

Д-Р МИНА ПЛАМЕНОВА ЛАТЕВА

**АДИПОНЕКТИН И НЯКОИ ДРУГИ МАРКЕРИ НА
МЕТАБОЛИТЕН РИСК И ТЯХНАТА ВРЪЗКА С
АБДОМИНАЛНОТО ЗАТЛЪСТЯВАНЕ ПРИ ДЕЦА
В ПРЕДУЧИЛИЩНА ВЪЗРАСТ**

АВТОРЕФЕРАТ

НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА
ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА СТЕПЕН
"ДОКТОР"

НАУЧНИ РЪКОВОДИТЕЛИ

ПРОФ. Д-Р ВИОЛЕТА МИХОВА ЙОТОВА, ДМН
ПРОФ. ГРИИТ КАРДОН (GREET CARDON), PhD

РЕЦЕНЗЕНТИ

ПРОФ. Д-Р АНЕЛИЯ КЛИСАРОВА, ДМН
ДОЦ. Д-Р ЧАЙКА ПЕТРОВА, ДМ

Дисертационният труд съдържа 151 стандартни страници и е онагледен с 32 таблици, 21 фигури и 4 приложения. Библиографията включва 301 литературни източника, от които 13 на кирилица и 288 на латиница. Клиничните изследвания са извършени в Първа детска клиника и Клиника по образна диагностика към МБАЛ "Св. Марина" - Варна. Дисертационният труд е обсъден и насочен за защита от Катедрата по педиатрия и медицинска генетика на Медицински университет Варна.

Защитата на дисертационния труд ще се състои на 7.09.2015 г. от 13.00 часа в зала „Владимир Иванов“, УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна.

Материалите по защитата са на разположение в библиотеката на МУ-Варна

СЪДЪРЖАНИЕ

Използвани съкращения	4
ЧАСТ I. ВЪВЕДЕНИЕ.....	5
ЧАСТ II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ПРОУЧВАНЕТО:	
1. Цел на изследването.....	7
2. Задачи	7
ЧАСТ III. СОБСТВЕНИ ПРОУЧВАНИЯ:	
1. Подбор на участниците в проучването и основни методи	8
2. Методи за медико-статистическа обработка на данните	11
3. Резултати.....	12
ЧАСТ IV. ОБСЪЖДАНЕ	46
V. ОСНОВНИ ИЗВОДИ	54
VI. ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....	56
VII. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	57
НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И СЪОБЩЕНИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С	
ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....	58

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

АН – артериално налягане

АХ – артериална хипертония

ДАН – диастолно артериално налягане

ЗД – захарен диабет

ИР – инсулинова резистентност

ИТМ – индекс на телесна маса

КГ – кръвна глюкоза

КО – коремна обиколка

ММ – мастна маса

МС – метаболитен синдром

МТ – мастна тъкан

НТ – наднормено тегло

ОГТТ – орален глюкозо толерантен тест

САН – систолно артериално налягане

СИС – социално-икономически статус

ССЗ – сърдечно-съдови заболявания

СЧ – сърдечна честота

ТМ – телесна маса

ФА – физическа активност

ФО – фамилна обремененост

ADN - адипонектин

BIA – биоелектричен импеданс

CDC – център за контрол на болестите

DXA - двойно-енергиен рентгенов абсорбциометър

HMW адипонектин – **high meolecular weight**, адипонектин с високо молекулно тегло

HOMA-IR – хомеостазен модел за оценка на инсулиновата резистентност

hsCRP – високочувствителен С-реактивен протеин

IOTF – **International Obesity Task Force**

OR - **odds ratio** (съотношение на шансовете, мярка за риск)

RIA - радиоимуноанализ

RR – относителен риск

ЧАСТ I. ВЪВЕДЕНИЕ

По данни на СЗО от края на 2010 г. близо 43 милиона деца на възраст под 5 години са с наднормено тегло или затлъстяване. В Австралия се наблюдава стабилизиране на тенденцията към затлъстяване, до същите изводи стигат и в САЩ. В Европа такива данни има за Испания, докато всички проучвания в страни на Балканския полуостров за последните 10 години откриват нарастваща честота на затлъстяването. Машабни проучвания при деца на възраст 2-9 години, проведени в Европа съобщават понастоящем за над 40% деца с наднормено тегло и затлъстяване в страни от южна Европа (Гърция, Испания) и под 10% в страни от северна Европа (Германия, Белгия). В България затлъстяването през последните години се Абдоминалното затлъстяване, измерено чрез коремна обиколка сред български предпубертетни деца, е съизмеримо с това при децата от едни от най-затлъстелите нации. Освен че се увеличава, детското затлъстяване се „подмладява”. Всички данни показват, че затлъстяването сред децата у нас е не само налично, но и прогресиращо явление, изискващо сериозен научен анализ и обществени мерки за бъдещото му ограничаване.

Затлъстяването води до повишен риск за сърдечно-съдови заболявания, диабет, метаболитни, чернодробни и бъбречни нарушения с възрастта. Висцералното разпределение на мастната тъкан и инсулиновата резистентност представляват важни маркери за развитието на атеросклероза и повишен кардио-метаболитен риск.

Мастната тъкан освен функциите, като опорна, изолираща важни органи и да служи като енергийно депо, е и метаболитно активен орган. Адипоцитите активно участват в енергийния баланс чрез секрецията на т. нар. адипокини (адипонектин, лептин и др.). Описани са редица ефекти на адипонектина - той инхибира глюконеогенезата в черния дроб (подобно на инсулина), повишава инсулиновата чувствителност, стимулира окислението на мастните киселини, синтезирани в мускулите, има и антиинфламаторна функция. Серумното ниво на адипонектин е обратно пропорционално на степента на затлъстяване, което е отдавна доказано при възрастни и при деца. Изследванията на адипонектин при деца под 6 г. възраст са изключително оскъдни и не е ясно дали той притежава предиктивна стойност по отношение на метаболитния риск, каквато има при възрастни и по-големи деца. В тези проучвания не е отчетено влиянието на физическата активност и степента на заседяване. Лептинът е хормон, в началото свързан само със ситостта и регулацията на апетита. Освен невроендокринните ефекти на лептина в контрола на приема на храна и разхода на енергия, свързване на този хормон е доказано и в белия дроб, червата, бъбреците, черния дроб, кожата, стомаха, сърцето, слезката, както и в други органи, което предполага разнообразно действие. За директно влияние на лептина се съобщава в регулацията на имунните клетки, бета клетките в панкреаса, адипоцитите, мускулите и в кръвните клетки. Лептинът действа като ендокринен и паракринен фактор за регулиране на пубертета и репродуктивните функции. Той модифицира инсулиновата чувствителност в

мускулите и черния дроб и предпазва от ектопичното отлагане на липиди. Иризинът е нова молекула открита през 2012 г. Нивата на циркулиращ иризин се повишават при физическо натоварване. Основната функция на иризина е индукция на кафяви адипоцити от депа с локализация в бялата мастна тъкан. Този процес е известен като „покафеняване“ и води до повишена термогенеза и увеличен разход на енергия. В допълнение, иризин е описан в мастна тъкан, кардиомиоцити и клетки на Purkinje в малкия мозък на гризачи, както и в мастната тъкан на хора, в цереброспинална течност и в кърмата на кърмещи жени. Тези данни сочат към допълнителни функции на този хормон, който първоначално е смятан за миокин с единствено участие в регулацията на енергийния разход. Проучванията при деца са оскъдни, но резултатите съвпадат с повечето проучвания при възрастни.

Предпоставки за настоящата научна разработка

1. Затлъстяването, вкл. сред най-малките, е прогресиращо явление в света и в България, изискващо сериозен научен анализ и обществени мерки за бъдещото му ограничаване.
2. Абдоминалното затлъстяване, измерено чрез коремна обиколка сред български предпубертетни деца, е съизмеримо с това при децата от едни от най-затлъстелите нации.
3. Установяване на все по-младата възраст на децата със затлъстяване и усложненията от него (АХ, ССЗ, метаболитен с-м, тип 2 ЗД). Оскъдни до липсващи данни за малката детска възраст (под 6 години).
4. Увеличаващи се доказателства за директната роля на висцералната мастна тъкан във формиране на здравните рискове при НТ/Затл., при липса на съвременни обективни изследвания на МТ у нас и оскъдни такива за предучилищна възраст в международен аспект.
5. Данните за нивата на адипонектин в тази възраст, както и за връзката му с нивото на физическа активност, са оскъдни и противоречиви.
6. Недостатъчни данни за свързания с абдоминалната мастна тъкан риск в предучилищна възраст, вкл. напълно липсващи данни за утвърдени при възрастни и по-големи деца маркери като серумни липиди, CRP, SHBG, HMW адипонектин и др.
7. Ограничени данни за нивата и връзката на лептина с абдоминалното затлъстяване в предучилищна възраст.
8. Изключително малко данни за иризин (от 2012г.), особено в детска възраст. Липса на данни за деца в предучилищна възраст, както и връзката му с мастната тъкан.
9. Убедителни данни за намаляваща ФА в световен мащаб и малкия процент деца в предучилищна възраст у нас, които покриват минималните здравословни норми, на фона на очаквана по принцип по-голяма ФА в тази възраст. Липса на обективни изследвания на ФА при деца под 6 г. в контекста на кардиометаболитен риск.
10. Налични данни за нездравословни хранителни навици още

впредучилищна възраст, в която се формират основните хранителни навици.

11. Предходни данни за заседяло поведение сред българските деца: увеличаващо се екранно време и необходимост от установяване на връзката му с тегловния статус и здравен риск в предучилищна възраст.
12. Кратката продължителност на съня е свързана с по-високи маркери на затлъстяване (ИТМ, коремна обиколка, мастна маса). По-краткото време за сън влошава степента на затлъстяване, като тези деца са и със значително по-висок риск от абдоминално затлъстяване.
13. Все повече данни за фактори, като социо-демографски, перинатални, фамилна обремененост със затлъстяване, които често са свързани с метаболитен статус, вкл. при деца в предучилищна възраст.

ЧАСТ II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ПРОУЧВАНЕТО

1. Цел на изследването

Да се потърси връзка между нивото на серумен адипонектин и някои други известни маркери на повишен метаболитен риск със степента на абдоминално затлъстяване във предучилищна възраст.

2. Задачи

1. Да се проверят честотата и тренда на наднормено тегло и затлъстяване сред децата в предучилищна възраст, както и връзката им с някои поведенчески фактори, свързани със затлъстяването;
2. Да се изработи и валидира собствена анкета на базата на установената връзка на затлъстяването с някои поведенчески фактори;
3. Да се изследват общото/абдоминалното затлъстяване, както и да се валидизира и да се определи количеството мастна маса чрез DXA, в изследвана група в тази ранна възраст;
4. Да се потърсят разлики в някои кардиометаболитни показатели в изследваната група деца и връзката им с измерените телесни показатели (тегловен статус, телесен състав и наличие на абдоминално затлъстяване);
5. Да се установи нивото на метаболитните маркери серумен адипонектин, лептин и иризин и тяхната корелация с тегловния статус и общата и абдоминална мастна маса в предучилищна възраст. Да се определи възможната модулация от присъщото за децата на тази възраст високо ниво на физическа активност;
6. Да се потърси зависимост между нивото на адипокини със степента на инсулинова резистентност и други маркери на метаболитен риск (CRP, SHBG) и основни изследвани кардиометаболитни показатели;
7. Да се открие тежестта на модулиращи риска фактори, като перинатални данни, фамилна обремененост със затлъстяване, социо-демографски данни и др. основни компоненти в метаболитния кластер в предучилищна възраст в популация с висок тренд към увеличаване на затлъстяването;

8. Да се определи нивото на ФА, заседяло поведение (екранно време, тихи игри) и продължителността на съня в изследваната група деца и връзката им с тегловния статус и наличието на абдоминално затлъстяване в тази възраст;
9. Да се определи честотата на консумация на някои групи храни и връзката им с тегловния статус/наличие на абдоминално затлъстяване в предучилищна възраст.

ЧАСТ III. СОБСТВЕНИ ПРОУЧВАНИЯ

1. ПОДБОР НА УЧАСТНИЦИТЕ В ПРОУЧВАНЕТО И ОСНОВНИ МЕТОДИ

1А. Трансверзално проучване на антропометричните показатели (ръст, тегло и коремна обиколка) при деца в предучилищна възраст.

В изследването, което се проведе през 2009 г., взеха участие 727 деца на възраст 4-6 години (52,7% момчета, средна възраст $5,35 \pm 0,83$ г.), набрани от 7 произволно избрани детски градини в гр. Варна. Те бяха разпределени в 3 възрастови групи в рамките на едногодишни интервали, на базата на хронологичната им възраст, определена като десетична стойност (напр. 3,51-4,50 г. съответства на 4 години и т.н.).

Проведе се антропометрия с прилагане на стандартни процедури и медицински инструментариум от двама изследователи (М. Л. и С. Г). Ръстът и теглото бяха измерени с точност до 1 mm и 0,1 kg. респективно, като децата задължително бяха без обувки и връхни дрехи. Използва се стандартен за научни антропометрични изследвания инструментариум – подвижни теглилки и стадиомери SECA 214, TANITA, SECA 201, след съответна калибрация. Коремната обиколка (КО) беше измерена с точност до 1 mm с помощта на медицински еластичен, неразтеглив метър (SECA) по средата на средната аксиларна линия, свързваща 10-то ребро и *crista iliaca*. ИТМ се изчисли по стандартната формула: $ИТМ = \text{телесна маса (kg)} / \text{ръст}^2 (\text{m}^2)$.

Наличието на НТ и затлъстяване се определи чрез използване на стандартните международни IOTF референтните стойности на ИТМ за деца в зависимост от пола и възрастта (57). Участниците бяха класифицирани, като такива с нормално (ИТМ < 85-ти перцентил), наднормено тегло (ИТМ между 85-ти и 95-ти перцентил, съответстващ на ИТМ между 25-29.99 kg/m² при възрастни) и затлъстяване (ИТМ > 95-ти перцентил, съответстващ на ИТМ над 30 kg/m² при възрастни).

С цел идентифициране на поведенческите детерминанти, които се асоциират с наличието на детско НТ и затлъстяване, родителите на участниците попълниха анкети, даващи информация за месечната честота и средната дневна продължителност на физическата активност на детето, продължителността на дневното екранно време на детето (т.е. колко време на ден то прекарва пред телевизионните (ТВ) приемници и компютрите). Използва се анкетата на Галчева, модифицирана спрямо възрастта.

1Б. Проучване на метаболитни и възпалителни рискови фактори, свързани със степента на абдоминално затлъстяване при деца в предпубертетна възраст

След проведен конкурс проучването получи институционално финансиране от фонд „Медицинска наука” към Медицински университет «Проф. Д-р Параскев Стоянов» Варна по съвместен научен проект 2011-2015г. на Катедрата по «Педиатрия и медицинска генетика», Катедра по «Образна диагностика» и Централна клинична лаборатория към МБАЛ «Света Марина» - Варна.

Проучването се проведе на база Първа детска клиника, Клиника по радиология и рентгенология и Клинична лаборатория в МБАЛ «Света Марина» - Варна.

В проучването взеха участие 40 случайно подбрани здрави деца (50% момчета) от област Варна на средна възраст $5,31 \pm 0,74$ години (4-7 год.). Участниците бяха поканени чрез разпространение на писмена информация за проучването в детски градини на територията на община Варна, кабинети на общопрактикуващи лекари и лекари-специалисти в област Варна, както и чрез реклама по време на научни прояви с лични лекари, занимаващи се основно с деца.

Проучването е одобрено от Комисията по етика на научните изследвания (КЕНИ) към Медицинския университет – Варна. Всички деца са включвани след запознаване на родителите с целите и очакваните резултати от изследването и след подписване на информирано съгласие. Участието на родителите, както и това на тяхното дете, бе напълно доброволно. Беше дадена възможност да се оттеглят от проучването по всяко време, без да дават обяснение за това и без това да води до някакви последствия за тях.

След запознаване на родителите с целта и предстоящите процедури и очаквани резултати от изследването, в деня на подписване на информирано съгласие бе даван и въпросник, имащ за цел да се идентифицират рискови фактори и фамилна обремененост при конкретното дете. Родителите имаха възможност да попълнят въпросника в дома си.

Въпросникът бе модифициран на базата на анкети по проекти Toy Box (www.toybox-study.eu), ENERGY (<http://www.projectenergy.eu/flash.html>) и Scottish Collaborative Group Food Frequency Questionnaire (<http://www.foodfrequency.org/>) и бе **предварително валидиран** през 2013 г. при 117 деца на възраст 4-6 години ($4,53 \pm 0,29$ год., 50,4% момчета), посещаващи детски градини в района на гр. Варна и неучастващи в основното проучване. Бяха включени три детски градини избрани на произволен принцип, съответно от всеки СИС (нисък, среден и висок). Социо-икономическият статус беше определен според демографски данни за образование на населението на възраст 25-55 години (данни от 2011 г.). С цел да се оцени тренда на наднормено тегло и затлъстяване в предучилищна възраст за периода 2009-2013 г., се проведе антропометрия с прилагане на стандартни процедури и медицински инструментариум за измерване на ръст и тегло описани по-горе.

Наличието на НТ и затлъстяване отново се определи чрез използване на IOTF референтните стойности на ИТМ за деца в зависимост от пола и възрастта (вж. по-горе). Бе направено сравнение с измерените по същата методика деца през 2009 г., като реферираната група включваше 189 деца от Варна на същата възраст ($4,58 \pm 0,31$ год.). Критериите за избор от базата ни данни от 2009 г. включваха: детски градини от същия СИС (по една от всяка група – нисък, среден, висок), с най-близък брой деца измерени в съответната градина.

В деня на подписване на информираното съгласие и даване на въпросника, след съгласието и на децата, бе им поставян и крачкомер/педометър (OMRON HJ-720IT-E2 Walking Style Pro) за обективно определяне на физическата активност. Периодът на носене на педометрите включваше 5 последователни работни и 2 почивни дни. При обработката на данните, деня на поставяне и деня на сваляне на крачкомера бяха изключвани от анализа, поради непълност и неточност на данните (време, в което детето да свикне с устройството; време, в което устройството е пренасяно от изследователя).

Проведе се пълен клиничен преглед с особено внимание се обърна на наличието на клинични данни за остър или обострен хроничен възпалителен процес, белези за разстройства в растежа и развитието на детето.

Сутрин на гладно в деня на идването в Клиниката бе проведена антропометрия с прилагане на стандартни процедури за измерване на ръст, тегло и коремна обиколка (само от един изследовател). Ръстът, теглото и коремната обиколка бяха измерени по посочените стандартни процедури. Беше използван стандартен медицински инструментариум – подвижен стадиометър SECA 214 и калибрирана теглилка TANITA. Пулсовата честота и артериалното налягане (систолично и диастолично) се измериха двукратно, след 10 мин покой в седнало положение, съответно на *a. radialis* и със сфигмоманометър по метода на Korotkoff. За по-горе изброените антропометрични параметри при анализа е използвана средната аритметична стойност от измерванията или от последните две такива (само за коремната обиколка - средна стойност от трите измервания).

ИТМ (BMI) се изчисли по стандартната формула (вж. по-горе). С цел разпределение на нормално, НТ и затлъстяване се използваха стандартните международни IOTF референтни стойности на ИТМ за деца в зависимост от пола и възрастта. Участниците бяха класифицирани и спрямо CDC 2000 референтните стойности за ИТМ в зависимост от пола и възрастта (www.cdcgrowthcharts.com), като такива с нормално (ИТМ < 85-ти перцентил), наднормено тегло (ИТМ > 85-ти перцентил) и затлъстяване (ИТМ > 95-ти перцентил). Направи се разпределение и сравнение на разпределението на децата в групите с нормално, наднормено тегло и затлъстяване и спрямо IOTF стандартите (57, посочен по-горе). Децата бяха класифицирани според КО спрямо съответните стойности за пол и възраст, като такива с нормална КО (КО под 90-ти перцентил) и с абдоминално затлъстяване (КО над 90-ти перцентил) (104).

Наличието на хипертония (сistolна, диастолна или и двете) беше определено като стойност над 95-ти перцентил според референтните стойности на NHVER (2004), за съответните пол, възраст и ръст (263).

С цел определяне и валидизиране на общото/абдоминално затлъстяване, се проведе томографско изследване чрез DXA (dual energy X-ray absorptiometry)(Lunar Prodigy).

След томографското изследване се извършиха биохимични изследвания от еднократно взетата проба от венозна кръв след 12 ч. нощен глад. Запазван бе серум на -80°C , с цел еднократно извършване на отделните анализи за постигане на максимална аналитична точност. Те включваха: кръвна глюкоза (КГ), серумен инсулин, липиден профил - общ холестерол, триглицериди, HDL-холестерол, LDL-холестерол, адипонектин, HMW адипонектин, лептин, иризин, hs-CRP и SHBG.

Инсулиновата резистентност е оцени по сурогатната мярка **НОМА-IR** по формулата: $\text{НОМА-IR} = (\text{КГ на гладно в mmol/l} \times \text{инсулин на гладно в IU/ml}) / 22,5$.

При анализа на данните бяха приложени референтните стойности за триглицериди, общ холестерол, HDL-холестерол, LDL-холестерол, CRP, НОМА-IR, адипонектин и лептин от проучването IDEFICS за конкретния биохимичен показател по пол и възраст. Референтните стойности за SHBG бяха използвани според спецификацията на метода.

2. Методи за медико-статистическа обработка на данните

Анализът на данните се извърши със статистически пакет SPSS for Windows, ver. 19.0. Всички стойности са представени като средна стойност \pm стандартно отклонение (SD). За статистически достоверни са приемани разлики, при които $p \leq 0,05$. При обработка на данните се използваха следните методи на анализ:

1. Метод на статистическа групировка на данните – признаците са подредени според вида си във вариационни, интервални, категорийни, степенни и динамични статистически редове.
2. Метод на статистическо оценяване:
 - точкови оценки – за изчисляване на средната аритметична величина на непрекъснати признаци;
 - интервални оценки: Доверителна вероятност (сигнификантност) – p . При коефициенти $p=0,95$ (95%), грешката от I род е 0,05 (5%);
3. интервали на доверителност (CI). Използвани са 95% интервали на доверителност около точковата оценка.
4. Графичен метод
5. Непараметричен анализ – при оценка на категорийните признаци е използван критерий χ^2 (хи-квадрат) по Pearson. За сравненията по пол и възрастови групи се приложиха Mann-Whitney и Kruskal-Wallis непараметрични тестове.

6. Корелационен анализ – определени са еднопроменливи коефициенти на линейна корелация по Pearson. При оценка на някои признаци е използван и парциален множествен корелационен анализ. Корелационният коефициент r може да приема стойности между 0 и -1 при обратно пропорционална връзка и между 0 и +1 при права.

7. Вариационен анализ - при сравняване на непрекъснати променливи е използван t-критерият на Student-Fisher при независими извадки, като при сравняване на данните на един и същ участник е използван t-тест по двойки. При множествени сравнения на признаци с няколко категории е правена корекция на стойността на p по Bonferroni според броя на сравненията.

8. Дисперсионен анализ – за оценка на континуинни променливи е използван еднофакторен (ANOVA) анализ на вариабилността.

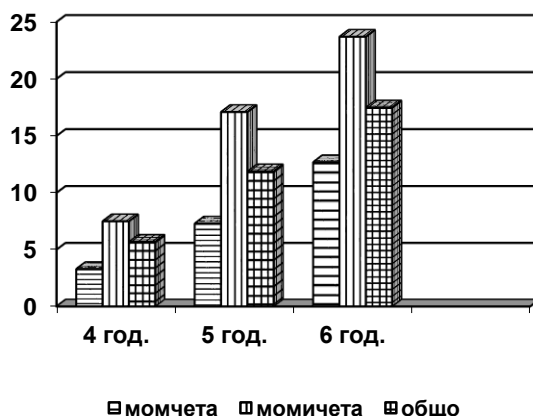
9. Линеен регресионен анализ – за комплексна оценка на независимия ефект на отделни признаци върху дадена непрекъсната променлива се приложи многофакторен линеен регресионен анализ.

3. Резултати

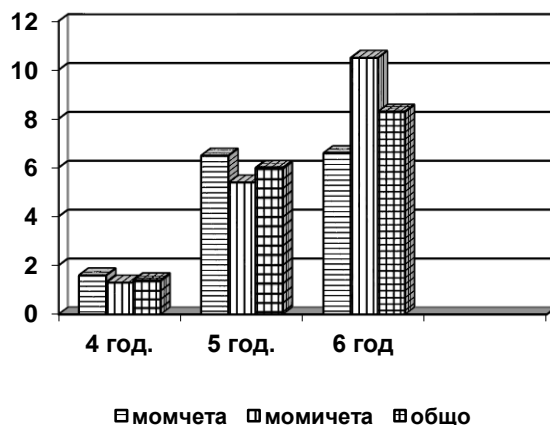
3А. ТРАНСВЕРЗАЛНО ПРОУЧВАНЕ НА АНТРОПОМЕТРИЧНИТЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРИ ДЕЦА В ПРЕДУЧИЛИЩНА ВЪЗРАСТ

- **Честота на наднормено тегло, затлъстяване и данни за КО сред изследваната популация по пол и възрастови групи**

В проведеното през 2009 г. проучване за честотата на НТ/затлъстяване в предучилищна възраст участваха общо 727 деца на възраст 4-6 години (52,7% момчета, средна възраст $5,35 \pm 0,83$ г.). С ИТМ над нормата за съответната възраст и пол са 19,4% от участниците, като 13,2% от тях са с НТ, а 6,2% са със затлъстяване. На **фиг. 2** (2.1 и 2.2) е представено разпределението на честотата на НТ и затлъстяване по пол и възраст на участниците. Налице е сигнификантен тренд в относителния дял на момчетата с НТ/затлъстяване в посока от 4 към 6-годишна възраст ($p=0,001$), с над 8-кратно увеличение на честотата на затлъстяване между 4 и 6 годишна възраст ($p=0,003$).



Фиг. 1.1 Честота на наднормено тегло сред 4-6 годишни деца (в %). $p=0,001$ е при сравнение м/у 4 и 6 г. възраст на НТ/Затл.



Фиг. 2.2 Честота на затлъстяване сред 4-6 годишни деца (в %). $p=0,003$ е при сравнение м/у 4 и 6 г. възраст на НТ/Затл.

При момчетата също се регистрира сигнификантно покачване в честотата на НТ/затлъстяване между 4 и 6 годишна възраст ($p=0,008$), но наблюдаваният тренд в относителния дял на затлъстелите момчета не достига степен на значимост. За цялата изследвана група се открива сигнификантно по-висока честота на НТ при момичетата ($p=0,001$). Въпреки че не се доказва значима разлика в средната честота на затлъстяване по пол, при момичетата на 6 години тя е с 3,9% по-висока. При момчетата също се регистрира сигнификантно покачване в честотата на НТ/затлъстяване между 4 и 6 годишна възраст ($p=0,008$), но наблюдаваният тренд в относителния дял на затлъстелите момчета не достига степен на значимост.

Средните стойности на измерените антропометрични показатели по пол и възраст са представени на **Табл. 5**.

Табл. 5 Антропометрични показатели, сравнение сред възрастовите групи по пол.

Момчета				
	4 год. (n=61)	5 год. (n=124)	6 год. (n=198)	P
Тегло (кг)	16,8±2,2	19,9±3,7	22,5±4,2	<0,0001*†‡
Ръст (см)	103,5±4,6	110,8±4,5	117,5±5,4	<0,0001*†‡
ИТМ (кг/м ²)	15,6±1,2	16,1±2,2	16,2±2,1	NS*†‡
КО (см)	49,5±4,5	52,9±5,8	54,1±5,1	<0,0001*‡
Момичета				
	4 год. (n=80)	5 год. (n=111)	6 год. (n=153)	P
Тегло (кг)	16,4±2,4	19,5±3,4	23,1±4,1	<0,0001*†‡
Ръст (см)	102,5±4,9	109,9±4,9	117,1±5,4	< 0,0001*†‡
ИТМ (кг/м ²)	15,5±1,3	16,0±2,0	16,8±2,0	<0,005†‡
КО (см)	49,3±3,1	51,9±4,9	55,1±5,3	<0,001*†‡

* сравнение между четири и пет годишни деца, † сравнение между пет и шест годишни деца, ‡ сравнение между четири и шест годишни деца.

Установява се сигнификантно нарастване на теглото, ръста и коремната обиколка с възрастта и за двата пола ($p < 0,001$). При момчетата значимо нарастване на ИТМ с възрастта се доказва от 5-та година, докато при момчетата такова не се открива. При съпоставяне на антропометричните показатели по пол в рамките на отделните възрастови групи сигнификантна разлика се откри единствено в стойностите на ИТМ при 6-годишните, в полза на момчетата ($p = 0,003$).

- **Данни за рисковите фактори, корелиращи с наличието на наднормено тегло и затлъстяване сред изследваната детска популация**

При анализ на факторите, асоциирани с развитието на наднормено тегло и/или затлъстяване сред деца в предучилищна възраст се установява, че средната продължителност на времето, прекарвано пред ТВ приемници е $1,78 \pm 0,85$ часа/ден, докато пред компютрите децата стоят средно $1,04 \pm 0,47$ часа/ден, без да се откриват значими разлики в тези прояви на заседяло поведение между половете, независимо от възрастта. Доказва се наличие на права корелация между ТВ експозицията и стойностите на ИТМ ($r = 0,144$, $p = 0,046$) при момчетата. Както при момчетата, така и при момчетата, ИТМ не корелира с времето, прекарвано пред компютрите ($p > 0,05$).

При момчетата с по-продължителна дневна физическа активност се установяват значимо по-ниски стойности на ИТМ ($p = 0,005$). Аналогични са промените в този показател и с нарастване на месечната честота на физическо натоварване при тях, въпреки че не се достига сигнификантност ($p = 0,21$). При момчетата единствено по-голямата месечна честота на двигателната активност се асоциира с по-ниски стойности на ИТМ, въпреки че промените не са статистически значими ($p = 0,338$).

Прилагайки бивариабилен корелационен анализ се установи наличие на обратна връзка между месечната честота на физическата активност и ИТМ при момчетата ($r = -0,160$, $p = 0,05$). При момчетата не се открива значима корелация между физическото натоварване и показателя на генерализирано затлъстяване ИТМ ($p > 0,05$).

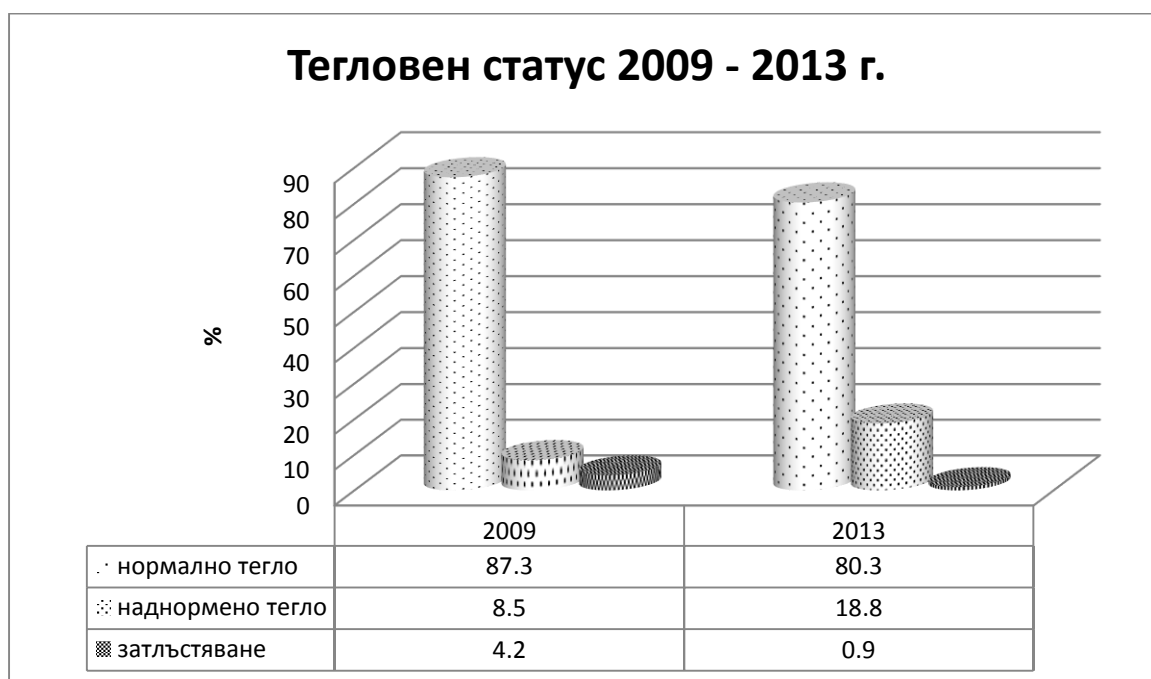
За цялата група от всички изследвани поведенчески детерминанти, свързани със затлъстяването, с влияние върху ИТМ на участниците се оказва месечната физическа активност, макар и с гранична сигнификантност ($\beta = -0,116$, $p = 0,067$).

ЗБ. ПРОУЧВАНЕ НА МЕТАБОЛИТНИ И ВЪЗПАЛИТЕЛНИ РИСКОВИ ФАКТОРИ, СВЪРЗАНИ СЪС СТЕПЕНТА НА АБДОМИНАЛНО ЗАТЪЛЪСТЯВАНЕ ПРИ ДЕЦА В ПРЕДУЧИЛИЩНА ВЪЗРАСТ

- **Оценка на тренда на наднормено тегло и затлъстяване сред деца в предучилищна възраст за периода 2009-2013 г., както и този на някои поведенчески фактори свързани със затлъстяването.**

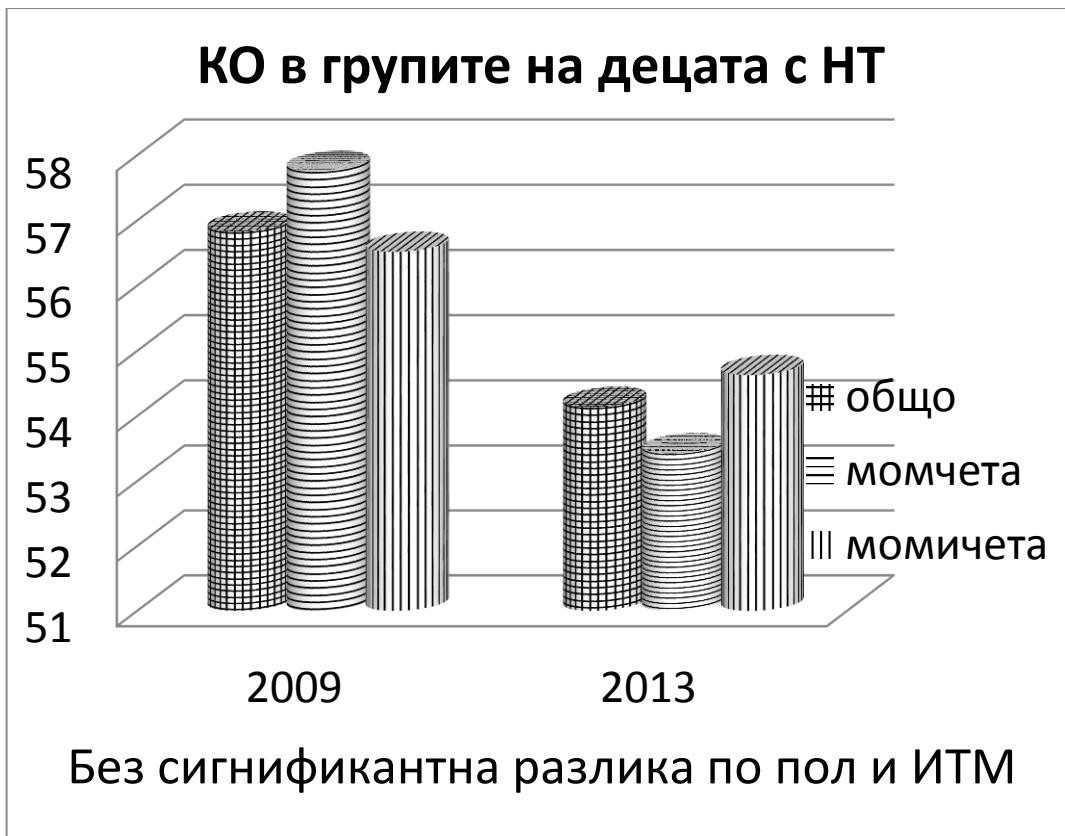
С цел установяване на тренда в НТ/затлъстяване в рамките на 5 год. период се извърши сравнение между две проучвания, проведени с идентична методика сред деца от детските градини. При анализ на тренда на НТ/Затл. за периода 2009-2013 г. се установява значимо нарастване в относителния дял на деца в предучилищна възраст с телесно тегло над нормата за съответния пол и възраст (спрямо IOTF стандарта, 57) – от 12,7% през 2009 г. на 19,7% през 2013 г. ($p=0,01$). При оценка според степента на наднормена телесна маса, се установява увеличение за сметка на тези, които са с наднормено тегло (от 8,5% до 18,8%, $p < 0.001$), докато в дела на децата със затлъстяване се установява намаление (от 4,2% до 0,9%, $p < 0,001$).

На **фиг. 3** е представено сравнение на тегловния статус на участниците през 2009 и 2013 г.

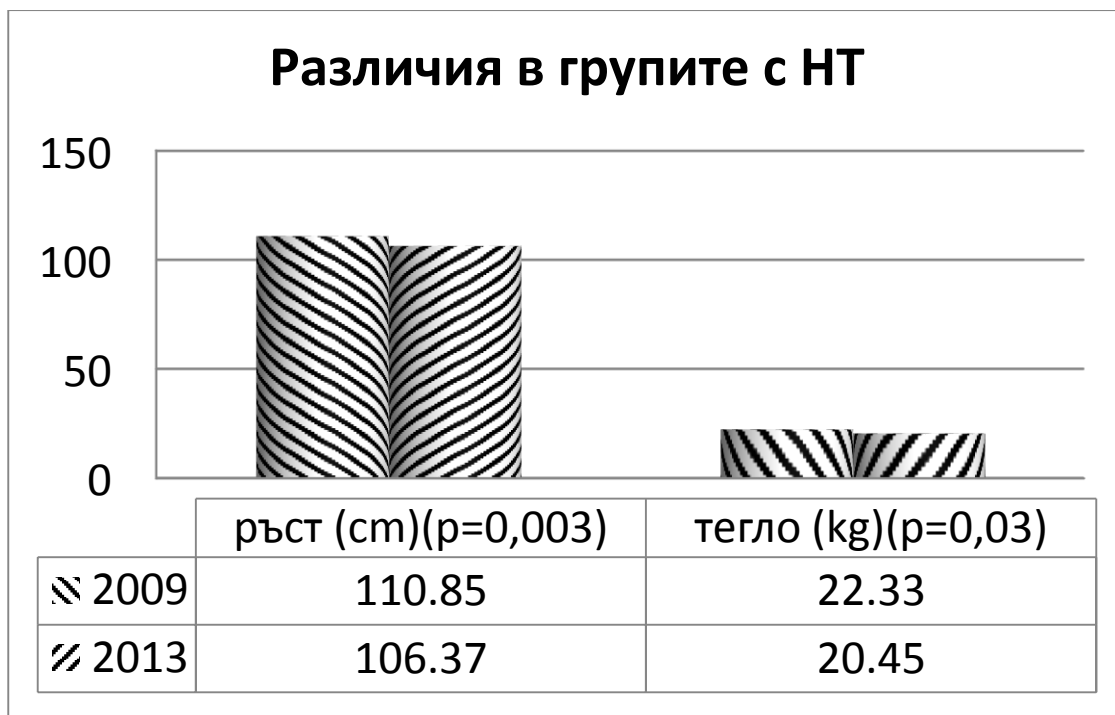


Фиг. 2 Динамика в тегловния статус за периода 2009-2013 г.

При сравнение на антропометричните показатели на децата с НТ/Затл. от двете трансверзални проучвания (2009 г. и 2013 г.) се доказва значително намаление на КО за период от 5 години - от $51,51 \pm 5,17$ cm до $50,28 \pm 3,22$ cm, $p = 0,022$ (без значима разлика между двата пола) (**Фиг. 4**). Аналогични са промените в ръста и телесната маса сред двете сравнявани групи, без да се открива достоверна разлика по възраст и пол (**Фиг. 5**).



Фиг. 3 Данни за КО на деца с НТ/З, сравнение 2009-2013 г.

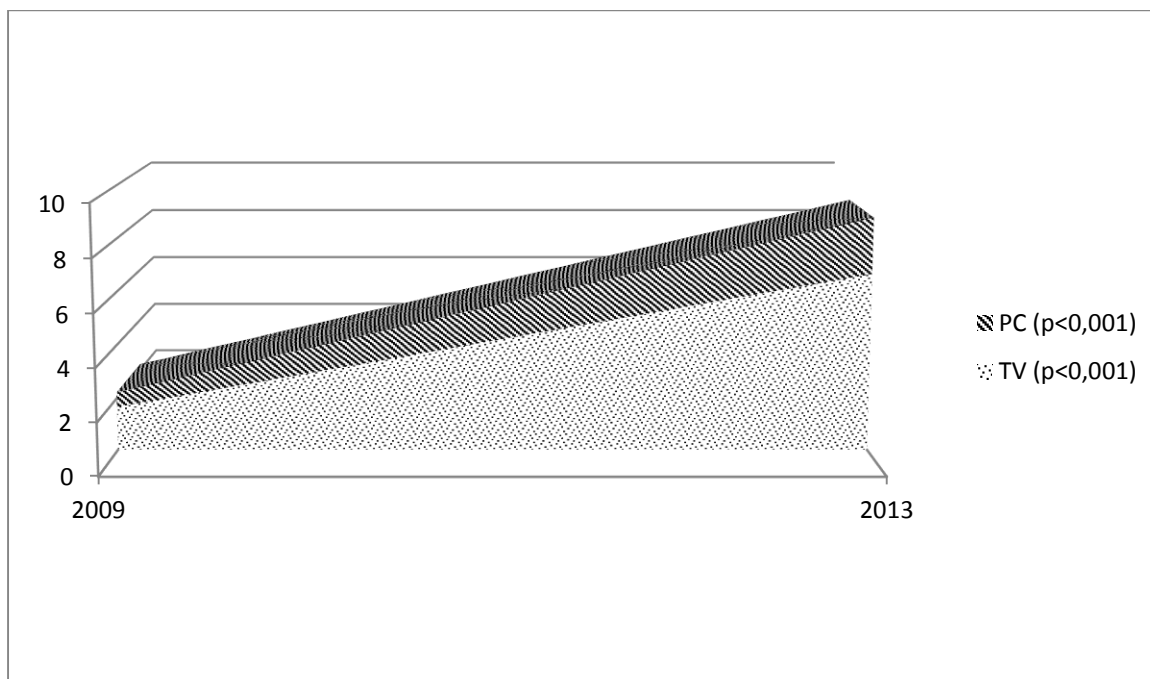


Фиг. 4 Динамика в ръста и теглото при децата с НТ/Затл., 2009-2013 г.

При анализ на 5-годишната динамика на някои рискови фактори, свързани с развитието на НТ/З се установи, че през 2009 г. **14,8%** от родителите смятат, че децата им са консумирали твърде много безалкохолни напитки,

докато през 2013 г. само **2,1%** от родителите съобщават за прием на безалкохолни напитки от 4-6 чаши на ден.

За проследявания период времето прекарано от децата в предучилищна възраст пред телевизорите се увеличава **4 пъти**, от $1,67 \pm 1,17$ часа/седмично през 2009 г., до $6,79 \pm 4,97$ часа на седмица през 2013 г. ($p < 0,001$). Паралелно с това драстично нараства и времето, прекарано от децата в заседали игри и занимания на компютър. То се увеличава почти **5 пъти** – от $0,56 \pm 0,64$ часа/седмично през 2009 г. до $2,14 \pm 3,01$ часа на седмица през 2013 г. ($p < 0,001$) (**Фиг. 6**).



Фиг. 5 Динамика във времето, прекарано пред екран, сравнение 2009-2013 г.

При преглед на перинаталните фактори с отношение към постнаталното тегло, се установи, че на фона на увеличаващо се наднормено тегло, средната продължителност на кърменето за периода се е увеличило от 4.40 ± 3.89 до 6.9 ± 6.02 месеца ($p < 0.001$).

- **Изработване и валидиране на собствена анкета на базата на установената връзка с някои поведенчески фактори през 2009 г., за оценка на рискови фактори свързани със затлъстяването**

В процеса на валидиране (тестване) на анкетата са анкетирани 117 дали родители на деца от детски градини на 4 до 6 г. възраст, подписали информирано съгласие и неучастващи в основното проучване. Всички родители са върнали анкетата. Едновременно с това всички анкети са преценени като валидни (валидна се смята попълнена анкета с над 75% от въпросите). Няма въпрос от анкетата, на който системно да не е отговоряно (мин 50% отговорили на всеки въпрос), което доказва нейната валидност.

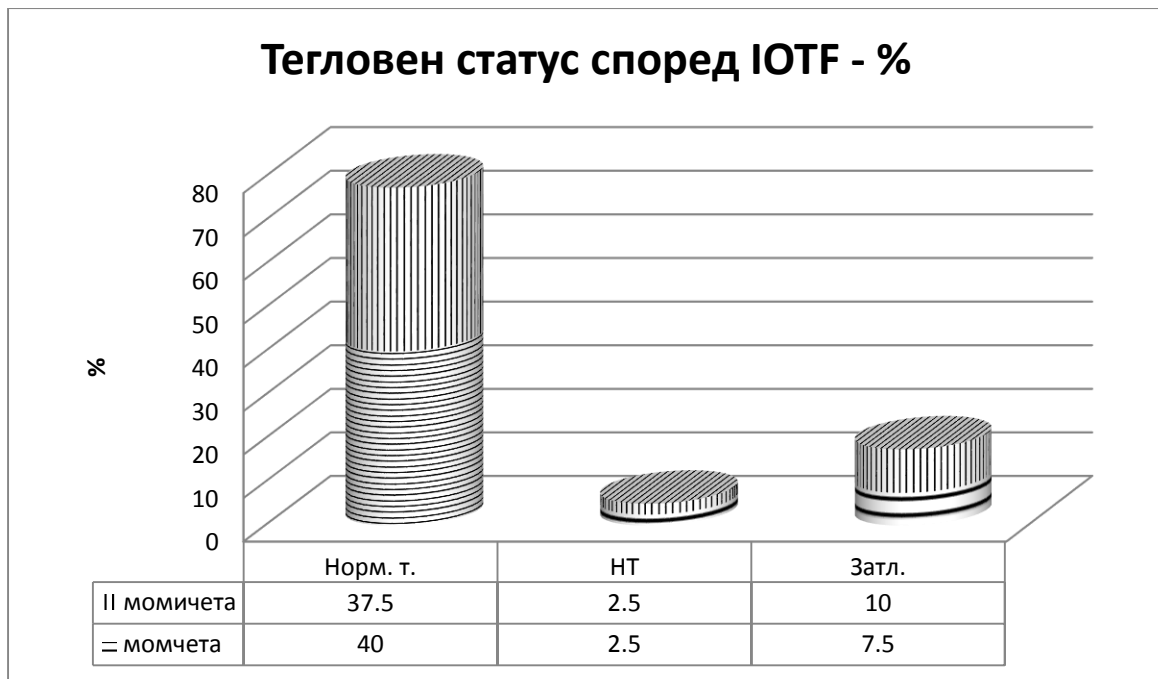
- **Антропометрични характеристики на изследваните деца и изследване на общото/абдоминално затлъстяване. Валидизиране на количеството мастна тъкан чрез DXA.**

Основните *антропометрични характеристики* на участниците в това подпроучване (n=40) са представени в *Табл. 6*, като сравнението на показателите е направено по пол.

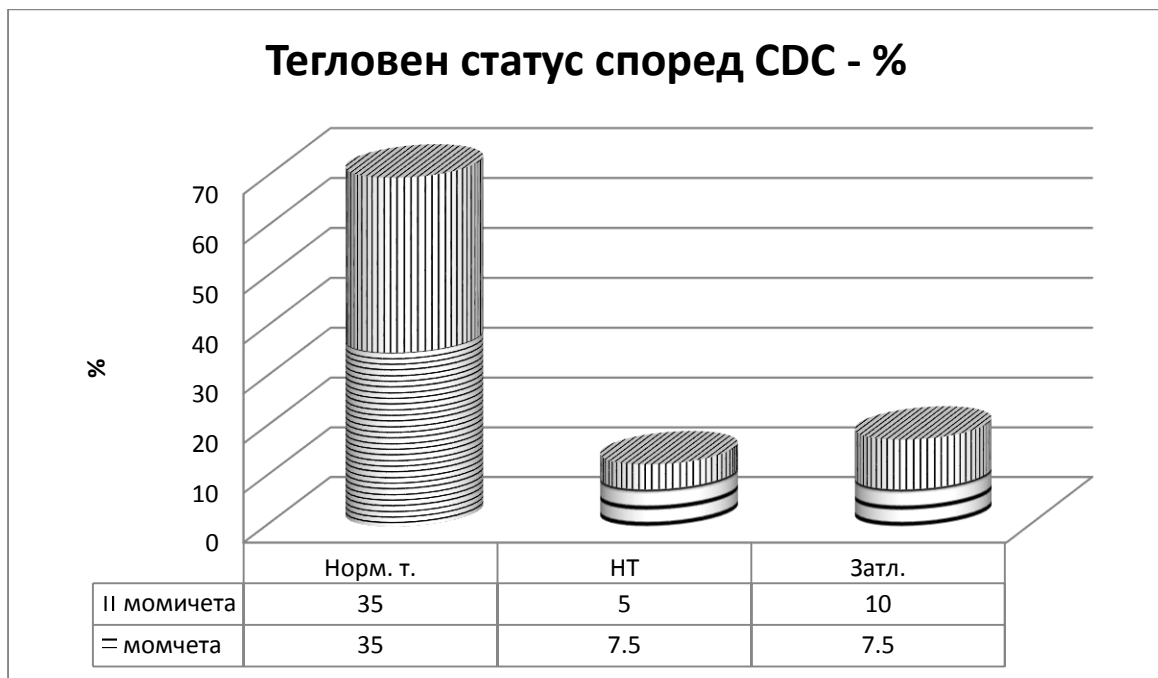
Децата бяха разпределени в три групи (нормално тегло, наднормено тегло и затлъстяване) според тегловния си статус (според международните критерии на IOTF и CDC за съответния пол и възраст, вж. Материал и методи). Сравнението на категориите с използване на различните стандарти (*фиг. 7 и фиг. 8*) не показва особени различия, що се отнася до децата със затлъстяване, докато 3 от децата с нормално тегло според IOTF са с наднормено тегло според CDC критериите. Не се установиха сигнификантни разлики между половете в отделните групи и при използването на двете референции.

Табл. 6 Антропометрични характеристики

показател		средна стойност	стандартно отклонение (SD)	p
възраст (год.)	момчета (n=20)	5,44	0,83	NS
	момичета (n=20)	5,19	0,64	
	общо (n=40)	5,31	0,74	
ръст (cm)	момчета (n=20)	116,5	7,95	NS
	момичета (n=20)	113,1	7,08	
	общо (n=40)	114,8	7,63	
тегло (kg)	момчета (n=20)	22,52	5,95	NS
	момичета (n=20)	21,83	5,21	
	общо (n=40)	22,18	5,54	
КО (cm)	момчета (n=20)	53,7	7,5	NS
	момичета (n=20)	54,0	7,6	
	общо (n=40)	53,9	7,5	
ИТМ (kg/m ²)	момчета (n=20)	16,41	2,92	NS
	момичета (n=20)	16,92	2,62	
	общо (n=40)	16,66	2,75	



Фиг. 6 Тегловен статус, разпределение според IOTF реф. по пол



Фиг. 7 Тегловен статус, разпределение според CDC, по пол

Антропометричните данни, след разпределение на децата в групи според **тегловния статус** (според IOTF и CDC критериите), са представени на **табл. 7**. Установява се, че децата с НТ според референтните стойности на CDC са сигнификантно по-малки на възраст от тези с нормално тегло ($p=0,037$) и затлъстяване ($p=0,004$). Подобна разлика се наблюдава и при IOTF разпределението, макар да не се достига сигнификантност.

Табл. 7 Антропометрични показатели, разпределение според тегловен статус

показател		IOTF		CDC	
		средна стойност	стандартно отклонение (SD)	средна стойност	стандартно отклонение (SD)
възраст (год.)	Норм.т.	5,24	0,76	5,33	0,75
	НТ	4,58	0,83	4,48	0,47
	Затл.	5,83	0,22	5,83	0,22
ръст (cm)	Норм.т.	113,4	7,6	113,9	7,7
	НТ	110,9	7,7	109,8	5,9
	Затл.	121,9	2,9	121,9	2,9
тегло (kg)	Норм.т.	19,88	2,64	19,83	2,72
	НТ	21,83	3,29	20,96	2,33
	Затл.	32,43	3,57	32,43	3,57
КО (cm)	Норм.т.	50,6	2,5	50,5	2,5
	НТ	54,3	3,9	52,9	2,8
	Затл.	68,2	5,8	68,2	5,8

Не се установяват сигнификантни разлики в антропометричните показатели при изследваните деца в зависимост от използваните референции за нормално, наднормено тегло и затлъстяване. Поради което в по-нататъшните анализи ще се използва разпределението на децата според тегловния им статус по IOTF референтните стойности.

Според измерената коремна обиколка децата бяха разпределени в две групи – с и без абдоминално затлъстяване (над и под 90-ти перцентил за съответната възраст и пол, вж. Материал и методи), като относителният им дял по пол е представен на **фиг. 9**, а антропометричните показатели са предствени на **табл. 8**.



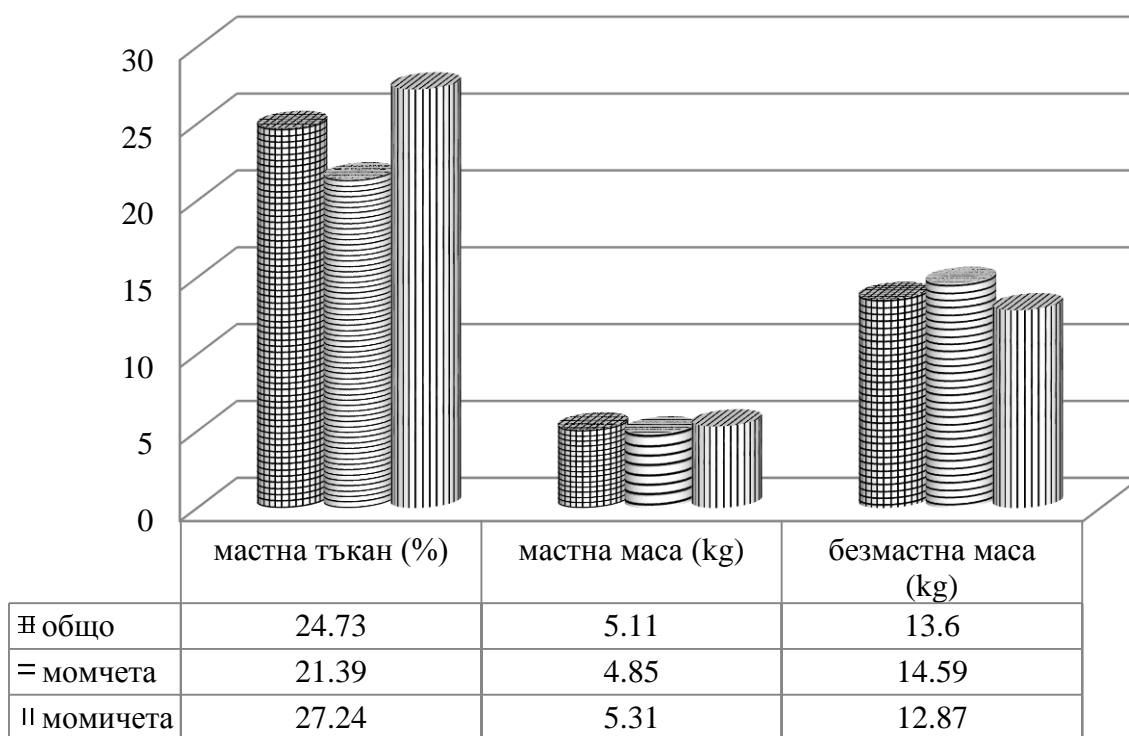
Фиг. 8 Наличие на абдоминално затлъстяване

Табл. 8 Антропометрични показатели, разпределение според КО (абдоминално затлъстяване).

		N	средна стойност	стандартно отклонение (SD)	Min	Max	p
възраст	Норм. КО	35	5,25	0,78	4,00	7,08	0,180
	Абд. Затл.	5	5,73	0,16	5,58	6,00	
	Общо	40	5,31	0,74	4,00	7,08	
ръст	Норм. КО	35	113,6	7,4	100,20	134,75	0,007
	Абд. Затл.	5	123,1	2,1	119,90	125,10	
	Общо	40	114,8	7,6	100,20	134,75	
тегло	Норм. КО	35	20,50	3,33	15,35	30,10	<0,0001
	Абд. Затл.	5	33,88	3,01	31,00	38,90	
	Общо	40	22,18	5,54	15,35	38,90	
ИТМ	Норм. КО	35	15,85	1,63	13,06	20,61	<0,0001
	Абд. Затл.	5	22,37	2,14	19,81	25,53	
	Общо	40	16,66	2,75	13,06	25,53	

Данните за телесния състав на участниците по пол, получени по време на проведеното високоспециализирано **DXA изследване**, са представени на **фиг. 10**. Средната мастна маса на всички участници е **5,11 ±3,8 kg**. Въпреки че не се открива сигнификантна разлика между половете за този показател, момичетата са с по-високо съдържание на мастна маса и % мастна тъкан в сравнение с момчетата. В същото време се установява сигнификантна разлика в количеството безмастната маса между момчета и момичета в полза на момчетата (14,6±2,5 kg c/y 12,9±1,9 kg, p=0,047).

Телесен състав разпределение по пол – средни стойности



Фиг. 9 Телесен състав, разпределение по пол

При проучване на телесния състав спрямо тегловния статус на децата, представен на **табл. 9**, очаквано се установи сигнификантна разлика между групите, що се отнася до мастната маса. Сигнификантна разлика в групите се откри и при безмастната маса, като децата със затлъстяване са и тези с най-голямо количество безмастна такава.

Табл. 9 Разпределение на телесния състав според тегловния статус на децата – нормални, наднормени, със затлъстяване (съгласно IOTF).

показател		средна стойност	стандартно отклонение (SD)	p
мастна тъкан (%)	Норм.т.	18,96	5,91	<0,0001
	НТ	30,4	.	
	Затл.	40,39	4,25	
мастна маса (kg)	Норм.т.	3,03	1,08	<0,0001
	НТ	5,93	.	
	Затл.	10,96	2,45	
безмастна маса (kg)	Норм.т.	12,81	2,11	0,004
	НТ	13,56	.	
	Затл.	15,92	1,16	

Доказва се убедително, че количеството мастната тъкан/маса корелира сигнификантно с ИТМ и коремната обиколка (**табл. 10**).

Табл. 10 Връзка между телесни показатели (DXA и антропометрични показатели).

		мастна тъкан (%)	мастна маса	тегло	ИТМ	КО
мастна тъкан (%)	Корелация	1	0,951	0,824	0,931	0,863
	p (2-tailed)		0,000	0,000	0,000	0,000
	N	28	28	28	28	28
мастна маса	Корелация	0,951	1	0,937	0,973	0,950
	p (2-tailed)	0,000		0,000	0,000	0,000
	N	28	28	28	28	28
тегло	Корелация	0,824	0,937	1	0,866	0,922
	p (2-tailed)	0,000	0,000		0,000	0,000
	N	28	28	40	40	40
ИТМ	Корелация	0,931	0,973	0,866	1	0,930
	p (2-tailed)	0,000	0,000	0,000		0,000
	N	28	28	40	40	40
КО	Корелация	0,863	0,950	0,922	0,930	1
	p (2-tailed)	0,000	0,000	0,000	0,000	
	N	28	28	40	40	40

- **Кардиометаболитни показатели, свързани със степента на общо и абдоминално затлъстяване, телесния състав.**

Средните стойности на изследваните кардиометаболитни маркери на участниците са представени в **табл. 11**. За нито един от показателите не се открива значима разлика между двата пола ($p > 0,05$).

Табл. 11 Средни стойности на изследваните кардио-метаболически маркери по пол

		Средна стойност	Стандартно отклонение (SD)	Min.	Max.
КГ (mmol/l)	момчета	5,01	0,46	3,90	5,80
	момичета	4,81	0,45	4,00	5,70
	общо	4,91	0,46	3,90	5,80
Серумен инсулин (mmol/l)	момчета	3,58	1,75	2,00	7,99
	момичета	4,24	2,02	2,00	7,44
	общо	3,92	1,89	2,00	7,99
НОМА-IR	момчета	0,81	0,42	0,35	1,88
	момичета	0,92	0,46	0,36	1,82
	общо	0,86	0,44	0,35	1,88
Общ холестерол (mmol/l)	момчета	3,92	0,55	2,58	4,62
	момичета	4,34	0,51	3,41	5,14
	общо	4,14	0,57	2,58	5,14
Триглицериди (mmol/l)	момчета	0,66	0,34	0,38	1,79
	момичета	0,83	0,27	0,57	1,50
	общо	0,75	0,31	0,38	1,79
HDL-холестерол (mmol/l)	момчета	1,51	0,29	1,09	2,06
	момичета	1,44	0,24	1,03	1,90
	общо	1,48	0,27	1,03	2,06
LDL-холестерол (mmol/l)	момчета	2,10	0,57	1,04	2,87
	момичета	2,52	0,58	1,34	3,29
	общо	2,32	0,61	1,04	3,29
hsCRP (mg/l)	момчета	0,76	1,09	0,06	3,44
	момичета	0,56	0,69	0,06	2,29
	общо	0,65	0,89	0,06	3,44

На **табл. 12** са представени резултатите на средните стойности с разпределение по пол на СЧ и САН и ДАН.

Табл. 12 Средни стойности за СЧ, САН и ДАН.

показател		средна стойност	стандартно отклонение (SD)	p
СЧ (/min)	момчета (n=16)	86,2	6,6	p=0,043
	момичета (n=16)	92,6	10,2	
	общо (n=32)	89,4	9,0	
САН (mmHg)	момчета (n=16)	98,0	11,0	NS
	момичета (n=15)	96,6	7,2	
	общо (n=31)	97,3	9,3	
ДАН (mmHg)	момчета (n=16)	67,2	6,6	NS
	момичета (n=15)	68,8	6,7	
	общо (n=32)	67,9	6,6	

Средните стойности на *КГ* и *серумен инсулин*, на изследваните деца не се отличават от нормите за възрастта съгласно данните от голямото мултицентрово проучване IDEFICS. Само при едно от изследваните деца се установи стойност на КГ над нормата за възрастта (5,8 mmol/l, при стойност за 97-ми перцентил 5,6 mmol/l), като момчето е с нормален тегловен статус/КО. След изчисляване на *НОМА-IR* индекса, **32,3%** от децата са със стойност между 75-ти и 95-ти перцентил и само едно дете (момче) е с изчислена стойност над 95-ти перцентил за съответната възраст - **1,88** (норма <1,86).

С повишени нива на *общ холестерол* между 75-ти и 97-ми перцентил за съответния пол и възраст са **29%** от децата, докато останалите 71% имат стойности в рамките на нормата. При нито едно от децата не се установяват нива над 97-ми перцентил.

С повишена концентрация на *триглицериди* между 75-ти и 97-ми перцентил за съответния пол и възраст са 29% от децата, а над 97-ми перцентил са **3,2%**.

В изследваната група 9,7% от децата са с нива на *HDL-холестерол* между 3-ти и 25-ти перцентил, докато при всички останали участници серумната му концентрация е в рамките на нормата.

С нива на *LDL-холестерол* между 75-ти и 97-ми перцентил за съответния пол и възраст са **19,4%** от децата, а при останалите те са в рамките на нормата за съответния пол и възраст.

С повишена концентарция на *hsCRP* между 75-ти и 97-ми перцентил за съответния пол и възраст на са **20,7%** от децата.

При сравнение с референтните стойности за ръст, пол и възраст **12,9%** от децата са със САН над съответния 95-ти перцентил (50% с абдоминално и общо затлъстяване), а **32,3%** са с повишени стойности за ДАН (50% с абдоминално и общо затлъстяване). Нито едно от децата не е със СЧ над нормата за съответната възраст.

При сравнение на относителния дял момчета и момичета с установени рискови кардиометаболитни показатели над нормата за съответната възраст, не се открива достоверна разлика. Т.е. в цялата изследвана група деца в предучилищна възраст и двата пола са със сходен кардиометаболитен риск.

Средните стойности на изследваните кардиометаболитни маркери според тегловния статус на участниците съгласно критериите на IOTF са представени на *табл. 13*. Прави впечатление тенденцията към повишаване стойностите на серумен инсулин, общ холестерол, ТГ, LDL-холестерол, hs-CRP, САН и ДАН и към по-ниски концентрации на HDL-холестерол и SHBG на изследваните в посока от нормално тегло към налично затлъстяване.

Табл. 13 Средни стойности на кардиометаболитните маркери на участниците според тегловния им статус (IOTF).

		Средна стойност	Стандартно отклонение (SD)	Min.	Max.
КГ (mmol/l)	Норм.г.	4,85	0,09	3,9	5,8
	НТ	5,7	.	5,7	5,7
	Затл.	5	0,11	4,7	5,5
Серумен инсулин (mmol/l)	Норм.г.	3,57	1,81	2	7,99
	НТ	2,65	.	2,65	2,65
	Затл.	5,25	1,79	2,81	7,44
НОМА-IR	Норм.г.	0,78	0,41	0,35	1,88
	НТ	0,67	.	0,67	0,67
	Затл.	1,18	0,45	0,62	1,82
Общ холестерол (mmol/l)	Норм.г.	4,03	0,55	2,58	4,98
	НТ	3,41	.	3,41	3,41
	Затл.	4,59	0,35	4,16	5,14
Триглицериди (mmol/l)	Норм.г.	0,72	0,28	0,38	1,5
	НТ	0,69	.	0,69	0,69
	Затл.	0,85	0,43	0,59	1,79
HDL-холестерол (mmol/l)	Норм.г.	1,49	0,29	1,03	2,06
	НТ	1,75	.	1,75	1,75
	Затл.	1,39	0,16	1,16	1,65
LDL-холестерол (mmol/l)	Норм.г.	2,21	0,57	1,04	3,2
	НТ	1,34	.	1,34	1,34
	Затл.	2,82	0,38	2,05	3,29
hsCRP (mg/l)	Норм.г.	0,39	0,65	0,06	2,63
	НТ	1,9	.	1,9	1,9
	Затл.	1,42	1,19	0,49	3,44
SHBG (nmol/l)	Норм.г.	112,25	34,29	66,4	180
	НТ	67,1	.	67,1	67,1
	Затл.	67,64	25,37	39,4	114
СЧ (/min)	Норм.г.	90,7	9,1	72	109
	НТ	82,5	.	83	83
	Затл.	85,6	8,6	72	99
САН (mmHg)	Норм.г.	94,9	9,2	83	120
	НТ	100,0	.	100	100
	Затл.	104,9	5,3	100	113
ДАН (mmHg)	Норм.г.	66,5	6,1	55	80
	НТ	65,0	.	65	65
	Затл.	73,4	6,1	65	83

При разпределение на участниците в две групи според ИТМ, а именно с нормално тегло и НТ/затлъстяване (IOTF), тези тенденции се запазват като наблюдаваните разлики достигат степен на достоверност по отношение на САН

($p=0,011$), ДАН ($p=0,027$), както и серумните концентрации на hsCRP ($p=0,003$) и SHBG ($p=0,002$). Резултатите са представени на **табл. 14**.

Табл. 14 Сравнение на средните стойности на изследваните кардио-метаболически показатели при разпределение на участниците според ИТМ – с нормално тегло и НТ/затлъстяване (IOTF).

		Средна стойност	Стандартно отклонение (SD)	p
КГ (mmol/l)	Норм.т.	4,85	0,48	0,205
	НТ/Затл.	5,09	0,36	
Сер.инсулин (mmol/l)	Норм.т.	3,57	1,81	0,080
	НТ/Затл.	4,93	1,89	
НОМА-IR	Норм.т.	0,78	0,41	0,058
	НТ/Затл.	1,12	0,46	
Общ холестерол (mmol/l)	Норм.т.	4,03	0,55	0,071
	НТ/Затл.	4,45	0,53	
Триглицериди (mmol/l)	Норм.т.	0,72	0,28	0,375
	НТ/Затл.	0,83	0,39	
HDL-холестерол (mmol/l)	Норм.т.	1,49	0,29	0,596
	НТ/Затл.	1,43	0,19	
LDL-холестерол (mmol/l)	Норм.т.	2,21	0,57	0,087
	НТ/Затл.	2,63	0,63	
hsCRP (mg/l)	Норм.т.	0,39	0,65	0,003
	НТ/Затл.	1,49	1,10	
SHBG (nmol/l)	Норм.т.	112,25	34,29	0,002
	НТ/Затл.	67,58	23,49	
СЧ (/min)	Норм.т.	90,1	1,9	0,140
	НТ/Затл.	85,3	8,1	
САН (mmHg)	Норм.т.	94,9	9,2	0,011
	НТ/Затл.	104,3	5,2	
ДАН (mmHg)	Норм.т.	66,5	6,1	0,027
	НТ/Затл.	72,4	6,4	

При сравнение на изследваните деца според наличието на абдоминално затлъстяване, определено като КО над 90-и перцентил за съответния пол и възраст се установяват сигнификантни разлики в стойностите на САН ($p=0,033$), ДАН ($p=0,05$), които са сигнификантно увеличени при децата с абдоминално затлъстяване, докато SHBG е сигнификантно намален ($p=0,045$). Въпреки липсата на сигнификантност, в групата с абдоминално затлъстяване децата са с по-високи средни стойности на всички рискови кардиометаболически показатели и с по-ниска концентрация на протективния HDL-холестерол (**Табл. 15**).

Табл. 15 Сравнение на средните стойности на кардиометаболитните маркери на участниците в зависимост от наличието на абдоминално затлъстяване.

		Средна стойност	Стандартно отклонение (SD)	p
КГ (mmol/l)	Норм. КО	4,89	0,48	0,713
	Абд.затл.	4,98	0,33	
Сер.инсулин (mmol/l)	Норм. КО	3,70	1,82	0,155
	Абд.затл.	5,03	2,12	
НОМА-IR	Норм. КО	0,81	0,41	0,143
	Абд.затл.	1,13	0,54	
Общ холестерол (mmol/l)	Норм. КО	4,07	0,58	0,123
	Абд.затл.	4,49	0,31	
Триглицериди (mmol/l)	Норм. КО	0,72	0,26	0,214
	Абд.затл.	0,90	0,50	
HDL-холестерол (mmol/l)	Норм. КО	1,49	0,28	0,344
	Абд.затл.	1,37	0,19	
LDL-холестерол (mmol/l)	Норм. КО	2,24	0,62	0,114
	Абд.затл.	2,71	0,38	
hsCRP (mg/l)	Норм. КО	0,55	0,78	0,124
	Абд.затл.	1,29	1,43	
SHBG (nmol/l)	Норм. КО	106,55	36,49	0,045
	Абд.затл.	70,42	26,55	
СЧ (/min)	Норм. КО	90,5	8,9	0,110
	Абд.затл.	83,4	7,7	
САН (mmHg)	Норм. КО	95,8	9,1	0,033
	Абд.затл.	105,3	5,7	
ДАН (mmHg)	Норм. КО	66,9	6,6	0,053
	Абд.затл.	73,2	3,8	

Прилагайки бивариабилен корелационен анализ се доказва сигнификантна зависимост между измерените антропометрични показатели на общо и абдоминално затлъстяване и някои от изследваните кардиометаболитните маркери (Табл. 16 и 17). Установи се, че колкото по-високи са ИТМ и КО на участниците, толкова по-високи са стойностите на серумен инсулин, САН, ДАН и hsCRP ($p < 0,05$), докато нивата на SHBG показват обратна зависимост от показателите на затлъстяване ($p < 0,01$).

Табл. 17 Корелация на кардиометаболитните маркери и антропометрични показатели сред деца в предучилищна възраст.

	ИТМ	КО	Абд. затл.	КГ	сер. инсулин	общ хол.	Триглицериди	HDL-хол.	LDL-хол.	hsCRP	SHBG
СЧ Корелация	-0,225	-0,316	-0,288	-0,314	-0,032	0,410	0,390	0,044	0,273	-0,188	0,369
p (2-tailed)	0,217	0,078	0,110	0,085	0,864	0,022	0,030	0,813	0,137	0,329	0,041
САН Корелация	0,524	0,565	0,383	0,160	0,175	0,133	-0,147	0,323	0,017	0,451	-0,338
p (2-tailed)	0,003	0,001	0,033	0,399	0,354	0,484	0,439	0,081	0,930	0,016	0,068
ДАН Корелация	0,480	0,470	0,351	-0,035	0,155	0,177	-0,089	0,073	0,155	0,398	-0,326
p (2-tailed)	0,006	0,008	0,053	0,853	0,412	0,349	0,641	0,702	0,414	0,036	0,078

При анализ за установяване на зависимостите между показателите за телесен състав на обхванатите деца и изследваните кардиометаболитните маркери се доказва, че % мастна тъкан и количеството мастна маса корелират правопрпорционално с концентрацията на общ холестерол, LDL-холестерол и hsCRP ($p < 0,05$), но показват сигнификантна обратна зависимост с нивата на SHBG ($p < 0,02$) (Табл. 18). На табл. 19 са представени резултатите при извършен същия анализ между показателите за телесен състав и СЧ и АН. При корелационен анализ се установява, че СЧ корелира обратно пропорционално с ФА през седмицата ($r = -0,408$, $p = 0,023$).

Табл. 18 Корелация между показателите за телесен състав на участниците и изследваните кардиометаболитни маркери.

	мастна тъкан %	мастна маса	мастна маса	безм. маса	КГ	сер. инсулин	общ холестерол	триглицериди	HDL-хол.	LDL-хол.	hsCRP	SHBG
мастна тъкан %	Корелация	1	0,951	0,427	0,063	0,370	0,456	0,242	-0,253	0,436	0,386	-0,451
	p (2-tailed)		0,000	0,024	0,750	0,053	0,015	0,214	0,193	0,020	0,047	0,016
мастна маса	Корелация	1	0,619	0,131	0,131	0,363	0,399	0,138	-0,203	0,392	0,381	-0,497
	p (2-tailed)		0,000	0,000	0,508	0,058	0,035	0,483	0,301	0,039	0,050	0,007
безматна маса	Корелация	0,427	0,619	1	0,362	0,277	-0,096	-0,145	0,064	-0,073	0,521	-0,439
	p (2-tailed)	0,024	0,000		0,058	0,154	0,626	0,462	0,746	0,713	0,005	0,019
КГ	Корелация	0,063	0,131	0,362	1	0,232	0,023	-0,107	0,227	-0,052	0,170	-0,154
	p (2-tailed)	0,750	0,508	0,058		0,208	0,901	0,566	0,219	0,780	0,377	0,408
сер. инсулин	Корелация	0,370	0,363	0,277	0,232	1	0,176	-0,038	0,219	0,078	0,269	-0,212
	p (2-tailed)	0,053	0,058	0,154	0,208		0,343	0,840	0,236	0,678	0,158	0,253
общ холестерол	Корелация	0,456	0,399	-0,096	0,023	0,176	1	0,300	-0,114	0,917	-0,191	0,010
	p (2-tailed)	0,015	0,035	0,626	0,901	0,343		0,101	0,542	0,000	0,322	0,957
триглицериди	Корелация	0,242	0,138	-0,145	-0,107	-0,038	0,300	1	-0,432*	0,238	0,217	-0,021
	p (2-tailed)	0,214	0,483	0,462	0,566	0,840	0,101		0,015	0,197	0,259	0,911
HDL-хол.	Корелация	-0,253	-0,203	0,064	0,227	0,219	-0,114	-0,432	1	-0,446	0,138	-0,125
	p (2-tailed)	0,193	0,301	0,746	0,219	0,236	0,542	0,015		0,012	0,474	0,502
LDL-хол.	Корелация	0,436	0,392	-0,073	-0,052	0,078	0,917	0,238	-0,446	1	-0,283	0,069
	p (2-tailed)	0,020	0,039	0,713	0,780	0,678	0,000	0,197	0,012		0,137	0,712
hsCRP	Корелация	0,386	0,381	0,521	0,170	0,269	-0,191	0,217	0,138	-0,283	1	-0,354
	p (2-tailed)	0,047	0,050	0,005	0,377	0,158	0,322	0,259	0,474	0,137		0,060
SHBG	Корелация	-0,451	-0,497	-0,439	-0,154	-0,212	0,010	-0,021	-0,125	0,069	-0,354	1
	p (2-tailed)	0,016	0,007	0,019	0,408	0,253	0,957	0,911	0,502	0,712	0,060	

Табл. 19 Корелация между показателите за телесен състав на участниците и АН и СЧ.

		мастна тъкан %	мастна маса	безмат на маса	КГ	сер. инсул ин	общ хол.	тригл ицери ди	HDL- хол.	LDL- хол.	hsCR P	SHBG
СЧ	Корелация	-0,165	-0,280	-0,538	-0,314	-0,032	0,410	0,390	0,044	0,273	-0,188	0,369
	p (2-tailed)	0,402	0,149	0,003	0,085	0,864	0,022	0,030	0,813	0,137	0,329	0,041
САН	Корелация	0,515	0,607	0,692	0,160	0,175	0,133	-0,147	0,323	0,017	0,451	-0,338
	p (2-tailed)	0,006	0,001	0,000	0,399	0,354	0,484	0,439	0,081	0,930	0,016	0,068
ДАН	Корелация	0,443	0,463	0,378	-0,035	0,155	0,177	-0,089	0,073	0,155	0,398	-0,326
	p (2-tailed)	0,021	0,015	0,052	0,853	0,412	0,349	0,641	0,702	0,414	0,036	0,078

- **Специфични адипокини, иризин и връзката им с антропометрични и кардиометаболитни показатели при изследваната група деца в предучилищна възраст**

Средните стойности на изследваните специфични адипокини общо за цялата група и по пол са представени в **табл. 20**. Въпреки че се установява тенденция към по-високи серумни нива сред момичетата, не се достига достоверна разлика между двата пола.

Табл. 20 Серумни адипокини при деца в предучилищна възраст (по пол)

	n	средна ст.	Стандартно отклонение (SD)	95% CI		Min	Max	
				долна граница	горна граница			
адипонектин ug/ml p=0,127	момчета	15	12,66	4,41	10,21	15,09	5,19	21,94
	момичета	16	14,79	3,06	13,16	16,42	10,61	21,43
	общо	31	13,76	3,87	12,34	15,18	5,19	21,94
лептин ng/ml p=0,099	момчета	15	2,66	3,44	0,76	4,57	0,24	11,98
	момичета	16	5,28	4,95	2,65	7,92	1,14	18,43
	общо	31	4,01	4,42	2,39	5,64	0,24	18,43
иризин ug/ml p=0,451	момчета	14	0,59	0,34	0,39	0,78	0,25	1,35
	момичета	16	1,26	3,27	-0,48	3,00	0,20	13,51
	общо	30	0,95	2,39	0,06	1,84	0,20	13,51

При сравнение на изследваните адипокини в зависимост от теловния статус на участниците (нормално тегло или НТ/затлъстяване) се установи тенденция към по-високи средни стойности на лептин и иризин при тези с ИТМ ≥ 85 -и перцентил за съответния пол и възраст, като промените в нивата на лептин показват сигнификантност (**Табл. 21**). Наблюдава се обратна зависимост между серумните концентрации на адипонектин и теловния статус на децата, без да се достига степен на значимост.

Табл. 21 Средни стойности на изследваните адипокини в зависимост от тегловния статус (норм. т. и НТ/Затл.) на деца в предучилищна възраст.

		N	средна ст.	стандартно отклонение (SD)	Min	Max
Лептин p<0,001	Норм.т.	23	1,9217	1,53712	,24	6,93
	НТ/Затл.	8	10,0295	4,53058	5,09	18,43
	Общо	31	4,0140	4,41907	,24	18,43
Адипонект ин p=0,600	Норм.т.	23	13,9765	3,94850	8,22	21,94
	НТ/Затл.	8	13,1250	3,79608	5,19	17,08
	Общо	31	13,7568	3,86510	5,19	21,94
Иризин p=0,108	Норм.т.	22	,5240	,28034	,20	1,35
	НТ/Затл.	8	2,1129	4,61057	,26	13,51
	Общо	30	,9477	2,38720	,20	13,51

Подобна тенденция в изследваните специфични адипокини се установява и в зависимост от наличието или липсата на абдоминално затлъстяване сред участниците (**Табл. 22**). Установява се, че децата с КО над 90-и перцентил имат сигнификантно по-високи стойности на лептин и иризин ($p<0,05$).

Табл. 22 Средни стойности на изследваните адипокини в зависимост от наличието на абдоминално затлъстяване при деца в предучилищна възраст.

		N	Средна ст.	Стандартно отклонение (SD)	Min	Max
Адипонектин p=0,673	нормална КО	26	13,89	3,72	8,22	21,94
	абдом. затл.	5	13,07	4,99	5,19	17,08
Лептин p=0,008	нормална КО	26	3,12	4,14	0,24	18,43
	абдом. затл.	5	8,68	2,68	5,79	11,98
Иризин p=0,025	нормална КО	25	0,52	0,27	0,20	1,35
	абдом. затл.	5	3,09	5,83	0,26	13,51

Само едно момче (3,2%) е с ниво на адипонектин под 25-ти перцентил според референтните стойности от проучването IDEFICS, като то е родено малко за гестационната си възраст, има фамилна обремененост със затлъстяване и е с най-високия ИТМ ($25,53 \text{ kg/m}^2$). КО му обиколка е най-голяма (76,1 cm) в цялата изследваната група. При него се установяват още повишена стойност на лептин, високи нива на общ холестерол и триглицериди, както и повишено САН и ДАН.

При рефериране със съответните стойности по пол и възраст, **38,7%** от децата са с нива на лептин над 75-ти перцентил, без да се открива полова разлика.

Нивата на серумен адипонектин корелират обратно пропорционално с теглото на участниците ($r=-0,415$; $p=0,025$), без да се достига сигнификантност по отношение на наличната зависимост с КО ($r=-0,339$; $p=0,072$). При контролиране на изследваната асоциация между нивата на този антиинфламаторен адипокин и КО на участниците за ФА, се установява обратна корелация между изследваните показатели ($r=-0,437$; $p=0,042$), т.е. при физически по-активните деца колкото е по-голяма КО, толкова по-ниска е серумната концентрация на адипонектина. Последният корелира обратно пропорционално и с повишеното САН ($r=-0,516$; $p=0,005$), както и с нивата на иризин ($r=-0,495$; $p=0,007$).

При изследване на асоциацията на метаболитно активната форма на адипонектина (HMW адипонектин) с някои антропометрични и кардиометаболитни показатели се установява наличие на обратна корелация с КО ($r=-0,498$; $p=0,006$) и ИТМ ($r=-0,515$; $p=0,004$) на участниците, серумната концентрация на иризин ($r=-0,387$, $p=0,042$), както и с повишено САН ($r=-0,528$, $p=0,004$). При анализ на данните в зависимост на наличието на ФО със затлъстяване, не се установяват сигнификантни разлики в нивата на двете изследвани форми на адипонектин.

С цел да се определят факторите (пол, възраст, КО, ИТМ, телесен състав – % мастна тъкан, мастна маса и безмастна маса, физическа активност, инсулин, НОМА-IR) с най-силно влияние върху стойностите на серумен адипонектин при изследваните деца се приложи линеен регресионен анализ. Данните са представени на **табл. 23**.

Табл. 23 Фактори, влияещи върху серумната концентрация на адипонектин.

	Коефициенти		сигнифика нтност (p)	95,0% доверителен интервал за В	
	В	β		Долна граница	Горна граница
(Константа)	3,979		0,000	3,282	4,676
КО	-0,065	-1,760	0,001	-0,100	-0,031
ФА_почивни дни	7,878E-5	0,792	0,000	0,000	0,000
ИТМ	0,103	1,032	0,021	0,017	0,188
НОМА-IR	0,466	0,759	0,000	0,248	0,684

При прилагане на същия анализ с цел доказване на факторите със сигнификантно влияние върху концентрацията на HMW адипонектин се установи, че по-малкото количество мастна маса и по-високата физическа активност на децата през почивните дни водят до по-високи серумни нива на адипонектин с по-високо молекулярно тегло (**Табл. 24**).

Табл. 24 Фактори, влияещи върху серумната концентрация на HMW адипонектин.

	Коефициенти		сигнификантност (p)	95,0% доверителен интервал за B	
	B	β		Долна граница	Горна граница
(Константа)	2,072		0,000	1,288	2,857
КО	-0,038	-0,863	0,000	-0,053	-0,023
ФА_почивни дни	7,580E-5	0,640	0,001	0,000	0,000
НОМА-IR	0,437	0,597	0,002	0,180	0,693

Асоциацията на серумните нива на лептин с телесния състав на участниците и изследваните антропометрични и кардиометаболитни показатели при деца в предучилищна възраст е представена в **табл. 25** и **табл. 26**.

Табл. 25 Асоциацията на серумните нива на лептин с телесния състав и антропометричните показатели

	КГ	сер. инсулин	общ хол.	триглицериди	HDL-хол.	LDL-хол.	hsCRP	SHBG	СЧ	САН	ДАН
Лептин Корелация	0,065	0,474	0,524	0,159	-0,019	0,462	0,454	-0,403	0,073	0,405	0,390
p (2-tailed)	0,729	0,007	0,002	0,393	0,919	0,009	0,013	0,025	0,697	0,026	0,033

Табл. 26 Асоциацията на серумните нива на лептин с кардиометаболитните показатели в изследваната група.

	тегло	ИТМ	КО	Абд. затл.	ЮТФ	мастна тъкан %	мастна маса	Безмастна маса
Лептин Корелация	0,681	0,796	0,732	0,470	0,843	0,802	0,780	0,384
p (2-tailed)	0,000	0,000	0,000	0,008	0,000	0,000	0,000	0,044

Наблюдаваните зависимости се запазват и след контролиране на анализа според ФА на децата. Значима връзка се установява между нивата на лептин и ФО със затлъстяване ($r=0,374$; $p=0,038$).

При линеен регресионен анализ се установява, че единствено % мастна тъкан при деца в предучилищна възраст има сигнификантно влияние върху серумната концентрация на лептин ($\beta=0,855$, $p<0,001$, CI 95% 0,064-0,106).

Серумните нива на иризин корелират с количеството безмастната маса при малки предпубертетни деца ($r=0,406$; $p=0,039$), без да се установява сигнификантна връзка с ИТМ, КО или телесната маса. Без да се достига сигнификантност, нивата на серумен иризин са по-високи при децата, покриващи минималните изисквания за ФА (минимум 10 000 крачки дневно). Не се установява връзка с наличие на ФО със затлъстяване.

При анализ на факторите с основно влияние върху серумните концентрации на иризин (възраст, пол, показатели на затлъстяване, телесен състав, физическа активност) се доказва, че единствено КО има положителен ефект, достигащ степен на достоверност (*Табл. 28*).

Табл. 28 Линеен регресионен анализ за определяне на факторите, влияещи върху серумната концентрация на иризин при деца в предучилищна възраст.

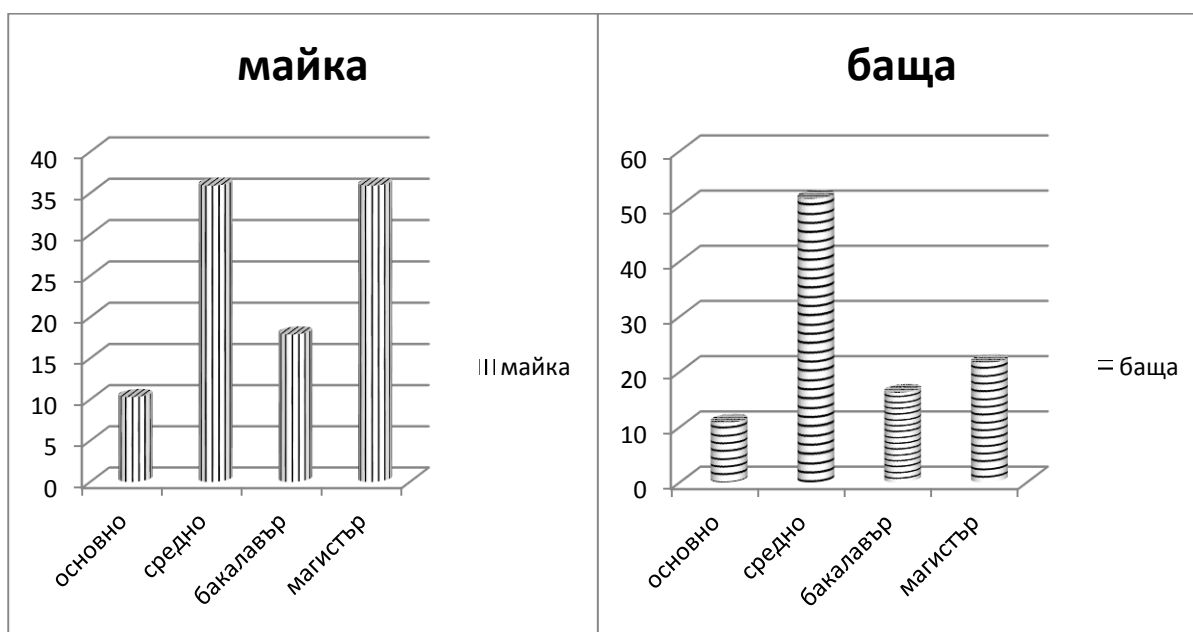
	Коефициенти		Сигнификантност (p)	95,0% доверителен интервал за В	
	В	β		Долна граница	Горна граница
(Константа)	-6,358		0,002	-10,028	-2,689
КО	0,187	1,333	0,025	0,026	0,349
пол	0,867	0,378	0,061	-0,043	1,776
ИТМ	-0,363	-0,960	0,095	-0,793	0,068

- **Модулиращи риска фактори (социо-демографски данни, перинатални данни, фамилна обремененост със затлъстяване).**

Според самоопределяне от страна на родителите, 82,1% от децата са от български етнос, а 17,9% от друг етнос (турски).

Близо 74% от децата живеят само с родителите си, а останалите 26,3% живеят с родители и баби/дядовци. Едно от семействата (2,7%) се състои от самотна майка с дете.

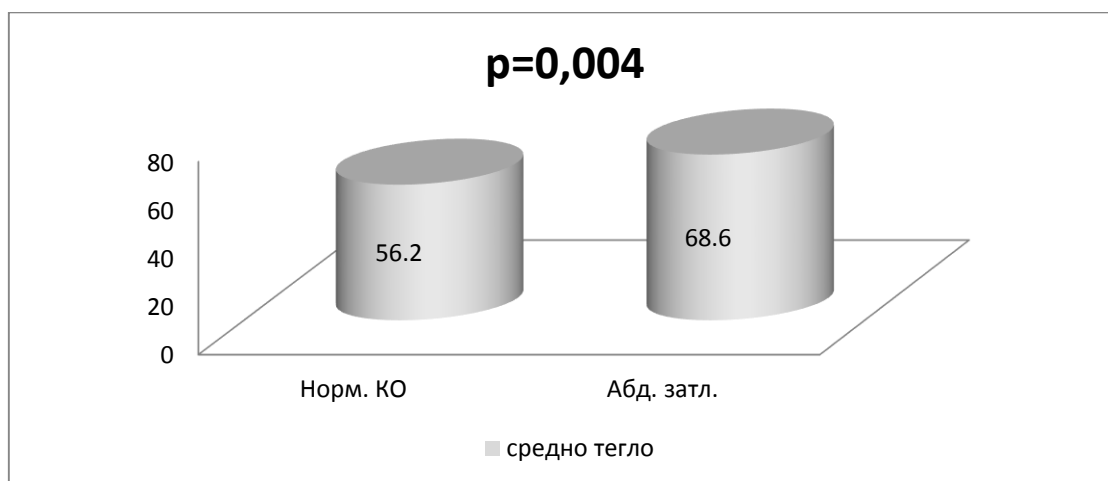
На *фиг. 11* е представено разпределението на родителите според съобщеното от тях образование.



Фиг. 10 Образование на майките и бащите

При анализ на антропометричните показатели на децата, телесния им състав и изследваните специфични адипокини, се установява тенденция към по-ниски ИТМ, КО, ТМ, % мастна тъкан, мастна маса, лептин и по-високи стойности на адипонектин при тези с по-високо образование бащи, като наблюдаваните промени не достигат сигнификантна стойност ($p > 0,05$ за всички показатели). Не се регистрират аналогични данни при анализ спрямо степента на образование на майките.

Средното тегло на майките преди забременяване за цялата изследвана група е $57,8 \pm 9,4$ kg. Установява се, че майките на децата със затлъстяване са били със значително по-високо тегло преди забременяването ($64,7 \pm 9,4$ kg) в сравнение с майките на децата с нормално тегло ($55,3 \pm 8,3$ kg) ($p = 0,048$). Подобна разлика в теглото на майките преди концепция се установява и при сравнение според наличието на абдоминално затлъстяване при децата ($p = 0,004$) (*Фиг. 12*).

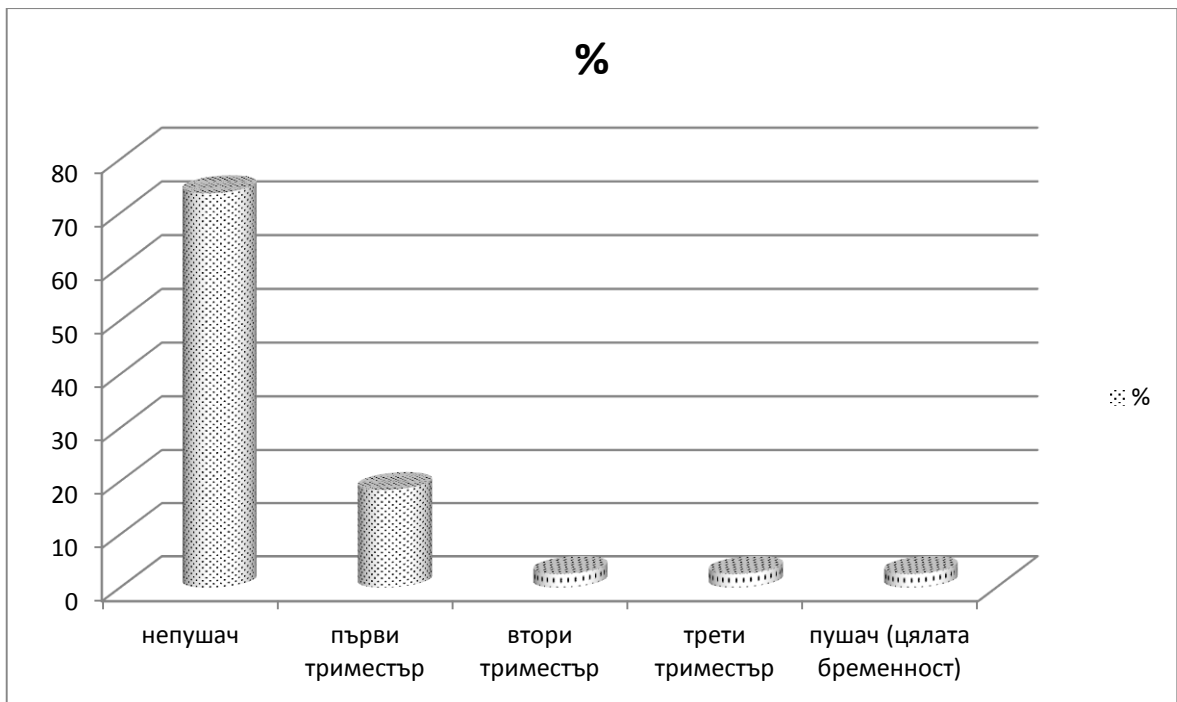


Фиг. 11 Средно тегло на майките преди забременяване според наличието на абдоминално затлъстяване при децата в предучилищна възраст.

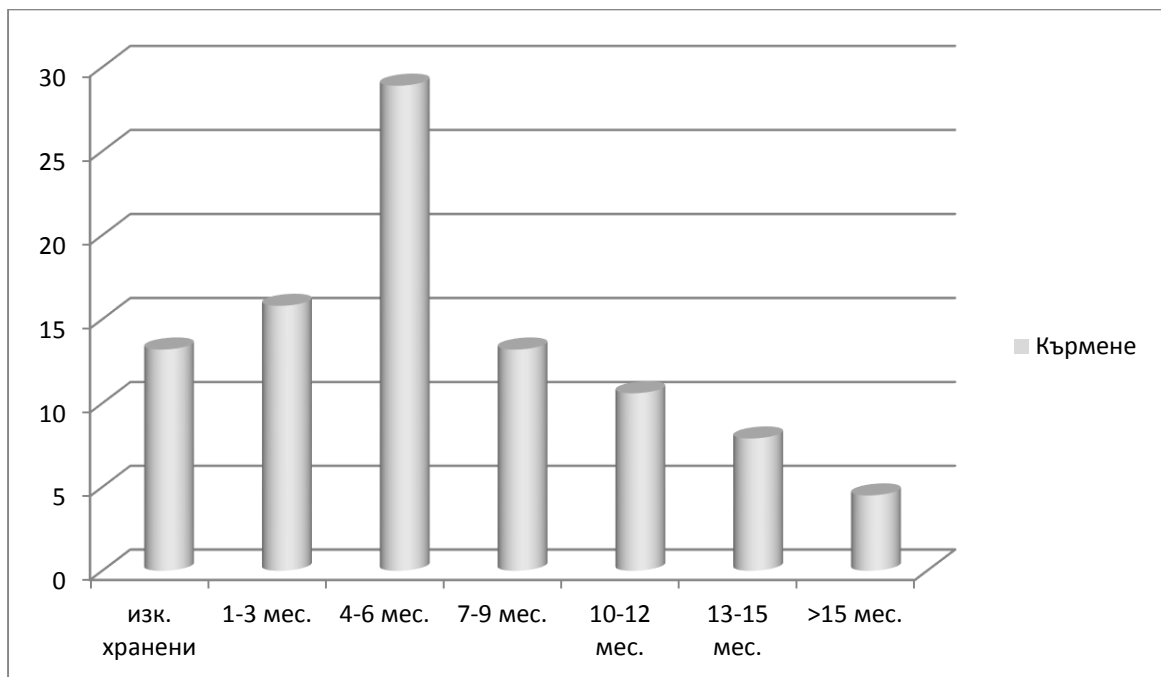
Средно жените са наддавали с $16,8 \pm 7,7$ kg по време на бременността, като не се наблюдават значими разлики при разпределение според тегловния статус и наличието на абдоминално затлъстяване на децата.

В цялата група 8,1% от децата са родени в 8-ми лунарен месец, всички останали са доносени деца, родени на термин. Родени МГВ са 8,3% от децата, като 8,3% са родени над 4 kg.

Относителният дял на майките – активни пушачи по време на бременността е представен на *фиг. 13*, като не се установява сигнификантна разлика при сравнение между групите според тегловния статус и наличието на абдоминално затлъстяване на децата. Налице е широко известната обратно пропорционална корелация, която не достига сигнификантност ($p > 0,05$) между пушене по време на бременността и ИТМ и тегловния статус на децата.



Фиг. 12 *Относителен дял на майки-активни пушачи по време на бременността*



Фиг. 13 *Разпределение на децата (в %) според продължителността на кърмене*

Разпределението на децата според продължителността на кърмене в месеци е представено на **фиг. 14**. Общо 18,4% от децата са кърмени над 12 месеца. Най-много деца (28,9%) са кърмени до 4-6 месец, а 13,2% са изцяло изкуствено хранени. Установява се, че относителният дял на последните е сравнително по-висок в групата на абдоминално затлъстели деца (60%,

$p < 0,001$), както и при деца с ИТМ над 95-и перцентил за пол и възраст (42,9%, $p = 0,034$).



Фиг. 14 Физическа активност на деца в предучилищна възраст през делнични и почивни дни, с разпределение по пол.

В цялата група 65,6% от родителите съобщават за наличие на ФО със затлъстяване, без да се установява значима разлика между половете. Доказва се, че всички деца с ИТМ над 85-и перцентил и КО над 90-и перцентил са с фамилна обремененост за затлъстяване.

На **табл. 29** са представени корелационните коефициенти между налична ФО със затлъстяване, антропометричните показатели на участниците, телесния им състав и стойностите на измерено АН и СЧ. Установява се сигнификантна правопрпорционална зависимост между САН, КО, ИТМ и мастната маса на децата в предучилищна възраст и данните за фамилна обремененост със затлъстяване ($p < 0,05$ за всички показатели).

Табл. 29 Корелация между наличие на ФО със затлъстяване и телесни показатели при деца в предучилищна възраст.

	ФО	мастна тъкан%	ММ	безм. маса	СЧ	САН	ДАН	ИТМ	КО
ФО Корелация	1	0,345	0,376	0,374	0,159	0,363	0,205	0,359	0,437
p. (2-tailed)		0,072	0,048	0,050	0,386	0,045	0,269	0,043	0,012

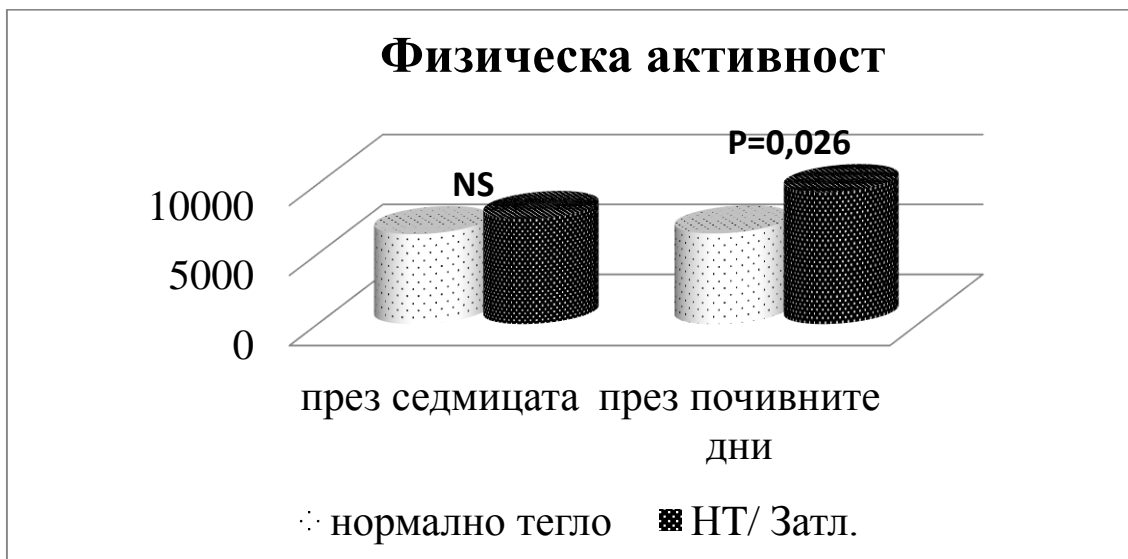
При изследване на асоциацията на наличната ФО със затлъстяване с приема на някои хранителни продукти се доказва наличието на такава с

консумацията на мляко и млечни продукти ($r=0,385$; $p=0,039$), както и обратна такава с приема на зеленчуци ($r=-0,525$; $p=0,003$).

- **Модулиращи риска фактори - физическа активност, заседяло поведение, сън, хранене**

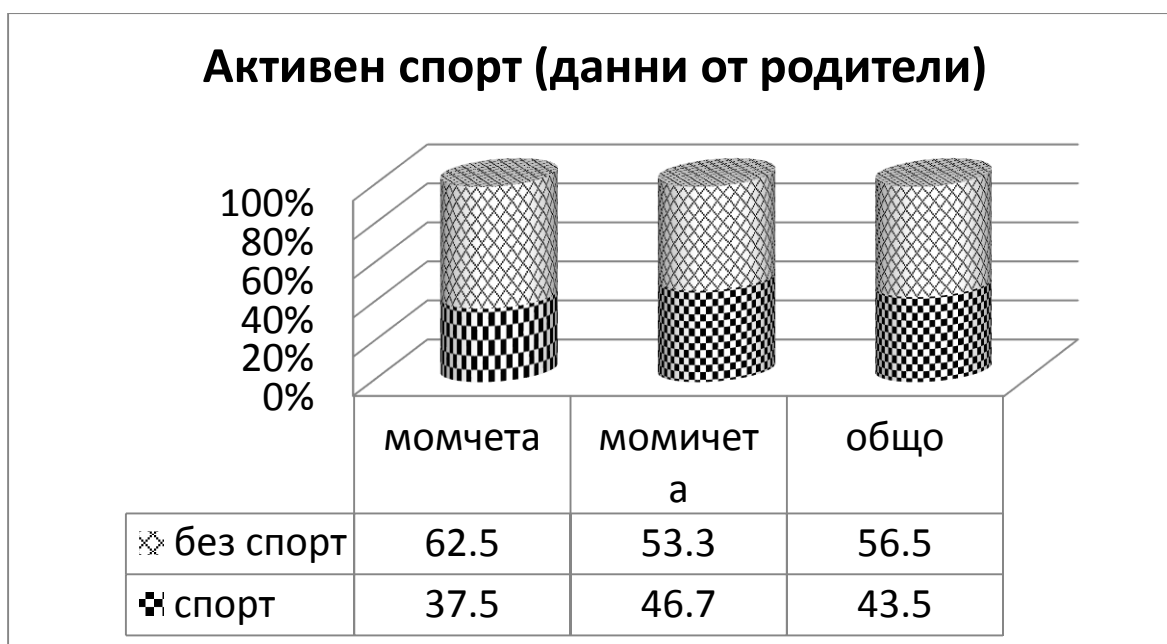
Средната ФА, измерена обективно в направени крачки дневно през седмицата, е 6656 ± 2461 крачки (момчета 6850 ± 2624 , момичета 6449 ± 2347), а през почивните дни - 7132 ± 3129 крачки (момчета 6773 ± 3825 , момичета 7514 ± 2237), като не се открива значима разлика между половете (**Фиг. 15**). През седмицата само 9,7% от всички деца покриват минималните препоръки за двигателна активност от 10 000 крачки дневно, докато през почивните дни относителният им дял се покачва до 16,1%, но без да се открива сигнификантна разлика в резултатите по пол. Установява се права корелация между КО и покриването на минималните изисквания за двигателна активност на деца в предучилищна възраст през почивните дни ($r=0,377$, $p=0,037$).

На **Фиг. 16** е представена ФА на децата през почивни и работни дни в зависимост от разпределението им според ИТМ под и над 85-ти перцентил – нормално тегло или НТ/Затл. Установява се сигнификантно по-висока ФА за почивните дни в групата на децата с НТ/Затл. ($p=0,026$). Последните показват по-висока активност в сравнение с децата с нормално тегло и през делничните дни, макар че наблюдаваните разлики не достигат степен на значимост.



Фиг. 15 Физическа активност на децата с нормално тегло или НТ/Затл през делничните и почивни дни

Над 43% от децата, участващи в изследването, спортуват активно по данни на родителите (танци, плуване, футбол, бойни изкуства и др.). Разпределението им по пол е представено на **фиг.17**.



Фиг. 16 Разпределение по пол на децата с/без активен спорт (в %).

Половината от родителите съобщават, че водят децата си на детска градина с транспорт – автомобил, градски транспорт (нито едно дете не отива до детската градина с колело!). Средното време, което им отнема пътя до градината е $8,7 \pm 6,9$ мин, докато на тези водени пеша е $10,2 \pm 6,2$ мин.

Средната продължителност на времето (в минути), което детето е прекарало в активни игри (каране на колело, разходка на куче, игра на площадка и др.) през последната седмица, съответно за делнични и почивни дни, е представена на **табл. 30**. Не се установява значима разлика в този показател при сравнение на децата по пол или тегловен статус ($p > 0.05$). При сравнение на децата според КО, се установява, че тези с абдоминално затлъстяване прекарват значително повече време в активни игри (в минути) през почивните дни в сравнение с връстниците си с КО под 90-и перцентил ($p = 0,001$).

Табл. 30 Средно време в минути, което децата в предучилищна възраст прекарват в активни игри (по пол).

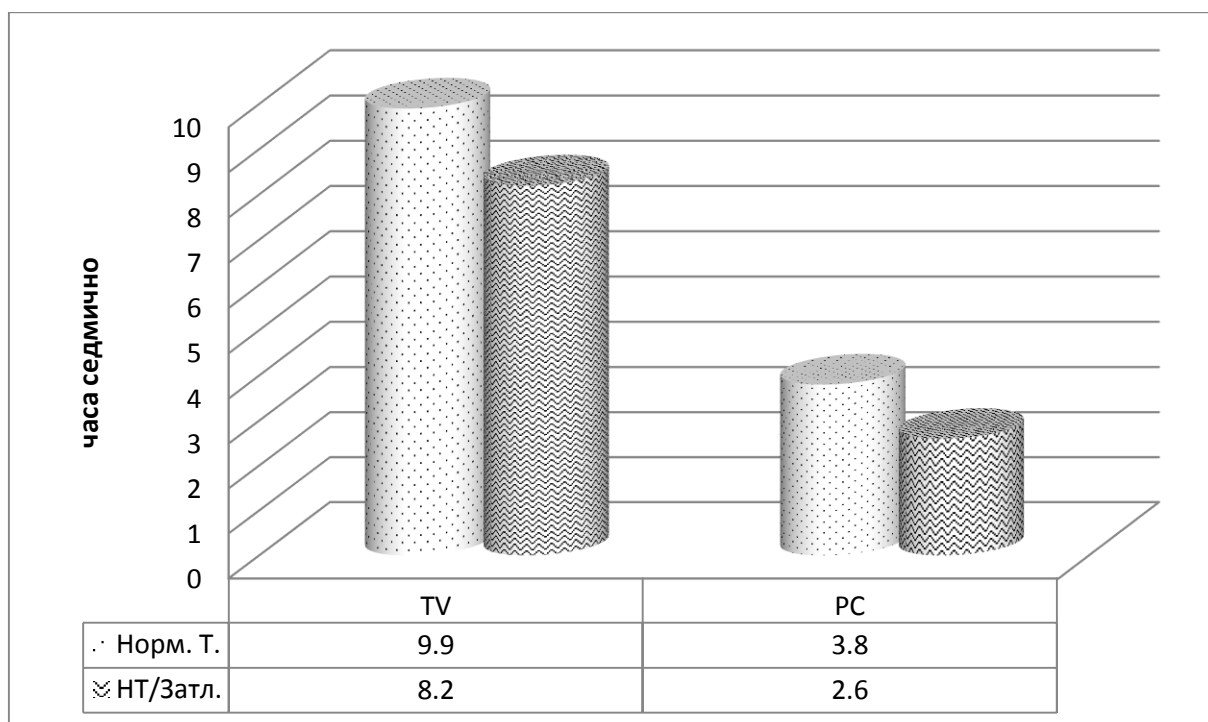
		n	Седна стойност	Стандартно отклонение (SD)	Min	Max
през делнични дни	момчета	15	478,0	459,3	0	1500
	момичета	14	722,1	805,7	0	2100
	общо	29	595,9	649,8	0	2100
през почивни дни	момчета	18	320,0	261,1	0	900
	момичета	16	241,9	146,3	0	480
	общо	34	283,2	215,5	0	900

На **табл. 31** са представени данните по пол за съобщеното време, което децата прекарват пред телевизора и компютъра за период от една седмица. Установява се, че средно те прекарват 7,7% от времето пред екран, без разлика между двата пола.

Табл. 31 Прекарани часове седмично пред TV и PC. Данните са представени като средна стойност \pm SD.

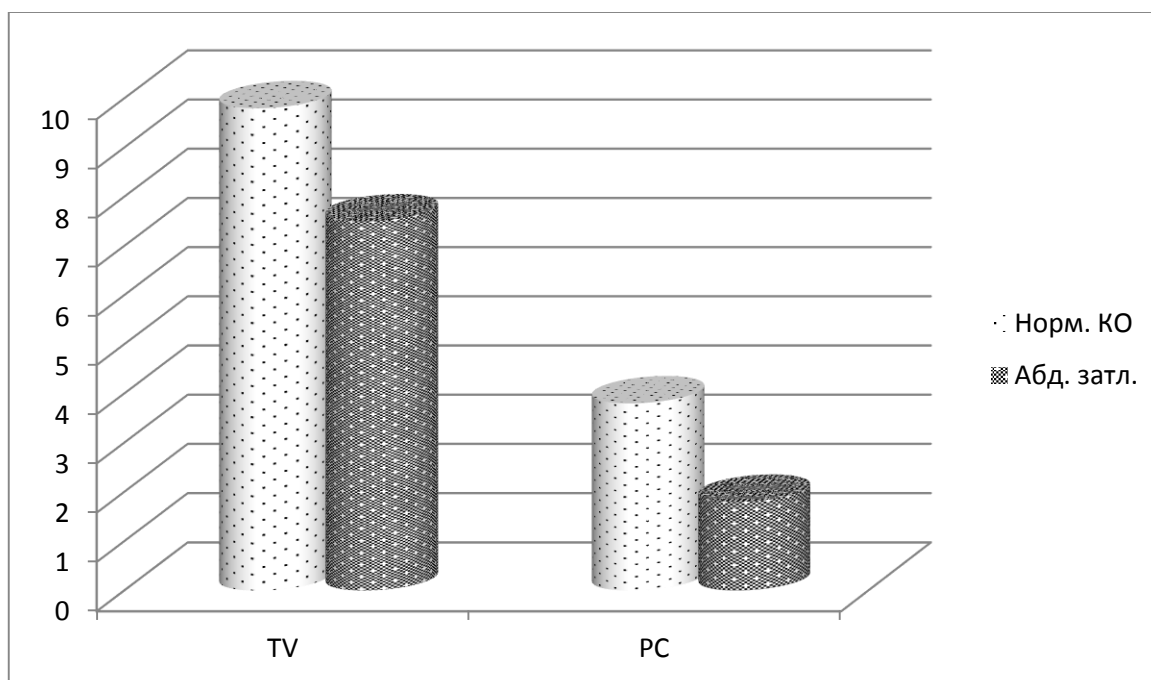
		N	Средна стойност	Стандартно отклонение (SD)	Min	Max
TV	момчета	20	9,3	6,7	0	25,0
	момичета	18	9,8	6,6	1,00	25,0
	общо	38	9,5	6,6	0	25,0
PC	момчета	20	3,9	3,9	0	12,0
	момичета	18	3,1	3,7	0	12,0
	общо	38	3,5	3,8	0	12,0

На **фиг. 18** е представено разпределението на часовете, които децата прекарват пред TV и PC според тегловния им статус – нормално тегло и НТ/Затл. (IOTF), като не се установяват сигнификантни разлики между групите.



Фиг. 17 Прекарани часове пред TV и PC седмично според нормално тегло и НТ/Затл. по IOTF).

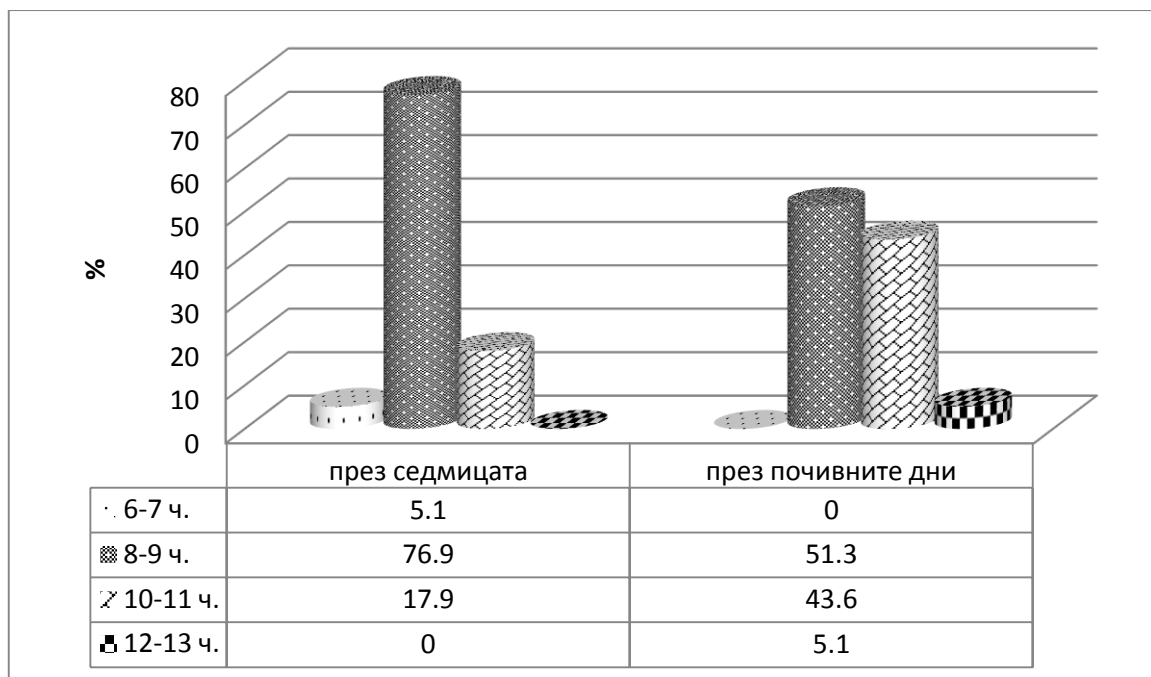
При анализ на данните за времето, прекарвано от децата пред TV/PC екран, според коремната им обиколка, се регистрират по-малко прекарани часове седмично при децата с абдоминално затлъстяване, макар и без да се достига до степен на значимост в наблюдаваните разлики ($p>0,05$) (*Фиг. 19.*).



Фиг. 18 Екранно време в часове седмично, според КО на участниците.

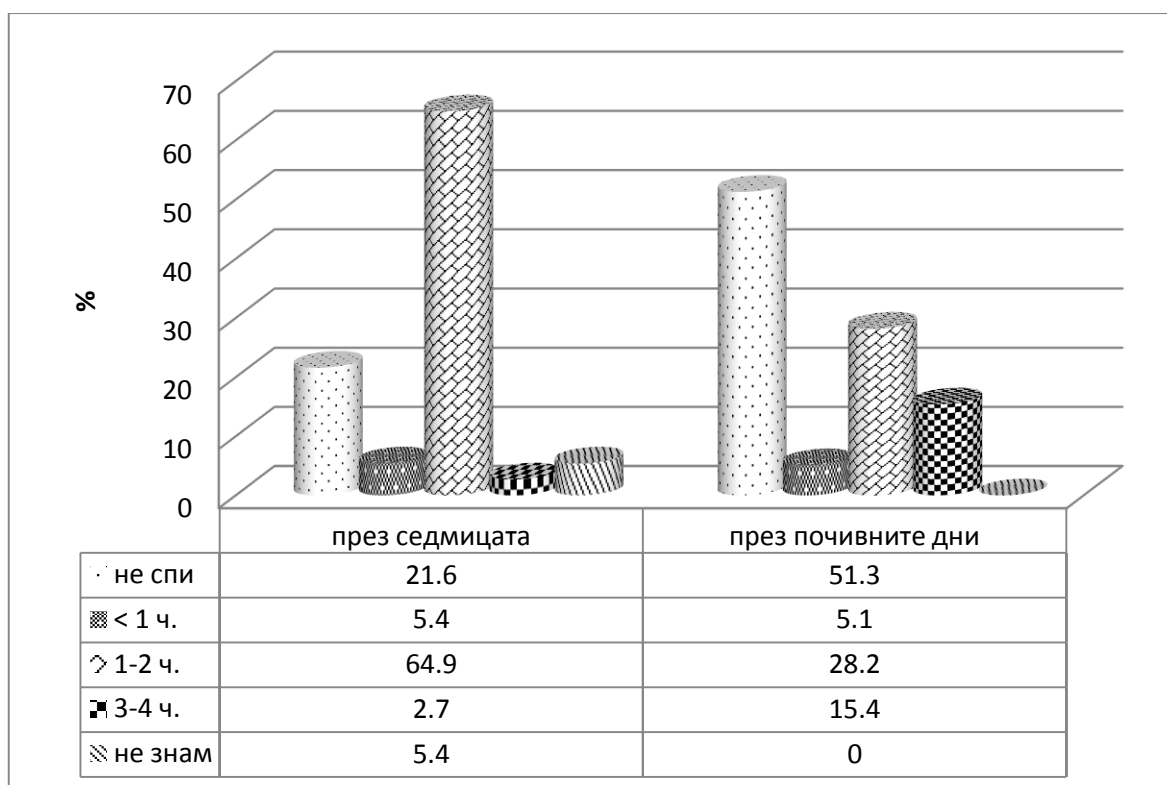
Открива се сигнификантна по-продължително време, прекарвано в тихи игри през почивните дни при децата със затлъстяване, в сравнение с тези с нормално тегло ($p=0,044$).

На *фиг. 20* са представени резултатите от средната продължителност на нощен сън на включените в изследването деца, през седмицата и почивните дни, без да се установява значима разлика между половете (данните не са представени).



Фиг. 19 Относителен дял на децата (%) според продължителността на нощен сън (в часове), през делничните и почивни дни.

Докато два пъти повече деца изобщо не спят през почивните дни, броят на тези, които спят повече (до 3-4 ч.) през почивните дни също се увеличава (**Фиг. 21**). Не се установява сигнификантна разлика между двата пола.



Фиг. 20 Разпределение на децата според времето на сън следобед

Прилагайки метода за множествено сравнение по Bonferroni се установява сигнификантно по-кратка продължителност на нощен сън през седмицата ($p=0,01$) и почивните дни ($p<0,001$) при децата с нормално тегло в сравнение с участниците с ИТМ между 85-и и 95-и перцентил съгласно IOTF. При анализ на данните според наличието на абдоминално затлъстяване се установява, че децата с КО над 90-и перцентил прекарват сигнификантно по-малко време в следобеден сън през делничните дни ($p=0,046$).

На следващата **табл. 32** е представено процентното разпределение на консумираните групи храни. Единствено за консумацията на мляко и млечни продукти се установява значима разлика между половете ($p=0,004$) в полза на момичетата. При разпределение на децата според тегловния им статус (IOTF и CDC) и наличието на абдоминално затлъстяване не се установява сигнификантна разлика в консумираните храни между групите.

Табл. 32 Процентно разпределение на консумацията на различни групи храни

Хран. група	Средна големина на порцията	Рядко или никога	1 или 2 пъти месечно	1 седм.	2-3 седм.	4-6 седм.	1 дневно	2-3 дневно	4-6 дневно	7 или повече дневно
Хляб (вкл. сандвичи)	1 филия	0	0	0	8,1	2,7	24,3	45,9	16,2	2,7
Мляко и мл. продукти (кис. мл., сирене)	1 чаша/1 малко парче	2,5	0	0	18,9	16,2	37,8	18,9	0	5,4
Зеленчуци	1 супена лъжица/1 домати	0	2,7	2,7	10,8	18,9	37,8	16,2	2,7	8,1
Плодове	1 супена лъжица/1 малък плод	0	0	2,7	2,7	5,4	32,4	40,5	5,4	10,8
Вода	1 чаша (200 мл)	2,7	0	0	0	0	8,1	29,7	35,1	24,3
Газирани и подсладени напитки (студен чай)	1 чаша (200 мл)	70,3	5,4	8,1	10,8	0	5,4	0	0	0
Сладки, шоколад, сладолед	1 блокче, 1 сладолед	8,1	16,2	18,9	5,4	18,9	24,3	8,1	0	0

ЧАСТ IV. ОБСЪЖДАНЕ

A. ТРАНСВЕРЗАЛНО ПРОУЧВАНЕ НА АНТРОПОМЕТРИЧНИТЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРИ ДЕЦА В ПРЕДУЧИЛИЩНА ВЪЗРАСТ

Настоящото проучване е първото по рода си у нас, което изследва честотата на НТ/затлъстяване сред деца в предучилищна възраст във връзка с някои доказани при възрастните поведенчески фактори, водещи до затлъстяване, като намалена физическа активност и заседяло поведение. Тези данни са от изключително значение във връзка с нарастващата честота на затлъстяването в световен мащаб и риска от персистирането и увеличаването му с възрастта. Множеството усложнения, до които води затлъстяването както при възрастни, така и при деца, налагат да се търсят по-успешни начини за превенция, започваща съвсем рано в детството. Недостатъчният брой проучвания в предучилищна възраст и противоречивите резултати от тях насочват усилията за създаване на успешни програми за интервенция точно към тази по-ранна възраст. Освен това, все по-често от страни в Европа, Америка и Австралия се съобщава за начало на затлъстяването именно в предучилищна възраст. В

предучилищната възраст (3-6 год.) се наблюдава т.н. adiposity rebound - естествен процес на нарастване на ИТМ след надир във възрастта между 1-3 години. По-ранното начало на този скок (преди 5,5 годишна възраст) е свързано със значително по-голям риск от затлъстяване в зряла възраст, в сравнение с по-късното му начало (след 7 год. възраст).

Б. ПРОУЧВАНЕ НА МЕТАБОЛИТНИ И ВЪЗПАЛИТЕЛНИ РИСКОВИ ФАКТОРИ, СВЪРЗАНИ СЪС СТЕПЕНТА НА АБДОМИНАЛНО ЗАТЛЪСТЯВАНЕ ПРИ ДЕЦА В ПРЕДУЧИЛИЩНА ВЪЗРАСТ

- **Оценка на тренда на наднормено тегло и затлъстяване сред деца в предучилищна възраст за периода 2009-2013 г., както и този на някои поведенчески фактори свързани със затлъстяването.**

Получените от нас резултати за по-нисък дял на децата със затлъстяване сред иначе нарастващата група на деца с наднормено тегло в предучилищна възраст дават надежда поне за забавяне на тенденцията към болестно затлъстяване в България. Тези резултати може да се дължат на провежданите интервенционални програми за подобряване на храненето на децата в детските градини и повишаване на обществената осведоменост за ефектите и рисковете от наднорменото тегло. От друга страна, децата с наднормено тегло представляват естествения пул на деца, които с възрастта с лекота могат да преминат в групата на затлъстелите. Особено лесно това се случва с допълнителното обездвижване, настъпващо с началото на училищното обучение (I-ви клас). Тъй като двете изследвани от нас групи деца не са достатъчно големи, за да се потвърди тенденцията, е необходимо провеждане на проучвания от по-голям мащаб. В проучването ни проведено през 2013 г. и направеното сравнение на средните стойности на КО при децата с тегло над нормалното със съответните измерени през 2009 г. стойности, установихме понижаване от $51,51 \pm 5,17$ cm до $50,28 \pm 3,22$ cm. Понижаването на КО в изследвания период 2009-2013 г., което открихме в групата деца с наднормено тегло, би могло да бъде обективно и вероятно отразява по-нисък процент на абдоминално затлъстяване и само по себе си по-нисък метаболитен риск при деца в предучилищна възраст.

Екранното време е отличен пример за заседяло поведение, което много изследвания свързват с повишени нива на затлъстяване, както при деца, така и при възрастни. В нашето изследване открихме четирикратно увеличаване на времето, което децата в предучилищна възраст прекарват пред ТВ и 5кратно увеличаване на това прекарвано пред компютрите ($p < 0,001$). Значителното увеличение на екранното време в предучилищна възраст е констатацията, която изисква строго проследяване и превантивни действия. Имайки предвид и установеното увеличение на броя на децата с наднормено тегло дори в тази ранна възраст, увеличеното екранно време може да създава сериозен обществен здравен риск в близко бъдеще. Активната здравна просвета на родителите в този аспект е наложителна.

- **Изработване и валидиране на собствена анкета за оценка на рискови фактори свързани със затлъстяването**

По време на набиране на участниците се сблъскахме с изключителен негативизъм и страхове на родителите да включат здравите си деца в каквото и да било проучване. Това дава основание за още по-прецизна и стриктна работа в научни проекти и по-широко популяризиране на техните резултати. Базирайки се на данните от взаимстваните анкети за изработката на използваната в нашето проучване и проведеното от нас допълнително тестване сред група от деца и родители на същата възраст и със същата етническа, социално-икономическа и антропометрична характеристика, но от други детски градини, смятаме че така изготвения въпросник/анкета може да се използва при деца в предучилищна възраст за адекватно събиране на информация.

- **Антропометрични характеристики на изследваните деца и изследване на общото/абдоминално затлъстяване. Валидизиране на количеството мастна тъкан чрез DXA.**

При сравнение на разпределението на децата според ИТМ и използваните референтни стойности за ръст, тегло и ИТМ според публикуваните CDC и IOTF стандарти, установихме по-голям брой деца, класифицирани като такива с наднормено тегло според CDC референциите. Подобни резултати установяват и други по-големи проучвания. Поради несигнификантни разлики в дефинирането на НТ/затлъстяване чрез ИТМ според двете международни класификации, в анализите беше използвано разпределението само според по-широко използвания в международната литература IOTF стандарта.

В изследваната група от 40 деца делът на децата със затлъстяване (17,5%) е по-голям в сравнение с този на децата с НТ (5%). Това съотношение не се наблюдава при популационното изследване честотата на НТ/Затлъстяване (и в двете изследвани години 2009-2013 г. процентното разпределение е в полза на НТ>затлъстяване). Най-вероятно по-големият процент деца със затлъстяване в изследваната група (в сравнение с групата с НТ) се дължи на осъзнаването на наличието на проблем и така по-голямата склонност на тези родители да доведат децата си за изследване.

В нашето проучване установихме силна асоциация между показателите за телесен състав от DXA изследването и антропометричните измервания, ММ корелира правопрпорционално с теглото, ИТМ и КО ($p < 0,0001$). В Датско проучване при над 2500 деца на възраст от раждането до 18 години и близо 12 000 физикални прегледа с антропометрия и с направени 1200 DXA изследвания, авторите сравняват различни методи на изследване – ИТМ, коремна обиколка, метод на кожните гънки и DXA показателите при същите пациенти. При анализ на получените резултати в значително по-голямата спрямо нашата изследвана група, те съобщават за установяване на положителна корелация между КО, ИТМ и % мастна маса. Eisenmann и сътр. провеждат антропометрия, DXA изследване и биоимпеданс при 75 деца в предучилищна възраст (3-8 години) и установяват значима връзка между ИТМ и % ММ. В по-

старо проучване на van der Sluis и сътр. авторите също съобщават за такава налична полова разлика в полза на момчетата. Те отчитат и нарастване на мастната маса с възрастта при момчетата, но не и при момчетата, като се наблюдава разлика между двата пола в % мастна маса още на 4-5 годишна възраст. И ние откриваме такава разлика в % ММ между двата пола, без да се достига сигнификантност, което обаче смятаме, че се дължи на малката изследвана група. За България не са ни известни данни от DXA изследване при деца в предучилищна възраст, с които да направим сравнение на популационно ниво.

- **Кардиометаболитни показатели, свързани със степента на общо и абдоминално затлъстяване, телесния състав.**

Настоящото проучване е първото по рода си за страната, което изследва както утвърдени, така и иновативни маркери на метаболитен риск в предучилищна възраст и тяхната връзка със затлъстяването и някои модулиращи поведенчески фактори, като ФА. Въпреки силното влияние на ИТМ върху маркерите на инсулинова резистентност, връзката между ИТМ и НОМА-IR при деца е много по-слаба, отколкото при възрастни и само чрез ИТМ не може да се съди за наличие на инсулинова резистентност. В рамките на нарастващата група на децата с наднормено тегло и затлъстяване, се налага идентифицирането на децата с най-голям риск от коморбидност.

Използваните в нашето проучване референтни персентили за инсулинова резистентност на IDEFICS, са първите, които се основават на мултинационална популация и най-голямата ни известна кохорта деца, на базата на чиито изследвания те са изготвени. Тези референтни стойности могат да помогнат за идентифициране на деца с инсулинова резистентност, които *per se* имат повишен риск от сърдечно-съдово заболяване и тип 2 диабет. При изчисления НОМА-IR индекс, само едно дете (момче) е със стойност над 95-ти персентил за съответната възраст - 1,88 (норма < 1,86), но все пак то представлява 2,5% от изследваната извадка и намирането му не бива да се пренебрегва. Нашите данни за средни стойности на КГ, серумен инсулин и НОМА-IR не се различават съществено от установените такива при изследваните над 7000 деца в IDEFICS като средни стойности. Така установените при нас средни нива не дават повод за голямо притеснение относно повишен спрямо европейския риск на децата в предучилищна възраст. Още повече, че при анализа на данните и изготвяне на референтните стойности при изследваните в IDEFICS деца са изключени тези с наднормено тегло и затлъстяване. Но ние никак не омаловажаваме факта, че за повечето показатели изследваните от нас деца са основно разпределени в горната част на референтните стойности (75-90 перс., особено за НОМА-IR) и смятаме, че този факт заслужава внимание и проследяване.

Ролята на липидите в типичните съдови увреждания, водещи до атеросклероза, е доста добре проучена. С оглед на това наблюдение ранното скриниране на стойностите на липидите в кръвта при деца и юноши може

действително да бъде оправдано от гледна точка на превенцията на сърдечно-съдовите заболявания.

В нашето проучване изследваните липиди са реферирани специфично с данни за съответната възраст и пол при здрави деца от споменатата по-горе голяма кохорта деца IDEFICS (n=13 579). Изследваните липиди и съответно наблюдаваните при нашите деца средни стойности, както и реферирането им като цяло не се различават съществено от съобщенията в световната и европейска литература. Това показва, че нашата популация не е различна в метаболитно отношение и в основните характеристики на рисковия си профил в тази ранна възраст, както и че все още тези маркери за кардиоваскуларен риск не са сериозно засегнати. Известни на нас изследвания с референтни стойности или поне резултати от голяма изследвана кохорта деца конкретно в тази възрастова група в предучилищна възраст в България няма и не е възможно регионално/национално сравнение на липидните нива.

Средните стойности, установени при изследваните от нас деца, са близо до долната граница на чувствителност на използвания реактив (0,012-164 mg/l). Съобщените средни стойности на CRP са подобни на данните в IDEFICS. В нашата изследвана група не се установява сигнификантна разлика между двата пола, макар че се наблюдават по-високи средни стойности при момчетата. Това е факт, който според нас заслужава по-нататъшно изследване на фона на установения в предходни проучвания кардио-метаболитен риск при момчета в България.

При анализа на данните за SHBG се открива сигнификантна корелация с всички показатели за затлъстяване (ИТМ, КО, мастна маса). Първите данни у нас за ролята на този показател, като рисков са от Йотова (2002 г., дис.). Ендокринните механизми свързани със затлъстяването и хроничното възпаление са свързани и с по-ниските нива на SHBG, още в предпубертетна възраст. Нашата изследвана група не е достатъчно голяма да правим такива мащабни заключения, но резултатите ни са в полза на тези твърдения. От голямо значение е възрастта на изследваните от нас здрави деца. До момента това е изследването с най-ниска средна възраст на изследваните, търсещо мястото на SHBG като рисков маркер в достъпната ни литература.

В нашето проучване се установяват сравнително висок процент деца с повишени стойности на САН и ДАН над 95-ти перцентил за съответните ръст, пол и възраст. В проучване на Vale и сътр., проведено при 733 деца в предучилищна възраст авторите установяват значително по-нисък процент деца с повишени стойности на АН в сравнение с нашите резултати, при по-висок процент на деца с НТ/Затл. При анализ на данните се установява, че децата с НТ/Затл., които не покриват препоръките за 60 мин средна до висока физическа активност дневно имат три пъти по-голяма вероятност за повишено САН (OR 3,8; CI 1,6-8,6), отколкото децата с нормално тегло и покриващи минималните дневни препоръки за ФА. Децата с НТ/Затл. имат сигнификантно по-високи стойности на САН в сравнение с тези с нормално тегло, което се установява и в нашата изследвана група. СЧ не показва разлики според нивото на НТ/Затл.,

нито се отклонява значимо от нормите за възрастта. Повишената СЧ е значим кардиометаболитен рисков фактор с възрастта, а в нашето проучване се установява както сигнификантна корелация с нивото на важни липиди и SHBG, така и тенденция към по-високи стойности при момичетата. На базата на наличните отклонения и в нивото на артериално налягане считаме, че са удачни по-прецизни методи за изследване на СЧ в бъдеще.

- **Специфични адипокини, иризин и връзката им с антропометрични и кардиометаболитни показатели при изследваната група деца в предучилищна възраст**

Използваните референтни стойности на адипонектин и лептин в това проучване отново са на базата на публикуваните данни от мултинационалното проучване IDEFICS. Това са първите референтни данни в персентили, изготвени на базата на мултинационална европейска неклинична кохорта, като анализът е проведен за деца с нормално тегло. Изследваната от нас група здрави деца съвпада както по възраст, така и по преаналитични (използването на серум, а не плазма) и аналитични методи (ензимно-свързан имуносорбентен анализ).

Установената в нашето изследване обратна връзка на серумните нива на адипонектин с теглото и висцералната мастна тъкан (измерена чрез КО) съответстват на съобщаваните данни в литературата. Изследванията за НМW адипонектин като маркер за метаболитен риск при деца са изключително оскъдни, а в България такива се провеждат за първи път. Имайки предвид, че НМW адипонектинът е метаболитно активната форма на адипонектина се предполага, че той дава по-ясна представа за метаболитния риск от общия адипонектин. В нашето проучване получените резултати потвърждават това - за разлика от общия адипонектин, нивата на НМW адипонектин сигнификантно корелират и с ИТМ и с КО, въпреки сравнително малкия брой участници и малката им възраст. В този смисъл, нашето проучване добавя научна стойност към тезата, че НМW адипонектинът е с възможно клинично предиктивно значение, и то много рано в детството.

Според нашите резултати, които са единствени за тази възрастова група у нас, доколкото ни е известно, серумните нива на лептин корелират с нивата на общ холестерол, с нивата на LDL-холестерол, серумен инсулин и hsCRP, все утвърдени маркери на метаболитен риск. Връзката на серумните нива на лептина с КО и ММ, установени от нас в тази малка възраст, са напълно съвместими с резултатите при по-големи деца и то в по-мощабни проучвания.

Проучвания на иризин в световната литература и у нас в предучилищна възраст не са ни известни до момента, а тези, включващи предпубертетни деца и юноши, се фокусират предимно върху връзката му с инсулиновата резистентност. В нашето изследване не открихме сигнификантна връзка на иризина с теглото, КО или ИТМ. В нашето проучване, макар и без достигане на сигнификантност, децата с по-висока ФА (тези, покриващи минималните изисквания) имат и по-високи нива на иризин.

- **Модулиращи риска фактори (социо-демографски данни, перинатални данни, фамилна обремененост със затлъстяване).**

Децата, включени в нашето проучване, са в 82,1% от български произход и в 17,9% от турски произход (самосъобщена етническа принадлежност). Данни за честотата на наднормено тегло и затлъстяване, за отделните етнически групи в България и в предучилищна възраст не са ни известни, но считаме цитираното проучване като достатъчно доказателство за липса на етническо изкривяване (bias) на резултатите в нашите данни.

По данни от анкетирането в нашето изследване над една четвърт (26,3%) от децата живеят с баба/дядо, което се смята за рисков фактор за НТ/затлъстяване. В проучвания деца, които са били обгрижвани главно на техните баби и дядовци, са по-склонни да бъдат с НТ/Затл., както и да консумират повече напитки с добавена захар и нездравословни закуски ($\beta = 2,13$, 95% CI = 0,87 до 3,40). Деца, които са живели с двама или повече баби/дядовци в домакинството, е по-вероятно да бъдат с НТ/затлъстяване, отколкото деца, които не живеят с баба/дядо (OR = 1,72; 95% CI = 1,00 до 2,94).

В нашето проучване се наблюдава тенденция към по-ниски средни стойности на ИТМ, КО, ММ, лептин и по-високи стойности на адипонектин при децата с по-високо образование бащи, без да се достига до сигнификантност. В много икономически развити индустриализирани страни, децата в по-ниските социално-икономически групи са с по-висока честота на разпространение на НТ и затлъстяването. За България данни от предишни проучвания на нашия колектив показват, че честотата на затлъстяване е по-висока сред деца от семейства с по-висок социално-икономически статус.

Средното тегло, с което са наддали майките по време на бременността, съобщено в анкетата, е 16,8 kg, като това е над препоръчаните в миналото 12 kg. Напоследък препоръките се променят на фона на епидемията от затлъстяване и редица др. фактори, като се взема предвид, както здравето на майката и изхода от бременността, така и здравето на детето. При „нашите” майки наддаването е в рамките на препоръчителните 16,8-24,5 kg за майки с нормално тегло преди забременяване, но те не са всички такива, за съжаление. По-високото тегло преди забременяване и по-голямото наддаване на тегло по време на бременността се смятат за рискови фактори за наднормено тегло в детска възраст и се потвърждават и от настоящите данни.

Общо **18,4%** от децата в нашето изследване са кърмени над 12 месеца, а **13,2%** са изцяло изкуствено хранени. Установяваме, че относителният дял на последните е сравнително по-висок в групата на абдоминално затлъстели деца (60%, $p < 0,001$), както и при децата със затлъстяване (42,9%, $p = 0,034$). Препоръките на СЗО за кърмене са за изключително кърмене до 6-месечна възраст, като кърменето да продължи заедно с подходящи допълнителни храни до две години или и след тази възраст. Резултатите ни за все още ниския процент на кърмени деца, както и 26,3% майки, пушили по време на бременността, показват нужда от по-широка гласност и образованост на родителите за рисковите фактори водещи до наднормено тегло и затлъстяване при децата.

В цялата ни група от 40 деца **65,6%** от родителите съобщават за наличие на ФО със затлъстяване, като всички деца с ИТМ над 85-и перцентил и КО над 90-и перцентил са с фамилна обремененост за затлъстяване. Установява се сигнификантна право-пропорционална зависимост между САН, КО, ИТМ и мастната маса на децата в предучилищна възраст и данните за фамилна обремененост със затлъстяване ($p < 0,05$ за всички показатели). Връзката на тегловния статус на родителите с този при децата дава възможност за подобряване на интервенционалните програми и насочването им не само към превенция на затлъстяването при децата, а към превенция и модификация на затлъстяването в семейството.

- **Модулиращи риска фактори - ФА, заседяло поведение, сън, хранене.**

Според цитираното по-горе европейско проучване ToyBox, в което по затлъстяване сме на 3-то място, в момента България се нарежда сред последните страни, покриващи минималните изисквания за ФА – изключително тревожна тенденция в предучилищна възраст. Настоящите ни данни за ФА на деца в същата възрастова група, измерени само две години по-късно, показват още по-ниска активност. Тези данни са изключително тревожни, тъй като начинът на провеждане на изследването е напълно обективен и методологията, както и извършващите изследването, са едни и същи. В нашата изследвана група установяваме сигнификантно по-висока ФА за почивните дни в групата на децата с НТ/Затл. ($p = 0,026$), като последните показват по-висока активност в сравнение с децата с нормално тегло и през делничните дни. Подобни резултати съобщават и други изследователи. При сравнение на децата според КО установяваме същата зависимост - тези с абдоминално затлъстяване прекарват значително повече време в активни игри (в минути) през почивните дни в сравнение с връстниците си с КО под 90-и перцентил ($p = 0,001$). При по-големи деца и възрастни тенденцията е точно обратна. Анализът на причините и възможните обяснения на този факт няма как да бъдат направени в рамките на това изследване. Обективното му наличие, обаче, дава възможност да се заключи, че ФА не е най-важният фактор за НТ и затлъстяване в тази възрастова група – най-вероятно това е високият енергиен внос. Именно затова важните интервенции, насочени *единствено* към увеличение на ФА и намаляване на заседялото поведение, са много важни, но няма да бъдат успешни!

При анализ на нашите данни за времето, прекарано от децата пред TV/PC екран според тегловния им статус и коремната обиколка, не се достига до степен на значимост в наблюдаваните разлики ($p > 0,05$). За разлика от екранното време, откриваме сигнификантно по-продължително време прекарано в тихи игри през почивните дни при децата със затлъстяване, в сравнение с тези с нормално тегло ($p = 0,044$). Малката изследвана група не ни позволява да оценим по-обективно връзката на заседялото поведение и тегловния статус сред българската популация.

При анализ на нашите данни установяваме сигнификантно по-кратка продължителност на нощния сън както през седмицата ($p = 0,01$), така и през

почивните дни ($p < 0,001$) при децата с нормално тегло в сравнение с участниците с НТ. За разлика от нашите резултати, в литературата се съобщава противоположна връзка – по-краткият сън се асоциира с по-висок ИТМ статус. Трябва да отбележим, че се касае за самосообщени от родителите данни, но така е в другите цитирани изследвания. Колкото и да е неприятно да изкажем такова предположение, изглежда като че ли интервюираните от нас родители имат по-лош поглед върху съня (а вероятно и върху заниманията в дома) на своите деца.

При разпределение на децата според тегловния им статус и наличието на абдоминално затлъстяване не се установява сигнификантна разлика в консумираните храни между групите. Не установихме и сигнификантна връзка на приема на газирани напитки с тегловния статус. Тези резултати отдаваме на малкия брой деца включени в проучването ни, но най-вече на факта, че данните за хранителните навици на децата са съобщени според преценката на родителите. В литературата категорично е доказана връзката на хранителните навици и НТ. В последните години храненето в детските градини у нас значително се е подобрило, но все още сме длъжници в осигуряване на здравословни подходи в домашната и извънучилищна среда.

V. ОСНОВНИ ИЗВОДИ

1. Нарастващата честота на НТ/затлъстяване в предучилищна възраст в световен мащаб се наблюдават и в нашата страна понастоящем, показват тенденция за увеличение с възрастта (от 4 до 6 г., повече при момичета) и достигат стойности от 19,7% през 2013 г. Честотата на затлъстяване за изследвания период (2009-2013 г.) показва известно намаление, както и КО, но при значимо увеличение на честотата на наднормено тегло.
2. Месечната ФА е от основно значение за тегловния статус през 2009 г., като за проследявания период (2009 – 2013 г.) заседялото поведение се увеличава значимо. Времето, прекарано от децата пред TV се увеличава 4 пъти, като паралелно почти 5 пъти нараства и времето, прекарано от децата пред компютърния екран.
3. Изработената за целите на настоящото проучване анкета е валидна и може да се използва при изследване на деца в предучилищна възраст.
4. При проучване на телесния състав спрямо тегловния статус на децата очаквано се установи сигнификантно по-голяма мастна маса сред децата с НТ/затлъстяване. Доказва се убедително, че количеството мастната тъкан/маса корелира сигнификантно позитивно с ИТМ и КО. Още в тази възраст се установява сигнификантна разлика в количеството безмастната маса между момчета и момичета в полза на момчетата.
5. Установиха се достоверно по-високи САН и ДАН при общо и абдоминално затлъстяване, както и достоверно по-нисък SHBG. СЧ е с тенденция към по-високи стойности при момчетата, при които се

- установява и по-голямо количество ММ и корелира сигнификантно с общия холестерол и безмастната маса.
6. При наличие на НТ/затлъстяване CRP е достоверно повишен. Останалите показатели за кардиометаболитен риск (серумен инсулин, общ и LDL-холестерол, НОМА-IR и др.) показват същите тенденции, без да достигат сигнификантност.
 7. Количеството ММ и % мастна тъкан корелират правопрпорционално с концентрацията на САН, ДАН, серумен инсулин, общ холестерол, LDL-холестерол и hsCRP, и сигнификантно обратно пропорционално с нивата на SHBG.
 8. Наблюдава се гранично сигнификантна обратна зависимост между серумните концентрации на адипонектин и тегловния статус на изследваните деца (значима за теглото). Адипонектинът корелира сигнификантно обратно пропорционално със САН и иризин. По-малкото количество ММ и по-високата ФА на децата през почивните дни водят до по-високи серумни нива на протективния HMW адипонектин.
 9. Факторът с най-силно негативно влияние върху стойностите на серумен адипонектин е КО. Адипонектинът се влияе позитивно от ФА. Налице е сигнификантна обратна корелация отново с КО, както и със САН и иризин.
 10. Установява се, че децата с КО над 90-и перцентил имат сигнификантно по-високи стойности на лептин и иризин. При линеен регресионен анализ се установява, че единствено % мастна тъкан при деца в предучилищна възраст има сигнификантно влияние върху серумната концентрация на лептин, докато единствено КО има положителен ефект върху серумните концентрации на иризин.
 11. Характерни рискови фактори със значение за тегловния статус за изследваната популация са: по-високото образование на бащите, по-високото тегло на майките преди забременяване и по-голямо от препоръчаното наддаване на тегло по време на бременността, фамилна обремененост със затлъстяване, отглеждане от баба/дядо, по-кратка продължителност на кърменето (особено сред абдоминално затлъстелите деца).
 12. През седмицата само 9,7% от всички деца покриват минималните препоръки за двигателна активност, докато през почивните дни относителният им дял се покачва до 16,1%. Установява се сигнификантно по-висока обективна ФА за почивните дни в групата на децата с НТ/затлъстяване, както и по-малка самосъобщена склонност към тихи игри (заседяване). Децата с абдоминално затлъстяване спят по-малко денем през почивните дни.
 13. Не се установява пряка връзка между самосъобщената (от родителите) консумация на основни групи храни и тегловния статус на децата в

предучилищна възраст. Налице е връзка между ФО със затлъстяване и повишената консумация на млечни продукти, както и намалената консумация на зеленчуци.

VI. ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. Настоящата е работа е една от малкото в България, изследваща честотата и проследяваща тренда на затлъстяване в предучилищна възраст.
2. Изработена е и е валидирана подходяща за родните условия анкета за проучване на рискови фактори за НТ/затлъстяване в предучилищна възраст.
3. За първи път у нас се изследва подробно телесния състав на деца в предучилищна възраст чрез DXA.
4. За първи път у нас се корелират антропометрични показатели като тегло, ИТМ, и КО в детска възраст с данни за телесния състав, установени чрез DXA изследване.
5. Настоящото проучване е първото у нас, изследващо комплексно кардио-метаболически маркери в предучилищна възраст и тяхната връзка с общото/абдоминалното затлъстяване и телесния състав при обективно контролиране за физическа активност (чрез педометрия).
6. Извършена е оценка на приложимостта на референтните стойности за от IDEFICS метаболитен риск към нашата популация от деца в предучилищна възраст и е доказана тяхната приложимост, както и е оценен наличния риск на тяхна база.
7. До момента това е известното ни проучване с най-ниска средна възраст на изследваните, установяващо ролята на SHBG и CRP като рискови маркери в достъпната ни световна литература.
8. За първи път в България е изследван протективния адипоцитокин HMW адипонектин при деца в предучилищна възраст и връзката му с тегловния статус, абдоминалното затлъстяване и телесния състав.
9. Настоящото проучване е сред малкото в света, изследващи адипонектин и лептин и модулацията им от физическата активност при толкова малки деца.
10. За първи път у нас и в света е изследвана концентрацията на иризин при деца в предучилищна възраст и връзката му с антропометрични и метаболитни показатели.
11. Настоящото проучване е едно от малкото, в които се определя нивото на ФА, заседяло поведение (екранно време, тихи игри), някои хранителни навици и продължителността на съня и връзката им с тегловния статус и наличието на абдоминално затлъстяване в тази възраст както у нас, така и в световен аспект.

VII. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Надяваме се настоящата работа да допринесе за знанията в областта на затлъстяването в предучилищна възраст и да даде стимул за дългосрочно системно проследяване и превенция при децата в България. Установените високи честоти на НТ и затлъстяване още в предучилищна възраст дават сериозен повод за въвеждането на програми за превенция на затлъстяването, образователни програми за повишаване обществената осведоменост и програми за превенция още в предучилищна възраст сред нашите деца. Нашите данни потвърдиха основните рискови фактори за затлъстяване, но за разлика от миналото, фамилната обремененост вече не е основен фактор. За съжаление, по-високите социални слоеве у нас (по-заможните хора) подлагат децата си на по-голям риск!

Според нашите данни сред българските деца в предучилищна възраст вече има данни за повишен риск от хипертония, като нивата на САН корелират със степента на наднормено тегло и затлъстяване, оценявани чрез общоприетите антропометрични методи (ИТМ, КО). Изследването на количеството мастна маса в организма чрез DXA е напълно осъществимо в тази възраст, безопасно и с много добри научни резултати. Безспорно е необходимо допълнителното разработване на тази методика, както и въвеждане на допълнителни методи за оценка на абдоминалната мастна маса.

Предходните проучвания в по-голяма възраст и при възрастни, както и нашите резултати, дават стабилни данни за използването на SHBG като метаболитен рисков маркер, даващ добра представа за свързания със затлъстяването метаболитен риск. С подобно значение е и CRP, при стриктен контрол за наличен на съпътстващи инфекции, разбира се. Утвърдените при възрастни и по-големи деца и юноши адипокини като маркери за метаболитен риск, според данните от настоящото изследване са приложими и в тази възрастова група. С особено добра стойност се оказва НМW адипонектин, а иризин показва интересни корелации, които подлежат на бъдещо доуточняване.

Макар ФА на тази възраст да е физиологично по-висока, при българските деца резултатите са плашещи що се отнася до покриване на нормите, смятани за здравословни понастоящем. Не само че тези малки деца не се движат достатъчно, но и отбелязваме значимо влошаване спрямо предходни наши изследвания от преди 3 години! Незадоволителната ФА, нездравословните хранителни навици и абдоминалното затлъстяване в края на проследения период (adiposity rebound) все още не са довели до инсулинова резистентност според нашите данни, вероятно поради все още запазената по-добра инсулинова чувствителност, характерна за по-малките. Именно поради това смятаме, че е от голяма важност проследяването на HOMA-IR в предучилищна възраст, предвид увеличаващата се честота на наднормено тегло и обратимостта на усложненията в началните стадии на процеса. Използваните от нас референтни стойности от европейското проучване IDEFICS се оказаха приложими за българските деца в предучилищна възраст. Това дава възможност за проследяване и контрол на установени маркери на метаболитен

риск в детска възраст, като CRP, липиди и инсулинова резистентност (НОМА-IR) за съответната възраст и пол. С настоящите данни и използвани референтни стойности е възможно и проследяване оценката на маркери на метаболитен риск, за които все още не са натрупани достатъчно данни в предучилищна възраст – адипонектин, лептин и др.

В заключение, настоящата работа добавя ценни научни и практически приложими данни за общото и абдоминално затлъстяване и свързания с него метаболитен риск във възрастта преди започване на училище. По-нататъшната им разработка предстои, а приемането на подходящи превантивни обществени, образователни и семейни мерки е наложително и то без никакво отлагане.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И СЪОБЩЕНИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

ПУБЛИКАЦИИ

1. Латева М., Галчева С., Ушева Н., Йотова В. Обиколка на талия и ИТМ сред деца в предучилищна възраст от гр. Варна и връзката им с някои поведенчески детерминанти, свързани със затлъстяването. Педиатрия 2011, 2: 36-39.
2. Lateva M., Galcheva S., De Witte W., Iotova V. Preschool children – obesity and risk behaviours. Trends from 2009 to 2013. Scripta Scientifica Medica, vol. 45, suppl. 3, 2013, pp. 39-42
3. Латева М., Йотова В. Метаболитен риск в предучилищна възраст. Данни, противоречия и необходимост от превенция. Практическа педиатрия 2013, 1: 7-8
4. Латева М., Йотова В., Попова Р., Галчева С., Георгиева М., Червенков Т., Бочева Я. Адипонектин, маркери на метаболитен риск и абдоминално затлъстяване в предучилищна възраст. ВМФ (VMF) 2015, ePub.

УЧАСТИЯ

1. Lateva M., Galcheva S., Iotova V. Waist circumference and weight status in Bulgarian preschool children. 18th Session of the Balkan Medical Days, September 16-18, 2011 Varna, Bulgaria. Scripta Scientifica Medica V43, 2011, 6-S5.
2. Lateva M., Galcheva S., De Witte W., Iotova V. Weight status and risk behaviours in urban Bulgarian preschool children (2009-2013). 9th Joint Meeting of Pediatric Endocrinology, Sept. 19-22, 2013 Milan, Italy. Horm. Res. in Paediatrics 2013; 80 (suppl.1): P2-d3-769

3. Lateva M., Popova R., Galcheva S., Georgieva V., Iotova V. Preschool children, DXA fat parameters and obesity risk factors. 22nd European Congress of Obesity (ECO 2015) Prague, Czech Republic May 6-9, 2015. Obesity Facts 2015, 8 (Suppl. 1): 201 (T5:PO.034).
4. Латева М., Галчева С., De Witte W., Йотова В. Наднормено тегло и затлъстяване в предучилищна възраст – тенденция и възможности за превенция. X Национален конгрес по ендокринология, Пловдив, април 2013.
5. Латева М., Попова Р., Георгиева В., Жекова А., Георгиева М., Йотова В. Телесен състав във връзка с двигателната активност и някои хранителни навици на деца от детски градини от Североизточна България. XIII-ти Национален конгрес по педиатрия с международно участие - 28-31 май 2015, Несебър.
6. Латева М., Попова Р., Галчева С., Георгиева М., Йотова В. Маркери на метаболитен риск и абдоминално затлъстяване. XIII-ти Национален конгрес по педиатрия с международно участие - 28-31 май 2015, Несебър.

БЛАГОДАРНОСТИ

на всички деца, техните семейства и лекари, взели участие като доброволци в изследванията;
на Фонд „Наука” към МУ-Варна за финансиране на проучването;
на УМБАЛ „Св. Марина”-Варна, за осигуряване на условия за извършване на изследванията;
на научните ми ръководители проф. Виолета Йотова и проф. Гриит Кардон

на колегите, без които тази работа нямаше да бъде факт:

Доц. д-р Боян Балев, доктор

Д-р Яна Бочева, доктор

Д-р Соня Галчева, доктор

Д-р Виолета Георгиева

Доц. д-р Миглена Георгиева, доктор

Д-р Анна Жекова

Д-р Ралица Попова

Д-р Гергана Попчева

Д-р Трифон Червенков

на лаборант Здравка Обрешкова, медицинските сестри от Първа детска клиника;
на семейството ми за подкрепата и търпението