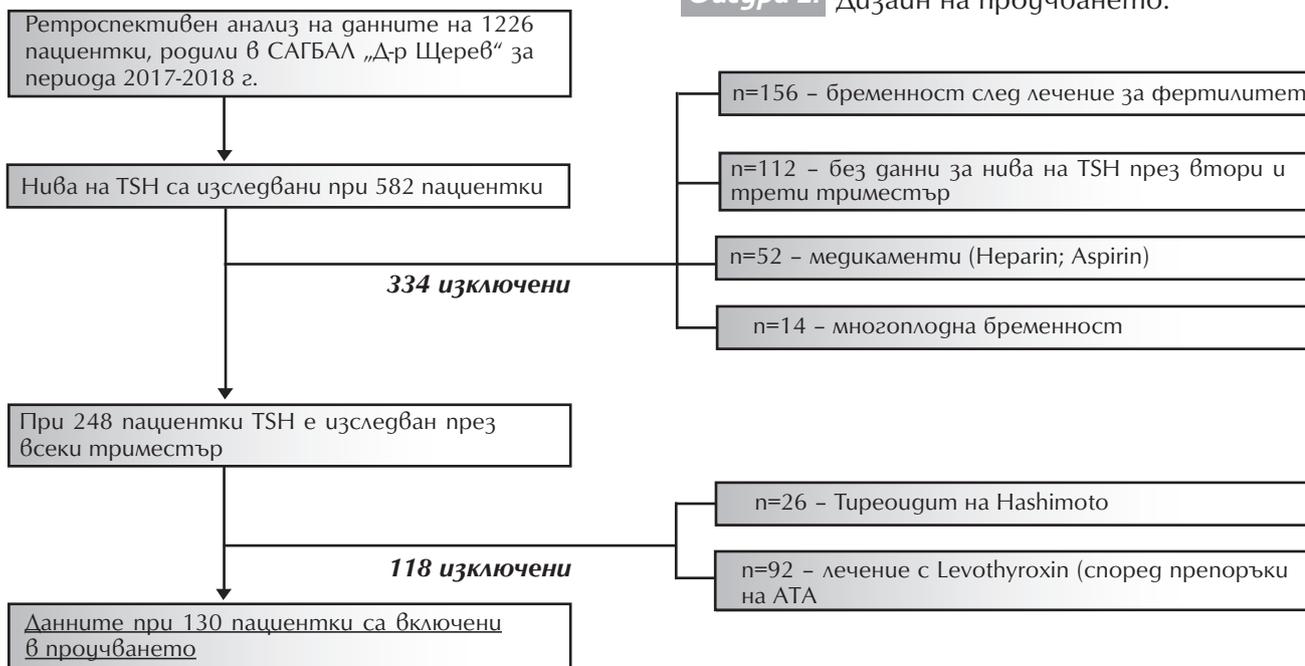
От общия брой пациентки, при 582 имаше изследвана тиреоидна функция. Изключени бяха 334 жени поради: бременност след използване на асистиран репродуктивни технологии; липса на информация за тиреоидна функция във всеки триместър на бременността; употреба на медикаменти интерфериращи с тиреоидната функция; двупложна бременност. При останалите 248 жени имаше данни за регулярно изследване на

TSH и FT₄ във всички срокове на бременността, както и данни за изследване на анти-тиреоидни антитела – анти-тиреоглобулинови (TAT) и анти-микросомални антитела (анти-ТРО). При 118 от тях, изследването на тиреоидна функция е направено поради данни за тиреоидна патология и провеждане на терапия с левотироксин, поради което те също бяха изключени от анализа. В проучването бяха включени 130 жени, при които тиреоидната функция е изследвана контролно, т.е. те нямат установена тиреоидна патология, нямат фамилност, анти-ТРО негативни са и не провеждат терапия, свързана с щитовидна дисфункция (Фиг. 1).

Средните стойности на TSH при анализираниите 130 пациентки бяха сравнени със средните стойности на TSH на група от 200 небременни жени, без тиреоидна патология. Контролната група пациентки беше внимателно подбрана по отношение на възраст и индекс на телесна маса (ИТМ), така че двете групи да не се различават по тези показатели (Табл. 1). Сравнението между двете групи пациентки (бременни/небременни) по отношение на различните показатели е направено с U-теста на Mann-Whitney.

Нивата на TSH са определени посредством имунохемилуминисцентен метод (Cobos 6000), като референтният интервал на TSH за лабораторията за небременна популация е 0,27-4,20 mIU/L. Нивата на FT₄ са определени посредством имуно-хемилуминисцентен метод (Cobos 6000), като референтният интервал за лабораторията

Фигура 1. Дизайн на проучването.



FT₄ за небременна популация е 12-22 pmol/l. Нивата на антителата са определени чрез електро-хемилюминисцентен метод- ECLIA (Cobos 6000).

За определяне границите на референтната област на TSH е приложен методът на персентилите с използване на процедура на зареждане (bootstrapping), съобразно препоръките на International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) (4).

Анализът на данните е извършен посредством специализирания програмен продукт RefVal 4.11 (HE Solberg, Oslo, Norway).

Резултати

1. Сравняване на двете групи пациентки работна и контролна група.

При участващите в анализа бременни жени, нивата на TSH и FT₄ са изследвани както следва:

- първи триместър, в периода до 12 гестационна седмица (г. с.);
- втори триместър, в периода до 22 г. с.;
- трети триместър, нива изследвани след 22 г. с.

Срокът на бременността е определен на базата на датата на последната менструация на пациентките и съответно ултразвуков преглед от специалист по акушерство и гинекология.

Антитиреоидни антитела са изследвани еднократно само в първи триместър на бременността, успоредно с първото изследване на тиреоидните хормони (Табл. 2). Както беше отбелязано, контролната група включва здрави по отношение на тиреоидна патология небременни пациентки.

Прави впечатление, че при бременните пациентки, нивата на TSH в първи и втори триместър са по-ниски. Нивата на FT₄ са по-високи в първия триместър на бременността. Това може да се обясни с фактора бременност, което показва, че дори в началото на бременността, здравите бременни жени показват по-ниски нива на TSH, което вероятно ще определи и адекватната компенсация на тиреоидеята. В последния триместър на бременността, разликите в нивата на хормонални показатели вече се гължат на дълбоките промени, които състоянието поставя.

2. Определяне на триместър-специфичен интервал за конкретния център - приложен е методът на персентилите с използване на процедура на зареждане (bootstrapping). Установените триместър-специфични референтни интервали за TSH за нашия център се различават от фиксираните граници, препоръчани от ATA и ETA. Референтният интервал за TSH за трети триместър е отбелязан, но върху него не се акцентира, тъй като 17 от анализиранияте жени са с включена терапия с Аспирин и Фраксипарин, а 4 жени са изявили прееклампсия.

Независимо от това, следването на съответните установени интервали би променило съществено поставянето на диагнозата и съответно необходимостта от провеждането на терапия в хода на бременността при голяма част от бременните пациентки.

Обсъждане

Бременността е състояние, което води до съществени промени във функцията на щитовидната жлеза, но за да се говори за тиреоидна дисфункция, първо добре трябва да се познава физиологията на тиреоидната адаптация при майката. Правилното функциониране на тиреоидната жлеза на бременната има значение за регулацията на метаболитните процеси: въглехидратна, водно-солева, калциево-фосфорна обмяна, респективно подгържане на енергийната хомеостаза. От друга страна, адекватното количество на тиреоидни хормони към развиващия се фетус има значение за неговото нормално развитие, съзряване и нормална мозъчна функция.

В първата половина на бременността, развитието на фетуса е зависимо изцяло от нивата на майчините тиреоидни хормони, тъй като адекватното функциониране на феталната тиреоидея започва 18-20 г. с. Поради това от огромно значение са фините механизми на регулация на тиреоидната функция, служещи за обезпечаване на нуждите на майката и развиващия се плод (1).

Редица фактори оказват влияние и водят до промени в нивата на тиреоидните хормони в хода на бременността. Такива са: йодните нива, плацентарните дейодинази (ДЗ дейодиназна активност), нивата на естрогените, промените в нивата на тироксин-свързващия глобулин, нивата на човешкия хорионгонадотропин (hCGT), ИТМ, тютюнопушенето. В последно време се говори за влиянието и промените, които плацентарният растежен фактор PlGF, Soluble FMS-like tyrosin kinases 1-sflt-1 (VEGFR) върху майчината тиреоидея (5-8).

Три серии от събития свързани с адаптацията на тиреоидната функция на майката се изявяват в различните срокове на бременността.

Повишената синтеза на естрогени в началото на бременността, водеща до повишаване на нивата на тироксин-свързващия глобулин (ТСГ), повишаване на неговата сализация, повишаване на неговото свързване с тиреоидните хормони, откъдето се повишават и тоталните тиреоидни хормони (ТТХ) - ТТ₄ (тотален тироксин) и ТТ₃ (тотален трийодтиронин). Второто събитие е транзиторното стимулиране на жлезата от човешкия хорионгонадотропин (агонист на тиреотропина) в първия триместър от бременността. Поради това може да се наблюдава преходно повишаване в нивата на FT₄ в първия

Таблица 1. Характеристика на изследваните бременни и небременни жени.

Параметри	Бременни жени (n=130)	Контролна група (n=200)	P
Възраст (ср.)	33,8 г.	34 г.	NS
ИТМ (ср.)	27,83 кг/м ²	27,17 кг/м ²	NS
TSH (mIU/L) (ср. стойност)	I-триместър – 2,219 mIU/L II-триместър – 2,422 mIU/L III-триместър – 2,783 mIU/L	2,572 mIU/L	<0,01*

* Статистически сигнификантни разлики

Таблица 2.

Сравняване на нивата на свободния тироксин (FT₄) при пациентки и контроли.

Пациентки	FT ₄ (pmol/L)	anti-TPO/TAT
Бременни – I-триместър	15,202 pmol/L	отрицателни
II-триместър	13,509 pmol/L	
III-триместър	12,002 pmol/L	
Контролна група	14,565 pmol/L	отрицателни
p-value	<0,01*	

* Статистически сигнификантни разлики

TSH	Долна граница	Горна граница
I триместър	0,30	2,97
90% доверителен интервал	0,127-0,510	2,675-3,168
II-триместър	0,596	3,514
90% доверителен интервал	0,418- 0,987	3,376 -4,207
III-триместър	1,647	3,87
90% доверителен интервал	1,147- 2070	3,695 – 3,980

Таблица 3.

Триместър-специфични референтни интервали на TSH.

триместър на бременността, съпроводено с транзиторно намаляване в нивата на TSH. При 15 % от жените TSH може да спадне под долната референтна граница (транзиторна гестационна тиреотоксикоза) (9-14). Третото събитие са промените в периферния метаболизъм на щитовидните хормони, особено изразени във втората половина на бременността. Тук роля имат повишената дейодиназна активност, особено тази на плацентата, както и повишеният бъбречен клирънс за йод – резултат на повишена гломерулна филтрация (1,2,10,15-18). Важна е ролята и на транспортерите на тиреоидни хормони (ТНТ), локализирани на апикалната и базолатералната мембрана на цитотрофобласта, синцитиотрофобласта и микроваскуларните ендотелни клетки (19).

При по-голямата част от бременните жени тиреоидеята осигурява адекватна адаптация и компенсация и така се наблюдава нормална тиреоидна функция, респективно достатъчно количество хормони за майката и плода. При част от пациентките, тези адаптационни механизми са недостатъчни, което води до отклонения в нивата на тиреоидните хормони т.е. тиреоидна дисфункция.

При използване на популационни норми за TSH при бременните, честотата на тиреоидна дисфункция не се отличава от тази сред общото женско население. Когато се прилагат триместър-специфичните норми за нивата на TSH, обаче, субклиничен хипотиреоидизъм се наблюдава при 4,8-18% от всички бременни, а изявен

хипотиреоидизъм – при 0,2–1,0%. Най-честа причина за хипотиреоидизъм е автоимунният тиреоидит на Хашимото (честотата на анти-тяло-позитивни бременни е 5-15%). Автоимунен тиреоидит се наблюдава при 55% от жените със субклиничен хипотиреоидизъм и при над 80% от жените с клиничен хипотиреоидизъм. 18% от жените с нормална тиреоидна функция могат да имат положителни титри на антитела (антимикрозомални – анти-ТРО и антитиреоглобулинови – ТАТ). Около 16% от анти-тяло позитивните, но еутиреоидни в първи триместър бременни, имат TSH >4,0 mIU/l в трети триместър, а около 0,4% от бременните имат серумна концентрация на TSH >10 mIU/l между 15-18 г. с. Когато се говори за хипертиреоидизъм, честотата е 0,2-2% (заедно с транзиторната гестационна тиреотоксикоза (ТГТ), която засяга 3-4% от бременните). Най-висок е дялът на бременните с Базедова болест (болест на Грейвс) – 85–90% (3,10, 16, 20).

Бременността е свързана с наличието на различни интерфериращи фактори, които освен че са различни като нива при отделните бременни, могат да засегнат и измерването на хормоналните нива. Важността в използването на адекватни триместър-специфични интервали идва от факта, че дори малки колебания в тиреоидната функция, могат да се свържат с усложнения в хода на бременността. Фактори, които имат значение за определянето на триместър специфичен референтен интервал за TSH са: раса; възраст на майката; гестационната възраст; наличието на антитела; йодна достатъчност; паритет, многоплодна бременност, времето на вземане на пробата, индекс на телесната маса, тютюнопушене (3, 21-25).

В съответствие с данните на Международната федерация по Клинична биохимия, международните препоръки за тиреоидна диагностика и терапия сочат референтния интервал да бъде между 2,5^{ua} и 97,5^{ua} персентил на съответната популация с нормален йоден прием и без данни за автоимунни тиреоидни заболявания. Някои автори предлагат стойностите на TSH и FT₄ да се експресират като multiple of the median (MoM), което става на базата на калкулиране чрез разделяне на всяка индивидуална стойност на средната за популацията стойност. Полученият резултат е стойност, стандартизирана за средна за анализа. Тези стойности са независими от свързани с измерването променливи (8, 25-28).

Минималният брой пациенти, необходими за изработване на референтен интервал е 120, но за адекватно определяне на такъв (между 2,5-ти и 97,5^{ua} персентил) е около 400 души. Центрове, които не могат да калкулират такъв интервал, използват приети фиксирани граници.

Година наред, горният референтен интервал на TSH за първи триместър беше 2,5 mIU/L. Много проучвания, публикувани след 2011 г., показват, че такава горна граница на TSH, води до повишаване на честотата на диагнозата субклиничен хипотиреоидизъм, съответно свърхдиагностика и провеждане на ненужно лечение при съответните пациентки. Резултати от тези проучвания показват, че при различните популации, в различните страни, между 8 и 28% от пациентките, нивата на TSH са над общоприетият cut-off от 2,5 mIU/l (29, 30). В допълнение, нивата на TSH, при които започват да се наблюдават и промени в посока намаление на FT₄ е между 4-5 mIU/l. Поради това и АТА промени през 2017 г. препоръките си и горната референтна граница за TSH за жени без автоимунна тиреоидна патология е 4 mIU/L. При пациентките с тиреоиден автоимунитет, референтният интервал на TSH продължава да бъде 0,3-2,5 mIU/l (3, 8, 21, 25, 31-37).

Определянето на нива на FT₄ в хода на бременността е предизвикателство. Поради намаляване на нивата на албумина и повишаване на тези на ТВС. За изследване на нивата му са необходими специфични анализи и методи, които избягват интерфериращите фактори и също изработване на триместър – специфични референтни интервали.

Недостатъци на проведеното проучване: броят на анализирани пациентки; липсата на информация за часовия диапазон на изследване на тиреоидна функция; липсата на възможност за изследване на йод в урина (но поради факта, че България е определена за йод достатъчна страна, ние условно приехме, че изследваните бременни не са в йоден дефицит) (38).

Заклучение: Интерпретацията на тиреоидните тестове в хода на бременността изисква познаване на всички механизми на повлияване на функцията на щитовидната жлеза на майката. Необходимо е използването на адекватни триместър-специфични интервали, поради това, че дори малки колебания в тиреоидната функция, могат да се свържат с усложнения в хода на бременността. Придържането към фиксирани референтни граници обаче, твърде често ангажира клинициста с провеждане на терапия, което води до загуба на индивидуален подход и адекватност в лечението. Следването на съответните установени интервали би променило съществено поставянето на диагноза и съответно необходимостта от провеждането на терапия в хода на бременността при голяма част от бременните пациентки.

Thyroid Dysfunction During Pregnancy – Determination of a Trimester-Specific Reference Interval for Thyroid Stimulating Hormone

Monocenter study

Yanachkova, Vesselina E.¹, Bochev, Ivan M.^{1,2}, Shterev, Atanas D.¹

¹ „Dr. Shterev“ Hospital, Sofia, Bulgaria

² Institute of biology and immunology of reproduction, Bulgarian Academy of Sciences

Address for correspondence:

Vesselina Yanachkova, MD

„Dr. Shterev“ Hospital, Sofia 25 „Hristo Blagoev“ Str., Sofia 1330

e-mail: v_ess@abv.bg

Submitted: 28.10. 2019

Revised: 07.12. 2019

Accepted: 10. 01. 2020

Abstract

Pregnancy is a condition that leads to significant changes in the regulation, metabolism and, as a result, the levels of thyroid hormones. The changes in thyroid function in pregnant compared to non-pregnant women, is the reason for adopting the so-called trimester-specific range of the thyrotrophic levels (TSH). The diversity among different populations in terms of ethnicity, socio-economic aspects and iodine prophylaxis indicates the necessity to create a regionally determined trimester-specific range for the thyroid hormone levels in women of reproductive age. The presence of such a range helps in an individual approach for the diagnosis and treatment of the patient.

Aim: To define the lower and the upper trimester-specific TSH range in pregnant patients (first, second and third trimesters), who have successfully completed pregnancy, without background therapy with thyroxin.

Materials and Methods: We have performed a single centre, retrospective study using the electronic database of „Dr Shterev“ Hospital. The data of 130 pregnant women with tested thyroid function, who gave birth in the hospital in 2017 were used for the analysis. To determine the TSH reference area range, the percentile method was applied using bootstrapping according the International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) recommendations. Data analysis was performed using the specialized software RefVal 4,11 (HE Solberg, Oslo, Norway).

Results: The determined trimester-specific TSH reference intervals differ from the fixed range recommended by the American Thyroid Association (ATA). The use of this centre-specific range, would significantly change the diagnosis and the necessity of therapy during pregnancy in a large proportion of pregnant patients.

Key words: Thyroid dysfunction; pregnancy; trimester-specific TSH reference interval

Introduction

There is no established reference range for TSH levels during pregnancy in Bulgaria. Therefore, the recommendations and criteria set out by some of the major professional organizations (American Thyroid Association – ATA; European Thyroid Association – ETA; European Endocrine Society) are used. The Bulgarian

Society of Endocrinology has taken into account and borrowed the recommendations of ETA, according to which a fixed TSH trimester-specific range is used in the absence of a population specific one, such as follows - first trimester: 0,1-2,5 mIU/L; second trimester: 0,2-3,0 mIU/L; third trimester: 0,3-3,0 mIU/L (1, 2). The most commonly used recommendations are ATAs, modified in 2017, according to which the reference range for

TSH during pregnancy are as follows: first trimester – 0,4-4,0 mIU/L (anti-TPO-negative patients); second trimester – 0,3-3,0 mIU/L; third trimester 0,3-3,0 mIU/L (3). However, following a fixed range for TSH levels during pregnancy may lead to inadequate diagnosis and unnecessary treatment, which in turn can cause complications.

Materials and Methods:

A single-centre retrospective analysis is presented, for which the electronic database of SAGBAL „Dr. Shterev“ was used. The analysis includes data from 1,226 patients, who gave birth at the hospital in 2017. Including criteria:

1. Pregnant women with TSH and free thyroxin (FT₄) tested in each trimester of the pregnancy;
2. Spontaneous, single pregnancy;
3. Age of mother under 45 years;
4. No thyroid dysfunction or family history of thyroid gland disease;
5. No diabetes mellitus data;
6. No data on intake of drugs affecting thyroid function.

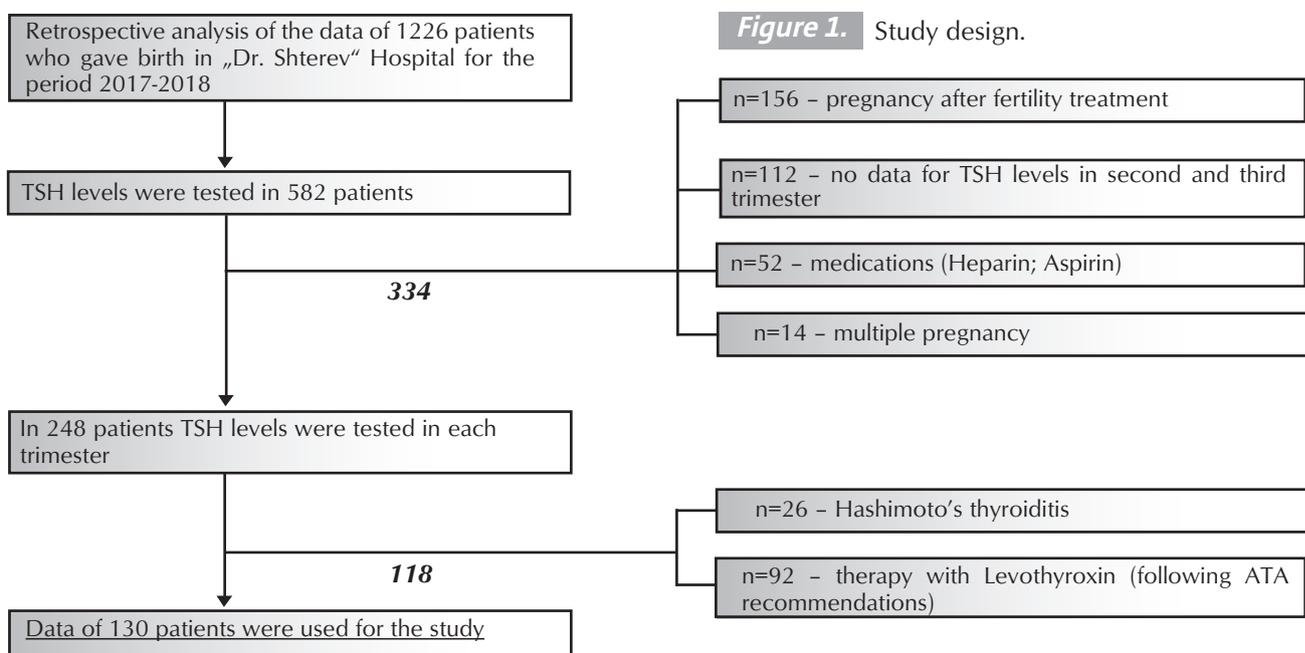
Of the total number of patients, 582 were tested for thyroid function. Out of this total 334 women were excluded because of: pregnancy after using assisted reproductive technologies; lack of information on thyroid function in each trimester of the pregnancy; use of medications interfering with thyroid function; twin pregnancy. The remaining 248 women had data for regular TSH and FT₄ testing during each trimester of the pregnancy, as well as data for the levels of the anti-thyroid antibodies- anti-thymoglobulin (TAT) and

anti-thyroid peroxidase antibodies (anti-TPO). In 118 of them the thyroid function was performed due to data on thyroid pathology and treatment with levothyroxine, so they were also excluded from the analysis. A total of 130 women were included in the study. They had data on thyroid function tested in each trimester, they had no established thyroid pathology, they had no family history of thyroid disease, they were anti-TPO negative, and none of them underwent any therapy connected with the thyroid gland (Fig.1).

The average TSH levels in the analyzed patients, were compared with the average TSH levels in a group of 200 non-pregnant women without thyroid pathology. The control group of patients was carefully selected in terms of age and body mass index, so the two groups did not differ in these indicators. (Table 1). Comparison between the two groups (pregnant/non-pregnant women) was made with the Mann-Whitney U-test.

The TSH levels were determined by the immune-chemi-luminescent method (Cobos 6000), and the laboratory TSH reference interval for the non-pregnant population was 0,27-4,20 mUI / L. FT₄ levels were determined by the immune-chemi-luminescent method (Cobos 6000), with the reference interval for the FT₄ for the non-pregnant population – 12-22 pmol/ l. Antibody levels were determined by the electro-chemiluminescent method ECLIA (Cobos 6000).

To determine the TSH reference area range, the percentile method was applied using bootstrapping according to the International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) recommendations (4). Data analysis was performed using the specialized software RefVal 4.11 (HE Solberg, Oslo, Norway).



Results:

1. Comparison of the two patient groups – working group and control group.

In the pregnant women group, TSH and FT₄ were tested as follows:

- First trimester, up to 12 weeks of gestation;
- Second trimester, up to 22 weeks of gestation;
- Third trimester, after 22 weeks of gestation.

The gestational age was determined on the basis of the date of the last menstrual period of the patients and obstetric ultrasound exam.

Anti-thyroid antibodies were monitored only in the first trimester of pregnancy, in parallel with the thyroid hormone testing (Table 2).

As noted, the control group included non-pregnant patients with a healthy thyroid pathology.

It is noteworthy that in the pregnant patients TSH levels in the first and second trimesters, were lower. The FT₄ levels were higher. This could be explained by the pregnancy as a factor which shows that healthy women show lower levels of TSH, even at the beginning of pregnancy, which was likely to determine the adequate compensation of thyroid during the course of the pregnancy. In the last trimester of the pregnancy, the differences in the levels of the thyroid hormones are due to the profound changes caused by the condition.

2. Establishment of trimester-specific reference intervals for thyroid hormones for our centre (the percentile method was applied using bootstrapping) (Table 3).

The established trimester-specific TSH reference intervals for our centre differ from the fixed ATA and ETA recommended range. The TSH reference interval for the third trimester was noted, but not emphasized, because 17 of the analyzed women were with added therapy with Aspirin and Low-molecular-weight heparin and 4 women showed preeclampsia. However, following the appropriate intervals would significantly change the diagnosis and, respectively, the need for therapy during pregnancy in a large proportion of pregnant patients.

Discussion:

Pregnancy is a condition that leads to significant changes in a woman's thyroid function, but in order to speak of thyroid dysfunction, one must first be well aware of the physiology of thyroid function in the mother. The proper functioning of the thyroid gland in pregnant women is important for the regulation of metabolic processes: carbohydrate, water-salt, calcium-phosphorus metabolism and maintenance of energy homeostasis. On the other hand, an adequate amount of

Table 1. Characteristics of the pregnant and the non-pregnant women.

Patient characteristics	Pregnant women (n=130)	Non-pregnant women (n=200)	p-value
Age (mean)	33,8 years	34 years	NS
BMI (mean)	27,83 kg/m ²	27,17 kg/m ²	NS
TSH levels (mean)	I-trimester – 2,219 mIU/L II-trimester – 2,422 mIU/L III-trimester – 2,783 mIU/L	2,572 mIU/L	<0,01*

* Statistically significant differences

Table 2.

Comparison of free thyroxin levels (FT₄) between the pregnant women and the controls.

Patients	FT ₄ (pmol/L)	anti-TPO/TAT
Pregnant – I - trimester	15,202 pmol/L	negative
II-trimester	13,509 pmol/L	
III -trimester	12,002 pmol/L	
Control group	14,565 pmol/L	negative
p-value	<0,01*	

* Statistically significant differences

TSH (mIU/L)	Lower limit	Upper limit
I trimester	0,30	2,97
90% confidence interval	0,127-0,510	2,675-3,168
II trimester	0,596	3,514
90% confidence interval	0,418- 0,987	3,376 -4,207
III trimester	1,647	3,87
90% confidence interval	1,147- 2070	3,695 – 3,980

Table 3.

Trimester-specific reference intervals of TSH.

thyroid hormones to the developing fetus is important for its normal development, maturation and normal brain function.

In the first half of pregnancy the development of the fetus is entirely dependent on the levels of maternal thyroid hormones. The adequate functioning of the fetal thyroid begins at 18-20 weeks of gestation. Therefore, the subtle mechanisms of regulation of thyroid function, which serve the needs of the mother and the developing fetus, are of great importance (1).

A number of factors affect and lead to changes in thyroid hormone levels during pregnancy. These are: iodine levels, placental deiodinases (D3 deiodinase activity), estrogen levels, changes in thyroxine-binding globulin levels, human chorionic gonadotropin (hGT) levels, body mass index (BMI) and tobacco. The effect and changes that placental growth factor(PIGF), Soluble FMS-like tyrosin kinasae 1 (sflt-1) has on maternal thyroid has been mentioned recently (5-8).

Three series of events related to the adaptation of the thyroid function of the mother occur at different stages of pregnancy. In the first half of pregnancy there is an increased synthesis of estrogens. This increases the levels of thyroxine-binding globulin (TSG), also its cialisation, its binding to thyroid hormones, and as a result an increase in total thyroid hormones (TTH) - TT_4 total thyroxine and TT_3 (total triiodothyronine). The second event is the transient stimulation of the gland by human chorionic gonadotropin (thyrotropin agonist) in the first trimester of the pregnancy. Therefore, a transient increase in FT_4 levels in the first trimester of pregnancy may be observed, accompanied by a transient decrease in TSH levels. In 15% of the women, TSH may fall below the lower reference range (transient gestational thyrotoxicosis) (9-14). The third event are the changes in the peripheral metabolism of the thyroid hormones, particularly pronounced in the second half of pregnancy. These changes depend on the increased deiodinase activity, especially that of the placenta, as

well as an increased renal iodine clearance (a result of increased glomerular filtration) (1,2,10,15-18). The role of thyroid hormone transporters (TNTs), located at the apical and basolateral membranes of cytotrophoblasts, syncytiotrophoblasts and microvascular endothelial cells, is also important (19).

In the majority of pregnant women, the thyroid gland provides adequate adaptation and compensation, thus observing normal thyroid function, resulting in sufficient hormones for the mother and the fetus. In some patients, these adaptive mechanisms are insufficient, resulting in abnormalities in thyroid hormone levels, i.e. thyroid dysfunction.

When using population standards for TSH in pregnant women, the incidence of thyroid dysfunction does not differ from that of the general female population. However, when trimester-specific TSH levels were applied, subclinical hypothyroidism was observed in 4,8-18% of all pregnant women and isolated hypothyroidism was 0,2-1,0%. The most common cause of hypothyroidism is Hashimoto's autoimmune thyroiditis (antibody-positive pregnancy rate 5-15%). Autoimmune thyroiditis was observed in 55% of women with subclinical hypothyroidism and in over 80% of women with clinical hypothyroidism. 18% of women with normal thyroid function may have positive antibody titers (anti-microsomal – anti-TPO and anti-thyroglobulin - TAT). About 16% of antibody-positive but euthyroid in the first trimester of the pregnancy women, have a TSH >4,0 mIU/L in the third trimester and about 0,4% of pregnant women have a serum TSH concentration of >10 mIU/L between 15-18 weeks of gestation. When it comes to hyperthyroidism – frequency 0,2-2% (*along with transient gestational thyrotoxicosis* (TGT) affecting 3-4% of the pregnant women). The highest is the proportion of pregnant women with Graves' Disease – 85-90% (3,10,16,20).

Pregnancy is associated with the presence of various interfering factors, which can affect the levels of

the thyroid hormones. The importance of using adequate trimester-specific intervals comes from the fact that even small fluctuations in thyroid function can be associated with complications during pregnancy.

A number of factors are relevant for determining the trimester specific reference interval for TSH. These are: race; mother's age; gestational age; the presence of antibodies; iodine sufficiency; parity, multiple pregnancy, timing of sampling, body mass index and smoking (3, 21-25).

According to the data from the International Federation of Clinical Biochemistry, international recommendations for thyroid diagnosis and therapy indicate that the reference interval should be between 2,5 and 97,5 percentile of the corresponding population with normal iodine intake and no autoimmune thyroid disease data. Some authors have suggested that TSH and FT₄ levels have to be expressed as a multiple of the median (MoM), based on a calculation by dividing each individual value by the population mean. The result obtained is a standardized standard value for the analysis. These values are independent of the measurement variables (8,25-28).

The minimum number of patients required to make a reference interval is 120, but to adequately identify one (between 2,5 and 97,5 percentile) is around 400 people. Centers that cannot calculate such an interval use an accepted fixed range. For years, the upper reference interval of TSH for the first trimester was 2,5 mIU/L. Many studies published after 2011 show that such an upper limit leads to an increased incidence of subclinical hypothyroidism, over-diagnosis and unnecessary treatment in the respective patients. The results of these studies show that in different populations, in different countries, between 8 and 28% of patients,

TSH levels are above the conventional cut-off of 2,5 mIU /L. In addition, the TSH level at which the decrease in FT₄ is observed, is between 4-5 mIU /L. Therefore, ATA changed their recommendations in 2017 and the upper limit for TSH for women without autoimmune thyroid disease is 4 mIU/L. However, in patients with thyroid autoimmunity, the reference interval for TSH remains 0,3-2,5 mIU/L (3, 8, 21, 25, 31-37).

Determination of FT₄ levels during pregnancy is a challenge, due to a decrease in albumin levels and an increase in TBG levels. Because of the need of interfering factors being avoided and trimester-specific reference intervals being established specific analyses and methods are required to analyze its levels.

Disadvantages of the conducted study: the number of the analyzed patients; the lack of information on the timing of thyroid function testing; the lack of opportunity to study iodine in the urine (but due to the fact that Bulgaria is designated as iodine sufficient country, we conditionally assumed that the tested women were not in iodine deficiency) (38).

Conclusion: The interpretation of thyroid tests in pregnancy requires knowledge of all mechanisms of maternal thyroid function. It is necessary to use adequate trimester-specific intervals, because even small fluctuations in thyroid function can be associated with complications during pregnancy. However, adherence to fixed reference limits very often engages the clinician in conducting therapy, leading to a loss of an individual approach and adequacy in treatment. Following the appropriate intervals would significantly alter the diagnosis and accordingly, the need for therapy during pregnancy in a large proportion of pregnant patients.

References

1. **Bulgarian Society of Endocrinology.** Recommendations for good clinical practice for Thyroid disease, Sofia, 2019 (In Bulgarian). [Българско Дружество по Ендокринология. Препоръки за добра практика по Тиреоидни заболявания, София, 2019].
2. **Lazarus J.** Thyroid function in pregnancy. *Br Med Bull* 2011; 1; 137-148.
3. **Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al.** 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. *Thyroid* 2017;27 (3):15-389.
4. **The Committee for Standardization of Thyroid Function Tests (C-STFT)** of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC). <http://www.ifcc.org/ifcc-scientific-division/sd-committees/c-stft/>.
5. **Ahmed A, Ahmad S, Khaliq A.** Regulation of placental vascular endothelial growth factor and placental growth factor and soluble FIT-1 by oxygen: A review. *Placenta* 2000; 21 Suppl A: S16-S24.
6. **Ali KZM, Burton GJ, Al-BinAli AM, Eskander MA, El-Mekki AA, Moose RA, et al.** Concentration of free vascular endothelial growth factor and its soluble receptor, sFlt-1 on the maternal and fetal circulation on normal term pregnant at high and low altitudes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25; 2066-2070.
7. **Korevaar T, Steegers EA, de Rijke YB, Visser WE, Jaddoe VW, Visser TJ, et al.** Placental Angiogenic Factors Are Associated With Maternal Thyroid Function and Modify hCG-Mediated FT4 Stimulation. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(10):E1328-E1334.
8. **Levine RS, Vatten LY, Horowitz GL, Qian C, Romundstad PR, Yu KF, et al.** Pre-eclampsia, soluble fms-like tyrosine kinase 1 and the risk reduced thyroid function: Nested case-control and population based study. *BMJ* 2009; 339:b4336.
9. **Cole LA.** New discoveries on the biology and detection of human chorionic gonadotropin. *Reprod Biol Endocrinol* 2009; 7:8 (PMID: 19171054).
10. **De Groot L, Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, Eastman SJ, et al:** Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum, An Endocrine society clinical practice guideline. *JCEM* 2012; 97: 2543-2565.

11. Hershman JM. Physiological and pathological aspects of the effect of human chorionic gonadotropin on the thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004;18:249-265.
12. Gherman RB, Mestman JH, Satin AJ. Intractable hyperemesis gravidarum, transient hyperthyroidism and intrauterine growth restriction associated with hyperreactio luteinalis: a case report. *J Reprod Med for the Obstetrician and Gynecologist* 2003; 48 (7):553-556.
13. Glinoeer D, De Nayer P, Robyn C, Lejeune B, Kinthaert J, Meuris S. Serum level of intact HCG and its free alfa and beta-subunits in relation to maternal thyroid stimulation during normal pregnancy. *J Endocrinol Invest* 1993;16(11):881-888.
14. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. Guidelines: European Thyroid Association Guidelines for the Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and in Children. *Eur Thyroid J* 2014; 3:76-94.
15. Lozanov B, Lozanov L. Thyroid gland diseases. Sofia: Simolini Publishing house; 2018. (In Bulgarian) [Лозанов Б, Лозанов Л. Болести на щитовидната жлеза, София, Изд. Симолини, 2018].
16. Glinoeer D: Thyroidal and immune adaptation to pregnancy: focus on maternal hypo- and hyperthyroidism. In: Pirags V, Lazarus J, Butz S (Eds) *The Thyroid and Autoimmunity*. Georg Thieme Verlag; Stuttgart-New 46-58, 2008.
17. Grun JP, Meuris S, De Nayer P, Glinoeer D. The thyrotrophic role of human chorionic gonadotropin(hCG) in the early stages of twin (versus single) pregnancies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;7(46):719-725.
18. Korevaar T, Medici M, Visser TJ, Peeters R. Thyroid disease in pregnancy: new insights in diagnosis and clinical management. *Nat Rev Endocrinol* 2017; 13(10):610-622.
19. James SR, Franklyn JA, Kliby MD. Placental transport of thyroid hormones. *Best Practice Res Clin Endocrinol Metab* 2007; 21:253-264.
20. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. European Thyroid Association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J* 2014; 3: 76-94.
21. Li C, Shan Z, Mao J, Wang W, Xie X, i Zhou W, al. Assessment of thyroid function during first trimester pregnancy: what is the rational upper limit of serum TSH during first trimester in Chinese pregnant woman. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:73-79.
22. Rosario PW, Purisch S. Thyroid dysfunction in pregnancy: definition of TSH cut-off should precede the decision of screening in low-risk pregnant women. *Gynecol Endocrinol* 2011;27:205-208.
23. Veltri F, Poppe K. Variables contributing to thyroid (dys) function in pregnant woman: More than thyroid antibodies? *Eur Thyroid J* 2018;7(3):120-128.
24. Lepez T, Vandewoestyne M, Hussain S, Van Nieuwerburgh F, Poppe K, Velkeniers B, et al. Fetal microchimeric cells in blood of women with an autoimmune thyroid disease. *Plos One* 2011;doi.org/10.1371/journal.pone.0029646.
25. Wiersinga WM. Smoking and thyroid. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;79:145-151.
26. Sheng Y, Huang D, Liu S, Guo X, Chen J, Shao Y, et al. Reference Intervals of Thyroid Hormones and Correlation of BMI with Thyroid Function in Healthy Zhuang Ethnic Pregnant Women. *BioMed Research International* 2018 doi: 10.1155/2018/2032413.
27. Jonklaas J, Razvi S. Reference intervals in the diagnosis of thyroid dysfunction: treating patients not numbers. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7(6):473-483.
28. Ozarda Y, Sikaris K, Macri J. Distinguishing reference intervals and clinical decision limits - A review by the IFCC Committee on Reference Intervals and Decision Limits. *Crit Rev Clin Lab* 2018;55(6):420-431.
29. Han L, Zheng W, Zhai Y, Xie X, Zhang J, Zhang S, et al. Reference intervals of trimester-specific thyroid stimulating hormone and free thyroxine in Chinese women established by experimental and statistical methods. *J Clin Lab Anal* 2018;32:e22344.
30. Panesar NS, CY Li, Rogers MS. Reference intervals for thyroid hormones in pregnant Chinese women. *Ann Clin Biochem* 2001;38:329-332.
31. Khalil AB, Salihb BT, Chinengo O, Bardies MRD, Turner A, Wareth LOA. Trimester specific reference range for serum TSH and free T4 among United Arab Emirates pregnant women. *Pract Lab Med*. 2018: e00098. doi: 10.1016/j.plabm.2018.
32. Kamba J, Tam BY, Hashizume H, Haskell A, Sennino B, Mancuso MR, et al. VEGF- dependent plasticity of fenestrated capillaries in the normal adult microvasculature. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;290(2):H560-H576.
33. Medici M, Korevaar TIM, Visser WE, Visser TJ, Peeters RP. Thyroid function in pregnancy:What is normal? *Clin Chem* 2015;61(5):704-713.
34. Poppe K, Hubalewska-Dydejczyk A, Laurberg P, Negro R, Vermiglio F, Vaidya B. Management of hyperthyroidism in pregnancy. Result of a survey among members of the European Thyroid Association. *Eur Thyroid* 2012;1: 34-40.
35. Rosario PW, Carvalho M, Calsolari MR. TSH reference values in the first trimester of gestation and correlation between maternal TSH and obstetric an neonatal outcomes: a prospective Brazilian study. *Arch Endocrinol Metab* 2016; 60(4):314-318.
36. Rosario PW, Xavier ACM, Calsolari MR. TSH reference values for adult Brazilian population. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2010;54:603-606.
37. Mannisto T, Surel AM, Ruokonen A, Vaarasmaki M, Pouta A, Bloigu A, et al. Early pregnancy reference intervals of thyroid hormone concentration in a thyroid antibody negative pregnant population. *Thyroid* 2011;21:291-298.
38. Castillo C, Lustig N, Margozzini P, Gomez A, Rojas MP, Muzzo S, et al. Thyroid-Stimulating Hormone Reference Range in the First Trimester of Pregnancy in an Iodine-Sufficient Country. *Endocrinol Metab* 2018;33:466-472.

Специфика в терапевтичния алгоритъм при дентално лечение на пациенти със захарен диабет

Чешмеджиева, Атанаска Й.¹, Томомирова, Цветелина Ц.², Арнаудова, Мила В.², Григоров, Недялко Б.³, Насева, Емилия К.⁴

¹ Катедра Очни болести, УНГ болести и Орална хирургия, ВМА, София

² Клиника Ендокринология и болести на обмяната, ВМА, София

³ Отделение Медицинско осигуряване на специфична дейност, ВМА, София

⁴ Факултет по обществено здраве, Медицински Университет, София

Адрес за кореспонденция:

Д-р Атанаска Чешмеджиева, гм,
Ул. „Георги Софийски“ №3, 1606 София
Тел. +35929225616; +35929225456
e-mail: acheshmedzhieva@gmail.com

Постъпване: 03.10. 2019 г.

Ревизиране: 19.03. 2020 г.

Приемане: 21. 03. 2020 г.

Резюме

Захарният диабет (ЗД) е едно от най-разпространените социално значими заболявания. Хората, живеещи със ЗД, трябва да полагат ежедневни грижи за контрола на заболяването си, да поддържат баланс между правилно хранене, физическа активност и прилаганото лечение, както и регулярно да посещават съответните специалисти за уточняване на състоянието им. На фона на това заболяване често се развиват други съпътстващи болестни състояния, изискващи допълнителна намеса.

Цел: да се представят особеностите в протичането на някои патологични състояния в устната кухина при пациенти със ЗД, нуждаещи се от дентално лечение, както и специфични аспекти в лечебния алгоритъм на поведение.

Материали и методи: Разглеждат се пациентите, преминали през отделението по Орална хирургия при Военномедицинска академия, гр. София, за период от 5 г.: от 2014 г. до 2018 г. Използваните от нас методи са основно клинични – анамнестични данни, обективен интра- и екстраорален преглед.

Резултати: За разглеждания период хирургическа интервенция е предприета при 5 733 пациенти, от които 426 (7,4%) са със ЗД. Броят на оперираните пациенти със съпътстващ ЗД прогресира в годините. От общия брой 426 болни със ЗД, 420 от тях са били оперирани при стойност на кръвната захар до 9 mmol/l. Приблизително 25% от групата на тип 1 ЗД и над 70% от пациентите с тип 2 ЗД са показали сутрешно предоперативно ниво на контрол на кръвната захар между 5,5 и 8 mmol/l.

Заключение: При коректно спазване протоколите на работа, съвместен подход и адекватна колаборация между оралния хирург и наблюдаващия ендокринолог, пациенти със ЗД, дори и тези с неоптимален контрол, биват успешно санирани – без риск за развитие и поява на локални или общи усложнения.

Ключови думи: захарен диабет, зъбна санация, постоперативни възпалителни усложнения

Въведение

Захарният диабет (ЗД) е хронично нарушение на обмяната на въглехидратите, причинено от абнормалности на секрецията на инсулин и/или неговия ефект. ЗД тип 2 е полигенно заболяване, среща се по-често след 40-годишна възраст и за развитието му влияят редица неблагоприятни рискови фактори, каквито са прехранването, обездвижването, затлъстяването, стресът и употребата на някои медикаменти.

По данни на Международната Диабетна Федерация от 2018 г. честотата на заболяването е 8,3% и по прогноза ще надмине 10% към 2035 г. (1). Големият брой неразпознати случаи е важна предпоставка за закъсняване на лечението, вследствие на което се развиват усложнения. Най-често се открива ЗД при пациентите във възрастовата група 40-59 г., като в последните години се наблюдава подмладяване на заболяемостта.

При лицата със ЗД заболяемостта на зъбите и пародонта е с много по-голямо разпространение и тежест, като честотата им нараства с нарастване на продължителността на основното страдание и нивото на метаболитен контрол. Според множество проучвания при всички възрастови групи болните със ЗД са с много по-голяма честота на пародонталната деструкция. ЗД тип 2 се приема като рисков фактор за развитие на пародонтални заболявания (2). Установено е, че диабетният статус, възрастта и наличието на подвечен зъбен камък са в значима корелация с по-високата честота и по-голямата тежест на пародонталната деструкция (3).

ЗД много често се манифестира с тежки гингивални и пародонтални изяви, придружени с костна деструкция и гноетечене. Те се влияят от хода на диабета, от давността му и от степента на декомпенсация. Така например, ранната гнойна ексудация от пародонталните гжобове на млади пациенти е показателна за допълнителни изследвания и е честа изява на недиагностициран ЗД. Според литературата 25% от пациентите над 45-годишна възраст със ЗД тип 1 са с тежки пародонтити, докато при същата възрастова група пациенти без ЗД, пародонтитът е с честота от 1,5%. ЗД и пародонталното заболяване имат синергичен ефект. Възпалението в пародонта предизвиква промени в нивото на кръвната глюкоза и това на свой ред пречи за контрола на системното заболяване (4). Дъхът на тези болни е със силно кисела миризма, а в предпазители случаи – и на ацетон. Още при огледа

прави впечатление сухотата в устата, депиглираният на места език с обложени участъци и *impressions dentorum* по ръбовете му на фона на зачервената орална лигавица. Зъбните повърхности и венците са покрити с муцинозен, лепкав налет. Гингивата е оточна, хиперемизирана, отлепена от зъбните шийки. Гноен ексудат изпълва пародонталните гжобове.

Успоредно с пародонталните патогени, микроскопското и културелно изследване разкриват в повечето случаи различни видове *Candida*. Рентгенографски се отчита изявена резорбция от смесен тип – на места вертикална, в други участъци – от вертикално-хоризонтален тип. Когато, обаче, ЗД е добре контролиран, клиничната картина на пародонтита не е по-различна от тази при системно здрав човек.

Въпреки че гингивитите и пародонтитите са с висока честота и при двата типа ЗД (тип 1 и тип 2), липсват категорични данни за значими разлики при пародонталните заболявания у диабетници и здрави, особено във възрастта над 50 г., с изключение на случаите с лош метаболитен контрол. При децата обаче, предимно боледувачи от тип 1 ЗД, разпространението на тежките пародонтити е много по-голямо. Според проучвания, чиито обект е орално-хигиенният статус на този тип пациенти, представени в национални литературни източници и за трите индекса *PLI* (Silness & Loe), *Gingival Index* (Loe & Silness) и *Papilla Bleeding Index* (Saxer&Muhlemann) се доказва статистически значима разлика между здравите деца и децата със ЗД ($p=0,002$; $p=0,004$; $p=0,002$) (5). Децата със ЗД тип 1 имат по-силно изразено плаконатрупване, гингивално възпаление и кървене след сондиране в сравнение със здравите си връстници. Литературните данни показват сигнификантна зависимост между количеството отложена зъбна плака, гингивално възпаление ($p=0,000020$; $p=0,001$) и кървене при сондиране ($p=0,000085$; $p=0,03$) и при двете изследвани групи деца (5). При сравнително близки стойности на плаковия индекс (Silness&Loe), при децата със ЗД тип 1 стойностите на *Gingival Index* (Loe&Silness) и *PapillaBleeding Index* са по-високи и това се отчита най-вече в групата на децата с различна продължителност на ЗД и с лош метаболитен контрол. Продължителността на ЗД и лошият метаболитен контрол засилват гингивалното възпаление и кървене. Според Loe H. и Genco R J., честотата на пародонтита е 4 пъти по-голяма при диабетници – 9,8% при болни със ЗД тип 1 в сравнение с 1,7% при хора без ЗД (6).

Предприети са множество морфологични изследвания, за да се определят факторите, кои-

то обуславят по-голямата тежест на пародонталното увреждане при пациенти със ЗД. Ранни ултраструктурни проучвания показват по-широката базална мембрана и мембраноподобни задебелявания около съдовете на гингивата при пациенти със ЗД, които могат да смущават храненето и оздравителните процеси. Други проучвания доказват наличието на дефекти във функциите на неутрофилите у диабетици, което се отразява на първата защитна бариера спрямо микробната атака. Съществуват и данни, че микрофлората при пародонтални заболявания на диабетици прилича на тази при ювенилни пародонтити, т.е. преобладаващи са представителите на анаеробите.

Важно е да се отбележи, че при млади индивиди пародонталните и хирургични заболявания в устната кухина, протичащи на фона системни болести или състояния, каквото е ЗД, например, могат дори да предшестваат класическите клинични симптоми на основното страдание и да насочат генталния лекар към ранна диагностика и търсене на помощ от съответния специалист (7).

Поради нарастващата заболяемост сред населението, и в частност нарастване броя на пациентите със ЗД, се увеличава и честотата на оказване на гентална хирургична помощ при тези пациенти. Много важно е в тези случаи да бъдат спазвани определени диагностично-лечебни алгоритми поради опасността от възникване на средни или по-тежки локални усложнения, рефлексирани и върху основното болестно състояние. Така например, съществува риск от около 10% за развитие на диабетна кетоацидоза, като на първо място са болните с инсулинозависим ЗД (7, 8). Други усложнения, които могат да настъпят при тези пациенти по време на хирургичната намеса са: хипогликемия; а след нея допълнителни ранни усложнения (кървене от екстракционната рана, сепсис) или късни (сух алвеолит).

В настоящата разработка се представят някои орални симптоми, развиващи се на фона на съпътстващ ЗД, изискващи намеса от страна на генталния хирург. Тези пациенти се приемат за рискови и при тях появата на усложнения от общ и местен характер при провеждане на гентални процедури е изключително висока. Затова е необходимо да се спазва определен алгоритъм на поведение, който ние представяме в хода на изложението.

Цел: Да се представят особеностите в протичането на някои патологични състояния в устната кухина при пациенти със ЗД, нуждаещи се от гентално лечение, както и специфични аспекти в лечебния алгоритъм.

Материали и методи

Разгледани са пациентите, преминали през отделението по Орална хирургия при Военномедицинска академия, София, за период от 5 години: от 2014 г. до 2018 г.

Използваните от нас методи са основно клинични – анамнестични данни, обективен интра- и екстраорален преглед. От медицинската анамнеза се получава информация за възраст, пол, начало на заболяването, тип ЗД (въз основа на медицинска документация от проследяващ ендокринолог или общопрактикуващ лекар), тип лечение (инсулинова или перорална терапия), оценка на дългосрочния контрол на заболяването на базата на измерен HbA_{1c} (по данни от медицинска документация представена при хоспитализация), хранителни навици, тютюнопушене.

Интраорално се изследват условията на хигиена в устната кухина, гингивалния и пародонтален статус на пациентите. За целта се използват няколко индекса: OHI-S (oral hygiene index simplified); DI-S (debris index simplified); CI-S (calculus index simplified); BOP (Bleeding on Probing); PBI (papilla-bleeding index, Muhlemann) PSR (Periodontal Screening and Recording) за оценка на необходимостта от пародонтално лечение; CPITN (Community Periodontal Index for Treatment Needs), СЗО критерий (9).

При обработка на някои от данните са използвани следните статистически методи: графичен анализ – за визуализация на изображения (Microsoft Excel), алтернативен анализ – за съпоставка на величини и изчисляване на проценти, вариационен анализ – за изчисляване на стандартно отклонение. Описателни статистически методи са: абсолютни и относителни честоти, средна аритметична и стандартно отклонение. За сравняване на относителни дялове се използва хи квадрат анализ. За значими се приемат разликите при $p < 0,05$.

Резултати

За разглеждания период хирургическа интервенция е предприета при 5733 пациенти, от които 426 (7,4%) са със ЗД (с тип 2 ЗД са 284 пациента, а тези с тип 1 ЗД са 142).

На Таблица 1 е представено разпределението на третираните пациенти без или със ЗД, както възрастовото разпределение на последните.

Няма статистически значима разлика на данните от локалния екстраорален статус при пациентите с и без ЗД. Не се установяват патогномонични симптоми, корелиращи с наличието придружаващо заболяване.

Броят на оперираните пациенти със съпътстващ ЗД прогресира в годините. Броят на хирургично санирани пациенти има незначителна динамика, а процентното съотношение на диабетниците спрямо всички останали е от 7,39% за 2014 г., като плавно нараства до 12,1% през 2018 г., което е статистически достоверно ($p=0,004$, хи квадрат анализ) (Фигура 1). Процентът на оперираните пациенти със ЗД се повишава в хода на годините, потвърждавайки ролята на повишените гликемии за развитието на пародонтални проблем. Не се наблюдават възрастови различия през годините, въпреки известна статистически незначима тенденция за намаляване на възрастта през последните години.

Разпределението на пациентите спрямо вида на ЗД и давността на заболяването са представени на Таблица 2. Изследването на данните показва, че и при двете групи броят на пациентите със съпътстващ ЗД с давност до 5 г. и оплаквания от зъбите е по-нисък, за разлика от тези с над 5-годишна анамнеза за заболяването (Фигура 1). Нашите данни потвърждават литературните за връзката между продължителността и степента на декомпенсация на основното заболявания и настъпилите патологични изменения в устната кухина, изискващи дентална намеса.

Гингивалните и пародонтални индекси показват, че колкото по-тежък и неконтролиран е ЗД, толкова по-голямо загълбочаване има на пародонталните изменения. Състоянието на пародонта се влошава когато има лошо или недобре контролиран ЗД. Нелекуваните инфекции в устната кухина се отразяват неблагоприятно на метаболитния контрол на пациентите със ЗД. Появяват се условия, които водят до развитие на пародонтит, разрастване на венците, лесно кървене, множество периодонтални абсцеси (6).

На Таблица 3 и Фигура 3 са представени данните от изследването на кръвна захар на гладно в деня на оперативната интервенция. Кръвната захар на гладно има определящо значение за провеждане на манипулацията в определения ден.

Дългосрочният контрол е оценен чрез определяне на нивата на HbA_{1c} преди хоспитализацията. Сред пациентите с тип 1 ЗД при 124 се регистрира HbA_{1c} над 7,0% (т.е 87% са с лош контрол) а при тип 2 156 (54%) от пациентите са с HbA_{1c} с над 7,0%.

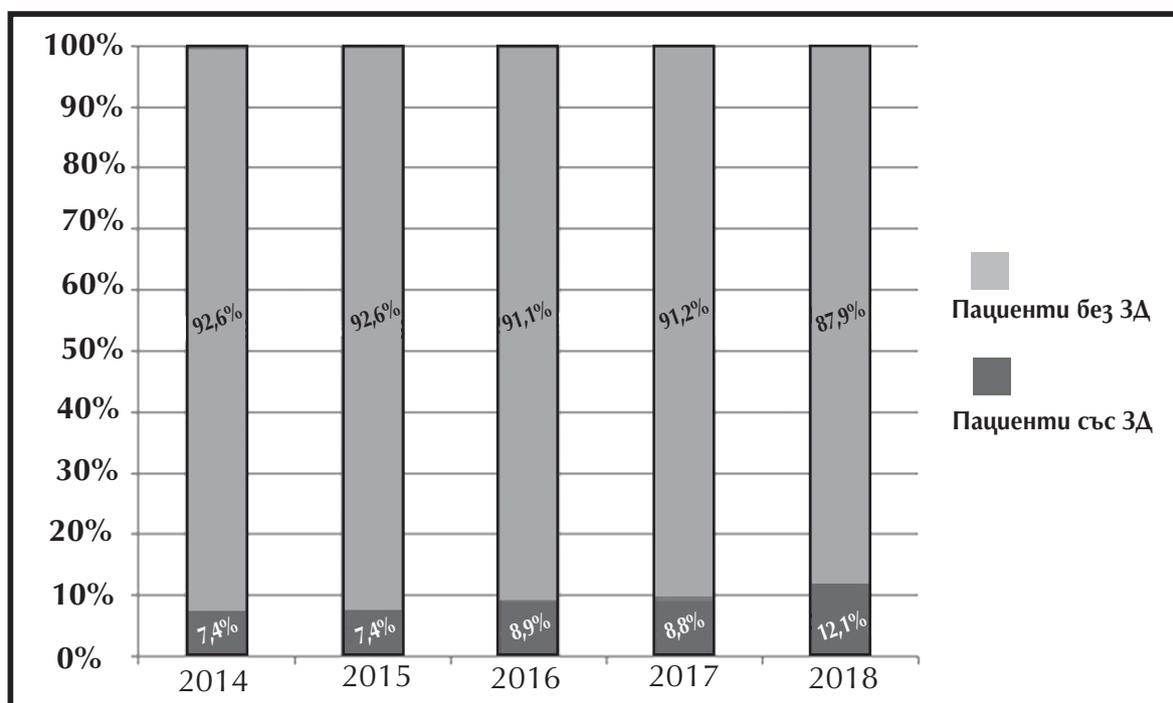
От общия брой 426 диабетно болни, 420 се оперират при стойност на кръвната захар до 9 mmol/l. Приблизително 25% от групата на тип 1 ЗД диабет и над 70% от пациентите с тип 2 ЗД показват сутрешно предоперативно ниво на контрол на кръвната захар между 5,5 и 8 mmol/l.

Останалите са в групата между 8 и 9 mmol/l, което също отговаря на медицинския алгоритъм за извършване на оперативна дейност върху зъбите и челюстните кости. Едва 6 пациента с огонтогенни абсцеси и кръвна захар над 11 mmol/l към момента на приема постъпват в Оделението по Орална хирургия. Локалното им състояние, изискващо съвоевременна инцизия, налага парентерално приложение на антиинфекциозни средства, консултация с ендокринолог за овладяване на хипергликемиите, след което оказване на необходимата хирургична помощ.

От общо 426 пациента за периода 2014-2018 г. със съпътстващ ЗД с оказана медицинска помощ в нашето отделение, интервенцията наложи поставяне на резорбируеми конци върху оперативната рана при 350 от тях. Всички болни се проследяват на 7^{ми} и 14^{ти} постоперативен ден за контрол на възстановителния процес и диагностициране на евентуални възпалителни усложнения. При второто посещение само при 35 от тях се установява слаба хиперемия, съпроводена с незначителен субективен дискомфорт на лигавицата в оперативната област, гължаща се на имбибиране на хранителни вещества от конциите, поради незадоволителна лична орална хигиена. Този факт се обяснява с действието на значимите стандартни рискови фактори при тези пациенти: намалено нестимулирано и стимулирано слюноотделяне, кисела реакция на слюнката, повишено натрупване на зъбна плака, активност на кариозните лезии. Загължително е използването на вода за уста за изплакване с хлорхексидин 0,2% (Chlorhexidin), водещо до по-бързо клинично оздравяване и по-малко усложнения (10). Доказаният плакоинхибиращ ефект на хлорхексидина се дължи на способността на молекулите му да се прикрепват към оралните тъкани и да остават продължително време в активна форма (11). Забавеното постоперативно оздравяване на раните и оралните лезии в устната кухина изисква управление, тъй като при пациентите със ЗД се установява забавена васкуларизация, намален кръвен ток, намалено продуциране на растежни фактори, които заедно с психичния стрес вероятно образуват комплекс от причини за по-удълженото време за възстановяване на нарушената цялост на оралната лигавица (4,12). Конциите се отстраняваха преди естествената им резорбция. Характерните при съпътстващ диабет ранни следоперативни усложнения – кървене от екстракционната рана или късни – сух алвеолит, не се отчитат. Спазването на медицинските алгоритми, изложени по-долу, води до нормално протичане на оздравителния процес в устната кухина при диабетно болните ни пациенти.

Таблица 1. Възрастови граници и разпределение на пациентите със ЗД и общият брой пациенти, с проведена хирургична санация на устната кухина.

Година	Общ брой пациенти	Пациенти със ЗД (% от общия брой)	Възрастови граници (г.)	Средна възраст (г.)
2014	948	70 (7,3%)	48-55	52,3±3,46
2015	933	69 (7,3%)	48-58	53,6±3,81
2016	945	84 (8,8%)	47-55	51,8±2,82
2017	991	87 (8,7%)	46-55	51,2±2,63
2018	958	116 (12,1%)	45-59	51,1±4,56



Фигура 1. Разпределение по години на пациентите с и без ЗД, подложени на хирургична зъбна санация.

Обсъждане

Неравномерността в разпределението на тип 1 и тип 2 пациентите, третираните в клиниката, чието съотношение е различно от обичайното разпределение на тип 1 и тип 2 пациенти със ЗД, вероятно се дължи на по-проблемното протичане на някои манипулации при пациентите с тип 1 ЗД и склонността да бъдат изпращани за такива манипулации към специализирани клиники. Изследването на данните показва, че и при двете групи броят на пациентите със съпътстващ ЗДс давност до 5 г. и оплаквания от зъбите е по-ни-

сък, за разлика от тези с над 5-годишна анамнеза за заболяването. Нашите данни потвърждават литературните данни за връзката между продължителността на основното заболяване и настъпилите патологични изменения в устната кухина, изискващи дентална намеса. Промените в оралната среда се дължат на намален слюнчен ток, повишено съдържание на глюкоза в слюнката и създаване на кисела орална среда; нарушаване на оралната екология и стимулиране на плакообразуването. Установено е нарушаване на оралния имунитет в пародонта и оралната мукоза вследствие на смутена функция на полиморфнонуклеарните левкоцити

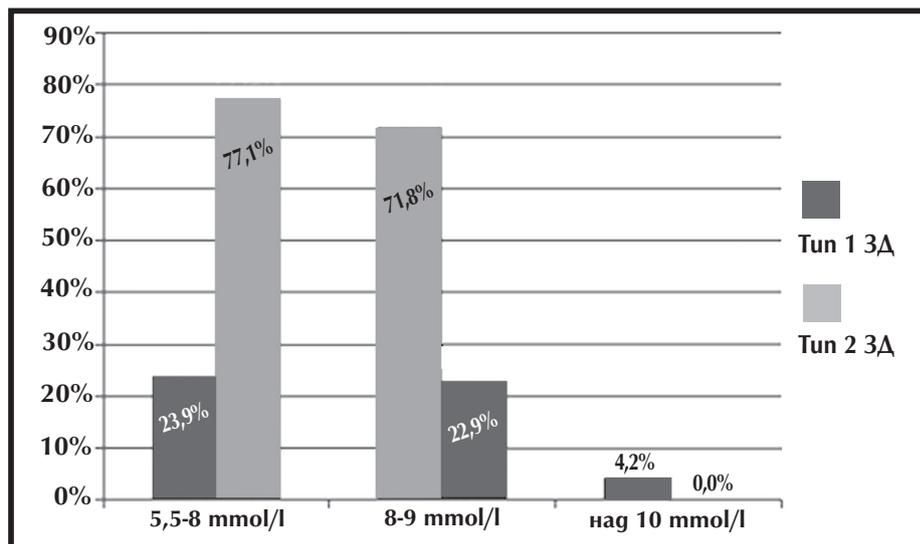
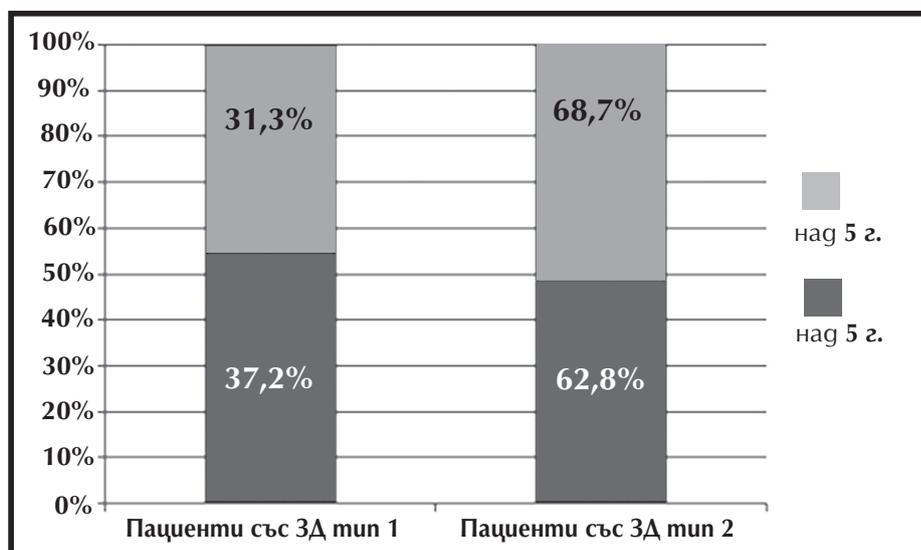
Таблица 2. Разпределение на пациентите спрямо вида ЗД и давност на заболяването.

Давност на ЗД	Пациенти със ЗД тип 1 (брой)	Пациенти със ЗД тип 2 (брой)
До 5 г.	55	93
Наг 5 г.	87	191

(намален хемотаксис, адхезия, фагоцитоза), силна възпалителна реакция (повишени TNF- α , IL-1 β , PGE2), намален синтез на колаген (гликозаминогликани), повишена колагеназна активност. Колагенът претърпява неензимно гликолитично разграждане с образуване на продукти, които стимулират тъканната деструкция (12-14).

Фигура 2.

Разпределение на пациентите според типа ЗД и неговата продължителност.



Фигура 3.

Разпределение на пациентите според нивото на кръвната захар на гладно, предоперативно

Таблица 3. Предоперативно ниво на кръвната захар на гладно.

Тип ЗД	Тип 1 ЗД	Тип 2 ЗД
КЗ на гладно		
5,5 - 8 mmol/l	34	219
8 - 9 mmol/l	102	65
Наг 10 mmol/l	6	-

В групата пациенти със ЗД тип 1, заболели преди по-малко от 5 г., отнесени спрямо останалите са по-голям процент, сравнено с групата на тези със ЗД тип 2. Наличието на тип 1 ЗД като придружаващо заболяване води до по-скорошно развитие на възпалителните изменения на пародонта и тези пациенти търсят лекар по дентална медицина/орален хирург още през първите

5 години от появата на заболяването. Личната орална хигиена, редовната професионална грижа, съобразена с индивидуалните нужди, клиничната оценка на пародонталния статус и гликемичният контрол на общото заболяване са главните превантивни мерки, осигуряващи добро пародонтално здраве при тях (11). В групата на ЗД тип 2, неинсулинозависимият ЗД като основа за възникване на проблеми със зъбите и челюстите, налага намесата на посочените по-горе специалисти след повече от 5 години давност на заболяването.

Пациентите със ЗД, имащи нужда от гентално лечение, демонстративно повишен риск от възникване на усложнения по време или след хирургичните процедури. Освен стандартните рискови фактори, при тях действат и специфични, свързани със системното заболяване. Най-значимите стандартни рискови фактори при тези пациенти са: намаленото нестимулирано и стимулирано слюноотделяне, киселата реакция на слюнката, повишеното натрупване на зъбна плака, активност на кариозните лезии и профилактичните прегледи при гентален лекар. Към специфичните рискови фактори се отнасят продължителността на заболяването и степента на метаболитен контрол на ЗД, както и повишената концентрация на слюнчена глюкоза (2, 5). Поради това оралният хирург трябва да спазва определен терапевтичен алгоритъм за избягване на усложненията:

- Провеждане целенасочено снемане на анамнеза за установяване на наличното придружаващо заболяване и риска от евентуални усложнения;
- Консултация с лекуващия лекар на съпътстващото общо соматично болестно състояние, в случая ендокринолог и при необходимост с други специалисти – кардиолог, алерголог, за уточняване на рисковите фактори и необходимата предоперативна подготовка;
- Ограничаване на стреса, който е в корелация с придружаващото заболяване, при хирургичното гентално лечение;
- По преценка провеждане на премедикация;
- Избор на анестезия – обща или местна, както и подходящ анестетик.

Грижите за пациента със ЗД в периоперативния период трябва да са насочени към минимизиране на метаболитните нарушения и избягване на усложненията свързани с хипергликемия и хипогликемия.

Според препоръките за поведение при пациенти със ЗД в предоперативния период се извършва контрол на кръвните нива на глюкоза (15, 16). При пациенти с инсулин заместваща терапия измерванията се извършват преди и след

хранене, както и преди сън. При предоперативно преустановяване на приема на храна (Nil per os) измервания на кръвната захар се извършват на всеки 4 или 6 часа. За корекция на хипергликемията се използва приоритетно бързодействащ или интермедиерно действащ инсулин. При пациенти със ЗД тип 1 трябва да се осигури базално ниво на инсулин за целия периоперативен период (0,2-0,3 U/kg/ден инсулин).

С особено внимание се подхожда към пациентите, които приемат перорални медикаменти за понижаване и контрол на кръвната захар. Бигванидите (Метформин) се спират преди операция, тъй като повишават риска от бъбречни увреждания и лактатна ацидоза. Алфа-глюкозидните инхибитори (Акарбоза, Миглитол) се преустановяват за периода, в който пациентът не приема храна.

Тиазолидиндионите (Пиоглитазон) също се спират предоперативно, тъй като водят до ретенция на течности в постоперативния период. Сулфанилуриевите препарати стимулират инсулиновото освобождаване и могат да доведат до хипогликемия при неприемащи храна пациенти. Глюкагон-подобен пептид-1 (GLP-1) агонисти не се прилагат в деня на операцията, тъй като потискат мотилитета на стомаха и могат да забавят възстановяването на гастроинтестиналната функция.

Планова оперативна интервенция не трябва да се извършва при пациенти с декомпенсирани метаболитни състояния: диабетна кетоацидоза, хиперосмоларен хипергликемичен синдром.

При пациентите с лош гликемичен контрол (кръвна захар над 10 ммол/л) се препоръчва стандартен инфузионен разтвор с инсулин и калий:

1. Solution Glucosae 10% 500 ml
2. Insulin бързодействащ 15 E
3. KCl 10 mmol

за 5 часа или по 100 мл/час.

Може да се използва и 5% разтвор на глюкоза. Прилагат се 10 E бързодействащ инсулин

При пациентите с тип 1 ЗД горепосоченият инфузионен разтвор се включва от сутринта преди операция и вливането му продължава до момента на възстановяване на подкожните апликации инсулин. Когато пациентът е готов за орален прием на храна, преди храненето се прави подкожен инсулин, а инфузионният разтвор се спира 2-3 часа след това (15, 16).

Както бе изложено по-горе, патологичните състояния в устната кухина на пациентите със ЗД се манифестират с увреждане на зъбите и забикалящите ги меки и костни тъкани (17, 18). Генталното лечение включва процедури като конвенционална или хирургична зъбна екстракция; интра- и/или екстраорални инцизии на

абсцеси и флегмони с одонтогенен или неодоногенен произход; операции при наличие на зъбночелюстни кисти, паро- и периодонтални възпалителни процеси, както и при травми на зъбите, оралната лигавица, долната и горна челюсти (19).

Налага се оралният хирург да обръща специално внимание на пациентите със захарен диабет, нуждаещи се от гентално лечение (20). Ние препоръчваме следния алгоритъм на поведение:

- Контрол на кръвната захар – скрининг мест. При ниво под 10 mmol/l се провежда оперативната или консервативно хирургичната процедура. При стойности над тези се препоръчва консултация с ендокринолог.

- Проследяване приема на медикаменти в обичайните дозировки.

- Планиране на времето за хирургична интервенция. За избягване на риск от хипогликемични епизоди се препоръчва операцията да са сутрин – 1-1,30 часа след закуска.

- Проверява се пациентът да не е гладувал преди лечението, когато анестезията ще бъде локална.

- Приоритетно се използват локални анестетици, с минимална апликация на вазоконстриктор. Адреналинът е противопоказан и се избягва поради гликогенолитичния му ефект. Норадреналинът има много слаб гликогенолитичен ефект и е предпочитан в тези случаи. Неговата концентрация в ампулата анестетик е малка (1:50 000) и рискът е минимален.

- Мониторира се кръвно налягане, пулс, дишане – преди, по време и след операцията.

- Поддържа се непрекъснат словесен контакт с пациента по време на интервенцията, освен при такава по спешни индикации. Такъв пациент се подготвя в условията на спешност от ендокринолог с подходящо приложение на водно-солеви разтвори и при спадане на гликемиите под 13 mmol/l на глюкозни разтвори, приложение на бързодействащ инсулин интравенозно спрямо измерената кръвна захар и подходящо вливане на калиев хлорид в общия инфузионен разтвор с оглед превенция на очакваната хипокалиемия. Приложение на натриев бикарбонат за корекция на ацидозата не се практикува с изключение на случаите на значимо спадане на pH < 7,0

- Следоперативни препоръки – приемът на

антибиотик пред- и следоперативно при болни с контролиран ЗД, без резки колебания в стойностите на кръвната захар е препоръчителен. На оперираните пациенти с различна степен на декомпенсация на ЗД се назначава пълен курс на лечение с противомикробни средства за 5-7 дни.

- Употреба на групи лекарства – назначават се умерени аналгетици и седативи, съдържащи ацетаминофен. Избягват се кортикостероиди и аспирин, защото имат гликогенолитична активност и могат да намалят ефекта от провежданото антидиабетно лечение. При нужда от анксиолитици, те се прилагат предния следобед и сутринта преди хирургичната намеса.

Заклучение

Общоприето правило е хирургичните гентални интервенции при пациенти със ЗД да бъдат извършвани планово, при стойности на кръвната захар не по-високи от 8-9 mmol/l, а в условия на спешност – при съответен контрол на кръвната захар. Използва се основно анестетик за локална анестезия без вазоконстриктор, което намалява високия по принцип риск от развитие на хипергликемия. Предпазването от възпалителни усложнения се постига с назначаване на подходящи антибиотици (феноксиметилпеницилин – 500 mg или еритромицин – 250 mg 4 пъти дневно за 7-10 дни), като пероралният им прием започва преди хирургичната гентална намеса. Необходимо е правилна преценка на генталния лекар в болничната или в доболничната помощ, за да може да бъде оказано лечението според общото състояние на пациента. Хоспитализираните по-тежки клинични случаи изискват няколкодневни следоперативни грижи и наблюдение.

При коректно спазване протоколите на работа, съвместен подход и адекватна колаборация между оралния хирург и наблюдаващия ендокринолог, диабетно болните пациенти, дори и тези в декомпенсирано състояние, биват успешно санирани – без риск за развитие и поява на локални или общи усложнения. Това разрешава връщането на тези пациенти, в кратки срокове след генталното лечение към ежедневния им ритъм на работа и почивка.

Specific Dental Treatment Algorithm in Patients with Diabetes Mellitus

Cheshmedzhieva, Atanaska Y.¹, Totomirova, Tzvetelina Tz.², Arnaudova, Mila V.², Grigorov, Nedqlko B.³, Naseva, Emilia K.⁴

¹Department of Eye Diseases, ENT Diseases and Oral surgery, MMA, Sofia ²Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, MMA, Sofia ³Unit of Medical provision of special activities, MMA, Sofia

⁴Faculty of Public Health, Medical University of Sofia

Address for correspondence:

Atanaska Cheshmedzhieva, MD, PhD
Military medical academy, Sofia, St. G. Sofijski str. 3,
Phone: +35929225616; +35929225456
e-mail: : acheshmedzhieva@gmail.com

Submitted: 03. 10. 2019

Revised: 19. 03. 2020

Accepted: 21. 03. 2020

Abstract

Diabetes mellitus (DM) is one of the most common socially significant diseases. People living with diabetes should constantly use daily care to control their maintenance, maintain a balance between eating properly, being physically active and receiving treatment. This condition is accompanied with different comorbidities that need additional attention and interventions.

Aim: To present the peculiarities of the course of some pathological conditions in the oral cavity in patients with DM in need of dental treatment, as well as specific aspects in the treatment algorithm of behavior.

Materials and methods: We examined patients admitted to the Oral Surgery Department, Military Medical Academy, Sofia, over a 5 year period: from 2014 to 2018. We used mainly clinical methods – medical history data as well as objective intra- and extraoral examination.

Results: For the observed period, surgical intervention was performed in 5733 patients, of whom 426 (7,4%) had DM. The number of operated patients with concomitant DM has increased over the years. Out of the total number of 426 diabetic patients, 420 of them were operated on with blood sugar up to 9 mmol/l. Approximately 25% of the type 1 DM group and over 70% of patients with type 2 DM showed morning preoperative blood glucose control levels between 5,5 and 8 mmol/l.

Conclusion: With proper adherence to work protocols, a collaborative approach and adequate collaboration between the oral surgeon and the endocrinologist, patients with DM, even those with suboptimal control, are successfully remedied – without the risk of the development or onset of local or general complications

Key words: diabetes mellitus, dental sanation, postoperative inflammatory complications

Introduction

Diabetes mellitus (DM) is a chronic disorder of carbohydrate metabolism caused by abnormalities of insulin secretion, insulin effect or both. Type 2 DM is more common after the age of 40 and a number of adverse risk factors such as nutrition, immobilization, obesity, stress and use of certain medications affect diabetes development.

According to the International Diabetes Federation 2018, the incidence of the disease is 8.3% and is expected to increase to 10% by 2035 (1). The large number of unrecognized cases is an important reason

for delayed treatment, which leads to complications. DM is most commonly found in patients in the age group 40-59 years, but the age of onset has decreased in recent years.

In people with DM, the incidence of dental and periodontal disease is much more prevalent and severe, with the increase in frequency depending on the duration of the underlying disease. According to numerous studies in all age groups, patients with DM have a much higher incidence of periodontal destruction. Type 2 DM is considered to be a risk factor for the development of periodontal diseases (2). Diabetic status, age, and the presence of tartar have been found to be significantly

correlated with the higher incidence and severity of periodontal destruction.

DM is often manifested with severe gingival and periodontal symptoms, accompanied by bone destruction and pus. They depend on DM duration, disease control and periods of exacerbation and remission (3). For example, early purulent exudation from the periodontal pockets of young patients is an indication for diagnostic survey and could be a manifestation of undiagnosed DM. It is proven that 25% of patients over the age of 45 with type 1 DM have severe periodontitis, while in the same age group of patients without DM the frequency is 1,5% (4). DM and periodontal disease have a synergistic effect. Periodontal inflammation causes changes in blood glucose levels, which in turn interferes with the control of systemic disease. These patients have a very sour breath smell, and in advanced cases – of acetone. When examined there is dry mouth and the tongue is depilated in places with patches and impressions of denture on its edges against a background of a reddened oral mucosa. The dental surfaces and gums are covered with a mucinous, sticky adhesion, the gingiva is edematous, hyperemic, detached from the cervix and purulent exudate fills periodontal pockets.

In parallel with periodontal pathogens, microscopic and cultural examination revealed in most cases *Candida* spp. Radiographically, a pronounced resorption of mixed type is reported – in places vertical, in other sections – in vertical-horizontal type. However, when diabetes is well controlled, the clinical picture of periodontitis is no different from that of a healthy human.

Although gingivitis and periodontitis are high in both types of DM (type 1 and type 2), there is no clear evidence of significant differences in periodontal disease in diabetic patients and healthy subjects, especially by the age of 50, except in cases of poor metabolic control. However, in children who are predominantly with type 1 DM, the prevalence of severe periodontitis is much higher. According to studies targeting the oral - hygiene status of these types of patients, presented in the national literature for all three PLI (Silness & Loe), Gingival Index (Loe & Silness) and Papilla Bleeding Index (Saxer & Muhlemann) indices there is a difference between healthy children and children with DM ($p=0,002$; $p=0,004$; $p=0,002$) (5). Children with type 1 DM have more pronounced plaque, gingival inflammation and bleeding after probing than their healthy peers. The literature data show a correlation between the amount of plaque deposited, gingival inflammation ($p=0,000020$; $p=0,001$) and bleeding on probing ($p=0,000085$; $p=0,03$) in both groups of children studied (5). For comparatively similar values of the plaque index (Silness & Loe), in children with type 1 DM, the values of Gingival Index (Loe & Silness) and Papilla Bleeding Index are higher and this is mainly reported in the group of children with a longer disease duration and with poor metabolic control. The duration of DM and poor metabolic control increase gingival inflammation and bleeding.

According to Loe H and Genco RJ, the incidence of periodontitis is 4-fold higher in type 1 DM patients – 9,8% compared to 1,7% in people without DM (6).

Numerous morphological studies have been undertaken to identify the factors that determine the greater severity of periodontal injury in diabetics. Early ultrastructural studies show a wider basement membrane and membrane-like thickening around gingival vessels in diabetics that may interfere with nutrition and healing processes. Other studies have found defects in the function of neutrophils in diabetic patients, which split into a protective barrier that uses a microbial attack. There is evidence that microbiota in periodontal diseases of diabetic patients resembles that in juvenile periodontics, i.e. anaerobic representatives are predominant.

It is important to note that, in young individuals periodontal and surgical diseases in the oral cavity, ongoing systemic illnesses or conditions may even precede the clinical symptoms of underlying distress and refer the dentist to an early diagnosis and referral to an endocrinologist (7). Due to the increasing morbidity in the population and, in particular, the increasing number of patients with DM, the frequency of dental surgery in these patients is increasing. In these cases, it is very important to follow certain diagnostic and treatment algorithms because of the risk of moderate or severe local complications which also affect the underlying disease state. There is a high risk, of about 10%, for diabetic ketoacidosis in patients with insulin-dependent DM (7,8). Other complications that may occur in these patients during surgery are: hypoglycemia, followed by additional early complications – extraction wound bleeding, sepsis or late – dry alveolitis.

In this study, we present some oral symptoms that develop in the background of concomitant diabetes requiring intervention by a dental surgeon. These patients are considered to be at risk, and in these cases the occurrence of complications of general and local characteristics when performing dental procedures is extremely high. Therefore, it is necessary to observe a certain algorithm of behavior that we present in discussion.

Aim: To present the peculiarities of the course of some pathological conditions in the oral cavity in patients with DM undergoing dental treatment, as well as specific aspects in the treatment algorithm.

Materials and methods

We examined patients passed through the Department of Oral Surgery, Military Medical Academy, Sofia, over a 5 year period: 2014 to 2018.

The methods we use are mainly clinical – medical history data and objective intra- and extraoral examination. The medical history provides information about age, gender, disease duration, type of DM (based on medical records from the patient, endocrinologist or GP), type of treatment (insulin or oral therapy), assessment of long-term

Table 1. Patient distribution by age and total number of patients with surgical repair of the oral cavity.

Year	Total patient number	Patients with diabetes (% of total)	Age ranges (years)	Mean age (years)
2014	948	70 (7,3%)	48-55	52,3±3,46
2015	933	69 (7,3%)	48-58	53,6±3,81
2016	945	84 (8,8%)	47-55	51,8±2,82
2017	991	87 (8,7%)	46-55	51,2±2,63
2018	958	116 (12,1%)	45-59	51,1±4,56

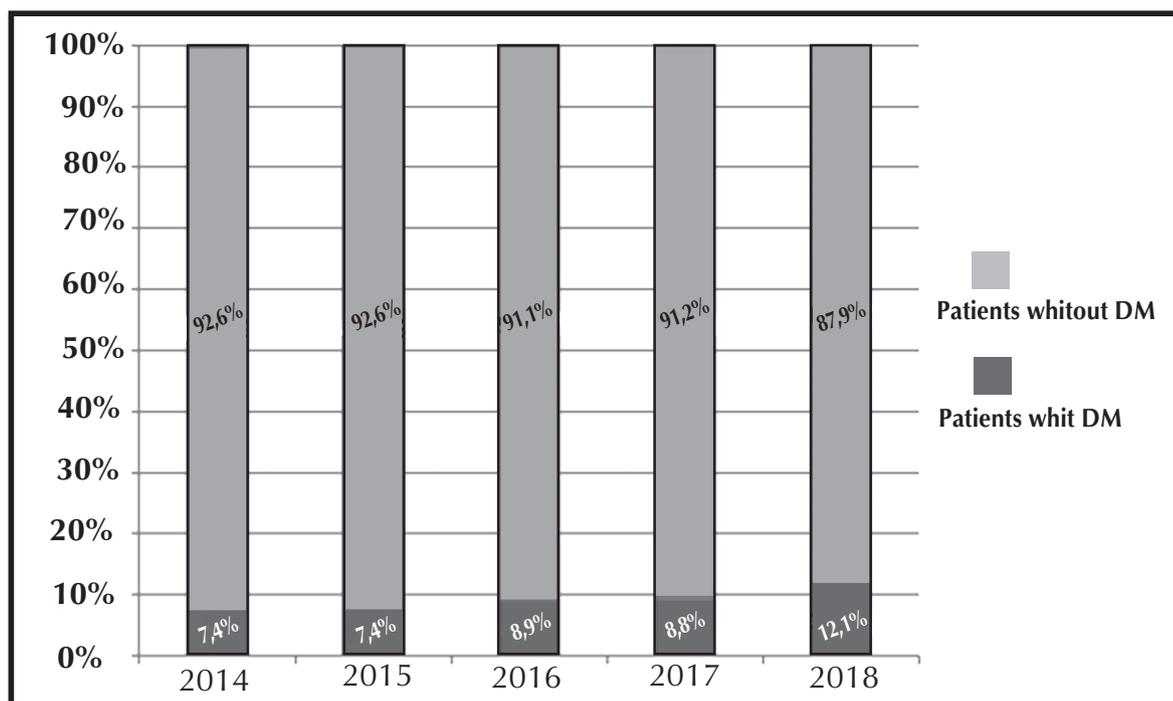


Figure 1. Distribution of patients with and without DM with surgical repair of the oral cavity.

disease control based on measured HbA_{1c} (according to medical records presented at hospitalization), eating habits and smoking.

The oral hygiene conditions, the gingival and periodontal status of the patients, are studied intraorally. Several indices are used for this purpose: OHI-S (oral hygiene index simplified); DI-S (debris index simplified); CI-S (calculus index simplified); BOP (Bleeding on Probing); PBI (papilla-bleeding index, Muhlemann) PSR (Periodontal Screening and Recording) to assess the need for periodontal treatment; CPITN (Community Periodontal Index for Treatment Needs) and WHO criteria (9).

The following statistical methods were used in data analysis: graphical analysis (Microsoft Excel), alternative analysis – for comparison of values and calculation of percentages, variational analysis – for calculation of standard deviation. Descriptive statistical methods are:

absolute and relative frequencies, arithmetic mean and standard deviation. Chi-square analysis is used to compare relative groups. As significant are considered differences at $p < 0,05$.

Results

For the observed period, surgery was undertaken in 5733 patients, of whom 426 (7,4%) had DM. Patients with type 2 DM were 284 and those with type 1 DM were 142.

Table 1 shows the distribution of treated patients without or with DM, as well as the age distribution of the treated patients.

There is no statistically significant difference in local extraoral status data in patients with and without DM. No pathognomonic symptoms were found correlating

Table 2. Distribution of patients by diabetes type and disease duration.

Diabetes duration	Type 1 DM patients (number)	Type 2 DM patients (number)
up to 5 years	55	93
5 years and more	87	191

with the accompanying disease present.

The number of operated patients with concomitant DM has increased over the years. The number of surgically treated patients is changing throughout the years and the percentage of patients with it was 7,39% in 2014, rising steadily to 12,1% in 2018, which is statistically significant ($p=0,004$, square analysis) (Fig.1). The percentage of operated patients with diabetes has increased over the years, confirming the role of

Figure 2.

Distribution of patients by type of DM and disease duration.

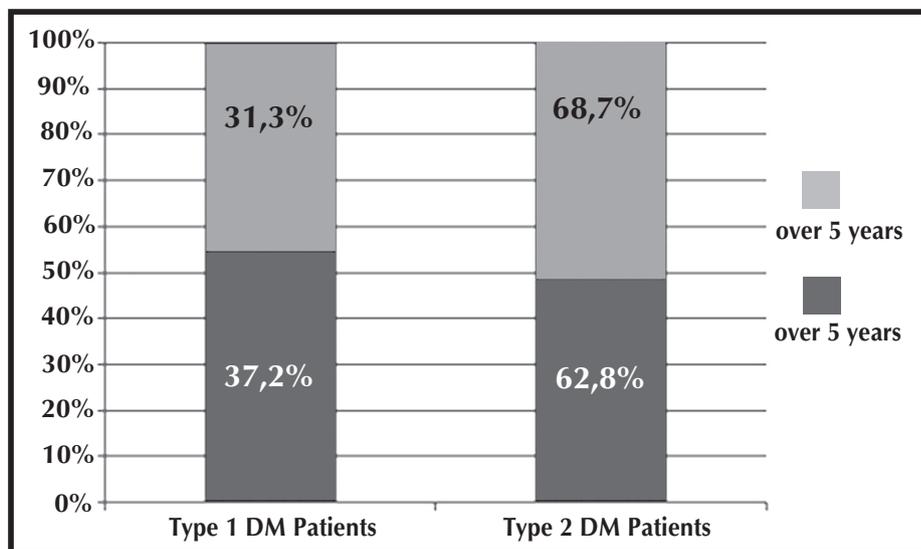


Table 3. Pre-operative fasting blood glucose level.

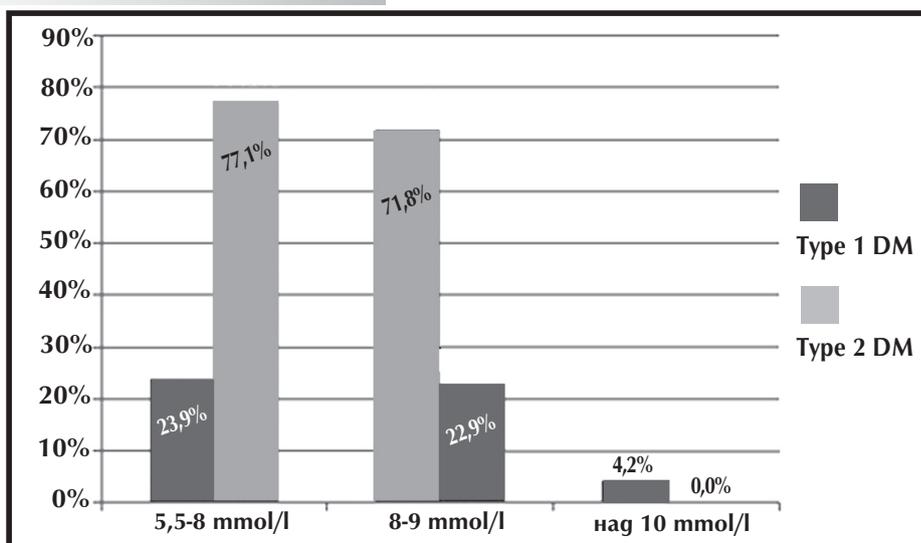
Type of DM	Type 1 DM	Type 2 DM
Fasting blood glucose level		
5,5 - 8 mmol/l	34	219
8 - 9 mmol/l	102	65
above 10 mmol/l	6	-

increased glycemia in the development of a periodontal problem. No age differences have been observed over the years, despite a known statistically insignificant downward trend in age in recent years.

The distribution of patients by diabetes type and disease duration is presented in Table 2. The study showed that in both groups the number of patients with concomitant DM for up to 5 years and dental complaints was

Figure 3.

Patients' distribution according to fasting blood glucose levels preoperatively.



lower, unlike those with more than 5 years disease duration (Fig. 2). Our data confirm the literature on the relationship between the duration of the underlying disease and the occurrence of pathological changes in the oral cavity requiring dental intervention.

Gingival and periodontal indices indicate that the more severe and uncontrolled the DM is, the greater is the scale of periodontal changes. The periodontal condition worsens when there is poorly controlled DM. Untreated oral infections have an adverse effect on the metabolic control. All these conditions lead to the development of periodontitis, gum enlargement, ease of bleeding and multiple periodontal abscesses (6).

Table 3 and Figure 3 present the data from the study of fasting glucose on the day of surgery. Fasting blood glucose is crucial for manipulation on the designated day.

Long-term control was assessed by determining HbA_{1c} levels prior to hospitalization. Among patients with type 1 DM, 124 reported HbA_{1c} above 7,0% (i.e., 87% were poorly controlled) type 2, and 156 (54%) reported HbA_{1c} with more than 7,0%.

Of the total number of 426 diabetic patients, 420 of these were operated on at glucose levels up to 9 mmol/l. Approximately 25% of the type 1 diabetes group and over 70% of the type 2 diabetes patients showed a precise preoperative blood flow control level between 5,5 and 8 mmol/l. The others are in the group between 8 and 9 mmol/l, which also corresponds to the medical algorithm for performing surgery on teeth and jaw bones. Only 6 patients were admitted urgently to the Oral Surgery Unit with odontogenic abscesses and requiring timely incision were consulted with an endocrinologist and were provided with the necessary surgical assistance.

Of the 426 patients in the 2014-2018 period with concomitant DM with medical care in our ward, the intervention required the placement of absorbable sutures on the operative wound in 350 of them. All patients were followed up on the 7th and 14th postoperative days to control the recovery process and to diagnose possible inflammatory complications. The second visit revealed only 35 of them with mild hyperemia, accompanied by minor subjective discomfort of the mucous membrane in the operative area due to the imbibition of nutrients from the threads due to poor personal oral hygiene. This fact is explained by the effect of significant standard risk factors in these patients: decreased unstimulated and stimulated salivation, acidic saliva response, increased plaque accumulation and carious lesion activity. The use of mouthwash for rinsing with chlorhexidine 0,2% (Chlorhexidin) is required, resulting in faster clinical healing and fewer complications (10). The proven plaque inhibitory effect of chlorhexidine is due to the ability of its molecules to attach to oral tissues and to remain in an active form for a long time (11). Delayed postoperative wound healing and oral lesions in the oral cavity require management be-

cause patients with DM have delayed vascularization, decreased blood flow and decreased production of growth factors that, together with mental stress, likely form a complex of causes for longer periods of time to restore the integrity of the oral mucosa (4,12). The threads were removed before their natural absorption. Characteristic with concomitant diabetes, early postoperative complications – bleeding from the extraction wound or late – dry alveolitis were not reported. Adherence to the medical algorithms set out below led to the normal healing process in the oral cavity in our diabetic patients.

Discussion

The disparity in the distribution of type 1 and type 2 DM patients treated in the clinic, whose ratio is different from the usual distribution of type 1 and type 2 DM patients, is likely due to the more problematic course of some manipulations in patients with type 1 DM and the tendency to be sent for such manipulations to specialized clinics. The study showed that in both groups, the number of patients with concomitant DM up to 5 years and dental complaints was lower, unlike those with more than 5 years disease duration. Our data confirm the literature on the relationship between the duration of the underlying disease and the occurrence of pathological changes in the oral cavity requiring dental intervention. Changes in the oral environment are due to decreased salivary current, increased salivary glucose content and the creation of an acidic oral environment; disruption of oral ecology and stimulation of plaque formation. Impaired oral immunity in the periodontal and oral mucosa is due to the impaired function of polymorphonuclear leukocytes (decreased chemotaxis, adhesion, phagocytosis), strong inflammatory response (increased TNF- α , IL-1 β , Pgl2), decreased collagen synthesis and increased collagenase activity. Collagen undergoes non-enzymatic glycolytic degradation, with the formation of products that stimulate tissue destruction (12-14).

In the group of patients with type 1 DM, who became ill less than 5 years ago, compared to the others, there is a higher percentage compared to the group of those with type 2 DM. The presence of type 1 DM as an accompanying disease leads to the more recent periodontal inflammatory changes and these patients seek a dentist/oral surgeon within the first 5 years of the onset of the disease. Personal oral hygiene, regular occupational care tailored to individual needs, clinical assessment of periodontal status, and glycemic control of general disease are the main preventative measures to ensure good periodontal health in them (11). In the group of type 2 DM, non-insulin diabetes, as a basis for the occurrence of problems with the teeth and jaws, requires the intervention of the above specialists after more than 5 years of the disease.

Patients with DM requiring dental treatment demonstrate an increased risk of complications during

or after surgical procedures. In addition to the standard risk factors, they also have specific systemic disease-related factors. The most significant standard risk factors in these patients are: decreased unstimulated and stimulated salivation, acidic saliva response, increased plaque accumulation, carious lesion activity, and prophylactic examinations with a dentist. Specific risk factors include the duration of the disease and the degree of metabolic control of DM, as well as the increased concentration of salivary glucose (2, 5). Therefore, an oral surgeon must follow a specific therapeutic algorithm to avoid complications:

- Conducting a medical history to identify the underlying concomitant disease and the risk of possible complications.
- Consultation with the attending physician of the concomitant disease, in this case the endocrinologist and, if necessary, other specialists – cardiologist, allergologist, to clarify the risk factors and the necessary preoperative preparation.
- Limiting stress, which is correlated with comorbidity, in surgical dental treatment.
- Choice of anesthesia – general or local, as well as the appropriate anesthetic.

Caring for a patient with DM in the perioperative period should aim at minimizing metabolic disorders and avoiding complications associated with hyperglycemia and hypoglycaemia.

According to behavioral recommendations blood glucose monitoring is performed in patients with diabetes mellitus (15,16). In patients with insulin therapy measurements are taken before and after meals and before bedtime. With pre-operative cessation of food intake (Nil per os), blood glucose measurements are taken every 4 or 6 hours. Fast-acting or intermediate-acting insulin are used to correct hyperglycemia. In patients with type 1 DM, basal insulin levels should be provided throughout the perioperative period (0,2-0,3 U/kg / day insulin).

Particular attention should be paid to patients taking oral medication for blood glucose lowering and control. Biguanides (metformin) are discontinued before surgery because they increase the risk of kidney damage and lactic acidosis. Alpha glycosidic inhibitors (acarbose, miglitol) are discontinued for the period of no food intake. Thiazolidinediones (pioglitazone) are also stopped preoperatively as they lead to fluid retention in the postoperative period. Sulphonylureas stimulate insulin release and may lead to hypoglycaemia in patients not receiving food. Glucagon-like peptide -1 (GLP-1) agonists are not taken on the day of surgery because they inhibit gastric motility and may delay the restoration of gastrointestinal function.

Routine surgery should not be performed in patients with decompensated metabolic conditions: diabetic ketoacidosis, hyperosmolar hyperglycemic syndrome.

In patients with poor glycemic control (blood glucose above 10 mmol/l), a standard solution for infusion with insulin and potassium is recommended:

1. Glucose solution 10% 500 ml
 2. Insulin fast-acting 15 E
 3. KCl 10 mmol
- for 5 hours or 100 ml/hour.

A 5% glucose solution can also be used with 10 E fast-acting insulin administered

In patients with type 1 DM, the aforementioned solution for infusion is started in the morning before surgery and is infused until the subcutaneous administration of insulin is resumed. When the patient is ready for oral food intake, subcutaneous insulin is given before meals and the infusion solution is stopped 2 to 3 hours thereafter (15,16).

As discussed above, pathological conditions in the oral cavity of patients with DM are manifested by damage to the teeth and surrounding soft and bone tissues (17,18). Dental treatment includes procedures such as conventional or surgical dental extraction; intra- and/or extraoral incisions of abscesses and phlegmons of odontogenic or non-odontogenic origin; operations in the presence of dentition cysts, para- and periodontal inflammatory processes, as well as with injuries of the teeth, oral mucosa, lower and upper jaws (19).

The oral surgeon has to pay special attention to patients with DM in need of dental treatment (20). We recommend the following behavior algorithm:

- Blood glucose control – screening test. Surgery is performed at a level below 10mmol/l. For values above these, an endocrinological consultation is recommended.
- Follow-up medication at usual dosages.
- Planning of the time of surgery. To avoid the risk of hypoglycaemic episodes, it is recommended that the surgery be in the morning – 1-1,30 hours after breakfast. To be checked that the patient is not starving before treatment when the anesthesia will be local.
- Priority local anesthetics are used, with minimal vasoconstrictor application. Adrenaline is contraindicated and avoided due to its glycogenolytic effect. Noradrenaline has a very low glycogenolytic effect and is preferred in these cases. Its concentration in the ampoule of the anesthetic is low (1:50 000) and the risk is minimal.
- Blood pressure, heart rate, breath rate are monitored - before, during and after surgery.
- Continued verbal contact with the patient during the intervention, except on urgent indications. Such a patient is prepared in an emergency setting by an endocrinologist with appropriate administration of saline solutions and if glycemia is below 13 mmol/l of glucose solutions, administration of fast-acting insulin intravenously to the measured blood glucose and appropriate infusion of potassium chloride for prevention of expected hypokalemia. The use of sodium bicarbonate for the correction of acidosis is not practiced except in the

case of a significant drop in pH <7,0

- Post-operative recommendations – administration of an antibiotic pre- and postoperatively in patients with controlled DM, without fluctuations in blood glucose values, is recommended. Surgical patients with different degrees of decompensation of DM are prescribed a full course of antimicrobial treatment for 5-7 days.

- Use of other medicines - moderate analgesics and sedatives containing acetaminophen are prescribed. Corticosteroids and aspirin are avoided because they have glycogenolytic activity and may reduce the effect of antidiabetic treatment. If anxiolytics are needed, they are administered in the early afternoon and morning before surgery.

Conclusion

It is a generally accepted rule that surgical dental interventions in patients with DM should be performed on a routine basis, with blood glucose values not ex-

ceeding 8-9 mmol/l, and under urgent conditions, with appropriate blood glucose control. In the main, the anesthetic is used for local anesthesia without a vasoconstrictor, which reduces the hyperglycemia risk. Prevention of inflammatory complications is achieved by administering appropriate antibiotics (phenoxymethylpenicillin – 500 mg or erythromycin – 250 mg 4 times daily for 7–10 days), with oral administration commencing before surgery. Hospitalized, severe clinical cases require hospital admission for several days and postoperative care and follow-up.

With proper adherence to work protocols, a collaborative approach, and adequate collaboration between the oral surgeon and the endocrinologist, diabetic patients, even those in a decompensated condition, are successfully remedied – without the risk of development and onset of local or common complications and have returned in a short time after dental treatment to a daily routine of work and rest.

References

1. **International Diabetes Federation, 2017.** IDF Diabetes Atlas, 8th edn. Brussels, Belgium.
2. **Dzhemileva T.** Xerostomia (dry mouth), etiology, clinical and therapeutic approaches. *Sofia: Azer; 1998.* (In Bulgarian) [Джемилева Т. Ксеростомия (сухота в устата), етиология, клинични и терапевтични подходи. *София: Ацер; 1998.*]
3. **Kidambi S, Patel S.** Diabetes mellitus. Considerations for dentistry. *Yam Dent Assoc 2008*;139: 8-18.
4. **Herring M, Shah S.** Periodontal disease and control of diabetes mellitus. *J Am Osteopath Assoc 2006*;106:416-421.
5. **Veleganova V.** Oral health in children with diabetes mellitus type 1. Doctoral thesis; 2016, *MU-Plovdiv.* (In Bulgarian) [Велеганова В. Орално здраве на деца със захарен диабет тип 1, дисертационен труд, 2016 г., *МУ-Пловдив.*]
6. **Genco RJ, Loe H.** The role of systemic conditions and disorders in periodontal disease, *Periodontol 2000 1993*; 2:98-116.
7. **Borgnakke WS, Ylostalo PV, Taylor GW, Genco RJ.** Effect of periodontal disease on diabetes: systematic review of epidemiologic observational evidence. *J Periodontol 2013*; 40(Suppl.4):135–152. doi:10.1902/jop.2013.1340013.
8. **Emrich L, Schlossman R, Genko J.** Periodontal diseases in non-insulin depended diabetes mellitus. *J Periodontol 1991*;62:123-130.
9. **Esmelli T, Elson J, Walsh M.** Dentist` attitudes and practices related to diabetes in the dental setting. *J Public Health Dent 2010*;70(2):108-114.
10. **Diallo AS, Sembene M, Diallo PD, Ngom M, Benoist H.** Clinical and bacteriologic response to irrigation with a chlorhexidine solution in the treatment of periodontal pockets. *Odontostomatol Trop 2000*;23(90):19-23.
11. **Cappelli D, Mobley C.** Prevention in cilinical oral health care. Disease. Prevention and Health Promotion. *Mosby Elsevier 2012*;183-193.
12. **Azizov RF, Agaeva NA, Suleimanova TG.** Bacteriological factor in the etiology of inflammatory parodontosis. *Georgian Med News 2009*;174:13-18.
13. **Fikrig SM, Reddy CM, Orti E, Herod L, Suntharalingam K.** Diabetes and neutrophil chemotaxis. *Diabetes 1977*;26:466-468.
14. **Frantzis T, Reeve C, Brown A.** The ultrastructure of capillary basement membranes in the attached gingiva of diabetic and nondiabetic patients with periodontal diseases. *J Periodontal 1971*;42:406-411.
15. **Sudhakaran S, Surani SR.** Guidelines for Perioperative Management of the Diabetic Patient. *Surg Res Pract. 2015*:284063. doi: 10.1155/2015/284063.
16. **Rehman HU, Mohammed K.** Perioperative management of diabetic patients. *Current Surgery 2003*;60(6):607–611. doi: 10.1016/j.cursur.2003.07.002.
17. **Kesic L, Petrovic D, Obradovic R, Gasic J, Todorovic K.** Diabetes mellitus and periodontal disease. *Med Pregl 2009*;62(11-12):534-538.
18. **Mesia H, Gholami F, Huang H.** Systemic inflammatory responses in patients with type 2 diabetes with chronic periodontitis. *BMJ Open Diabetes Res Care 2016*; 4 e000260. doi: 10.1136/bmjdr-2016-000260.
19. **Al Jehani J.** Risk Factors of Periodontal Disease: Review of the Literature *Int J Dent 2014*: 182513. doi: 10.1155/2014/182513.
20. **Lalla E, Papapanou PN.** Diabetes mellitus and periodontitis: a tale of two common interrelated diseases. *Nat Rev Endocrinol 2011*;7:738–748.

Рядък клиничен случай на TSH – продуциращ аденом на хипофизата

Христозов, Кирил Х.¹, Димитрова, Рагина С.¹, Сигерова, Мира В., Бояджиева, Мила Б.¹, Енчев, Явор П.², Енчева, Елица, П.³, Радев, Рагослав, С.⁴, Иванова, Рагина, С.⁵

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

Адрес за кореспонденция:

Проф. д-р Кирил Христов Христозов, дм
Клиника по Ендокринология, УМБАЛ „Св. Марина“, Варна
Бул. „Хр. Смирненски“ 1, 9010 Варна
e-mail: k.hristozov@abv.bg

Постъпване: 28.10. 2019 г.

Ревизиране: 07.12. 2019 г.

Приемане: 10. 01. 2020 г.

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 неколккратно потвърдена хормонална констелация за „несъответна секреция на TSH“ са проведени допълнителни лабораторни анализи, които насочват към TSH-продуциращ аденом на хипофиза. 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 ендокринологи, радиолози, офталмолози, гръдни хирурзи, неврохирурзи, патологоанатоми и лъчетерапевти.

Ключови думи: тиреотоксикоза, TSH-продуциращ аденом, гуша, тиреоидни хормони

Въведение

Аденомите на хипофизата, продуциращи тиреостимулиращ хормон (TSH), са много рядка причина за хипертиреоидизъм. Смята се, че 0,5-3% от хипофизните тумори са TSH-продуциращи аденоми (тиреотропиноми) (1,2), а честотата на тази патология сред населението възлиза на 1/1 000 000 (3). Не се наблюдава разлика в половото разпределение (1). Повечето пациенти се диагностицират около пета-шеста декада от живота (1). Първият случай на централен хипертиреоидизъм, свързан с TSH-продуциращ аденом на хипофизата, е докладван през 1960 г. (4). От тогава в литературата са описани над 450 тиреотропинома. Докладвани са и

фамилни форми на TSH-продуциращи аденоми, като част от синдрома на множествена ендокринна неоплазия тип 1 (5), а също и при фамилни изолирани хипофизни аденоми с мутации на гена, който кодира протеин, взаимодействащ с арилов въглеводороден рецептор (AIP) (6).

Туморите на хипофизата, продуциращи TSH, обикновено са доброкачествени, но са описани и няколко случая на карциноми с многобройни метастази (7). Често тиреотропиномите са големи и инвазивни фиброзни лезии, като по-големи тумори се наблюдават при пациенти, които са претърпели тиреоидна аблация (1). Около 70-80% от TSH-продуциращите тумори секретират само TSH, особено микроаденомите (8), въпреки че често е налице и

небалансирана хиперсекреция на α -субединица на гликопротеиновите хормони (α -GSU) (1). Интересно е, че 20-25% от TSH-продуциращите тумори са смесени аденони, при които се наблюдава съпътстваща хиперсекреция на други хормони на аденохипофизата, главно растежен хормон (PX) или пролактин (1).

Тиреотропиномите се характеризират с повишени нива на свободния тироксин (FT_4) и свободния трийодтиронин (FT_3) при съответните признаци и симптоми на хипертиреозидизъм. Обикновено пациентите имат анамнеза за дългогодишна тиреотоксикоза, която често се диагностицира като Базедова болест и се лекува за различно дълъг период с тиреостатици, а впоследствие нерядко се препоръчва и тиреоидектомия или радиойод аблация (1,9). Клиничните прояви на тиреотоксикозата понякога са по-леки от очакваните за съответните нива на циркулиращите тиреоидни хормони (TX). В случаи на тумори със смесена секреция могат да се наблюдават признаци и симптоми на акромегалия, които да прикрият тези на хипертиреозидизма (1). Вредните ефекти на TX върху сърцето (предсърдно мъждене и/или сърдечна недостатъчност) се наблюдават по-рядко, за разлика от случаите с първичен хипертиреозидизъм. При повечето пациенти се установява възлеста гуша, която често рецидивира след частична тиреоидектомия (1, 10, 11). Интересно е, че прогресията до токсична възлеста гуша е много рядка (9). Има и единични съобщения за установен диференциран тиреоиден карцином (1, 7). Тъй като повечето TSH-продуциращи тумори са макроаденони с инвазивен растеж, при много от пациентите се наблюдават дефекти в зрителните полета, загуба на зрение и главоболие (12). Във връзка с това трябва да бъдат търсени допълнително и признаци и симптоми на частичен или пълен хипопитуитаризъм, като най-често е засегната гонадната ос (3).

Много от основните характеристики, отнасящи се за TSH-продуциращите тумори, са присъщи и за случаите с резистентност към тиреоидните хормони (RTH): повишен FT_4 , обикновено и FT_3 , несупресирани TSH, ненапълно разгърнатата клиника на тиреотоксикоза, гуша. В случаите с периферна RTH обаче клиничната картина се владее обикновено от лек хипотиреозидизъм или пациентите са клинично еутиреоидни. Само една малка част от пациентите с резистентност на хипофизата към повишените периферни нива на TX са тиреотоксични и при тази група диференциалната диагноза с TSH-продуциращия аденон действително е трюдна.

Кога трябва да се подозира TSH-продуциращ аденон на хипофизата? (3)

1) Тиреотропиномите се характеризират с високи концентрации на циркулиращите TX при наличие на несупресирани TSH. При интерпретацията на лабораторните изследвания обаче трябва да се изключат методологични проблеми. Пациенти, претърпели тиреоидна аблация, също могат да се представят с неадекватно висок TSH, когато заместването с левотироксин не осигурява поддържането на нормален FT_4 .

Ниво на доказателство: високо (+++); сила на препоръките: силна.

2) Признаците и симптомите на хипертиреозидизъм обикновено са леки и често маскирани при съпътстваща хиперсекреция на други хипофизни хормони.

Ниво на доказателство: умерено (++); сила на препоръките: слаба.

Как се поставя диагнозата TSH-продуциращ аденон на хипофизата? (3)

1) Въпреки че, циркулиращите нива на TSH и TX са изключително променливи, установяването на доловим TSH при наличие на високи концентрации на FT_4 и FT_3 са характерни за тиреотропиномите.

Ниво на доказателство: високо (+++); сила на препоръките: силна.

2) Провеждането на ядрено-магнитен резонанс (ЯМР) на хипоталамо-хипофизната област позволява откриването на макроаденони (около 80% от пациентите) и микроаденони в предния дял на хипофизата.

Ниво на доказателство: умерено (++); сила на препоръките: слаба.

3) В диференциалната диагноза на тиреотропиномите трябва да бъдат използвани стимулационни и супресионни тестове. Липсващ или недостатъчен отговор на TSH към стимулация с тиреотропин рилизинг хормон (TRH) се наблюдава при 90% от пациентите с тиреотропином, докато пълно инхибиране на TSH след супресионен тест с T_3 не се установява при тези пациенти.

Ниво на доказателство: високо (+++); сила на препоръките: силна.

4) Измерването на серумните концентрации на α -GSU показва високи нива в около 70% от пациентите с тиреотропином, по-специално при тези с макроаденон. Високо е и моларното съотношение α -GSU/TSH в около 80% от случаите.

Ниво на доказателство: умерено (++); сила на препоръките: слаба.

5) Редица параметри, доказващи тъканното действие на ТХ, могат да помогнат за определянето на степента на периферния тъканен хипертиреоидизъм. Полезни при разграничаването на тиреотропином от RTH са карбокси-терминалният телопептид на тип 1 колаген и секс-хормонсвързващият глобулин (SHBG). Други биомаркери, като холестерол, липопротеини с ниска плътност, триглицериди, феритин, микроцитоза на еритроцитите, както и параметрите на сърдечната функция, са с ограничено значение.

Ниво на доказателство: ниско (+); сила на препоръките: слаба.

За разграничаване на тиреотропином от RTH трябва да се премине през няколко стъпки (3).

1) Наличието на неврологични признаци и симптоми (зрителни дефекти, главоболие) или клинични характеристики (акромегалия, галакторея, аменорея) на съпътстваща хиперсекреция от други хормони на хипофизата насочват към тиреотропином. Наличието на лезия в хипофизата, установена с ЯМР, силно подкрепя диагнозата тиреотропином. Въпреки това, ползата от такова образно изследване е ограничена поради известното фоново разпространение на аномалии на хипофизата (напр. празно турско седло села, инциденталомии на хипофизата) при здрави лица.

Ниво на доказателство: умерено (++) ; сила на препоръките: слаба.

2) Частично инхибиране на секрецията на TSH след T₃ супресионен тест се наблюдава само при пациенти с RTH. Реакцията на TSH към стимулация с TRH обикновено е запазена при пациенти с RTH.

Ниво на доказателство: умерено (++) ; сила на препоръките: слаба.

3) Тъй като RTH възниква като доминантно наследствено разстройство в ~ 70% от случаите, откриването на подобна хормонална констелация при други роднини от първа линия предполага в голяма степен RTH.

Ниво на доказателство: умерено (++) ; сила на препоръките: слаба.

4) Няма значителни разлики във възрастта, пола, проведената предходна тиреоидна аблация, нивата на TSH или концентрациите на ТХ между пациенти с тиреотропином и тези с RTH. Нормалните серумните нива на TSH по-често се срещат при RTH, докато високите концентрации на α -GSU и/или високото съотношение между α -GSU/TSH са характерни за пациенти с TSH-секретиращи тумори. Обикновено нивата на SHBG са в тиреотоксичния

диапазон при пациенти с TSH-секретиращи тумори (освен ако не е налице съпътстваща хиперсекреция на РХ), докато SHBG е в нормални граници при RTH, дори при пациенти с преобладаваща централна резистентност.

Ниво на доказателство: умерено (++) ; сила на препоръките: слаба.

5) Хроничното приложение на дългодействащ соматостатинов аналог при пациенти с централен хипертиреоидизъм води до значимо понижаване на FT₄ и FT₃ при пациентите с тиреотропином, докато пациентите с RTH изобщо не отговарят.

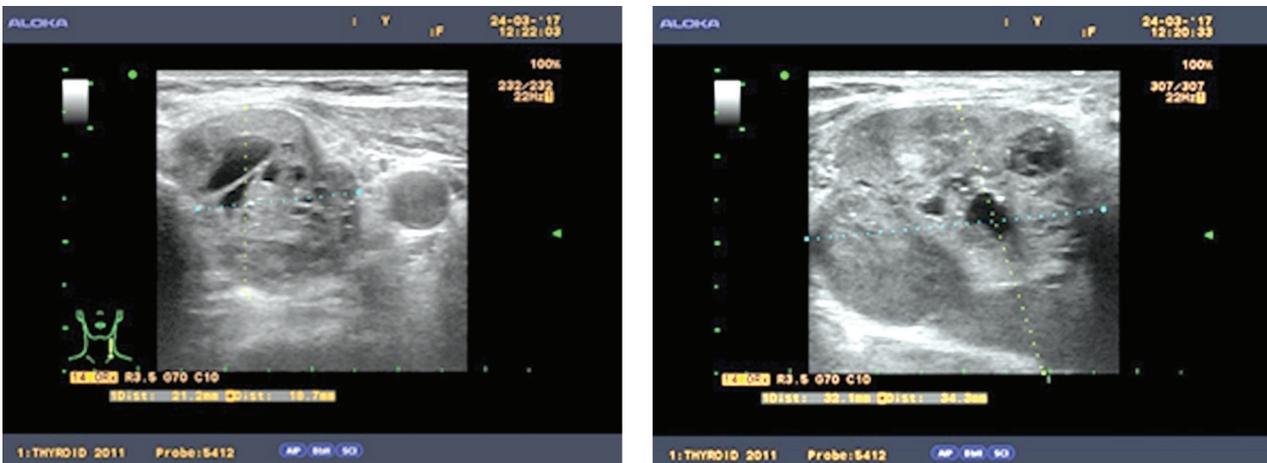
Ниво на доказателственост: ниско (+); сила на препоръките: слаба.

Клиничен случай

Представяме рядък клиничен случай на жена, при която на 32 годишна възраст (през 1984 г.) е проведена субтотална резекция на щитовидната жлеза по повод тиреотоксикоза. Хистологичният резултат е с морфологични белези за повишена функционална активност. След оперативната интервенция пациентката е с клинична ремисия в продължение на 18 години. През 2002 г. по повод възобновяване на симптоматиката е регистриран рецидив на тиреотоксикозата и е започната терапия с тиреостатик в съчетание с бета-блокери. По данни на запазената медицинска документация едва през 2009 г., на фона на непрекъснатата тиреостатична терапия, е забелязана несъответна секреция на TSH - TSH 6,7 μ U/ml (0,4-4 μ U/ml), FT₃ 5,2 pmol/l (2,8-6,5 pmol/l), FT₄ 28,0 pmol/l (10,6-21 pmol/l). В последствие са установени негативни тиреопероксидазни (anti-TPO Ab), тиреоглобулинови (anti-Tg Ab) и TSH-рецепторни (TRAK; TSI) антитела. Ехографският преглед показва наличие на хетерогенни хипоехогенни паренхимни остатъци с навъзляване двустранно в ложето на щитовидната жлеза (Фиг. 1). От проведеното сцинтиграфско изследване се установяват данни за активно функциониращи нодули в двата лоба на щитовидната жлеза (Фиг. 2). Междувременно се регистрира епизод на ритъмно нарушение (предсърдно мъждене) и се появява фронтално главоболие. Поради наблюдаваната тенденция за нарастване на нивата на FT₃ и FT₄ при непотиснат TSH в диференциално диагностичен план са обсъдени TSH-секретиращ аденом на хипофизата и синдром на RTH.

Събраните допълнително анамнестични, клинични, лабораторни и образни данни помагат за поставянето на точната диагноза, която впоследствие е потвърдена и имунохистохимично. При пациентката липсват данни

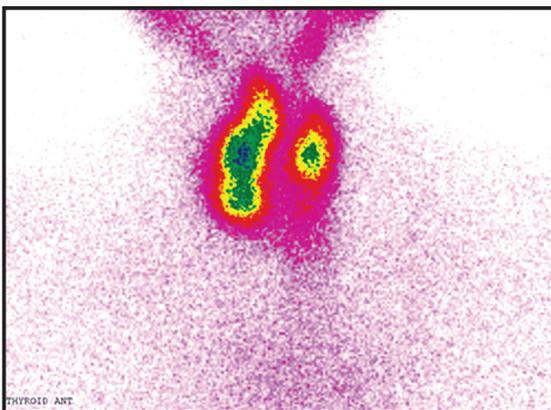
Фигура 1. Ехография на щитовидна жлеза



Хетерогенни паренхимни остатъци в ложето на щитовидната жлеза

Фигура 2.

Сцинтиграфия с Tc^{99m} -пертехнетат



Функционално активни възли в щитовидната жлеза

за фамилен анамнеза, свързана с несъответна секреция на TSH, хипофизарен тумор или множествена ендокринна неоплазия. Измереното серумно ниво на SHBG, като тъканен маркер за действието на TX, е 156 pmol/l (18-144 pmol/l) и насочва към тиреотропином. От проведеня ЯМР на хипофиза се открива кистична лезия със сърповидна форма в предната част на турското седло с размери 5/13/20 мм (Фиг. 3).

След консултация с офталмолог се установява и десностранна хемиянопсия. Проведени са и допълнителни лабораторни изследвания с оглед изключване на евентуален хипопитуитаризъм, съпътстваща хиперсекреция от хипофизната

лезия, както и множествена ендокринна неоплазия (МЕН) тип 1 (Табл 1). Получените резултати не показват сигнификантни отклонения.

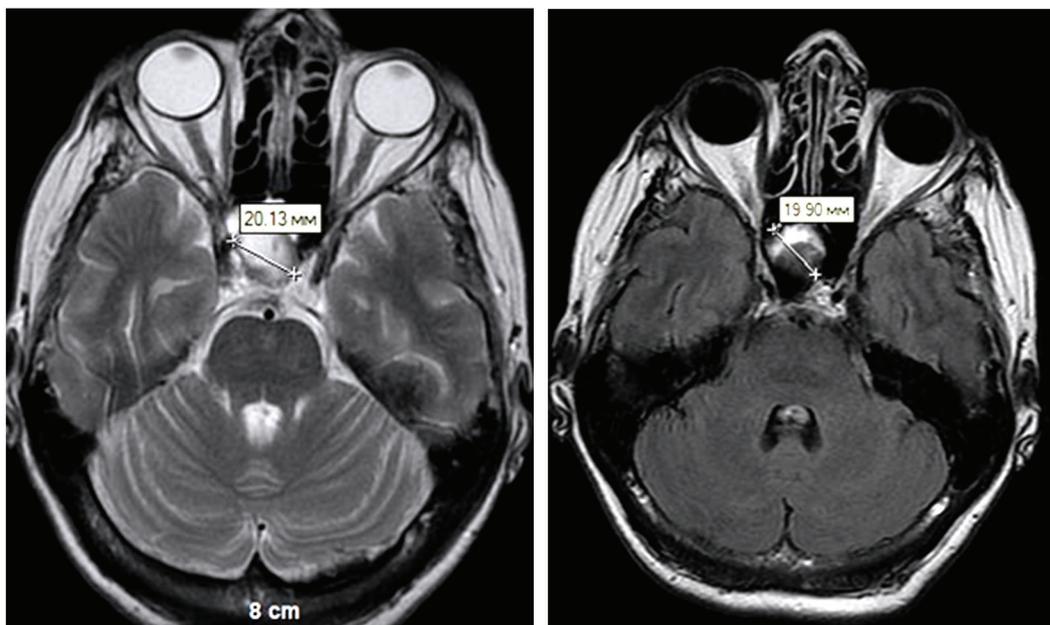
След консултация с неврохирург пациентката е насочена за оперативно лечение. Осъществена е транссфеноидална частична туморна резекция. Имунохистохимията от хистологичния материал е положителна за тиреотропна тъкан (Фиг. 4). След задълбочената екипна работа на редица специалисти на 65 годишна възраст причината за тиреотоксикозата при пациентката е установена. Това налага и допълнителни терапевтични процедури. Предвид обема на наличния тиреоиден паренхим в ложето на жлезата и опасността от компресивни прояви (Фиг. 5) е проведена повторна тиреоидна резекция. Отстранена е възможно най-голяма част от жлезния паренхим.

Поради персистиращата резидуална туморна формация в областта на хипофизата и задържащите се повишени нива на TSH (21,500 μ IU/mL) при нормални към горно-гранични стойности на периферните TX (FT_3 – 6,90 pmol/l; FT_4 – 19,20 pmol/l) е проведено впоследствие и модулирано по интензитет лъчелечение в областта на формацията в турското седло с дневна огнищна доза (ДОД) 1,8 Gy до обща огнищна доза (ООД) 54 Gy с техника VMAT (Rapid arc), 6MV фотони.

Заклучение

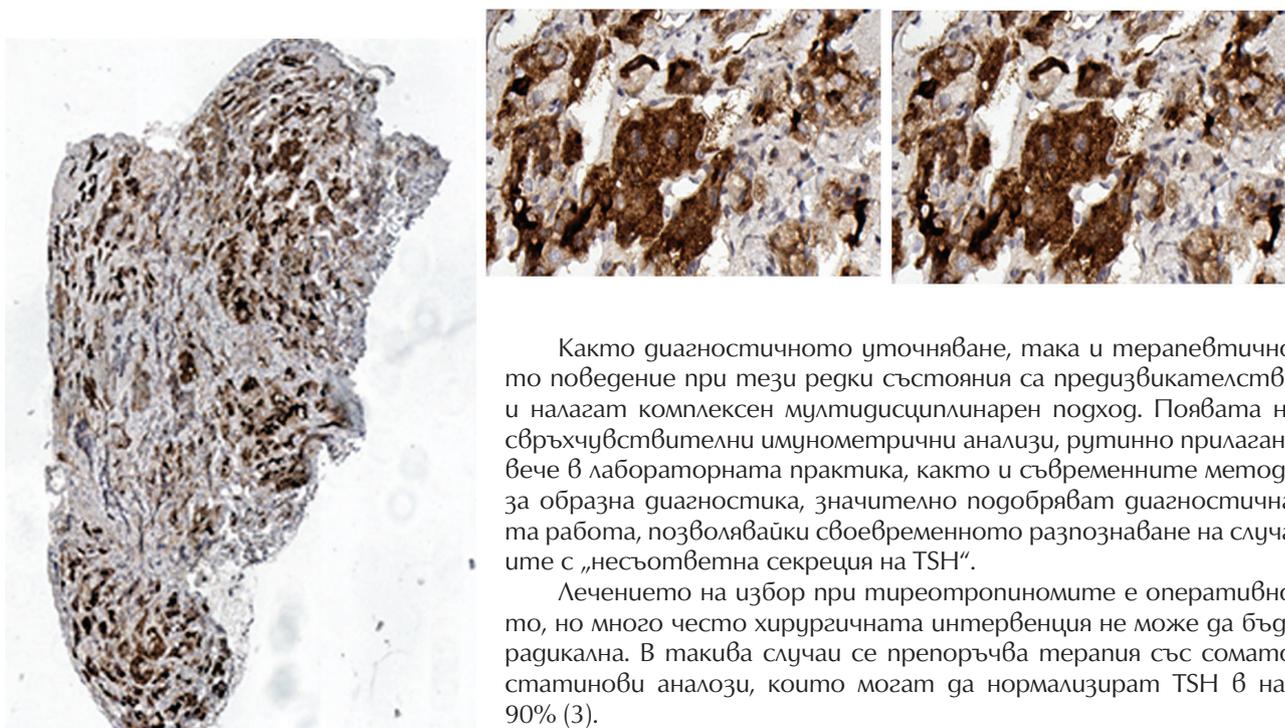
Тиреотропиномите се характеризират с високи нива на циркуиращите свободни фракции на TX (FT_4 и FT_3) в присъствието на непотиснати серумни концентрации на TSH. Сходна конституция на „несъответна секреция на TSH“ може да се наблюдава и при синдромите на RTH, които не трябва да се пропускат в диференциалната диагноза.

Фигура 3. Ядрено-магнитен резонанс на хипофизата.



Кистична лезия със сърповидна форма в предната част на села турцика с размери 5/13/20 мм.

Фигура 4. Имунохистохимията, потвърждаваща тиреотропна тъкан



Положителна експресия на TSH-алфа субединица в тумора

Както диагностичното уточняване, така и терапевтичното поведение при тези редки състояния са предизвикателство и налагат комплексен мултидисциплинарен подход. Появата на свръхчувствителни имунометрични анализи, рутинно прилагани вече в лабораторната практика, както и съвременните методи за образна диагностика, значително подобряват диагностичната работа, позволявайки своевременното разпознаване на случаите с „несъответна секреция на TSH“.

Лечението на избор при тиреотропиномите е оперативното, но много често хирургичната интервенция не може да бъде радикална. В такива случаи се препоръчва терапия със соматостатинови аналози, които могат да нормализират TSH в над 90% (3).

Поради присъствието на тип 2 допаминови рецептори в повечето тиреотропиноми за лечението им са използвани и допаминови агонисти. В резултат на това лечение обаче се наблюдава само частична супресия на TSH. Ако хирургичното и медикаментозното лечение са противопоказани или са с недостатъчен ефект може да се проведе лъчетерапия или радиохирургия.

Таблица 1. Допълнителни лабораторни изследвания

Паратхормон	77,6 pg/mL (11-87 pg/mL)
Серумен калций	2,24 mmol/L (2,18-2,60 mmol/L)
Серумен фосфор	1,0 mmol/L (0,78-1,65 mmol/L)
Пролактин	184,50 µIU/mL (40-530 µIU/mL)
Инсулиноподобен растежен фактор 1	173 ng/mL (37-219 ng/mL)
Фоликулостимулиращ хормон	83,9 mIU/mL * (21,7-153 mIU/mL)
Адренкортикотропен хормон	18,1 pg/mL (до 46 pg/mL)
Плазмен кортизол в 08ч.	745 nmol/L (118,6-618 nmol/L)
Свободен кортизол в урина	534,10 µg/24h (55,5-286 µg/24h)
Плазмен кортизол след супресия с 1мг дексаметазон	55,81 nmol/L
Относително тегло на урина	1018 (1015-1025)

*пациентката е в постменопаузална възраст

Фигура 5.

Компютърна-аксиална томография на шия

Десен дял с размери 40/26/64 мм, с едролобулирани резки очертания и нехомогенна структура, в която личат 5-6 броя хиподенсни нодулерни зони. Задният контур на десния дял проминира дорзално и е контактен на преден контур на тялото на първи торакален прешлен, без контактна остеолитична промяна. Ляв дял с аксиални размери 26/18/50 мм. Долният полюс на жлезата достига до около 13 мм над горен ръб на стернум.



A Rare Clinical Case of TSH-Producing Pituitary Adenoma

Hristozov, Kiril H.¹, Dimitrova, Radina S.¹, Siderov, Mira V.¹, Boyadzhieva Mila B.¹, Enchev, Yavor P.², Encheva, Elitza P.³, Radev, Radoslav S.⁴, Ivanova, Radina S.⁵

¹Clinic of Endocrinology, ²Clinic of Neurosurgery, ³Clinic of Diagnostic imaging and radiotherapy,

⁴Clinic of thoracic surgery ⁴ – University Hospital “St. Marina”, Medical University Varna,

⁵Department of Pathology, Clinical Center of Endocrinology, Medical University, Sofia

Address for correspondence:

Kiril Hristov Hristozov, MD, PhD

University Hospital „St. Marina“, Varna 9010 Varna, bul. Hr. Smirnenski 1

e-mail: k.hristozov@abv.bg

Submitted: 28.10. 2019

Revised: 07.12. 2019

Accepted: 10. 01. 2020

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.

Key words: thyrotoxicosis, TSH-producing pituitary adenoma, goiter, thyroid hormones

Introduction

TSH-producing adenomas are a rare cause of hyperthyroidism. It is estimated that 0,5-3,0% of all pituitary tumors are thyrotropinomas (1,2), and the incidence of these tumors in the general population is 1/1 000 000 (3). No gender difference is observed (3). Most patients are diagnosed in the fifth or sixth decade of life (1). The first case of „central hyperthyroidism“ associated with TSH-secreting pituitary adenoma was reported in 1960 (4). Since then, over 450 cases have been reported in the literature. Familial cases of TSH-producing adenomas of the pituitary have also been reported both as part of MEN 1 (multiple endocrine neoplasia type 1) and as familial isolated pituitary adenomas with AIP (aryl hydrocarbon receptor-interacting protein) mutations (5,6).

Although thyrotropinomas are usually benign tu-

mors, a few cases of carcinomas with multiple metastases have been described (7). Often, these adenomas are large and invasive fibrous lesions, and usually patients subjected to thyroid ablation present with larger tumors (1). About 70-80% of TSH-producing tumors, especially microadenomas (8), secrete only thyroid stimulating hormone (TSH), although there is unbalanced hypersecretion of the α -subunit of the glycoprotein hormones (α -GSU) (1). Interestingly, 20-25% of TSH-secreting tumors are mixed adenomas, characterized by concomitant hypersecretion of other adenopituitary hormones, mainly growth hormone (GH) or prolactin (1).

Thyrotropinomas are denoted by elevated levels of free thyroxine (FT₄) and free triiodothyronine (FT₃), and, respectively, by signs and symptoms of hyperthyroidism. Patients usually have a long history of thyrotoxicosis, often misdiagnosed as Graves'

disease and treated by thyroidectomy or radioiodine therapy (1,9). The clinical manifestation of thyrotoxicosis is sometimes milder than expected for the corresponding levels of the circulating thyroid hormones (TH). Cases of adenomas with mixed hormonal secretion may present with signs and symptoms of acromegaly, the latter masking the signs of hyperthyroidism (1). The deleterious effects of TH on the heart (e.g. atrial fibrillation and/or heart failure) are rarely observed in comparison with patients with primary hyperthyroidism. In most patients a nodular goiter is found and it often recurs after partial thyroidectomy (1, 10, 11). Interestingly, progression to toxic nodular goiter is very rare (9). Findings of differentiated thyroid cancer have been reported in a few cases (1,7). Since most TSH-producing adenomas are large tumors with invasive growth, visual field defects, sight loss and headache are present in many patients (12). Partial or complete hypopituitarism must be sought, with the pituitary-gonadal axis most commonly affected (3).

Many of the major characteristics of TSH-producing tumors are also typical for the resistance to thyroid hormones (RTH): elevated FT_4 and FT_3 , un-suppressed TSH, incomplete manifestation of thyrotoxicosis, and goiter. In cases of peripheral RTH the clinical manifestation is usually dominated by mild hypothyroidism or the patients are clinically euthyroid. Only a small proportion of patients with pituitary resistance to elevated TH are thyrotoxic, and in this group differential diagnosis with TSH-producing adenoma is extremely difficult.

When should a TSH-producing pituitary adenoma be suspected? (3)

1) Thyrotropinomas are characterized by high concentrations of circulating TH in the presence of non-suppressed TSH. However, in interpreting laboratory tests, methodological problems should be ruled out. Patients after thyroid ablation may also present with inadequately high TSH when thyroxine replacement does not ensure maintenance of normal FT_4 .

Quality of evidence: high (+++); strength of recommendations: strong.

2) Signs and symptoms of hyperthyroidism are usually mild and frequently masked by concomitant hypersecretion of other pituitary hormones.

Quality of evidence: moderate (++); strength of recommendations: weak.

How is the diagnosis of TSH-producing pituitary adenoma established? (3)

1) Although the circulating levels of serum TSH and TH are extremely variable the finding of measurable TSH levels in the presence of high FT_4 and FT_3 concentrations is characteristic of TSHomas.

Quality of evidence: high (+++); strength of recommendations: strong.

2) Conducting magnetic resonance imaging (MRI) of the hypothalamic-pituitary region allows the detection of macroadenomas (in about 80% of patients) and microadenomas in the anterior pituitary.

Quality of evidence: moderate (++); strength of recommendations: weak.

3) In the differential diagnosis of thyrotropinomas, stimulatory and suppressive tests should be used. A blunted TSH response to stimulation with thyrotropin releasing hormone (TRH) is observed in 90% of patients with TSH-oma, whereas complete inhibition of TSH after T_3 suppression is never detected in these patients.

Quality of evidence: high (+++); strength of recommendations: strong.

4) Measurement of serum concentrations of α -GSU shows high levels in around 70% of patients with thyrotropinoma, especially in those with macroadenomas. A high α -GSU / TSH molar ratio is present in about 80% of cases.

Quality of evidence: moderate (++); strength of recommendations: weak.

5) A number of parameters indicating the effect of TH can help to determine the degree of peripheral tissue hyperthyroidism. Useful in distinguishing thyrotropinoma from RTH are the carboxyterminal telopeptide of type 1 collagen and sex hormone binding globulin (SHBG). Other biomarkers, such as cholesterol, low-density lipoproteins, triglycerides, ferritin, erythrocyte microcytosis and cardiac function parameters, are of limited importance.

Quality of evidence: low (+); strength of recommendations: weak.

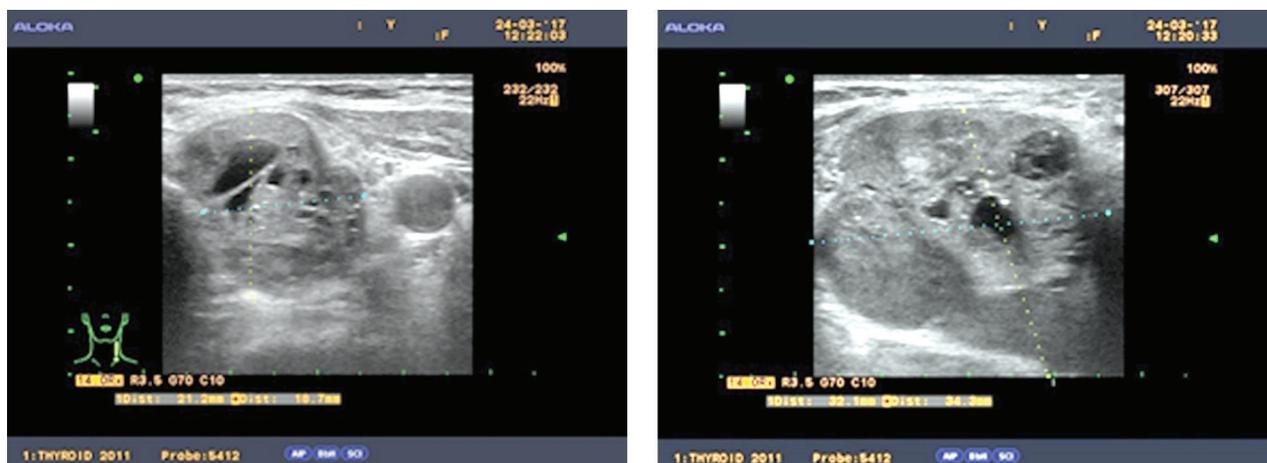
In order to differentiate thyrotropinomas from RTH, several steps must be followed (3).

1) The presence of neurological signs and symptoms (visual defects, headache) or clinical features of concomitant hypersecretion of other pituitary hormones (acromegaly, galactorrhea, amenorrhea) points to a thyrotropinoma. The presence of a lesion in the pituitary gland established by MRI strongly supports the diagnosis of a thyrotropinoma. However, the benefit of such imaging is limited because of the known background prevalence of pituitary abnormalities (e.g., empty sella, pituitary incidentalomas) in healthy subjects.

Quality of evidence: moderate (++); strength of recommendations: weak.

2) Partial inhibition of TSH secretion after the T_3 suppression test is observed only in patients with RTH. The response of TSH to stimulation with TRH is usually maintained in patients with RTH.

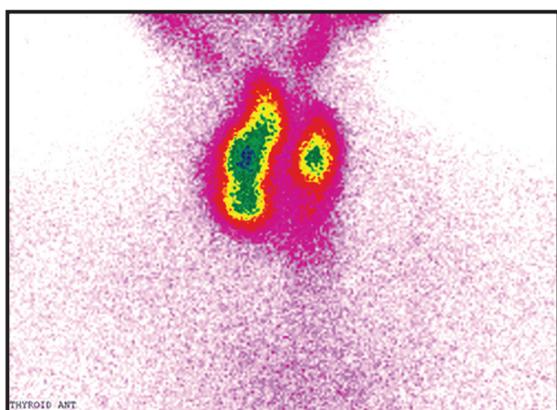
Figure 1. Ultrasound of the thyroid gland.



Heterogeneous parenchymal remnants in the thyroid bed.

Figure 2.

Scintigraphy with Tc^{99m}-pertechnetate.



Functionally active nodules bilaterally in the thyroid gland.

Quality of evidence: moderate (++); strength of recommendations: weak.

3) Since RTH occurs as a dominant hereditary disorder in ~70% of cases, the detection of such hormonal constellation in other first-degree relatives suggests RTH.

Quality of evidence: moderate (++); strength of recommendations: weak.

4) There are no significant differences in age, sex, pre-existing thyroid ablation, TSH levels, or TH concentrations between patients with TSH-omas and those with RTH. Normal serum TSH levels are more common in RTH, while high concentrations of α -GSU and / or a high ratio of α -GSU / TSH are characteristic of patients with TSH-secreting tumors. Usually SHBG

levels are in the thyrotoxic range in patients with TSH-secreting tumors (unless concomitant hypersecretion of GH is present), whereas SHBG is within normal limits in RTH, even in patients with predominantly central resistance.

Quality of evidence: moderate (++); strength of recommendations: weak.

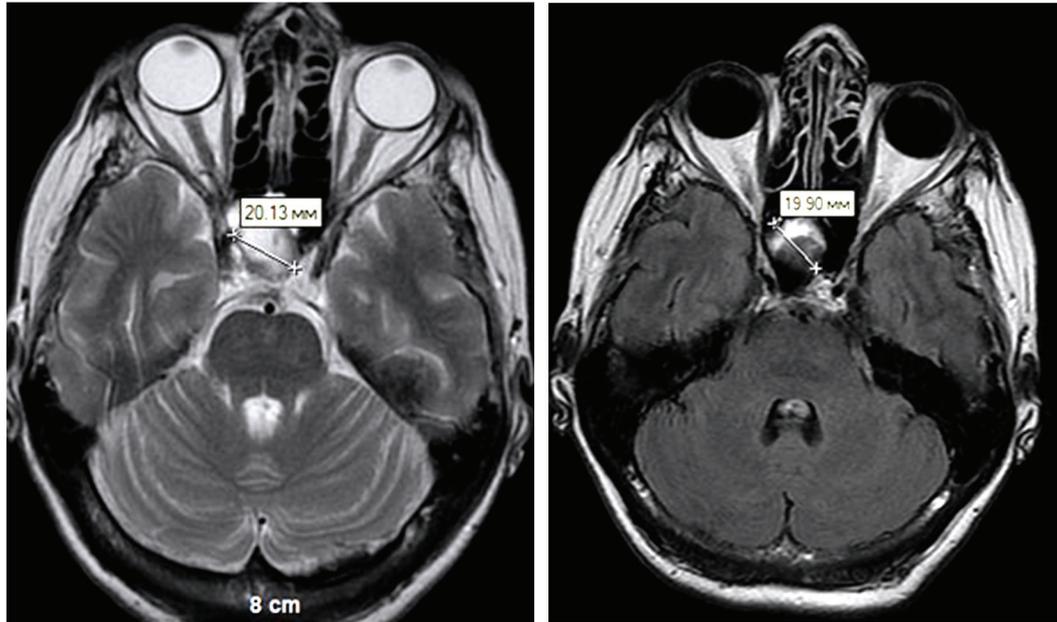
5) Chronic administration of a long-acting somatostatin analogue in patients with central hyperthyroidism leads to a significant decrease in FT₄ and FT₃ in patients with thyrotropinomas, whereas patients with RTH do not respond at all.

Quality of evidence: low (+); strength of recommendations: weak.

Clinical case

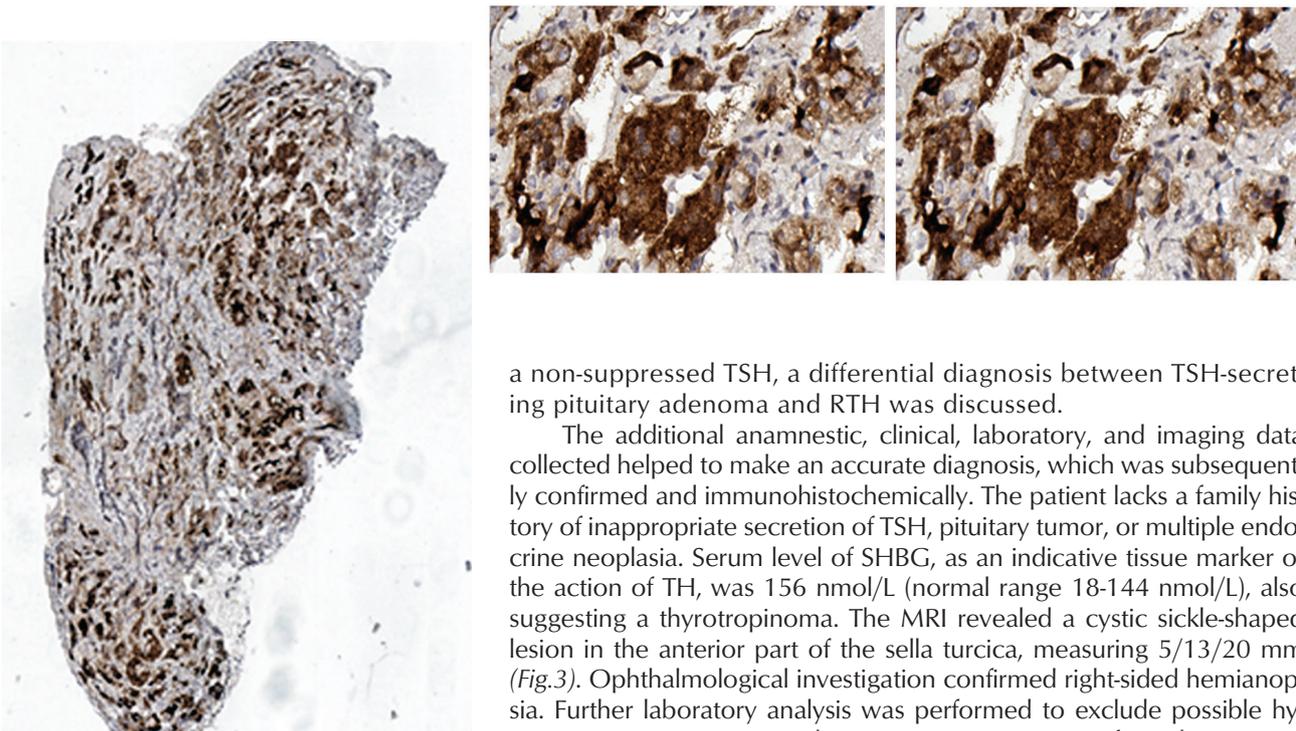
We present a rare clinical case of a woman, who at the age of 32 (in 1984) underwent subtotal resection of her thyroid gland because of thyrotoxicosis. Histology showed morphological signs of increased functional activity of the follicular cells. The surgery was followed by remission for 18 years. In 2002, a recurrence of thyrotoxicosis was registered and antithyroid drugs in combination with a beta-blocker was initiated. The first inappropriately high levels of TSH can be traced to 2009 in her medical record – TSH was 6,7 μ IU/mL (0,4 – 4 μ IU/mL), FT₃ – 5,2 pmol/L (2,8-6,5 pmol/L), FT₄ – 28,0 pmol/L (10,6-21 pmol/L) on continuous antithyroid therapy. Thyroperoxidase antibodies (TPOAb), as well as thyroglobulin antibodies (TgAb) and TSH receptor antibodies (TRAK, TSI) were all negative. Ultrasound examination showed heterogeneous hypoechoic nodulated parenchymal remnants bilaterally in the thyroid bed (Fig.1). Scintigraphy with Tc^{99m}-pertechnetate revealed functionally active nodules in both thyroid lobes (Fig.2). Meanwhile, an episode of arrhythmia (atrial fibrillation) was registered and frontal headache occurred. Due to the tendency for an increase of FT₄ and FT₃ with

Figure 3. Magnetic resonance imaging (MRI) of the pituitary gland.



A cystic sickle-shaped lesion in the anterior part of the sella turcica, measuring 5/13/20 mm.

Figure 4. Immunohistochemistry, confirming thyrotropic tissue.



Positive expression of TSH-alpha subunit in the tumor.

a non-suppressed TSH, a differential diagnosis between TSH-secreting pituitary adenoma and RTH was discussed.

The additional anamnestic, clinical, laboratory, and imaging data collected helped to make an accurate diagnosis, which was subsequently confirmed and immunohistochemically. The patient lacks a family history of inappropriate secretion of TSH, pituitary tumor, or multiple endocrine neoplasia. Serum level of SHBG, as an indicative tissue marker of the action of TH, was 156 nmol/L (normal range 18-144 nmol/L), also suggesting a thyrotropinoma. The MRI revealed a cystic sickle-shaped lesion in the anterior part of the sella turcica, measuring 5/13/20 mm (Fig.3). Ophthalmological investigation confirmed right-sided hemianopsia. Further laboratory analysis was performed to exclude possible hypopituitarism, concomitant hypersecretion originating from the pituitary lesion, as well as multiple endocrine neoplasia type 1 (Table 1). The results obtained did not show any significant deviations.

Table 1. Further laboratory analysis

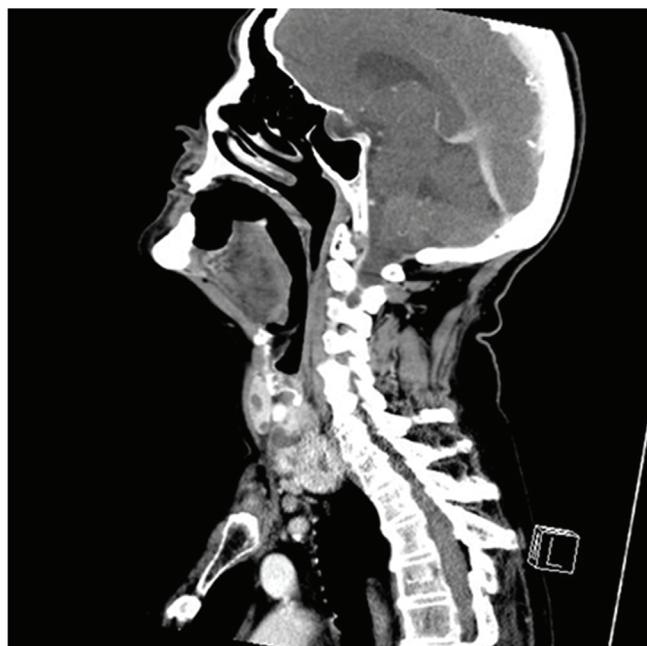
Parathyroid hormone	77,6 pg/mL (11-87 pg/mL)
Serum calcium	2,24 mmol/L (2,18-2,60 mmol/L)
Serum phosphate	1,0 mmol/L (0,78-1,65 mmol/L)
Prolactin	184,50 µU/mL (40-530 µU/mL)
Insulin-like growth factor 1 (IGF-1)	173 ng/mL (37-219 ng/mL)
Follicular stimulating hormone (FSH)	83,9 mIU/mL * (21,7-153 mIU/mL)
Adrenocorticotrophic hormone (ACTH)	18,1 pg/mL (go 46 pg/mL)
Serum cortisol (08 a.m.)	745 nmol/L (118,6-618 nmol/L)
Free urinary cortisol	534,10 µg/24h (55,5-286 µg/24h)
Serum cortisol (8 a.m.) following suppression test with Dexamethasone	55,81 nmol/L 1mg
Relative weight of urine	1018 (1015-1025)

* the patient is postmenopausal.

Figure 5.

Computer tomography of the neck.

Right thyroid lobe, measuring 40/26/64 mm, with large-lobulated sharp boundaries, inhomogeneous structure, with 5-6 hypodense nodular lesions. The posterior contour of the right lobe reaches and is contact to the anterior contour of the Th1 vertebral body without contact osteolysis. Left lobe measures 26/18/50 mm. The caudal poles of the gland reach about 13 mm above the sternum.



After consultation with a neurosurgeon, the patient was referred for surgery and a transsphenoidal partial tumor resection was performed. Immunohistochemistry of the histological material was positive for thyrotropic tissue (Fig. 4). Thus, after extensive multidisciplinary team work, the cause for thyrotoxicosis was identified at the age of 65, and further therapeutic measures were needed.

Considering the volume of present thyroid parenchyma in the thyroid bed and the risk of compression (Fig. 5), a second thyroid resection was performed, re-

moving as much as possible of the gland hyperplasia.

Due to persistent tumor formation in the pituitary area and persistent elevated serum levels of TSH (21,5 µU/mL) with normal to normal-high peripheral TH (FT₃ – 6,90 pmol/L; FT₄ – 19,20 pmol/L), we continued with intensity modulated radiotherapy of the sella turcica, with a daily dose of 1,8 Gy to total dose of 54 Gy, with the methodology of volumetric modulated arc therapy (VMAT). The possibility of introducing a somatostatin analogue in combination with a beta-blocker was also discussed for a short period following the radiation therapy.

Conclusion:

TSH-producing tumors are characterized by high levels of the circulating free fractions of TH (FT4 u FT3) along with unsuppressed serum concentration of TSH. A similar constellation of „inappropriate secretion of TSH“ can also be observed in the syndrome of RTH, which should not be missed in the differential diagnosis.

Both diagnostic assessment and therapeutic behaviour are challenging, requiring a complex multi

disciplinary approach. The introduction of hypersensitive immunometric assays, routinely applied in laboratory practice, as well as modern imaging modalities, greatly improve diagnostic work, allowing timely recognition of cases with non-suppressed TSH secretion. The treatment of choice for thyrotropinoma is surgery, but in cases where an operation cannot be radical, somatostatin analogues may be effective for normalizing TSH levels in more than 90 % of cases (3).

References

1. Beck-Peccoz P, Persani L, Mannavola D, Campi I. Pituitary tumours: TSH-secreting adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:597–606.
2. Onnestam L, Berinder K, Burman P, Dahlqvist P, Engström BE, Wahlberg J, Nyström HF: National incidence and prevalence of TSH-secreting pituitary adenomas in Sweden. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:626–635.
3. Beck-Peccoz P, Lania A, Beckers A, Chatterjee K, Wemeau J-L. European Thyroid Association Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Thyrotropin-Secreting Pituitary Tumors. *Eur Thyroid J* 2013;2:76–82
4. Jailer JW, Holub DA. Remission of Graves' disease following radiotherapy of a pituitary neoplasm. *Am J Med* 1960;28:497–499.
5. Corbetta S, Pizzocaro A, Peracchi M, Beck-Peccoz P, Faglia G, Spada A. Multiple endocrine neoplasia type 1 in patients with recognized pituitary tumours of different types. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;47:507–512.
6. Daly AF, Tichomirowa MA, Petrossians P, Heliövaara E, Jaffrain-Rea ML, Barlier A, et al. Clinical characteristics and therapeutic responses in patients with germ-line AIP mutations and pituitary adenomas: an international collaborative study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:E373–E383.
7. Brown RL, Muzzafar T, Wollman R, Weiss RE. A pituitary carcinoma secreting TSH and prolactin: a non-secreting adenoma gone awry. *Eur J Endocrinol* 2006;154:639–643.
8. Socin HV, Chanson P, Delemer B, Tabarin A, Rohmer V, Mockel J, et al. The changing spectrum of TSH-secreting pituitary adenomas: diagnosis and management in 43 patients. *Eur J Endocrinol* 2003;148: 433–442.
9. Beck-Peccoz P, Brucker-Davis F, Persani L, Smallridge RC, Weintraub BD. Thyrotropin-secreting pituitary tumors. *Endocr Rev* 1996;17:610.
10. Brucker-Davis F, Oldfield EH, Skarulis MC, Doppman JL, Weintraub BD. Thyrotropin secreting pituitary tumors: diagnostic criteria, thyroid hormone sensitivity, and treatment outcome in 25 patients followed at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:476–486.
11. Clarke MJ, Erickson D, Castro MR, Atkinson JL. Thyroid-stimulating hormone pituitary adenomas. *J Neurosurg* 2008;109:17–22.
12. Sanno N, Teramoto A, Osamura RY. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas. Clinical and biological heterogeneity and current treatment. *J Neurooncol* 2001;54:179–186.

Българско дружество по ендокринология *Bulgarian Society of Endocrinology*

Списание
ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ISSN 1310-8131

Journal
ENDOCRINOLOGIA ISSN 1310-8131

Адрес на редакционната колегия:

Клиничен център – УСБАЛЕ
„Акад. Иван Пенчев“ ул. „Здраве“ №2, 1431
София;
Проф. Мария Обецова, Главен редактор
тел. (032) 602486;
Мобилен: 0887771322,
E-mail: morbetzova@abv.bg

Editorial Board address for correspondence:

Clinical Center of Endocrinology
„Acad. Iv. Penchev“, University Hospital 2,
Zdrave Str., 1431 Sofia, Bulgaria;
Prof. Maria Orbetzova, Editor in Chief
Tel (+359) 32602486;
Mobile (+359) 887771322,
E-mail: morbetzova@abv.bg

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

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

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

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

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

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

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

Структурата на статиите трябва да отговаря на следните изисквания:

Титулна страница

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

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

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

Резюме

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

Основен текст

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

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

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

Title page

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

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

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

Abstract

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

Main text

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

Tables and figures

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

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

Таблицы и илюстрации

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

Книгопис

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

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

References

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

Examples

Reference to a journal article:

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

If the original cited paper is in Bulgarian:

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

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

Примери:

Статия от списание:

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

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

Глава (раздел) от книга:

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

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

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

References to a book chapter:

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

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

Address for sending the manuscripts and other editorial correspondence

Editorial Board Address for Correspondence:

Clinical Center of Endocrinology,
„Acad. Iv. Penchev“, University Hospital, 2
Zdrave Str., 1431 Sofia, Bulgaria;
Prof. Maria Orbetzova, *Editor in Chief*
Tel (+359) 32 60 24 86;
Mobile (+359) 887771322
E-mail: morbetzova@abv.bg

Адрес на редакционната колегия:

Клиничен център – УСБАЛЕ,
„Акад. Иван Пенчев“
ул. „Здраве“ №2, 1431 София;
Проф. Мария Орбецова, *Главен редактор*
тел. (032) 602486;
Мобилен: 0887771322,
E-mail: morbetzova@abv.bg



ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGIA

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

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

Главен редактор

Проф. д-р Мария ОРБЕЦОВА, гм

Редактор на английския текст

Джеф ТОМАС

Отговорен редактор

Румен Нинов

© **Първа корица и графичен дизайн**

Румен НИНОВ

Editor-in-chief

Prof. Maria ORBETZOVA, MD PhD

English language editor

Jeff THOMAS

Art director

Rumen NINOV

© **Cover&Design**

Rumen NINOV

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

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

Адрес на редакционната колегия:

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

Editorial Board address for correspondence:

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

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

- SCOPUS Elsevier
Bibliographic Databases
(2001-2017)
- EMBASE
- Bulgarian Citation Index
(since 1996)
- EBSCO
(since 2019)