



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

Ендокринология

Endocrinologia

Българско дружество по ендокринология

- Съвременен подход при диабетно стъпало
Contemporary Approach to Diabetic Foot Disease
- Обзор на инструментите за измерване на качеството на живот при пациенти с ендокринни заболявания
A Review of the Tools for Measurement of Quality of Life in Patients with an Endocrine Disease
- Промени в експресията на инсулиновия ген след кетогенна диета и суплементация с витамин D
Changes in the Expression of Insulin Gene after Ketogenic Diet and Supplementation with Vitamin D
- Изчислен сърдечно-съдов (СС) риск при пациенти с тип 2 захарен диабет на перорално лечение с висок или много висок СС-риск според указанията на Европейското дружество по кардиология (ESC) от 2019 година
Contemporary Approach to Diabetic Foot Disease Calculated Cardiovascular (CV) Risks in Type 2 Diabetes Patients on Oral Treatment at High or Very High CV Risk According to the 2019 European Society of Cardiology (ESC) Guidelines
- 23rd Европейски конгрес по Ендокринология 22-26 май 2021
23rd European Congress of Endocrinology – e-ECE 2021

2/2021

Bulgarian Society of Endocrinology



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

Анелия Томова/Aneliya Tomova
Анна-Мария Борисова/
Anna-Maria Borissova
Атанаска Еленкова/Atanaska Elenkova
Георги Кирилов/Georgi Kirilov
Живка Бонева /Zhivka Boneva

Жулиета Геренова/Julietta Gerenova

Здравко Каменов/Zdravko Kamenov
Иван Цинликов/Ivan Tzinlikov
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. Фъовени (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 (Магриг)

Том XXVI / Volume XXVI

Съдържание**Обзори**

- **Гатев, Цветан В, Каменов, Здравко А.**
Съвременен подход при диабетно стъпало 73

- **Левтерова, Боряна А., Орбецова, Мария М.**
Обзор на инструментите за измерване на качеството на живот при пациенти с ендокринни заболявания 87

Оригинални статии

- **Михалева, Ивелина Д., Кюркчийан, Силва Г., Строчкова-Стоилова, Маргарита В., Димова, Иванка И., Андреева-Гатева, Павлина А.**
Промени в експресията на инсулиновия ген след кетогенна диета и суплементация с витамин Д 92

- **Боянов, Михаил А., Ал-Тамими, Дания, Маркова, Александра Н., Бакалов, Дениз Ю.**
Изчислен сърдечно-съдов (СС) риск при пациенти с тип 2 захарен диабет на перорално лечение с висок или много висок СС-риск според указанията на Европейското дружество по кардиология (ESC) от 2019 година 105

Хроника

- 23th Европейски конгрес по Ендокринология 22-26 май 2021 г. 119

Journal **Endocrinologia** volume XXVI, number 2/2021

Contents**Reviews**

- **Gatev, Tsvetan V., Kamenov, Zdravko A.**
Contemporary Approach to Diabetic Foot Disease 73

- **Levterova, Boryana A., Orbetzova, Maria M.**
A Review of the Tools for Measurement of Quality of Life in Patients with an Endocrine Disease 87

Original articles

- **Mihaleva, Ivelina D., Kyurkchiyan, Silva G., Strokova-Stoilova, Margarita V., Dimova, Ivanka I., Andreeva-Gateva, Pavlina A.**
Changes in the Expression of Insulin Gene after Ketogenic Diet and Supplementation with Vitamin D 98

- **Boyanov, Mihail A., Al-Tamimi, Dania, Markova, Alexandra N., Bakalov, Deniz Y.**
Calculated Cardiovascular (CV) Risks in Type 2 Diabetes Patients on Oral Treatment at High or Very High CV Risk According to the 2019 European Society of Cardiology (ESC) Guidelines 112

Chronicle

- 23rd European Congress of Endocrinology - e-ECE 2021 119



Съвременен подход при диабетно стъпало

Гатев, Цветан В., Каменов, Здравко А.

Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Александровска“

Категора Вътрешни болести, Медицински Факултет, Медицински Университет, София

Постъпване: 31. 03. 2021 г. /Приемане: 28. 04. 2021 г.

Contemporary Approach to Diabetic Foot Disease

Gatev, Tsvetan V., Kamenov, Zdravko A.

Clinic of Endocrinology and metabolic diseases, University Hospital „Alexandrovskia“

Department of Internal Medicine, Medical Faculty, Medical University, Sofia

Submitted: 31. 03. 2021 / Accepted: 28. 04. 2021

Резюме

Диабетното стъпало е тежко инвалидиращо усложнение на захарния диабет, свързано със значителен коморбидитет, намалени продължителност и качество на живота на засегнатия човек, както и с неколккратно повишени разходи за здравноосигурителната система. То е водеща причина за нетравматичните ампутации на голем крайник в света.

По своя характер диабетното стъпало е хетерогенно състояние, в патогенезата на което участват комбинирано метаболитни, хемодинамични, механични, инфекциозни и наследствени фактори. Липсва единна скала за оценка на това диабетно усложнение, а са налични различни класификации, които отчитат неврологичните, съдовите и структурните увреждания, възпалителната активност, придружаващите заболявания, предшестващите рани и ампутации. По този начин се определя рисковата категория на всеки отделен пациент, която е в основата на терапевтичния план, нуждата от хоспитализация, прогнозата и интензивността на проследяване.

Поради многофакторната си обусловеност диабетното стъпало е обект на интердисциплинарен подход. При изпълнението му от висококвалифицирани специалисти и при адекватно обучение на пациента за самообслужване и самонаблюдение може да се редуцира с до 85% честота-

Abstract

Diabetic foot disease is a severe invalidizing complication of diabetes mellitus, which is associated with significant comorbidity, reduced life expectancy and quality of life of the affected person, and with several fold increased burden for health care system as well. It is the leading cause for non-traumatic lower limb amputations.

According to its features, diabetic foot disease is a heterogeneous condition. In its pathogenesis are combined metabolic, hemodynamic, mechanical, infectious and genetic factors. There is no single evaluation scale for this diabetic complication, but are present different classifications, which account for neurological, vascular and structural damage, inflammatory state, concomitant diseases, previous ulcers and amputations. In this way, risk category of each patient is defined, which determines the therapeutical plan, the need for hospitalization, the prognosis and the follow-up interval.

Due to its multifactorial aspects, diabetic foot disease is approached in interdisciplinary manner. Integrated foot care by highly skilled specialists in combination with structured patient education about self-care and self-monitoring, could reduce diabetic foot wounds with up to 85%. It is also estimated that in 85% of cases lower limb amputations among people with diabetes are pre-

та на диабетните рани на стъпалата. Установено е също така, че 85% от ампутациите на голем крайник при хората с диабет са предшествани от улцерации, което подчертава важността на споменатите мерки.

В условията на пандемията от COVID-19 се създават допълнителни предпоставки за влошаване на състоянието на хората с диабетно стъпало.

В заключение, диабетното стъпало и неговите последици са потенциално предотвратими в по-голямата част от случаите, определяйки първостепенното значение на познаването и навременното прилагане на съвременните препоръки за диагностика и лечение.

Ключови думи:

диабетно стъпало, съвременни препоръки, превенция, класификация, лечение.

Въведение

Разпространението на захарния диабет се увеличава с всяка година и някои автори го определят като третата по население „гържаба“ в света. В 9-то издание на Атласа на Международната Диабетна Федерация от 2019 г. се посочва, че около 463 милиона души на възраст 20-79 г. (или около 9,3% от световната популация в тази възрастова група) са със захарен диабет (тип 1 и 2), като около 80% от тях живеят в развиващите се страни, където няма възможност да се осигури оптимална диагностика и лечение. През 2045 г. се очаква броят на хората с диабет да достигне 700 милиона. Паралелно нараства честотата на усложненията и изразходваните материални и нематериални ресурси за обслужването им (1). Едно от най-тежките от тях е диабетното стъпало.

Диабетното стъпало се дефинира като наличието на инфекция, язва или деструкция на тъканите на стъпалото, асоциирани с невропатия и/или периферна артериална болест на долните крайници при човек със захарен диабет (2). По епидемиологични данни средно 1 на всеки 4 диабетика (19-34%) ще развие язва на стъпалото в даден момент от живота си, а годишно честотата на новопоявилите се диабетни улцерации във високо развитите страни, където може да

ceded by ulcers, which highlights the significance of the aforementioned measures.

During COVID-19 pandemic there are additional risks for worsening of people with diabetic foot.

In conclusion, in most cases diabetic foot disease and its consequences are potentially preventable, which determines the paramount importance of revising and timely applying the latest guidelines on its diagnosis and management.

Key words:

diabetic foot, contemporary recommendations, prevention, classification, treatment.

се осигури оптимална грижа за пациентите, е около 2-4% (3, 4). При 1% от диабетната популация се налага ампутация в даден момент от живота (5). Диабетното стъпало се явява водеща причина за нетравматичните ампутации на долните крайници в света, като годишно повече от 1 милион човека с диабет загубват поне част от крака си заради това усложнение. На всеки 30 секунди се извършва по 1 ампутация, свързана с диабетно стъпало (3). Това е обременяващо събитие не само за засегнатия човек, но и за неговото семейство и обществото като цяло. Изчислено е, че финансовите разходи са 5 пъти по-високи за пациент с диабетно стъпало в сравнение с диабетик без това усложнение(6).

Наличието на захарен диабет увеличава ампутационния риск с 10 до 20 пъти в сравнение с хората без диабет (7). Основните рискови фактори са периферната сензорна невропатия със загуба на протективен усет, деформациите на стъпалото, свързани с моторната невропатия, судомоторната автономна невропатия, дълготрайната микротравматизация, периферната артериална болест (4, 8). Други утежняващи фактори са мъжкият пол, захарният диабет тип 2, лошият гликемичен контрол, терминалната бъбречна болест (особено на диализно лечение), зрителните нарушения, тютюнопушенето, напредналата възраст, социалната изолация, лоша хигиена, носенето на неподходящи обувки. За

възникването на рана е необходимо наличието на захарен диабет в комбинация обикновено с 2 или повече рисков фактора, като с водещо значение са невропатията и артериалната недостатъчност (9-13).

Диабетната рана е фундаменталната характеристика на диабетното стъпало и е в основата на последващото му прогресиране и усложнение. Ключов момент в подхода при пациента със захарен диабет е превенцията на нейното образуване, тъй като дори и да се излекува, в 40% от случаите рецидивира в рамките на 1 година и в 65% – в рамките на 3 години (4).

Препазване от възникването на язва на стъпалото при хората със захарен диабет

В практиката се използват различни стратегии за превенцията на диабетните рани, като мерките, които са доказали ползата си са: ранно диагностициране на рисковото стъпало, периодично изследване и проследяване според категорията на риска, обучение на пациента, семейството и на лекуващия екип, използването на подходящи обувки, лечение на рисковите фактори и осигуряването на интегрален мултидисциплинарен подход (14).

Общите фактори, които участват в системите за класификация на диабетно стъпало са 3 типа:

1. Свързани с пациента (като наличие на

терминална бъбречна недостатъчност);

2. Свързани с крайника (периферна артериална болест и загуба на протективен усет);

3. Свързани с язвата, когато е налична (площ, дълбочина, локализация, инфекция, брой и други) (15).

Определянето на улцеративния риск за всеки пациент с диабет може да се извърши на база на скринингови изследвания и данни за миналите и придружаващите заболявания (16). Международната работна група за диабетно стъпало (МРДГС) предлага актуален и достъпен вариант на система, верифицирана на базата на голям мета-анализ, обхващащ над 16 хиляди души с диабет. Той доказва, че 10-грамовият монофиламент и палпацията на артериалните пулсации на стъпалата са с предиктивна стойност по отношение на улцеративния риск (Табл. 1) (17).

Хората със захарен диабет, попадащи в категория от 1 до 3, се определят като такива с рисково стъпало и подлежат на по-интензивно наблюдение. Честотата на предложените скринингови интервали се базира само на експертни мнения.

Липсата на симптоми не изключва възможността пациентите да имат асимптоматични диабетна полиневропатия с отпадни прояви, периферна артериална болест, преулцеративни белези или дори активна язва. Първата стъпка е снемането на анамнеза в насока на предишни язви, ампутации, данни за клаудикация, свързани придружаващи и минали заболявания. Следва оглед на двете стъпала – цялост и цялост на кожата,

Таблица 1. Система за стратификация на улцеративния риска от МРДГС (2019 г.)

Категория	Улцеративен риск	Характеристики	Интервал на скрининг
0	Много нисък	Без ЗПУ и без ПАБ	Веднъж годишно
1	Нисък	ЗПУ или ПАБ	На 6-12 месеца
2	Умерен	ЗПУ + ПАБ или ЗПУ + ДС, или ПАБ + ДС	На 3-6 месеца
3	Висок	ЗПУ или ПАБ + 1 или повече от следните: <ul style="list-style-type: none"> • Предишна язва • Ампутация • ТБН 	На 1-3 месеца

МРДГС – Международната работна група за диабетно стъпало

ЗПУ – загуба на протективен усет

ПАБ – периферна артериална болест

ДС – деформация на стъпалото

ТБН – терминална бъбречна недостатъчност

температура, наличие на оток, зачервяване, калус, деформации, ограничена ставна подвижност, враснали нокти, гъбична инфекция.

Изследването за наличен протективен усет трябва да се направи от опитен специалист чрез 10-грамовия монофиламент на Semmes-Weinstein в поне 4 точки на стъпалата (17). При липса на монофиламент, алтернативно може да се изследва чувствителността на ходилото с пръст, като се приложи разработеният във Великобритания т. нар. Ipswich тест с докосване (18). Резултатите от него са съпоставими с тези от монофиламентното изследване (19).

Друг аспект на протективната перцепция е вибрационният усет. Неговото нарушение също е рисково за улцерация на стъпалото (4), като за оценката му може да се използва количественият 128Hz камертон на Rydel-Seiffer или количествен биотезиометър (невротезиометър) (20).

Комбиниран и доказан инструмент за скрининг, който може да се прилага и амбулаторно, е NDS (Neuropathy Disability Score). Той съчетава изследването на сетивността с убождане, 128Hz камертон, термален дискриминатор и на Ахиловите рефлексии с неврологично чукче. Според точковия сбор може да се определи улцеративният риск и наличието на невропатия (21, 22).

По отношение на скрининга за периферна артериална болест, се препоръчва палпацията на периферните пулсации на a. tibialis posterior и на a. dorsalis pedis, събиране на информация за доказани вече сърдечно-съдови заболявания и при необходимост пациентът може да се насочи към по-специализирани изследвания като измерване на индексите глезен/мишница, палец/мишница, на транскутанното налягане на кислорода, кожно-то перфузионно налягане, да се извърши Доплерово изследване на пулсовите вълни на стъпалните артерии и др. (14).

Обучението на пациента е от съществено значение за превенцията на диабетните рани. То включва редовен оглед на всички повърхности на стъпалата и интердигитално, преглед на вътрешността на обувките, редовно измиване и подсушаване на ходилата (особено между пръстите), насоки за рязане на ноктите на краката по права линия за предпазване от врасване, избягване на ходенето на бос крак, по чорапи, с чехли или с обувки с тънки подметки. При наличие на точки с повишен натиск или при анамнеза за предишни рани, се препоръчва използване на изработени по отпечатък стелки, преразпределящи тежестта (23, 24). За пациентите с умерен и висок улцеративен риск (категории 2 и 3 по

МРГДС) се препоръчва ежедневно домашно проследяване на температурата на стъпалата с инфрачервен термометър. При откриване на значима температурна разлика (>40F или >2,20C) между кореспондиращи точки на стъпалата в два последователни дни, е необходимо да се намали ежедневната активност и да се проведе консултация със специалист (25-27).

Модифицируемите рискови фактори като излишният калус, кожните фисури, мехури, хеморагии, врасналите или задебелени нокти, гъбичните инфекции са силни предиктори за бъдещи диабетни рани (4, 28, 29). Тяхното адекватно третиране е част от стратегията за превенция на диабетното стъпало. При неуспех от консервативното лечение на преулцеративните състояния, второетапно могат да се приложат и оперативни подходи. Такива са например теномотомията на флексорите на деформирани пръсти-чукче (при рецидивиращ калус или анамнеза за рана на върха им), удължаване на Ахилесовото сухожилие, метатарзофалангеална ставна артропластика, резекция на главите на метатарзалните кости, остеотомия (при предишни труднозаставащи плантарни рани в предната част на ходилото) и др. (30, 31).

Навременното прилагане на доказаните подходи за превенция на диабетните рани са в основата на ограничаването на по-тежките усложнения на диабетното стъпало като инфекциите, хоспитализациите и ампутациите.

Отбременяване на диабетните рани

Диабетните рани на стъпалата засягат около 26 милиона души годишно (4, 32). Въпреки, че разпространението и спектърът на диабетно стъпало варират в различните части на света (във връзка с климат, етнос, генетично предразположение, медицински грижи, обезпеченост на здравната система и др.), процесът на образуване на язва е сходен. За нейното заздравяване е необходимо да са изпълнени определени условия: зоната на улцерация да бъде отбременена от натиск, да има адекватна перфузия към раната, да се лекуват инфекцията, локалният оток и малнутрицията (ако са налични), да се поддържа добър гликемичен контрол, да се провежда редовна локална обработка на раната (14).

В зависимост от водещата причина диабетните рани се разделят на невропатни, исхемични и смесени. *Невропатните рани* се развиват в зоните на повишено натоварване (главички на метатарзалните кости, плантарната повърхностна големия пръст, петата или костни проминенции

при стъпало на Шарко). Те обикновено не са съпроводени с болка, освен ако няма придружаваща инфекция. По периферията на невропатната рана има задебелена кожа, а в централната част се наблюдават грануляции. При физикалния преглед се установяват клинични данни за диабетна невропатия. *Ишемичните рани* се появяват по страничните повърхности на стъпалата, на върха на пръстите или между тях и често са болезнени. Границите на раната са с червен или ливиген оттенък, а центърът им е жълтеникав или некротичен. При физикалния преглед има данни за периферна артериална болест с отслабени пулсации на стъпалните артерии. *Невро-ишемичните рани* имат смесени етиология и клинични характеристики.

За невропатните язви отбременяването от натиск е от ключово значение за заздравяването им, тъй като повишеният механичен стрес на фона на нарушен протективен усет причинява раната и възпрепятства нейното заздравяване (33). Намаляването на механичния стрес може да се постигне чрез ортези, терапевтични обувки или чрез операция (34).

Като първа линия средство за отбременяване при пациентите със захарен диабет и невропатна плантарна рана в предната или средната част на стъпалото се препоръчва използването на постоянна ортеза до коляното с подходящо приспособление за ходилото. При лош толеранс от страна на пациента или при наличие на контраиндикации, като втори избор може да се използва отстраняема ортеза до коляното или глезена, но последните са с 17 до 43% по-ниска ефективност и при тях заздравяването на раните се забавя средно с 8 до 12 дни спрямо постоянните устройства (35-39). Използването на конвенционални или терапевтични обувки не се препоръчва като единствено средство за отбременяване на плантарни рани, освен в случаите, когато няма налична по-добра възможност (35-39). При липса на траен ефект от консервативните методи, алтернативно се прилагат оперативни техники като удължаване на Ахилсовото сухожилие, тенотомия на флексорите на пръстите на краката, резекция на метатарзалните глави или ставна артропластика (40, 41). За отбременяване на плантарните улцерации на петата се препоръчват ортези до коляното или други устройства, които намаляват натиска в задната част на стъпалото и които се толерират добре от пациента (42). Неплантарните рани на стъпалата са хетерогенна група и за отбременяването им се използват различни устройства според типа и локализацията на лезията (ортези до глезените, разделители на пръ-

стите, модифицирани обувки и др.) (42).

Намаляването на механичния натиск върху диабетните рани е елементът с най-силни доказателства за полза в лечението им, като адекватното му и навременно приложение осигурява редукация на общата здравна и финансова тежест от диабетното стъпало (42).

Периферна артериална болест при диабетни рани

Периферната артериална болест се дефинира като обструктивна атеросклеротична съдова болест с характерни клинични симптоми, признаци или отклонения в неинвазивните съдови изследвания и водеща до нарушена циркулация в един или повече от крайниците (2). При хората със захарен диабет, в сравнение с общата популация, тя е по-честа, с по-бърза прогресия, засяга по-млада възраст, мултисегментна, билатерална и по-дистална е, свързана е с нарушено формиране на колатерали, по-голям процент медуокалциноза и е с по-бърза прогресия до ампутация (14). Прогнозата на пациент с диабет, периферна артериална болест и язва на стъпалото, налагаща ампутация, е по-лоша от тази при голяма част от раковите заболявания – до 50% от пациентите не доживяват 5-та година след операцията (43, 44).

При 50% от пациентите с диабетни рани на стъпалата в развитите страни има някаква форма на периферна артериална болест (43, 45), докато невропатните рани са по-чести в слабо развитите гържави (46, 47). Периферната артериална болест е самостоятелен рисков фактор за лошо заздравяване и инфектиране на диабетните язви, ампутация на крайника, повишен сърдечно-съдов риск и смърт (48-52). Съдовата недостатъчност при хората с диабет може да остане неразпозната до момента, в който не настъпи деструкция на тъканите на ходилото, тъй като много често липсват типичните клинични симптоми като клаудикацио и болка при покой (53, 54). Това е свързано с придружаващата диабетна полиневропатия, медуокалцинозата на артериалните стени и периферните отоци (55).

За диагностиката на периферната артериална болест при хората с диабетни рани, освен снемането на насочена сърдечно-съдова анамнеза и палпацията на артериите на стъпалото, е необходимо да се проведат и обективни изследвания. Едно от най-достъпните и проучвани е индексът на систолното артериално налягане глезен/мишница (ИГМ), като стойности под 0,9 са показателни за периферна артериална болест (56). Нормалният диапазон е от 0,9 до 1,3, но

невинаги стойностите над 0,9 изключват нарушение в циркулацията, поради често съпътстващата медуокалциноза на артериалната стена (Mönckeberg склероза), която е белег на авансирала атеросклероза и компрометира изследването (55). В допълнение, като по-чувствителен показател може да се използва индексът на систолното артериално налягане палец на крака/мишница (ИПМ), като при него нормата е над 0,75 (56, 57). Доплеровото изследване на пулсовите вълни на тибиялната и попитеалната артерия се определя като най-достоверният неинвазивен метод. При установяване на трифазна пулсова вълна на *a. dorsalis pedis* на нивото на медиалния малеол и на *a. peronea* в средната част на подбедрицата може да се изключи с голяма вероятност наличието на периферна артериална болест (58). Установено е, че при комбинирането на повече от един способ на изследване на циркулацията на стъпалото, се повишава диагностичната точност (59, 60). Например, съчетанието от ИГМ между 0,9 и 1,3, ИПМ $\geq 0,75$ и наличие на трифазни пулсови вълни на крака намаляват значително възможността да има нарушен кръвоток към ходилото, но това не изключва провеждането на верифициращи съдови образни изследвания (цветна дуплекс ехография, неинвазивни ангиографии – компютърно-томографска, магнитно-резонансна или инвазивна дигитална субтракционна ангиография) (61). Допълнителни показатели, изискващи специализирана апаратура, са транскутанното кислородно налягане и кожното перфузионно налягане. Те също допринасят за оценката на исхемичното стъпало. Установено е, че при човек с диабетна рана на стъпалото и периферна артериална болест всеки от следните параметри повишава вероятността за заздравяване на улцерацията с 25%: кожно перфузионно налягане $\geq 40\text{mmHg}$, систолно налягане на пръст на крака $\geq 30\text{mmHg}$ или транскутанно налягане на кислорода (TcPO_2) $\geq 25\text{mmHg}$ (62).

От друга страна, при наличие на диабетна рана и някои от следните показатели: систолно налягане на глезена $< 50\text{ mm Hg}$, ИГМ $< 0,5$, систолно налягане на пръст на крака $< 30\text{ mm Hg}$ или $\text{TcPO}_2 < 25\text{mmHg}$, е необходимо да се проведе неотложно образно съдово изследване и реваскуларизация (63). Също така при улцерации, които не заздравяват в рамките на 4 до 6 седмици, въпреки оптималните грижи, се препоръчва ангиография и евентуално интервенционална процедура за оптимизиране на кръвотока в съда, перфузиращ зоната на раната (14). Ако не се установи тежка исхемия, има полза да се добави към общите мерки използването на превръзки, импрегнирани със сулфоацетилсалицилат (64).

В терминологията се въвежда и понятието

хронична исхемия, застрашаваща крайника. Дефинира се като клиничен синдром с наличие на периферна артериална болест в комбинация с болка при покой, гангрена или язва на дисталната част на крака с давност над 2 седмици. Този термин заменя по-рано използваните – тежка и критична исхемия (65).

Боравенето с множеството споменати показатели и прагови стойности създава затруднения при работата в ежедневната клинична практика. Освен това, заздравяването на диабетни рани зависи и от редица други несъдови фактори като степента на загуба на тъкан, наличието на инфекция, механичния натиск върху лезията, придружаващите заболявания (напр. сърдечна, бъбречна недостатъчност) и др. (66). По тази причина още през 2013 г. Обществото по съдова хирургия предлага комплексна система, наречена Wifi (Wound, Ischemia, Foot infection – рана, исхемия, инфекция на стъпалото), която е валидирана за диабетна и недиабетна популация (67). Състои се от 3 подсистеми – за оценка на раната (гълбочина, наличие на гангрена); на исхемията (ИГМ, систолно налягане в глезена и пръст на крака или транскутанното налягане на кислорода); на инфекцията (класификацията на IWGDF/IDSA – МРГДС и Американското общество по инфекциозни болести). Wifi системата надгражда и замества по-старите класификации на Ръдърфорд и Лериш-Фонтен. Също така служи чрез оценка на множество рискови фактори подпомага клинициста да постави пациента в категория, която определя едногодишния му риск от ампутация и потенциалната полза от реваскуларизация (Табл. 2, 3, 4 и 5) (68).

След оценяване на диабетното стъпало по трите системи може да се определи клиничния стадий и риска за голяма ампутация при конкретния пациент (Табл. 5) (65).

Голяма ампутация на крака се дефинира като резекцията на крака проксимално от глезена (транстибиална, колянна дезартикуляция, трансфеморална), а малките ампутации съответно са тези от пръстите до нивото на глезена включително (ампутация на част от пръст, метатарзофалангеална дезартикуляция, дистална и проксимална трансметатарзални ампутации, тарзо-метатарзална дезартикуляция – по Lisfranc, транстарзална дезартикуляция – по Chopart и глезена дезартикуляция – по Syme) (2).

Изборът на лечение на периферната артериална болест при диабетна язва се базира на индивидуални фактори (като морфологично разпределение на артериалната съдова недостатъчност, наличието на автологна вена за байпас графт, придружаващите заболявания на пациента, опита на лекуващия екип), поради лип-

Таблица 2. Класификация на раната (WIFI).

Степен	Диабетна рана	Гангрена
0	Няма диабетна рана	Няма гангрена
	<i>Обективно: малка загуба на тъкан. Може да се съхрани с ампутация на пръст (1 или 2) или с покриване на кожата.</i>	
1	Малка(и), плътка(и) язва(и) в дисталната част на крака или стъпалото; няма открита кост, освен дисталните фаланги	Няма гангрена
	<i>Обективно: малка загуба на тъкан. Може да се съхрани стъпалото с ампутация на пръст (1 или 2) или покриване с кожа.</i>	
2	По-дълбока язва с открита кост, става или сухожилие, която не включва петата; Плътка язва на петата, без калканеално ангажиране	Гангрена, ограничена до пръстите
	<i>Обективно: голяма загуба на тъкан. Може да се съхрани стъпалото с ампутация на множество пръсти (≥ 3) или стандартна трансметатарзална ампутация (ТМА) + покриване с кожа.</i>	
3	Обширна дълбока язва, ангажираща предната и/или средната част на стъпалото, Дълбока язва на петата ± калканеално ангажиране	Обширна гангрена, ангажираща предната и/или средната част на стъпалото, дълбока некроза на петата ± калканеално ангажиране
	<i>Обективно: обширна загуба на тъкан. Може да се съхрани стъпалото само с комплексната му реконструкция или атипична ТМА (по Chopart или Lisfranc); покритие на раната с ламбо или комплексно лечение при налична голяма мекотъканна увреда</i>	

са на убедителни доказателства за полза на някой от методите. Възможностите са ендоваскуларна, отворена или хибридна процедура (69). В допълнение към терапевтичния план е необходимо да се контролират другите сърдечно-съдови рискови фактори – насърчаване на пациента да спре тютюнопушенето, осигуряване на оптимален контрол на гликемията, липидния профил (да се включи или адаптира дозата на статина) и артериалното налягане, назначаване на противотромбозно средство, като се дава предимство на клопидогрела пред аспирин (70). Тези мерки редуцират нивото на 5-годишната смъртност при хората с невроисхемични диабетни рани (71).

Диагноза и лечение на инфекциите на стъпалото при хората със захарен диабет

С увеличаването честотата на захарния диабет нараства и броя на неговите усложнения, включително и на инфекциите (1). Инфектираното диабетно стъпало се асоциира със

значителен коморбидитет, изисква стриктно проследяване от лекуващия екип, антимикробна терапия, множество хоспитализации, оперативни процедури и консумира значителен ресурс на здравната и социалната система (72, 73). Инфектираните рани са най-честото диабетно усложнение, налагащо хоспитализация на пациента и водещо до ампутация на крака (74-76).

Препоръчва се оценката и тежестта на инфекцията да се направят по класификацията на международната работна група за диабетно стъпало и Американското общество по инфекциозни болести (част от Wifi – Табл. 4) (52, 77).

Друга доказана система за оценка на диабетните рани се означава с акронима SINBAD (site, ischemia, neuropathy, bacterial infection, area, depth – място, исхемия, невропатия, бактериална инфекция, площ, дълбочина) (Табл. 6) (78).

Последната система е лесна за прилагане, не изисква високотехнологична апаратура и съдържа необходимите параметри за комплексна оценка. Препоръчва се нейното използване при отдалечена комуникация между различните спе-

Таблица 3. Класификация на исхемията (Wifi)

Степен	Индекс глезен/мишница	Систолно налягане на глезена (mmHg)	Налягане на пръста на крака, Транскутанно кислородно налягане (mmHg)
0	≥ 0,80	>100	≥60
1	0,6-0,79	70-100	40-59
2	0,4-0,59	50-70	30-39
3	≤0,39	<50	<30
Степен	Клинична изява		
0	Без симптоми и признаци на инфекция Наличие на инфекция, дефинирана като наличие на поне 2 от следните признака: <ul style="list-style-type: none"> • Локално подуване или индурация • Еритем >0,5 до ≤2 см около раната • Локална чувствителност или болка • Локално затопляне • Гнойна секреция (плътна, матова до бяла, или кръвениста секреция) 		
1	Локална инфекция, ангажираща кожа и подкожие (без да обхваща по-дълбоки тъкани и без системни прояви, като тези описани по-долу). Да се изключи друга причина за възпалителен отговор на кожата (напр. травма, подагра, остра фаза на невро-остеоартропатия на Шарко, фрактура, тромбоза, венозна стаза)		
2	Локална инфекция (както е описана по-горе) с еритем >2 см или ангажиращ структури по-дълбоки от кожата и подкожието (напр. абсцес, остеомиелит, септичен артрит, фасциит) и без системни прояви (както тези описани по-долу)		
3	Локална инфекция (както е описана по-горе) с признаци на системна възпалителна реакция, представляваща се с два или повече от следните признаци: <ul style="list-style-type: none"> • Температура >38°C или <36°C • Сърдечна честота >90 удара/мин • Дихателна честота >20 дишания/мин или PaCO₂ <32 mm Hg • Лейкоцитен брой >12 или <4 G/l или 10% незрели (щаб) форми 		

Таблица 4. Класификация на инфекцията на стъпалото (Wifi).

PaCO ₂ – парциално налягане на въглеродния диоксид
Степен 0 – липса/много лека инфекция;
Степен 1 – лека инфекция;
Степен 2 – умерена инфекция;
Степен 3 – тежка (системна) инфекция

циализирани екипи, поради надеждността и много добрата ѝ възпроизводимост. SINBAD системата има предиктивна стойност по отношение на заздравяването на раните и риска от ампутации (79-81). Критериите за налична инфекция на раната са идентични с тези от класификацията на Международната работна група за диабетно стъпало и Американското общество по инфекциозни болести.

Международната работна група за диабетно стъпало, на

базата на обзор на големи кохортни проучвания по темата, идентифицира 8 фактора за незаздравяване на диабетните рани и смърт: терминална бъбречна недостатъчност, периферна артериална болест, загуба на протективен усет, площ, дълбочина, разположение (предна/задна част на стъпалото) и брой на раните, както и наличието на инфекция (82). Към момента няма единна класификация, която да включва всичките 8 компонента.

Като допълнение към клиничния преглед, когато данните за инфекция са неубедителни, могат да се изследват серумните възпалителни маркери – С-реактивен протеин, прокалцитонин, лейкоци-

Таблица 5. Клинични стадии за риска от голяма ампутация на крака (Wifi)

Риск от ампутация	Клиничен стадий	Wifi оценка
Много нисък	Стадий 1	W0 I0 fl0,1
		W0 I1 fl0
		W1 I0 fl0,1 W1 I1 fl 0
Нисък	Стадий 2	W0 I0 fl2
		W0 I1 fl1
		W0 I2 fl0,1
		W0 I3 fl0
		W1 I0 fl2
		W1 I1 fl1
		W1 I2 fl0 W2 I0 fl0/1
Умерен	Стадий 3	W0 I0 fl3
		W0 I2 fl1,2
		W0 I3 fl1,2
		W1 I0 fl3
		W1 I1 fl2
		W1 I2 fl1
		W1 I3 fl0,1
		W2 I0 fl2
		W2 I1 fl0,1
		W2 I2 fl0 W3 I0 fl0,1
Висок	Стадий 4	W0 I1,2,3 fl3
		W1 I1 fl3
		W1 I2,3 fl2,3
		W2 I0 fl3
		W2 I1 fl2,3
		W2 I2 fl1,2,3
		W2 I3 fl0,1,2,3
		W3 I0 fl2,3 W3 I1,2,3 fl0,1,2,3
<p>Стадий 1: Минимална исхемия; няма/малка загуба на тъкан</p> <p>Стадий 2-4: отразяват напредващите стадии на исхемия, раневни обхват и инфекция</p> <p>Стадий 5 (не е показан в таблицата): неспасяемо стъпало (най-често поради обхвата на раната или тежестта на инфекцията).</p> <p>W – рана; I – исхемия; fl – инфекция на стъпалото.</p>		

тен брой, скорост на утаяване на еритроцитите (83, 84). Има изследване, че при $СУЕ \geq 70$ mm/h обикновено инфекцията достига до костта (85). При съмнение за остеомиелит като първа стъпка се препоръчват стерилно сондиране на раната за търсене на комуникация с подлежащата кост (probe-to-bone test) и извършване на рентгенография на стъпалото (86-88). Ако тези методи са недостатъчно информативни, в съображение влизат магнитният резонанс, 18-FDG позитрон емисионната томография, компютърната томография (КТ) и сцинтиграфията с белязани левкоцити (\pm КТ) (89, 90). Когато преди започването на лечение е необходимо да се установи бактериалният причинител или да се верифицира наличието на остеомиелит, е необходимо да се вземе костна биопсия (перкутанно или оперативно) за микробиологично и хистологично изследване (91, 92). При търсене на мекотъканна инфекция не се препоръчва използването на тампон, а следва да се вземе тъкан от дълбочината на раната чрез кюртаж или биопсия (след щателно локално почистване) (93).

Лечението на инфектираната диабетна рана се провежда със системни антибиотици. Няма доказана полза от локалното им приложение (94), както и от назначаването на антибиотично лечение при неинфектирана рана с цел профилактиката ѝ и ускоряване на заздравяването (95, 96). Емпиричното лечение се провежда с представители от групите на пеницилините, цефалоспорините, карбапенемите, метронидазол (в комбинация с други антибиотици), клиндамицин, линезолид, даптомицин, флуорохинолони, ванкомицин. При избора на терапия се отчита тежестта на инфекцията и някои допълнителни фактори (Табл. 7) (52).

При тежка инфекция и при част от умерените (по преценка на лекуващия екип) се препоръчва да се започне парентерално лечение и при подобрение да се премине към перорална схема, а в останалите случаи терапията е изцяло перорална. Продължителността на стандартния курс е 1-2 седмици, но може да се удължи до 4 седмици при бавно възстановяване и наличие на тежка периферна артериална болест. При остеомиелит се допуска антибиотичният прием да бъде до 6 седмици (52, 97).

Въпреки оптималните грижи, под 50% от инфектираните диабетни рани се излекуват, като около 10% от тях рецидивират, в 20% от случаите се налага ампутация и в 15% инфекцията става причина за смърт (75).

Таблица 6. SINBAD система

Категория	Определение	Точки
Място	Предна част на стъпалото	0
	Средна/задна част	1
Исхемия	Интактен кръвоток на стъпалата: палпират се пулсациите поне на 1 артерия	0
	Клинични данни за редуциран кръвоток на стъпалото	1
Невропатия	Запазен протективен усет	0
	Липсва протективен усет	1
Бактериална инфекция	Няма	0
	Има	1
Площ	Рана < 1cm ²	0
	Рана ≥ 1cm ²	1
Дълбочина	Рана, достигаща кожата или подкожието	0
	Рана, достигаща мускул, сухожилие или по-дълбоко	1
Максимален сбор		6

COVID-19 и диабетно стъпало

Настоящата коронавирусна пандемия постави пациентите с диабетно стъпало пред редица рискове и затруднения. Установи се, че инфекцията със SARS-COV2 протича по-тежко при хората със захарен диабет и е свързана с по-висока смъртност (98). Асоциираните с COVID-19 фактори като имунна дисрегулация, повишен цитокинов отговор, прокоагулантно състояние, висок тромботичен риск, хипоксия, синдром на системна възпалителна реакция, психо-емоционални нарушения, депресия, са рискови фактори за влошаване на хората с диабетни рани.

От друга страна социалната изолация и затрудненият достъп до медицински грижи възпрепятстват проследяването и навременното специализирано лечение на хората с диабетно стъпало. Все повече организации и експерти се обръщат към средствата на телемедицината и се разработва активното ѝ внедряване в подхода при хроничните заболявания (99, 100).

Заключение

Диабетното стъпало е усложнение, свързано с инвалидност и висока смъртност. Успешният подход при него се основава на продължителното прилагане на съвременните препоръки с доказани ползи от обучен мултидисциплинарен екип, в който най-ключов е самият пациент.

Тази публикация е подкрепена от Министерството на образованието и науката по Националната програма за научни изследвания „Млади учени и постдокторанти“. / This work is supported by the Bulgarian Ministry of Education and Science under the National Program for research „Young Scientists and Postdoctoral Students“.

Таблица 7. Емпирична терапия при инфектирано диабетно стъпало.

Тежест на инфекцията	Други фактори	Най-чести причинители	Емпирична терапия
Лека	Без усложняващи фактори	ГПК	Полусинтетични пеницилини, 1-ва генерация ЦС
	β-лактамна алергия или непоносимост	ГПК	Клиндамицин; ФХ; Т/С; макролиди; доксициклин
	Скорошен прием на антибиотик	ГПК+ГНК Т/С; ФХ	АЦ/КК, АМП/СБ;
	Висок риск от MRSA	MRSA	Линезолид; Т/С; доксициклин; макролид
Умерена или тежка	Без усложняващи фактори	ГПК±ГНП	АЦ/КК, АМП/СБ; 2-ра, 3-та генерация ЦС
	Скорошен прием на антибиотик	ГПК±ГНП	ТЦ/КК, ПЦ/ТБ 3-та генерация ЦС; Етрапенем
	Мацерирана рана или топъл климат	ГНП, вкл. Pseudomonas	ТЦ/КК, ПЦ/ТБ Полусинтетични пеницилини + цефтаздим; Полусинтетични пеницилини + ципрофлоксацин Импипенем, меропенем, дорипенем
	Исхемичен крайник, некроза, образуване на газ	ГПК±ГНП± анаероби	АЦ/КК, АМП/СБ или ТЦ/КК, ПЦ/ТБ Карбапенем; 2-ра, 3-та генерация ЦС + клиндамицин или метронидазол
	MRSA рискови фактори	MRSA	Да се обмисли смяна с гликопептид; линезолид; Даптомицин; Фузидова киселина, Т/С + рифампицин; доксициклин
Рискови фактори за ГНП	ESBL	Карбапенеми; ФХ; аминокликозиди и колистин	

ГПК – грам-позитивни коки; ГНК – грам-негативни коки; ГНП – грам-негативни пръчици; MRSA – метицилин-резистентни *Staphylococcus aureus*; ESBL - extended-spectrum β-lactamase-producing organism; ЦС – цефалоспорици; ФХ – флуорохинолони, Т/С – триметоприм/сулфаметоксазол; АЦ/КК – амоксицилин/клавуланова киселина; АМП/СК – ампицилин/сулбактам; ТЦ/КК – тикарцилин/клавуланова киселина; ПЦ/ТБ – пиперацилин/тазобактам.

References

1. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9. *Diabetes Res Clin Pract* 2019; 157: 107843.
2. van Netten JJ, Bus SA, Apelqvist J, Lipsky BA, Hinchliffe RJ, Game F, et al. Definitions and criteria for diabetic foot disease. *Diabetes Metab Res Rev* 2020; 36 Suppl 1:e3268.
3. Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet* 2005; 366(9498): 1719-1724.
4. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. *N Engl J Med* 2017; 376(24): 2367-2375.
5. Bobircă F, Mihalache O, Georgescu D, Pătrașcu T. The New Prognostic-Therapeutic Index for Diabetic Foot Surgery-Extended Analysis. *Chirurgia (Bucur)* 2016; 111(2): 151-155.
6. Cavanagh P, Attinger C, Abbas Z, Bal A, Rojas N, Xu ZR. Cost of treating diabetic foot ulcers in five different countries. *Diabetes Metab Res Rev* 2012; 28 Suppl 1: 107-111.
7. Moxey PW, Gogalniceanu P, Hinchliffe RJ, Loftus IM, Jones KJ, Thompson MM, et al. Lower extremity amputations-a review of global variability in incidence. *Diabet Med* 2011; 28(10): 1144-1153.

8. Gatev T, Gateva A, Assyov Y, Nacheva S, Petrova J, Poromanski I, et al. The role of Sudoscan feet asymmetry in the diabetic foot. *Prim Care Diabetes* 2019.
9. Unwin N. Epidemiology of lower extremity amputation in centres in Europe, North America and East Asia. *Br J Surg* 2000; 87(3): 328-337.
10. Armstrong DG, Lavery LA, van Houtum WH, Harkless LB. The impact of gender on amputation. *J Foot Ankle Surg*. 1997;36(1):66-9; discussion 81.
11. Most RS, Sinnock P. The epidemiology of lower extremity amputations in diabetic individuals. *Diabetes Care* 1983; 6(1): 87-91.
12. Resnick HE, Carter EA, Sosenko JM, Henly SJ, Fabsitz RR, Ness FK, et al. Incidence of lower-extremity amputation in American Indians: the Strong Heart Study. *Diabetes Care* 2004; 27(8): 1885-1891.
13. Siitonen OI, Niskanen LK, Laakso M, Siitonen JT, Pyörälä K. Lower-extremity amputations in diabetic and nondiabetic patients. A population-based study in eastern Finland. *Diabetes Care* 1993; 16(1): 16-20.
14. Schaper NC, van Netten JJ, Apelqvist J, Bus SA, Hinchliffe RJ, Lipsky BA, et al. Practical Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev* 2020; 36 Suppl 1:e3266.
15. Monteiro-Soares M, Russell D, Boyko EJ, Jeffcoate W, Mills JL, Morbach S, et al. Guidelines on the classification of diabetic foot ulcers (IWGDF 2019). *Diabetes Metab Res Rev* 2020; 36 Suppl 1:e3273.
16. Boulton AJ, Armstrong DG, Albert SF, Frykberg RG, Hellman R, Kirkman MS, et al. Comprehensive foot examination and risk assessment: a report of the task force of the foot care interest group of the American Diabetes Association, with endorsement by the American Association of Clinical Endocrinologists. *Diabetes Care* 2008; 31(8): 1679-1685.
17. Crawford F, Cezard G, Chappell FM, Murray GD, Price JF, Sheikh A, et al. A systematic review and individual patient data meta-analysis of prognostic factors for foot ulceration in people with diabetes: the international research collaboration for the prediction of diabetic foot ulcerations (PODUS). *Health Technol Assess* 2015; 19(57): 1-210.
18. Rayman G, Vas PR, Baker N, Taylor CG, Gooday C, Alder AI, et al. The Ipswich Touch Test: a simple and novel method to identify inpatients with diabetes at risk of foot ulceration. *Diabetes Care* 2011; 34(7): 1517-1518.
19. Sharma S, Kerry C, Atkins H, Rayman G. The Ipswich Touch Test: a simple and novel method to screen patients with diabetes at home for increased risk of foot ulceration. *Diabet Med* 2014; 31(9): 1100-1103.
20. Abbott CA, Vileikyte L, Williamson S, Carrington AL, Boulton AJ. Multicenter study of the incidence of and predictive risk factors for diabetic neuropathic foot ulceration. *Diabetes Care* 1998; 21(7): 1071-1075.
21. Abbott CA, Carrington AL, Ashe H, Bath S, Every LC, Griffiths J, et al. The North-West Diabetes Foot Care Study: incidence of, and risk factors for, new diabetic foot ulceration in a community-based patient cohort. *Diabet Med* 2002; 19(5): 377-384.
22. Kamenov ZA, Petrova JJ, Christov VG. Diagnosis of diabetic neuropathy using simple somatic and a new autonomic (neuropad) tests in the clinical practice. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2010; 118(4): 226-233.
23. Fernando M, Crowther R, Lazzarini P, Sangla K, Cunningham M, Buttner P, et al. Biomechanical characteristics of peripheral diabetic neuropathy: A systematic review and meta-analysis of findings from the gait cycle, muscle activity and dynamic barefoot plantar pressure. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 2013; 28(8): 831-845.
24. Fernando ME, Crowther RG, Pappas E, Lazzarini PA, Cunningham M, Sangla KS, et al. Plantar pressure in diabetic peripheral neuropathy patients with active foot ulceration, previous ulceration and no history of ulceration: a meta-analysis of observational studies. *PLoS One* 2014; 9(6): e99050.
25. Lavery LA, Higgins KR, Lanctot DR, Constantinides GP, Zamorano RG, Armstrong DG, et al. Home monitoring of foot skin temperatures to prevent ulceration. *Diabetes Care* 2004; 27(11): 2642-2647.
26. Lavery LA, Higgins KR, Lanctot DR, Constantinides GP, Zamorano RG, Athanasiou KA, et al. Preventing diabetic foot ulcer recurrence in high-risk patients: use of temperature monitoring as a self-assessment tool. *Diabetes Care* 2007; 30(1): 14-20.
27. Armstrong DG, Holtz-Neiderer K, Wendel C, Mohler MJ, Kimbriel HR, Lavery LA. Skin temperature monitoring reduces the risk for diabetic foot ulceration in high-risk patients. *Am J Med* 2007; 120(12): 1042-1046.
28. Reiber GE, Vileikyte L, Boyko EJ, del Aguila M, Smith DG, Lavery LA, et al. Causal pathways for incident lower-extremity ulcers in patients with diabetes from two settings. *Diabetes Care* 1999; 22(1): 157-162.
29. Waaijman R, de Haart M, Arts ML, Wever D, Verlouw AJ, Nolle F, et al. Risk factors for plantar foot ulcer recurrence in neuropathic diabetic patients. *Diabetes Care* 2014; 37(6): 1697-1705.
30. van Netten JJ, Bril A, van Baal JG. The effect of flexor tenotomy on healing and prevention of neuropathic diabetic foot ulcers on the distal end of the toe. *J Foot Ankle Res* 2013; 6(1): 3.
31. Mueller MJ, Sinacore DR, Hastings MK, Strube MJ, Johnson JE. Effect of Achilles tendon lengthening on neuropathic plantar ulcers. A randomized clinical trial. *J Bone Joint Surg Am* 2003; 85(8): 1436-1445.
32. Lazzarini PA, Pacella RE, Armstrong DG, van Netten JJ. Diabetes-related lower-extremity complications are a leading cause of the global burden of disability. *Diabet Med* 2018.
33. Bus SA. The Role of Pressure Offloading on Diabetic Foot Ulcer Healing and Prevention of Recurrence. *Plast Reconstr Surg* 2016; 138(3 Suppl): 179S-187S.
34. Bus SA, van Deursen RW, Armstrong DG, Lewis JE, Caravaggi CF, Cavanagh PR, et al. Footwear and offloading interventions to prevent and heal foot ulcers and reduce plantar pressure in patients with diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* 2016; 32 Suppl 1: 99-118.
35. de Oliveira AL, Moore Z. Treatment of the diabetic foot by offloading: a systematic review. *J Wound Care* 2015; 24(12): 560, 2-70.
36. Ontario HQ. Fibreglass Total Contact Casting, Removable Cast Walkers, and Irremovable Cast Walkers to Treat Diabetic Neuropathic Foot Ulcers: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser* 2017; 17(12): 1-124.
37. Elraiyah T, Prutsky G, Domecq JP, Tsapas A, Nabhan M, Frykberg RG, et al. A systematic review and meta-analysis of off-loading methods for diabetic foot ulcers. *J Vasc Surg* 2016; 63(2 Suppl): 59S-68S.e1-2.
38. Lewis J, Lipp A. Pressure-relieving interventions for treating diabetic foot ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2013(1): CD002302.
39. Morona JK, Buckley ES, Jones S, Reddin EA, Merlin TL. Comparison of the clinical effectiveness of different off-loading devices for the treatment of neuropathic foot ulcers in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2013; 29(3): 183-193.
40. Bus SA, Valk GD, van Deursen RW, Armstrong DG, Caravaggi C, Hlaváček P, et al. The effectiveness of footwear and

offloading interventions to prevent and heal foot ulcers and reduce plantar pressure in diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 24 Suppl 1: S162-180.

41. **Bonanno DR, Gillies EJ.** Flexor Tenotomy Improves Healing and Prevention of Diabetes-Related Toe Ulcers: A Systematic Review. *J Foot Ankle Surg* 2017; 56(3): 600-604.

42. **Lazzarini PA, Jarl G, Gooday C, Viswanathan V, Caravaggi CF, Armstrong DG, et al.** Effectiveness of offloading interventions to heal foot ulcers in persons with diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* 2020; 36 Suppl 1: e3275.

43. **Morbach S, Furchert H, Gröblichhoff U, Hoffmeier H, Kersten K, Klauke GT, et al.** Long-term prognosis of diabetic foot patients and their limbs: amputation and death over the course of a decade. *Diabetes Care* 2012; 35(10): 2021-2027.

44. **Junrungsee S, Kosachunhanun N, Wongthane A, Rerkasem K.** History of foot ulcers increases mortality among patients with diabetes in Northern Thailand. *Diabet Med* 2011; 28(5): 608-611.

45. **Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, Jude E, Piaggese A, Bakker K, et al.** High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. *Diabetologia* 2007; 50(1): 18-25.

46. **Rigato M, Pizzol D, Tiago A, Putoto G, Avogaro A, Fadini GP.** Characteristics, prevalence, and outcomes of diabetic foot ulcers in Africa. A systemic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 142: 63-73.

47. **Younis BB, Shahid A, Arshad R, Khurshid S, Ahmad M, Yousaf H.** Frequency of foot ulcers in people with type 2 diabetes, presenting to specialist diabetes clinic at a Tertiary Care Hospital, Lahore, Pakistan. *BMC Endocr Disord* 2018; 18(1): 53.

48. **Spreen MI, Gremmels H, Teraa M, Sprengers RW, Verhaar MC, Statius van Eps RG, et al.** Diabetes Is Associated With Decreased Limb Survival in Patients With Critical Limb Ischemia: Pooled Data From Two Randomized Controlled Trials. *Diabetes Care* 2016; 39(11): 2058-2064.

49. **Elgzyri T, Larsson J, Thörne J, Eriksson KF, Apelqvist J.** Outcome of ischemic foot ulcer in diabetic patients who had no invasive vascular intervention. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2013; 46(1): 110-117.

50. **Richter L, Freisinger E, Lüders F, Gebauer K, Meyborg M, Malyar NM.** Impact of diabetes type on treatment and outcome of patients with peripheral artery disease. *Diab Vasc Dis Res* 2018; 15(6): 504-510.

51. **Blinc A, Kozak M, Šabovič M, Božič Mijovski M, Stegnar M, Poredoš P, et al.** Survival and event-free survival of patients with peripheral arterial disease undergoing prevention of cardiovascular disease. *Int Angiol* 2017; 36(3): 216-227.

52. **Lipsky BA, Senneville É, Abbas ZG, Aragón-Sánchez J, Diggle M, Embil JM, et al.** Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev* 2020; 36 Suppl 1: e3280.

53. **Dolan NC, Liu K, Criqui MH, Greenland P, Guralnik JM, Chan C, et al.** Peripheral artery disease, diabetes, and reduced lower extremity functioning. *Diabetes Care* 2002; 25(1): 113-120.

54. **Boyko EJ, Ahroni JH, Davignon D, Stensel V, Prigeon RL, Smith DG.** Diagnostic utility of the history and physical examination for peripheral vascular disease among patients with diabetes mellitus. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 659-668.

55. **Edmonds ME, Morrison N, Laws JW, Watkins PJ.** Medial arterial calcification and diabetic neuropathy. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 284(6320): 928-930.

56. **Forsythe RO, Apelqvist J, Boyko EJ, Fitridge R, Hong JP, Katsanos K, et al.** Effectiveness of bedside investigations to diagnose peripheral artery disease among people with diabetes mellitus: A

systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* 2020; 36 Suppl 1: e3277.

57. **Randhawa MS, Reed GW, Grafmiller K, Gornik HL, Shishehbor MH.** Prevalence of Tibial Artery and Pedal Arch Patency by Angiography in Patients With Critical Limb Ischemia and Noncompressible Ankle Brachial Index. *Circ Cardiovasc Interv* 2017; 10(5).

58. **Vriens B, D'Abate F, Ozdemir BA, Fenner C, Maynard W, Budge J, et al.** Clinical examination and non-invasive screening tests in the diagnosis of peripheral artery disease in people with diabetes-related foot ulceration. *Diabet Med* 2018; 35(7): 895-902.

59. **Wukich DK, Shen W, Raspovic KM, Suder NC, Baril DT, Avgerinos E.** Noninvasive Arterial Testing in Patients With Diabetes: A Guide for Foot and Ankle Surgeons. *Foot Ankle Int* 2015; 36(12): 1391-1399.

60. **Barshes NR, Flores E, Belkin M, Kougiaris P, Armstrong DG, Mills JL.** The accuracy and cost-effectiveness of strategies used to identify peripheral artery disease among patients with diabetic foot ulcers. *J Vasc Surg* 2016; 64(6): 1682-1690.e3.

61. **Bunte MC, Jacob J, Nudelman B, Shishehbor MH.** Validation of the relationship between ankle-brachial and toe-brachial indices and infragenicular arterial patency in critical limb ischemia. *Vasc Med* 2015; 20(1): 23-29.

62. **Forsythe RO, Apelqvist J, Boyko EJ, Fitridge R, Hong JP, Katsanos K, et al.** Performance of prognostic markers in the prediction of wound healing or amputation among patients with foot ulcers in diabetes: A systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* 2020; 36 Suppl 1: e3278.

63. **Ince P, Game FL, Jeffcoate WJ.** Rate of healing of neuropathic ulcers of the foot in diabetes and its relationship to ulcer duration and ulcer area. *Diabetes Care* 2007; 30(3): 660-663.

64. **Hinchliffe RJ, Forsythe RO, Apelqvist J, Boyko EJ, Fitridge R, Hong JP, et al.** Guidelines on diagnosis, prognosis, and management of peripheral artery disease in patients with foot ulcers and diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev* 2020; 36 Suppl 1: e3276.

65. **Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, White JV, Dick F, Fitridge R, et al.** Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg* 2019; 69(6S): 3S-125S.e40.

66. **Gershater MA, Löndahl M, Nyberg P, Larsson J, Thörne J, Eneroth M, et al.** Complexity of factors related to outcome of neuropathic and neuroischaemic/ischaemic diabetic foot ulcers: a cohort study. *Diabetologia* 2009; 52(3): 398-407.

67. **Mills JL, Conte MS, Armstrong DG, Pomposelli FB, Schanzer A, Sidawy AN, et al.** The Society for Vascular Surgery Lower Extremity Threatened Limb Classification System: risk stratification based on wound, ischemia, and foot infection (WIFI). *J Vasc Surg* 2014; 59(1): 220-234.e1-2.

68. **Weaver ML, Hicks CW, Canner JK, Sherman RL, Hines KF, Mathioudakis N, et al.** The Society for Vascular Surgery Wound, Ischemia, and foot Infection (WIFI) classification system predicts wound healing better than direct angiosome perfusion in diabetic foot wounds. *J Vasc Surg* 2018; 68(5): 1473-1481.

69. **Forsythe RO, Apelqvist J, Boyko EJ, Fitridge R, Hong JP, Katsanos K, et al.** Effectiveness of revascularisation of the ulcerated foot in patients with diabetes and peripheral artery disease: A systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* 2020; 36 Suppl 1: e3279.

70. **National Institute for Health, Excellence C.** NICE Guidelines [CG119] *Diabetic Foot Problems* 2011.

71. **Young MJ, McCardle JE, Randall LE, Barclay JL.** Improved survival of diabetic foot ulcer patients 1995-2008: possible impact of aggressive cardiovascular risk management. *Diabetes Care* 2008; 31(11): 2143-2147.

72. **Raspovic KM, Wukich DK.** Self-reported quality of life and diabetic foot infections. *J Foot Ankle Surg* 2014; 53(6): 716-719.

73. Peters EJ, Childs MR, Wunderlich RP, Harkless LB, Armstrong DG, Lavery LA. Functional status of persons with diabetes-related lower-extremity amputations. *Diabetes Care* 2001; 24(10): 1799-1804.
74. Lavery LA, Armstrong DG, Murdoch DP, Peters EJ, Lipsky BA. Validation of the Infectious Diseases Society of America's diabetic foot infection classification system. *Clin Infect Dis* 2007; 44(4): 562-565.
75. Ndosi M, Wright-Hughes A, Brown S, Backhouse M, Lipsky BA, Bhogal M, et al. Prognosis of the infected diabetic foot ulcer: a 12-month prospective observational study. *Diabet Med* 2018; 35(1): 78-88.
76. Tan TW, Shih CD, Concha-Moore KC, Diri MM, Hu B, Marrero D, et al. Disparities in outcomes of patients admitted with diabetic foot infections. *PLoS One* 2019; 14(2): e0211481.
77. Zhan LX, Branco BC, Armstrong DG, Mills JL. The Society for Vascular Surgery lower extremity threatened limb classification system based on Wound, Ischemia, and foot Infection (WIFI) correlates with risk of major amputation and time to wound healing. *J Vasc Surg* 2015; 61(4): 939-944.
78. Ince P, Abbas ZG, Lutale JK, Basit A, Ali SM, Chohan F, et al. Use of the SINBAD classification system and score in comparing outcome of foot ulcer management on three continents. *Diabetes Care* 2008; 31(5): 964-967.
79. Oyibo SO, Jude EB, Tarawneh I, Nguyen HC, Armstrong DG, Harkless LB, et al. The effects of ulcer size and site, patient's age, sex and type and duration of diabetes on the outcome of diabetic foot ulcers. *Diabet Med* 2001; 18(2): 133-138.
80. Gul A, Basit A, Ali SM, Ahmadani MY, Miyan Z. Role of wound classification in predicting the outcome of diabetic foot ulcer. *J Pak Med Assoc* 2006; 56(10): 444-447.
81. Jeon BJ, Choi HJ, Kang JS, Tak MS, Park ES. Comparison of five systems of classification of diabetic foot ulcers and predictive factors for amputation. *Int Wound J* 2017; 14(3): 537-545.
82. Monteiro-Soares M, Boyko EJ, Jeffcoate W, Mills JL, Russell D, Morbach S, et al. Diabetic foot ulcer classifications: A critical review. *Diabetes Metab Res Rev* 2020; 36 Suppl 1: e3272.
83. Park JH, Suh DH, Kim HJ, Lee YI, Kwak IH, Choi GW. Role of procalcitonin in infected diabetic foot ulcer. *Diabetes Res Clin Pract* 2017; 128: 51-57.
84. Armstrong DG, Perales TA, Murff RT, Edelson GW, Welchon JG. Value of white blood cell count with differential in the acute diabetic foot infection. *J Am Podiatr Med Assoc* 1996; 86(5): 224-227.
85. van Asten SA, Jupiter DC, Mithani M, La Fontaine J, Davis KE, Lavery LA. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein to monitor treatment outcomes in diabetic foot osteomyelitis. *Int Wound J* 2017; 14(1): 142-148.
86. Ramanujam CL, Han D, Zgonis T. Medical Imaging and Laboratory Analysis of Diagnostic Accuracy in 107 Consecutive Hospitalized Patients With Diabetic Foot Osteomyelitis and Partial Foot Amputations. *Foot Ankle Spec* 2018; 11(5): 433-443.
87. Senneville E. Editorial Commentary: Probe-to-Bone Test for Detecting Diabetic Foot Osteomyelitis: Rapid, Safe, and Accurate-but for Which Patients? *Clin Infect Dis* 2016; 63(7): 949-950.
88. Álvaro-Afonso FJ, Lázaro-Martínez JL, Aragón-Sánchez J, García-Morales E, García-Álvarez Y, Molines-Barroso RJ. Inter-observer reproducibility of diagnosis of diabetic foot osteomyelitis based on a combination of probe-to-bone test and simple radiography. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 105(1): e3-5.
89. Dinh MT, Abad CL, Safdar N. Diagnostic accuracy of the physical examination and imaging tests for osteomyelitis underlying diabetic foot ulcers: meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2008; 47(4): 519-527.
90. Lauri C, Tamminga M, Glaudemans AWJM, Juárez Orozco LE, Erba PA, Jutte PC, et al. Detection of Osteomyelitis in the Diabetic Foot by Imaging Techniques: A Systematic Review and Meta-analysis Comparing MRI, White Blood Cell Scintigraphy, and FDG-PET. *Diabetes Care* 2017; 40(8): 1111-1120.
91. Senneville E, Melliez H, Beltrand E, Legout L, Valette M, Cazaubiel M, et al. Culture of percutaneous bone biopsy specimens for diagnosis of diabetic foot osteomyelitis: concordance with ulcer swab cultures. *Clin Infect Dis* 2006; 42(1): 57-62.
92. Couturier A, Chabaud A, Desbiez F, Descamps S, Petrosyan E, Letertre-Gilbert P, et al. Comparison of microbiological results obtained from per-wound bone biopsies versus transcutaneous bone biopsies in diabetic foot osteomyelitis: a prospective cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2019; 38(7): 1287-1291.
93. Nelson A, Wright-Hughes A, Backhouse MR, Lipsky BA, Nixon J, Bhogal MS, et al. CODIFI (Concordance in Diabetic Foot Ulcer Infection): a cross-sectional study of wound swab versus tissue sampling in infected diabetic foot ulcers in England. *BMJ Open* 2018; 8(1): e019437.
94. Dumville JC, Lipsky BA, Hoey C, Cruciani M, Fiscan M, Xia J. Topical antimicrobial agents for treating foot ulcers in people with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 6: CD011038.
95. Abbas M, Uçkay I, Lipsky BA. In diabetic foot infections antibiotics are to treat infection, not to heal wounds. *Expert Opin Pharmacother* 2015; 16(6): 821-832.
96. Gardner SE, Haleem A, Jao YL, Hillis SL, Femino JE, Phisitkul P, et al. Cultures of diabetic foot ulcers without clinical signs of infection do not predict outcomes. *Diabetes Care* 2014; 37(10): 2693-2701.
97. Tone A, Nguyen S, Devemy F, Topolinski H, Valette M, Cazaubiel M, et al. Six-week versus twelve-week antibiotic therapy for nonsurgically treated diabetic foot osteomyelitis: a multicenter open-label controlled randomized study. *Diabetes Care* 2015; 38(3): 302-307. *Diabetes Care* 2015; 38(4): 735.
98. Shang L, Shao M, Guo Q, Shi J, Zhao Y, Xiaokereti J, et al. Diabetes Mellitus is Associated with Severe Infection and Mortality in Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Med Res* 2020; 51(7): 700-709.
99. Boulton AJM. Diabetic Foot Disease during the COVID-19 Pandemic. *Medicina (Kaunas)* 2021; 57(2).
100. Atri A, Kocherlakota CM, Dasgupta R. Managing diabetic foot in times of COVID-19: time to put the best 'foot' forward. 1-8.

Address for correspondence:

Д-р Цветан Гатев,

Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Александровска“,
Ул. „Св. Георги Софийски“ 1, София 1431,
e-mail: drgatev@gmail.com

Tsvetan Gatev, MD,

Clinic of Endocrinology and metabolic diseases,
University Hospital „Alexandrovka“
1, „Sv. Georgi Sofiiski“ Str., 1431 Sofia, Bulgaria
e-mail: drgatev@gmail.com

Обзор на инструментите за измерване на качеството на живот при пациенти с ендокринни заболявания

Левтерова, Боряна А.¹, Орбецова, Мария М.²

¹ Катедра по Здравен мениджмънт и икономика на здравеопазването, Факултет по Обществено здраве, Медицински Университет, Пловдив ² Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Св. Георги“, Катедра по Ендокринология, Медицински Факултет, МУ, Пловдив

Постъпване: 02. 06. 2021 г. / Приемане: 04. 06. 2021 г.

A Review of the Tools for Measurement of Quality of Life in Patients with an Endocrine Disease

Levterova, Boryana A.¹, Orbetzova, Maria M.²

¹ Department of Health Management and Healthcare Economics, Faculty of Public Health, Medical University, Plovdiv ² Clinic of Endocrinology and metabolic diseases, „Sv. Georgy“ University Hospital, Department of Endocrinology, Medical Faculty, Medical University, Plovdiv

Submitted: 02. 06. 2021 / Accepted: 04. 06. 2021

Резюме

Ендокринните и метаболитните заболявания са сред най-често срещаните съвременни хронични страдания. Съществуват множество инструменти за оценка на свързано със здравето качество на живот при лица с ендокринна патология.

Целта на настоящото изследване беше да се направи систематичен преглед на най-широко използваните стандартизирани инструменти за измерване на свързано със здравето качество на живот при пациенти с ендокринна патология.

Материал и методи: Инструментите включени в настоящият обзор са селектирани от най-голямата научна база данни PROQOLID, включваща различни въпросници за оценка, ориентирани към пациента.

Резултати: На включващите критерии отговаряха 3 генерични въпросници, 3 специфични въпросници при захарен диабет и 5 специфични въпросници при друга ендокринна патология.

Заключение: Оценката на симптомите, здравния статус и качеството на живот е от съществено значение за мениджмънта и мониторирането на хроничните заболявания и за подпомагане на диагностиката. Този преглед трябва да бъде полезен за клиницисти и изследователи, за вземане на информирани решения при оказване на пациент-центрирани здравни грижи в ежедневно ендокринологична практика.

Ключови думи:

качество на живот; инструменти за оценка на свързано със здравето качество на живот, ендокринни заболявания, метаболитни заболявания

Abstract

Endocrine and metabolic diseases are among the most common modern chronic conditions. There are many tools for assessing Health-Related Quality of Life (HRQoL) in individuals with endocrine pathology.

The aim of the present study was to provide a systematic review of the most widely used standardized tools for measuring HRQoL in patients with endocrine diseases.

Material and methods: The tools included in this review have been selected from the largest scientific database PROQOLID, which includes various patient-oriented assessment questionnaires.

Results: Three generic questionnaires, three specific questionnaires in diabetes mellitus and five specific questionnaires in other endocrine diseases met the inclusion criteria.

Conclusion: The assessment of symptoms, health status and quality of life is essential for the management and monitoring of chronic diseases and for supporting the diagnosis. This review should be useful for clinicians and researchers to make informed decisions when providing patient-centered care in everyday endocrinology practice.

Key words:

Health-Related Quality of Life, tools, endocrine diseases

Въведение

Концепцията за свързано със здравето качество на живот (Health Related Quality of Life, HRQoL) започва своето развитие през 80-те години на миналия век. От перспектива за здраве (или болест), качеството на живот е пренесено до социално, емоционално и физическо благополучие на пациентите след лечение (1). Свързано със здравето качество на живот е понятие "обхващащо широка гама от физически и психологични характеристики и ограничения, които описват индивидуалната способност на човек да функционира и получава задоволство от това," (CDC). Този термин описва субективната оценка на пациента за въздействието на болестта и нейното лечение върху физическото, психическото, социалното и соматично функциониране и благополучие (2).

Пациентите с хронични заболявания са не само физически болни, но също така проявяват променлив емоционален стрес и имат по-ниска самооценка за качество на живот, в сравнение със здравата популация (3). Възприятията на пациентите за здраве и въздействието на лечението върху ежедневното им физическо и психо-социално функциониране и благополучие може да даде важна информация на клиницистите (4). Индикаторите за качество на живот помагат да се отговори на въпроса дали лечението води до по-добър живот на хронично болните лица. HRQoL се оценява най-добре от самите пациенти, обикновено посредством стандартизирани въпросници: специфични за болестта и/или общи (генерични). Все още не съществува един единствен инструмент, който да се използва като "златен стандарт," (5). Възможната допълваща роля, която играят генеричните и специфичните инструменти, доведе до препоръки, подкрепящи гватата подхода да бъдат използвани заедно (5,6).

Ендокринните и метаболитните заболявания са сред най-често срещаните съвременни хронични страдания. Разпространението и честотата на някои от тях са добре дефинирани от Българското дружество по ендокринология в големи популационни проучвания (7). В нашата страна честотата на най-честите ендокринни заболявания е както следва: захарен диабет (9,6%), повишена гликемия на гладно (2,1%) и нарушен глюкозен толеранс (1,6%), затлъстяване (33,2%), метаболитен синдром (35,7%), остеопороза (16,8%) и остеопения (46,5%), хиповитаминоза D (75,6%), тиреоидна патология (10%) (7-11).

Целта на настоящото изследване беше да се направи систематичен обзор на най-широко използваните стандартизирани инструменти за измерване на свързано със здравето качество на живот при пациенти с ендокринна патология.

Материали и методи

Инструментите включени в обзора са селектирани от най-голямата научна база данни PROQOLID (12), включваща различни въпросници за оценка, ориентирани към пациента. Базата данни PROQOLID е иницирана през 2002 г. от Mari Research Trust, за да предостави данни за научната стойност и практическата приложимост на инструменти за Оценки на клиничните резултати (Clinical Outcome Assessments, COAs). Тази база данни е уникален ресурс за научната общност и предоставя на академични изследователи, клиницисти, студенти, фармацевтични компании, здравни власти и международни организации необходимите инструменти и преводи, за да осъществят своето научно изследване.

Въпросниците включени в настоящия обзор са избрани от PROQOLID на базата на следните включващи критерии:

- 1) инструменти за самооценка на здравно състояние, които представляват информация, която идва директно от пациента – докладвани от пациента оценки за здравен ефект (Patient-reported outcome measures, PRO; PROMs) (12);
- 2) общи и специфични инструменти за оценка на свързано със здравето качеството на живот при лица над 18 годишна възраст,
- 3) ендокринна патология;
- 4) валидирана българска версия.

Резултати

Проведеният обзор изследва най-широко използваните и с доказани психометрични качества въпросници за измерване на свързано със здравето качество на живот при пациенти с ендокринни заболявания, които имат валидирани версии на български език. Проучването идентифицира 3 генерични въпросници, 3 специфични въпросници при захарен диабет и 5 специфични въпросници при група ендокринна патология, които отговарят на включващите критерии.

Генерични въпросници

Генеричните инструменти са въпросници, които измерват няколко аспекта от качеството на живот при здрави лица и при лица със заболяване. Тези инструменти обикновено осигуряват система за оценяване, която позволява обобщаване на резултатите като брой точки или единичен резултат (често като индекс). Най-широко използвани в ендокринологични проучвания са: Medical Outcome Study Health Survey 36-Item Short Form (SF-36) (13), Euroqol EQ-5D Quality Of Life (EQ-5D) (14), World Health Organization Quality Of Life (WHOQOL-100 & WHOQOL-BREF) (15).

SF-36 е един от най-широко използваните общи инструменти за измерване на здравен статус и свързано със здравето качество на живот. Този въпросник доказано улавя разликите в здравния статус между лица с различни хронични заболявания и между лица с различна степен на тежест на едно и също заболяване. Съществува и кратки алтернативни форми на въпросника. SF-36 също демонстрира чувствителност към значителни ефекти на лечението при различни популации пациенти. Въпросникът се състои от тридесет и шест въпроса, които са разпределени в осем области на измерване. Има множество проучвания с този инструмент при захарен диабет и друга ендокринна патология (16-19).

В изследвания, където конкретно се изискват стойности на полезността, има доказателства в подкрепа на използването на EQ-5D (20). **EQ-5D** е стандартизиран инструмент с три версии, който може да се използва за широк спектър от здравни състояния и терапевтични схеми. Той е предназначен за самостоятелно използване в проучвания на здравето на населението или в комбинация със специфичен въпросник (21). **EQ-5D-3L** се състои от 2 страници – описателна система и визуална аналогова скала.

WHOQOL-100 изследва 26 елемента от качеството на живот, групирани в шест области (100 въпроса), като има и кратка версия на въпросника (WHOQOL-BREF). Този инструмент е надеждна и валидна мярка за оценка на качеството на живот и ефекта от лечението при пациенти, страдащи от различни заболявания (15).

Въпреки, че генеричните инструменти се опитват да измерят всички важни аспекти на свързано със здравето качество на живот, те не могат да оценят специфични аспекти при дадено заболяване. Основното ограничение на общите въпросници е, че те не са способни да открият реален ефект и да оценят онези специфични области от качеството на живот, конкретно повлияни от определено заболяване (например при захарен диабет) (18).

Специфичните инструменти се фокусират върху аспекти на здравословното състояние, които са характерни за дадената патология. Обосновката на този подход се крие в повишената отзивчивост, която може да е в резултат от включването само на онези аспекти от свързано със здравето качество на живот, които са подходящи и важни за пациента при определен болестен процес или дори в конкретна ситуация. Специфичните въпросници се класифицират като:

1) специфични за дадено заболяване (напр. въпросници за захарен диабет тип 1 или тип 2),

2) отнасящи се за специфична популация (напр. при деца със захарен диабет, при юноши със захарен диабет),

3) специфични за определена функция (например психологически стрес при захарен диабет)

4) специфични за дадено състояние или проблем, които може да бъдат причинени от различни основни патологии (напр. периферна невропатия и язви на ходилата) (22).

Специфични инструменти могат да бъдат избрани, когато е необходимо да се изследват онези области, които са считани от пациенти или клиницисти за най-важни и са специфични за конкретна болест, население, функция, състояние или проблем. Недостатък на специфичните инструменти е, че не са изчерпателни (5). При оценка на резултатите получени с тясно специфични инструменти, изследователите трябва да бъдат предпазливи по отношение на възможността да останат скрити неблагоприятни ефекти от терапията или прилаганата интервенция.

За да се избегнат недостатъците на двете групи инструменти при измерване на свързано със здравето качество на живот при хронично болни е необходимо да се използват едновременно генеричен и специфичен въпросници (22,23). Най-широко използваните въпросници в ендокринологията с налична българска версия са представени по-долу.

Специфични въпросници

Захарен диабет

Всички специфични инструменти за измерване на качеството на живот при захарен диабет включват различен брой елементи, разпределени в определени области – например емоционални проблеми, социални връзки, удовлетвореност от лечението, ограничения опосредствани от заболяването, диета, физическа активност и други (18). От големия брой специфични въпросници за захарен диабет с най-обещаващ подход за оценка на HRQoL са Audit of Diabetes-Dependent Quality of Life (ADDQoL) (24), Diabetes Health Profile (DHP) (25) и Diabetes Quality of Life (DQOL) (26).

Актуалната версия на въпросника ADDQoL измерва „общо качество на живот“ и „зависимо от диабета качество на живот“ и 19 специфични области за заболяването. DHP е многоизмерен инструмент за самооценка и е особено подходящ за изучаване на ефекта на хранителния режим върху качеството на живот на пациенти на инсулинотерапия. DQOL е въпросник от 46 елемента за оценка в три области на въздействие върху качеството на живот на приложената терапия при пациенти с диабет (18).

Друга ендокринна патология

• Acromegaly Quality of Life Questionnaire (AcroQoL) (27). Състои се от 22 въпроса, разделени на две скали – физическа (8 елемента) и психологическа (14 елемента). Има валидирана и

културно адаптирана версия на български език, която е използвана при редица проучвания (28,29).

- Polycystic Ovary Syndrome Questionnaire (PCOSQ) (30) – състои се от 26 въпроса в пет области на измерване. Използван при проучвания на HRQL при жени със синдром на поликистозни яйчници в нашата страна (31,32).

- Quality of Life Questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis (QUALEFFO-41) – притежава пет области на изследване с общо 41 въпроса (33).

- Thyroid-specific patient reported outcome (ThyPRO) – Въпросникът се прилага самостоятелно и измерва QoL с 13 скали и се състои от 84 елемента (34). Това е най-често използваният въпросник за измерване качеството на живот при доброкачествени заболявания на щитовидната жлеза. Съществува кратка версия от 39 въпроса валидирана на български език (35).

- Cushing's disease quality of life instrument (CushingQoL) – състои се от 12 въпроса, разделени в две скали – физическа (3 елемента) и психологиче

ска (9 елемента). (36). Проведени са проучвания сред българска кохорта от пациенти с различни форми и в различни стадии на Синдром на Кушинг (37).

Заклучение

Оценката на симптомите, здравния статус и качеството на живот е от съществено значение за мениджмънта и мониторирането на заболяванията и за подпомагане на диагностиката. В този преглед бяха разгледани различни налични в момента въпросници на български език, които могат да се използват от ендокринолозите в ежедневната им практика. Съществуват множество инструменти за оценка на свързано със здравето качество на живот при лица с ендокринна патология. Пациентът е най-подходящият източник на информацията относно неговото качество на живот. Само по този начин клиницистите и изследователите ще вземат информирани решения за оказване на пациент-центрирани здравни грижи.

References

1. Guyatt GH, Feeny DH, Patrick DL. Measuring health-related quality of life. *Ann Intern Med* 1993;118(8): 622-629.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Measuring Healthy Days. Atlanta, Georgia: CDC, 2000.
3. Revicki DA, Osoba D, Fairclough D, Barofsky I, Berzon R, Leidy NK, et al. Recommendations on health-related quality of life research to support labeling and promotional claims in the United States. *Qual Life Res* 2000; 9(8): 887-900.
4. Martino G, Catalano A, Bellone F, Russo GT, Vicario CM, Lasco A, et al. As Time Goes by: Anxiety Negatively Affects the Perceived Quality of Life in Patients With Type 2 Diabetes of Long Duration. *Front Psychol* 2019; 10: 1779.
5. Bowling, A. Measuring health. *McGraw-Hill Education (UK)*, 2004.
6. Bradley C. Importance of differentiating health status from quality of life. *Lancet* 2001; 357(9249): 7-8.
7. Bulgarian Society of Endocrinology Epidemiology of endocrine diseases in Bulgaria 2006-2012; Pradaigma Publ. House, Sofia, 2016 (In Bulgarian) [БДЕ. Епидемиология на ендокринните заболявания в България, 2006-2012 г. Парадигма, София, 2016].
8. Borissova A-M, Shinkov A, Kovatcheva R, Vlahov J, Dakovska L, Todorov T. Changes in the prevalence of diabetes mellitus in Bulgaria (2006-2012). *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes* 2015; 8: 41-45.
9. Borissova A-M, Shinkov A, Vlahov J, Dakovska L, Blajeva E, Todorov T. Prevalence of diabetes mellitus and prediabetes in Bulgaria today. *Endocrinologia* 2012; 17: 172-182.
10. Tankova T, Elenkova A, Robeva R, Dimova R, Borissova AM, Olszewski A, Lachev V, Petkova R. Familial Hypercholesterolaemia in a Bulgarian Population of Patients with Dyslipidaemia and Diabetes: An Observational Study. *Diabetes Ther* 2020; 11(2): 453-465.
11. Boyanov MA. Trends in the epidemiology of thyroid diseases in Bulgaria since the year 2000-a review of the literature. *Hormones (Athens)* 2020; 19(4):4 77-484.
12. <https://eprovide.mapi-trust.org/>
13. Ware JE Jr. SF-36 health survey update. *Spine* 2000; 25(24): 3130-3139.
14. Devlin NJ, Brooks R. EQ-5D and the EuroQol Group: Past, Present and Future. *Appl Health Econ Health Policy* 2017; 15(2): 127-137.
15. <https://www.who.int/tools/whoqol/whoqol-100>
16. Mitkov MD, Aleksandrova IY, Orbetzova MM. Effect of transdermal testosterone or alpha-lipoic acid on erectile dysfunction and quality of life in patients with type 2 diabetes mellitus. *Folia Med (Plovdiv)* 2013; 55(1): 55-63.
17. Petrov SV, Orbetzova MM, Iliev YT, Boyadzhiev DT. Chronic Treatment with Opiate Agonists in Bulgaria - Assessing the Quality of Life Using SF 36 v. 2. *Folia Med (Plovdiv)* 2016; 58(2): 115-121.
18. Levterova BA, Dimitrova DD, Levterov GE, Dragova EA. Instruments for disease-specific quality-of-life measurement in patients with type 2 diabetes mellitus—a systematic review. *Folia Med (Plovdiv)* 2013; 55(1): 83-92.
19. Yordanova S, Petkova V, Petrova G, Dimitrov M, Naseva E, Dimitrova M, Petkova E. Comparison of health-related quality-of-life measurement instruments in diabetic patients. *Biotechnol Biotechnol Equip* 2014; 28(4): 769-774.
20. Levterova B. How to assess the health. *Macros Publ. House, Plovdiv, 2018* (In Bulgarian) [Левтерова Б. Как да измерим здравето. Макрос, Пловдив, 2018].
21. <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/>
22. Bradley, C (Ed.). Handbook of psychology and diabetes: a guide to psychological measurement in diabetes research and practice. *Routledge*, 2013.
23. Bowling, A. Research methods in health: investigating health and health services. *McGraw-hill education*, 2014.
24. Bradley C, Todd C, Gorton T, Symonds E, Martin A, Plowright R. The development of an individualized questionnaire measure of perceived impact of diabetes on quality of life: the ADDQoL. *Qual Life Res* 1999; 8(1-2): 79-91.
25. Meadows K, Steen N, McColl E, Eccles M, Shiels C, Hewison J, Hutchinson A. The Diabetes Health Profile (DHP): a new instrument for assessing the psychosocial profile of insulin requiring patients—development and psychometric evaluation. *Qual Life Res* 1996; 5(2): 242-254.
26. Jacobson AM, de Groot M, Samson JA. The evaluation of two measures of quality of life in patients with type I and type II diabetes. *Diabetes Care* 1994; 17(4): 267-274.

27. Webb SM, Prieto L, Badia X, Albareda M, Catalá M, Gaztambide S, et al. Acromegaly Quality of Life Questionnaire (ACRO-QOL) a new health-related quality of life questionnaire for patients with acromegaly: development and psychometric properties. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 57(2): 251-258.

28. Vandeva S, Yaneva M, Natchev E, Elenkova A, Kalinov K, Zacharieva S. Disease control and treatment modalities have impact on quality of life in acromegaly evaluated by Acromegaly Quality of Life (AcroQoL) Questionnaire. *Endocrine* 2015; 49(3): 774-782.

29. Kamusheva M, Vandeva S, Mitov K, Rusenova Y, Elenkova A, Zacharieva S, et al. New Epidemiological, Clinical and Economic Data for Patients With Acromegaly in Bulgaria. *Front Public Health* 2020; 8: 147.

30. Cronin L, Guyatt G, Griffith L, Wong E, Azziz R, Futterweit W, et al. Development of a health-related quality-of-life questionnaire (PCOSQ) for women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(6): 1976-1987.

31. Pekhlivanov B, Akabaliev V, Mitkov M. Quality of life in women with polycystic ovary syndrome. *Akusherstvo i ginekologija* 2006; 45(5): 27-31.

32. Petkova V, Kamusheva M, Manova M, Savova A, Andreevska K. Polycystic ovary syndrome impact on women's quality of life: pilot study. *Biomed Res* 2018; 29 (13).

33. Lips P, Cooper C, Agnusdei D, Caulin F, Egger P, Johnell O, et al. Quality of life in patients with vertebral fractures: validation of the Quality of Life Questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis (QUALEFFO). Working Party for Quality of Life of the European Foundation for Osteoporosis. *Osteoporos Int* 1999; 10(2): 150-160.

34. Watt T, Bjorner JB, Groenvold M, Rasmussen AK, Bonne-ma SJ, Hegedüs L, Feldt-Rasmussen U. Establishing construct validity for the thyroid-specific patient reported outcome measure (ThyPRO): an initial examination. *Qual Life Res* 200 ;18(4):483-496.

35. Gerenova JB, Watt T, Dimanova BD. ThyPRO –39bg: Translation and Validation in Bulgarian of Thyroid-specific Quality of Life Questionnaire ThyPRO–39. *Endocrinologia* 2017; 22(1):11-20.

36. Webb SM, Badia X, Barahona MJ, Colao A, Strasburger CJ, Tabarin A, et al. Evaluation of health-related quality of life in patients with Cushing's syndrome with a new questionnaire. *Eur J Endocrinol* 2008; 158(5): 623-630.

37. Nankova AB, Yaneva M, Elenkova A, Kalinov K, Zacharieva S. Are there reliable predictors for the impaired quality of life in patients with cushing's syndrome? *Acta endocrinologica (Bucharest)* 2019: 15(4), 482–490.

Address for correspondence:

Д-р Боряна Левтерова, дм

Категра по Здравен мениджмънт и икономика на здравеопазването, Факултет по Обществено здраве, МУ, Пловдив
Бул. „В. Априлов“, 15А, 4002 Пловдив
e-mail: boriana_levterova@abv.bg

Boryana Levterova MD, MSc, PhD

Department of Health Management and Healthcare Economics Faculty of Public Health Medical University, Plovdiv
15A Vasil Aprilv Blv, 4002 Plovdiv, Bulgaria
e-mail: boriana_levterova@abv.bg

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

Промени в експресията на инсулиновия ген след кетогенна диета и суплементация с витамин Д

Михалева, Ивелина Д.¹, Кюркчиян, Силва Г.², Строкова-Стоилова, Маргарита В.¹, Димова, Иванка И.², Андreeва-Гатева, Павлина А.¹

¹Категра по Фармакология и Токсикология, Медицински университет, София

²Център по Молекулна медицина, Категория по Медицинска химия и биохимия, Медицински университет, София

Адрес за кореспонденция:

Павлина Андreeва-Гатева,
Категра по Фармакология и Токсикология, Медицински факултет,
Медицински университет – София,
ул. Зграбе 2, София 1431
e-mail: pandreeva_gateva@outlook.com

Постъпване: 18. 05. 2021г.

Ревизиране: 08. 06. 2021г.

Приемане: 14. 06. 2021г.

Резюме

Кетогенната диета е нисковъглехидратен, високомазнинен начин на хранене, който намира приложение при различни състояния – неврологични, сърдечно-съдови, но също и при метаболитния синдром. От друга страна е установено, че витамин Д влияе върху β -клетъчната функция на панкреаса по различни начини – той увеличава инсулиновата секреция и стимулира β -клетъчното оцеляване. Въпреки че през последните години се провеждат множество проучвания, отразяващи метаболитните ефекти на диетичния режим, съществуват много противоречия.

Целта на нашето проучване е да се оцени експресията на инсулиновия ген в панкреас на мишки, приемащи кетодиета, суплементация с витамин Д или и двете заедно за 1 месец, сравнени с контролна група на стандартна диета.

Материали и методи: четири групи мишки (n=10 във всяка група) – на стандартна диета (контролна група), на кетогенна диета, суплементирани с витамин Д и приемащи кетодиета с витамин Д. След 1 месец се изолира РНК от панкреас и след обратна транскрипция се анализира експресията на инсулиновия ген чрез real-time PCR.

Резултати: Установи се сигнификантно намаляване в експресията на инсулиновия ген в групата на кетогенна диета. В групата, приемаща кетогенна диета и витамин Д се намери повишение в панкреасната експресия на гена, но не достигаща контролната група. В групата на витамин Д експресията на инсулиновия ген е много повишена в сравнение с контролите.

Ключови думи: инсулинов ген, кетогенна диета, витамин Д

Въведение

Нутригеномиката се използва като термин за приложението на биохимия, физиология, диететика, геномика, протеомика, метаболомика, транскриптомика и епигеномика, в търсенето и изучаването на реципрочни взаимодействия между гени и нутриенти на молекулно ниво.

Панкреасните β -клетки в Лангерхансовите

острови допринасят съществено за глюкозната хомеостаза, наред с други механизми, чрез детекция на промяната в плазмените концентрации на глюкоза, като по този начин регулират скоростта, с която се синтезира и освобождава инсулинът. За кратки периоди от време образуването на инсулин се контролира основно от транслацията на вече наличната иРНК. За по-дълги периоди, обаче, нивата на иРНК се модулират от

скоростта на транскрипция на инсулиновия ген и от промените в темпа на разграждането ѝ. Тези дългосрочни промени са от съществено значение, тъй като позволяват на β -клетките да се адаптират към разлики в диетата или периоди на гладуване (1).

Честотата на провокираните от диетата метаболитни състояния непрекъснато се увеличава и това дава възможност на изследователите да проучат точните механизми, които водят до тези промени. Кетогенната диета представлява нисковъглехидратен, високомазнинен начин на хранене, който намира приложение при различни състояния. Установено е, че тя е подходяща за потискане на гърчовата активност при деца с рефрактерна епилепсия (2). Евентуални терапевтични ползи от кетогенната диета са изучавани и при други неврологични състояния като болест на Алцхаймер, амиотрофична латерална склероза, главоболие, болест на Паркинсон, а също и при някои видове рак, гликогенози, синдром на поликистозни яйчници (3). Ограничаването на въглехидратите, приемани с храната, има позитивни ефекти върху сърдечно-съдовите параметри, намалява затлъстяването и подобрява метаболитния синдром (4). Доказано е, че кетодиетата води до намаляване на нивата на IGF-I, на глюкозата и подобрява инсулиновата чувствителност (5).

Кетозата е метаболитно състояние, което се характеризира с повишени нива на кетотелата – ацетацетат, β -хидроксипутират и ацетон. Физиологичната кетоза е нормално състояние при ниски нива на глюкоза в резултат от гладуване или нисковъглехидратни диети. По този начин се осигурява източник на енергия за мозъка под формата на кетони. Чрез ограничаване на въглехидратите, инсулиновата секреция се установява на по-ниски нива. Така, складираните в мастната тъкан мазнини се подлагат на липолиза от хормон-чувствителната липаза. При физиологичната кетоза кетотелата са увеличени, но киселинно-базовата хомеостаза не е нарушена, за разлика от кетоацидозата. При ниски нива на глюкоза в организма се наблюдава превключване от метаболизъм на въглехидрати към тозина мастни киселини в черния дроб. След като се освободят, свободните мастни киселини претърпяват бета-окисление в митохондриите на черния дроб и се образува ацетил КоА. При метаболизирането на мастни киселини в ацетил-КоА част от последния се превръща в кетотела (6). Намаляването освобождаване на инсулин води до метаболитно превключване към липидно окисление и усвояване на мастните киселини и кетотелата за енергия (7). Хормоналното активиране на липолизата и кетогенезата се медуира от адреналин

и глюкагон, и се предотвратява от инсулина. С ограничаване приема на въглехидрати нивата на инсулин намаляват, а се увеличава глюкагонът (8).

Витамин D_2 е ергокалциферол, който се извлича от растителни продукти. Витамин D_3 е секостероид, който основно се синтезира в кожата от 7-дехидрохолестерол под влияние на слънчевите лъчи – UVB – 290 – 310 nm. Само малко количество (30%) се набавя с храната, тъй като не много храни го съдържат естествено (9). Серумното ниво на 25ОНD е надежден показател за статуса на витамин D (10). Витамин D действа върху таргетните си органи чрез своя рецептор – VDR, който е нуклеарен транскрипционен фактор (11). Установено е, че витамин D влияе върху β -клетъчната функция по различни начини. Активирането на витамин D настъпва в панкреасните β -клетки от вътреклетъчна 1 β -хидроксилаза. Витамин D увеличава инсулиновата секреция и стимулира β -клетъчното оцеляване като модулира образуването и ефектите на цитокини. Анти-апоптотичното му действие се медуира чрез down-регулация на Fas-свързани пътища (Fas/Fas-L). Директният ефект на витамин D може да се медуира от свързването на неговата циркулираща активна форма 1,25ОНD3 с VDR върху β -клетката (12).

В светлината на тези данни си поставихме за цел да се оцени експресията на инсулиновия ген в панкреас на мишки, приемащи кетодиета, суплементация с витамин D или и двете заедно за 1 месец, сравнени с контролна група на стандартна диета.

Материали и методи

Четири групи мъжки мишки (n=10 във всяка група) бяха разделени на следните групи – на стандартна диета (контролна група), на кетогенна диета, суплементирани с витамин D и приемащи кетодиета с витамин D. След 1 месец на третиране мишките бяха сакрифицирани според приетите етични стандарти и бяха събрани проби от панкреасна тъкан. Контролната група и суплементираната с витамин D бяха хранени със стандартна лабораторна храна за животни ad libitum. В групата на кето-диета и тази на кето-диета+витамин D стандартната храна за животни беше изцяло заменена с ketoCal 4:1 ad libitum. Съдържанието на нутриенти в двата приложени диетични режима е дадено в Таблица 1. Суплементирането с витамин D се извършваше ежедневно с 1 капка 500 UI Vigantol per os. Стандартната лабораторна храна за животни съдържа 2,4 UI/g витамин D_3 , а средното количество храна на ден за една мишка беше 3,5 g или приблизително 30 UI дневен прием на витамин D на мишка.

Животните бяха отглеждани при стандартни лабораторни условия. Експериментът се проведе през м. юни За провеждане на опита беше получено разрешение от Българската агенция по безопасност на храните N 244/25. 9. 2019.

Панкреасните проби от всички групи бяха използвани за пречистване на обща РНК за експресионен анализ на гена *Ins 1* в панкреасните клетки. РНК беше изолирана чрез кит RNeasy Kit (Qiagen). Количество от 500 ng от всяка РНК проба беше подложено на обратна транскрипция до кДНК (Quantitect Reverse Transcription kit, Qiagen).

Таблица 1. Макронутриенти и калориен състав на използваните диети

	Nutricia KetoCAL 4:1	Стандартна храна за гризачи
Нутриенти	Per 100 g	Per 100 g
Енергия, kcal (kJ)	705(2950)	335 (1400)
Протеини, g	14,4	20
Въглехидрати, g	8,2	59,4
Мазнини, g	69,2	4,8

Използвани са праймери RT² qPCR Primer Assay for Mouse *Ins 1* (Qiagen). Амплификацията чрез PCR в реално време (RT-PCR) беше извършена с Rotor-Gene инструмент. Общият обем на всяка реакция беше 25 µl с по-малко от 100 ng кДНК заедна реакция. Условията на амплификация на всеки RT-PCR цикъл бяха както следва: реакция на денатуриране при 94°C за 15 секунди, етап на праймер анилинг при 55°C за 30 секунди, последвано от удължаване на праймера – 72°C за 30 сек. Нивата на експресия на *Ins 1* бяха нормализирани към GAPDH, използвайки ΔCt калкулациите. Беше изчислена относителната експресия на *Ins 1* във всяка група спрямо експресията на този фактор при контролите.

Резултати

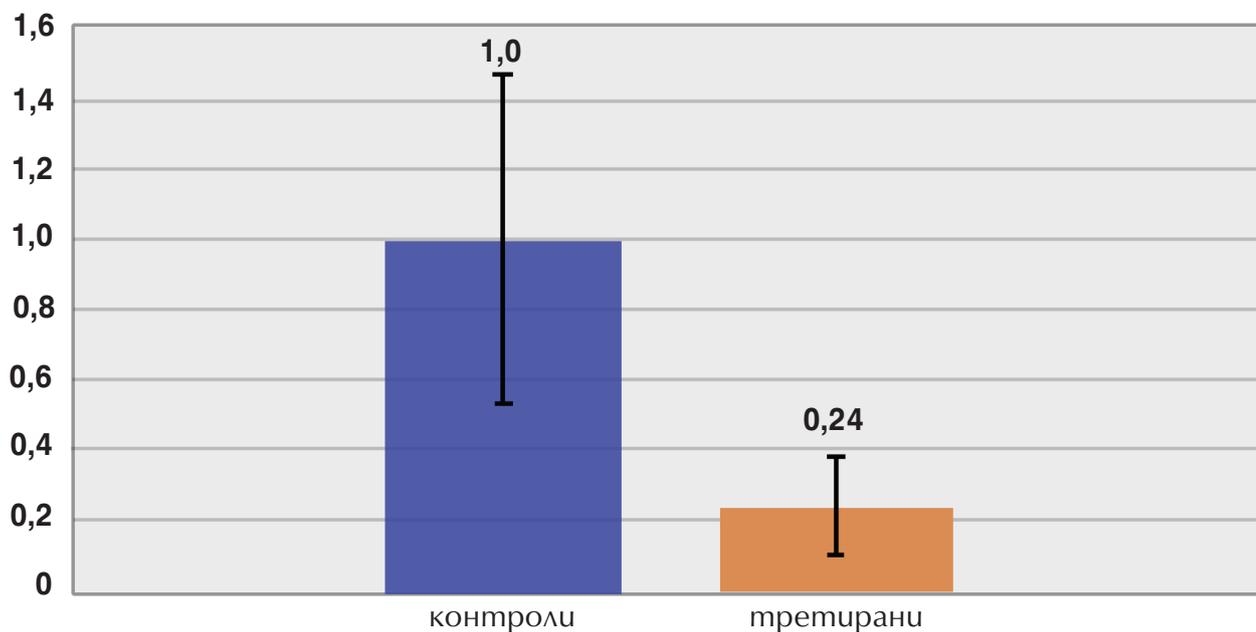
Генно-експресионният анализ на инсулиновия ген установи намаляване в експресията му в групата на кетогенна диета – RQ= 0,24, в сравнение с контролната група (Фиг. 1). В групата, суплементирана едновременно с витамин Д и приемаща кетодиета, се наблюдава по-висока експресия на гена (RQ= 0,73) спрямо групата само на кетогенна диета, но не достигаща тази при контролите (Фиг. 2.) Резултатите от групата само с витамин Д показват статистически значимо увеличаване на експресията на инсулиновия ген спрямо контролната група (RQ= 8,9, p = 0,02) (Фиг. 3). На Фигура 4 са представени обобщените данни от експресионния анализ.

Обсъждане

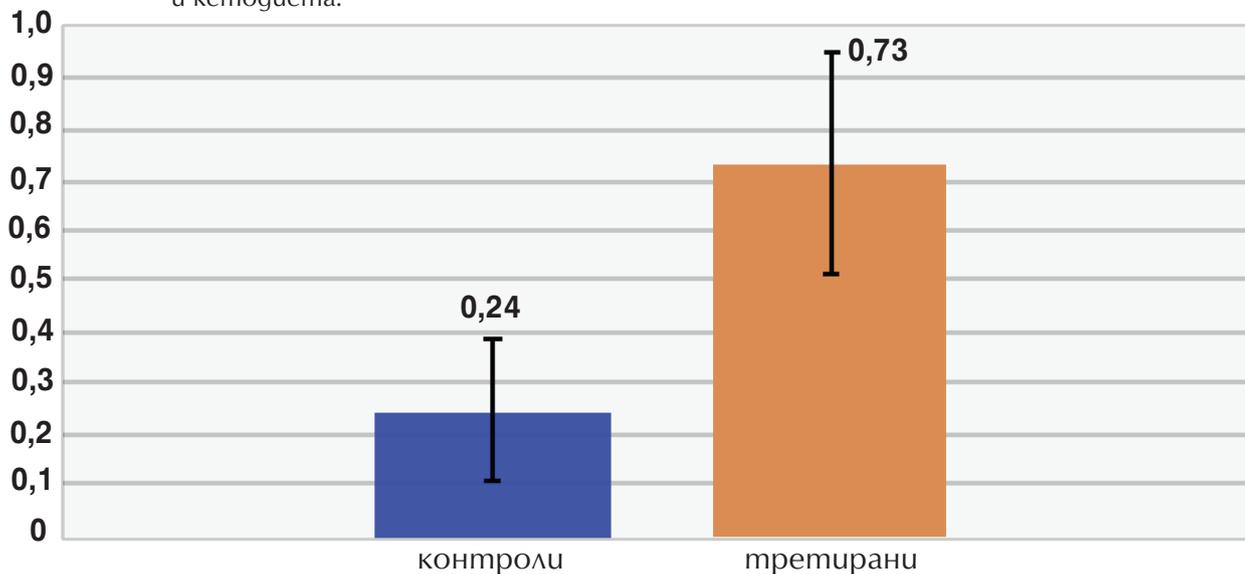
В настоящето проучване анализирахме експресионните нива на инсулиновия ген в панкреаса на мишки след различно третиране – кетогенна диета, прибавяне на Витамин Д към кетогенната диета и само Витамин Д прием. Експресията на инсулина и съответно неговата способност да регулира нивата на плазмената глюкоза може да се променя в зависимост от съдържанието на макронутриенти в храната. Въпреки че някои проучвания при хора са доказали, че кетодиетата е ефективна за краткосрочна редуция на тегло, ефектът ѝ върху глюкозната хомеостаза остава противоречив (13). От друга страна обаче диетата, която е и бедна на въглехидрати, както е кетодиетата, често се прилага за контрол на симптомите на захарен диабет тип 2 (ЗД тип 2) при хора (14). Към момента не е известно дали ефектът на тази диета върху глюкозната хомеостаза е резултат от редуцията на тегло или от рестрикцията на въглехидратите с храната. Kinzig et al. провеждат проучване, което доказва, че консумирането на нисковъглехидратна кетодиета от гризачи води до потискане нивата на инсулина и глюкозата, което се наблюдава и при прием на диета с нисък гликемичен индекс от хора (15). Скорошни проучвания при мишки установяват, че кетодиетата подобрява инсулиновата чувствителност в целия организъм, редуцира инсулиновите нива на гладно въпреки увеличаването на чернодробната стеатоза (16). В нашето проучване установихме четирикратно намаляване на транскрипционните нива на инсулиновия ген след прилагане на кетодиета. Едно проучване изследва панкреасната експресия на гени, свързани с глюкозната хомеостаза след третиране на панкреатични клетки с кетонни тела и установява намаляване на експресията на glucose transporter-1 (GLUT1) и lactate dehydrogenase A (LDHA), без данни за инсулиновата експресия (17). В друго проучване се съобщава за редуциране на α- и β-клетъчната маса в панкреаса след дългосрочна кетодиета, което би могло да има отношение към наблюдаваната редуция в инсулиновата експресия (18).

Множество проучвания подкрепят ролята на витамин Д в панкреасната β-клетъчна функция чрез директни и индиректни ефекти. Директният ефект е чрез свързването на витамин Д към неговия рецептор върху β-клетката, а индиректният – чрез регулация върху калциевото навлизане в β-клетките (19). В нашето проучване установихме статистически значимо повишаване в транскрипционните нива на инсулиновия ген повече от 8 пъти след суплементация с витамин

Фигура 1. Относителна панкреасна експресия на инсулиновия ген след кетогенна диета.



Фигура 2. Панкреасна експресия на инсулиновия ген при едновременна суплементация с витамин Д и кетогенна диета.

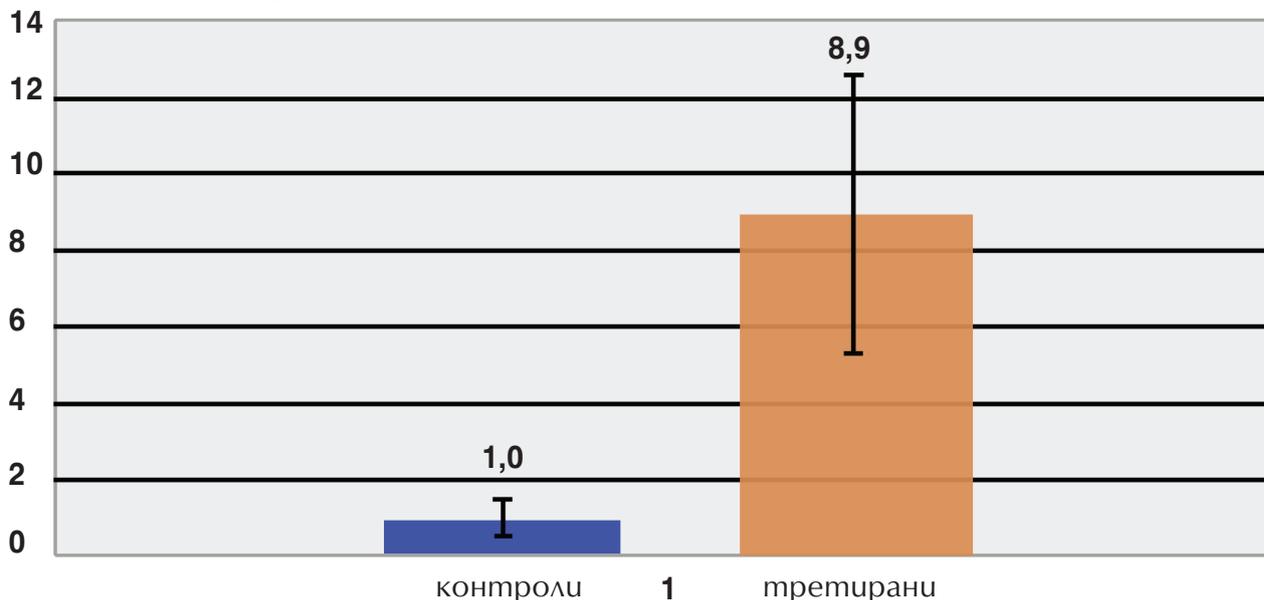


Д и трикратно повишаване на нивата при добавянето му към кетогенната диета спрямо тези само от кетогенната диета, без да достига статистическа значимост.

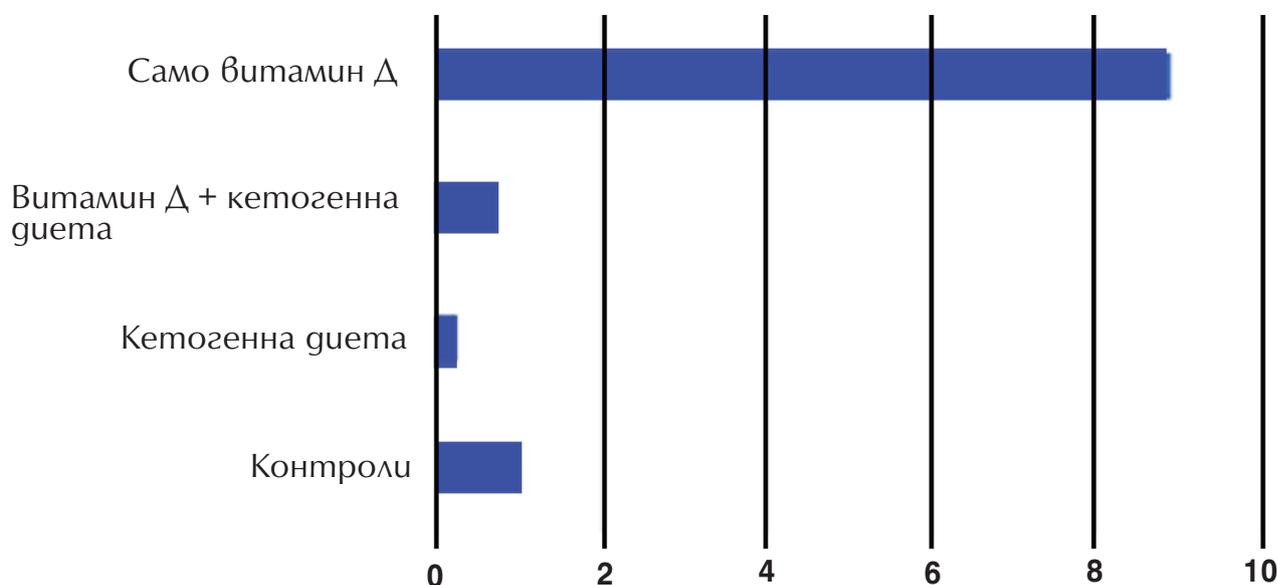
Няколко проучвания съобщават, че дефицитът на витамин Д причинява нарушение на глюкозо-медираната секреция на инсулин в β -клетките на панкреаса на плъх, което е възстановено след добавянето му. Резултатите от клиничните проучвания, обаче, не са еднозначни, тъй като адекватността на витамин Д не винаги е

била свързана с подобряване на секрецията на инсулин. Този му стимулиращ ефект е важен за профилактиката на ЗД тип 2 и може да има различни обяснения. Биоактивната форма на витамин Д е в състояние да индуцира секреция на инсулин чрез директно свързване на VDR-RXR комплекс с VDRE (витамин Д респондентни елементи), идентифицирани преди това в промотора на инсулиновия ген в панкреатичните β -клетки (20). В съответствие с това откритие, мишките с липсващи функционални VDR показват нарушена секре-

Фигура 3. Панкреасна експресия на гена за инсулин при прием само на витамин Д спрямо контролната група.



Фигура 4. Относителна панкреасна експресия на инсулиновия ген след различно третиране



ция на инсулин след стимулация с глюкоза (21). Забележително е, че VDRE може да стимулират не само транскрипцията на инсулиновия ген, но и много други гени, участващи в организацията на цитоскелета, клетъчния растеж, диференциацията и оцеляването на β -клетките на панкреаса.

В допълнение към геномните ефекти, бързият негеномен механизъм на действие на витамин Д изглежда участва в стимулираната от деполаризация инсулинова екзоцитоза чрез регулиране на вътреклетъчния калций. Известно е, че инсулиновата секреция е калций-зависим процес и се

повлиява от калциевото навлизане през клетъчната мембрана. Витамин Д регулира калбиндин – цитозолен калций-свързващ протеин, който се намира в β -клетките. Той действа като модулатор на инсулиновото освобождаване, което е стимулирано от деполаризацията, чрез регулиране на вътреклетъчния калций. По този начин витамин Д може индиректно да повлияе допълнително инсулиновата секреция, регулирайки калбиндин. В инсулин-чувствителните тъкани като скелетни мускули и мастна тъкан калцият е важен за инсулин-медираните вътреклетъчни

процеси. Определено количество калций е необходимо за оптимално функциониране (12). Смята се, че неадекватният калциев прием или недостатъчност на витамин Д може да повлияе баланса между екстра – и интрацелуларното ниво на калция, което да промени нормалното инсулиново освобождаване, особено в отговор на глюкозно натоварване. Стимулиращият ефект на витамин Д върху инсулиновата секреция се проявява само при адекватни количества на калция. Инсулиновата секреция е калций-зависим процес поради което промени в нивата на калция биха имали негативни ефекти върху β -клетъчната секреторна функция (22). Витамин Д увеличава инсулиновата чувствителност като стимулира експресията на инсулинови рецептори и/или чрез активиране на peroxisome proliferator-activated receptor- δ (PPAR- δ). Промяна във вътреклетъчния калций в таргетните на инсулина тъкани може да доведе до периферна инсулинова резистентност чрез изменение на пътищата на сигнална трансдукция, което да предизвика намалена активност на глюкозните транспортери. Витамин Д подобрява живота на β -клетките като инактивира nuclear factor- κ B (NF- κ B) (23). Той може индиректно да повлияе инсулиновата резистентност чрез ренин-ангиотензин-алдостероновата система (RAAS). Ангиотензин II инхибира действието на инсулина в съдовете и скелетните мускули, което води до нарушено усвояване на глюкоза. Витамин Д потиска образуването на ренин и на локална RAAS в панкреаса като по този начин е негативен ендокринен регулатор на RAAS (24).

Големи популационни проучвания като the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) откриват положителна връзка между нивото на 25(OH)D и инсулиновата чувствителност. По-нататъшни проучвания, използвайки резултатите от NHANES III, потвърждават обратната асоциация между нивото на 25(OH)D от една страна, и хипергликемията на гладно и инсулиновата резистентност, от друга (25). В едно от най-големите проспективни проучвания – The Nurses' Health Study – жените, които са приемали най-висока доза витамин Д, над 800 IU дневно, са имали 33% по-ниска честота от ЗД тип 2 в сравнение с тези, приемащи 200 IU или по-малко (19). Нормализирането на нивото на витамин Д подобрява глюкозния толеранс при хора, които са били с дефицит и подобрява инсулиновия отговор при жени, които за със ЗД тип 2 (26). Рандомизирани клинични проучвания показват, че или ЗД тип 2 може да бъде предотвратен, или инсулиновото освобождаване и инсулиновата чувствителност могат да бъдат подобряни чрез суплементация с витамин Д (27). От друга страна, метаанализ, включващ 15 проучвания върху

ефекта на суплементацията с витамин Д върху гликемията и инсулиновата резистентност показва слаб ефект на приема на витамин Д върху намаляването на кръвната захар на гладно и подобряването на инсулиновата чувствителност при пациенти със ЗД тип 2 и предиабет, и липса на ефект при здрави (28). Някои *in vitro* проучвания, а също и при хора, доказват, че витамин Д има функционална роля в запазването на глюкозния толеранс чрез ефектите си върху инсулиновата секреция и инсулиновата чувствителност. Зайци и мишки с дефицит на витамин Д имат нарушена инсулинова секреция като след суплементация дефектът се коригира. Мишки с мутация на VDR имат нарушена инсулинова секреция в сравнение със здрави (21). Jaunaga et al. доказват, че суплементацията с витамин Д увеличава нивата на инсулина чрез регулиране на промената експресия на рецепторите IP3 и AMPA в панкреасни острови на плъховете с индуциран със стрептозотоцин диабет. Добавянето на витамин Д възстановява промяната в експресията на VDR, плътността на AMPA рецептора и експресията на IP3 и AMPA – рецепторите в панкреасните острови и така се възстановява калций-медирираната инсулинова секреция (29).

Заключение

Кетогенната диета като начин на хранене намира множество приложения при различни състояния – неврологични, сърдечно-съдови, но също и при метаболитния синдром. От друга страна е установено, че витамин Д влияе върху β -клетъчната функция на панкреаса по различни начини – той увеличава инсулиновата секреция и стимулира β -клетъчното оцеляване. Въпреки че през последните години се провеждат множество проучвания, отразяващи метаболитните ефекти на диетичния режим, съществуват много противоречия. В нашето проучване установихме връзка на кетогенната диета и витамин Д суплементацията с експресията на инсулиновия ген в панкреаса. Необходими са допълнителни проучвания, които да утвърдят ролята на суплементацията с гадени вещества, а също и начинът на хранене, които биха намерили приложение в овладяването и подобряването на различни здравословни състояния.

Благодарности: Настоящото проучване е извършено с финансовата подкрепа на конкурс „Млад изследовател 2020“ на МУ, София, договор № Д-77/24. 06. 2020 и Проект на ФНИ, договор № КП-06-Н33/10 от 2019 г.

Changes in the Expression of Insulin Gene after Ketogenic Diet and Supplementation with Vitamin D

Mihaleva, Ivelina D.¹, Kyurkchyan, Silva G.², Strokova-Stoilova, Margarita V.¹, Dimova, Ivanka I.², Andreeva-Gateva, Pavlina A.¹

¹Department of Pharmacology and Toxicology, Medical University of Sofia

²Department of Medical Genetics, Medical University of Sofia

Address for correspondence:

Pavlina Andreeva-Gateva, MD, PhD
Department of Pharmacology and Toxicology,
Medical Faculty, Medical University of Sofia,
2, Zdrave Str., 1431 Sofia
e-mail: pandreeva_gateva@outlook.com

Submitted: 18. 05. 2021

Revised: 08. 06. 2021

Accepted: 14. 06. 2021

Abstract

The Ketogenic diet is a low-carbohydrate, high-fat diet that can be followed in the treatment of different conditions – neurological, cardiovascular, but also in metabolic syndrome too. On the other hand it is found that vitamin D plays a role in β -cell function of the pancreas in different ways – it increases insulin secretion and stimulates β -cell survival. Although many studies have been carried out in recent years that reflect the metabolic effects of diet regimens, there are still many controversies.

The aim of our study was to evaluate the expression of the insulin gene in the pancreas of mice that are on the keto diet, on supplementation with vitamin D or both for 1 month compared to a control group on a standard diet.

Materials and methods: four groups of mice (n=10 in each group) – on a standard diet (control group), on the keto diet, supplemented with vitamin D and taking both vitamin D and keto diet were studied. After 1 month RNA from the pancreas was isolated and after reverse transcription the expression of the insulin gene with real-time PCR was analyzed.

Results: A significant decrease in the expression of the insulin gene in the group on the keto diet was found. In the group taking the keto diet and vitamin D an increase in the pancreas expression was found but not reaching that of the control group. In the group on vitamin D the expression of the insulin gene is highly increased in comparison to the controls.

Key words: insulin gene, ketogenic diet, vitamin D

Introduction

Nutrigenomics is used as a term describing the application of biochemistry, physiology, dietetics, genomics, proteomics, metabolomics, transcriptomics and epigenomics in the search and study of reciprocal

interactions between genes and nutrients on the molecular level.

The β -cells of the pancreas in the Langerhans islets contribute essentially to glucose homeostasis along with other mechanisms through detection of the change in the plasma concentrations of glucose and in

this way they regulate the speed with which insulin is synthesized and released. For short periods of time the synthesis of insulin is controlled mainly by the translation of already available mRNA. These long-term changes are of great importance and they allow the β -cells to adapt to changes in diet or periods of starvation (1).

The frequency of the provoked by the diet metabolic conditions continuously increases and this gives an opportunity for the investigators to study the exact mechanisms that lead to these changes. The ketogenic diet is a low-carbohydrate, high-fat diet that can be followed for different conditions. It is found that it is suitable for suppressing the seizure activity in children with refractory epilepsy (2). Eventual therapeutic benefit from the ketogenic diet have been studied also in other neurological conditions like Alzheimer disease, amyotrophic lateral sclerosis, headache, Parkinson disease, some types of cancer, glycogenosis and polycystic ovary syndrome (3). Carbohydrate restriction has positive effects on cardiovascular parameters, decreases obesity and improves metabolic syndrome (4). It is proved that the keto diet decreases levels of IGF-1, of glucose and improves glucose sensitivity (5).

Ketosis is a metabolic condition which is characterized by increased levels of the ketone bodies – acetoacetate, β -hydroxybutyrate, and acetone. Physiological ketosis is a normal condition during low levels of glucose due to starvation or low-carbohydrate diets. In this way a source of energy for the brain is provided in the form of ketones. Through limiting carbohydrates the insulin secretion is established at lower levels. Thus the fats stored in the adipose tissue are submitted to lipolysis by the hormone-sensitive lipase. In physiological ketosis the ketone bodies are increased but the acid-base homeostasis is not disturbed unlike in ketoacidosis. During low levels of glucose in the organism a change from the metabolism of carbohydrates toward metabolism of fatty acid in the liver takes place. After being released, the free fatty acids undergo β -oxidation in the mitochondria of the liver and acetyl-CoA is produced. During metabolism of the fatty acids into acetyl-CoA part of the latter turns into ketone bodies (6). The diminished release of insulin provokes a metabolic change toward lipid oxidation and assimilation of the fatty acids and the ketone bodies for energy (7). The hormonal activation of the lipolysis and ketogenesis is mediated by adrenaline and glucagon, and is prevented by insulin. During restriction of carbohydrates the insulin levels decrease and that of glucagon increases (8).

Vitamin D₂ is ergocalciferol derived from plant and vegetable sources. Vitamin D₃ is a secosteroid mostly synthesized in the skin from 7-dehydrocholesterol on exposure to sunlight by ultraviolet B-rays (UV-B rays 290-310 nm. Only a small amount (30%) of vitamin D

can be obtained from the diet, since few foods contain it naturally (9). Serum 25OHD₃ is a reliable indicator of vitamin D status (10). Vitamin D acts on its target organs through its receptor – VDR, which is a nuclear transcriptional factor (11). It is well established that vitamin D promotes pancreatic β -cell function in numerous ways. Activation of vitamin D occurs in pancreatic β -cells by intracellular 1- α -hydroxylase. Vitamin D enhances insulin secretion and promotes β -cell survival by modulating the generation and effects of cytokines. The anti-apoptotic action of vitamin D is mediated by down-regulating Fas-related pathways (Fas/Fas-L). Its direct effect may be mediated by the connecting of its circulating form 1,25(OH)₂D₃ to VDR on the β -cell (12).

In the light of this data we aimed at evaluating the expression of the insulin gene in the pancreas of mice that are on the keto diet, on supplementation with vitamin D or both for 1 month compared to the control group on a standard diet.

Materials and methods

Four groups of mice (n=10 in each group) – on a standard diet (control group), on the keto diet, supplemented with vitamin D and taking both vitamin D and the keto diet were studied. After 1 month of treatment the mice were sacrificed according to the accepted ethical standards and probes from pancreas tissue were collected. The control group and the group supplemented with vitamin D were fed with standard laboratory food for animals ad libitum. In the keto diet group and that on the keto diet and vitamin D the standard animal diet was entirely replaced by ketoCal 4:1 ad libitum. The content of nutrients in the two used diet regiments is shown on *table 1*. The supplementation with vitamin D was done every day with one drop 500 UI Vigantol per os. The standard lab diet for animals contains 2,4 UI/g vitamin D and the mean quantity of food a day for a single mouse was 3,5g or approximately 30UI daily ration of vitamin D a single mouse.

The animals were raised in standard laboratory conditions. The experiment was carried in June 2020. For it we were given permission from the Bulgarian Food Safety Agency № 244/25. 09. 2020.

The pancreas probes from all groups were used for the purification of RNA for expression analysis of the gene *Ins 1* in pancreas cells. RNA was isolated by means of a RNeasy Kit (Qiagen). A quantity of 500 ng of each RNA probe was submitted to reverse transcription to cDNA (QuantiTect Reverse Transcription Kit, Qiagen). Amplification through real-time PCR (RT-PCR) was performed with a Rotor-Gene instrument. The volume for each reaction was 25 μ l with less than 100 ng

cDNA for a reaction. The conditions for the amplification of each RT-PCR cycle were as follows: reaction of denaturation at 94°C for 15 seconds, a stage of primer annealing at 55°C for 30 seconds, followed by elongation of the primer at 72°C for 30 seconds. The levels of expression of Ins 1 were normalized toward GAPDH using ΔC_t calculations. The relative expression of ins 1 in each group was calculated in relation to the expression of the factor in the controls.

Table 1. Macronutrients and calorie content of used diets

	Nutricia KetoCAL 4:1	Standard rodent diet
Nutrients	Per 100 g	Per 100 g
Energy, kcal (kJ)	705(2950)	335 (1400)
Proteins, g	14,4	20
Carbohydrates, g	8,2	59,4
Fats, g	69,2	4,8

Results

The gene expression analysis of the insulin gene revealed a decrease in its expression in the keto diet group – $RQ=0,24$ in comparison to the control group – *Figure 1*. In the group supplemented with vitamin D and keto diet higher expression was seen ($RQ=0,73$) than in the group only on the keto diet but not reaching that of the controls – *Figure 2*. The results from the group taking vitamin D show a statistically significant increase in the expression of the insulin gene in comparison to the control group ($RQ=8,9$, $p=0,02$) – *Figure 3*. *Figure 4* depicts the summary from the expression analysis.

Discussion

In our study we analyzed the expression levels of the insulin gene in the pancreas of mice after different treatments – ketogenic diet, vitamin D plus keto diet, and vitamin D only. The expression of the insulin and its capacity to regulate the levels of plasma glucose can change depending on the content of macronutrients in food. Although some human studies have proven that the keto diet is effective for short-term weight reduction, its efficacy on glucose homeostasis remains controversial (13). On the other hand, a low-carbohydrate diet like the keto diet is, is often used for the control of symptoms of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in people (14). At the moment it is unknown if the effect of that diet on glucose homeostasis results from weight

reduction or from carbohydrate restriction. Kinzig et al. carried out a study which proves that low-carbohydrate keto food consumption by rodents leads to suppression of levels of insulin and glucose which is seen and after consumption of low glycemic index food by people (15). Recent studies on mice show that the keto diet improves insulin sensitivity in the whole organism, decreases the fast insulin levels but hepatic steatosis increases (16). In our study we found a four-time decrease in the transcriptional levels of the insulin gene after the keto diet. A study researches the pancreas expression of genes connected to glucose homeostasis after treating pancreatic cells with ketone bodies and it finds a decrease in the expression of glucose transporter 1 (GLUT 1) and lactate dehydrogenase A (LDHA) but there is no data for insulin expression (17). Another study reports α - and β -cell mass reduction after long-term keto diet which could be related to the observed reduction in the insulin expression (18).

Many studies support the role of vitamin D in pancreatic β -cell function though direct and indirect effects. The direct effect is though the connection of vitamin D to its receptor on the β -cell and the indirect effect is though regulation of the calcium influx in β -cells (19). In our study we found a significant statistical increase in the transcriptional levels of the insulin gene of more than 8 times after vitamin D supplementation and also a three-time increase of the levels after adding it to the keto diet in comparison to those only on the keto diet but not reaching statistical significance.

Several studies report that vitamin D deficiency causes a disturbance of glucose mediated secretion of insulin from β -cells from rat pancreas which has been restored after its supplementation. The results from the clinical studies are equivocal as the adequacy of vitamin D has not always been related to improvement in insulin secretion. This stimulating effect is important for prophylaxis of T2DM and can have different explanations. The bioactive form of vitamin D is able to induce secretion of insulin directly through the connection of VDR-RXR complex to VDRE (vitamin D response elements) that were identified in the promoter of the insulin gene in pancreatic β -cells (20). In accordance with this finding, mice that are deficient in functional VDR show impaired secretion of insulin after stimulation with glucose (21). Remarkably VDRE can stimulate not only the transcription of the insulin gene but also that of other genes that take part in the organization of the cytoskeleton, cell growth and the differentiation and survival of the pancreatic β -cells.

In addition to its genomic effects the fast non-genomic effect of vitamin D may take part in the stimulated from depolarization insulin exocytosis through regulation of intracellular calcium. It is also known that

Figure 1. Relative pancreatic expression of insulin gene after keto diet (blue – controls, orange – treated)

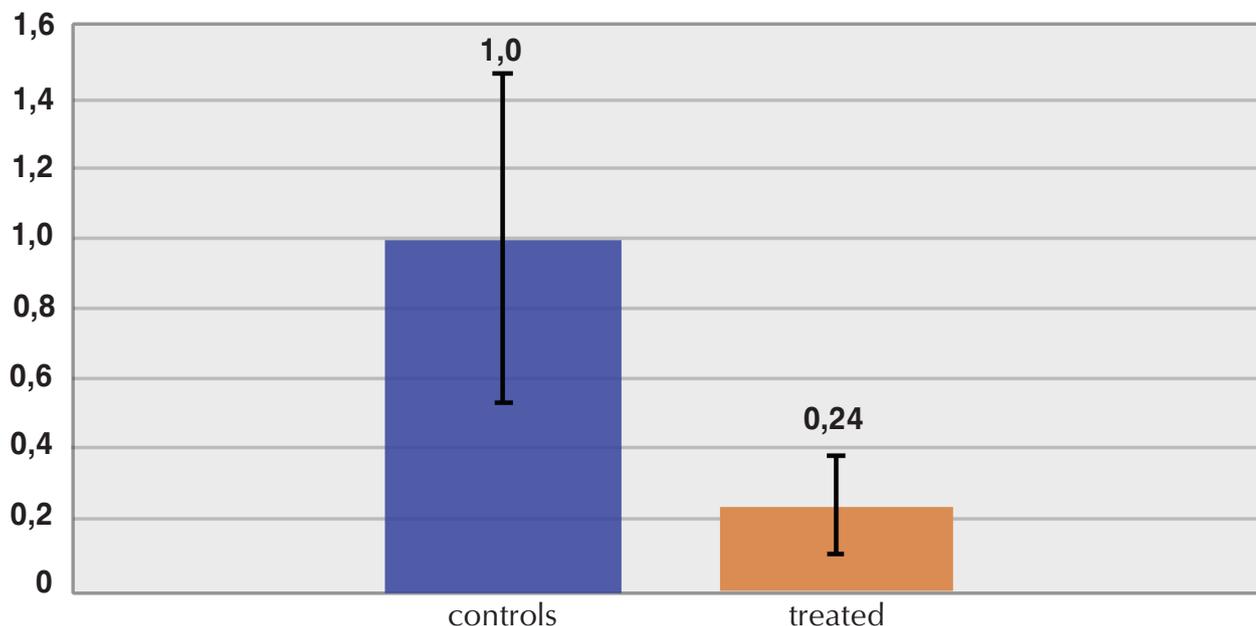
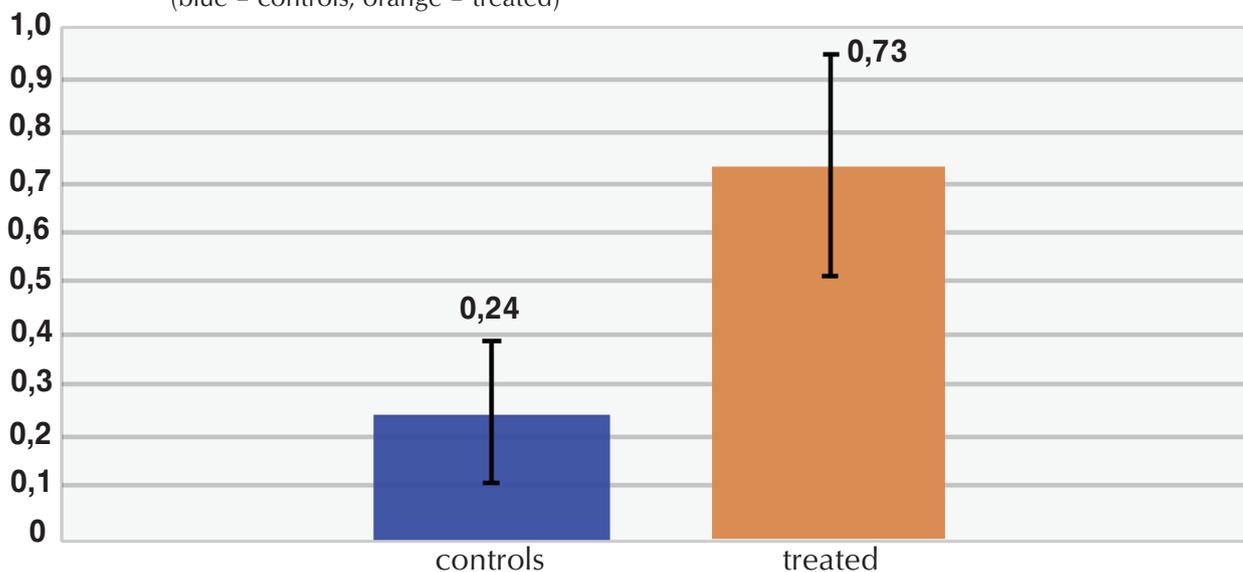


Figure 2. Relative expression of insulin gene in supplementation with both vitamin D and keto diet (blue – controls, orange – treated)



insulin secretion is a calcium dependent process and is influenced by calcium flux through the cell membrane. Vitamin D regulates calbindin, a cytosolic calcium-binding protein found in β -cells. It acts as a modulator of depolarization-stimulated insulin release via regulation of intracellular calcium. Thus, vitamin D could indirectly affect insulin secretion additionally by regulating calbindin. In insulin responsive tissues, such as skeletal muscle and adipose tissue, calcium is essential for insulin-mediated intracellular processes. Indeed, a narrow range of intracellular calcium is needed for optimal function

(12). It is speculated that inadequate calcium intake or vitamin D insufficiency may alter the balance between the extracellular and intracellular β -cell calcium pools, which may interfere with normal insulin release, especially in response to a glucose load. The stimulatory effect of vitamin D on insulin secretion is observed only in adequate calcium levels. Insulin secretion is a calcium-dependent process and changes in calcium concentrations would have negative effects on β -cell secretory function (22). Vitamin D enhances insulin sensitivity by stimulating the expression of insulin receptors and/or

Figure 3. Relative pancreatic expression of insulin gene after vitamin D

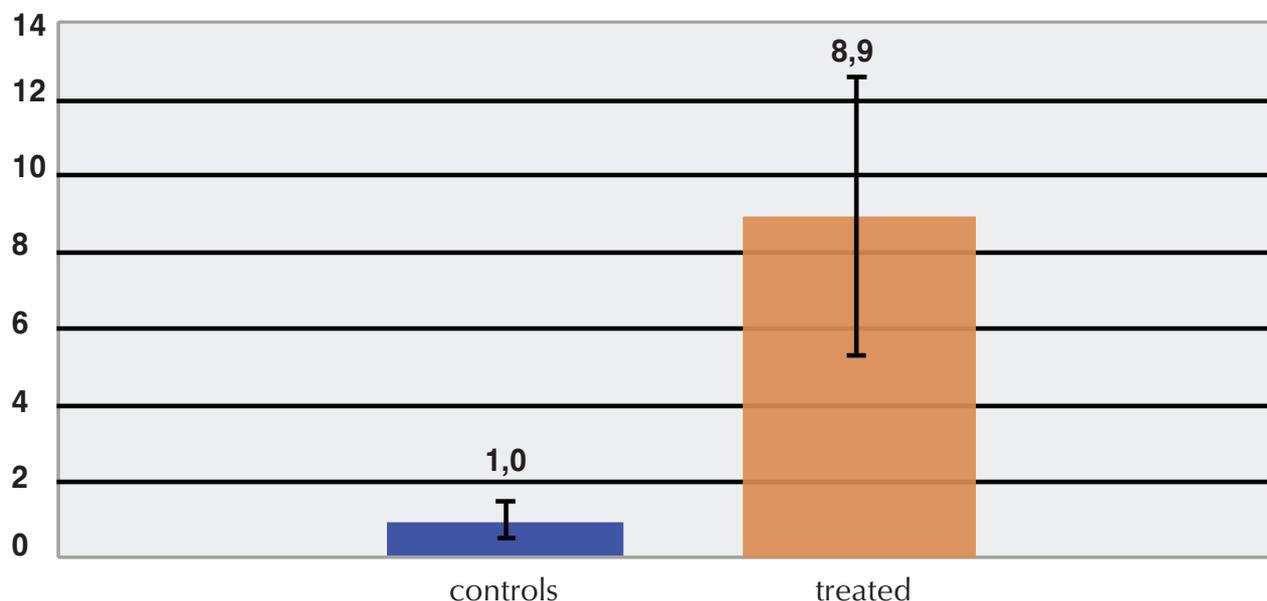
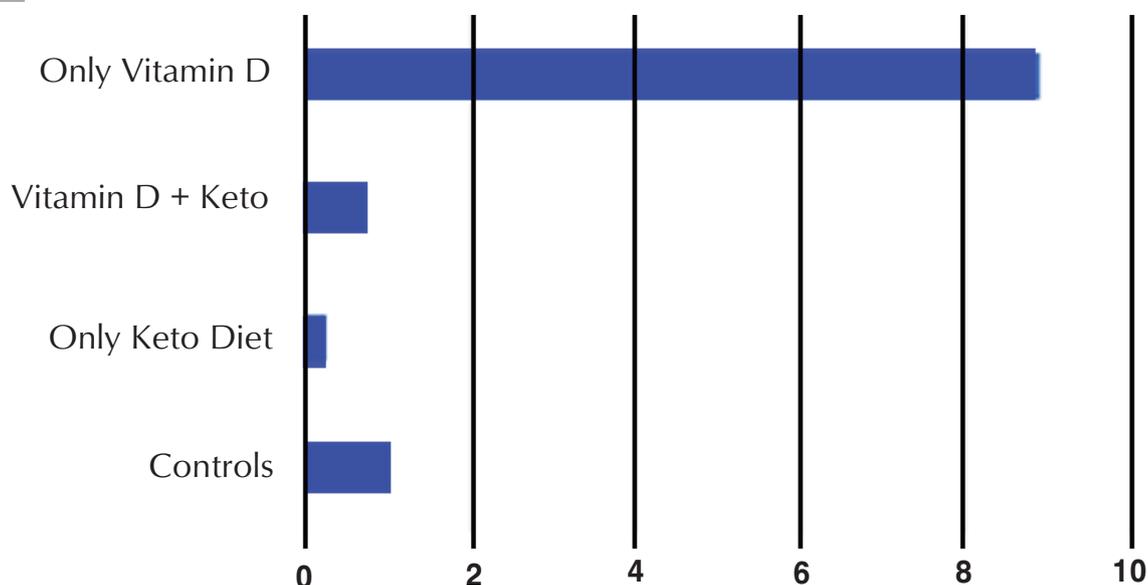


Figure 4. Relative pancreatic expression of insulin gene after different treatment



by activating peroxisome proliferator-activated receptor- δ (PPAR- δ). Changes in intracellular calcium in insulin target tissues may contribute to peripheral insulin resistance via impaired signal transduction pathways leading to decreased glucose transporter activity. Vitamin D may promote β -cells survival by inactivation of nuclear factor- κ B (NF- κ B) (23). Vitamin D could also affect insulin resistance indirectly through the renin-angiotensin aldosterone system (RAAS). Angiotensin II inhibits the action of insulin in vascular and skeletal muscle tissue leading to impaired glucose uptake. Vitamin D suppresses renin formation and local pancreatic RAAS.

Hence, vitamin D could be a negative endocrine regulator of RAAS (24).

Large population-based studies such as the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) have revealed a positive relationship between serum 25(OH)D3 levels and insulin sensitivity. Further studies using NHANES III data have confirmed inverse associations between serum 25(OH) D3 concentrations and fasting hyperglycemia as well as insulin resistance (25). In one of the largest prospective studies, the Nurses' Health Study (USA), women with the highest vitamin D intake, i.e. greater than 800 IU/day,

had 33% lower risk of incident diabetes compared to women with intakes of less than 200 IU/day (19). Restoration of vitamin D levels has been shown to ameliorate glucose tolerance in patients with vitamin D deficiency and improve insulin response in women with T2DM (26). Randomized clinical trials show that T2DM can be either prevented or that insulin release and insulin sensitivity can be improved with vitamin D supplementation (27). On the other hand, a meta-analysis including 15 studies on the effect of vitamin D supplementation on blood glucose level and insulin resistance shows a weak effect of vitamin D intake on lowering fasting glucose and improving insulin sensitivity in people with T2DM and prediabetes, and no effect in healthy people (28). Some in vitro studies, with people too, prove that vitamin D has a functional role in keeping the glucose tolerance through its effects on insulin secretion and insulin sensitivity. Rabbits and mice with vitamin D deficiency have impaired insulin secretion which corrects after supplementation (21). Jayanarayanan et al. prove that vitamin D supplementation increases levels of insulin through regulation of the changed expression of the receptors IP3 and AMPA in pancreatic islets of rats with streptozotocin-induced diabetes. Adding vitamin D restores the change in the expression of VDR, the density of the AMPA receptor and the expression of IP3 and AMPA receptors in pancreatic islets and thus calcium-mediated insulin secretion is restored (29).

Conclusion

The ketogenic diet as a diet regimen that can be followed in the treatment of several conditions - neurological, cardiovascular, but also in metabolic syndrome too. On the other hand it is found that vitamin D plays a role in β -cell function of the pancreas in different ways - it increases insulin secretion and stimulates β -cell survival. Although many studies have been carried out in recent years that reflect the metabolic effects of diet regimens, there are still many controversies. In our study we found a relation between the ketogenic diet and vitamin D supplementation with the expression of the insulin gene in the pancreas. Additional researches are needed which could confirm the role of supplementation with different nutrients and also the diet which may find application in mastering and improvement of different health conditions.

Acknowledgement: This study was supported by BSNF, Contract № KP-06-H33/10. 2019 and „Young Researcher 2020“ of Medical University of Sofia, Contract № D-77/24. 06. 2020

References

1. **Docherty K, Clark AR.** Nutrient regulation of insulin gene expression. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology.* 1994; 8(1): 20-27.
2. **Swink TD, Vining EP, Freeman JM.** The ketogenic diet: 1997. *Adv Pediatr* 1997; 44: 297-329.
3. **Gano LB, Patel M, Rho JM.** Ketogenic diets, mitochondria, and neurological diseases. *J Lipid Res* 2014; 55(11): 2211-2228.
4. **Volek JS, Fernandez ML, Feinman RD, Phinney SD.** Dietary carbohydrate restriction induces a unique metabolic state positively affecting atherogenic dyslipidemia, fatty acid partitioning, and metabolic syndrome. *Prog Lipid Res* 2008; 47(5): 307-318.
5. **Boden G, Sargrad K, Homko C, Mozzoli M, Stein TP.** Effect of a low-carbohydrate diet on appetite, blood glucose levels, and insulin resistance in obese patients with type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2005; 142(6): 403-411.
6. **Mattson MP, Moehl K, Ghena N, Schmaedick M, Cheng A.** Intermittent metabolic switching, neuroplasticity and brain health. *Nat Rev Neurosci* 2018; 19(2): 63-80.
7. **Kuroda A, Rauch TA, Todorov I, Ku HT, Al-Abdullah IH, Kandeel F, et al.** Insulin gene expression is regulated by DNA methylation. *PLoS one* 2009; 4(9): e6953.
8. **Sato K, Kashiwaya Y, Keon CA, Tsuchiya N, King MT, Radda GK, et al.** Insulin, ketone bodies, and mitochondrial energy transduction. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology.* 1995; 9(8): 651-658.
9. **Reichrath J.** Vitamin D and the skin: an ancient friend, revisited. *Exp Dermatol* 2007; 16(7): 618-625.
10. **Takiishi T, Gysemans C, Bouillon R, Mathieu C.** Vitamin D and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39(2): 419-446.
11. **Pike JW, Meyer MB.** Fundamentals of vitamin D hormone-regulated gene expression. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014; 144 Pt A:5-11.
12. **Norman AW.** Minireview: vitamin D receptor: new assignments for an already busy receptor. *Endocrinology* 2006; 147(12): 5542-5548.
13. **Brinkworth GD, Noakes M, Buckley JD, Keogh JB, Clifton PM.** Long-term effects of a very-low-carbohydrate weight loss diet compared with an isocaloric low-fat diet after 12 mo. *Am J Clin Nutr* 2009; 90(1): 23-32.
14. **Dyson PA.** A review of low and reduced carbohydrate diets and weight loss in type 2 diabetes. *J Hum Nutr Diet: the official journal of the British Dietetic Association.* 2008; 21(6): 530-538.
15. **Kinzig KP, Honors MA, Hargrave SL.** Insulin sensitivity and glucose tolerance are altered by maintenance on a ketogenic diet.

References

Endocrinology 2010; 151(7): 3105-3114.

16. Kennedy AR, Pissios P, Otu H, Roberson R, Xue B, Asakura K, et al. A high-fat, ketogenic diet induces a unique metabolic state in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 292(6): E1724-1739.

17. Shukla SK, Gebregiorgis T, Purohit V, Chaika NV, Gunda V, Radhakrishnan P, et al. Metabolic reprogramming induced by ketone bodies diminishes pancreatic cancer cachexia. *Cancer Metab* 2014; 2: 18.

18. Ellenbroek JH, van Dijk L, Tons HA, Rabelink TJ, Carlotti F, Ballieux BE, et al. Long-term ketogenic diet causes glucose intolerance and reduced beta- and alpha-cell mass but no weight loss in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2014; 306(5): E552-558.

19. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(6): 2017-2029.

20. Maestro B, Davila N, Carranza MC, Calle C. Identification of a Vitamin D response element in the human insulin receptor gene promoter. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003; 84(2-3): 223-230.

21. Zeitz U, Weber K, Soegiarto DW, Wolf E, Balling R, Erben RG. Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2003; 17(3): 509-511.

22. Gorjao R, Takahashi HK, Pan JA, Massao Hirabara S. Molecular mechanisms involved in inflammation and insulin resistance in chronic diseases and possible interventions. *J Biomed Biotechnol* 2012; 2012: 841983.

23. Dunlop TW, Vaisanen S, Frank C, Molnar F, Sinkkonen L, Carlberg C. The human peroxisome proliferator-activated receptor delta gene is a primary target of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 and its nuclear receptor. *J Mol Biol* 2005; 349(2): 248-260.

24. Wei Y, Sowers JR, Clark SE, Li W, Ferrario CM, Stump CS. Angiotensin II-induced skeletal muscle insulin resistance mediated by NF-kappaB activation via NADPH oxidase. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 294(2): E345-351.

25. Scragg R, Sowers M, Bell C, Third National H, Nutrition Examination S. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes care* 2004;27(12):2813-8.

26. Isaia G, Giorgino R, Adami S. High prevalence of hypovitaminosis D in female type 2 diabetic population. *Diabetes care* 2001; 24(8): 1496.

27. Lips P, Eekhoff M, van Schoor N, Oosterwerff M, de Jongh R, Krul-Poel Y, et al. Vitamin D and type 2 diabetes. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017; 173: 280-285.

28. George PS, Pearson ER, Witham MD. Effect of vitamin D supplementation on glycaemic control and insulin resistance: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med: a journal of the British Diabetic Association*. 2012; 29(8): e142-150.

29. Jayanarayanan S, Anju TR, Smijin S, Paulose CS. Vitamin D3 supplementation increases insulin level by regulating altered IP3 and AMPA receptor expression in the pancreatic islets of streptozotocin-induced diabetic rat. *J Nutr Biochem* 2015; 26(10): 1041-1049.

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

Изчислен сърдечно-съдов (СС) риск при пациенти с тип 2 захарен диабет на перорално лечение с висок или много висок СС-риск според указанията на Европейското дружество по кардиология (ESC) от 2019 година

Боянов, Михаил А.¹, Ал-Тамими, Дания², Маркова, Александра Н.¹, Бакалов, Дениз Ю.¹

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

² Медицински Факултет (студент), Медицински Университет, София

Адрес за кореспонденция:

Проф. Михаил Боянов,
Клиника по Ендокринология и болести на обмяната,
УМБАЛ „Александровска“; Катедра Вътрешни болести,
Медицински Университет София;
ул. „Св. Г. Софийски“ 1, София 1431
e-mail: mihailboyanov@yahoo.com

Постъпване: 21. 06. 2021г.

Приемане: 25. 06. 2021г.

Резюме

Оценката на сърдечно-съдовия риск (СС-риск) се превърна в крайъгълен камък при управлението на захарния диабет (ЗД). Методичните указания, адресиращи СС-риск при ЗД, биват постоянно развивани.

Цел: да се сравнят изчислените СС-рискове на пациенти със ЗД тип 2 (ЗД2) с висок или много висок СС-риск според указанията на Европейското дружество по кардиология (ESC) от 2019 година.

Материал и методи: Проведено е разрезно ретроспективно наблюдателно проучване върху хоспитализирани пациенти със ЗД2 на перорално антидиабетно лечение и без реализирани СС-събития. Изследвани са показателите на гликемичния и метаболитен контрол. За изчисляване на СС-риск се приложиха калкулаторите Framingham Risk Score (FRS), United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) version 2.0 и ADVANCE. Всички пациенти бяха допълнително класифицирани в подгрупи с умерен, висок или много висок СС-риск, според указанията на Европейското дружество по кардиология (ESC) от 2019 г. за диабет, преддиабет и СС-заболявания. Статистическият анализ се осъществи с програма SPSS 13.0 for Windows (SPSS Corp., Chicago, IL) с параметрични и непараметрични методи.

Резултати: 160 пациенти (94 жени и 66 мъже) бяха включени в крайния анализ. Класификацията по ESC 2019 определи 99 (66%) от тях като такива с много висок СС-риск, и 60 – с висок риск (34%). Между двете подгрупи нямаше разлика в основните клиничко-лабораторни характеристики, освен в HDL-холестерола и индекса на телесна маса. Над половината от участниците попаднаха в ниско-рисковите категории на различните калкулатори за СС-риск. При сравнение на подгрупите с висок или много висок СС-риск по ESC 2019 не се откриха значими разлики в изчисления по трите калкулатора СС-риск.

Заключение: Причината за липса на разлики се крие в недостатъците на двата метода за СС-оценка – калкулаторите на риска или интуитивната оценка по ESC 2019. Необходими са още проучвания в областта на СС-стратификация на пациентите със ЗД2.

Ключови думи: тип 2 диабет, сърдечно-съдов риск, ESC 2019 гайдлайн, калкулатори на СС-риск

Въведение

Захарният диабет тип 2 (ЗД2) е основен фактор за сърдечно-съдова (СС) и мозъчно-съдова смъртност (1). Затова и наличието на атеросклеротична СС-болест и/или сърдечна недостатъчност е сред най-важните съображения при избор на оптимални терапевтични цели и медикаменти в антидиабетното лечение (2). Стратификацията на пациентите със ЗД2 според настоящия им СС-риск се превърна в крайъгълен камък на парадигмата при диабет (2,3).

Европейското дружество по кардиология (ESC) публикува алгоритъм за оценка на СС-риск при ЗД2, основан главно на присъствието на традиционните рискови фактори, установени съдови усложнения и/или предшестващи СС-събития (4). Пациентите биват класифицирани като такива с умерен, висок или много висок риск по един доста интуитивен (полуколичествен) начин.

Три години по-рано, през 2016 г., същото дружество (ESC) препоръчва използването на рисковия калкулатор SCORE за количествена оценка на риска (5). Предложени бяха три рискови категории с нисък риск (SCORE $\leq 5\%$), умерен риск (SCORE 5-10%) и висок риск (SCORE $>10\%$).

Разработени са голям брой калкулатори за СС-риск, които са валидирани в различни популации (6,7). Измежду най-добре познатите и специфични за захарния диабет са калкулаторите UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) и ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation), както и други като например FRS (Framingham Risk Score) са валидирани в общото население (8-10).

Целта на настоящето проучване бе да се сравнят изчислените с трите калкулатора СС-рискове на пациенти със ЗД тип 2 (ЗД2) с висок или много висок СС-риск според указанията на Европейското дружество по кардиология (ESC) от 2019 година. Работната ни хипотеза бе, че изчислените рискове би трябвало да бъдат различни в подгрупите стратифицирани по ESC 2019.

Материали и методи

Дизайн на проучването и пациенти

Проведохме разрезно ретроспективно наблюдателно проучване. Беше получено разрешение от Етичната комисия при Медицински Университет – София и се спазиха етичните стандарти за проучвания върху хора и Декларацията на Хелзинки. Участниците бяха подписали информирано съгласие преди включването им в ретроспекцията. Те бяха подбрани измежду хоспитализираните в Клиниката по Ендокринология и болести на обмяната в периода 2014-2016 г. пациенти със

ЗД2. Критерии за включване:

- 1) възраст ≥ 18 г.;
- 2) давност на ЗД2 над 1 г.;
- 3) перорално антидиабетно лечение.

Исключващи критерии:

- 1) типове 1 и 3 ЗД;
- 2) лечение с инжекционни антидиабетни медикаменти (аналози на GLP-1, инсулин);
- 3) наличие или документация за предшестващо голямо СС-събитие (инсулт, миокарден инфаркт или ампутация на крайник) или декомпенсирана сърдечна недостатъчност (клас NYHA 3 и 4);
- 4) терминална бъбречна или чернодробна недостатъчност;
- 5) злокачествени заболявания;
- 6) тежка анемия;
- 7) значима уринарна или системна инфекция;
- 8) бременност.

Тези критерии бяха подбрани с цел да се включат повече диабетици с малка давност на болестта и вероятно без напреднали съдови увреждания. Предположихме, че именно при тях калкулаторите на СС-риск биха допринесли за точната оценка на риска и евентуална рекласификация.

Измервания и калкулатори на СС-риск

Клиничните данни бяха извлечение от медицинската документация с фокус върху СС-рискови фактори. Налице бяха данни от физикалния преглед. Ръстът в см и телесното тегло в kg бяха измерени с калибрирана теглилка (Tanita Corp., Japan). Обиколките на талията и ханша бяха измерени в см. Артериалното налягане беше измерено след 5-минутна почивка в седящо положение с anerоиден сфигмоманометър в тм живак. В анализа бяха включени и 12-канални ЕКГ-записи. Очните прегледи се извършваха от опитни офталмолози. Наличието на нефропатия се оценяваше според изчислената гломерулна филтрация по формулата MDRD (eGFR-MDRD) и съотношението албумин/креатинин в урината (albumin-to-creatinine ratio, ACR).

Кръвните проби се вземаха сутрин на гладно след 12-часово гладуване. Параметрите на гликемичния и метаболитен контрол се оценяваха рутинно с анализатор Cobas 6000 (Roche, Basel, Switzerland): гликиран хемоглобин A_{1c} (HbA_{1c}) в % и в mmol/mol с имунометод, липиден профил (общ холестерол, HDL-холестерол, изчислен LDL-холестерол, триглицериди в mmol/l) посредством ензимна колориметрия, серумен креатинин в $\mu\text{mol/l}$ с ензимен метод, както и съотношение албумин/креатинин (ACR в mg/mmol/l и $\mu\text{g/mg}$) в прясна порция сутрешна урина. Уринният албумин беше измерван с имуно-турбо-диметричен метод, а уринният креатинин – с кинетичен колориметричен метод (Roche, Basel, Switzerland).

Среднодневната кръвна глюкоза се изчисли

от 4-точков профил (сутрин на гладно, преди обяд, 2 часа след обяд и преди сън). Прицелният HbA_{1c} в общия случай беше $<53 \text{ mmol/mol}$ ($<7\%$), съгласно българските препоръки (11). Относно липидите приложихме гайдайна на Европейското дружество по Кардиология, а именно: LDL-холестерол $<2,6 \text{ mmol/l}$; HDL – холестерол $>1,0 \text{ mmol/l}$ за мъже и $>1,3 \text{ mmol/l}$ за жени; триглицериди $<1,7 \text{ mmol/l}$ (12). Артериалната хипертония беше дефинирана като наличие на систолно налягане $>140 \text{ mmHg}$, или диастолно $>90 \text{ mmHg}$, или провеждано лечение с антихипертензивни медикаменти.

За изчисляване на СС-риск използвахме калкулаторите FRS (Framingham Risk Score), UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) версия 2.0 и ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation) (8-10). И трите калкулатора изчисляват абсолютен риск в проценти (%). Калкулаторът FRS изчислява комбиниран 10-годишен риск в %. Калкулаторът UKPDS предоставя поотделно 10-годишен риск в % за коронарна болест (CHD), фатална коронарна болест (fCHD), инсулт и фатален инсулт. Моделът ADVANCE изчислява съчетан 4-годишен СС-риск.

Допълнително, всички пациенти бяха класифицирани като такива с умерен, висок или много ви-

сок СС-риск, според препоръките на ESC от 2019 г. относно диабет, предиабет и СС-заболявания (4).

Статистически анализ

Всички изчисления се проведоха с програмата SPSS 13.0 за Windows (SPSS Corp., Chicago, IL). Големината на извадката беше определена на минимално 50 участници във всяка рискова група. Осъществиха се описателен и честотен анализ. Данните бяха тествани за нормално разпределение (skewness и kurtosis). В случаите на липсващо нормално разпределение с приложиха непараметрични методи и се предоставят медиани и квартили. За междугрупови сравнения се използва местът Mann-Whitney. Статистическата значимост беше определена като $p \leq 0,05$ (двустранно).

Резултати

Клинико-лабораторни данни на участниците

165 пациенти дадоха своето съгласие за участие и отговаряха на включващите / изключващите критерии (97 жени и 68 мъже). Пълни данни имаше само за 160 от тях (94 жени и 66 мъже) и тъкмо те бяха включени в крайния анализ. Клинико-лабораторните им характеристики са обобщени в Таблица 1.

Таблица 1. Описателна статистика на най-важните клинико-лабораторни характеристики, включени в изчисленията на СС-риск.

	Минимум	Максимум	Средна стойност	Стандартно отклонение
Възраст (години)	33	83	60,9	9,6
Давност на диабета (години)	1,0	24,0	7,6	6,8
Систолно АН (mm Hg)	100	210	136,1	16,5
Диастолно АН (mm Hg)	60	120	83,5	9,5
HbA_{1c} (%)	4,6	15,9	7,9	1,9
Триглицериди (mmol/l)	0,6	14,0	2,12	1,75
HDL-холестерол (mmol/l)	0,45	2,34	1,25	0,36
LDL-холестерол (mmol/l)	0,40	6,01	3,02	1,06
eGFR-MDRD (ml/min/1,73 m ²) Изчислена гломерулна филтрация	11,2	206,6	87,1	25,9
Отношение албумин/креатинин в урината (mg/mmol)	0,32	82,1	9,3	40,0
ИТМ (kg/m ²)	19,3	53,2	32,6	6,0

64% от участниците бяха непушачи, 21% – пушачи, а останалите 15% – бивши пушачи. Диабетна ретинопатия беше диагностицирана в 13% от участниците, микроалбуминурия – в 17%, артериална хипертония – в 85%, предсърдно мъждене – в 6%, и дислипидемия – в 81%.

Разделянето на участниците по категории на СС-риск според указанията на ESC от 2019 г. определи 99 от тях (66%) като такива с много висок риск и 60 (34%) – като такива с висок риск. Само 1 участник попадна в категорията с умерен риск и беше изключен от по-нататъшни сравнения.

Основните клиничко-лабораторни характеристики на двете подгрупи (с висок и много висок риск) не се различаваха съществено, както е показано в Таблица 2. Различия имаше само по отношение нивата на HDL-холестерола и индекса на телесна маса.

Таблица 2. Сравнение на основните клиничко-лабораторни характеристики на подгрупите с висок и много висок СС-риск

	СС-риск (2019 ESC)	Средна стойност	Стандартно отклонение	P за разликата
Възраст (години)	Много висок	60,9	10,0	n.s.
	Висок	60,9	8,8	
Давност на диабета (години)	Много висок	8,2	7,6	n.s.
	Висок	6,6	5,2	
Систолно АН (mm Hg)	Много висок	135,8	13,8	n.s.
	Висок	136,6	20,6	
Диастолно АН (mm Hg)	Много висок	83,5	7,8	n.s.
	Висок	83,6	11,9	
НbA1c (%)	Много висок	8,0	1,9	n.s.
	Висок	7,9	1,9	
Триглицериди (mmol/l)	Много висок	2,18	1,47	n.s.
	Висок	2,01	2,17	
HDL-холестерол (mmol/l)	Много висок	1,12	0,35	0,012
	Висок	1,35	0,36	
LDL-холестерол (mmol/l)	Много висок	3,04	0,99	n.s.
	Висок	2,93	1,20	
eGFR-MDRD (ml/min/1,73 m ²) Изчислена гломерулна филтрация	Много висок	84,6	25,7	n.s.
	Висок	91,7	25,8	
Отношение албумин/креатинин в урината (mg/mmol)	Много висок	12,6	46,0	n.s.
	Висок	1,1	0,67	
ИТМ (kg/m ²)	Много висок	34,4	5,4	< 0,001
	Висок	29,6	5,8	

Таблица 3. Медиани и квартали на изчисления СС-риск. Разпределението на данните бе изтеглено наляво.

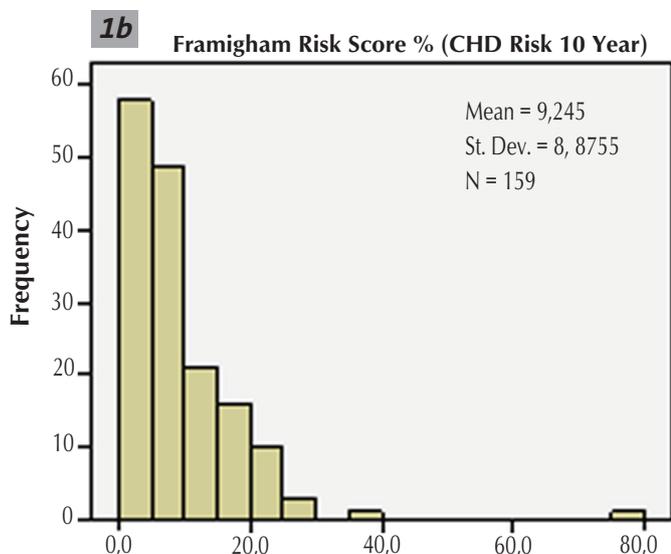
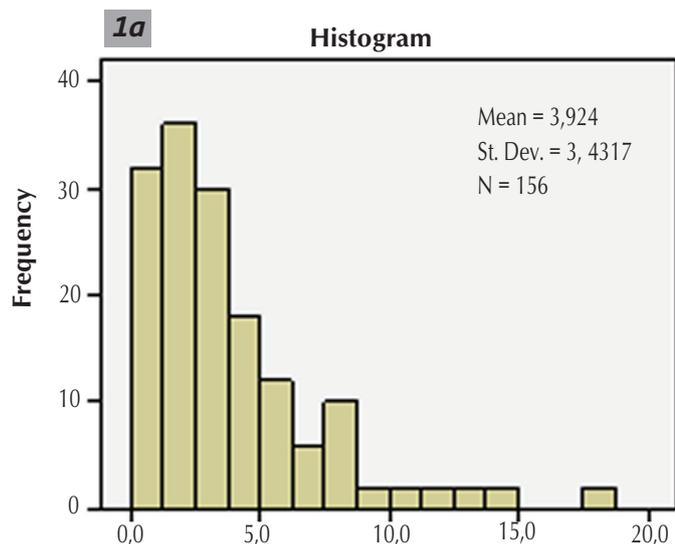
		Изчислен СС риск – калкулатори на риска					
		ADVANCE (4-годишен риск)	UKPDS (10-годишен риск)			Рисков скор Фрамингам (10-годишен риск)	
		Съчетан риск, %	Коронарна болест, %	Фатална коронарна болест, %	Инсулт, %	Фатален инсулт, %	Коронарна болест, %
Медиана		3,1	16,8	11,0	8,2	1,2	6,7
Интерквартили		17,8	75,2	65,8	92,5	19,9	78,4
Персентили	25	1,5	11,1	6,6	4,4	0,6	3,3
	50	3,1	16,8	11,0	8,2	1,2	6,7
	75	5,1	25,6	17,9	13,7	2,1	13,8

СС-риск на всички участници заедно, изчислен според трите калкулатори на риска, е представен в Таблица 3.

Над половината от всички пациенти попаднаха в ниско-рисковите категории според различ-

ните калкулатори (риск < 5% според UKPDS, < 4% според ADVANCE и < 10% според FRS). Разпределенията на СС-риск в групата като цяло според различните калкулатори е показано на Фигура 1 а-д.

Фигура 1. Разпределение на СС-рискове на цялата група според различните калкулатори (1а – 4-годишен риск по ADVANCE; 1b – риск за коронарна болест по Фрамингам, FRS, 1с – риск за коронарна болест по UKPDS, 1d – риск за инсулт по UKPDS).



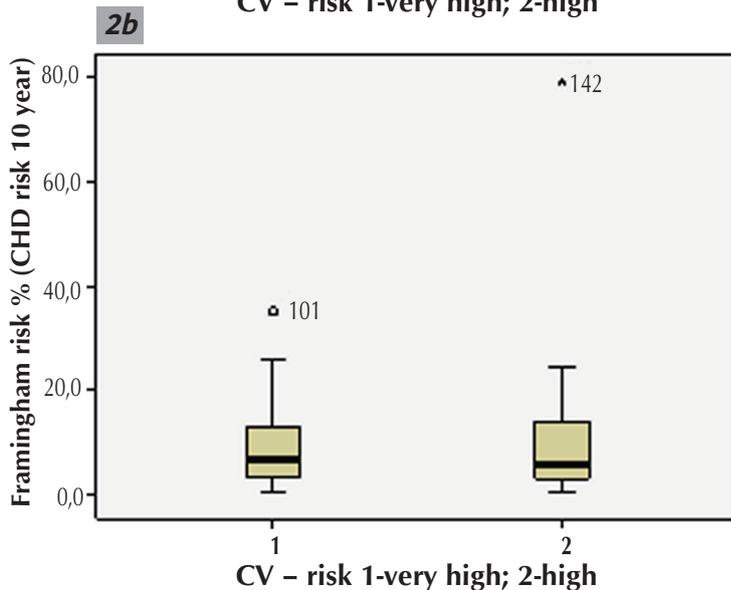
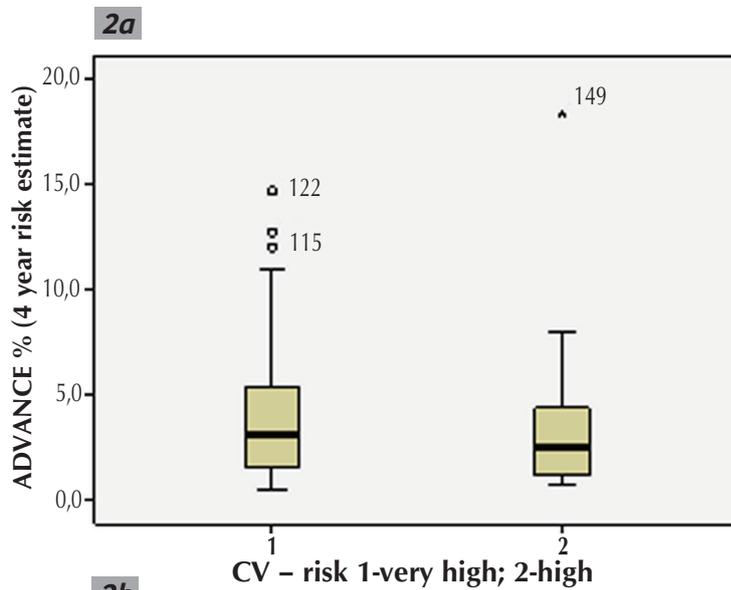
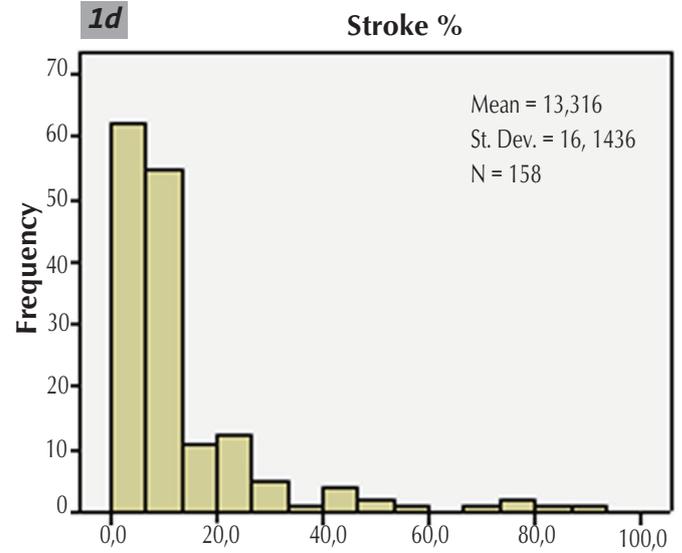
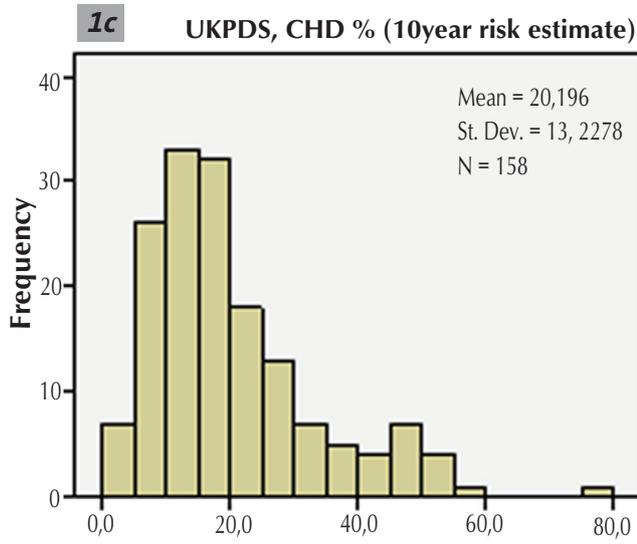
Сравнението на изчислените СС-рискове на участниците с висок и много висок СС-риск според указанията на ESC 2019 са показани на Фигура 2 а-д. Сравнението с теста на Манн Уитней не установи сигнификантни различия.

Обсъждане

Осъществено бе проучване върху пациенти с тип 2 ЗД на перорално антихипергликемично лечение. Разделихме участниците на подгрупи с много висок или висок СС-риск според указанията на ESC от 2019 г. и сравнихме техните абсолютни рискове, изчислени с 3 калкулатора на риска: по UKPDS и по ADVANCE (специфични за диабетна популация) и FRS (подходящ за общото население). Не успяхме да докажем сигнификантни разлики в изчислените рискове между двете подгрупи (с много висок и висок риск по ESC 2019). Този резултат е в разсъг дисонанс с работната ни хипотеза и логичното очакване за наличие на разлика в изчислените рискове на подгрупите с висок и много висок риск според алгоритъма, предложен от ESC 2019.

Две са най-очевидните причини за този резултат: вътрешни дефекти на рисковите калкулатори или пък проблем с интуитивния подход за стратификация, предложен от ESC 2019.

Калкулатори на риска (за количествена оценка) са разработвани и валидирани в различни популации. Проверявани са поне 25 различни модела и са публикувани разнообразни данни (7). Всички те са по-добри, когато се прилагат на популационно ниво и в епидемиологични проучвания, отколкото за предсказване на индивидуален СС-риск на отделен пациент (13). Съществуват и големи различия между различните популации, върху които са разработени и валидирани специфичните калкулатори (14). Много от тях всъщност надценяват риска, ако се направи сравнение с реалните събития (15). И най-сетне, калкулаторите изглеждат най-полезни в опитите за рекласифициране на субектите, попаднали в междинни групи на риска (16).

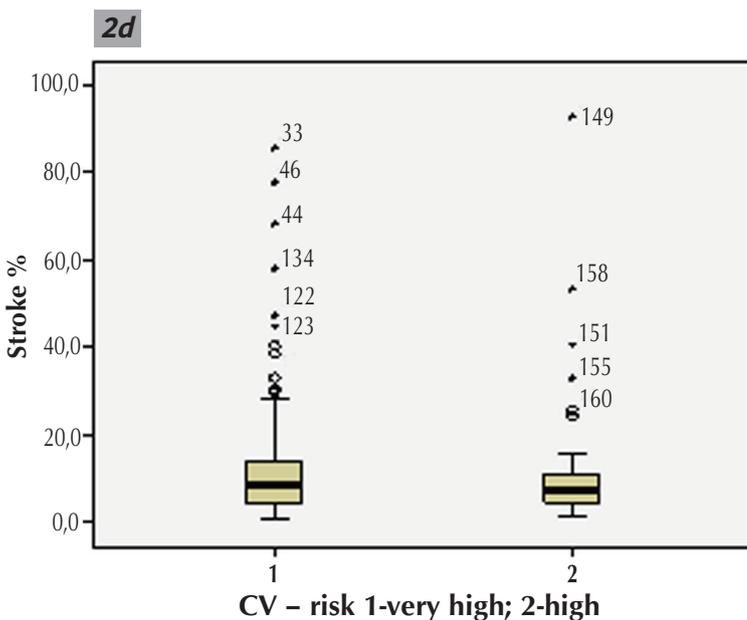
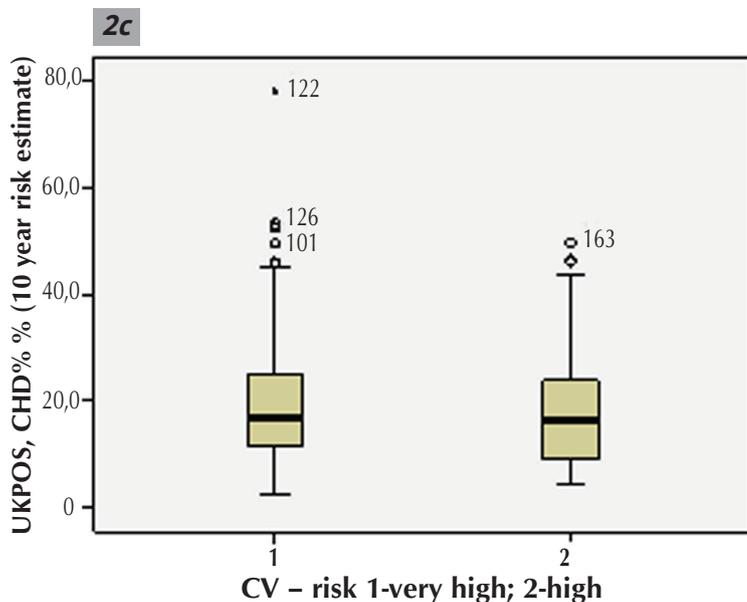


Фигура 2.

Сравнение на изчислените СС-рискове между подгрупите с висок и много висок СС-риск според указанията на ESC 2019 (тест на Mann-Whitney за независими променливи): 1a - 4-годишен риск по ADVANCE; 1b – риск за коронарна болест по Фрамингам, FRS, 1c – риск за коронарна болест по UKPDS, 1d – риск за инсулт по UKPDS).

1-подгрупа с много висок риск; 2-подгрупа с висок риск (ESC 2019)

Разпределението на изчислените рискове беше изтеглено в положителна посока, което се отрази и в голям брой рязко отличаващи се стойности (outliers), както се вижда на Фигура 2 a-d.



Освен това, калкулаторите на риска присвояват различни тежести (степен на приноса) на различните рискови фактори.

В рязък контраст на този подход, предложението на ESC от 2019 г. за стратификация на риска е полуинтуитивно в своята същност. То се базира главно върху предисторията на предшестващите СС-събития, върху наличието на микро- или макросъдови увреди на крайни органи, както и върху давността на диабета. Отделните рискови фактори не получават различна тежест (степен на принос). Тяхната тежест не се оценява количествено. Това придава доста субективност на предложението на ESC от 2019 г. Характерен пример от клиничната практика биха били пациенти с преживени от давна (преди 10-20 г.) крайни СС-събития, сравнени с такива, които имат настоящи множествени тежки рискови фактори, но без реализирани крайни събития.

Ограничения на проучването

Това проучване беше осъществено при пациенти с тип 2 ЗД на перорално лечение и без предшестващи СС-инциденти, което внася известно изкривяване вследствие на подбора. На второ място, броят участници бе сравнително ограничен. Това налага проверка на получените резултати в по-големи групи пациенти и в различни популации.

Заклучение

В настоящето проучване не можахме да установим статистически значими разлики в изчисленията на СС-риск по калкулаторите според UKPDS, ADVANCE и FRS между пациенти с висок или много висок СС-риск според предложението от ESC 2019 алгоритъм за стратификация. Нужни са допълнителни проучвания в полето на СС-риск при тип 2 ЗД. Системата за класификация по ESC 2019 би могла да бъде допълнена с използване на специфични и валидирани калкулатори на риска. За съжаление, засега все още не е ясно кой е най-оптималният подход (17).

Авторите нямат конфликт на интереси.

Calculated Cardiovascular (CV) Risks in Type 2 Diabetes Patients on Oral Treatment at High or Very High CV Risk According to the 2019 European Society of Cardiology (ESC) Guidelines

Boyanov, Mihail A.¹, Al-Tamimi, Dania², Markova, Alexandra N.¹, Bakalov, Deniz Y.¹

¹ Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, „Alexandrovska“ University Hospital; Department of Internal Medicine, Medical University Sofia, Bulgaria

² Faculty of Medicine (Student), Medical University Sofia, Bulgaria

Address for correspondence:

Prof. Mihail Boyanov,

Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, University Hospital Alexandrovska

Department Internal Medicine, Faculty of Medicine, Medical University Sofia;

1, G. Sofiyski str., Sofia 1431, Bulgaria

e-mail: mihailboyanov@yahoo.com

Submitted: 21. 06. 2021

Accepted: 25. 06. 2021

Abstract

Cardiovascular (CV) risk assessment has become a cornerstone in the management of diabetes and the guidelines on CV risk assessment are constantly evolving.

Objective: to compare the calculated CV-risks in T2D patients at high or very high risk as defined by the ESC 2019 guidelines.

Material and methods: A cross-sectional retrospective observational study among inpatients with already diagnosed T2D on oral treatment and without history of CV endpoints. The glycemic and metabolic parameters were assessed. The Framingham Risk Score (FRS), the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) version 2.0 and the ADVANCE risk engines were used to calculate cardiovascular risks. In addition, all patients were classified being at moderate, high or very high CV risk, according to the 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases. All analyses were performed with the SPSS 13.0 for Windows platform (SPSS Corp., Chicago, IL) applying parametric and non-parametric methods.

Results: Only 160 (94 women and 66 men) had complete data and were included in the final analysis. The stratification by the 2019 ESC guideline classified 99 participants at very high CV risk (66%) and 60 – at high risk (34%). There was no difference in most of the main clinical characteristics between the two subgroups except for HDL-cholesterol and BMI. More than half of the patients fall into the low risk category as defined by the different calculators. The comparison of the calculated CV-risks of participants with high and very high CV risk (ESC 2019 guidelines) revealed no significant differences.

Conclusion: The possible reasons for this negative finding might lie in inherent flaws of the two approaches in CV-risk assessment – of either risk calculators or the 2019 ESC intuitive approach for CV-risk assessment. Future work is needed in the field of CV-risk stratification of T2D patients.

Key words: type 2 diabetes, cardiovascular risk, ESC 2019 guidelines, CV risk calculators

Introduction

Type 2 diabetes mellitus (T2D) is a major causative risk factor for cardiovascular and cerebrovascular morbidity and mortality (1). This is the reason why the presence of atherosclerotic cardiovascular disease (AS

CVD) and / or heart failure are among the main considerations when selecting the optimal diabetes treatment goals and medications (2). The stratification of T2D patients according to their current cardiovascular risk (CV-risk) has therefore become a cornerstone in the current diabetes paradigm (2,3).

The European Society of Cardiology published an algorithm for CV risk assessment in T2D based mainly on the presence of traditional risk factors, known vascular complications and / or previous CV events (4). The patients are classified as having moderate, high or very high risk in a rather intuitive (semi-quantitative) way.

Three years earlier, in 2016, the ESC advocated the use of the SCORE CV-risk calculator for quantitative risk assessment (5). The CV-risk was stratified into three categories with SCORE $\leq 5\%$, between 5 and 10%, and $> 10\%$.

A number of other CV-risk calculators have been developed and validated in different population samples (6,7). Among the best known diabetes-related ones are the UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) risk engine and the ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation) tool, while others such as the FRS (Framingham Risk Score) were primarily validated in general population samples (8-10).

The **objective of this study** was to compare the calculated CV-risks in T2D patients at high or very high risk as defined by the ESC 2019 guidelines. Our primary hypothesis was that there should be a difference between the two groups.

Materials and methods

Study design and population

We performed a cross-sectional retrospective observational study. The design was approved by the Ethical Committee at the Medical University and was conducted in line with the ethical standards for human research and the Declaration of Helsinki. All participants signed an informed consent prior to any procedure. The participants were recruited from 2014 to 2016 among the inpatients with already diagnosed T2D referred for a regular check-up to our tertiary University Clinic for Endocrinology and Metabolism.

The inclusion criteria were: 1) age ≥ 18 years; 2) duration of T2D ≥ 1 year; 3) oral antidiabetic treatment (OADs). The exclusion criteria were: 1) T1D or symptomatic diabetes (Type 3, secondary to other conditions); 2) Treatment with injectable diabetic drugs (GLP-1 analogs, insulin); 3) evidence or history of previous major CV events (stroke, myocardial infarction, limb amputations) or decompensated heart failure (NYHA stages 3 and 4); 4) end-stage renal failure or severe hepatic insufficiency; 5) malignant diseases; 6) severe anemia; 7) signs of severe urinary or systemic infection; 8) pregnancy. These criteria were designed to include more patients with short diabetes duration and possibly without advanced vascular damage. We assumed that in those patients the risk calculators might be of greater help in the accurate risk assessment and re-classification.

Measurements and CV risk calculations

Medical histories were collected based on the

documentation focused on CV risk factors. A complete physical examination was performed. Height in centimeters (cm) and weight in kilograms (kg) were measured on a calibrated scale (Tanita Corp., Japan). The waist and hip circumference were measured in cm. The blood pressure was measured after a 5-minute rest in the sitting position with an aneroid sphygmomanometer, and recorded in mm Hg. A standard 12-lead ECG was performed, and included in the analysis. Eye examinations were performed by experienced ophthalmologists; the presence of nephropathy was verified by eGFR (MDRD formula) and albumin-to-creatinine ratio (ACR).

Morning blood samples after a 12-hour overnight fasting were collected. The glycemic and metabolic parameters were assessed by routine methods on a Cobas 6000 analyzer (all assays by Roche, Basel, Switzerland): glycated hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) in % and mmol/mol via an immunoassay, lipid profiles (total cholesterol, HDL-cholesterol, calculated LDL-cholesterol, triglycerides in mmol/l) via enzymatic colorimetric assays, serum creatinine in $\mu\text{mol/l}$ by enzymatic assay, urine measurements for albumin/creatinine ratio (ACR in mg/mmol/l and $\mu\text{g}/\text{mg}$) in a fresh morning urine sample. Urine albumin was measured by an immunoturbidimetric assay (Roche, Basel, Switzerland) and urine creatinine by a kinetic colorimetric assay (Roche, Basel, Switzerland).

Mean daily blood glucose was calculated from 4-point measurements (fasting morning, pre-lunch, 2^{hr} post-lunch and bedtime BG). The target HbA_{1c} level was < 53 mmol/mol ($< 7\%$), according to the recent national guidelines (11). We applied the European Society of Cardiology guidelines for lipid targets, namely LDL-cholesterol levels $< 2,6$ mmol/l; HDL - cholesterol $> 1,0$ mmol/l for males and $> 1,3$ mmol/l for females; triglycerides $< 1,7$ mmol/l (12). Hypertension was defined as systolic BP > 140 mmHg, or diastolic BP > 90 mmHg, or current treatment with antihypertensive drugs.

The FRS, the UKPDS version 2.0 and the ADVANCE risk engines were used to calculate cardiovascular risks (8-10). All three engines calculated absolute risks in % for a defined but different period of time. The FRS issued a 10-year risk in % combining all major CV-outcomes. The UKPDS risk engine calculated separate 10-year risks for CHD, fatal CHD, stroke and fatal stroke. The ADVANCE based model produced a composite 4-year CV-risk.

In addition, all patients were classified as having moderate, high or very high CV risk, according to the 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases (4).

Statistical analysis

All analyses were performed with the SPSS 13.0 for Windows platform (SPSS Corp., Chicago, IL). The sample size was selected based on a minimum of 50 participants in each CV-risk subgroup. Descriptive and frequency analysis were performed. Data were checked

for normal distribution based on their skewness and kurtosis. Medians and interquartile ranges were used in case of non-parametric distributions. The Mann-Whitney test was applied for inter-group comparisons. Statistical significance was set as $p \leq 0,05$ (two-tailed).

Results

Clinical and laboratory data of the participants

A total of 165 patients agreed to participate and met the inclusion criteria (97 women and 68 men). Only 160 (94 women and 66 men) had complete data and were included in the final analysis. Their clinical characteristics are summarized in *Table 1*.

Table 1. Descriptive Statistics of the main clinical characteristics included in the CV-risk calculations.

	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Age (years)	33	83	60,9	9,6
Diabetes duration (years)	1,0	24,0	7,6	6,8
Systolic BP (mm Hg)	100	210	136,1	16,5
Diastolic BP (mm Hg)	60	120	83,5	9,5
HbA1c (%)	4,6	15,9	7,9	1,9
Triglycerides (mmol/l)	0,6	14,0	2,12	1,75
HDL-cholesterol (mmol/l)	0,45	2,34	1,25	0,36
LDL-cholesterol (mmol/l)	0,40	6,01	3,02	1,06
eGFR-MDRD (ml/min/1,73 m ²)	11,2	206,6	87,1	25,9
Ur. Albumin/Creatinine Ratio (mg/mmol)	0,3	282,1	9,3	40,0
BMI (kg/m ²)	19,3	53,2	32,6	6,0

64% were non-smokers, 21% were smokers and the remaining 15% – ex-smokers. Diabetic retinopathy was diagnosed in 13%, microalbuminuria – in 17%, arterial hypertension – in 85%, atrial fibrillation – in 6%, and dyslipidemia – in 81%.

The stratification of the participants into the categories defined by the 2019 ESC guideline classified 99 participants at very high CV risk (66%) and 60 – at high risk (34%). 1 participant was classified as having moderate risk and was excluded from further inter-group comparisons.

There was no difference in most of the main clinical characteristics between the subgroups at high and very high cardiovascular risk, as shown in *Table 2*. A difference was noted only for HDL-cholesterol and BMI.

The CV-risk of the whole study group as calculated by using the three risk engines is displayed in *Table 3*. More than half of the patients fall into the low risk category as defined by the different calculators (< 5% for UKPDS, < 4% for ADVANCE and < 10% for the FRS). The distribution of the CV-risk in the whole study group according to the different calculators is displayed in *Fig. 1 a-d*.

Discussion

We performed a study in T2D patients on oral antihyperglycemic treatment. We then classified them as being at high or very high CV-risk according to the 2019 ESC Guidelines on CV risk assessment and compared their calculated risks based on three risk engines: the UKPDS and ADVANCE (diabetes specific) and the FRS (suitable for the general population). We were unable to prove any difference in the calculated risks of the two subgroups (at very high or high risk). This finding was in stark contrast to our primary hypothesis and to what one might logically expect as a result of the ESC 2019 CV-risk stratification algorithm.

The possible reasons for this finding might lie in one of the two approaches in CV-risk assessment – in inherent flaws of either risk calculators or the 2019 ESC intuitive approach for CV-risk assessment.

Risk engines (quantitative calculators) have been developed and validated in different populations. At least 25 models have been tested and various results have been published (7). These risk engines seem to be better suited for epidemiological studies on vast population scales, rather than predicting someone’s personal CV-risk (13). There is also a substantial disagreement between the calculators due to the different populations used for deriving and validating the specific equation (14). Many of them were found to overestimate risk, when validated against real events (15). And finally, risk calculators seem mostly useful when trying to reclassify subjects at intermediate risk (16). However, the risk calculators assign specific weights to the different CV-risk factors. In contrast, the 2019 ESC approach for risk stratification is somewhat descriptive and semi-quantitative in nature. It is based mainly on the history of previous CV-events, on the presence of micro- or macrovascular end-organ damage, as well as on the diabetes duration.

Table 2. The comparisons of the main clinical characteristics of subjects at high and very high risk are shown.

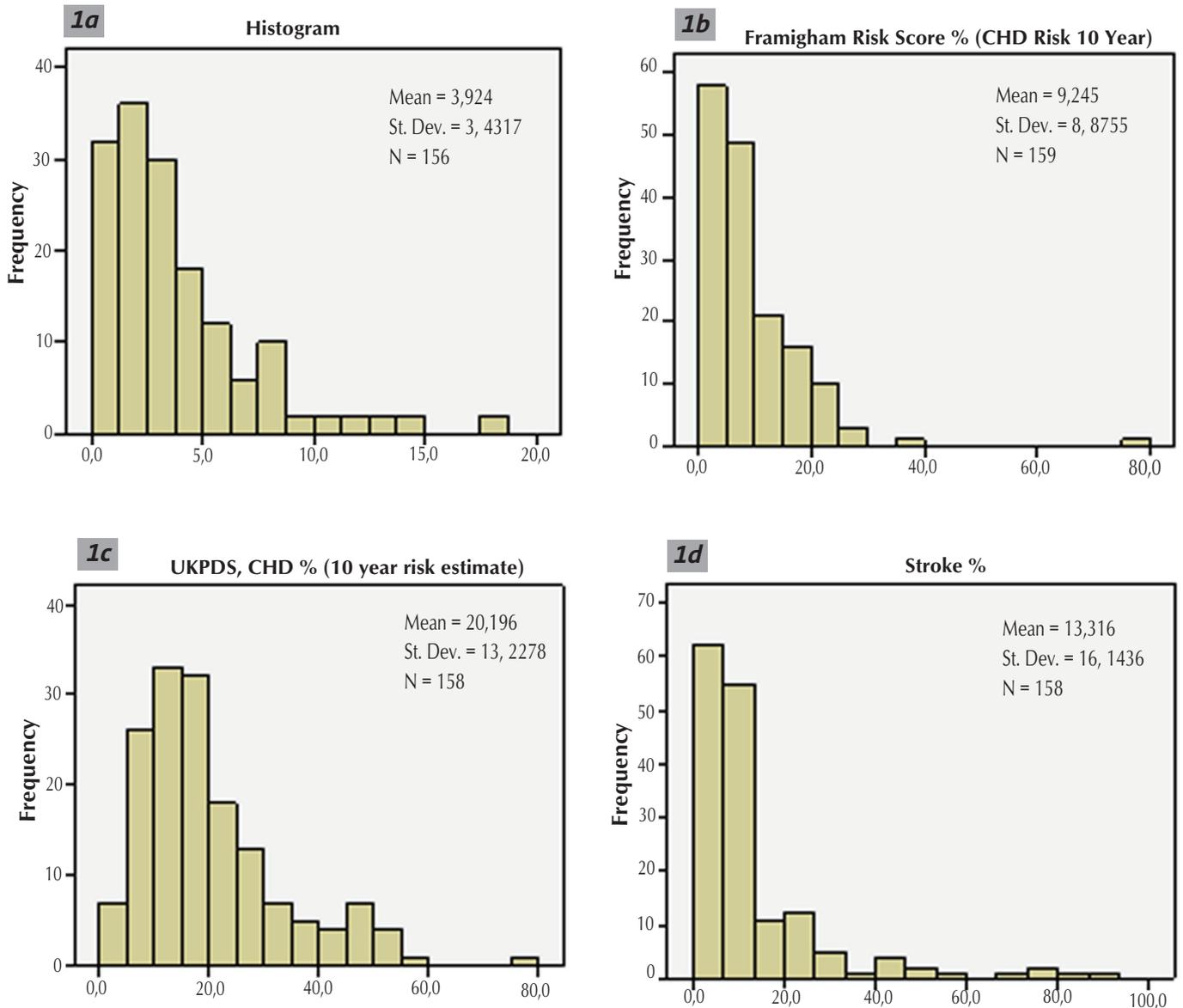
	CV risk 2019 ESC)	Mean	SD	P for the difference
Age (years)	Very high High	60,9 60,9	10,0 8,8	n.s.
Diabetes duration (years)	Very high High	8,2 6,6	7,6 5,2	n.s.
Systolic BP (mm Hg)	Very high High	135,8 136,6	13,8 20,6	n.s.
Diastolic BP (mm Hg)	Very high High	83,5 83,6	7,8 11,9	n.s.
HbA1c (%)	Very high High	8,0 7,9	1,9 1,9	n.s.
Triglycerides (mmol/l)	Very high High	2,18 2,01	1,47 2,17	n.s.
HDL-cholesterol (mmol/l)	Very high High	1,12 1,35	0,35 0,36	0,012
LDL-cholesterol (mmol/l)	Very high High	3,04 2,93	0,99 1,20	n.s.
eGFR-MDRD (ml/min/1,73 m²)	Very high High	84,6 91,7	25,7 25,8	n.s.
Ur. Albumin/Creatinine Ratio (mg/mmol)	Very high High	12,6 1,1	46,0 0,67	n.s.
BMI (kg/m²)	Very high High	34,4 29,6	5,4 5,8	< 0,001

Table 3. Medians and quartiles of the calculated CV-risks. The distribution was positively skewed.

		Risk assessment – CV risk calculators					
		ADVANCE (4 year risk)	UKPDS (10 year risk)			Framingham Risk Score (10 year risk)	
		Combined, %	CHD, %	Fatal CHD, %	Stroke,%	Fatal Stroke,%	CHD, %
Median		3,1	16,8	11,0	8,2	1,2	6,7
Interquartile range		17,8	75,2	65,8	92,5	19,9	78,4
Percentiles	25 th	1,5	11,1	6,6	4,4	0,6	3,3
	50 th	3,1	16,8	11,0	8,2	1,2	6,7
	75 th	5,1	25,6	17,9	13,7	2,1	13,8

The different risk factors do not receive specific weights and their severity is not quantified. This might render the 2019 ESC approach rather subjective. A good example coming from clinical practice is patients with CV-events sustained in the distant past (10-20 years ago) as opposed to those with multiple heavy risk factors but without proven end-organ damage.

Figure 1. Distributions of the CV-risk in the whole study group according to the different calculators (1a - 4 yr ADVANCE risk; 1b - FRS CHD risk, 1c - UKPDS CHD risk, 1d - UKPDS stroke risk).

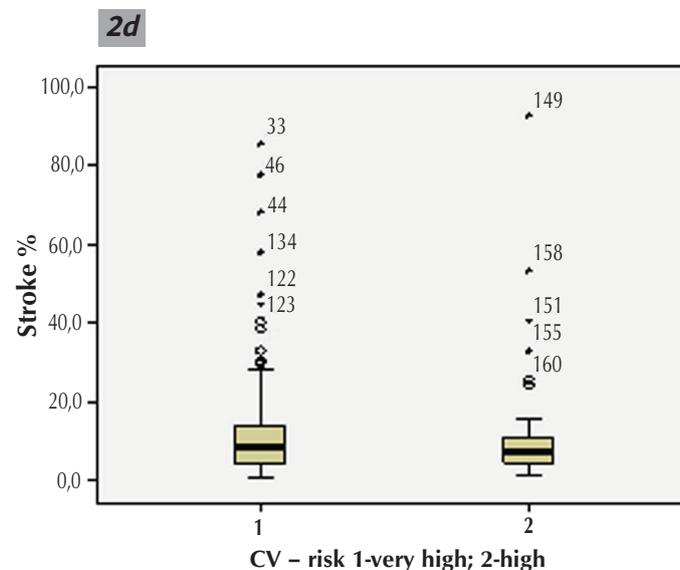
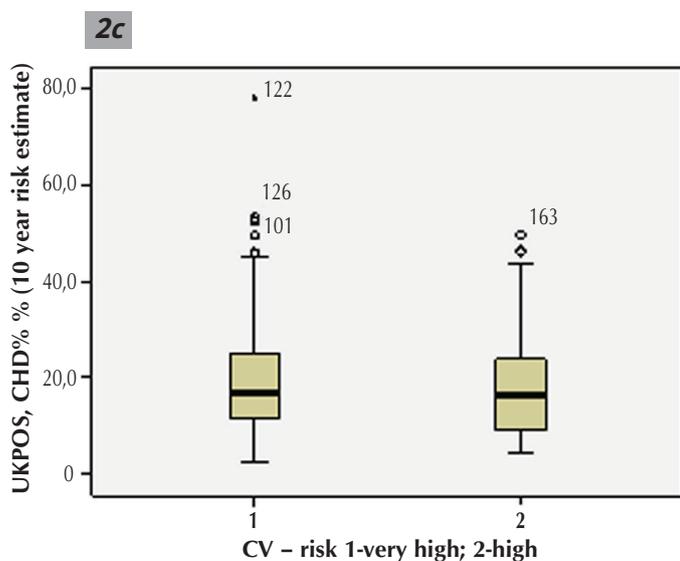
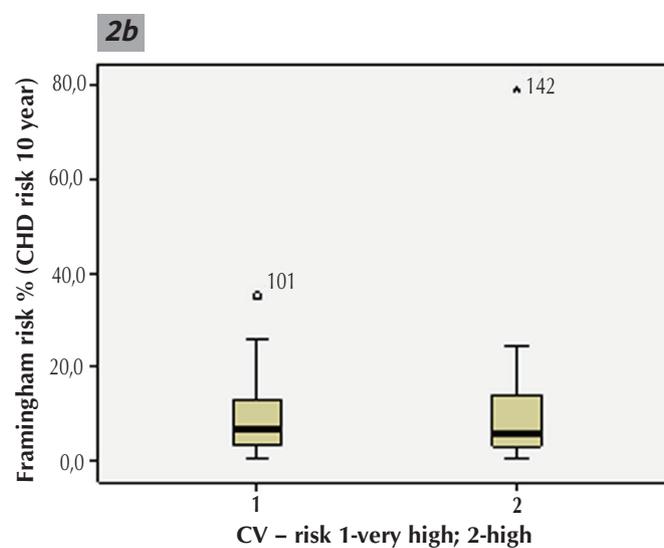
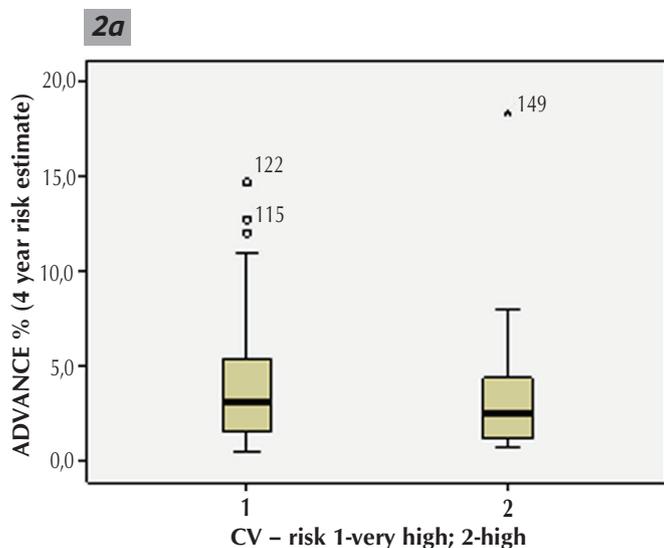


The comparison of the calculated CV-risks of participants with high and very high CV risk (ESC 2019 guideline) is shown in Fig. 2 a-d. The Mann Whitney test revealed no significant differences.



Figure 2.

Comparison of the calculated CV-risks between the participants with high and very high risk according to the 2019 ESC guideline (independent samples Mann-Whitney test): 2a - 4 yr ADVANCE risk; 2b- FRS CHD risk, 2c - UKPDS CHD risk, 2d - UKPDS stroke risk)



The distribution of the calculated risks was positively skewed which resulted in a substantial number of outliers as seen in *Fig. 2 a-d*.

Limitations

Our study was performed in type 2 diabetes patients on oral treatment and without sustained cardiovascular events which is a source of bias. Second, the number of participants at different risk levels was rather limited. Our results should be replicated in larger patient groups and in different populations.

Conclusion

In this study we were unable to find any difference in the calculated CV-risks based on the UKPDS, ADVANCE and FRS risk engines in T2D patients at high or very high CV-risk according to the 2019 ESC classification algorithm. Further work is needed in the field of CV-risk stratification of T2D patients. The 2019 ESC CV-risk classification system might be improved by using specific and validated risk engines. The optimal approach seems not to have been elucidated yet (17).

1. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. (Emerging Risk Factors Collaboration): Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010; 375(9733): 2215-2222.
2. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2020; 43(2): 487-493.
3. Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G, Einhorn D, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 Diabetes management algorithm – 2020 Executive summary. *Endocr Pract* 2020; 26(1): 107-139.
4. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020; 41(2): 255-323.
5. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al.; ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2016; 37(29): 2315-2381.
6. Echouffo-Tcheugui JB, Kengne AP. Comparative performance of diabetes-specific and general population-based cardiovascular risk assessment models in people with diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 2013; 39: 389-396.
7. Allan GM, Nouri F, Korownyk C, Kolber MR, Vandermeer B, McCormack J. Agreement among cardiovascular disease risk calculators. *Circulation* 2013; 127: 1948-1956.
8. Kavacic N, Klisic A, Ninic A. Cardiovascular risk estimated by UKPDS risk engine algorithm in diabetes. *Open Med* 2018; 13: 610-617.
9. Kengne AP. The ADVANCE cardiovascular risk model and current strategies for cardiovascular disease risk evaluation in people with diabetes. *Cardiovasc J Afr* 2013; 24(9-10): 376-381.
10. Song SH, Brown PM. Coronary heart disease risk assessment in diabetes mellitus: Comparison of UKPDS risk engine with Framingham risk assessment function and its clinical implications. *Diabet Med* 2004; 21: 238-245.
11. Bulgarian Society of Endocrinology and Ministry of Health. *Good clinical practice in Diabetes Mellitus, 2019 edition*, Sofia (In Bulgarian) [Българско дружество по ендокринология и Министерство на здравеопазването. Добра клинична практика при захарен диабет, издание 2019, София]U.
12. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016; 37(39): 2999-3058.
13. Sisa I. Cardiovascular risk assessment in elderly adults using SCORE OP model in a Latin American population: The experience from Ecuador. *Med Clin (Barc)* 2018; 150(3): 92-98.
14. Echouffo-Tcheugui JB, Kengne AP. Comparative performance of diabetes-specific and general population-based cardiovascular risk assessment models in people with diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 2013; 39(5): 389-396.
15. Andersson C, Enserro D, Larson MG, Xanthakis V, Vasan RS. Implications of the US cholesterol guidelines on eligibility for statin therapy in the community: comparison of observed and predicted risks in the Framingham Heart Study Offspring Cohort. *J Am Heart Assoc* 2015; 4(4): e001888.
16. Fox ER, Samdarshi TE, Musani SK, Pencina MJ, Sung JH, Bertoni AG, et al. Development and Validation of Risk Prediction Models for Cardiovascular Events in Black Adults: The Jackson Heart Study Cohort. *JAMA Cardiol* 2016; 1(1): 15-25.
17. Pogossova NV, Yufereva YM, Kachanova NP, Metelskaya VA, Koltunov IY, Voronina VP, et al. Prediction of Subclinical Coronary Atherosclerosis in Patients with High and Very High Cardiovascular Risk. *Kardiologija* 2020; 60(2): 75-82.

The authors declare no conflicts of interest.

Информация за 23 Европейски конгрес по Ендокринология 22-26 май 2021 г. (23rd European Congress of Endocrinology – e-ECE 2021)

Материалът е публикуван в Дигитален Колеж по Диабет – CredoWeb.bg

Проф. Мария М. Орбецова,
Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Св. Георги“,
Категра Ендокринология, МФ, МУ, Пловдив

23-тият конгрес на Европейското Дружество по Ендокринология (ESE) тази година се проведе в електронна среда с Председател на Организационния комитет Рикарда Граната (Riccarda Granata), Италия и съпредседатели Ларс Рейнмарк (Lars Rejnmark), Дания за клинични науки и Даниела Кота (Daniela Cota), Франция за базисни науки. Понастоящем Президент на ESE е проф. Андреа Джустина (Andrea Giustina), Италия.

В програмата на e-ECE 2021 бяха включени 6 наградени лекции, 7 пленарни лекции, 25 симпозиума, 5 сесии за иновативни подходи, 5 сесии-дебати, 19 срещи с експерти - в областта на базисни науки (4) и на клинични науки (15), 16 орални сесии, 15 постерни сесии, 895 аудиопостерни презентации и 240 електронни постери. Бяха проведени и редица съвместни сесии с други научни дружества и асоциации, между които Европейска Асоциация за Изучаване на Диабета (EASD), Европейско Дружество по Педиатрична Ендокринология (ESPE), Европейска референтна мрежа за редки ендокринни заболявания (EndoERN), Европейска Академия по Андрология, някои национални ендокринни дружества.

Заслужава да бъдат отбелязани **наградените лекции** на изтъкнати учени и специалисти:

Наградената лекция на името на Джофри Харис (*The Geoffrey Harris Prize Lecture*) с тема „Сложните проблеми често имат просто решение – да се придвижим по-напред след Хипократ!“ беше поделена между проф. Джон Уос от Университета в Оксфорд, Обединено Кралство за разработки в областта на лечението на акромегалията, по-специално на соматостатин чувствителното главоболие, пролактиномите и нефункциониращите хипофизни тумори, апоплексията, визуализиращите методи аза проследяване ефекта от оперативното лечение и проф. Вера Попович от Университета в Белград, Сърбия за научни изследвания върху регулацията на секрецията на растежен хормон, биологичните ефекти на неговите секретagoзи, в т.ч. грелин, възможностите за лечение със синтетични миметици на последния, генетика на хипофизните тумори и на рядък синдром на полицитемия и дуоденален соматостатином с мултиплени параганглиоми поради мутация на HIF-2A гена (синдром на Pasak-Zhuang).

Наградената лекция на *Европейското Дружество по Ендокринология* с тема „Комуникация между хипоталамуса и периферните органи в енергийния баланс“ беше изнесена от проф. Рубен Ногуйрас от Университета в Сантиаго де Компостела, Испания. Представени бяха разработките на неговия екип върху изучаване действията и механизмите, чрез които централната нервна система и по-точно хипоталамусът, контролират енергийната хомеостаза. Различни стомашно-чревни хормони като GLP-1, грелин, урогуанилин действат чрез хипоталамуса, за да модулират не само приема на храна, но и периферния метаболизъм. Невропептидите като меланин стимулиращ хормон и невротрансмитерите като допамин могат диферен-

цирано да модулират системния метаболизъм, въздействайки върху специфични невронни мрежи. Ефектите от периферните и централните сигнали са строго контролирани чрез вегетативната нервна система.

С *Европейски медал* в областта на хормоните беше удостоен проф. Нийлс Скакебек от Университета в Копенхаген, Дания. Предизвикателното заглавие на наградената лекция „Устойчиво ли е репродуктивното здраве на хората през 21 век?“ предизвика интерес и размисли, породени от данните, че в Европа има епидемия от безплодие, водеща до нарастваща нужда от асистирана репродукция. В Дания 9-10% от всички деца се раждат след медицинска помощ. Женското безплодие поради забавяне в планирането на бременността и „стареенето на ооцитите“, съчетано с лошото качество на спермата на партньора, често може да бъде сред етиологичните фактори. Разработките на екипа от Катедрата по Растеж и Репродукция в Rigshospitalet са фокусирани върху възможните връзки между нарастващата честота на рака на зародишните клетки в тестисите и влошаване качеството на спермата. Представени бяха доказателства за синдрома на тестикуларна дисгенезия (TDS) от фетален произход. Симптоматологията на TDS включва крипторхизъм, намалена сперматогенеза, нисък брой сперматозоици и риск от рак на зародишните клетки на тестисите (семиноми и не-семиноми). Перинаталната експозиция на вредни вещества от околната среда (напр. горива), т.нар. ендокринни „разрушители“, е особено неблагоприятна за нормалната диференциация на ембрионалните гоноцити в сперматогонии във феталния тестис и по този начин причинява TDS, включително рак на тестисите в млада възраст.

Почетната лекция за Клинична ендокринология беше представена на проф. Розарио Пивонело от Университета Федерико II в Неапол, Италия и посветена на напредъка в терапията на синдрома на Cushing и усложненията му. Разгледани бяха проучвания, специално фокусирани върху мускулната и мозъчната структура и функции, както и ролята на загубата на ритъма на кортизол като ключов определящ фактор в развитието на усложнения, предлагащи нови перспективи в клиничното управление на синдрома и неговите усложнения. Наред с класическата радикална терапия – оперативна и лъчева, бяха представени резултати от лечение с каберголин и пазипротид, вкл. формула с пролонгирано действие при болестта на Cushing. Напредък има и във възможностите за медикаментозна адrenaлектomia с новите препарати озилоростат (инхибитор на 11 β -хидроксилаза) и левокетоконазол. Въвеждането в употреба на релакориант, селективен антагонист на глюкокортикоидните (ГК) рецептори дава възможност за подобрене на възглехидратните нарушения и хипертонията. В сравнение с класическия ГК-рецепторен антагонист мифепристон, релакориант не води до задебеляване на ендометриума и вагинално кървене, поради липсата на афинитет към прогестероновия рецептор.

Наградената лекция на името на Йенс Сандал Кристиансен (Jens Sandahl Christiansen Award) с тема „Сърдечно-съдово заболяване – менопауза“ беше изнесена от проф. Панайостис Анагностис от Университета Аристотел в Солун, Гърция. Преходът към менопаузата е свързан с повишен сърдечно-съдов (СС) риск, главно поради развитие на атерогенен липиден профил, вкл. повишаване нивата на общия холестерол, LDL-холестерол, триглицеридите и аполипопротеин В и намаляване нивата на HDL-холестерол, най-вече субфракцията HDL2-хорестерол. Нарушенията във възглехидратния метаболизъм, висцералното затлъстяване и развитието на метаболитен синдром също допринасят за свързания с менопаузата СС риск. Съществуват противоречиви данни по отношение на кръвното налягане и липопротеин (а) [Lp(a)]. Рискът е 1,5-2 пъти по-висок при ранна менопауза (<45 г.) или преждевременна яйчникова недостатъчност (POI) в сравнение с нормална възраст при менопауза. Менопаузална хормонална терапия (МНТ) се препоръчва при ранна менопауза или POI, независимо от наличието на менопаузални симптоми; може да се обмисли и при симптоматични жени в постменопауза <60 г. или <10 г. след менопаузата, започвай-

ки с най-ниската ефективна доза. Рискът от рак на гърдата и СС заболяване трябва да бъде оценен преди започване на МНТ. Трансдермалните естрогени и микронизираният прогестерон или дигрогестерон са предпочитаният режим.

Пленарните лекции засягаха важни теми от всички области на базисната и клиничната ендокринология, в т.ч. новите терапии за захарен диабет и затлъстяване; напредъка в изучаване на рака на щитовидната жлеза и новите таргети при лечението му; разгадаване механизмите на заболяванията на хипофизата; многообразието на костната патология; генетичните нарушения, стоящи в основата на хипопитуитаризма; проучване на отговора към невроендокринен стрес; изясняване на биологичните ритми, свързани със светлината, биологичния часовник и съня с възможности за терапевтично повлияване.

Придобилите традиция и винаги пораждащи голям интерес **сесии за научен дебат** между утвърдени специалисти бяха на следните важни за ендокринологичната практика теми:

- Трябва ли биохимичният спектър първичен алдостеронизъм да бъде разширен?
- Продължително глюкозно мониториране за всички хора със захарен диабет?
- Селен за автоимунни заболявания на щитовидната жлеза: необходим или не-нужен?
- Хармонизиране на ендокринните разрушители в Европейския Съюз (ЕС): Новата стратегия на ЕС за химикалите ще ускори ефективното намаляване на излагането на ендокринни разрушители за гражданите на ЕС!
- Паузите по време на лечение трябва да бъдат задължителни при повечето хора, приемащи перорални бисфосфонати
- Към какви нива на пролактин да се стремим... Колкото по-ниско, толкова по-добре?

Както и на предишни конгреси, значимо място заемаха **срещите с експерти**, които са особено полезни за обучение, следдипломна квалификация и награждаване на познанията. В областта на генетиката и молекулярната биология могат да бъдат посочени: нови данни относно хистопатологията на мастната тъкан при затлъстяване; как да се провежда генетично тестване при тиреоидна патология; връзката между ендокринните разрушители и транспорта и свързването на тиреоидните хормони; диагностични маркери при остеопороза. Клиничната тематика включваше: нови терапии за тиреоидна офталмопатия; комбинирана контрацептивна терапия при PCOS с не-контрацептивна цел; приложението на Анти-Мюлеров хормон за диагноза на репродуктивната способност при жени; дългосрочни ефекти на тестостероновото заместително лечение; запазване на мъжката фертилност; заместително лечение с растежен хормон в зряла възраст; лечение на кранифарингеома; проблеми на хипофизарната хирургия; трудни случаи на феохромоцитом; как се дефинира затлъстяването при саркопения; костен мозък при затлъстяване и кости; секвенциално лечение при остеопороза; редукция на сърдечно-съдовия риск при ендокринно болни; предизвикателствата при генетичните изследвания за наличие на вродени синдроми на ендокринна неоплазия и пр.

Сред темите на многобройните **симпозиуми** могат да бъдат посочени:

- Нови технологии в клиничното управление на възлите на щитовидната жлеза
- Адrenalни инциденталомии
- Разширяване на ползите от лечението с GLP-1 рецепторни агонисти
- Периферна невроендокринология
- Фетална експозиция на ендокринни разрушителни от околната среда
- COVID: последициите от вирусната инфекция
- Наследствен метаболизъм
- Уроци от медуларния карцином при пациенти с MEN1
- Големи амбициозни и вдъхновяващи Европейски програми за превенция
- Нови подходи към хипофизарната патология от мултидисциплинарен екип

- Тиреоидни хормони, регулация на метаболизма и енергиен баланс
- Какво ново при кардиоваскуларната протекция и функция
- TGF- β сигнализация в яйчниците при жени с PCOS
- Комплексни клинични случаи
- Хранителни интервенции: Не само да се намали теглото
- Ендокринни карциноми
- Нови постижения в управлението на хипофосфатемията
- Бъдещето на ендокринологичната Изкуствена интелигентност (AI)
- Растящи проблеми при репродукцията
- Диабет и кост
- Горещи точки при ендокринните тумори
- Нови таргети при съчетанието на диабет и затлъстяване
- Мек или агресивен подход при тиреоидния карцином
- Паратиреоидни заболявания.

Оралните и постерните сесии включваха проучвания във всички области на ендокринологията и диабетологията. Тази година може да се отбележи много широка гама от разгледани теми, като разбира се, пандемията от инфекцията с COVID-19 и последствията от новото за човечеството вирусно заболяване зае място и на ендокринологичния конгрес с фокус върху ендокринните усложнения и страничните ефекти на провежданото лечение.

В заключение, 23-мият ежегоден Европейски Конгрес по Ендокринология, проведен в електронна среда, се открие като значимо и широко мащабно научно събитие, протекло на много високо ниво, обединяващо усилията на Европейското Дружество по Ендокринология и националните научни ендокринологични дружества и асоциации, представящо най-новите научно-изследователски достижения и открития в областта на базисната и клиничната ендокринология.



Професор
**Жулиета
Геренова**

Professor
**Julietta
Geranova**



Проф. Геренова е завършила Медицински университет – Пловдив през 1985 г. Започнала е кариерата си като лекар в Отделение по ендокринология на болницата в Стара Загора. От 1986 г. е последователно асистент, старши асистент, главен асистент в Катедрата по пропедевтика на Тракийски университет. Придобива специалност по Вътрешни болести през 1990 г, а по Ендокринология и болести на обмяната – през 1993 г. През 2002 г. успешно защитава дисертация от областта на аутоимунните тиреоидни заболявания. От 2006 г. е доцент и ръководител на Катедра по пропедевтика. През 2014 г. е избрана за професор и 4 години е Заместник ректор по учебните въпроси в МФ на Тракийски университет.

Специализира във Франция (1995), Белгия (2001) и кратки курсове в Париж, Белград, Будапеща. Проф. Геренова е изявен клиницист и издига нивото на Катедрата по пропедевтика. Тя е подготвила над 15 млади лекари, които са придобили специалност по ендокринология.

Проф. Геренова е членувала в ETA, EASD; дългогодишен Член на Ръководството на БДЕ.

Проф. Геренова ще остане в спомените ни като голям лекар, изявен клиницист, преподавател и изследовател, отдал целия си професионален живот на развитието на българската ендокринология.

**Поклон пред светлата ѝ памет!
от Българско дружество по ендокринология**

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 or 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 представя на отделна страница след книгописа. Заглавията на таблиците се изписват над тях. Илюстрациите се представят на отделни файлове. Графики и диаграми се предоставят във формати .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 книгата 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)

номерирани 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.

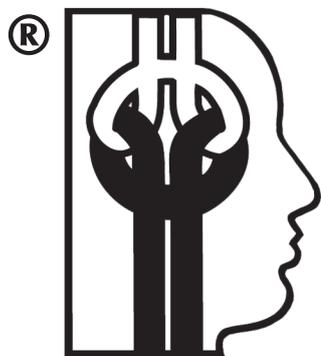
Address for sending the manuscripts and other editorial correspondence

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)