



**Медицински университет -Варна
„Проф. Д-р Параскев Стоянов”**

**Факултет „Медицина”
Катедра “ Образна диагностика и
интервенционална рентгенология”**

**КТ ОЦЕНКА НА АБДОМИНАЛНА
МАСТНА ТЪКАН, КОСТНА ПЛЪТНОСТ И
САРКОПЕНИЯ**

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд за присъждане
на образователна и научна степен
„Доктор“

Д-р Димитрина Николова Маркова

**Област на висшето образование: 7. Здравеопазване и спорт,
Професионално направление: 7.1. Медицина,
Научна специалност: „Медицинска радиология и рентгенология (вкл.
използване на радиоактивни изотопи)“**

**Научен ръководител:
Доц. д-р Чавдар Бъчваров д.м**

Варна 2024 г.

Дисертационният труд съдържа 203 стандартни страници и е онагледен с 4 таблици и 82 фигури. Литературната справка включва 511 литературни източника, от които 1 на кирилица и 510 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за защита на катедрен съвет на Катедрата по „Образна диагностика и интервенционална рентгенология“ при Медицински университет ”Проф. Д-р Параскев Стоянов” – Варна на

Външни членове:

1. Проф. д-р Начко Илиев Тоцев, д.м
2. Проф. д-р Станимир Стефанов Сираков, д.м
3. Проф. д-р Дора Константинова Златарева, д.м

Резервен външен член:

1. Проф. д-р Силвия Богданова Цветкова–Тричкова, д.м

Вътрешни членове:

1. Проф. д-р Боян Добрев Балев, дм
2. Проф. д-р Радослав Йосифов Георгиев, д.м

Резервен вътрешен член:

1. Доц. д-р Георги Николаев Тодоров, д.м

Официалната защита на дисертационния труд ще се състои на от часа във Факултет по медицина – гр. Варна на открито заседание на Научното жури.

Материалите по защитата са на разположение в Научен отдел на МУ - Варна и са публикувани на интернет страницата на Медицински университет - Варна.

Забележка: В автореферата номерата на таблиците и фигурите съответстват на номерата в дисертационния труд.

СЪДЪРЖАНИЕ

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ	4
ВЪВЕДЕНИЕ	5
ЦЕЛ, ЗАДАЧИ И ХИПОТЕЗА	6
МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ	7
РЕЗУЛТАТИ	13
ДИСКУСИЯ	50
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	69
ИЗВОДИ	70
ПРИНОСИ	72
УЧАСТИЯ В ПРОЕКТИ СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	73
ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	73
УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ	73
БЛАГОДАРНОСТИ	74

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

ЕС	Европейски съюз
ИТМ	Индекс на телесната маса
КМП	Костна минерална плътност
КТ	Компютърна томография
МРТ	Магнитно резонансна томография
СЗО	Световна здравна организация
УЗ	Ултразвук
ЯМР	Ядрено-магнитен резонанс
BMI	Индекс на телесната маса
CRC	Колоректален карцином
СТ	Компютърна томография
CV	Coefficients of variation
DXA, DEXA	Двойноенергийна рентгенова абсорбциометрия
FA	Фракционна анизотропия
HU	Единица на Hounsfield
HUAC	Hounsfield Unit Average Calculation
IAAT	Intraabdominal tissue
IFA	Интраперитонеална мастна област
IPAT	Intrapelvic tissue
ITAT	Intrathoracic tissue
MRI	Ядрено-магнитен резонанс
PI	Psoas Index
RFA	Ретроперитонеална мастна област
SAT	Подкожна мастна тъкан
SFA	Подкожна мастна област
SFT	Подкожна мастна тъкан
SMI	Лумбална скелетна мускулатура
TFA	Обща мастна тъкан
VAT	Висцерална мастна тъкан
VFT	Висцерална мастна тъкан
WHR	Отношение талия-ханш
WHtR	Отношение талия към височина

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Затлъстяването, и по-конкретно натрупването на висцерална мастна тъкан е рисков фактор свързан с много видове заболявания [Bergstrom A, et al., 2001, Bianchini F, et al., 2002]. То се свързва и с по-висок риск от рецидив след приложено лечение [Ohki T, et al., 2009] и смъртност [Calle EE, et al., 2003, Renehan AG, et al., 2008]. Смята се дори, че висцералните мазнини са рисков фактор, който не зависи от развитието на злокачествени заболявания на дебелото черво и панкреаса [Schlienger JL, et al., 2009].

Абдоминалната мастна тъкан може да се определи количествено по няколко начина: измерване на ИТМ, антропометрия (малко използвана) или чрез образно диагностичните методи КТ и МРТ. Използването на ИТМ не е подходящо, тъй като високата цифра не е непременно свързана с увеличаване на висцералните мазнини [Hirooka M, et al., 2005]. Всъщност различните антропометрични измервания (измерване на обиколката на бедрото, талията или коремния сагитален диаметър) не са надеждни [Hirooka M, et al., 2005, Yoshizumi T, et al., 1999] и често бъркат висцералната мазнина с подкожната. В действителност само образното изследване позволява да се изследват и двата компартмента: подкожна и висцерална мазнина.

Компютърната томография е най-често използваният образен метод, тъй като, въпреки че е свързан с използването на йонизираща радиация, той е широко достъпен, бързо, лесно изпълним и надежден. Може да се използва и магнитно-резонансна томография [Carlier RY, et al., 2007], чието основно предимство е, че не използва йонизиращи лъчения. Въпреки това магнитно-резонансната томография има няколко недостатъка в сравнение с компютърната томография: цена (по-скъпа от компютърната томография, по-вреемеемка, неподходяща при пациенти с метални импланти несъвместими с магнитното поле и пациенти страдащи от клаустрофобия), достъпност и технически задължения (специфични последователности за ограничаване на нееднородността на полето за сегментиране на мазнините). Последният недостатък е сериозен, тъй като при МРТ не е възможно да се определи количеството на висцералната мастна тъкан със задна дата. Всъщност количествената оценка е възможна само с последователности, получени по специфичен начин.

Компютърната томография е много добра техника за сегментиране на коремната мастна тъкан, тъй като има няколко предимства: спестяване на време, възпроизводимост при стандартизирана дейност, достъпност и много ниско излагане на радиация (необходим е само един разрез), което, като се има предвид постоянното увеличаване на броя на компютърните томографии е изключително важен параметър.

Проведени са няколко проучвания на методологията за количествено определяне и измерване на абдоминалната мастна тъкан чрез компютърна томография [Hirooka M, et al., 2005; Kobayashi J, et al., 2002; Shen W, et al., 2007; Taira K, et al., 1999; Yoshizumi T, et al., 1999]. По-специално, изчислението, базирано на площта на един срез, е доказано като достатъчно [Shen W, et al., 2004]. В някои проучвания като референтна точка е използван навалът [Kobayashi J, et al., 2002, Taira K, et al., 1999; Yoshizumi T, et al., 1999], а в други - кост или диск [Kuk JL, et al., 2006; Lee S, et al., 2004]. Доколкото ни е известно, в литературата никога не е проучвана възпроизводимостта между наблюденията при изчисляването на площта на висцералната мастна тъкан чрез компютърна томография. Тя обаче е основен елемент от надеждността на един прогностичен маркер.

II. ЦЕЛ, ЗАДАЧИ И ХИПОТЕЗА

2.1. Цел

Да се направи оценка на показателите за абдоминалната мастна тъкан, костната, плътност и саркопения посредством нискодозова КТ на абдомен и да се анализира връзката между тях при пациенти с колоректален карцином, белодробен карцином и пациенти с хроничен панкреатит.

2.2. Задачи

- 1) Да се изследва и анализира разпределението и плътността на подкожната и висцерална мастна тъкан
- 2) Да се изследват и анализират показателите за саркопения – HUAC, Psoas Index (PI)
- 3) Да се оцени костната плътност с компютърна томография чрез използване на фантоми
- 4) Да се изследва и оцени връзката между костната плътност и подкожната и висцерална мастна тъкан
- 5) Да се изследва и оцени връзката между показателите за КТ оценка на подкожната и висцерална мастна тъкан, костната плътност и саркопенията
- 6) Да се изследва връзката между показателите за подкожната, висцерална мастна тъкан, костна плътност, саркопения и маркерите за възпаление (CRP, СУЕ, левкоцити), и нивата на кръвна захар.

2.3. Хипотеза

Прекомерното натрупване на мастна маса би могло да се обясни с увеличение на вътреклетъчното мастно съдържимо, без генеза на нови адипоцити и увеличаване на броят им (чиито допълнителни органели щяха да допринесат за по-висока средна плътност).

III. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

3.1. Материал

В колаборация с проект „Клинично значение на абдоминалната висцерална мастна тъкан при пациенти с дихателни нарушения по време на сън" с ръководител проф. д-р Диана Петкова, д.м са изследвани 96 пациенти, посредством нискодозова абдоминална КТ, които са преминали през Клиниката по образна диагностика към УМБАЛ „Св. Марина“, разпределени в четири групи:

- 1) пациенти с колоректален карцином – 22 пациента
- 2) пациенти с белодробен карцином - 18 пациента
- 3) пациенти с хроничен панкреатит – 20 пациента
- 4) контролна група – 36 пациента

Първите три групи пациенти са подбрани ретроспективно и са изследвани на компютърни томографски уредби на Siemens Spirit, Somatom Definition и Somatom Force, а последвата контролна група е изследвана проспективно, като е използвана компютърна томографска уредба на Siemens – Somatom Force.

В контролната група са включени здрави доброволци.

Контролната група е проучена проспективно, с проведена диагностика на Somatom Force.

Критерии за включване в изследването:

- 1) Лица над 18 г.
- 2) Лица попълнили информирани съгласие за участие в изследването
- 3) Лица с колоректален карцином
- 4) Лица с белодробен карцином
- 5) Лица с хроничен панкреатит

Критерии за изключване:

- 1) Лица под 18 г.
- 2) Лица, които не са попълнили информирано съгласие
- 3) Лица със заболявания извън посочените

3.2. Методи

3.2.1. Образни методи

Пациентите са скенирани с компютърни томографски системи Siemens Spirit, Somatom Definition и Somatom Force. Изследванията са проведени нативно, а при някои от пациентите и постконтрастно (с интравенозно прилагане на КМ) с използването на нискодозов протокол. За целите на нашето изследване са използвани само нативните серии в аксиална равнина.

По време на сканирането под лумбалния отдел на пациента е поставен специално разработен фантом, създаден в колаборация с медицински физици. Фантомът съдържа четири епруветки с течност с различно известно съдържимо (дестилирана вода, 0.101 g/mL CaCl₂, 0.288 g/mL CaCl₂ и 0.365 g/mL CaCl₂) – целта му е да служи за калибрация на изображенията и осигуряване на точни измервания на костната плътност. [Koch et al. 2021].

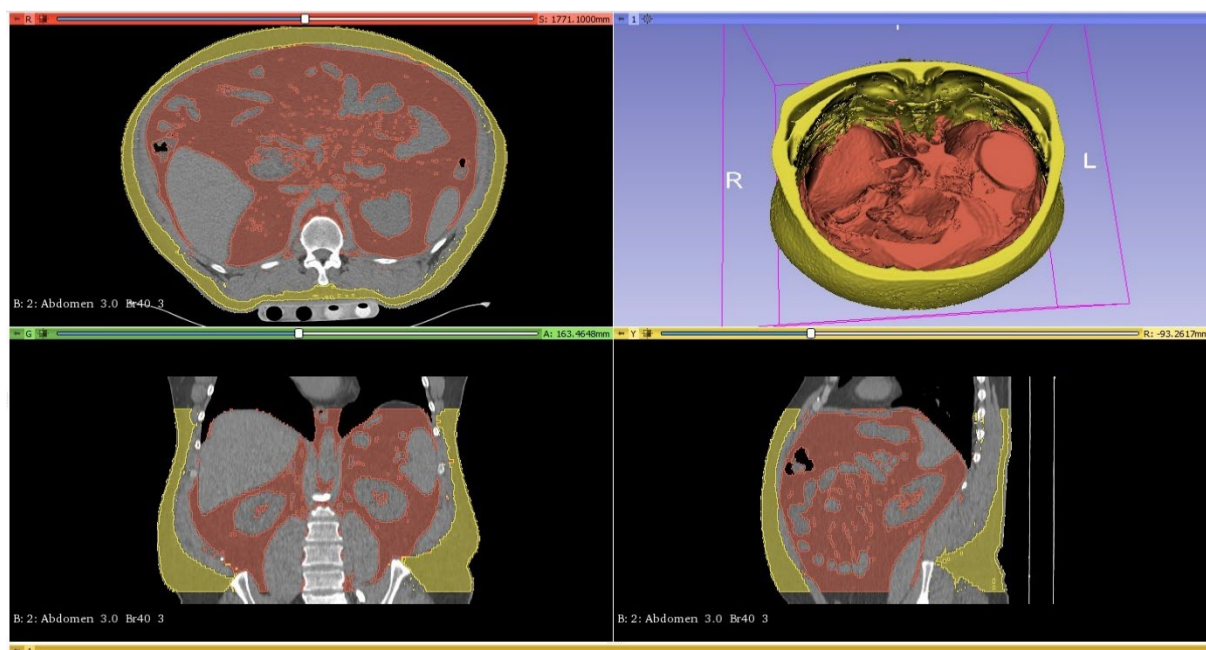
Срезове се реконструират в аксиалната равнина, мекотъканен прозорец, дебелина на среза 3 mm. Добитите образи подлежат на допълнителна обработка в сегментационна програма с отворен код Slicer 3D версия 4.11 за волуметрични измервания и в RadiAnt за планиметрични.

Волуметричните измервания в Slicer се правят чрез полуавтоматична сегментация – задава се праг между -190 и -30 Хънсфилдови единици (ХЕ), който автоматично избира всички воксели, съдържащи тъкан с мастна плътност. [Solís-Chávez, SA, et al. 2018] След това автоматично избраните воксели извън зоната на интерес (горна пластина на прешленно тяло L1 до долна пластина на прешленно тяло L5) се премахват ръчно от селекцията, използвайки инструмент „четка“ срез по срез. Всички „паразитни“ воксели автоматично маркирани от програмата в чревно съдържимо и извън тялото също се премахват. При наличие на мастна престилка същата се запазва в избрания обем, въпреки че се разполага извън горепосочените граници. При наличие на мастна престилка същата се запазва в избрания обем. След това обемът допълнително се сегментира ръчно на подкожен и интраабдоминален компартмент. Двата разделени компартмента се квантифицират от програмата – получават се данни за обем в кубични сантиметри и средна рентгенова плътност в ХЕ.

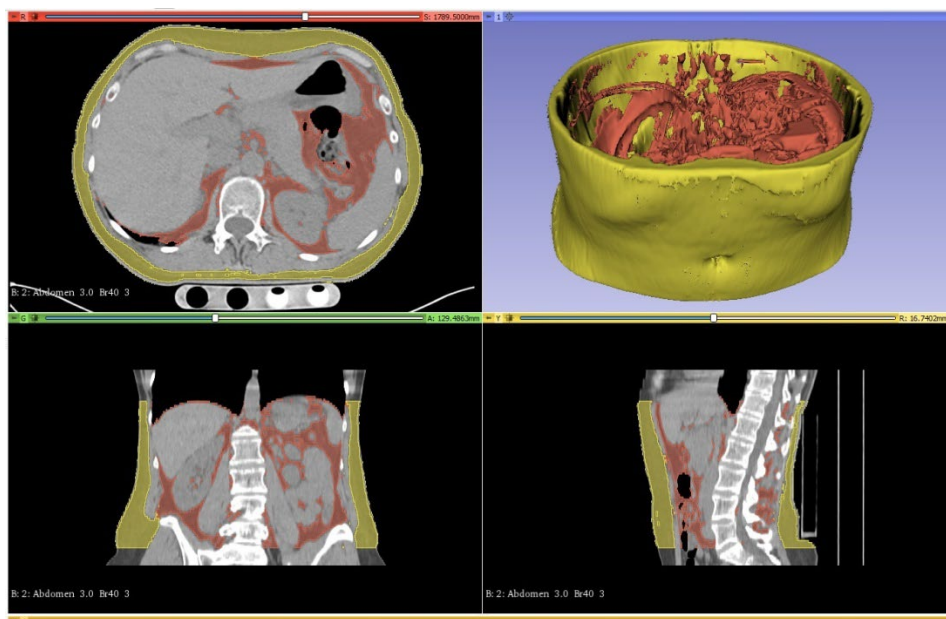
В нашето проведено проучване се предпочете волуметрично определяне на съотношението между подкожна и интраабдоминална мастна тъкан, поради по-високата степен на обективност на резултатите в сравнение с планиметрично (едносрезово) измерване.

За целите на определяне на костната плътност ръчно се сегментира прешленно тяло L3 в Slicer 3D – определят се обемът му, средната, медианна и максимална плътност в ХЕ в този обем. Допълнително се сегментира и квантифицира и съдържанието на всяка една от четирите епруветки – отчита се средна плътност в ХЕ.

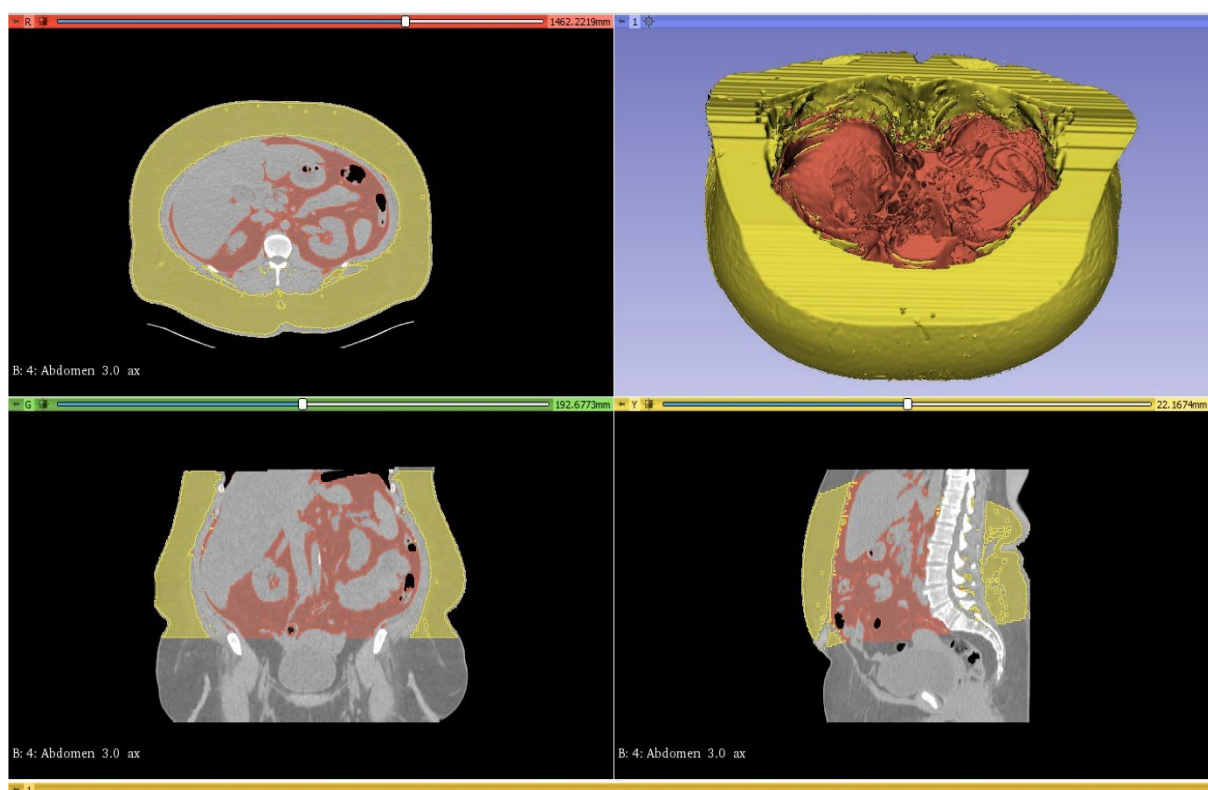
Планиметричните измервания се извършват изцяло ръчно в RadiAnt – площта и средната плътност на двата псоасни мускула се определят на нивото на педикулите на тялото на L4 използвайки нативни КТ изображения. Площта се изчислява чрез очертаване на контурите на мускулите, средната плътност чрез кръгъл или елипсовиден регион на интерес. Използвайки тези стойности, се изчисляват HUAC (Hounsfield Unit Average Calculation) и Psoas Index (PI) като маркери за саркопения. [Boutin RD, et al. 2015; Yoo T, et al. 2017]. По-ниските стойности на HUAC дефинират по-ниска мускулна маса.



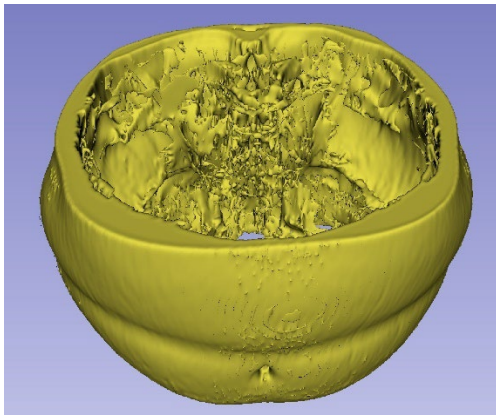
Фиг. 1. Генериран 3D Slicer User Interface - MRP+VRT – авторско изображение на доц. Вълчев



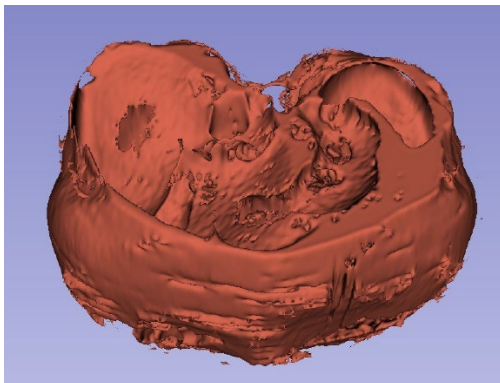
Фиг. 2. Извадка от работния интерфейс на Slicer 3D при завършена сегментация – на черен фон са показани двуизмерни срези в трите основни равнини, а в горе вдясно е демонстриран крайният триизмерен модел. В жълто е обозначена подкожната мастна тъкан, а в червено висцералната. Сегментацията е извършена в колорборация с проект „Клинично значение на абдоминалната висцерална мастна тъкан при пациенти с дихателни нарушения по време на сън“. - Авторско изображение на доц. д-р Георги Вълчев, д.м



Фиг. 3. 3D Slicer User Interface - MRP+VRT – авторско изображение на доц. Вълчев

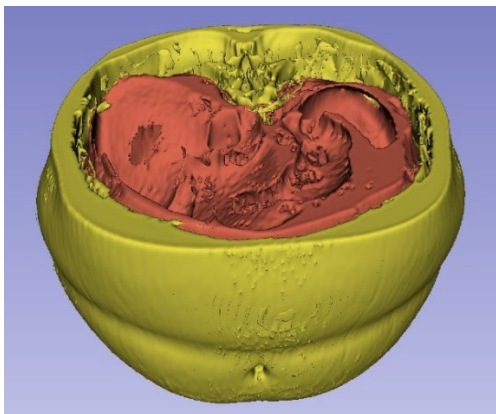


Фиг.4. Генериран в Slicer 3D триизмеренмодел на подкожната мастна тъкан след завършванена сегментацията – поглед отгоре и отпред. Авторско изображение на доц.д-р Георги Вълчев, д.м



Фиг. 5. Генериран в Slicer 3D триизмеренмодел на висцералната мастна тъкан след завършванена сегментацията – поглед отпред.

Авторско изображение на доц.д-р Георги Вълчев, д.м

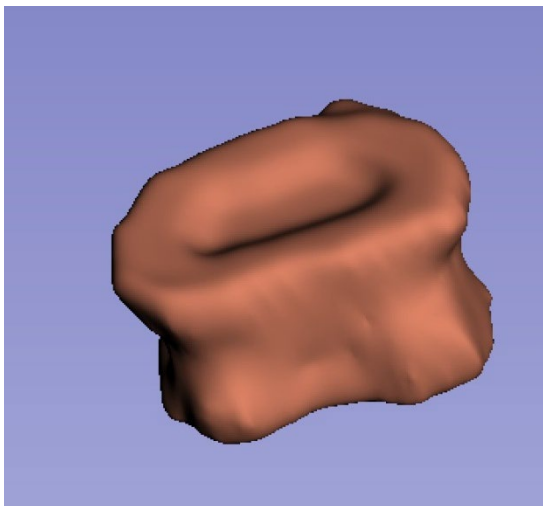


Фиг. 6. Генериран в Slicer 3D триизмеренмодел на подкожната и висцералната мастна тъкан заедно след завършванена сегментацията – поглед отпред и отгоре.

Авторско изображение на доц.д-р Георги Вълчев, д.м



Фиг.7 Нискодозова КТ абдомен. Измерване на HUAC и psoas index чрез определяне на площта и средната плътност на псоасните мускули на ниво L4. Ръчно се очертава обиколката на двата псоаса с неправилен затворен полигон, обозначен в зелено. С елипса се измерва средната плътност на двата псоаса, като в червено е маркирано измерването на десния. Обозначенията от горния ред отговарят на площта на сечението на псоасните мускули. Обозначенията от долния ред отговарят на измерената средна плътност в елипсите. Авторско изображение на доц. д-р Георги Вълчев, д.м



Фиг. 8. Триизмерен волуметричен модел на тялото на L3 получен на Slicer.

Авторско изображение на доц. д-р Георги Вълчев, д.м

3.5.2. Антропометрични показатели

- BMI – индексът на телесната маса е показател, който служи за да определим нормалното, здравословно тегло и служи за диагностициране на затлъстяване и недोхранване. Индексът на телесната маса се измерва в килограми на квадратен метър и се определя по следната формула:

$$BMI = \frac{W}{h^2},$$

Където: W – тегло в килограми
h – височина в метри

леко недохранване: 17 – 18,49

наднормено тегло: $\geq 25,0$

нормално тегло: 18,5 – 24,99

средно недохранване: 16 – 16,99

тежко недохранване: $< 16,0$

затлъстяване: $\geq 30,0$

- В настоящото изследване ще се използва за да оценим точността на образните методи по отношение на измерването на мастната тъкан чрез съпоставяне на показателите.

3.5.3. Лабораторни показатели

- СУЕ - Скорост на утаяване на еритроцитите – за оценка на наличието на възпалителен процес в тялото. Понеже показателят не е специфичен се комбинира с CRP. В настоящото изследване ще се направи оценка на връзката между мастната тъкан, СУЕ и CRP с помощта на абдоминална КТ и риска от възникване и развитие на възпаление. Референтна стойност: мъже - 1-15 mm/h; жени - 1-20 mm/h
- CRP - С-реактивният протеин – използва се като маркер за възпаление в организма. Референтна стойност <0.5 mg/dL.

- Левкоцити - Левкоцитите са белите кръвни клетки. Те са един от формените елементи на кръвта, чрез изследването на които могат да се установят различни заболявания. Една от причините за повишаване на броя на левкоцитите е най-често бактериална инфекция. А пониженият брой може да бъде признак за вирусни заболявания като грип или варицела. Повишаването на броя на тези клетки се нарича левкоцитоза, а намаляването – левкопения. Референтни стойности: 3,5 – 10,5 гига на литър.
- Кръвна захар – този показател ще се използва за оценка на риска от развитието на захарен диабет при повишени нива на мастната тъкан, установени с помощта на КТ и ще се оцени възможността на образните методи да участват в диагностиката на метаболитните заболявания.

3.5.4. Статистически методи

При обработка на данните е използван статистическия софтуерен пакет – IBM SPSS for Windows, v.20.0.

При всички проведени анализи се приема допустимо ниво на значимост $p < 0,05$ при доверителен интервал 95%.

- Дисперсионен анализ (ANOVA) за оценка доколко влиянието на даден фактор е статистически значимо или не.
- Вариационен анализ за изследване на количествените характеристики на показателите.
- Анализ за оценка на риска за настъпване на дадено събитие (OR, HR, RR).
- Корелационен анализ за оценка на зависимостта между изследваните показатели. Оценка на силата на зависимостта между променливите се базира на резултатите от коефициента на Пийрсън (r) и на Спийрман (ρ), като коефициентът на Спийрман изчислява корелацията на базата на монотонни взаимоотношения, а на Пийрсън на базата на линейни връзки. Степента на асоциация между променливите е определяна като:
 - $0 < r(p) < 0.3$ – слаба корелация
 - $0.3 < r(p) < 0.5$ – умерена корелация
 - $0.5 < r(p) < 0.7$ – значителна корелация
 - $0.7 < r(p) < 0.9$ – висока корелация
 - $0.9 < r(p) < 1$ – много висока корелация
- Регресионен анализ за оценка на възможните функционални зависимости между изследваните показатели. Изследване на причинно-следствените връзки.
- Сравнителен анализ (оценка на хипотези) – χ^2 , t-test Student's за сравняване на количествени и качествени показатели и изследване на разликата между тях.
- Графичен и табличен метод на изобразяване на получените резултати.

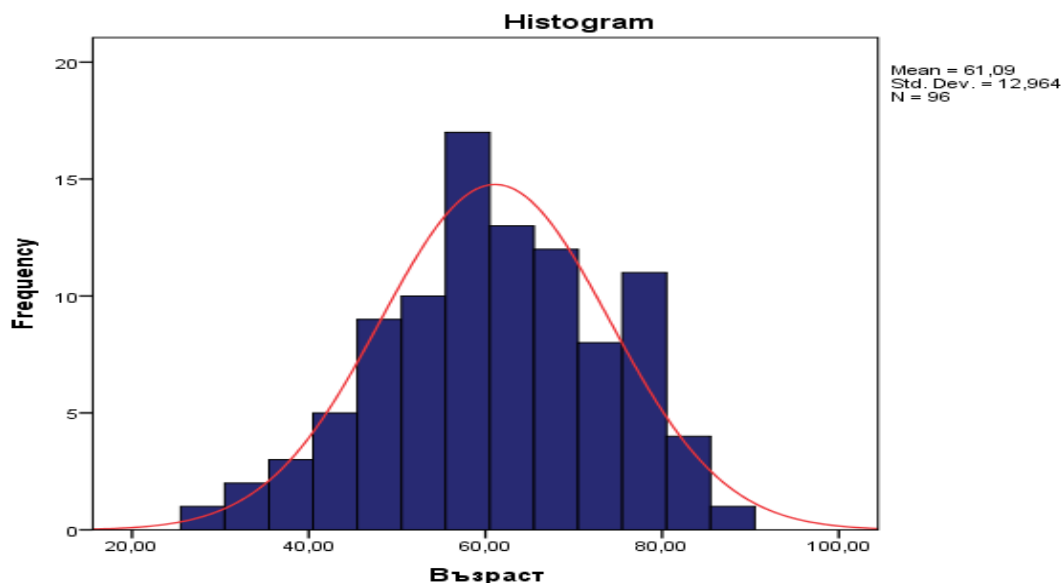
Проучването е проведено след получено разрешение от Комисията по етика на научните изследвания при МУ-Варна - Протокол/решение № 103, заседание на 27.05.2021 г.

Всички участници в изследването са подписали информирано съгласие.

IV. РЕЗУЛТАТИ

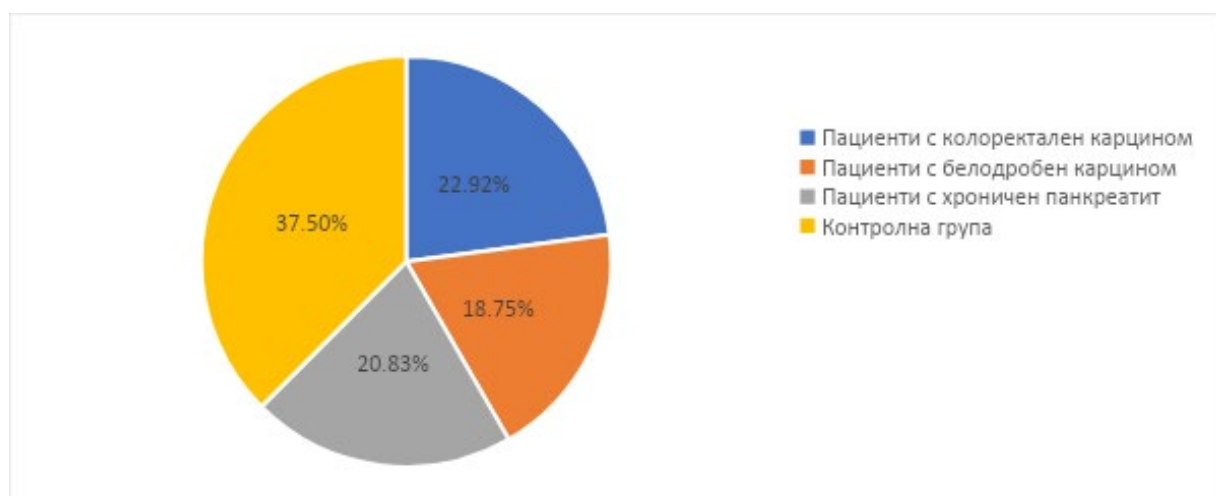
4.1. Изследване и анализиране на разпределението и плътността на подкожната и висцерална мастна тъкан

Изследвани са 96 пациенти, които са преминали през Клиниката по образна диагностика към УМБАЛ „Св. Марина“ на средна възраст 61.09 г. (Фиг. 9). Разпределението на общата извадка по пол показва, че преобладават мъжете (73,96%).



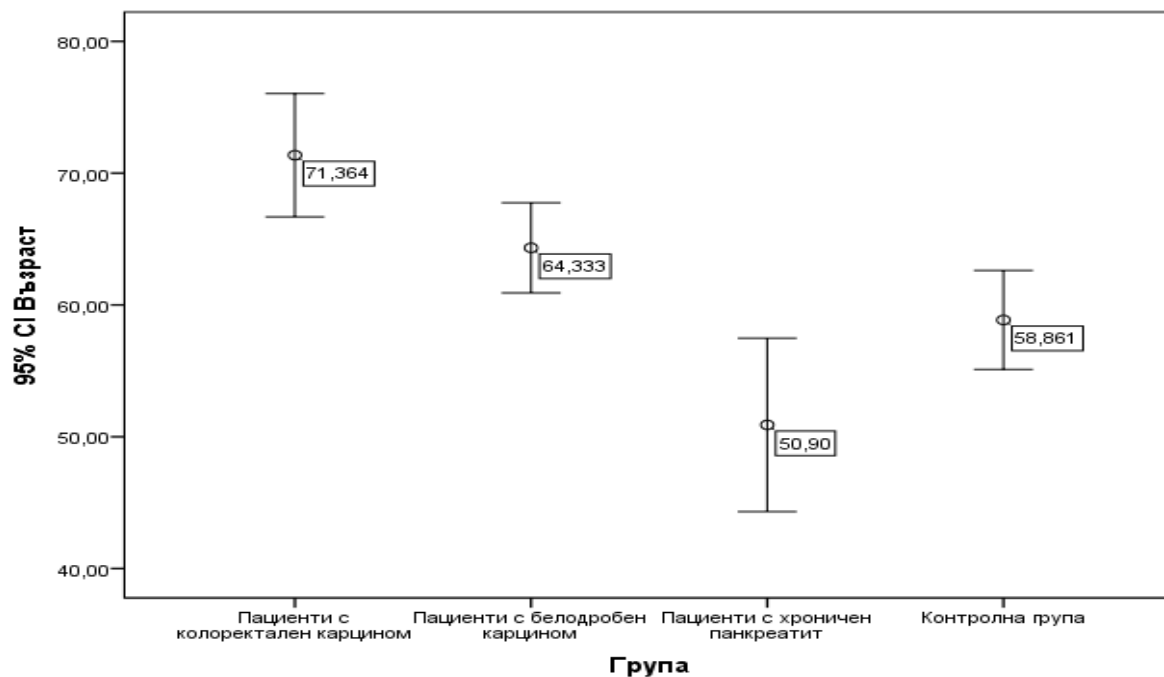
Фиг. 9. Разпределение според възрастта на пациентите

Разпределението на изследваните лице по групи е представено на фиг. 10 и показва, че пациентите от контролната група имат лек превес над останалите.



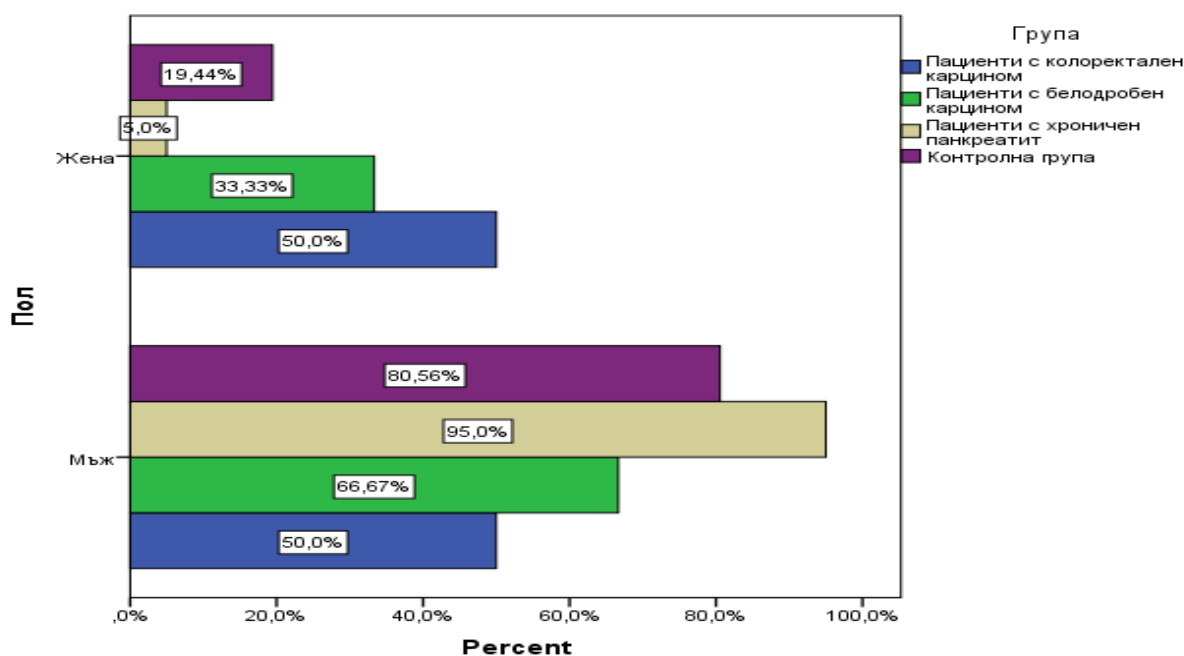
Фиг. 10. Разпределение на пациентите според изследваните групи

Установява се съществена разлика във възрастта между разглежданите групи пациенти ($p < 0.001$) (Фиг. 11).



Фиг. 11. Средна възраст на пациентите в изследваните групи

Резултатите на фиг. 12 показват разпределението по пол на изследваните пациенти между групите.

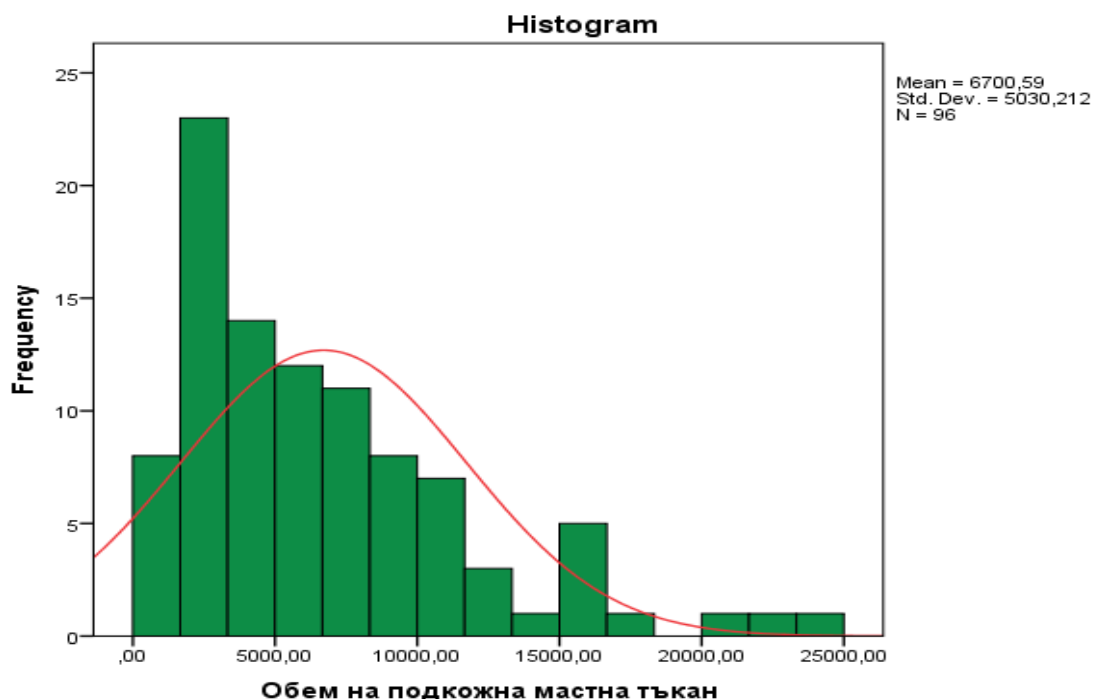


Фиг. 12. Разпределение според пола на пациентите в изследваните групи

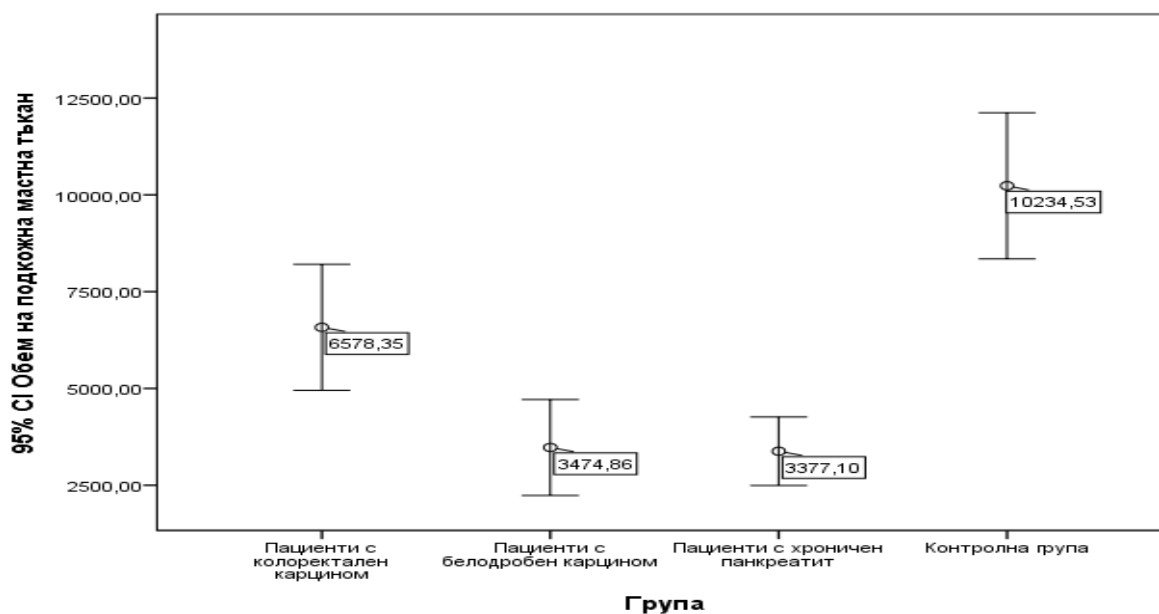
Средният обем на ПМТ е $6700.58 \pm 5030.21 \text{ cm}^3$ ($514 - 24021.10 \text{ cm}^3$), като се установява съществена разлика между разглежданите групи пациенти ($p < 0.001$) (Фиг. 13). Пациентите от контролната група имат най-голям обем на подкожната мастна тъкан (средно 10234.53 cm^3),

докато пациентите с хроничен панкреатит и пациентите с белодробен карцином имат най-малък обем на ПМТ (съответно 3377.10 cm³ и 3474.86 cm³) (Фиг. 14).

Установена е умерена зависимост между изследваните групи пациенти и обема на ПМТ ($r=0.335$; $p=0.001$), която показва, че заболяването корелира с обема ПМТ.



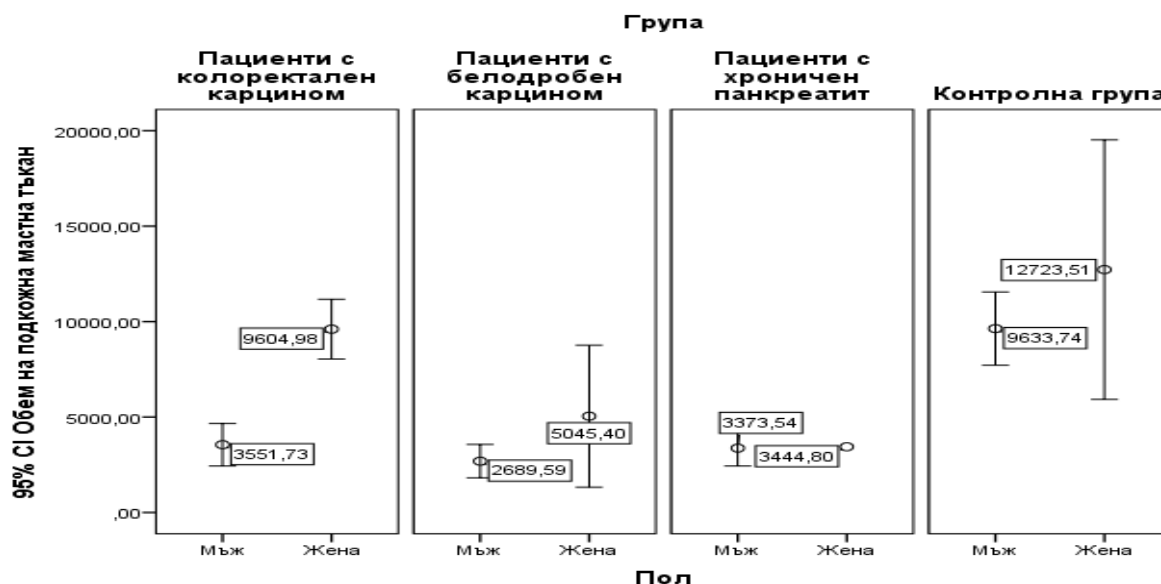
Фиг. 13. Разпределение на пациентите според обема на подкожната мастна тъкан



Фиг. 14. Среден обем на подкожната мастна тъкан според разглежданите групи пациенти

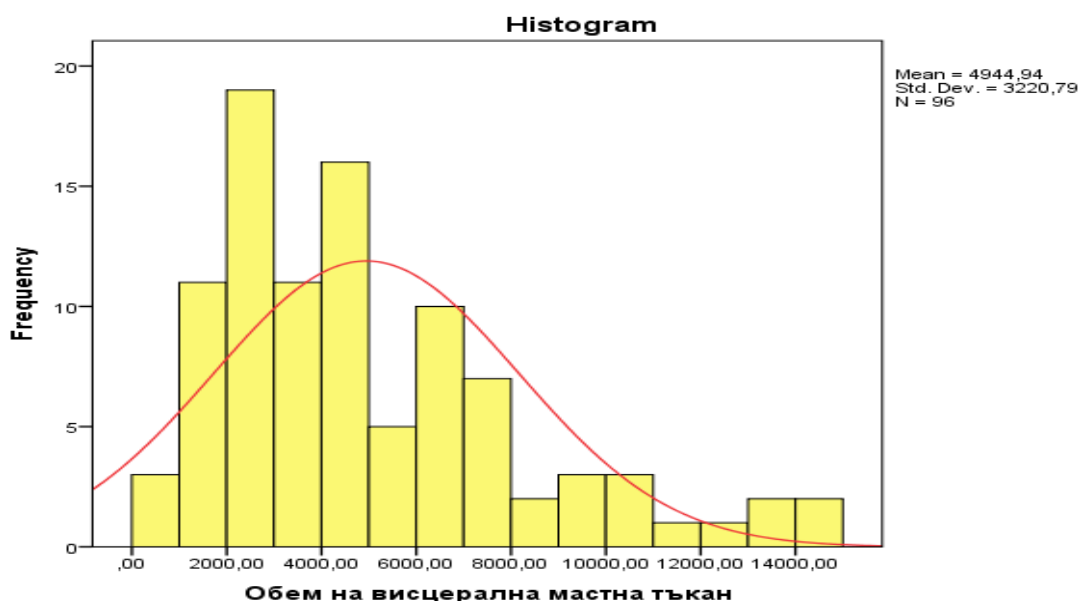
Колоректалният карцином се свързва с по-голям обем на ПМТ, докато белодробния карцином и хроничният панкреатит корелират с по-малък обем на ПМТ.

Не се установява връзка между възрастта и обема на подкожната мастна тъкан, но се установява слаба към умерена зависимост с пола на изследваните пациенти ($r=0.289$; $p=0.004$) – при всички изследвани групи се установява по-голям обем на ПТМ при жените в сравнение с мъжете (Фиг. 15).



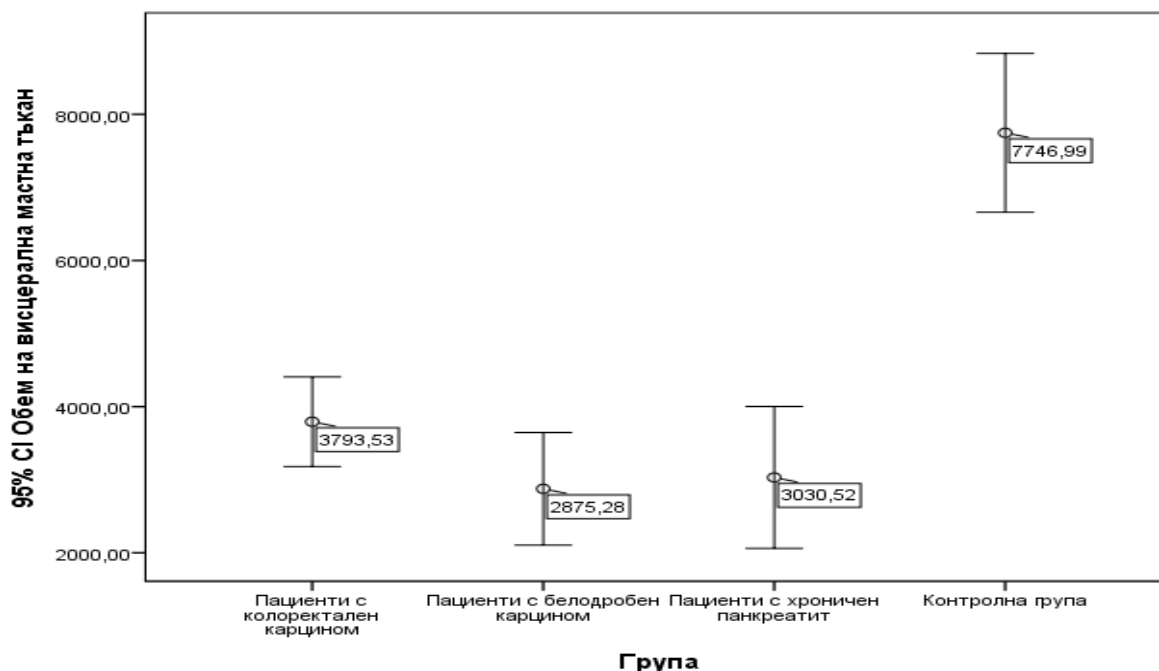
Фиг. 15. Среден обем на подкожната мастна тъкан според пола и изследваната група пациенти

Средният обем на ВМТ е $4944.94 \pm 3220.7898 \text{ cm}^3$ ($512.60 - 14806.50 \text{ cm}^3$), като се установява съществена разлика между разглежданите групи пациенти ($p < 0.001$) (Фиг. 16). Пациентите от контролната група имат най-голям обем на ВМТ (средно 7746.98 cm^3), докато пациентите с белодробен карцином имат най-малък обем на ВМТ (2875.28 cm^3).



Фиг. 16. Разпределение на пациентите според обема на висцералната мастна тъкан

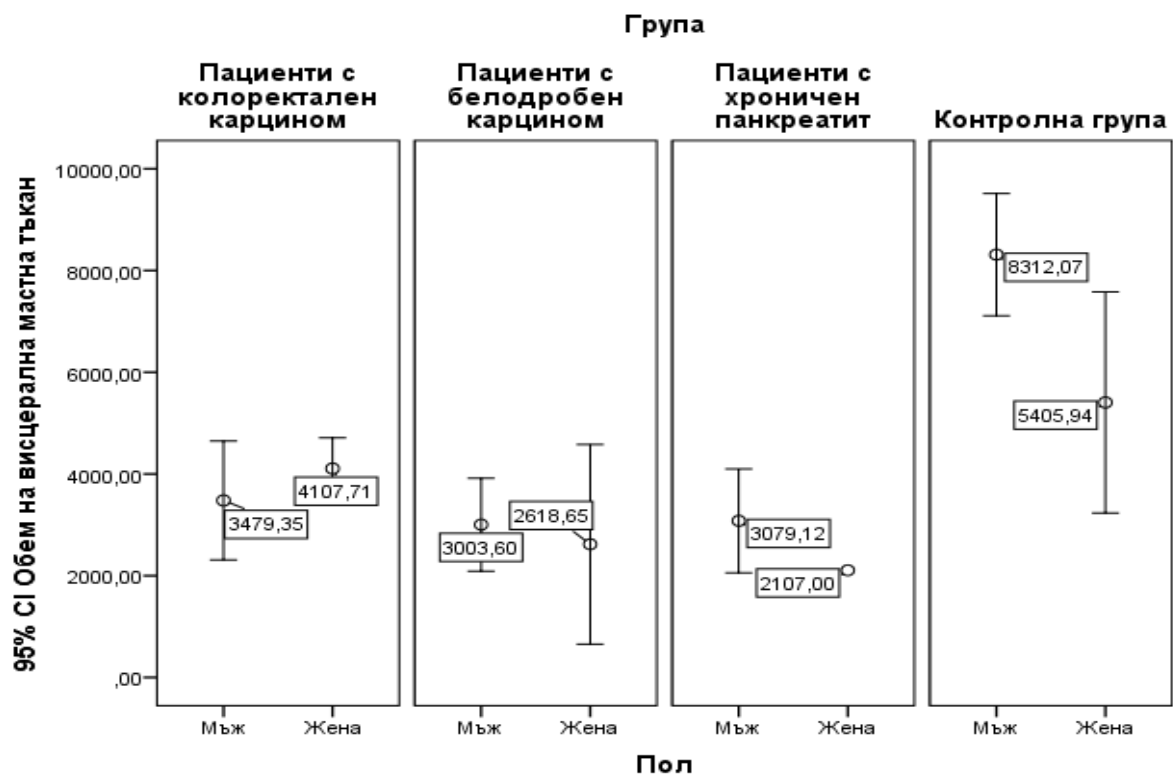
Установена е значителна зависимост между изследваните групи пациенти и обема на ВМТ ($r=0.518$; $p=0.001$), която показва, че наличието на някое от изследваните заболявания корелира с обема на ВМТ. Белодробният карцином се свързва с по-малък обем на ВМТ, докато колоректалния карцином с по-голям обем на ВМТ (Фиг. 17).



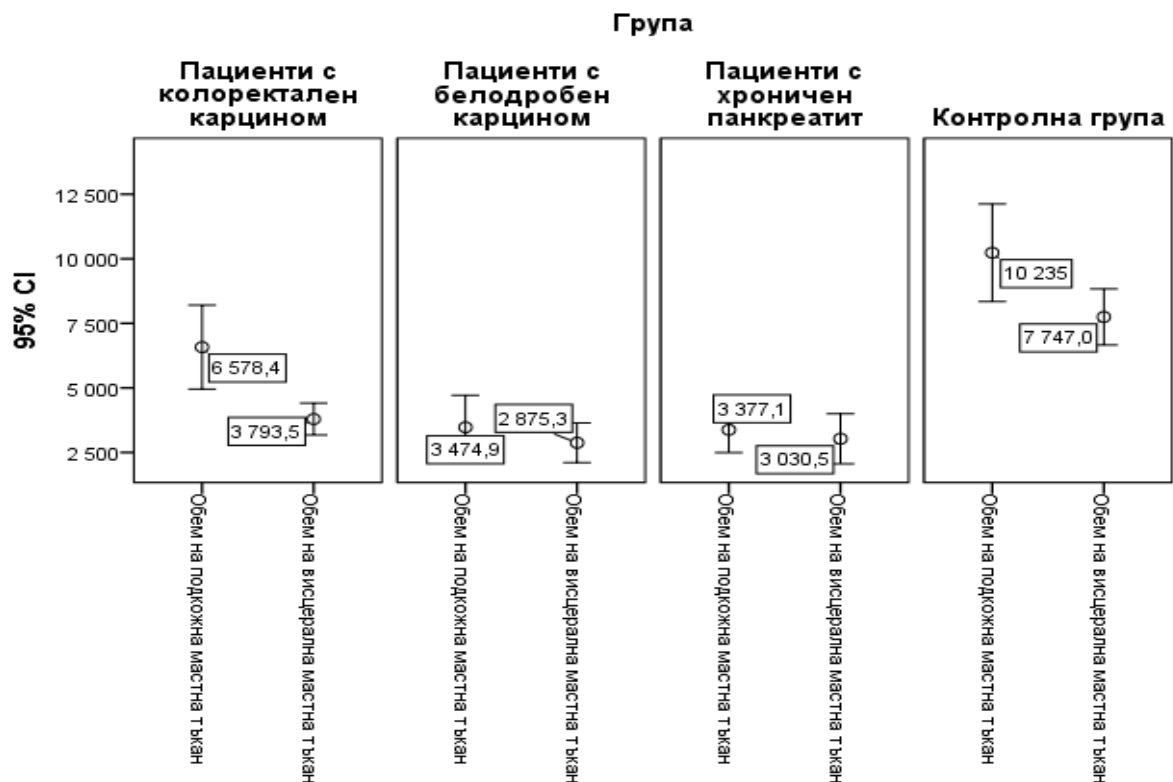
Фиг. 17. Среден обем на висцералната мастна тъкан според разглежданите групи пациенти

Не се установява връзка между възрастта и пола и обема на ВМТ. При пациентите с белодробен карцином, хроничен панкреатит и контролната група при мъжете се установява по-голям обем на ВМТ, докато при пациентите с колоректален карцином по-голям обем на ВМТ се наблюдава при жените (Фиг. 18).

И при четирите изследвани групи се наблюдава по-голям среден обем на ПМТ в сравнение с ВМТ. Най-изразена е разликата при пациентите от контролната група (съответно средно 10 235 cm³ за обема на ПМТ и средно 7 747 cm³ за обема на ВМТ) и в групата на пациентите с колоректален карцином (съответно 6 578.4 cm³ за обема на ПМТ и 3 793.5 cm³ за обема на ВМТ) (Фиг. 19.).



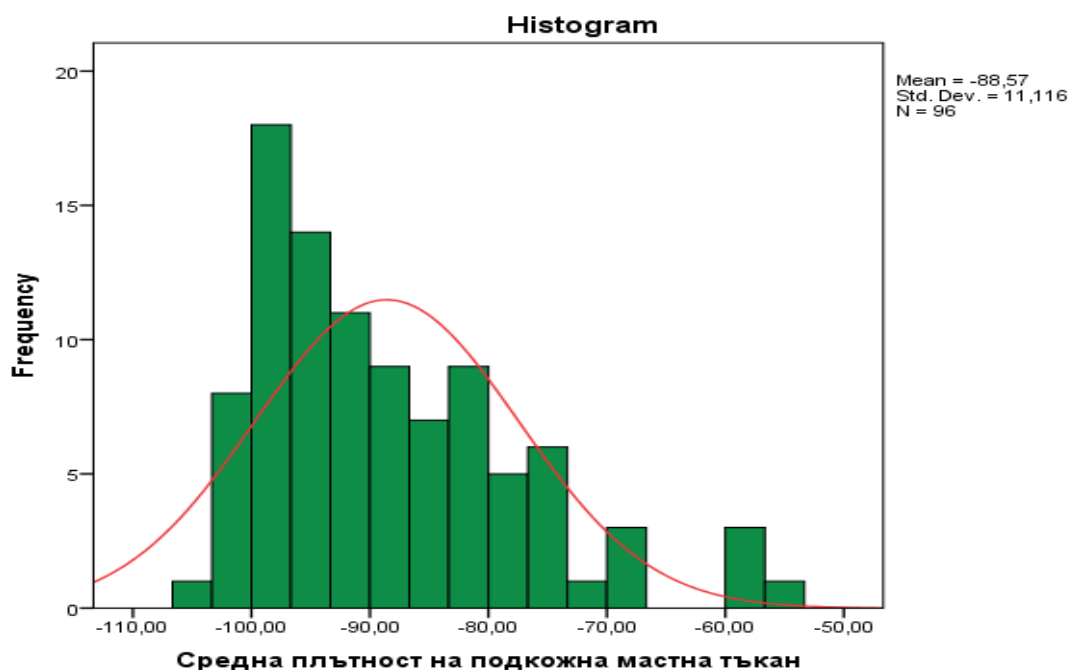
Фиг. 18. Среден обем на висцералната мастна тъкан според пола и изследваната група пациенти



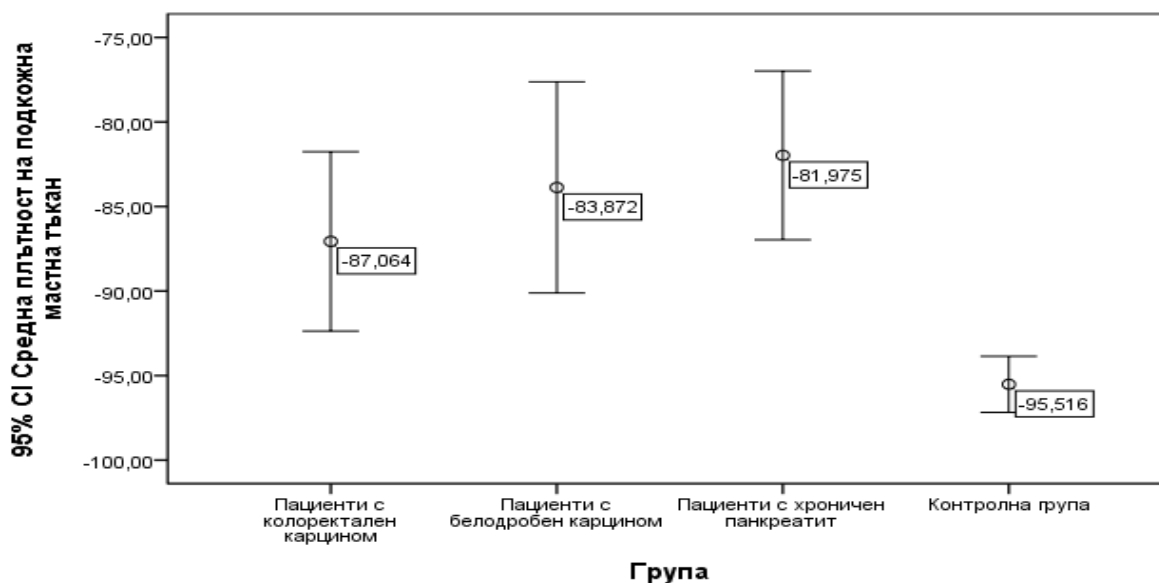
Фиг. 19. Среден обем на подкожната и висцерална мастна тъкан в изследваните групи пациенти

Средната плътност на ВМТ е -85.38 ± 10.14 ХЕ ($-103.75 - 62.62$ ХЕ), като се установява съществена разлика между разглежданите групи пациенти ($p < 0.001$) (Фиг. 20). Пациентите от контролната група имат най-малка плътност на ВМТ (-93.67 ХЕ), докато пациентите с хроничен панкреатит имат най-голяма плътност на ВМТ (-77.91 ХЕ) (Фиг. 21).

Установена е умерена зависимост между изследваните групи пациенти и плътността на ПМТ ($r = -0.319$; $p = 0.002$), която показва, че заболяването корелира с плътността на ПМТ.

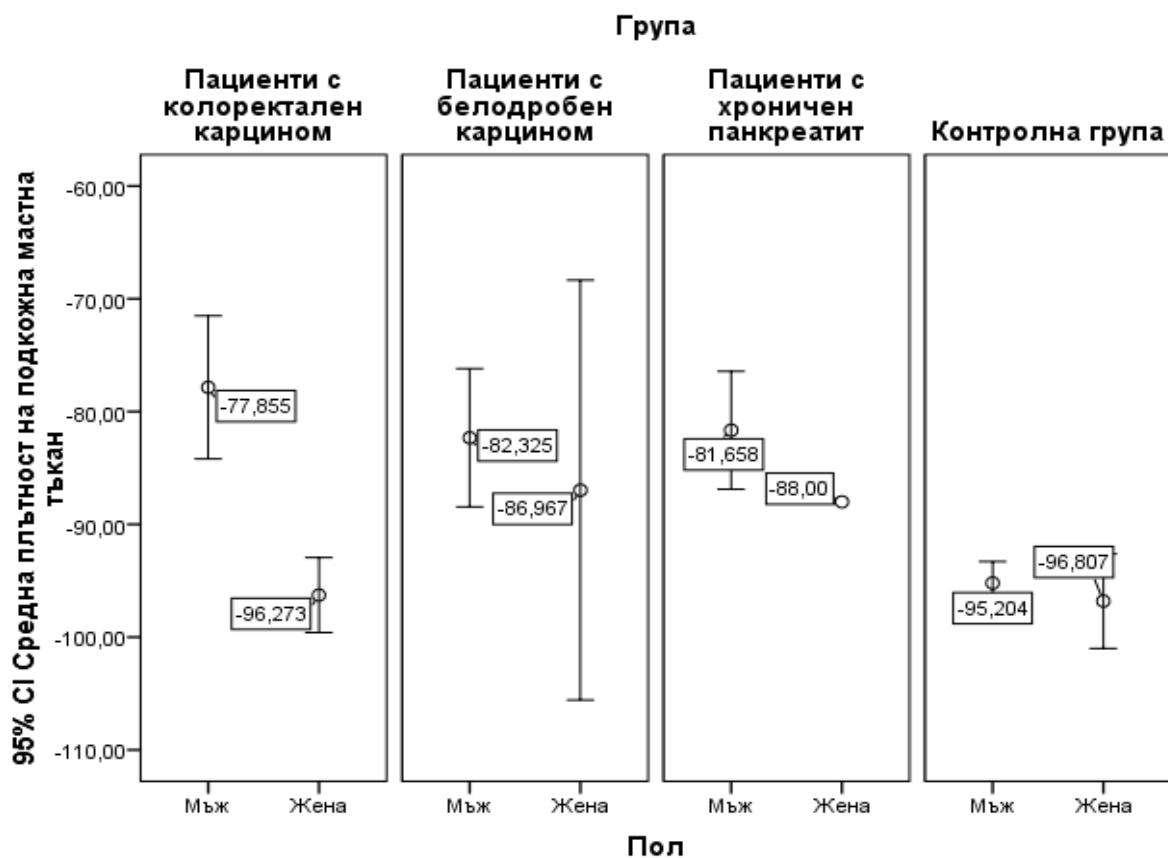


Фиг. 20. Разпределение на пациентите според плътността на подкожната мастна тъкан



Фиг. 21. Средна плътност на подкожната мастна тъкан според разглежданите групи пациенти

Не се установява връзка между възрастта и плътността на подкожната мастна тъкан, но се установява слаба към умерена зависимост с пола на изследваните пациенти ($r=-0.284$; $p=0.004$). При всички изследвани групи се установява по-голяма плътност на ПТМ при жените в сравнение с мъжете (Фиг. 22).

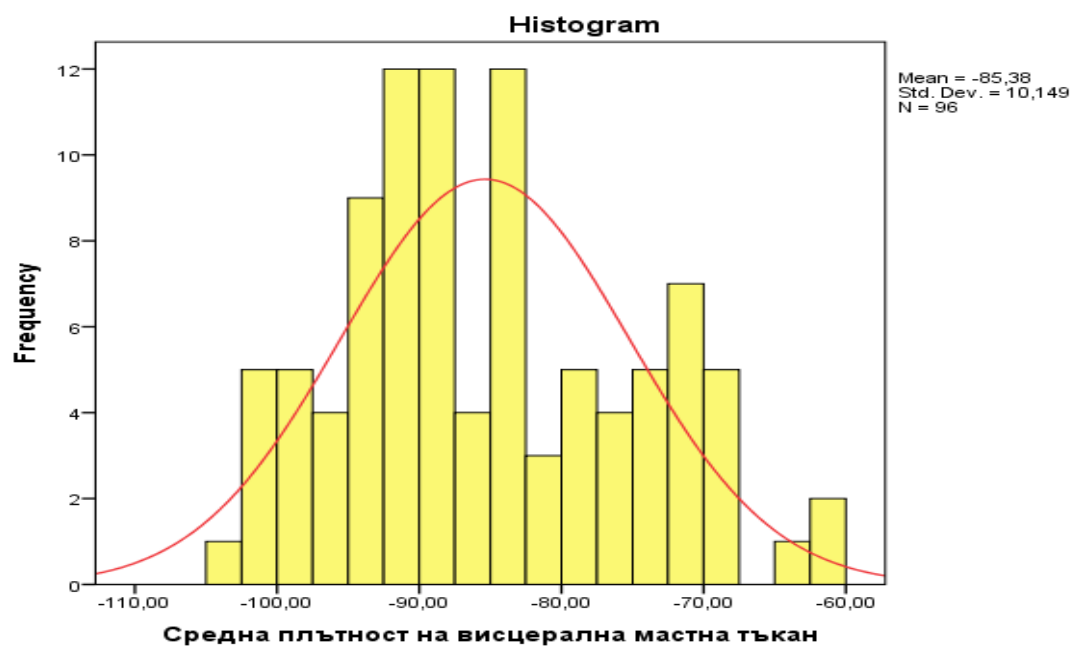


Фиг. 22. Средна плътност на подкожната мастна тъкан според пола и изследваната група пациенти

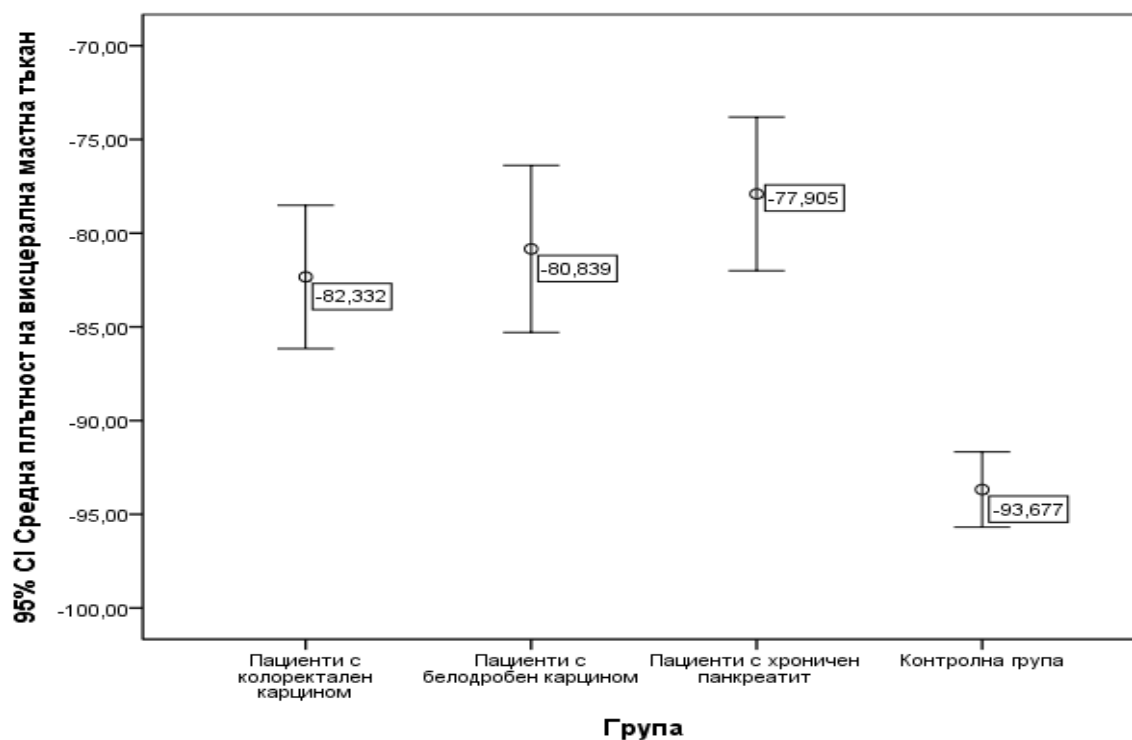
Средната плътност на ВМТ е -85.38 ± 10.14 ХЕ ($-103.75 - 62.62$ ХЕ) (Фиг. 23), като се установява съществена разлика между разглежданите групи пациенти ($p < 0.001$). Пациентите от контролната група имат най-малка плътност на ВМТ (-93.67 ХЕ), докато пациентите с хроничен панкреатит имат най-голяма плътност на ВМТ (-77.91 ХЕ) (Фиг. 24).

Установена е умерена зависимост между изследваните групи пациенти и плътността на висцералната мастна тъкан ($r=-0.448$; $p=0.001$), която показва, че заболяването корелира с плътността на висцералната мастна тъкан.

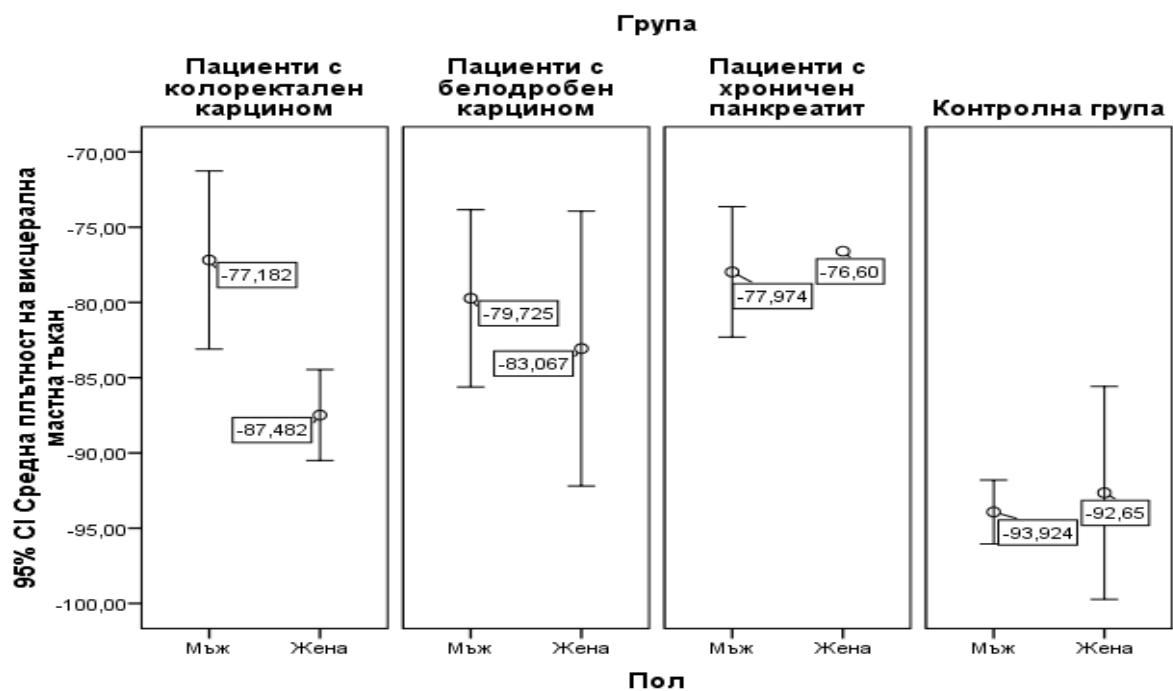
Не се установява връзка между възрастта и пола и плътността на подкожната мастна тъкан. При пациентите с колоректален и белодробен карцином се наблюдава по-голяма плътност при жените, докато при останалите групи по-голяма е плътността на ВМТ при мъжете (Фиг. 25).



Фиг. 23. Разпределение на пациентите според плътността на висцералната мастна тъкан

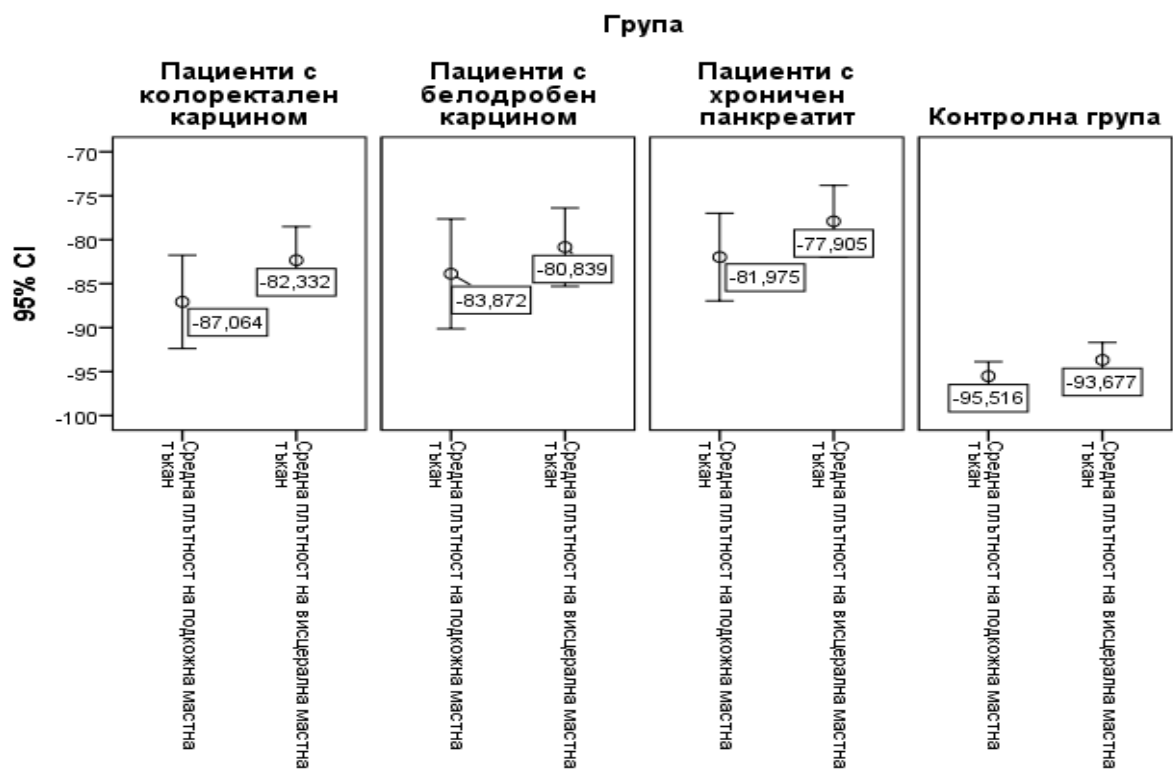


Фиг. 24. Средна плътност на висцералната мастна тъкан според разглежданите групи пациенти



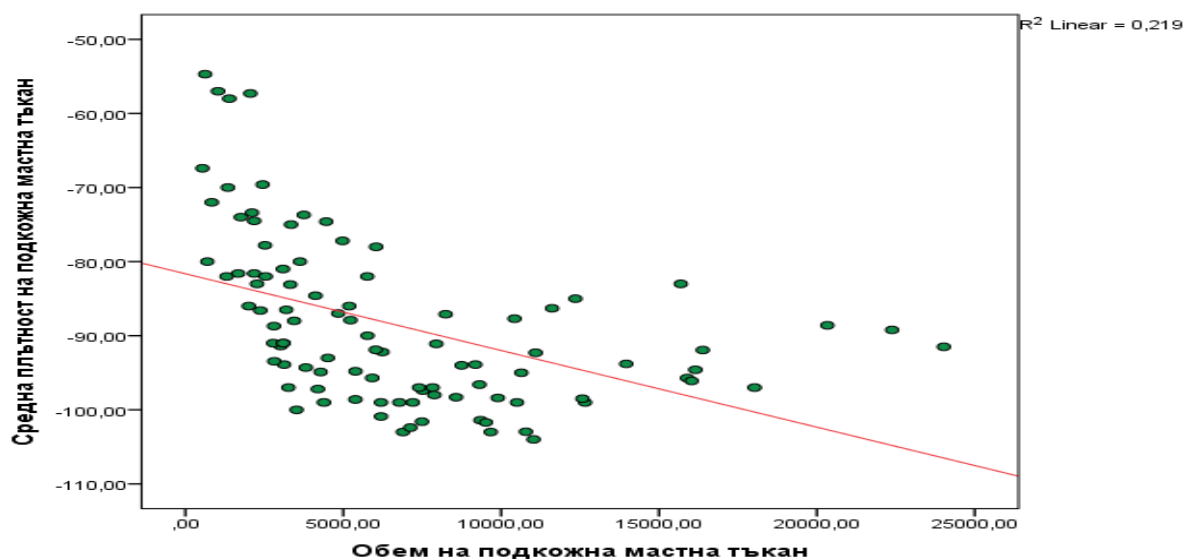
Фиг. 25. Средна плътност на висцералната мастна тъкан според пола и изследваната група пациенти

И при четирите изследвани групи се наблюдава по-малка плътност на подкожната мастна тъкан (ПМТ) в сравнение с висцералната мастна тъкан (ВМТ). (Фиг. 26.).

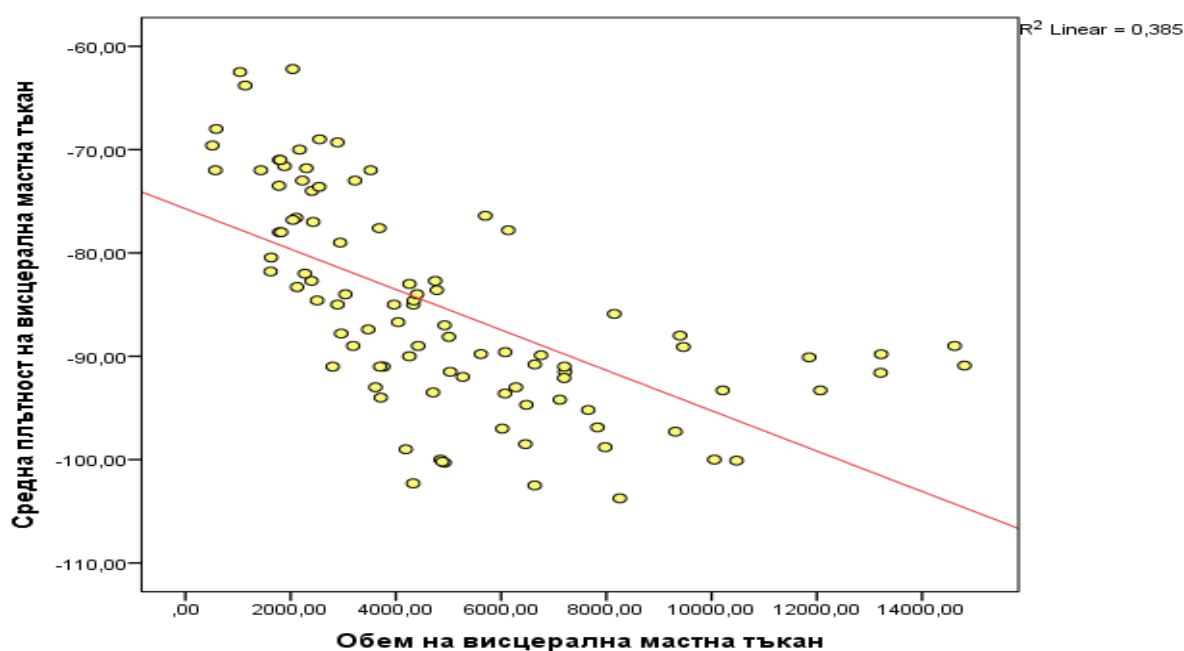


Фиг. 26. Средна плътност на подкожната и висцерална мастна тъкан в изследваните групи пациенти

Установена е умерена обратнопропорционална зависимост между обема и плътността на ПМТ ($r=-0.468$; $p<0.001$), която показва, че увеличаването на обема на ПМТ води до намаляване на плътността – това би могло да се обясни с увеличаване на втреклетъчното мастно съдържимо, без генеза на нови адипоцити (чиито допълнителни органици щяха да допринесат за по-висока средна плътност) (Фиг. 27.).



Фиг. 27. Зависимост между обема и плътността на подкожната мастна тъкан



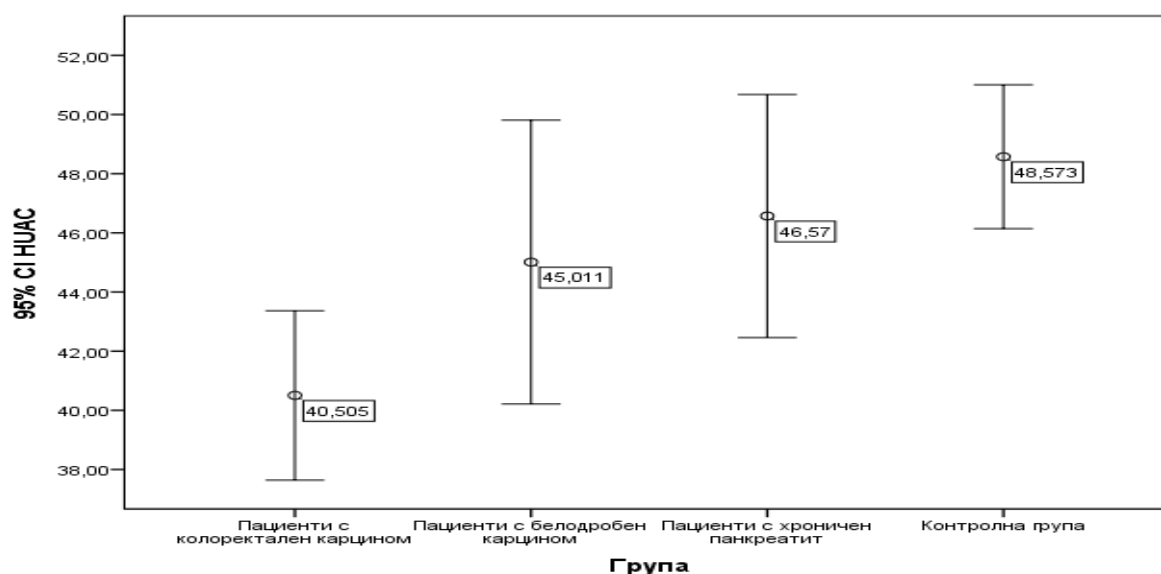
Фиг. 28. Зависимост между обема и плътността на висцералната мастна тъкан

Установена е значителна обратнопропорционална зависимост между обема и плътността на ВМТ ($r=-0.620$; $p<0.001$), която показва, че увеличаването на обема на ВМТ води до намаляване на плътността. Потенциалното обяснение е аналогично на посоченото по-горе (Фиг. 28.).

4.2. Да се изследват и анализират показателите за саркопения – HUAC, Psoas Index (PI)

Изследвани и анализирани са два показателя за саркопения HUAC и Psoas Index (PI). HUAC е изчислен при всички изследвани пациенти, докато Psoas Index е изчислен при 33 пациенти.

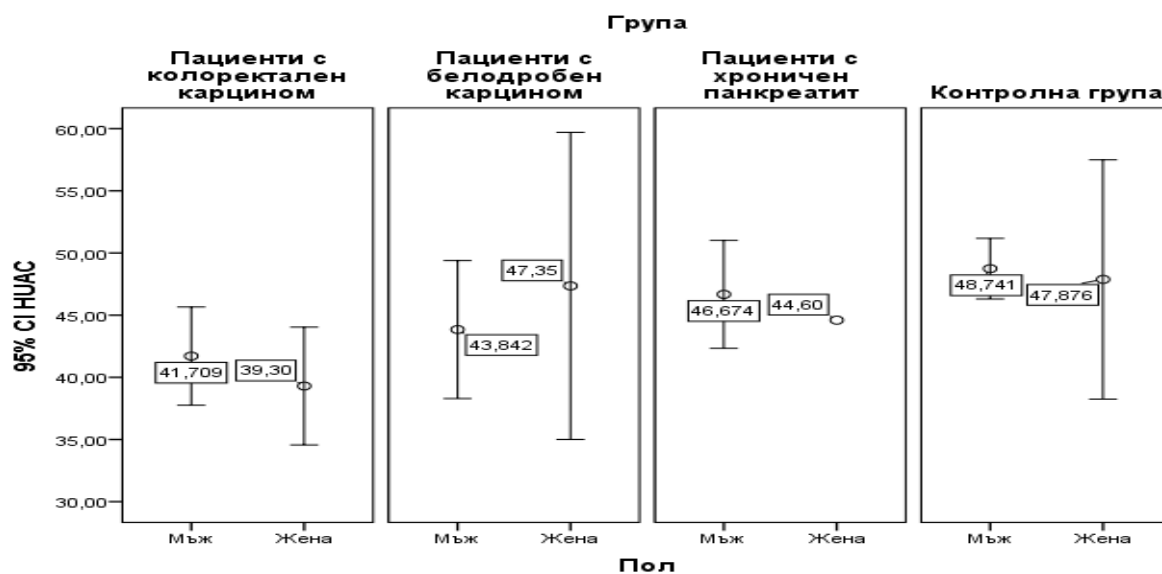
Установена е съществена разлика в средните стойности на HUAC при пациентите от четирите изследвани групи ($p=0.003$), като най-ниски са стойностите при пациентите с колоректален карцином (40.5), а най-висока е стойността при лицата от контролната група (Фиг. 29). Установена е умерена зависимост между стойностите на HUAC и наличието на дадено заболяване изследваните групи пациенти ($r=0.362$; $p<0.001$). По-високите стойности на HUAC в изследваната кохорта се свързват с наличието на белодробен карцином или хроничен панкреатит.



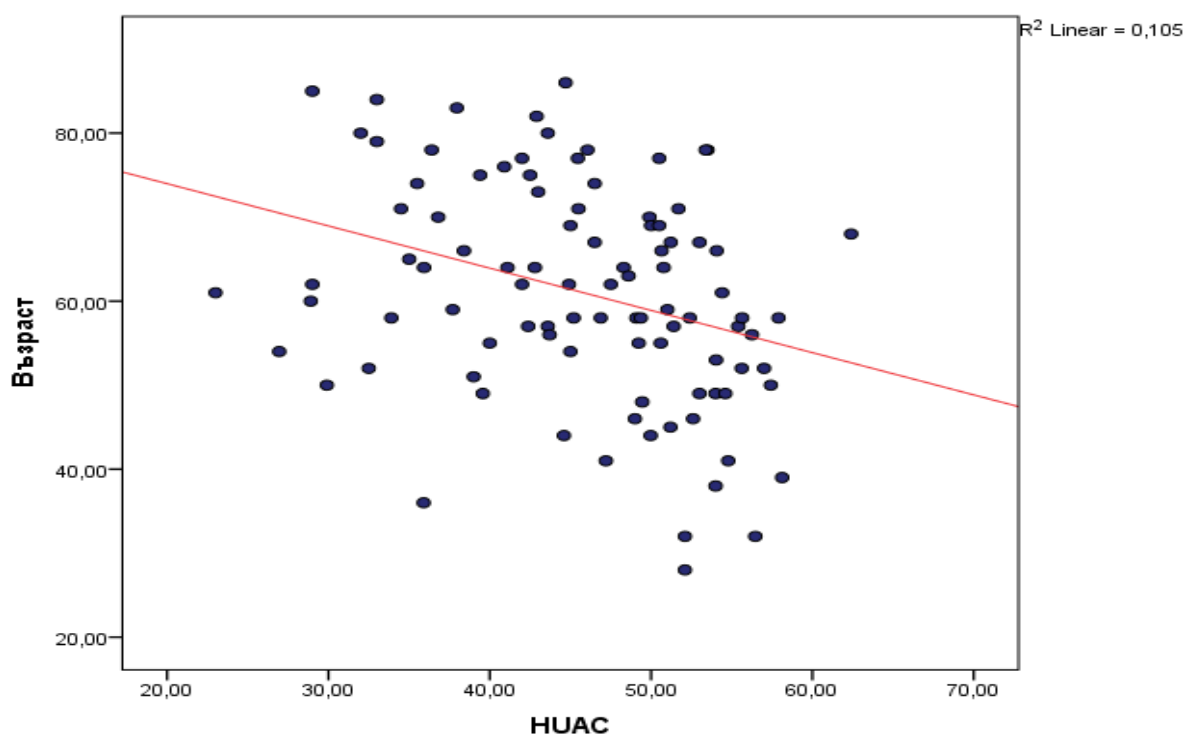
Фиг. 29. Средни стойности на HUAC според изследваната група

Въпреки, че в литературата не се установява връзка между пола и HUAC в настоящото изследване се установи умерена зависимост между тях при пациентите с колоректален карцином ($r=0.371$; $p<0.001$), като жените имат по-ниски стойности на HUAC спрямо мъжете. По-ниски стойности на HUAC при жените се наблюдават и при пациентите с хроничен панкреатит, докато в контролната група не се установява съществена разлика между половете (Фиг. 30.).

Изследването на връзката на HUAC с възрастта установи обратнопропорционална умерена зависимост ($r=-0.324$; $p=0.001$), която показва, че увеличаването на възрастта води до понижаване на стойността на HUAC (Фиг. 31) -логичен резултат с оглед на физиологичната хипотрофия, настъпваща със стареенето.

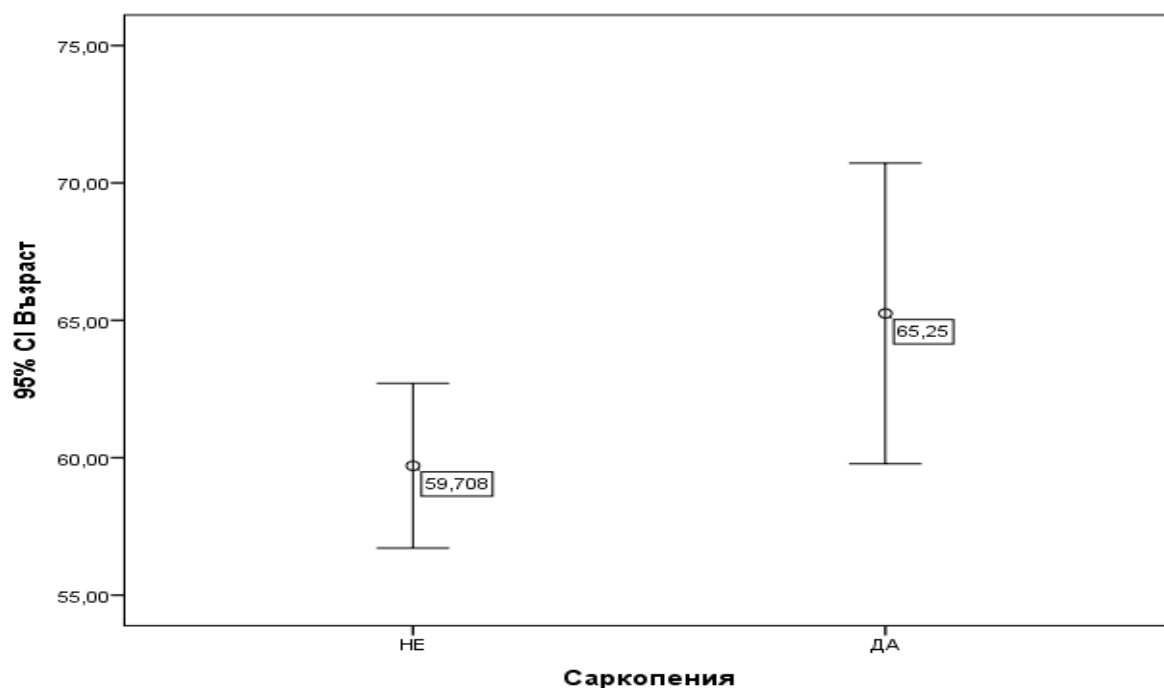


Фиг. 30. Средни стойности на HUAC според пола и изследваната група



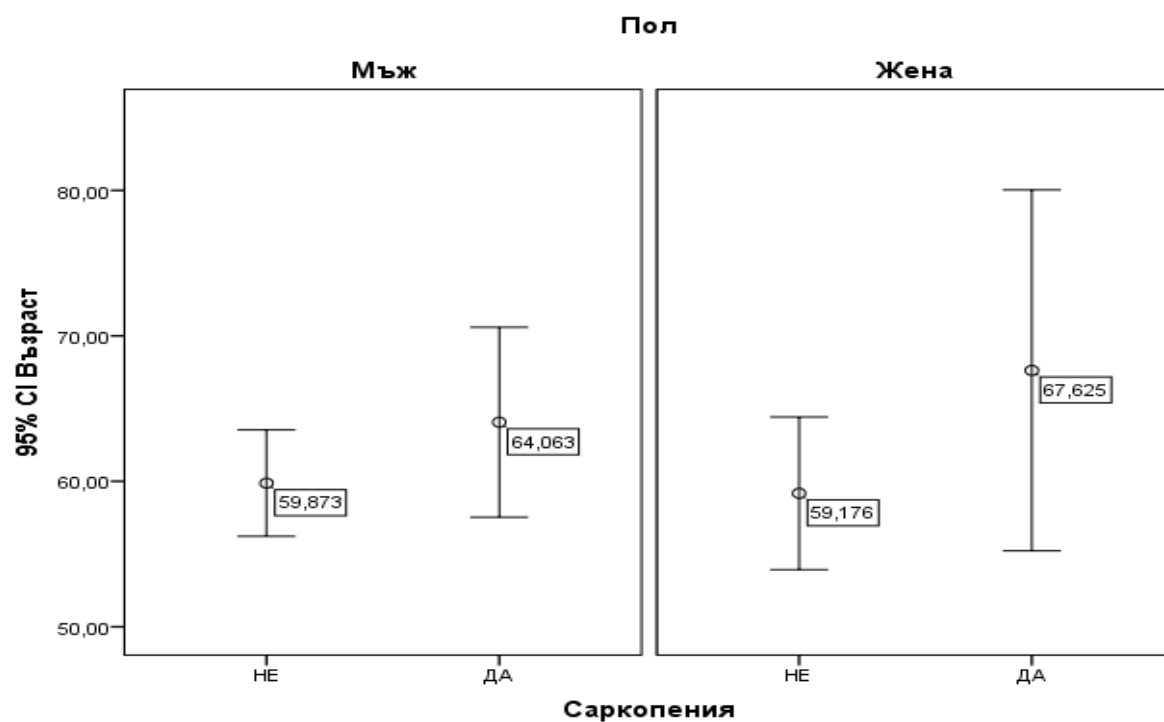
Фиг. 31. Зависимост между HUAC и възрастта

Общо пациентите с налична саркопения според стойностите на HUAC в цялата извадка са 24 души (25.0 %), като не се установява разлика според разпределението по пол, но се установява разлика по отношение на възрастта ($p < 0.05$) – пациентите със саркопения са по-възрастни (съответно 65.25 г. за пациентите със саркопения към 59.71 г. за пациентите без саркопения) (Фиг. 32). Отново логичен резултат с оглед на коментираното по-рано.



Фиг. 32. Средна възраст при пациентите със саркопения

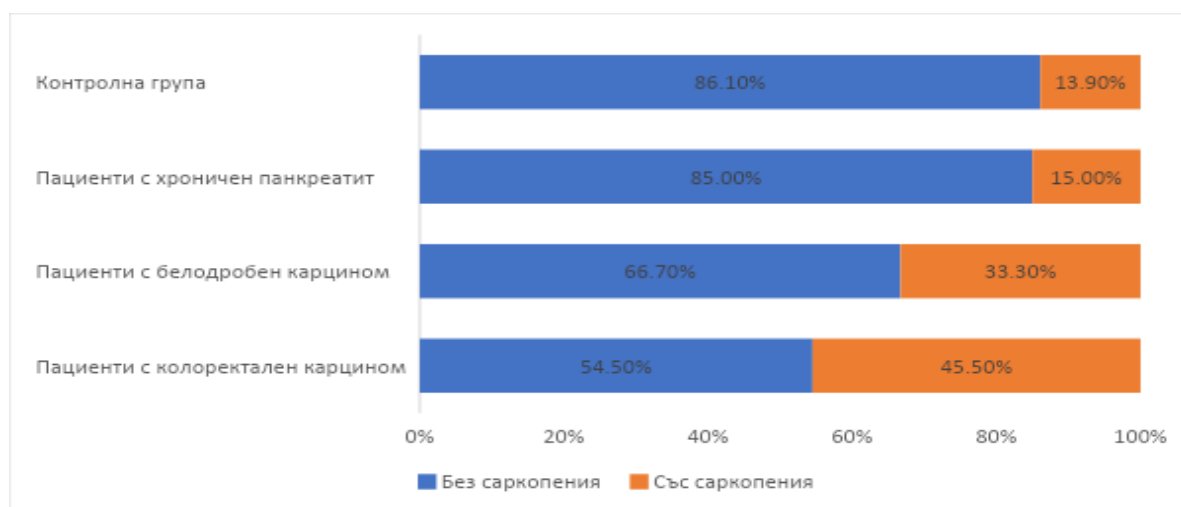
Анализирането на саркопенията пола и възрастта на пациентите, показва, че пациентите със саркопения са не само по-възрастни, но има превес на възрастта при жените. Според нашите резултати може да се каже, че при мъжете саркопенията се среща на малко по-ниска възраст спрямо жените (съответно 64.1 г. за мъжете и 67.6 г. за жените) ($p < 0.05$) (Фиг. 33).



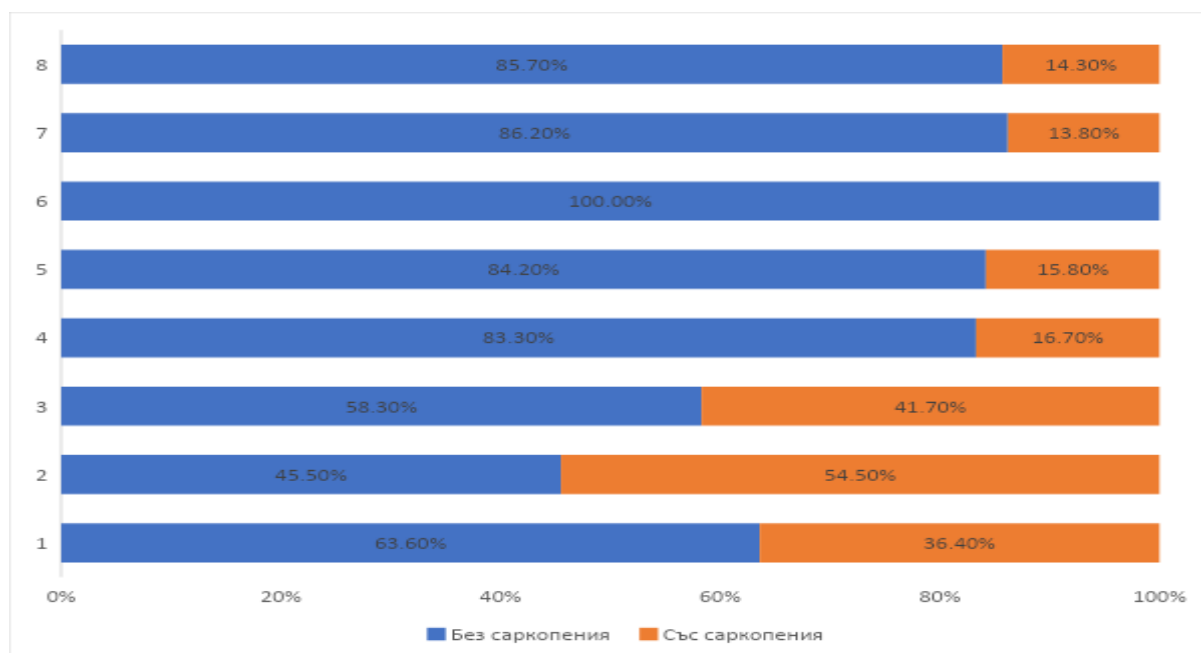
Фиг. 33. Средна възраст според пола и наличието на саркопения

Разглеждането на саркопенията в четирите изследвани групи показва наличието на съществена разлика ($p=0.029$), като най-висок относителен дял на саркопенията има в групата на пациентите с колоректален карцином (45.5 %), а най-нисък дял в контролната група (13.9 %) (Фиг. 34).

Извършването на по-детайлен анализ показва, че женският пол е рисков за наличието на саркопения при пациентите с колоректален карцином ($OR=2.1$ (0.381-11.589); $p<0.05$), а мъжкият пол е рисков фактор за наличието на саркопения при пациентите с белодробен карцином ($OR=2.5$ (0.370-16.888); $p<0.05$). В контролната група не се установява разлика между пациентите със саркопения според пола, а в групата на пациентите с хроничен панкреатит няма жени със саркопения (Фиг. 35.).

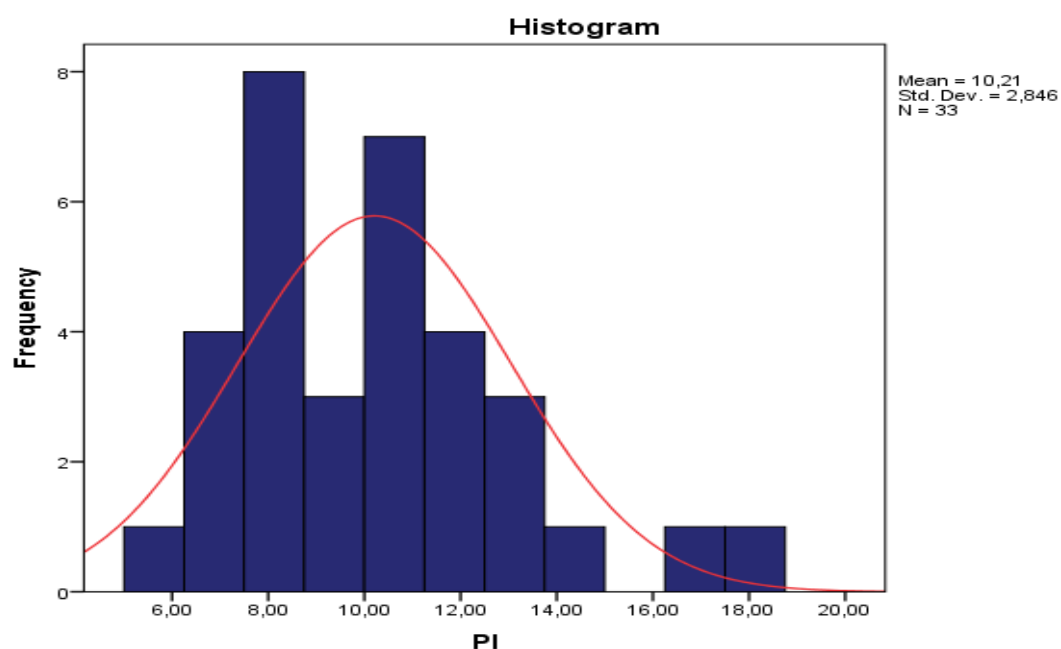


Фиг. 34. Относителен дял на пациентите със саркопения в изследваните групи

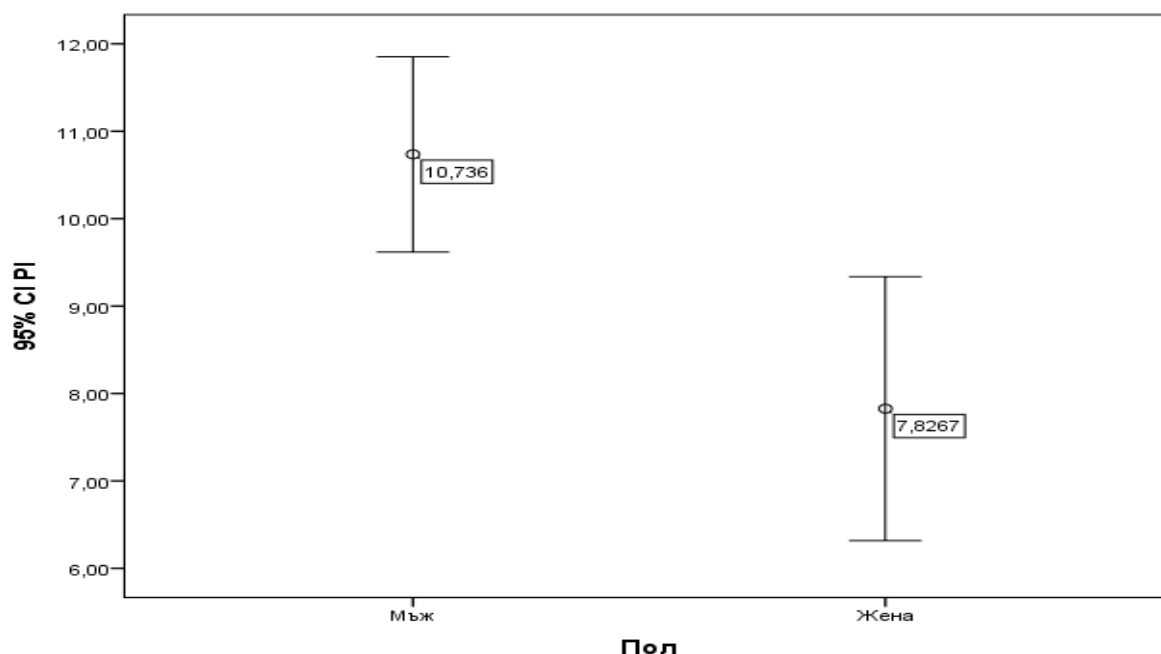


Фиг. 35. Относителен дял на пациентите със саркопения според пола в изследваните групи

Вторият изследван показател е Psoas Index (PI). Средната стойност е $10.21 \pm 2.84 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ($5.74\text{-}18.30 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) (Фиг. 36). Установена е съществена разлика в средната стойност на показателя според пола ($p=0.021$), като при мъжете се наблюдават по-високи стойности (Фиг. 37). Установена е и умерена зависимост между женския пол и Psoas Index ($r=0.400$; $p=0.021$).

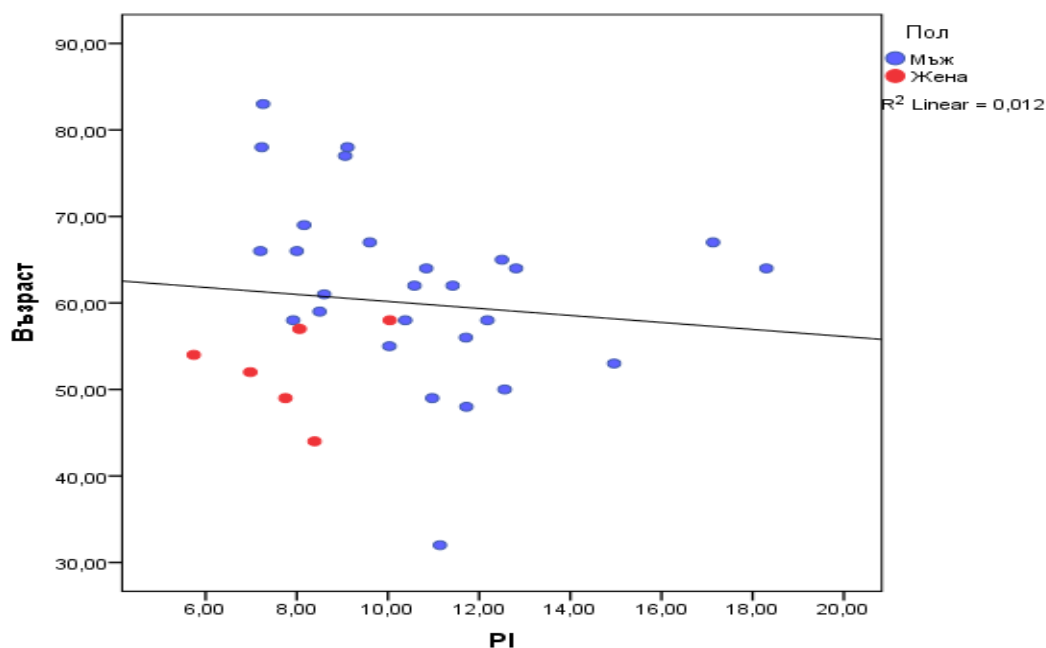


Фиг. 36. Разпределение на пациентите според Psoas Index (PI)



Фиг. 37. Средна стойност на Psoas Index (PI) според пола

Интересен е факта, че се установява обратнопропорционална умерена зависимост между възрастта и Psoas Index при мъжете ($r=-0.314$; $p=0.011$). Връзка между възрастта и Psoas Index при жените не се установява в настоящото изследване (Фиг. 38).



Фиг. 38. Зависимост между възрастта и Psoas Index (PI) според пола

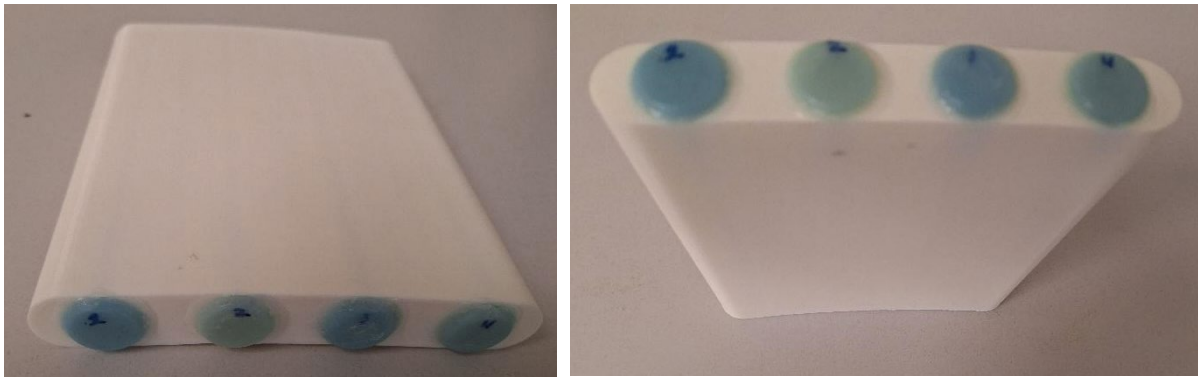
Не се установява връзка между HUAC и Psoas Index (PI) в изследваната група пациенти.

4.3. Да се оцени костната плътност с компютърна томография чрез използване на фантоми

В колаборация с проект „Клинично значение на абдоминалната висцерална мастна тъкан при пациенти с дихателни нарушения по време на сън“, с ръководител проф. д-р Диана Петкова Господинова-Вълкова и в колаборация с екипа на проект FN21021 “An Innovative Method for Quality Control of X-ray Systems”, ръководен от проф. Кристина Близнакова, бе създаден специален in-house фантом с цел оптимизиране на определянето на костната плътност. Фантомът служи за обективен репер, по който се нормализират и уеднаквяват стойностите на Хънсфилдовите единици от костната плътност при различните пациенти. Фантомът е необходим поради вариацията в използваните по време на сканирането напрежение и ток, вариациите в които се определят автоматично според хабитуса на пациента от фабрично настроен софтуер за оптимизиране на йонизиращата доза.

Компютърният модел за фантома е създаден от един човек за около 2 часа работа, използвайки софтуер Cinema4D. Като алтернатива могат да се използват и други програми за компютърно моделиране като Blender (изцяло безплатна) или DesignSpark Mechanical (съществува безплатна версия). Фантомът представлява леко огънат носител с внедрени четири епруветки, изпълнени съответно с дестилирана вода и три разтвора с референтни концентрации на калциев хлорид (Фиг. 39).

Фантомът служи за обективен репер, по който се нормализират и уеднаквяват стойностите на Хънсфилдовите единици от костната плътност при различните пациенти. Фантомът е необходим поради вариацията в използваните по време на сканирането напрежение и ток, вариациите в които се определят автоматично според хабитуса на пациента от фабрично настроен софтуер за оптимизиране на йонизиращата доза.



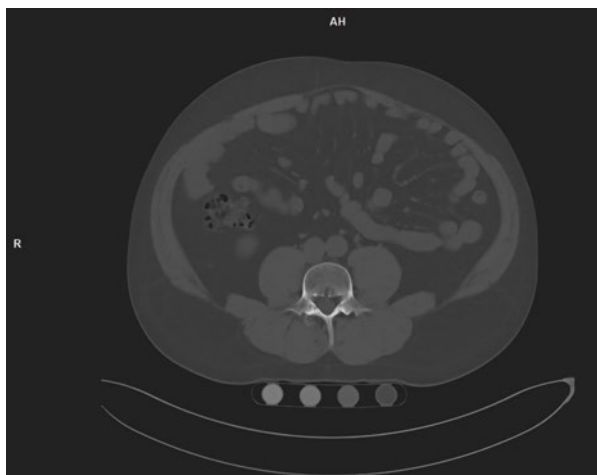
Фиг. 39. Специален in-house фантом с цел оптимизиране на определянето на костната плътност.



Фиг. 40. Мястото на позициониране на фантома на топограмата

Фантомът е отпечатан от PLA нишка на професионален 3D принтер Raise3D Pro3 Plus с голяма работна площ и възможност за отпечатване на големи модели (Фиг. 40).

Съществуват по-достъпни модели с по-малка площ на печат, които са задоволителни за отпечатване на фантома и които към момента на изработката на модела са с цена между 500 – 2000 BGN. Цената на PLA нишката, използвана за фантома, модел Raise3D Premium PLA White е 74.00 BGN за килограм, като материалът за самия фантом е с цена 12.69 BGN. Калциевият хлорид, използван в епруетките на фантома е с цена около 5 – 10 BGN за килограм или 1 – 2 BGN за фантома. Отпечатването на фантома е отнело 49 часа и 14 минути, а приготвянето на разтворите на калциев хлорид и приложението им във фантома е отнела между 30 и 60 минути.



Фиг. 41. Аксиален срез от нативна СТ на абдомен на нивото на тялото L3 със специално създаден in-house фантом с цел оптимизиране на определянето на костната плътност съдържащ четири епруветки, изпълнени съответно с дестилирана вода и три разтвора с референтни концентрации на калциев хлорид. Фантомът се позиционира в лумбалната област.

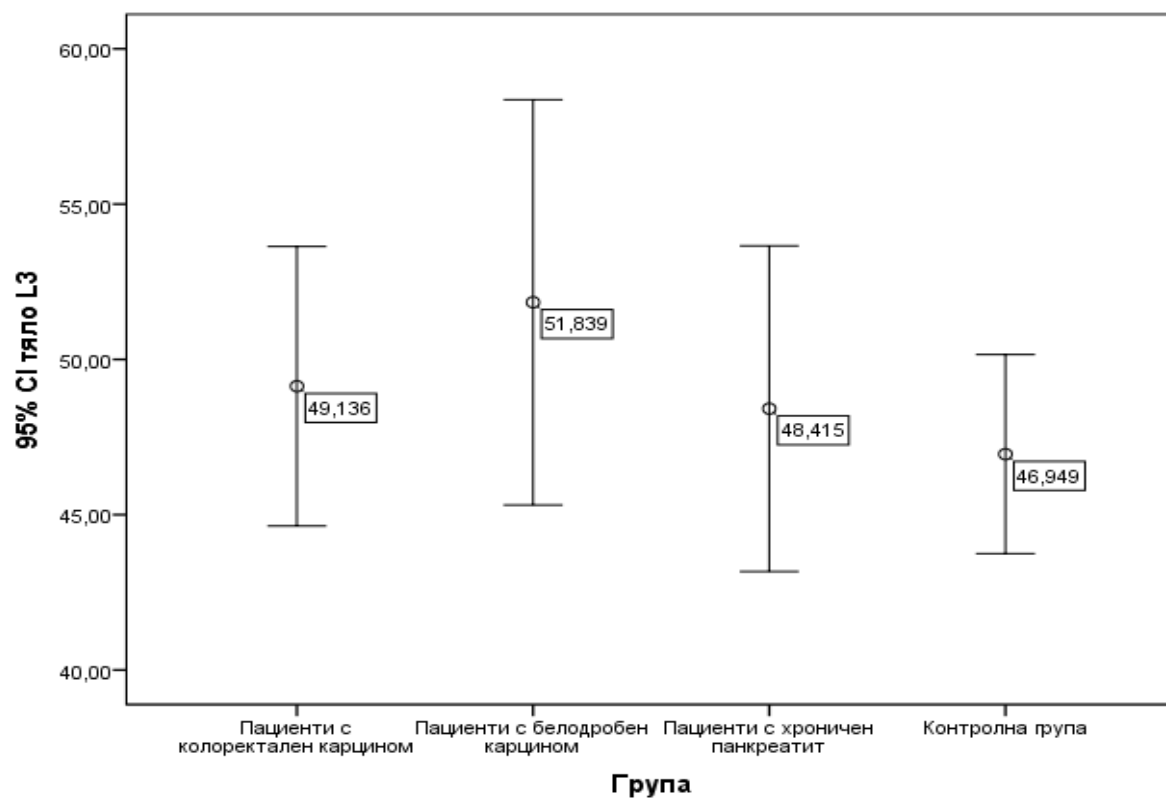


Фиг.42. Позициониране на фантома на сагитален срез при нативна СТ на абдомен на същия пациент.

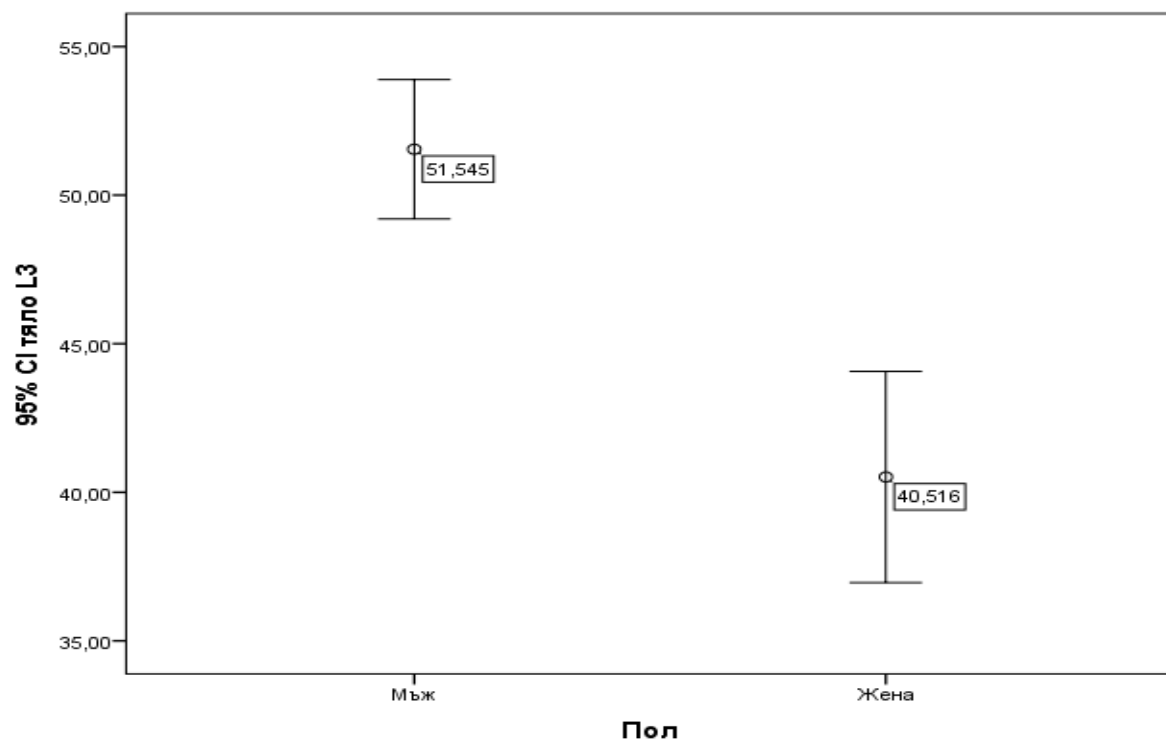
4.4. Да се изследва и оцени връзката между костната плътност и подкожната и висцерална мастна тъкан

При всички пациенти е изследвана и оценена костната плътност на тялото на L3, като не се установява съществена разлика по отношение на изследваните групи въпреки варирането на стойностите ($p > 0.05$) (Фиг. 43).

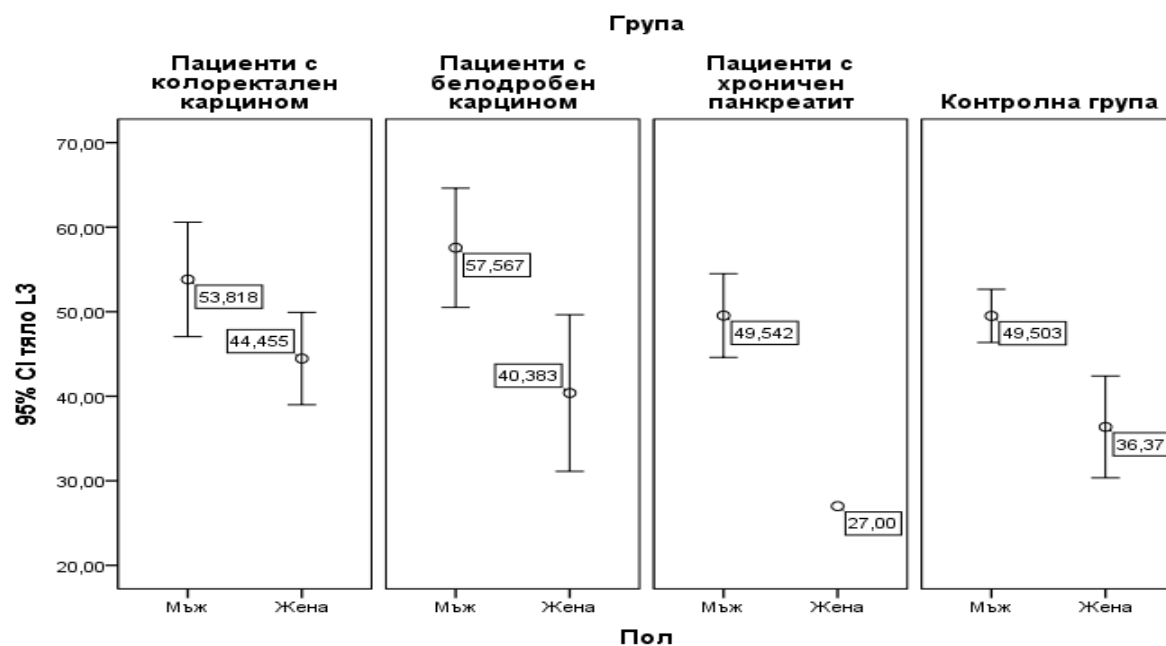
Съществена разлика се установява според пола на пациентите ($p < 0.001$), като при жените се наблюдава значително по-ниска костна плътност (съответно 40.52 XE за жените и 51.54 XE за мъжете) (Фиг. 44). Установява се умерена зависимост между костната плътност и пола ($r = -0.454$; $p < 0.001$), която показва, че при жените тя е намалява. Тази зависимост и разлика става още по-видна когато се разгледат резултатите според пола и изследваните групи ($p < 0.001$) (Фиг. 45), където жените с хроничен панкреатит имат най-ниска костна плътност (27.0 XE), следвани от жените от контролната група (36.37 XE).



Фиг. 43. Средна стойност на костната плътност на тялото на L3 според изследваните групи

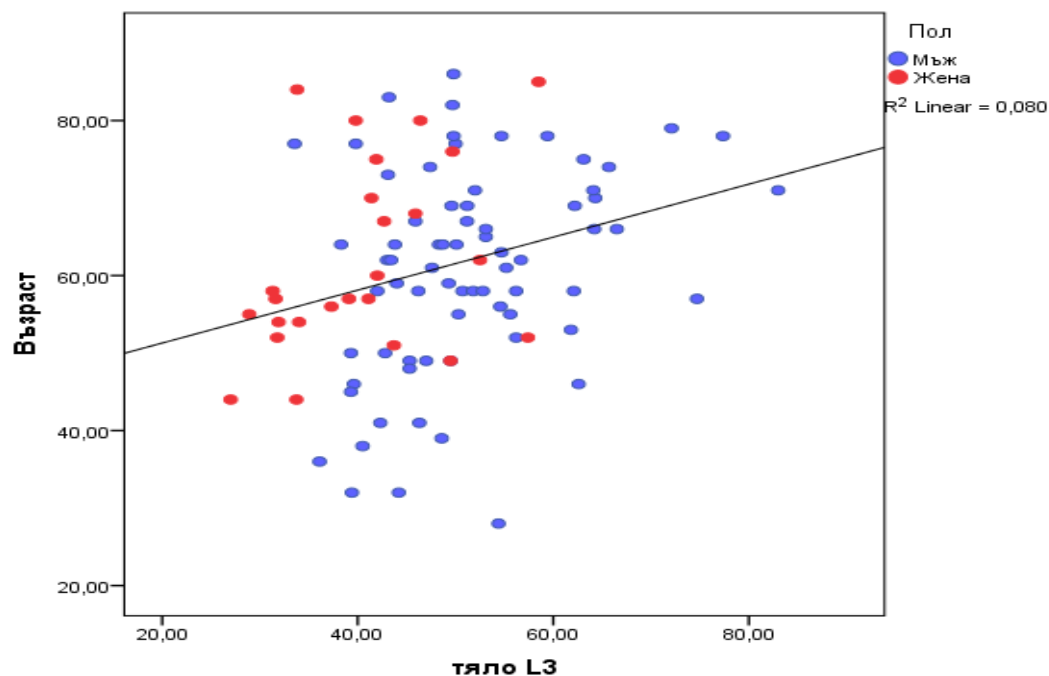


Фиг. 44. Средни стойности на костната плътност на тялото на L3 според пола

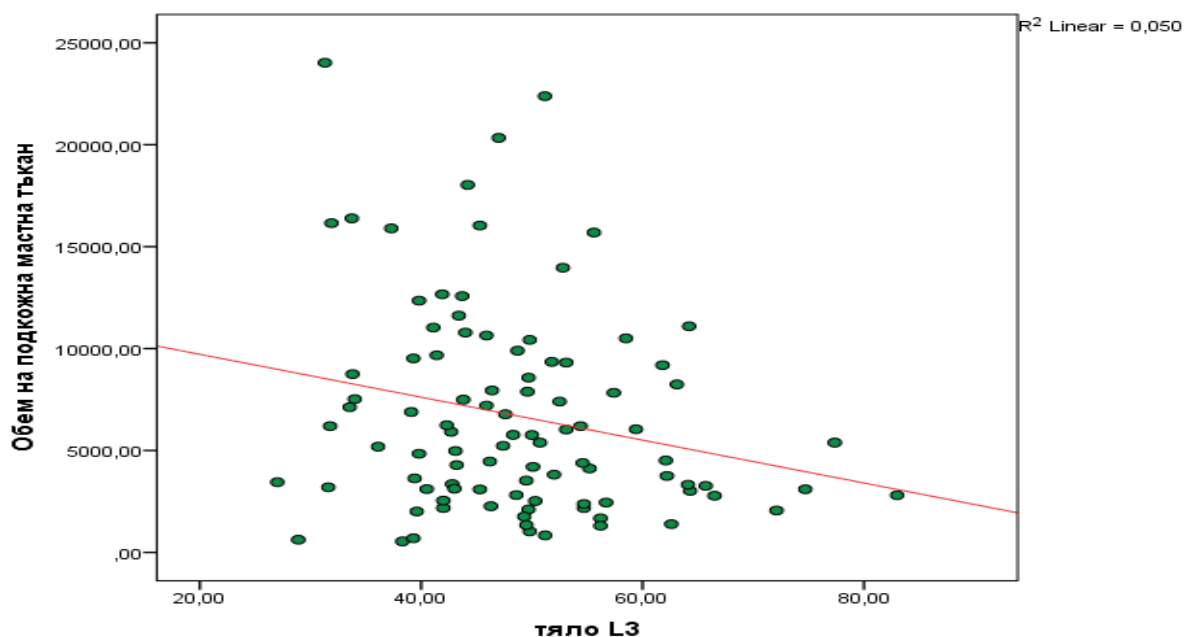


Фиг. 45. Средна костна плътност на тялото на L3 според пола и изследваната група

В настоящата извадка се установява правопрпорционална умерена зависимост между костната плътност на тялото на L3 и възрастта както при мъжете ($r=0.320$; $p=0.006$), така и при жените ($r=0.392$; $p=0.05$) (Фиг. 46).



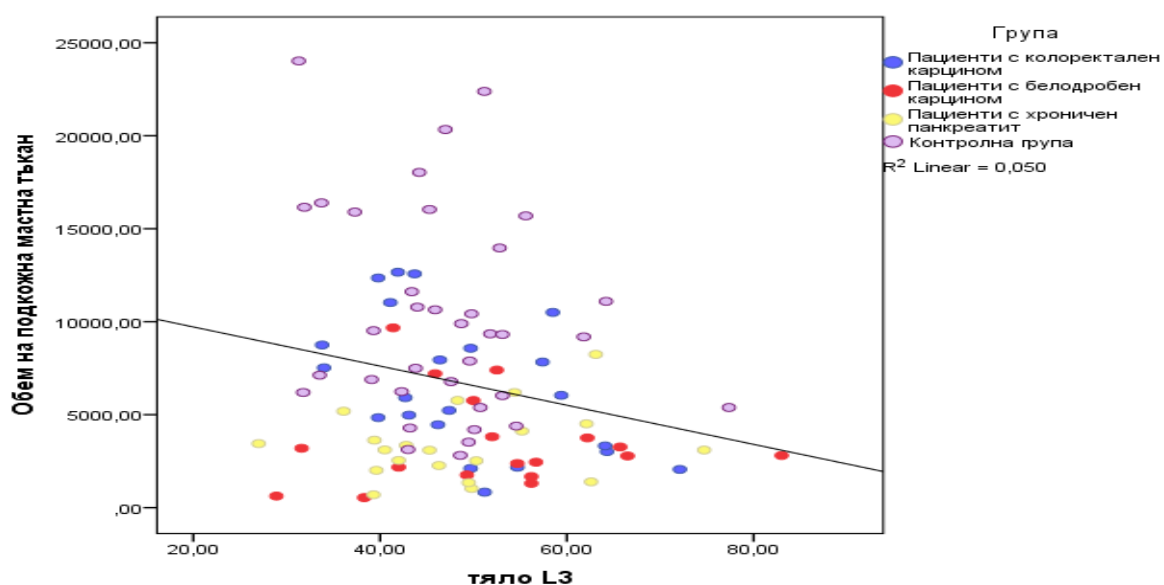
Фиг. 46. Зависимост между костната плътност на тялото на L3 и възрастта според пола



Фиг. 47. Зависимост между костната плътност на тялото на L3 и обема на подкожната мастна тъкан

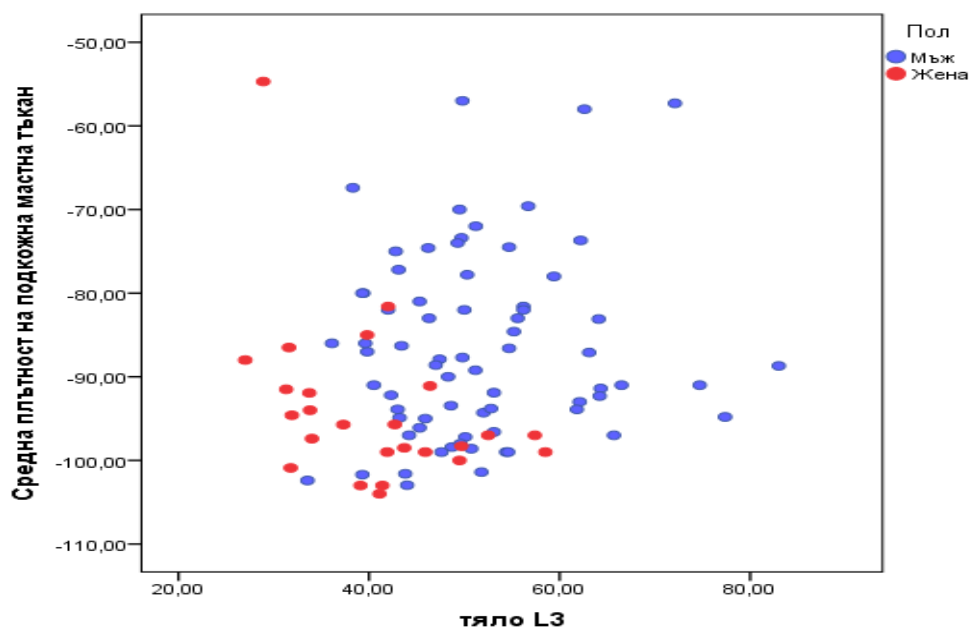
Изследването на връзката между костната плътност и обема на подкожната мастна тъкан показва че има обратнопропорционална слаба зависимост между двата показателя ($r = -0.224$; $p = 0.028$), която показва, че ниската костна плътност се свързва с по-голям обем на подкожната мастна тъкан (Фиг. 47).

Тази обратнопропорционална зависимост между костната плътност на тялото на L3 и обема на подкожната мастна тъкан е най-изразена в групата на пациентите с колоректален карцином ($r = -0.488$; $p = 0.021$) (Фиг. 48).

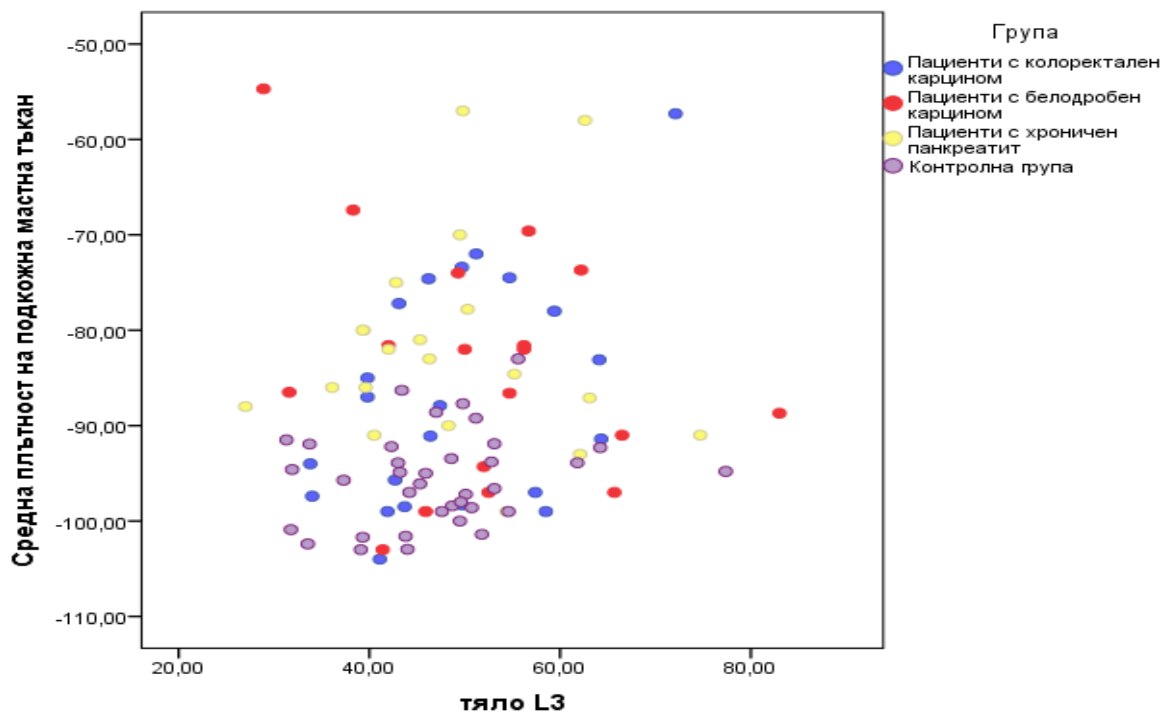


Фиг. 48. Зависимост между костната плътност на тялото на L3 и обема на подкожната мастна тъкан според изследваните групи

Установена е обратнопропорционална умерена зависимост между костната плътност на тялото на L3 и средната плътност на подкожната мастна тъкан при жените ($r=-0.409$; $p=0.043$) (Фиг. 49), като такава не се установява при мъжете.



Фиг. 49. Зависимост между костната плътност на тялото на L3 и средната плътност на подкожната мастна тъкан според пола

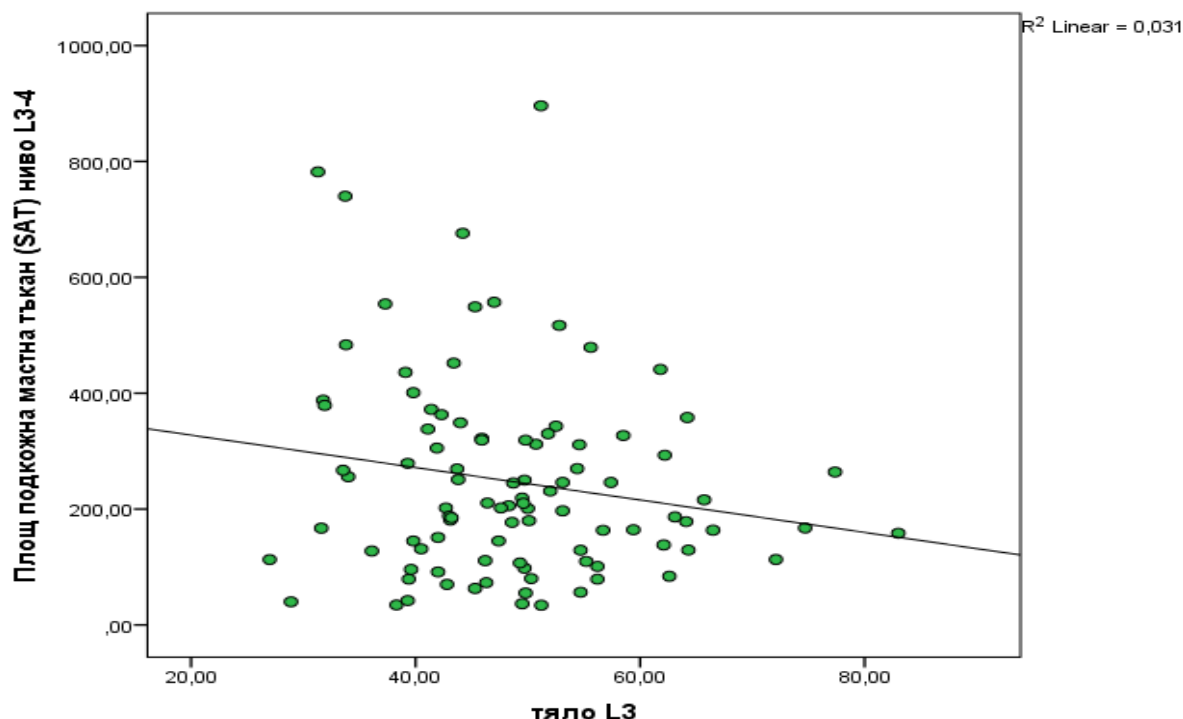


Фиг. 50. Зависимост между костната плътност на тялото на L3 и средната плътност на подкожната мастна тъкан според изследваните групи

За разлика от обема на подкожната мастна тъкан, при изследването на връзката между средната плътност на подкожната мастна тъкан и костната плътност на тялото на L3 при пациентите от четирите изследвани групи се наблюдават някои съществени различия. В групата на пациентите с колоректален карцином се установява правопрпорционална зависимост между средната плътност на подкожната мастна тъкан и костната плътност на тялото на L3 ($r=0.462$; $p=0.030$). В групата на пациентите с белодробен карцином се установява обратнопропорционална умерена зависимост между двата показателя ($r=-0.308$; $p=0.021$). Докато при пациентите с хроничен панкреатит и контролната група не се установява връзка между средната плътност на подкожната мастна тъкан и костната плътност на тялото на L3 (Фиг. 50).

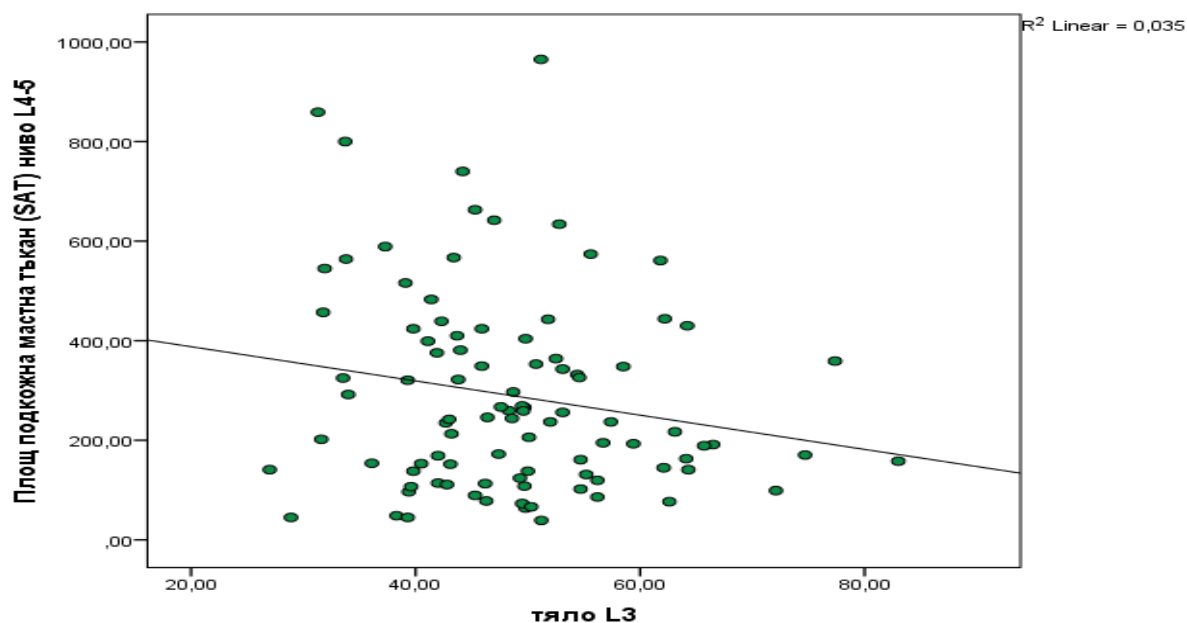
Не се установява зависимост между обема и средната плътност на висцералната мастна тъкан и костната плътност на тялото на L3.

Установи се слаба обратнопропорционална зависимост между площта на подкожната мастна тъкан на ниво L3-L4 и костната плътност на тялото на L3 ($r=-0.176$; $p=0.086$) (Фиг. 51), което се дължи основно на женския пол, но не се установи такава зависимост с площта на висцералната мастна тъкан на ниво L3-L4.



Фиг. 51. Зависимост между площта на подкожната мастна тъкан на ниво L3-L4 и костната плътност на тялото на L3

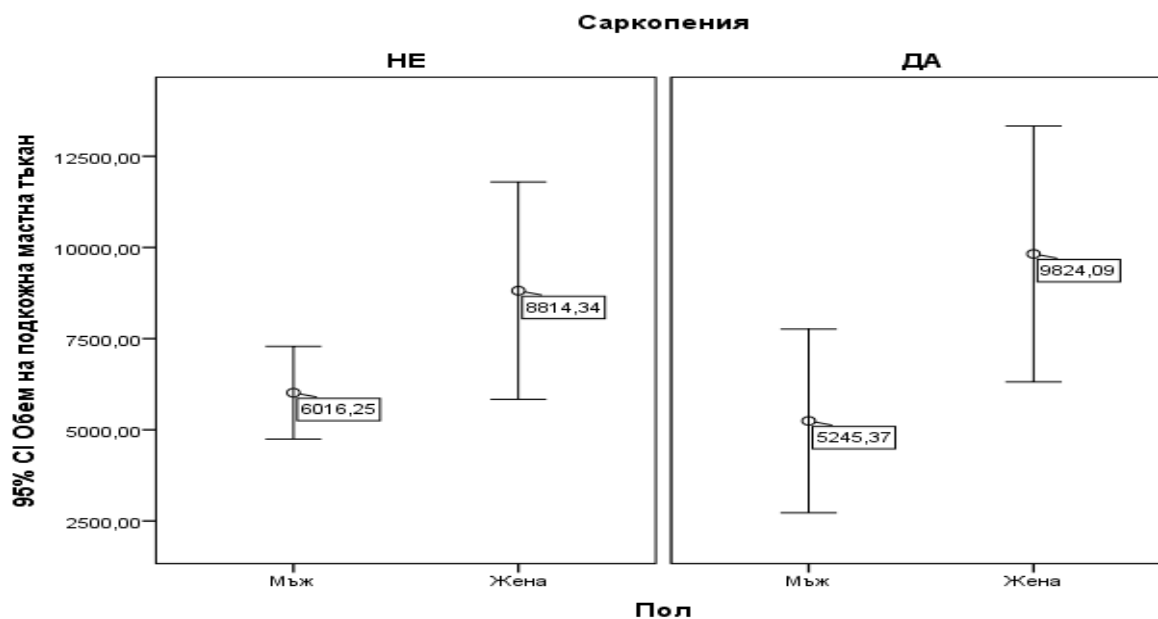
Установи се и слаба обратнопропорционална зависимост между площта на подкожната мастна тъкан на ниво L4-L5 и костната плътност на тялото на L3 ($r=-0.187$; $p=0.067$) (Фиг. 52), като тук също зависимостта се дължи на женския пол. Не се установи такава зависимост с площта на висцералната мастна тъкан на ниво L4-L5.



Фиг. 52. Зависимост между площта на подкожната мастна тъкан на ниво L4-L5 и костната плътност на тялото на L3

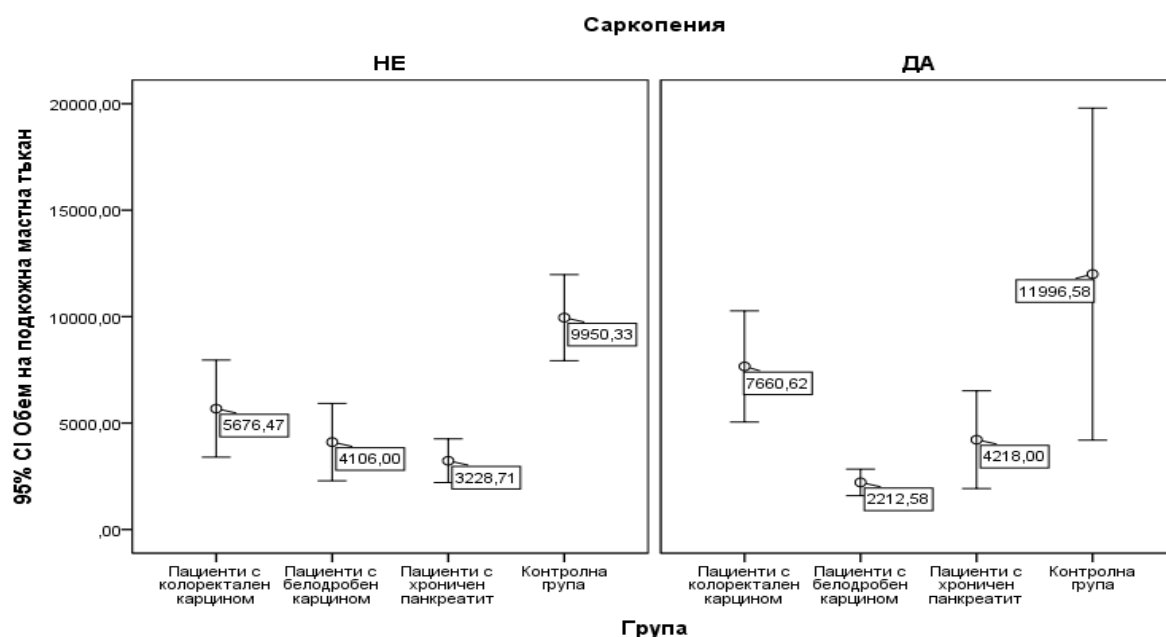
4.5. Да се изследва и оцени връзката между показателите за КТ оценка на подкожната и висцерална мастна тъкан, костната плътност и саркопенията

Изследването на обема на подкожната мастна тъкан според наличието на саркопения не показва съществена разлика. Но по-детайлният анализ показва, че при пациентите със саркопения се установяват по-високи стойности на обема на подкожна мастна тъкан при жените (9824.08 cm^3 към 8814.34 cm^3) и по-ниски при мъжете (5245.36 cm^3 към 6016.25 cm^3), като се наблюдава съществена разлика в обема на подкожната мастна тъкан между двата пола в групата на пациентите със саркопения ($p < 0.01$), но и между мъжете и жените в двете групи ($p < 0.05$) (Фиг. 53).



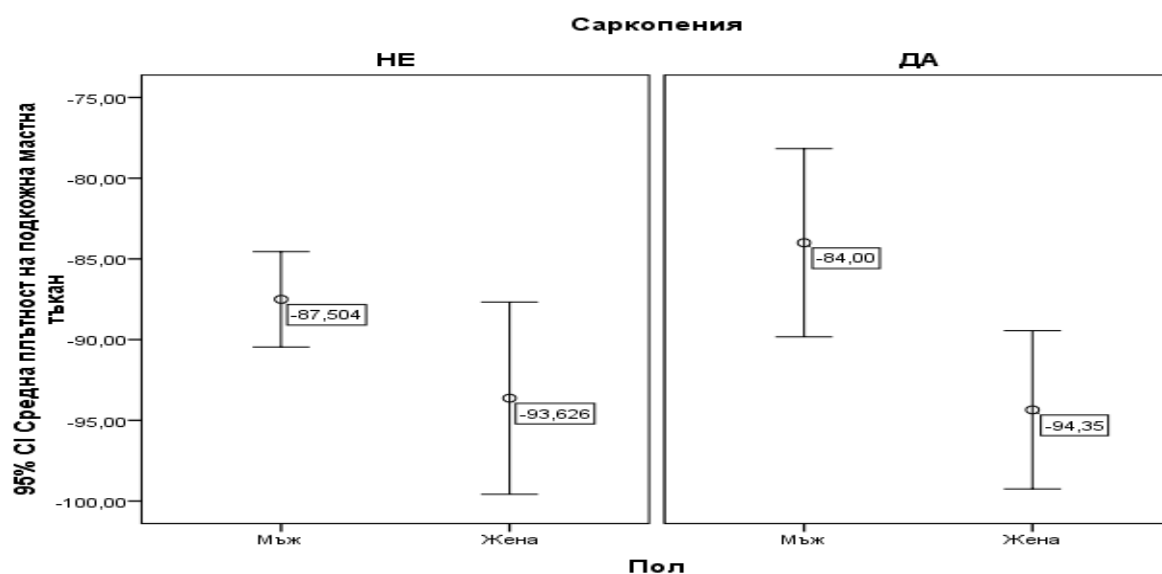
Фиг. 53. Средни стойности на обема на подкожната мастна тъкан според наличието на саркопения и пола

Съществена разлика в обема на подкожната мастна тъкан се установява и по отношение на пациентите със саркопения в изследваните групи ($p < 0.001$), където с най-малък обем на подкожната мастна тъкан са пациентите с белодробен карцином (2212.58 cm^3), а с най-голям пациентите от контролната група ($11\,996.57 \text{ cm}^3$). (Фиг. 54).



Фиг. 54. Средни стойности на обема на подкожната мастна тъкан според наличието на саркопения и изследваната група

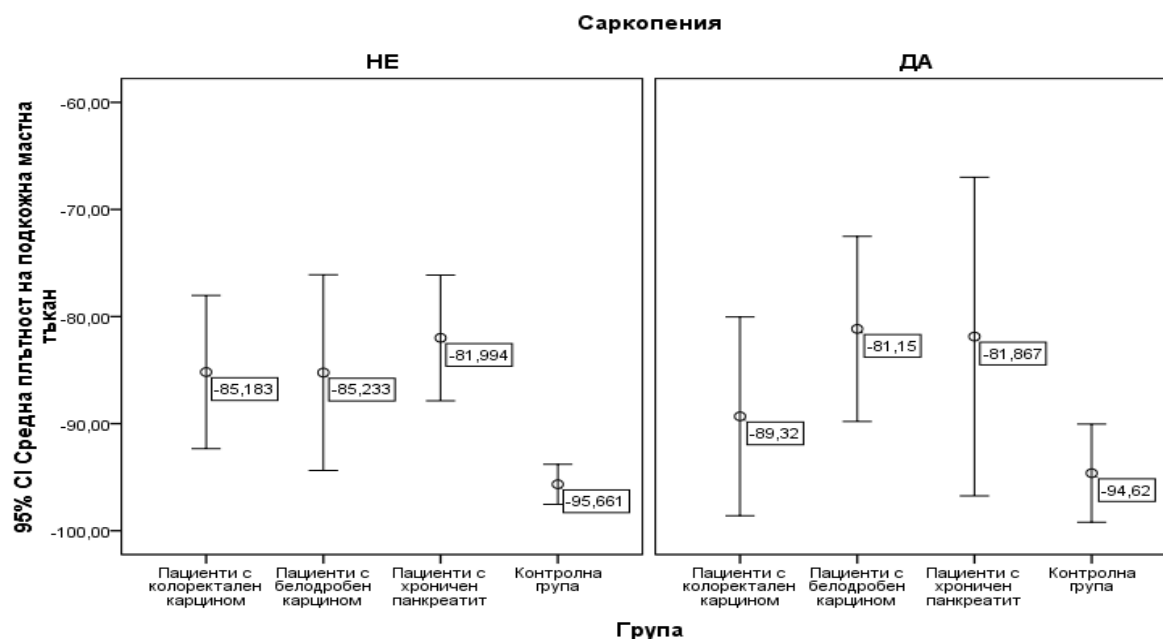
Разлика се установява и в обема на подкожната мастна тъкан в изследваните групи между пациентите със и без саркопения ($p < 0.01$), където при пациентите с белодробен карцином се установява значително по-високи стойности на обема на подкожната мастна тъкан в групата на тези без саркопения (съответно 4106 cm^3 към 2212.58 cm^3) (Фиг. 55).



Фиг. 55. Средни стойности на плътността на подкожната мастна тъкан според наличието на саркопения и пола

При пациентите със саркопения се установяват по-ниски стойности на средната плътност на подкожна мастна тъкан при жените (-94.35 ХЕ към -93.63 ХЕ) и по-високи при мъжете (-84.0 ХЕ към -87.50 ХЕ), като се наблюдава съществена разлика в средната плътност на подкожната мастна тъкан между двата пола в групата на пациентите със саркопения ($p < 0.01$), но и между мъжете и жените в двете групи ($p < 0.05$) (Фиг. 56).

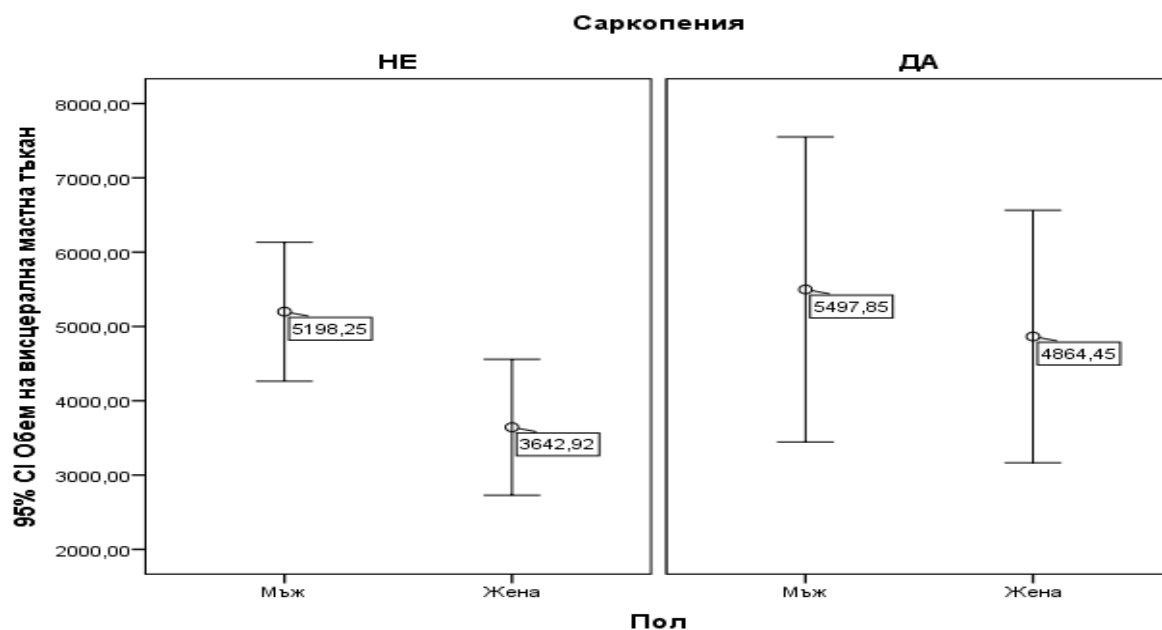
За разлика от обема на подкожната мастна тъкан, при плътността не се установява съществена разлика по отношение на саркопенията и изследваните групи въпреки варирането на стойностите (Фиг. 56).



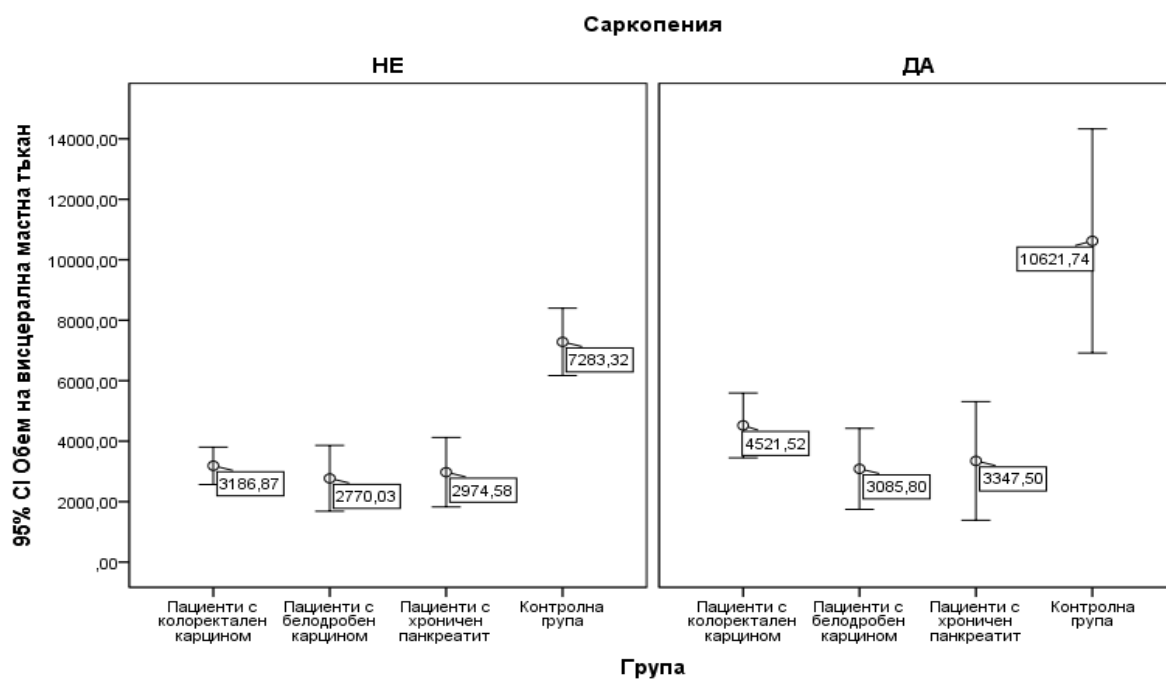
Фиг. 56. Средни стойности на плътността на подкожната мастна тъкан според наличието на саркопения и изследваната група

При пациентите със саркопения се установяват по-високи стойности на обема на висцералната мастна тъкан както при жените (4864.45 cm^3 към 3642.92 cm^3), така и при мъжете (5497.85 cm^3 към 5198.25 cm^3), като се наблюдава съществена разлика в обема на подкожната мастна тъкан между двата пола в групата на пациентите със саркопения ($p < 0.05$), но и между мъжете и жените в двете групи ($p < 0.05$) (Фиг. 57).

Съществена разлика в обема на висцералната мастна тъкан се установява и по отношение на пациентите със саркопения в изследваните групи ($p < 0.001$), където с най-малък обем на подкожната мастна тъкан са пациентите с белодробен карцином (3085.80 cm^3), а с най-голям пациентите от контролната група (10621.74 cm^3). (Фиг. 58). Разлика се установява и в обема на подкожната мастна тъкан в изследваните групи между пациентите със и без саркопения ($p < 0.01$), където при пациентите без саркопения има по-ниски стойности на обема на висцералната мастна тъкан (Фиг. 58).

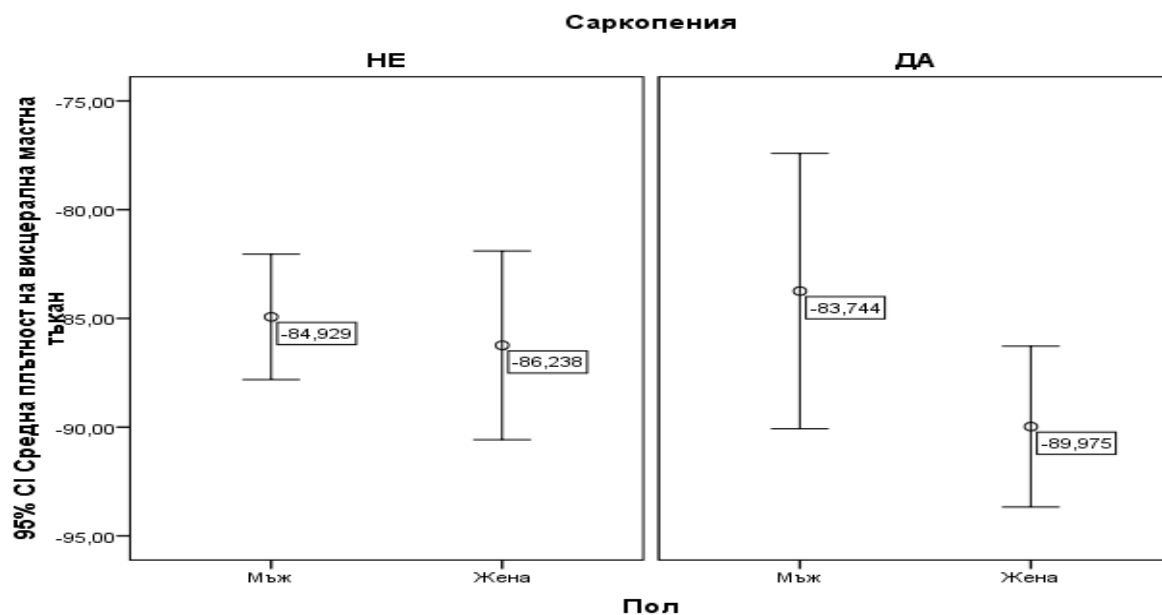


Фиг. 57. Средни стойности на обема на подкожната мастна тъкан според наличието на саркопения и пола

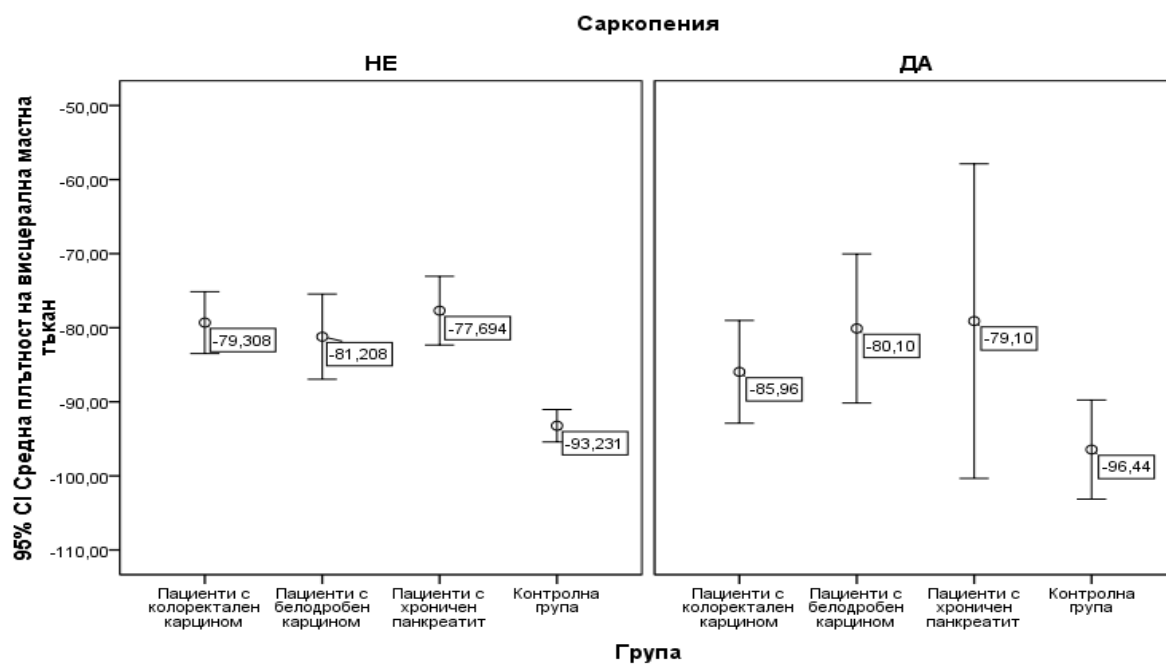


Фиг. 58. Средни стойности на обема на висцералната мастна тъкан според наличието на саркопения и изследваната група

За разлика от обема на висцералната мастна тъкан, при плътността не се установява съществена разлика по отношение на саркопенията според пола и изследваните групи въпреки варирането на стойностите (Фиг. 59 и Фиг. 60).



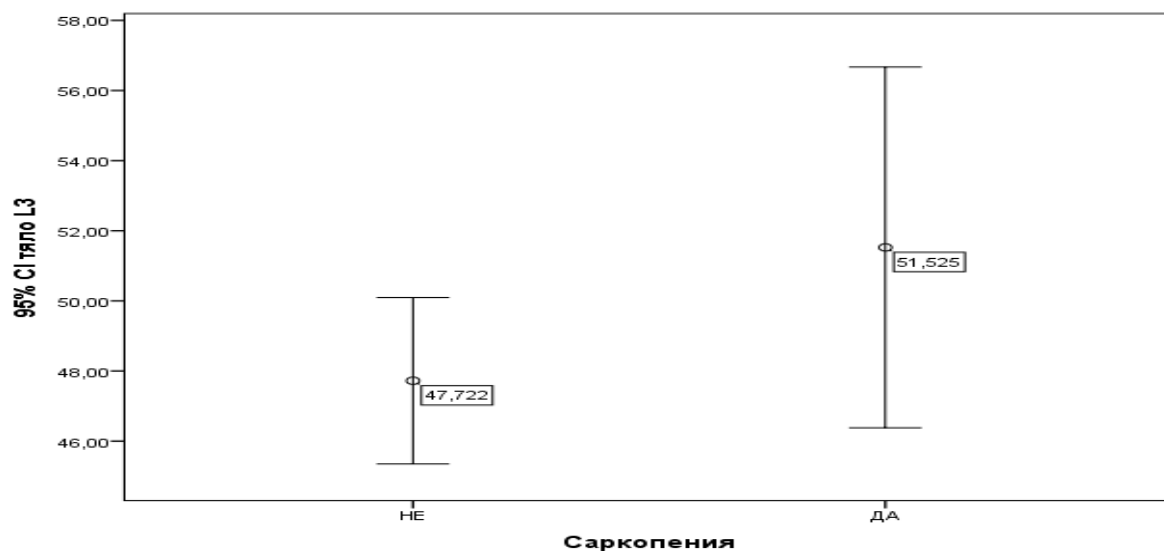
Фиг. 59. Средни стойности на плътността на висцералната мастна тъкан според наличието на саркопения и пола



Фиг. 60. Средни стойности на плътността на висцералната мастна тъкан според наличието на саркопения и изследваната група

Не се установява зависимост между HUAC индекса и обема и плътността на подкожната и висцералната мастна тъкан.

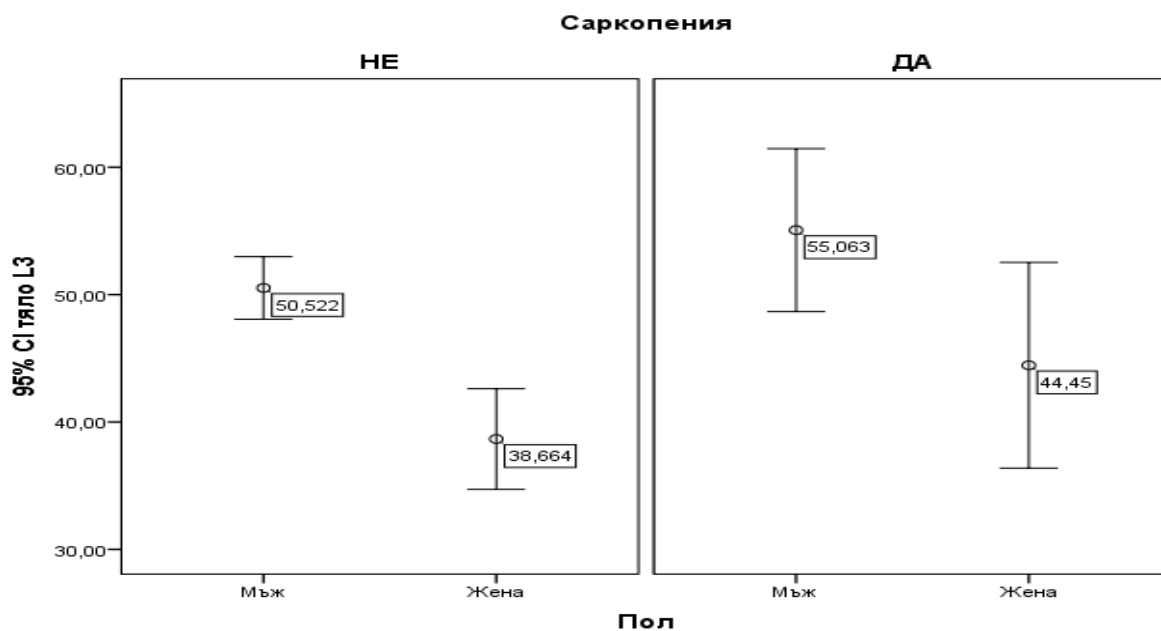
Въпреки, че не се установява съществена разлика интересен резултат е, че при пациентите със саркопения има по-висока костна плътност на тяло на L3 (Фиг. 61.)



Фиг. 61. Средна стойност на костната плътност тяло на L3 според наличието на саркопения

Не се установява зависимост между костната плътност на тялото на L3 и наличието на саркопения.

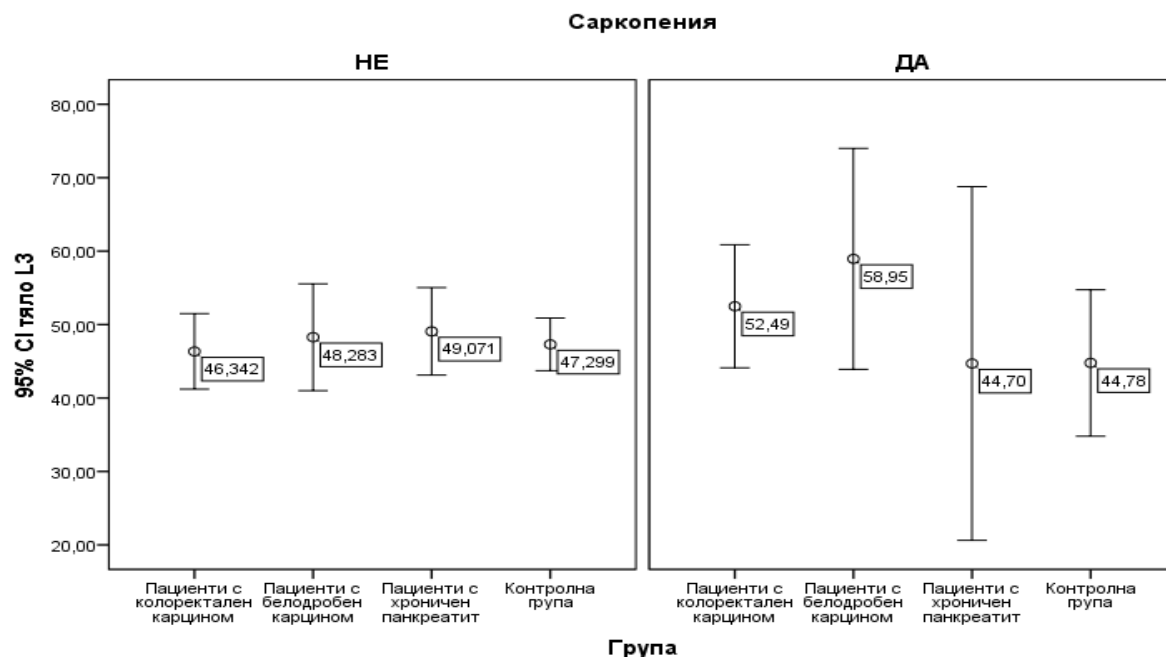
От друга страна по-детайлният анализ на костната плътност на тялото на L3 според наличието на саркопения и пола показва, че има съществена разлика между мъжете и жените ($p < 0.05$), които имат по-висока костна плътност в групата на тези със саркопения (Фиг. 62).



Фиг. 62. Средни стойности на костната плътност на тялото на L3 според наличието на саркопения и пола

Установява се съществена разлика в средните стойности на костната плътност на тялото на L3 при според наличието на саркопения и изследваните групи ($p < 0.01$), като при пациентите с колоректален карцином и белодробен карцином със саркопения се наблюдават по-високи

нива на костната плътност (съответно 52.49 XE и 58.95 XE) спрямо тези без саркопения, докато при пациентите с хроничен панкреатит и контролната група костната плътност на тези със саркопения са по-ниски в сравнение с тези без (Фиг. 63).



Фиг. 63. Средни стойности на костната плътност на тялото на L3 според наличието на саркопения и изследваната група

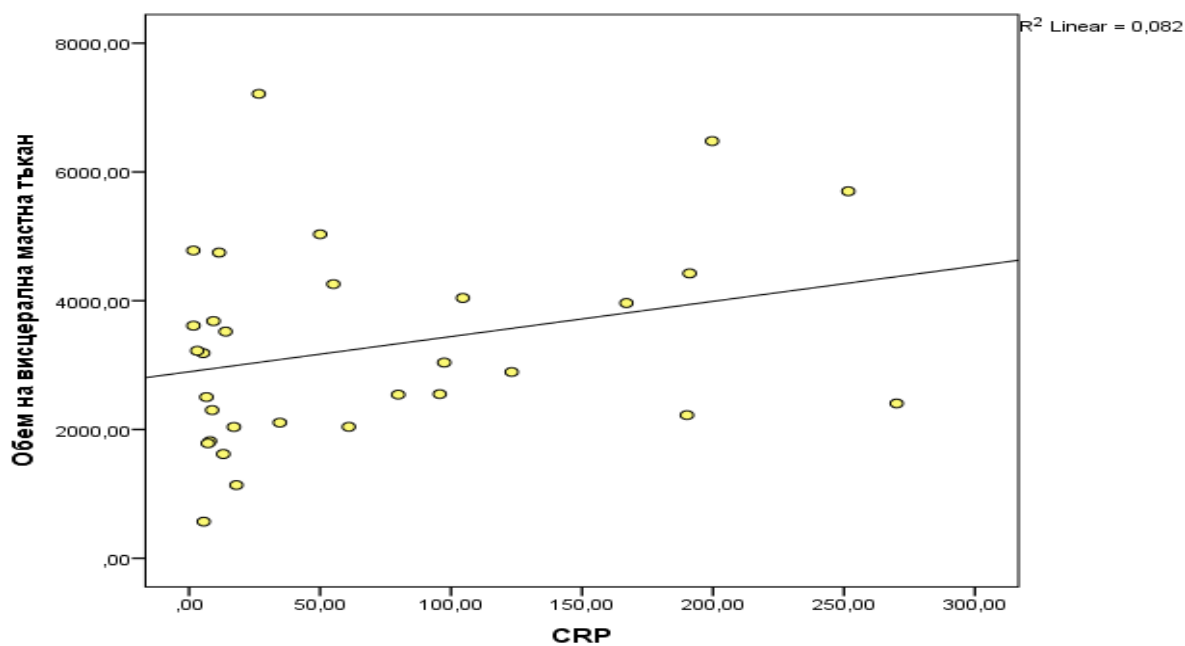
4.6. Да се изследва влиянието на възпалителния процес върху показателите за подкожна и висцерална мастна тъкан, костна плътност и саркопения

За изследването на възпалителния процес се анализираха нивата на левкоцитите, CRP и СУЕ.

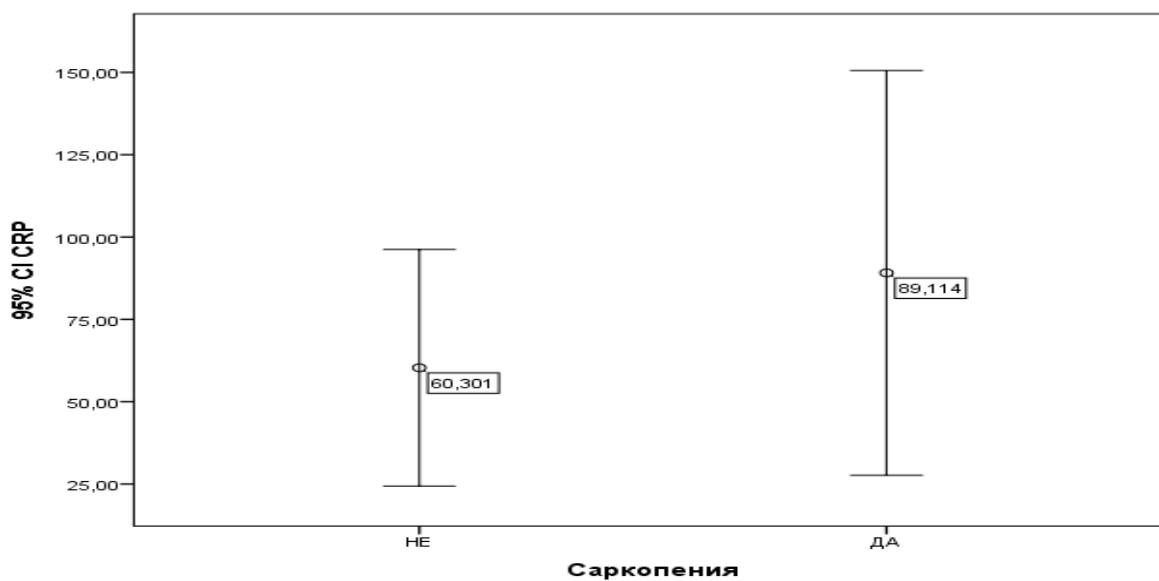
Средното ниво на левкоцитите е 13.76 ± 12.07 , като минималната стойност е 3,92, а максималната 87.20. Не се установява съществена разлика в нивата на левкоцитите според изследваната група пациенти. Не се установи връзка между нивата на левкоцитите и показателите за подкожна и висцерална мастна тъкан, костна плътност и саркопенията.

Изследването на средните нива на CRP показва, че пациентите се характеризират с наличието на възпалителен процес, като средната стойност на показателя е $68.66 \text{ mg/L} \pm 80.48 \text{ mg/L}$ и варира между 1.66 mg/L и 270.12 mg/L. Само трима пациента имат нива на CRP под 5 mg/L. Не се установява съществена разлика в нивата на CRP според изследваната група пациенти. Изследването на връзката между нивата на CRP и обема на висцералната мастна тъкан показва наличието на слаба към умерена правопрпорционална зависимост ($r=0.286$; $p<0.05$), която показва, че повишеният обем на висцералната мастна тъкан може да се свърже с появата на възпалителен процес (Фиг. 64).

Въпреки, че не се установява сигнификантна разлика може да се каже, че пациентите със саркопения имат по-високи нива на CRP (Фиг. 65).

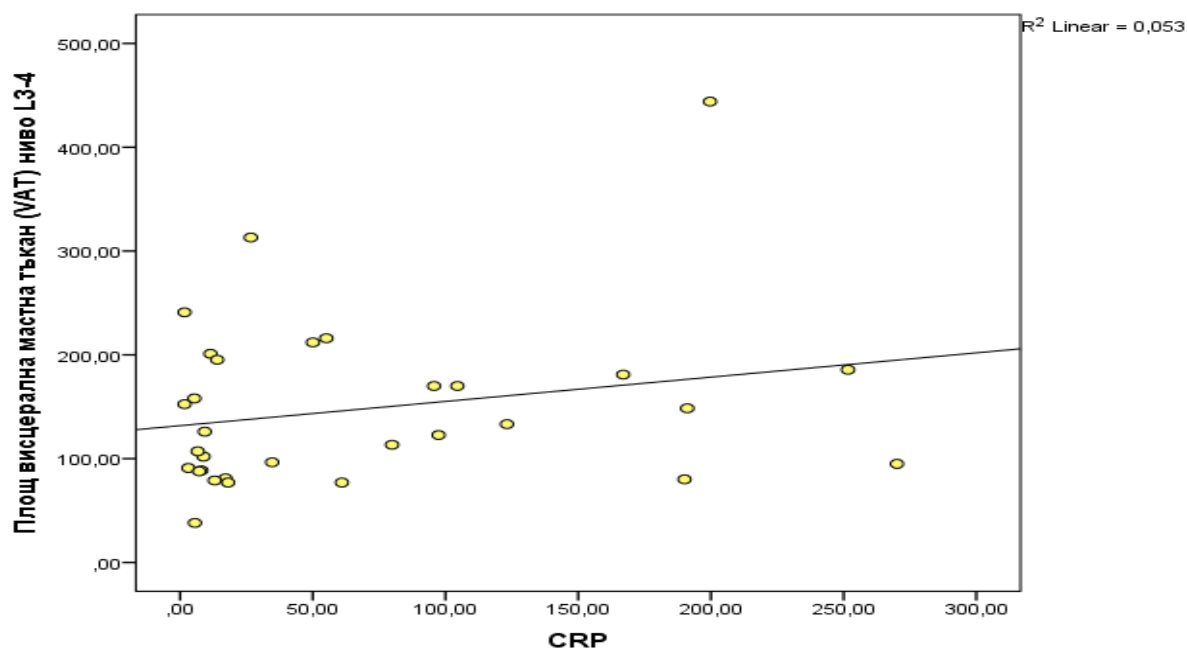


Фиг. 64. Зависимост между нивата на CRP и обема на висцералната мастна тъкан



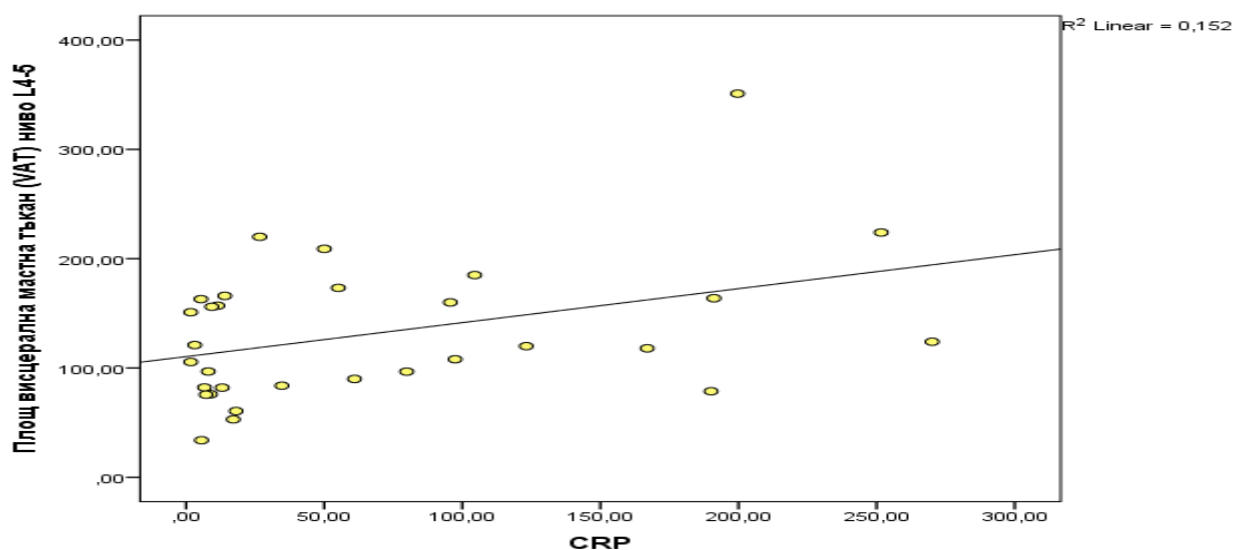
Фиг. 65. Средни нива на CRP според наличието на саркопения

Установи се и правопрпорционална слаба зависимост между серумните нива на CRP и площта на висцералната мастна тъкан на ниво L3-4 ($r=0.231$; $p<0.05$) (Фиг. 66).



Фиг. 66. Зависимост между нивата на CRP и площта на висцералната мастна тъкан на ниво L3-4

Установи се и правопрпорционална умерена зависимост между серумните нива на CRP и площта на висцералната мастна тъкан на ниво L4-5 ($r=0.390$; $p<0.05$) (Фиг. 67).

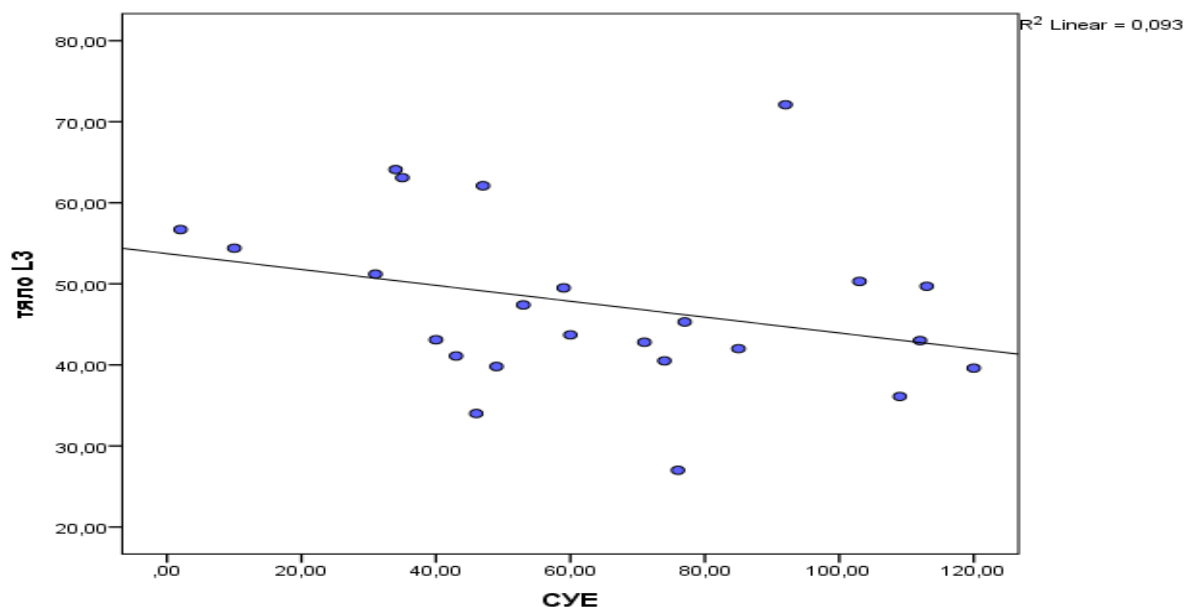


Фиг. 67. Зависимост между нивата на CRP и площта на висцералната мастна тъкан на ниво L4-5

Резултатите от проведените анализи показват, че възпалителният процес измерен чрез нивата на CRP се свързва с показателите за оценка на висцералната мастна тъкан и показват, че повишеният обем и площ на висцералната мастна тъкан се свързват с наличието на възпалителен процес.

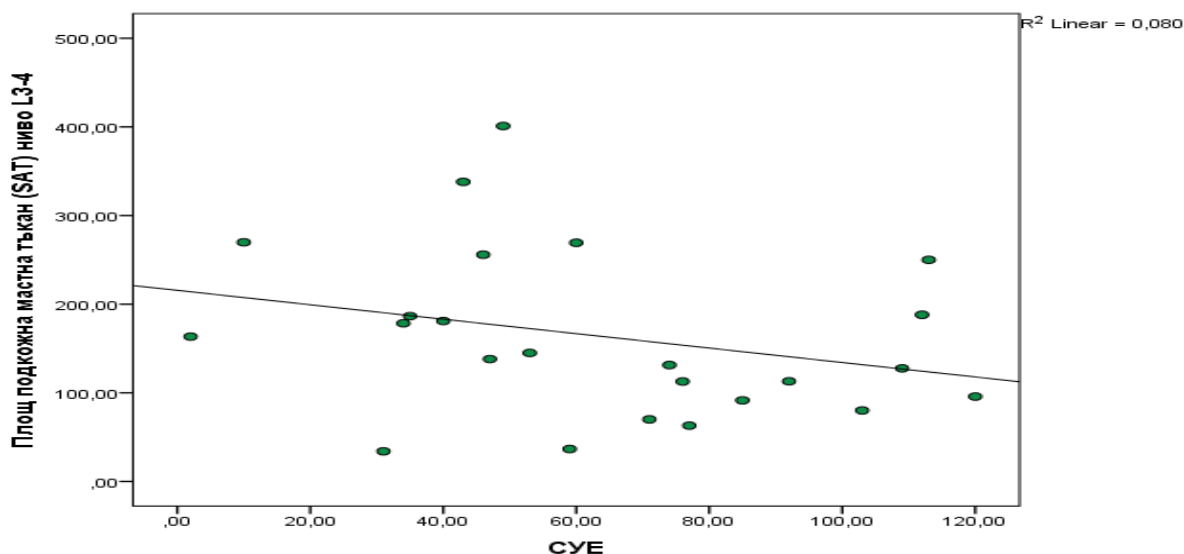
Третият показател за оценка на възпалението използван в настоящото изследване са серумните нива на СУЕ. Средната стойност на показателя е $64.21 \text{ mm/h} \pm 32.75 \text{ mm/h}$ и варира между 2 и 120 mm/h. Не се установява съществена разлика в нивата на СУЕ според изследваната група пациенти, както и според наличието на саркопения.

Изследването на връзката между СУЕ и показателите за костна плътност на тяло L3 показва наличието на обратнопропорционална умерена зависимост ($r=-0.304$; $p<0.05$), показваща, че възпалителният процес корелира с понижена костна плътност (Фиг. 68).

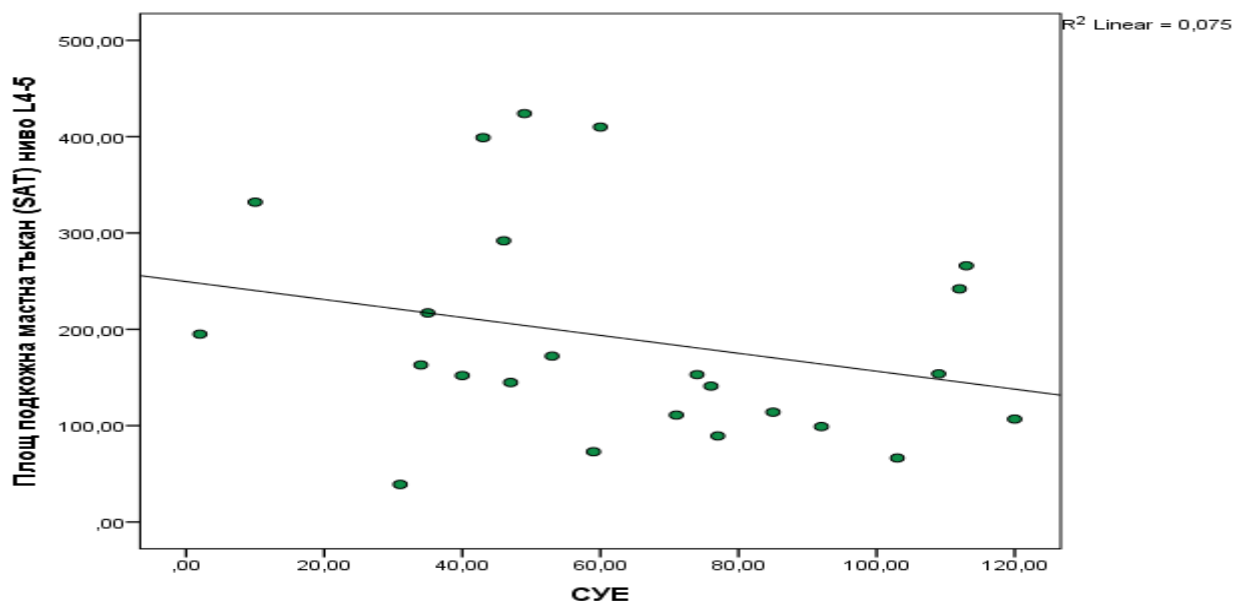


Фиг. 68. Зависимост между нивата на СУЕ и костната плътност, измерена на тяло L3

Установи се и слаба, клоняща към умерена обратнопропорционална зависимост между серумните нива на СУЕ и площта на подкожната мастна тъкан измерена на ниво L3-4 ($r=-0.283$; $p<0.05$) и L4-5 ($r=-0.274$; $p<0.05$) (Фиг. 69 и Фиг. 70)



Фиг. 69. Зависимост между нивата на СУЕ и площта на подкожната мастна тъкан на ниво L3-4

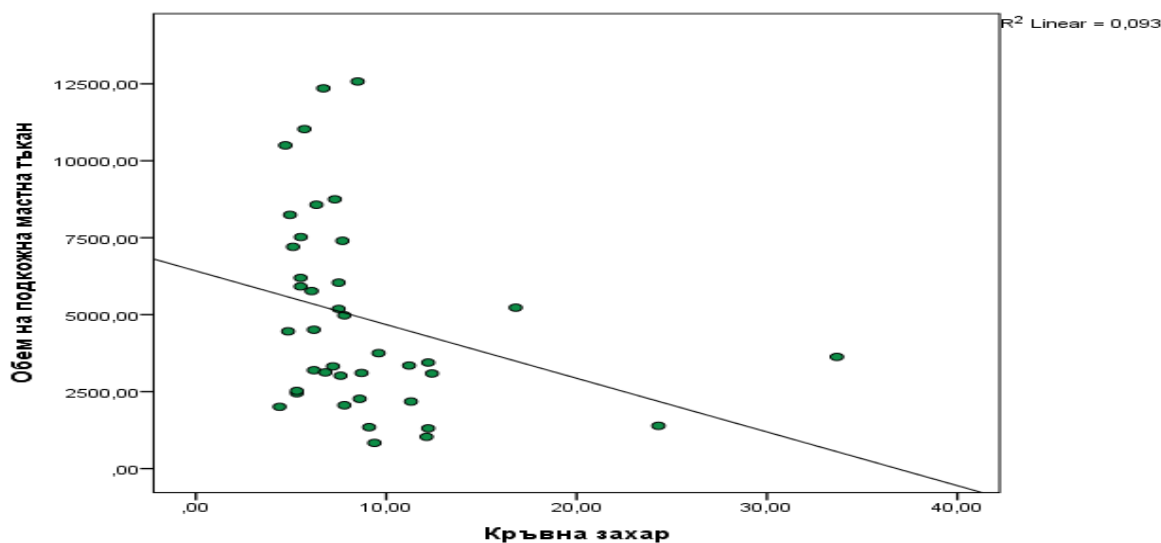


Фиг. 70. Зависимост между нивата на СУЕ и площта на подкожната мастна тъкан на ниво L4-5

От получените резултати може да се заключи, че серумните нива на СУЕ корелират негативно с костната плътност и площта на подкожната мастна тъкан.

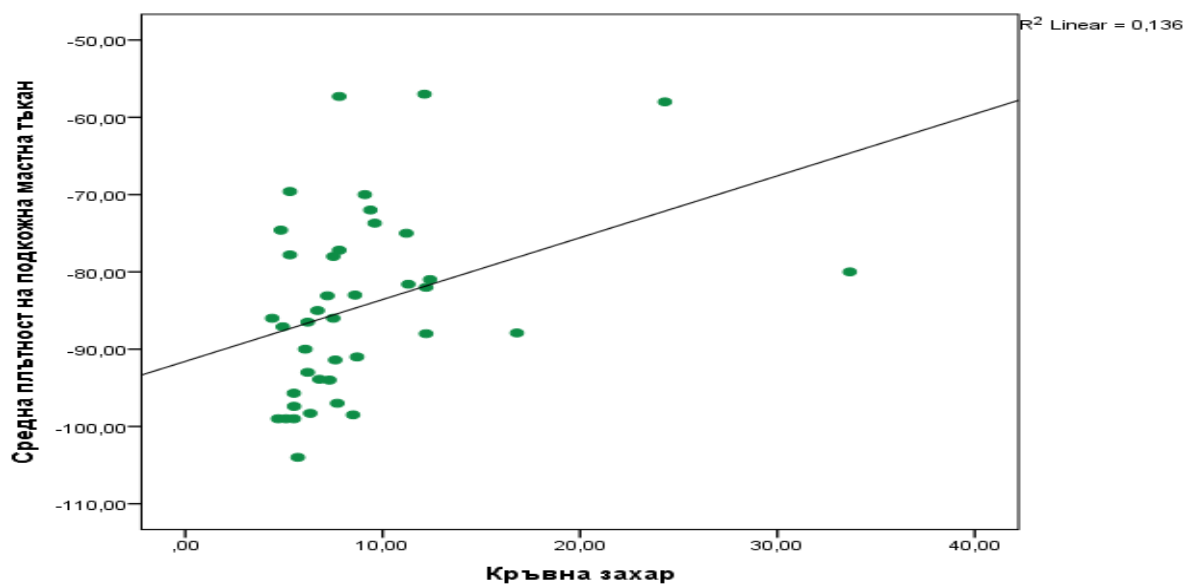
Беше изследван и четвърти показател, който корелира с възпалителния процес и има отношение към показателите за оценка на мастната тъкан. Това е кръвната захар. Средните нива на кръвната захар в настоящата извадка са $8.89 \text{ mmol/L} \pm 5.49 \text{ mmol/L}$ и варира между 4.40 mmol/L и 33.67 mmol/L . Не се установява съществена разлика в нивата на кръвна захар според изследваната група пациенти, както и според наличието на саркопения.

Установена е обратнопропорционална умерена зависимост между серумните нива на кръвната захар и обема на подкожната мастна тъкан ($r=-0.305$; $p<0.05$) (Фиг. 71).



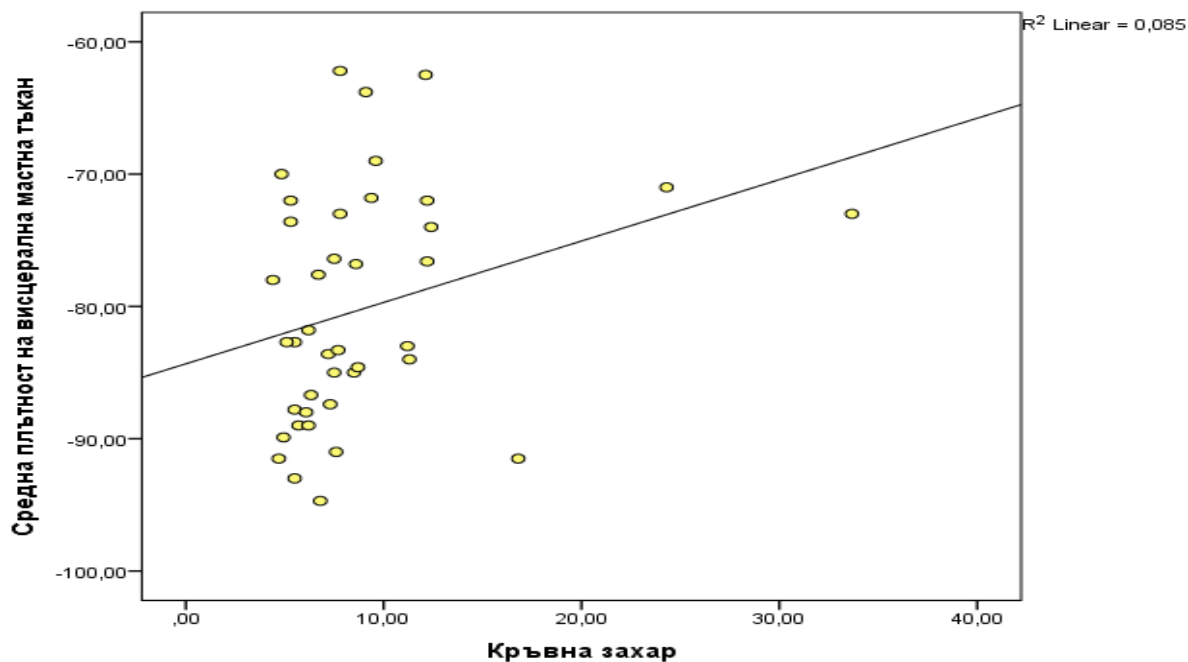
Фиг. 71. Зависимост между серумните нива на кръвната захар и обема на подкожната мастна тъкан

От друга страна при изследването на връзката на серумните нива на кръвната захар със средната плътност на подкожната мастна тъкан се установи умерена правопрпорционална зависимост ($r= 0.369$; $p<0.05$) (Фиг. 72).



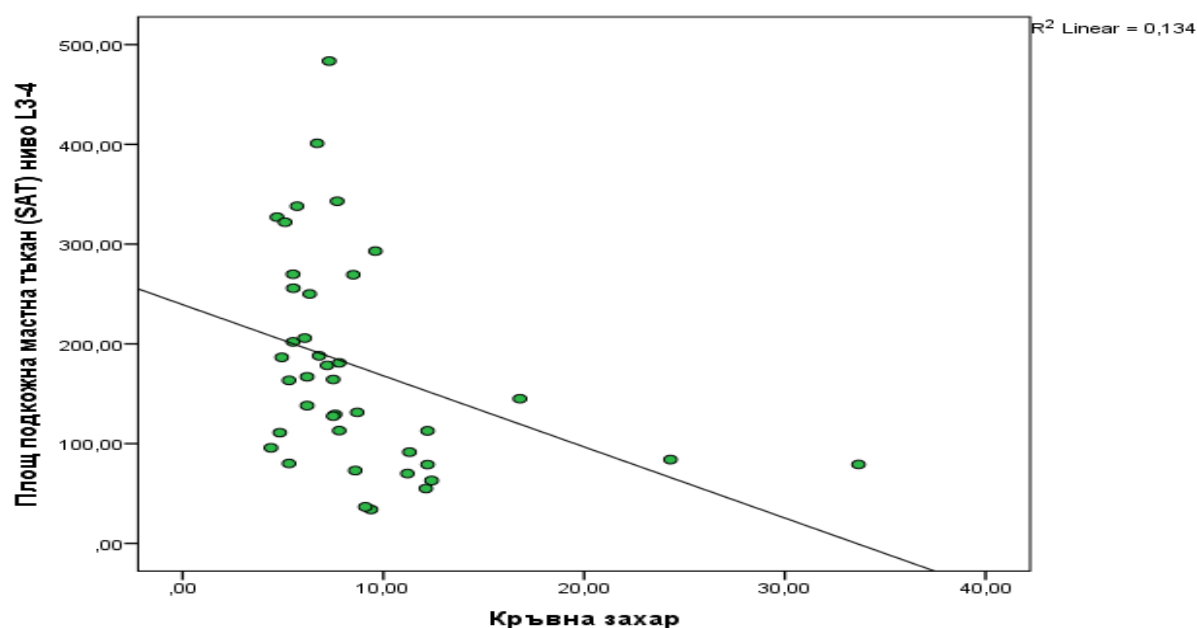
Фиг. 72. Зависимост между серумните нива на кръвната захар и средната плътност на подкожната мастна тъкан

Не се установява зависимост между нивата на кръвната захар и обема на висцералната мастна тъкан, но се наблюдава слаба към умерена правопрпорционална зависимост със средната плътност на висцералната мастна тъкан ($r= 0.291$; $p<0.05$) (Фиг. 73).

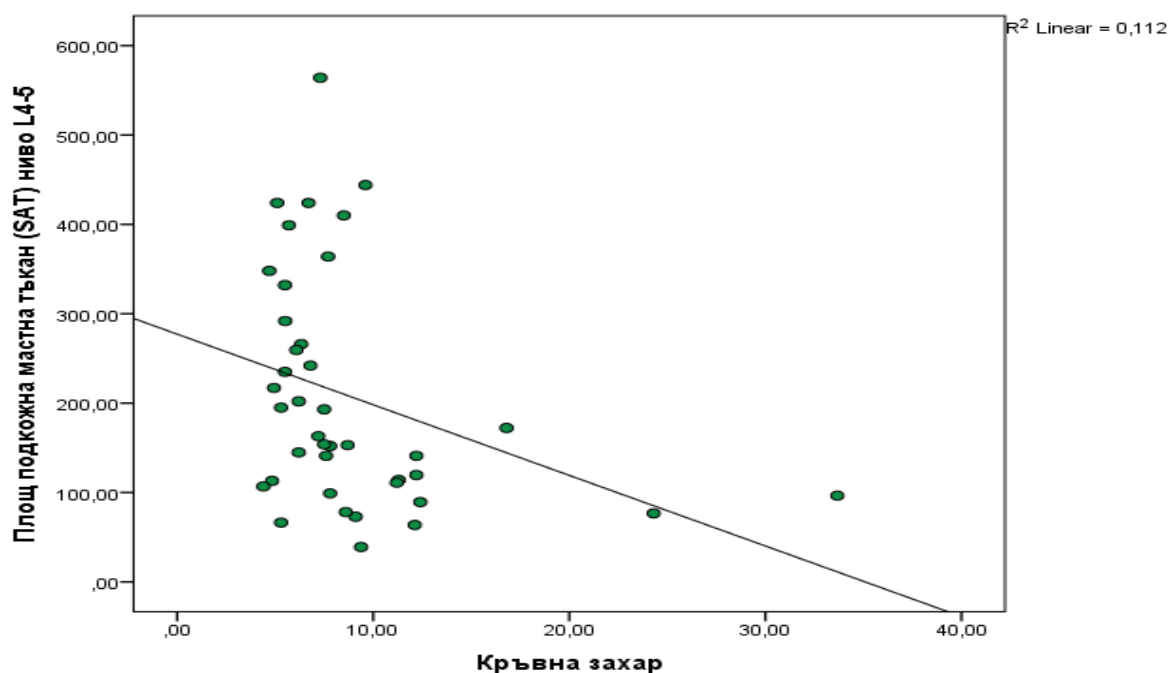


Фиг. 73. Зависимост между серумните нива на кръвната захар и средната плътност на висцералната мастна тъкан

Установена е обратнопропорционална умерена зависимост между серумните нива на кръвната захар и площта на подкожната мастна тъкан на ниво L3-4 ($r=-0.365$; $p<0.05$) и на ниво L4-5 ($r=-0.334$; $p<0.05$) (Фиг. 74 и Фиг. 75).



Фиг. 74. Зависимост между серумните нива на кръвната захар и площта на подкожната мастна тъкан на ниво L3-4



Фиг. 75. Зависимост между серумните нива на кръвната захар и площта на подкожната мастна тъкан на ниво L4-5

Не се установява значима връзка между серумните нива на кръвната захар и площта на висцералната мастна тъкан на ниво L3-4 и на ниво L4-5.

V. ДИСКУСИЯ

5.1. Изследване и анализ на разпределението и плътността на подкожната и висцерална мастна тъкан

Висцералната мазнина се определя като интраабдоминална мастна тъкан, свързана с париеталния перитонеум или трансверсалната фасция, с изключение на гръбначния стълб и параспиналните мускули; подкожната мазнина е мастна тъкан, разположена повърхностно върху коремните и гръбните мускули.

КТ може да се счита за златен стандарт не само за оценка на мастната тъкан, но също така и за измерване на много области на тялото [Chowdhury B, et al., 1994; Sjöström L, et al. 1996]. Докладваната грешка за определяне на общия обем на мастната тъкан след извършване на 28 сканирания е 0,4%, което подкрепя високата възпроизводимост на КТ.

Количеството висцерална мастна тъкан се увеличава с възрастта и при двата пола и това увеличение е налице при нормално тегло (ИТМ от 18,5 до 24,930 kg/m²), както и при лица с наднормено тегло (ИТМ от 25 до 29,930 kg/m²) и затлъстели (ИТМ > 30 kg/m²), но повече при мъжете, отколкото при жените [Bouchard C, et al. 1993; Enzi G, et al. 1986; Borkan GA, et al. 1983]. От друга страна в настоящото изследване не се установява зависимост между обема на висцералната мастна тъкан и възрастта на пациентите. Въпреки, че не се установи съществена разлика резултатите от изследването ни също потвърждават, че при мъжете количеството на висцералната мастна тъкан е по-голямо отколкото при жените (съответно 5265.76 за мъжете и 4033.81 за жените).

В проучване на 130 субекта (62 мъже и 68 жени с широк диапазон на възраст и тегло), Enzi et al. [Enzi G, et al. 1986] установяват, че при млади жени, слаби или затлъстели, областта на подкожната коремна мазнина преобладава над коремната висцерална мазнина, и двете измерени чрез КТ на нивото на горния бъбречен полюс. Тази мастна топография се запазва при млади жени и жени на средна възраст до около 60-годишна възраст, в който момент има промяна към андроиден тип разпределение на мастната тъкан. Това възрастово обусловено преразпределение на телесните мазнини се дължи, както на абсолютното, така и на относителното увеличение на висцералните мастни депа, особено при жени със затлъстяване, което може да бъде свързано с повишаване на андрогенната активност при. От друга страна, те показаха, жените в менопауза. Мъжете във всяка възраст са склонни да натрупват мазнини във висцералното депо, което с възрастта се увеличава и води до увеличаването на BMI. При мъжете е доказана тясна линейна корелация между възрастта и обема на висцералната мазнина, което предполага, че висцералната мазнина се увеличава непрекъснато с възрастта [Matsuzawa Y, et al. 1996]. Въпреки че тази корелация е налице и при жените, наклонът е много лек в предменопаузалното състояние. Тя стана по-стръмна при пациенти в постменопауза, почти същата като при мъжете [Matsuzawa Y, et al. 1996]. Освен това, Enzi et al. [Enzi G, et al. 1986] установяват, че 7,3% от жените в тяхното проучване са имали андроиден тип топография на телесните мазнини, а 6,5% от мъжете са имали гиноиден тип разпределение на мазнините.

От публикуваните данни [Enzi G, et al. 1986] може да се заключи, че както подкожната, така и висцералната коремна мастна тъкан се увеличават с увеличаване на теглото и при двата пола, но докато коремната подкожна мастна тъкан намалява след 50-годишна възраст при мъжете със затлъстяване, тя се увеличава при жените. до възраст 60-70 години, в който момент започва да намалява [Zamboni M, et al. 1996]. Корелациите на масата на коремната висцерална мастна тъкан, оценена чрез СТ или MRI сканиране с обща телесна мазнина, варират от 0,4 до 0,8, с по-високи стойности, получени, когато в популацията присъства голям диапазон на лица

с нисък и висок ИТМ [Sjöström L 1988; Ferland M, et al 1989; Seidell JC, et al. 1988; Després J-P, et al. 1991; Sjöström L, et al. 1986]. Резултатите от настоящото проучване също показват, че обемът на висцералната и подкожната мастна тъкан корелират силно правопрпорционално с ИТМ (съответно $r=0.633$; $p<0.001$ за висцералната мастна тъкан и $r=0.892$; $p<0.001$ за подкожната мастна тъкан).

Фаулър и др. [Fowler PA, et al. 1991] оценяват общата и подкожната мастна тъкан с многосрезов ядрено-магнитен резонанс при затлъстели и слаби жени и откриват, че основната разлика между тях е в процента на подкожната мазнина в корема, по-малък отколкото в бедрата при слаби, докато няма значителни разлики между и двете места на подкожната мастна тъкан са наблюдавани при индивиди със затлъстяване. И накрая, както беше посочено по-рано, висцералната мазнина е по-чувствителна към намаляване на теглото, отколкото подкожната мастна тъкан, тъй като оменталните и мезентериалните адипоцити, основните компоненти на висцералната коремна мазнина, са показали, че са по-метаболично активни и чувствителни към липолиза [Björntorp P 1992].

Lemieux и др. [Lemieux S, et al. 1994] посочват, че разликата между половете в натрупването на висцерална мастна тъкан е важен фактор за обяснение на различията между половете в сърдечно-съдовия рисков профил. В допълнение, корекцията за разликите във висцералната мазнина между мъжете и жените елиминира повечето от половите разлики в сърдечно-съдовите рискови фактори. Има доказателства в подкрепа на идеята, че натрупването на коремна висцерална мазнина е важен корелат на характеристиките на инсулино-резистентния синдром [Després J-P 1991a; Després J-P 1991b; Després J-P 1993], но това не трябва да се тълкува като подкрепа на идеята за причинно-следствена връзка между тези променливи [Després J-P 1996].

В това проучване ние оценихме разпределението на телесните мазнини при пациенти с колоректален карцином въз основа на диагностични СТ сканирания, с цел да проучим връзката между разпределението на мастната тъкан и пола и възрастта. Базираното на площта количествено определяне на отделенията на мастната тъкан на базата на компютърна томография се оказа надеждно и възпроизводимо. В литературата нивата L3/4 и L 4/5 се считат за сравними с измервания, базирани на обем, и са силно свързани със смъртността, свързана със затлъстяването, като диабет или хипертония [Irlbeck T, et al. 2010; Valentine CJ, et al. 2010]. Жените показват по-високи стойности на ВМТ в сравнение с мъжете (съответно 4107.71 за жените и 3479.35 за мъжете). Освен това по-младите пациенти (<61 години) са имали по-високи ВМТ от по-възрастните пациенти (съответно 4028.44 за пациентите до 61 г. и 3724.44 за пациентите над 61 г.). Това е важно, тъй като специфична патогенна роля се приписва на висцералната мастна тъкан и следователно пациентите с риск от заболявания, свързани със затлъстяването, могат да бъдат идентифицирани чрез количествено определяне на отделенията на мастната тъкан.

Предидшни проучвания са моделирали мастната тъкан с помощта на категории, което е довело до противоречиви констатации. В ретроспективно кохортно проучване на 62 пациенти с колоректален рак в стадий I–III, площта на висцералната мастна тъкан, по-голяма от 130 cm², е свързана със статистически значимо по-висок риск от смъртност по всякаква причина (коефициент на риск [HR] = 7,0, 95% CI = 2,0 до 24,6) [Lee CS, et al. 2015]. В друго проучване на 219 пациенти с колоректален рак в стадий I–III, висцералната мастна тъкан в горния 50-ти персентил е свързана със статистически значимо по-висок риск от рецидив на заболяването и смъртност при пациенти в стадий II на заболяването (HR = 2,72, 95% CI = 1,21 до 6,10) и модел на по-нисък риск от рецидив на заболяването и смъртност при пациенти със стадий III на

заболяването, но това не достига статистическа значимост ($HR = 0,50$, $95\% CI = 0,23$ до $1,06$) [Rickles AS, et al. 2013]. За разлика от предишното проучване [Rickles AS et al. 2013], в настоящото проучване не е идентифицирана промяна на ефекта според стадия на рака. Прогностичните асоциации на затлъстяването са независими от мускулната област, която преди това е докладвана като предиктор на смъртността при пациенти с рак [Shachar SS, et al. 2016]. По-специално, умерените количества висцерално затлъстяване сред мъжете и умерените количества подкожно затлъстяване сред жените не са свързани със смъртността; най-ниските рискове от смъртност при висцерално затлъстяване при мъжете са $130-160\text{ cm}^2$ и за подкожно затлъстяване при жени са $290-345\text{ cm}^2$.

Затлъстяването е доказан рисков фактор за развитието на много видове рак и също така негативен прогностичен фактор за много. [Lauby-Secretan B, et al. 2016; Sung H, et al. 2019; Siegel R.L, et al. 2019] Въпреки това връзката между затлъстяването и резултатите от рак на белия дроб е по-малко ясна. Измерването на висцералната мастна тъкан според някои автори е свързано с лоша прогноза за рак на белия дроб при пациенти, подложени на химиотерапия. [Nattenmuller J., et al. 2017]

Добре известно е, че епидемията от затлъстяване представлява основен проблем за общественото здраве, тъй като затлъстяването увеличава риска от много заболявания [Kopelman PG. 2000]. Проучването показва, че регионалното разпределение на мастната тъкан е по-силен предиктор за риск за здравето, отколкото общото затлъстяване [Farkas GJ, & Gater DR. 2018]. Анализът на разпределението на мастната тъкан според пола показва, че има разлика между обема на подкожната мастна тъкан при двата пола (съответно 5842.53 за мъжете и 9137.46 за жените; $p=0.004$).

BMT при мъжете са по-високи от тези при жените, докато PMT при жените са по-високи от тези при мъжете. Сексуалният диморфизъм в разпределението на мастната тъкан може да се дължи на различни полови хормони [Escobar-Morreale HF, et al. 2014]. Проучванията показват, че мъжете имат по-висок риск от метаболитни увреждания и свързаните с тях заболявания, отколкото жените [Peters SAE, et al. 2019]. BMT е тясно свързана с инсулинова резистентност и диабет тип 2, сърдечно-съдови заболявания, хипертония, рак, сънна апнея и метаболитен синдром [Tchernof A, & Despres JP. 2013]. Следователно мъжете могат да имат по-висок риск за повече висцерална мазнина, отколкото жените. Също така е съобщено, че намаленият обем на PMT е свързан с метаболитен синдром при жените, но увеличеният обем на PMT има неблагоприятен ефект върху метаболитния синдром при мъжете [Matsha TE, et al. 2019]. Ниският обем на PMT при жените също е свързан с повишена смъртност при пациенти с цироза [Ebadi M, et al. 2018]. Следователно за жените е по-изгодно да имат висок обем на PMT, а за мъжете - нисък обем на PMT. Настоящите открития потвърждават, че мъжете имат по-висок риск от развитие на метаболитни заболявания, отколкото жените.

5.2. Изследване и анализ на показателите за саркопения – HUAC, Psoas Index (PI)

Саркопенията е състояние, характеризиращо се със загуба на мускулна маса, сила и функция, като развитието и може да бъде свързано с условията, на нарушена хомеостаза на организма и с напредване на възрастта [Santilli V, et al 2014]. Мускулна сила, количество или качество на мускулите и физическа активност са важни елементи от дееспособността на живия организъм и подобна мускулно-скелетна дегенерация може да възпрепятства ежедневните дейности и демонстрира предсказуемо съотнасяне по отношение на неблагоприятните постоперативни резултати и повишената честота на усложненията (смъртност, заболяемостта при големи хирургични процедури). Подобна зависимост установихме и в нашето проучване по

отношение на различните изследвани групи. Основните водещи симптоми като загуба на тегло и мускулна маса (респ. сила), слабост и лесна уморяемост, са показателен фактор в анамнезата за развитие на саркопения. Именно подробната анамнеза и обстояния физически преглед са основата на правилната и своевременна диагностика [Ardeljan D. A. & R. Hurezeanu. 2023]. Според специалисти от Cleveland Clinic, широко приложение намира въпросник въз основа на самостоятелно съобщените от пациента симптоми, наречени SARC-F (S — Strength.; A — Assistance with walking.; R — Rising from a chair.; C — Climbing stairs.; F — Falls. Всеки фактор се оценява с число между 0 и 2. Най-високият максимален резултат SARC-F е 10. Показатели над 4 точки, изискват задълбочени изследвания). Дефинираните фактори в световната литература, се потвърждават и от проведеното от нас изследване в различните групи. Възрастта е доминиращ фактор, но установените други възможни рискови фактори за развитие на саркопения (включващо физическа неактивност) са: затлъстяване; хронични заболявания като хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ); бъбречно заболяване; диабет; Са с различна локализация; ХИВ; ревматоиден артрит; инсулинова резистентност; намаляване на нивата на различни хормони; недोхранване или недостатъчен прием на протеини; нарушен метаболизъм; неврологични заболявания [Santilli V, et al. 2014]

Изследването и анализът на показателите, имащи отношение към саркопения, могат да бъдат от решаващо значение за превенцията и лечението на този проблем. Двете отбелязани мерки, HUAC (усреднен ъглов мускулен контур) и Psoas Index (PI - индекс на мускула Псоас), представляват важни инструменти за измерване и оценка на мускулната маса. Дискусията върху литературните източници се организира около следните аспекти: При състояния като злокачествено заболяване, ревматоиден артрит и стареене, Psoas Index масата се губи, докато HUAC може да бъде запазена или дори увеличен. Загубата на мускулна маса може да бъде свързана с повишен БМИ, така че въпреки нормалното тегло се установява изразена слабост, или така нареченото саркопенично затлъстяване [Cruz-Jentoft AJ, et al. 2019]. Установената корелация между неактивност и загуба на мускулна маса и сила, предполага, че физическата активност трябва да бъде основен фактор за превенция, но и за ранна диагностика и лечение на саркопения. Нашето изследване потвърждава силната корелация на признаците и повишаване на риска от саркопения, който нараства при голяма давност на симптомите при пациенти с колоректален карцином, карцином на белия дроб и панкреатит. В проучване проведено от японското дружество по хепатология сред 504 пациенти, установява по ниски стойности на показателите HUAC, PI, SD при мъжете (средно 3.30 cm^2), докато при жените замерените стойности са по-високи (над и 3.74 cm^2 и повече). Загубата на мускулна маса се увеличава с възрастта, а сегментирането на стойностите при пациентите показва значително по-високо разпространение на загуба на скелетна мускулна маса при мъжете и при пациенти с чернодробна цироза, отколкото при тези без чернодробна цироза [Ohara M., et al., 2020]. В нашето изследване при детайлно разглеждане на връзката между пола и стойностите на замерената площ мастна тъкан и HUAC се установи, че в групата на колоректалния карцином и групата с панкреатит, при мъжете с напредване на възрастта замерената площ подкожна мастна плътност намалява ($p=0,000$), а респективно при жените се увеличава ($p=0,000$). Това влошава прогнозата за СПЖ и качеството на живот в дни на влошено здраве и продължителна нетрудоспособност, при наличие на придружаващи заболявания, нарушено хранене и прогресираща мускулна слабост.

Препоръките, които отправя японското дружество при съмнение или доказана саркопения с клинична слабостта е да се гарантира, че саркопеничният пациент може да се копира с правилно и достатъчно хранене, възможно най-рано [Huang DD, et al. 2015].

Многоцентрово проучване сред 1787 индивида е установило, че ранното замерване на показателите при пациенти, независимо от причината за хоспитализация и правилно интерпретиране на данните, има благоприятно влияние върху продължителността на живот. Дефинирани са стойностите на показателите за 5-тия персентил, като за мъжете стойностите L3-PMI намаляват с напредването на възрастта (5,41 cm²/m² за 20-29 години, 4,71 cm²/m² за 30-39 години, 4,65 cm²/m² за 40-49 години, 4,10 cm²/m² за 50-59 години и 3,68 cm²/m² за над 60 години). Референтните стойности при жените са по-ниски. Отправените препоръки са за въвеждане в рутинната практика на специалистите, замерването на съответните показатели (SAT, VAT, HUAC, провеждане на образно изследване и консултация със специалист образна диагностика), което ще предотврати или отложи възможно повече началото на това състояние, като се въздейства за подобряване СПЖ и ще намали тежестта на търсенето на дългосрочни грижи [Kong M, et al. 2022]. Проведеното многоцентрово проучване сред 1453 пациенти от Department of Surgery, Royal Marsden Hospital, Department of Surgery and Cancer, Imperial College, Chelsea and Westminster and the Royal Marsden Campus, Paddington, Colorectal Surgical Unit, Chelsea and Westminster Hospital, Chelsea и HCA Healthcare в London, UK, установява, че от приложените образни методи за измерване на площта на напречното сечение и параметрите, използвани за определяне на саркопения, се наблюдава значителна вариабилност в дефинираните стойности на скелетните мускули в зависимост от моментното състояние (придружаващо заболяване или комплекс от симптоми). Замерените стойности на пациенти в остра фаза са по-ниски, в сравнение с последващи замервания, след проведена терапия. Установява се повишен риск от постоперативни усложнения, които благоприятстват появата на саркопения. Учените установяват, че саркопенията е коригируем рисков фактор, тъй като скелетната мускулна маса може да бъде модифицирана. [Clark, S.T., et al. 2020].

Саркопенията е съпътстваща заболяемост сред пациентите със ЗСН (Застойна сърдечна недостатъчност), което повлиява неблагоприятно прогнозата на самото заболяване. Резултатите от проучването на SICA-HF показват, че честотата на саркопения при пациенти със ЗСН е почти 20% по-висока от тази при здрави индивиди. Загубата на периферна скелетна мускулатура настъпва рано при повечето пациенти със ЗСН (замерени ниски стойности на HUAC и Psoas Index, много под нормалните), независимо от намалената или запазена фракция на изтласкване, което е тясно свързано с намаляването на физическата активност [Yin J., et al. 2019].

Проучване сред сред турската популация в периода юни 2010 – април 2018г, цели установяване стойностите на индексите на скелетната мускулатура HUAC, общ индекс на скелетната мускулатура (SMI) и Psoas Index (PMI/PI), на ниво L3 прешлени чрез компютърна томография за оценка на ниската мускулна маса сред 601 пациенти, от които 326 мъже. Дефинират се гранични стойности на показателите за 5-ия персентил 5.40 cm²/m² (PMI)/ 41.42 cm²/m² (SMI), а за жените 3.56 cm²/m²(PMI)/30.70 cm²/m²(SMI). Установените резултати са сравними с други популации [Bahat G, et al. 2021]. Друго проучване сред 157 пациенти с поставена диагноза multiple myeloma (MM) в Мердин, Турция, установява, средни високи стойности на 5-тия персентил за HUAC и PMI (41.44±8.11 и 36.98±7.13), без да има ясна корелация между HUAC, PMI и Body Mass Index (BMI) [Koyuncu Mahmut, et al. 2021].

Установяването на мускулна слабост в хода на диагностично уточняване и при наличие на саркопения, оказва влияние върху смъртността при тези пациенти, предимно с ясно изразена саркопения. Дефинира се, че ретроспективният скор на Clinical Frailty Scale може да се използва за прогнозиране на СПЖ в добро здраве, сравнително в ранните етапи при

установяване на първите симптоми. Дефинираната скала е потвърдена от други проучвания и се използва масово при диагностиката [Fatani H., et al. 2023; Xu Jing-Yong, et al. 2020].

В нашето изследване, са използвани установените методи и са измерени редица показатели HUAC, PMI/PI, SAT L3-4/L4-5, VAT L3/4, VAT L4/5, SD и др., което извежда диагностиката и интерпретацията на водеща позиция за правилното клинично поведение. Установяват се сигнификантни зависимости с тежестта и давността на симптоматиката, болничния престой и изхода от заболяването, което потвърждава, че провеждането на образни изследвания е важно за ранната диагностика (влошено състояние при постъпване и HUAC ($p=0,034$), с установена сигнификантна връзка за изхода от заболяване - $df=8$, Cramer's $V=0,959$, $r=0,341$). Измерени са високи стойности за 5-тия персентил при мъжете и жените в проучваните групи, което влошава прогнозата за СПЖ и качеството на живот в дни на продължителна нетрудоспособност.

Методите за измерване на HUAC и Psoas Index, както тяхната точност и надеждност са ранни прогностични и диагностични маркери за клиничното поведение и СПЖ за пациента [Mei, K.L., et al. 2016].

5.3. Оценка на костната плътност с компютърна томография чрез използване на фантоми

Остеопорозата е заболяване, което е свързано с ниска минерална костна плътност (BMD). Пациентите с остеопороза са с повишен риск от фрактури, които от своя страна водят до продължителни болничен престой, залежаване, рехабилитация и висока смъртност, а оттам до повишаване на икономическите разходи за лечение [Sánchez-Riera et al 2014]

Определянето костната минерална плътност се оказва важен и независим предиктор за оценка бъдещия риск от фрактури и смъртността от всички причини [Buckens CF, et al 2015; Cosman F, et al 2014].

Ранното откриване и своевременно лечение на остеопорозата чрез измервания на BMD може да допринесе за превенция на остеопоротичните фрактури [Cosman F, et al 2014]

Според Световната здравна организация (СЗО) двойно-енергийна рентгенова абсорбциометрия (DXA) е предпочитан метод за оценка на костната минерална плътност (BMD) и изследване на пациенти с остеопороза [Kanis JA, 1994]. DXA е златен стандарт и често прилаган рентгенов метод, поради широката си достъпност, по-ниската цена на изследването и ниската доза на йонизираща радиация.

Въпреки това при възрастни пациенти е установено, че използването на проекционната DXA техника, която измерва площта BMD (aBMD) в g/cm^2 понякога дава грешки. Съществува зависимост между размера и площта на измерената костна плътност, другата причина са олучени артефакти, които причиняват неточности (напр. суперпониращи меки тъкани, калцификати по аорта, вертебрални фрактури и дегенеративни изменения на гръбначния стълб, спондилодна и остеохондроза) и цялостни костни измервания, тъй като DXA измерва целия прешлен, включително и невралната дъга, като по този начин включва и кортикаликса на костта [Watts NB, 2004], докато вътрешната трабекуларна кост се оказва по-метаболично активна и следователно по-засегната от промените в костната минерална плътност [Engelke K, et al 2008].

Количествената компютърна томография (QCT) не се влияе от горепосочените артефакти и в същото време позволява диференциране на кортикалната от трабекуларната кост [6]. QCT обаче е свързана с по-висока доза йонизиращо лъчение и обикновено изисква фантом за калибриране по време на сканиране, което елиминира опцията за рутинни измервания на

BMD по времена на СТ изследване по някаква индикация. Скорошни проучвания предложиха използването на СТ сканирания за използването на оценка на BMD, тъй като СТ показва доста по-висока чувствителност и специфичност съответно от 62–93% и 79–97%, сравнена с тази при DXA [Buckens CF, et al 2015; Pickhardt PJ, et al 2013; Romme EAPM, et al 2012; Engelke K, et al 2015].

Количествената СТ (QCT) позволява да се извършат волуметрични измервания на BMD, които обикновено се прилагат към лумбалната част на гръбначния стълб и калибрирани спрямо референтна стойност на фантом с известни концентрации на калциев хидроксиапатит $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$ (CaHA). Това изследване превъзхожда базираното DXA измерване на костно минералната плътност BMD [Yu, W. et al. 1995] и също така е по-усъвършенстван метод за оценка на риска от фрактури, като анализ на отделните компоненти на костта [Kopperdahl, D. L. et al. 2014; Dall'Ara, E., et al. 2012; Oei, L., et al. 2016].

За да се намали дозата на йонизиращата радиация съвременните изследователи се фокусират върху това как да се използва рутинно мултидетекторна компютърна томография (MDCT), получени по различни причини, напр. за морфологично изобразяване, стадиране на онкологично заболяване, за скрининг на остеопороза или проследяването на динамиката на дадено заболяване в хода на терапията. [Link, T. M. 2012]. Например стойности еквивалентни на BMD получени от MDCT са били използвани за прогнозиране на инцидентно остеопоротични вертебрални фрактури [Baum, T. et al. 2012], за оценка на риска от фрактури, при пациенти с възпалителни заболяване на червата и рак на простатата [Fidler, J. L. et al. 2016; Schwaiger, B. J. et al. 2017]. Съществуват ограничения за всички базирани на КТ измервания на BMD, тъй като те могат да бъдат повлияни от параметрите на сканиране като различните напрежения в тръбите, използване на интравенозна контрастна материя, мастното съдържание във вертебралния костен мозък и втвърдяване на лъча или разпръснати артефакти от наличие на метална остеосинтеза [Engelke, K. et al. 2015; Garner, H. W., et al. 2017; Goodsitt, M. et al. 1987; Pompe, E. et al. 2015].

Независимо дали се използват в ежедневната рутинна клинична практика или специално за изследване на остеопороза, BMD фантомите са първият избор за определяне на костната плътност или извършване на осигуряване на качеството при СТ и DXA.

Всички BMD фантоми са направени с Ca -хидрокси апатит, материалът с най-голям интерес в костната минерална денситометрия. Фантомите са калибрирани, анализирани и тествани според най-високите BMD стандарти. Те са проектирани според клиничните нужди.

Международен стандарт за минерална денситометрия на гръбначния стълб чрез DXA и QCT.

Задължителен за многоцентрови проучвания или тестване на едно място са три прешлена с различно костно минерално съдържание.

Европейският гръбначен фантом (ESP) със своя антропоморфен дизайн е идеалният инструмент за количественото измерване на костната минерална плътност на гръбначния стълб при DXA и QCT.

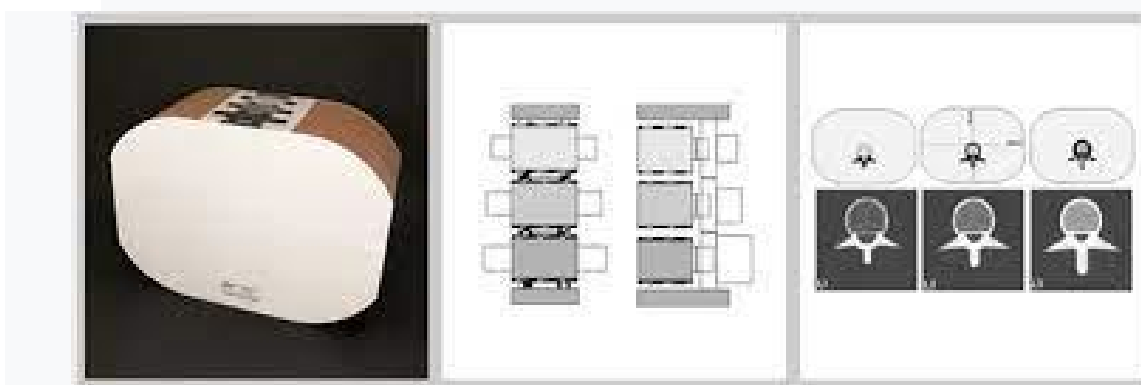
ESP наподобява лумбалната област на малък възрастен човек и се използва като стандарт за контрол на качеството при QCT и DXA [Kalender WA, et al 1995] точност и повторяемост и за количествено определяне на BMD на гръбначния стълб повече от две десетилетия. Неговият тесен антропоморфен дизайн с три вътрешни вложки на лумбалните прешлени позволява да се използват стандартни протоколи за пациенти, както в DXA, така и в QCT.

Основното тяло на фантома се състои от еквивалентна на вода смола. Трите вложки на лумбалния гръбначен стълб съдържат различни, добре дефинирани стойности на $\text{Ca}_5[\text{OH}](\text{PO}_4)_3$ (Са НА) от 50, 100 и 200 mg/cm^3 на НА имитиращи (пато) физиологичния диапазон на BMD при всички възрастови групи. Измерено на DXA тези вертебрални вложки представляват зоната BMD (aBMD) съответно на от 0.5, 1.0 и 1.5 g/cm^2 НА.

Този фантом позволява проверка на възпроизводимостта и точността на следните количествени параметри:

- площ костна минерална плътност (площ BMD) в g/cm^2 за DXA
- трабекуларен и кортикален обем костна минерална плътност (об. BMD) в g/cm^3 за QCT
- дебелина на кортикаликса в mm за QCT
- точност на позициониране при QCT

<https://www.qrm.de/en/products/european-spine-phantom#c11691>



Фиг. 76. Антропометричен европейски гръбначен фантом ESP

Съществуват и други видове фантоми, които се използват в ежедневната клинична практика - фантом за предмишница, фантом за фемур. Единственият недостатък е високата цена на фантомите и висока та цена на $\text{Ca}_5[\text{OH}](\text{PO}_4)_3$.

5.4. Изследване и оценка на връзката между костната плътност и подкожната и висцерална мастна тъкан

Търсенето на зависимостите между състоянието на ПМТ, ВМТ и костната плътност се определя от факта, че броят на възрастните хора (над 65 години) се увеличава в световен мащаб. За 2017 г. броят на възрастните хора представлява 13% от световното население и се очаква да достигне 2,1 милиарда души до 2050 г. (база данни, 2017 г.). Повечето хронични състояния се изострят със стареенето, което само по себе си е свързано с дълбоки промени в състава на тялото, т.е. увеличаване и преразпределение на мастната маса и загуба на мускулни и костни маси [Batsis JA, & Villareal DT, 2018]. Сред най-честите състояния е затлъстяването (дефинирано като БМИ от 30 kg/m^2), сложно и многофакторно заболяване, което се е разпространило в пандемия в световен мащаб [Bray GA, et al. 2017]. В няколко страни разпространението на затлъстяването достига 30-40% от населението и се очаква неговата честота да се увеличи значително през следващите десетилетия. Следователно не е изненадващо, че затлъстяването е свързано с над 200 медицински усложнения и с повишен риск от заболяемост и смъртност, което представлява петата водеща причина за смърт в световен мащаб [Blüher M, 2019]. Намаляването на мускулната маса и сила, (саркопенично затлъстяване) е тясно свързано с костната плътност, и при състояние на нарушен

хомеостатичен резерв и толерантност към стрес, установена чрез измервания на SAT, VAT, HUAC се доказва повишен риска към неблагоприятни последици за здравето [Fielding RA, et al. 2011]. Саркопенното затлъстяване е силно свързано не само с кардиометаболитните дисфункции, но и с физическото увреждане [Batsis JA, & Villareal DT 2018].

Основна цел на редица проучвания е да се анализират различни замервания на плътност на мастната тъкани, които да установят зависимости с общото състояние. Мащабно национално проучване в Съединените щати, чрез множествен линеен регресионен модел за оценка, установява връзка между висцералната мастна тъкан, подкожната мастна тъкан и BMI. Изследвани са общо 10 455 участници на възраст между 20 и 59 години. Различни претеглени множествени линейни регресионни модели показват отрицателна корелация между лумбалната BMD и индекса на висцералната маса (ВМИ) и индекса на подкожната маса (ИПИ). Въпреки това, връзката между ВМИ и лумбалната КМП показва П-образен модел при използване на гладката крива, а точката на инфлексия от 0,304 kg/m² е определена с помощта на двустепенен линеен регресионен модел (точката при която настъпва патологичната инверсия). Това води до развитието на различни патологични състояния (остеопороза, изразен болков синдром и др.). Над 53,4 милиона хора в трудоспособна възраст в Съединените щати страдат от изменения в костната плътност (остеопороза, остеопения, мускулна дистрофия, саркопения), като честотата на тези състояния постоянно нараства с възрастта на популацията. Този фактор утежнява разходите за здравеопазване, като в дългосрочен план се очаква да претърпи поразителна ескалация от 100-200% до 2040 г., поради продължителните хоспитализации [Lin, Y., et al. 2023].

По-възрастните хора показват повече системна липолиза и окисляване на мазнините в храната, но по-малко липидно съхранение в SAT според проучване, използващо mCi [¹-¹⁴C] за проследяване на мастните киселини в храната [Koutsari C, et al. 2009]. Неспособността на SAT да съхранява прекомерна енергия води до отлагане на липиди в цистерни и други ектопични депа (напр.скелетни мускули, черен дроб, панкреас, сърце). Това явление допълнително се изостря от хроничния положителен енергиен баланс, характерен за затлъстяването [Zamboni M, et al. 2014]. Прекомерният калориен товар следва разширяване на мастната тъкан, което може да се случи чрез адипоцитна хипертрофия.

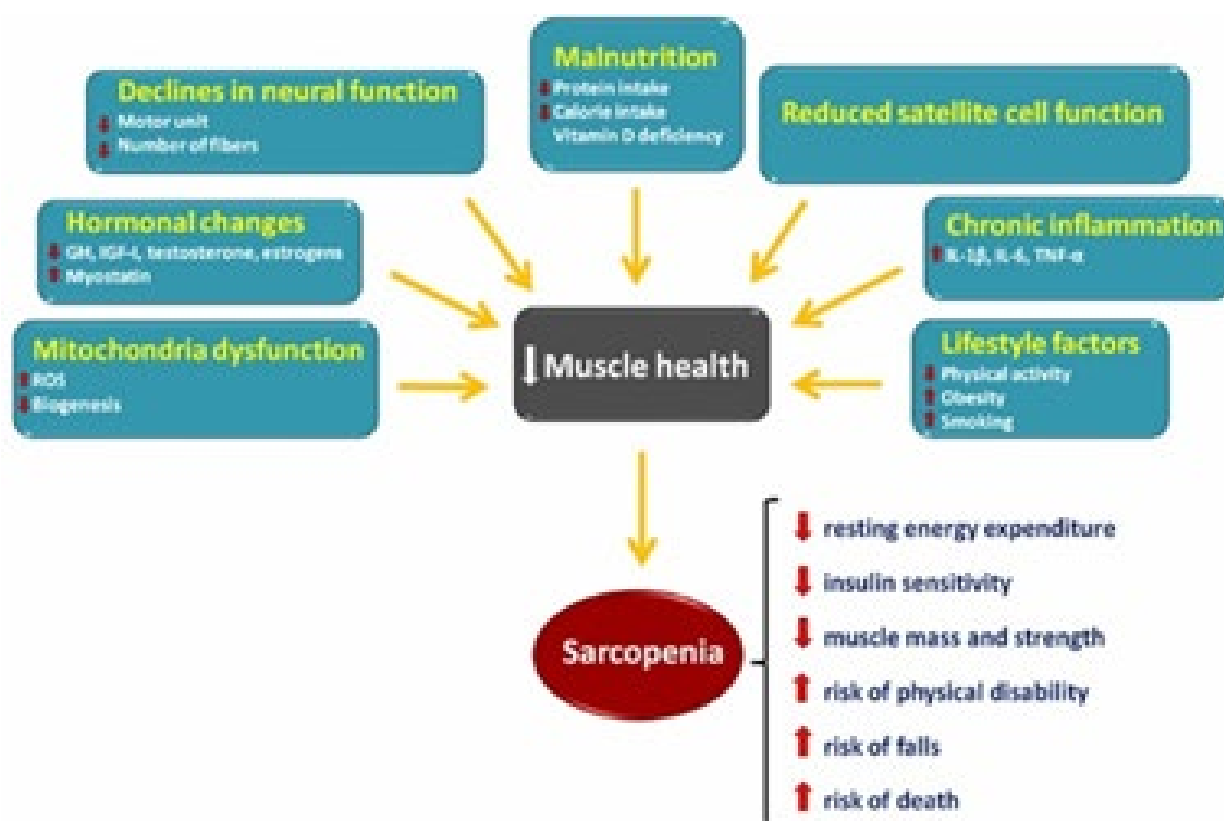
В проведеното изследване установихме умерена зависимост между изхода от заболяването и болничния престой в различните групи ($p=0,061$), замерените показатели на HUAC ($p=0,034$), с установена сигнификантна връзка ($df=8$, Cramer's $V=0,959$, $r=0,341$). Получените резултати доказват, че тежестта на заболяването и изходното състояние имат водеща роля по отношение на продължителността на болничния престой и прогнозата за възстановяване и състояние в добро здраве.

Наличието на *Обща мускулно-скелетна болка* е определена като индикатор от група h на Съответната област на здравна политика – имаща значителна степен на тежест. Дефинирания индикатор е поставен на 37 позиция, по отношение на значимост и влияние върху организма за развитие на патологични състояния. Когато е част от много комплексна симптоматика, мускулно-скелетната болка е водеща за тежестта на състоянието [Арnaudов Й. 2014].

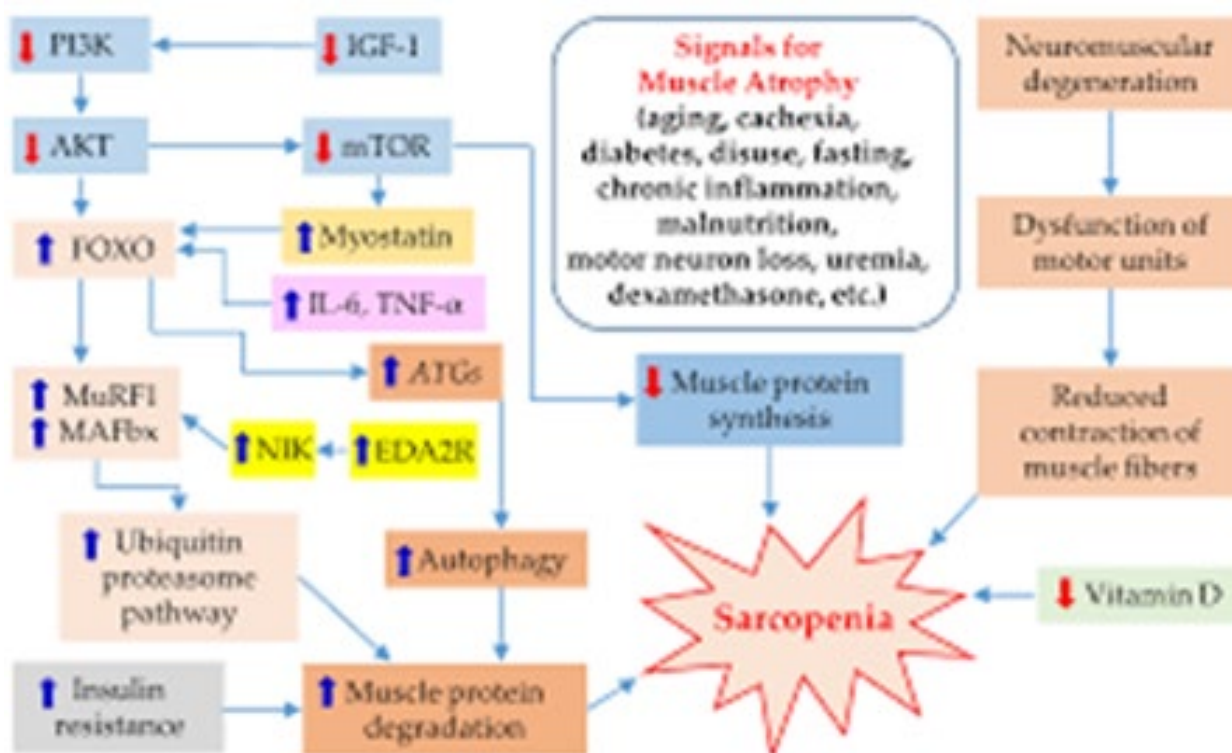
Световната здравна организация определя индивидите в риск, при които костната плътност (КП) е най-малко 2,5 стандартни отклонения под средното за здрави млади възрастни. КП служи като приблизителна мярка за количеството на костна тъкан в скелетната рамка, а нейният спад предразполага развитие на остеопороза, и/ саркопения. Идентифицирането на рисковите фактори, които допринасят за намаляването на КП, е от първостепенно значение за

запазването на здравето на индивида (състояние на костите) и предотвратяването на последващите усложнения [Shuler, F. D., et al. 2012]. Дефинитивно във всички групи установяваме недоимъчно хранене, особено при пациенти с ново диагностицирани заболявания, по-често при пациенти с първоначални данни за възпалителен епизод, в рамките на последната година, както и при такива с по-високо наднормено тегло. Въпреки, че е налице очевиден определен фенотип на разстройство на хранителните навици, в диагностично лечебен план не се провеждат своевременни мероприятия за овладяване на причините водещи до хранителните разстройства. При всички пациенти са установени отклонения в лабораторните показатели (глюкоза, албумин, хемоглобин). Промененото хранене, наличието на инсулиновата резистентност повишават риска от развитие на саркопения (замерени ниски стойности с над 2.5 пункта на HUAC, SAT, VAT, отколкото при контролите), рак с различна локализация (на пикочния мехур, гърдата, дебелото черво, шийката на матката, панкреаса, простатата), като риска е по-висок при мъжете 1,06%.

Именно копиране на нарушените процеси, чрез правилно захранване и провеждане на диетично хранене във възстановителния период са важни, както за изхода от остро настъпилото заболяване, така и за подобряване качеството на живот и намаляване на дните на временна или постоянна нетрудоспособност. Хранителния режим е фактор, който има значение и за профилактика на последващите усложнения, т. като недостига на хранителни вещества е предиктор на редица други заболявания.



Фиг. 77. Патопфизиология на саркопенията [M.Mosaferi Ziaaldini, et al. 2017]



Фиг. 78. Патогенеза и интервенционно въздействие върху саркопенията (J.Jang, et al. 2023)

Резултатите от проведени изследвания подкрепят твърдението, че връзката между мастната тъкан и КП проявява вариации, зависещи от изходното тегло (ВМИ). Различните промени в организма, хормоните и маркерите на възпаление (възпалителните състояния), които могат да се екскретират от мастната тъкан, оказват влияние върху основните клетъчни процеси (повишена резистентност към инсулин, повишен активен метаболитен профил). Замерените по-високи VAT и SAT определят наличието на различни възпалителни състояния. Ето защо, когато се изследва въздействието на мастната тъкан върху човешкото здраве, става наложително да се разгледа специфичният тип мастна тъкан и да се замерят стойностите на костната плътност и подкожната и висцерална мастна тъкан [Gilsanz V, et al. 2009].

В проучване на юноши със затлъстяване след пубертета, са измерени показатели на висцералната мастна тъкан и КМП. Не са установени значими разлики между групите (мъже и жени) за подкожна мастна тъкан (кг), инсулин (г/мл), ВМИ (кг/м²), обща КМП (г/см²), КМП на гръбначния стълб (г/см²). Мъжете са представили по-високи резултати за висцерална мастна тъкан, глюкоза, тегло, височина, обща мастна тъкан в сравнение с жените. Описателните данни са проверени за статистически грешки и отклонения с непараметричния тест на Kolmogorov-Smirnov, статистическата значимост е определена на $\alpha < 5\%$ [Campos R. M. S., et al. 2012].

В проведеното от нас проучване, резултатите във всички групи са проверени с теста на Kolmogorov-Smirnov, както и чрез допълнителни тестове за достоверност на резултатите (Шапиро-Уилк, Алфа на Кронбах, Cramer), които осигуряват съпоставимост и сравнимост на резултатите със световната база данни. Приложените модели на проверка доказват надеждността на резултатите и равномерното разпределение на извадките.

Crivelli M. и екип проучва връзката на висцералната и подкожната мастна тъкан с костната минерална плътност (КМП), като дефинира стойностите на показателите на плътността на бедрената кост, при жени в пред - и постменопауза и наличие на тежко

затлъстяване. При жени в постменопауза общата подкожна мастна тъкан е обратно свързана с КМП при обща бедрена кост ($\beta = -0,009$; 95% доверителен интервал [CI] $-0,017$; $-0,002$) и с индекс на якост ($\beta = -0,03$; 95%, CI $-0,04$; $-0,01$). При жени в пременопауза, висцералната мастна тъкан е в обратна връзка с подкожната мастна тъкан [Crivelli M., et al. 2021].

В периода 2011- 2018г, Longti Li и колектив провеждат проучване сред 11 227 души от американското население, като установява връзка между съотношението телесната маса, висцералната мастна маса и костната минерална плътност. Отчита значение на вредните навици (тютюнопушене, алкохол, злоупотреба с лекарства). Установява постоянна положителна корелация между общата мускулна маса и КМП във всички възрастови подгрупи. Наблюдава се отрицателна връзка между висцералната мастна маса и КМП, като при пациенти с диабет е положителна [Longti Li, et al. 2023]. Нашите резултати показват отрицателна връзка между подкожната мастна тъкан и КМП. Замерените стойности на параметрите на подкожната мастна тъкан за контролната група са сигнификантни за риска от развитие на инсулинова резистентност и повишават риска за развитие на саркопения при установени голям брой случаи на показатели над 25 Percentil за групата на мъжете ($n=29$). В същата група при детайлно разглеждане на връзката между пола и стойностите на замерената площ подкожна мастна тъкан (SAT) ниво L3-4 [cm^2] се установи, че при мъжете с напредване на възрастта замерената площ подкожна мастна тъкан (SAT) ниво L3-4 [cm^2] намалява ($p=0,000$), а респективно при жените се увеличава ($p=0,000$).

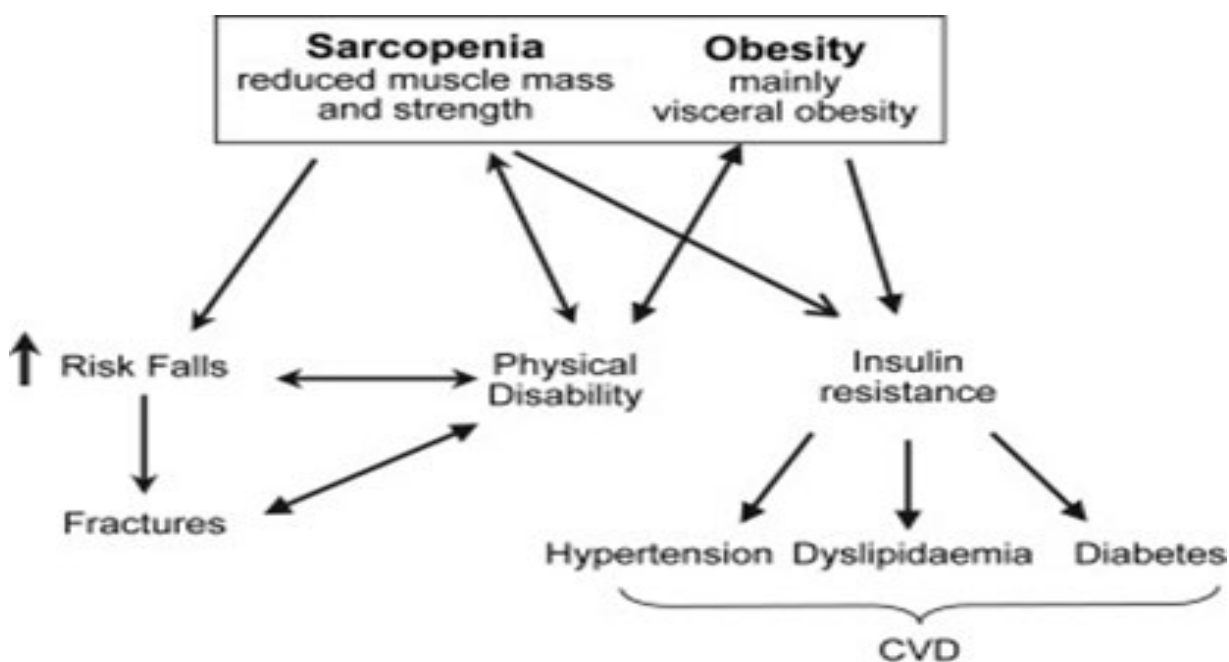
Чистата телесна маса е функция на общото телесно тегло, с изключение на мастната тъкан или мазнините. Един от най-важните компоненти на чистата маса е скелетната мускулатура, която е дефинира движението и стабилността. Въпреки, че са пасивен структурен елемент, скелетните мускули функционират като ендокринен орган, който освобождава широк спектър от мускулни фактори (миокини, инсулиноподобен растежен фактор-1, фибробластен растежен фактор-2, невротрофичен фактор и др.), които играят роля в регулирането на други клетки и процеси в тялото [Banfi G, et al. 2020]. Проучването на Xiao установява силна зависимост между костната плътност и подкожната мастна тъкан, а мускулна маса е водещ предиктор на КМП и при двата пола [Xiao Z, et al. 2020].

4.5. Изследване и оценка на връзката между показателите за КТ оценка на подкожната и висцерална мастна тъкан, костната плътност и саркопенията

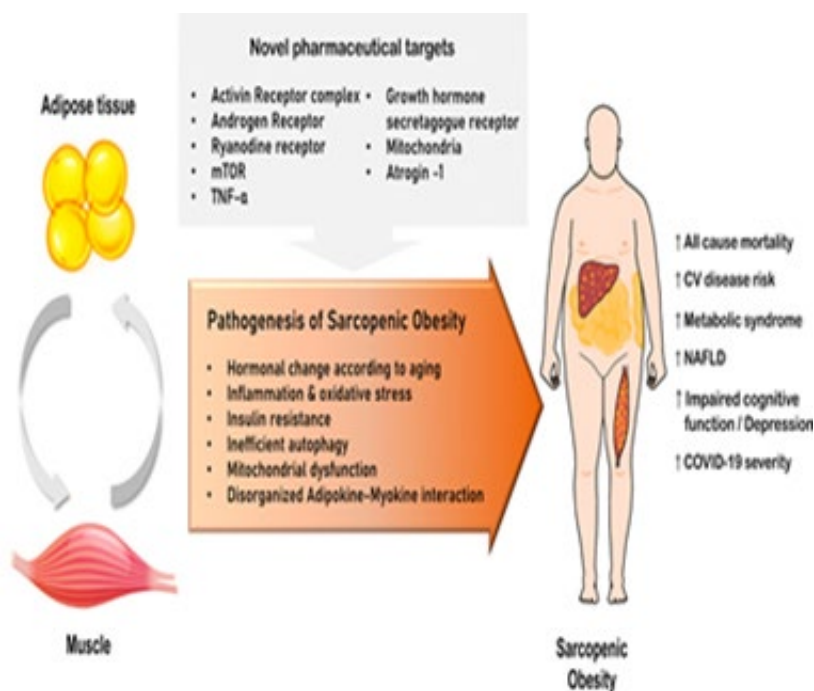
Проучване на Carmelo Messina и колектив е фокусирано върху възможността за оценка на висцералната и подкожна мастна тъкан. Измерванията на VAT съобразно SAT показват висока корелация с промяната на костната плътност, при достоверност на извадката $p=0,93$. Дефинира референтните стойности за Националното проучване за изследване на здравето и храненето (НЗХН), които стават маркер за категориите затлъстяване на база мускулна маса на пациентите [Messina C., et al. 2020].

Наблюдение на група пациенти с ендокринни заболявания, установява ранни предиктори в Лабораторните изследвания (средни нива на серумния албумин и протеин $3,2 \text{ г / дл}$ и $6,6 \text{ г / дл}$) и ниски замерени показатели на ПМП ($4,8$) в сравнение с контролите ($5,7$) (-18% дефицит, $p=0,06$), в сравнение със здрави контроли ($67,3$) (-17% дефицит, $p=0,20$). Оценките на висцералната мастна тъкан, направени по перинефричен индекс, също са по-ниски [Nagaraju S., R. et al. 2020]. Същото проучване оценява риска за Саркопения, чрез замервания на L2/L3 и L4/L5, като се оценява общата мускулна област и подкожна мастна област, междупрешленното пространство чрез СТ. Саркопения е наблюдавана при пациентите с Диабет тип 1, независимо дали е водещо заболяване или придружаващо основното, независимо от давността на

заболяването в сравнение с контролите. Саркопенията е подчертано по-тежка при пациентите с давност с повече от 20 години продължителност на заболяването (-16% и -12%, спрямо -34%). Установен е дефицит на подкожна мастна тъкан в сравнение с контролите (-24%, -31%, и -9%, $p=0,29$), по изявен при мъжете. Установен е дефицит на висцерална мастна тъкан при 56% от изследваните лица. Nagaraju и екипа му установяват, че прогресиращата мускулна слабост, води до прогресивно намалява стойностите на ПМП, ВМП с над 5 пункта от референтните стойности за възрастта [Nagaraju S., R. et al. 2020].



Фиг. 79. Последници при затлъстяване (адаптирано по Zamboni et al. 2008)



Фиг. 80. Затлъстяването, като фактор за саркопения (Адаптирано по Min Jeong Park, Kyung Mook Choi, 2023)

При анализа на данните от собственото проучване установихме зависимост сред мъжете, при замерване на подкожната мастна тъкан ($p=0,000$). При детайлно разглеждане на връзката между пола и стойностите на замерената площ подкожна мастна тъкан (SAT) ниво L3-4 [cm^2] се установи, че при мъжете с напредване на възрастта замерената площ подкожна мастна тъкан (SAT) ниво L3-4 [cm^2] намалява ($p=0,000$), а респективно при жените се увеличава ($p=0,000$).

В получените данни сред пациенти с ендокринни заболявания установихме, че нараства риска от развитие на саркопения (1,07%) при пациентите със Захарен диабет тип 2 (при $n=7$ в доверителен интервал 95%), като риска се повишава двукратно при наличието на инсулинова резистентност ($n=16$), която повишава риска от увреждане на черния дроб и сърдечни заболявания. Това е показател за съотнасяне и съпоставимост на резултатите ни с базата научни данни.

Установява се обратно пропорционална връзка между риска от развитие или наличие на саркопения и лабораторните данни за серумен албумин (риска нараства при установени ниски стойности на албумина, с промяна над 2 единици от референтните стойности и наличие на заболяване) [Nagaraju S., R. et al. 2020].

Установяват се доказателства, че висцерална мастна тъкан (VAT) е прогностичен индикатор за риск от саркопения, тъй като висцералните мастни клетки са метаболитно активни и наличието на други клинични фактори като фебрилитет, инфекциозно заболяване, хирургично заболяване, патологичен процес в кости и метаболитни органи) дават отражение върху замерванията на висцералната мастна тъкан, защото е метаболитно активна от подкожна мастна тъкан. Висцералните мастни клетки освобождават протеини, които допринасят за възпалителни процеси, атеросклероза, дислипидемия и хипертония. Измененията в замерените стойности с над/ или под 2 - до 4 пункта на висцералната мастна тъкан повишава риска от смъртност по всички причини при мъжете и се счита за патогенно депо за мазнини.

Проучване на български учени Ж. Бонева и М. Боянов, дефинира метод на съпоставяне на замервания в контролна група съобразно теглото с други групи (по-високо/по-ниско тегло). За норма приемат $VAT (\text{cm}^2) = e(5.757 - 56.131/\text{age in years})$; $p=0.033$, $F=7.06$, $R^2=0.502$. За групата с наднормено тегло: $VAT (\text{cm}^2) = 54.425 + 2.429 \times \text{age in years}$ ($p=0.016$, $F=6.31$, $R^2=0.136$). Следвайки регресионния анализ дефинират нормата за SAT in $\text{cm}^2 = 267.109 - 2.295 \times \text{age in years}$ ($p=0.040$, $F=6.33$, $R^2=0.475$) за проучването. Във възрастовите групи за мъжете 40-49г. и 50-59г., риска за саркопения нараства 1 х с нарастване на замерените показатели на VAT (325.0 и 292.0) и SAT (119.8 и 194.0), докато при жените не установяват сигнификантна връзка с възрастта, поради настъпващите метаболитни и хормонални промени в различните възрастови групи. OR от развитие на саркопения за мъжете е 0.299, а за жените над 50 г. е 0.524 [Boneva-Asiova Z., & M. Boyanov. 2011].

В проведеното проучване установихме сигнификантни зависимости между - Обем VAT и HUAС в групата на колоректалния карцином ($p=0,246$), с установена сигнификантна връзка ($df=399$, Cramer's $V=0,975$, $r=0,246$). OR за саркопения е 0,87%.

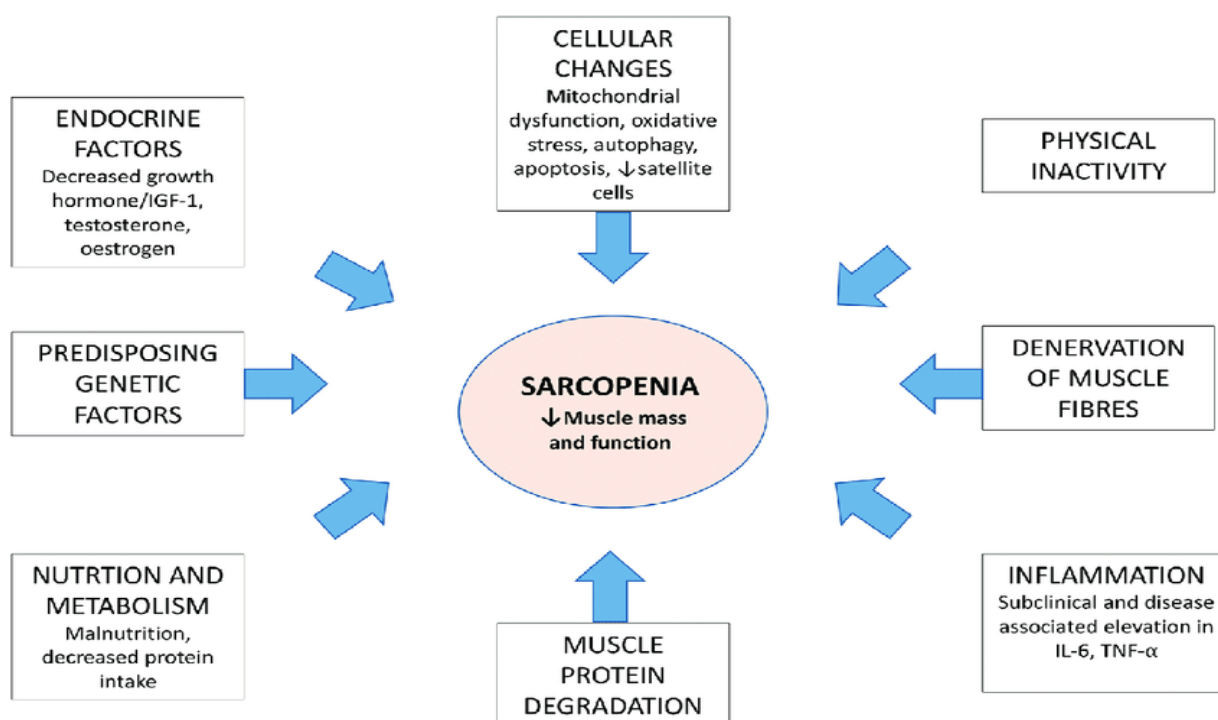
Проучване сред онкологични пациенти определя композицията на мастната тъкан, като прогностичен инструмент сред африканското население. Измерените ниски стойности на костната плътност на онкологични пациенти, са причина за развитие на остеопороза и саркопения. При жените в пременопауза е установено увеличение на стойностите на ВМП в сравнение на групата мъжете, съответстващи на възрастта, сравнение, което е обратимо при пациенти в постменопауза [Bates D., & P. Pickhardt. 2022].

При пациенти с ВМИ 25,1 се установяват данни за начален мускулен тропизъм и саркопения, които могат да се коригират при ранна диагностика с пълноценно хранене. При по-нисък ВМИ е установена саркопения, като риска нараства с нарастване на възрастта (с 0,36 до 40г, 40-49г с 0,45, над 50г с 0,51%). Саркопенията причинява нарушена мускулна функция и намалена костна плътност независимо от възрастта, което води до остеосаркопения в дългосрочен план.

При пациентите с Диабет тип 1, е измерена по-ниска мускулна маса (SAT и VAT, $p=0,06$) в сравнение с контролите в техните изчислени индекси за ПМТ и ВМТ ($p=0,20$, при 17% дефицит), с малка разлика във ВМТ [Nagaraju S., et al. 2020].

5.6. Изследване влиянието на възпалителния процес върху показателите за подкожната и висцерална мастна тъкан, костна плътност и саркопения

Саркопенията и затлъстяването се считат за многофакторни синдроми, споделящи различни припокриващи се причини и механизми за обратна връзка, непрекъснато оказващи си влияние. Различни проучвания представят възгледите за патогенната връзка между саркопенията и затлъстяването, без ясен отговор, за водещото значение на един от двата фактора. Извежда се водеща роля на възпалението и инсулиновата резистентност за саркопенията и затлъстяването, но произходът на локалното възпаление и инсулиновата резистентност и как те причиняват системно възпаление, системна инсулинова резистентност и промени в телесния състав остават неясни. [Li C., et al. 2022].



Фиг. 81. Епидемиология на саркопенията [Patel H., et al. 2017]

Същите автори изследват системните физиологични състояния, свързани с възпаление: прекомерен оксидативен стрес и производството на реактивни кислородни продукти, имащи ефекти върху хомеостазата на мастната тъкан и фиброзата. Установяват свръхпроизводството на ROS в миобластите причинява натрупване на S100B ензимни протеинни молекули (предикторни саркопенични протеини), което насърчава прехода на миобластите към

адипоцитите, а миобластите от саркопеничните субекти показват свойства на (пре) адипоцитите. от своя страна, S100B стимулира NF-κB активността с произтичащо повишаване на регулацията на YY1 и YY1 - зависимо инхибиране на микро RNA -133, промиогенна и анти-адипогенна микро RNA, което предизвиква хроничното възпаление в съществуващите мастни депа и други тъкани, допринасящо за патофизиологията на дисфункцията на мастната тъкан. Дисфункцията в обмяната на мастите и постепенното увреждане на адипогенезата, което допринася за инсулиновата резистентност, отключваща метаболитните заболявания активира провъзпалителните цитокини като интерлевкин (IL)-1β инхибират адипогенезата или способността на пре-адипоцитите да узреят във функционални адипоцити, обогатени с липиди. В хронична възпалителна среда, преадипоцитите се трансдиференцират в клетки, подобни на макрофаги, с повишена експресия на провъзпалителни цитокини и намален адипогенен капацитет в отговор на възпалителни стимули. Това в крайна сметка допринася за порочен цикъл на възпаление на мастната тъкан, липолиза и фиброза. [Li C., et al. 2022].

Проучване на 1250 пациент на Framingham Heart Study изследва връзките на подкожна мастна тъкан (SAT) и висцералната мастна тъкан (VAT), оценени от KAT, с циркулиращи биомаркери за възпалителен и оксидативен стрес (52% жени; възраст 60±9 години). Биомаркерите са изследвани във връзка с нарастването на показателите за SAT и VAT, след корекция за възраст, пол, тютюнопушене, физическа активност, менопауза, хормонална заместителна терапия, употреба на алкохол и аспирин; допълнителните модели включват индекс на телесна маса и обиколка на талията. SAT и VAT са положително свързани с *C-reactive protein*, *Fibrinogen*, *Intercellular adhesion molecule-1*, *Interleukin-6*, *P-selectin*, и *Tumor necrosis factor receptor-2* (многомерен модел R^2 0.06 за 0.28 (SAT) и 0.07 за 0.29 (VAT). Установена е зависимост на VAT с *Urinary isoprostanes* и *Monocyte chemoattractant protein-1* (SAT в норма, при вариации на VAT comparison: isoprostanes, R^2 0.07 спрямо 0.10, $P=0.002$; monocyte chemoattractant protein-1, R^2 0.07 спрямо 0.08, $P=0.04$). Когато индексът на телесна маса и обиколката на талията се добавят към моделите, VAT остава значително свързан само с C-реактивен протеин ($p=0,0003$ за жените; $p=0,006$ за мъжете) [Pou K., et al. 2007]. При обследваните от нас пациенти в различните групи установяваме високи стойности на лабораторните показатели, дефиниращи възпалителния процес, което дава основание за сравнимост на получените резултати с научната база данни:

- при пациентите с Pancreatitis ($p=0,042$) с 0,73%.- CUE - OR =0,76%, в доверителния интервал от 95%; CRP - OR =0,70%, в доверителния интервал от 95%; Lev - OR =0,89%, в доверителния интервал от 95%;

- при над половината от пациентите с Са на белия дроб, има риск от пазвение на инфекция, поради инвазията на дебелочревния карцином и провежданата химиотерапия (за 25 перцентил - CRP е 13,97 mg/l, като 14 пациенти имат много високи стойности на показателя ($p=0,012$). Химиотерапията засилва неблагоприятното въздействие, като страничен ефект върху околните органи и системи и влошава общото състояние на пациента;

- в групата на пациентите с Colorectal карцином, са установени възпалителни изменения предхождащи и съпътстващи основното заболяване, което дава допълнителна тежест за общото състояние;

- в контролната група се наблюдава сигнификантна зависимост между състоянието при хоспитализация, с тежестта и продължителността на заболяването, което определя изхода от заболяването и болничния престой. Тежкото общо състояние е по-често при пациенти с продължителност на заболяването с по-дълга давност (12 месеца /или по-малко);

Това намалява качеството на живот на пациента и увеличава дните на нутрудоспособност. Настоящите данни от подкрепят връзката между SAT и VAT с възпаление и оксидативен стрес.

Karla M. Pou и екипа ѝ, дефинират зависимостта между затлъстяването е състояние на хронично възпаление, характеризиращо се с повишени концентрации на циркулиращи възпалителни маркери. Базирайки се на 10 проспективни проучвания, доказват връзката между *C-reactive protein (CRP)* и *Interleukin (IL)-6* с повишен риск от Diabetes mellitus и сърдечно-съдови заболявания. Дефинира се ясно, че възпалението е критичната връзка между затлъстяването и свързаните със затлъстяването заболявания като инсулинова резистентност, захарен диабет, хипертония и дислипидемия [Pannacciulli N, et al. 2001; Mohamed-Ali V, et al. 1997; Festa A, et al. 2002; Ridker PM, et al. 2000; Mokdad AH, et al. 2003; Mokdad AH, et al. 2001; Harris MM, et al. 2000; Wilson PW, et al. 2002; Lemieux I, et al. 2000; Pascot A, et al. 2001].

За разлика от подкожната мастна тъкан (SAT), отлагането на липиди във VAT е свързано с инсулинова резистентност, дислипидемия, хронично възпаление, хипертония и физическа дисфункция [Brinkley et al., 2012; Goodpaster et al., 2000; Siervo et al., 2016; Tchkonina et al., 2013], което води до повишаване риска (OR) от смъртност в рамките на всяка категория на индекса на телесна маса (BMI) [Cerhan et al., 2014; de Hollander et al., 2012; Santanasto et al., 2017]. При по-възрастните хора показват се установява системна липолиза и окисляване на мазнините при хранене, но по-малко липидно съхранение в SAT в сравнение с по-младите индивиди, според проучване, използващо mCi [^{14}C] за проследяване на мастните киселини [Koutsari C, et al. 2009]. Чрез продължителни замервания на мастната тъкан, се установява невъзможност на SAT да съхранява прекомерна енергия, което първоначално води до отлагане на липиди в други ектопични депа (напр. скелетни мускули, черен дроб, панкреас, сърце) и свръх работа на клетките. [Despres JP, & Lemieux I, 2006]. След период на натрупване на мастна тъкан, развитие на инсулинова резистентност, следва масивна загуба на тегло поради продължителното активиране на предикторите на възпалението (макрофаги, фагоцити, интерлевкини, Т-хелпери [Spalding KL, et al. 2008]. При обследваните пациенти се установява след 16 седмици на наддаване на тегло, адипоцитна хипертрофия [Salans LB, et al. 1971]. Чрез замервания на ниските показатели на VAT, Kim и екипът му, доказват адипоцитната хиперплазия [Kim SM, et al. 2014].

Хроничния положителен енергиен баланс, характерен за затлъстяването изостря възпалителните процеси в мастните депа [Zamboni M, et al. 2014]. Прекомерният калориен товар води до разширяване на мастната тъкан, чрез адипоцитна хипертрофия и хиперплазия [Kim SM, et al. 2014].

Замерени са ниски стойности на VAT в сравнение с тези на SAT, характеристика, която отчасти обяснява строгата връзка между централното затлъстяване и нарушените метаболитни профили [Giordano A, et al. 2013]. Про-възпалителните макрофаги (Тип 1) и Т-клетките, инфилтриращи мастната тъкан, се увеличават и установяват типичното хронично (непрекъснато) възпаление, наблюдавано при възрастни хора (inflammaging), [Lumeng CN, et al. 2011]. Освен възпаление, затлъстяване индуцирана-адипоцитна хипертрофия, се свързва с аномалии в тъканното ремоделиране т.е. свръхпроизводство на извънклетъчни матрични компоненти, намалена ангиогенеза, фиброза и хипоксия, които дълбоко компрометират тъканната микросреда и функция [Cancello R, et al. 2005]. Про провеждане на правилен хранителен режим при пациенти затлъстяване, се установява подобряване на замерените показатели на SAT, както и по-ниска експресия на маркери за оксидативен стрес и намалена инфилтрация на проинфламаторни макрофаги в сравнение с контролните групи. При

пациентите без корекция на хранителния режим се установява, директно изхвърляне на излишъка от свободни мастни киселини в порталната циркулация, поради което липидното претоварване обогатява черния дроб (често причинявайки non-alcoholic fatty liver steatosis или NASH), което директно води до липотоксичност и мускулна дисфункция, поради възпалително въздействие върху скелетната мускулатура [Cizkova T, et al. 2020]. Дългосрочно проучване, проведено при хора на възраст 70-79 години, показва, че загубата на мазнини в мускулите на бедрото има силен защитен ефект срещу възпалителното въздействие на ВМП и появата на саркопения, и намаляване на OR за смъртност при мъже със стабилни показатели на тегло и БМИ [Santanasto AJ, et al. 2017].

Всички проучвания показват, че свързаните с възрастта промени в състава на тялото, появата на хронични инфекции поради нарушен калориен прием (загуба или покачване на тегло, наличието на придружаващи заболявания), водят до инфилтрация на мускулни мазнини и патологичен метаболизъм на липидите, водещи до слабост и инвалидност [Batsis JA, & Villareal DT. 2018]. Установената чрез СТ липидна инфилтрация в мускулни влакна (интрамиоцелуларни) и/или съхранявани в адипоцитите, разположени между влакната (екстрамиоцелуларни), води до намалена съкратителна способност на мускулните влакна. Този излишък на „енергия“ е силно свързано с инсулинова резистентност, водеща до появата на саркопения, инвалидност, хоспитализация и намалено качество на живот. Това предизвиква непрекъснато локално възпаление, допринасящо за загуба на мускулна маса. Освен това, възпалителните цитокини намаляват реакцията на миоцитите към инсулиноподобния растежен фактор 1 (IGF1), като по този начин увреждат мускулните анаболни пътища [Hamrick MW., 2017; Goodpaster BH, et al. 2000].



Фиг. 82. Саркопенията и инфекциите, като фактор за редукцията на мускулна маса
[Wicks S., et al. 2018]

За диагностиката са по-важни измененията в замерванията на SAT, докато замерванията на VAT, нямат отношение към активиране на възпалителните процеси в организма. Нашето проучване установява, че при 90% от изследваните лица имат придружаващо заболяване, и 95% с данни инфекции (85% локална и 10% със сепсис) ($p=0,002$).

Установихме висок риск от развитие на саркопения (1,07%) при пациенти със Захарен диабет тип 2 (при $n=76$ в доверителен интервал 95%), като 98% от тях съобщават за наличие на инфекция, като риска се повишава двукратно при наличието на инсулинова резистентност ($n=96$), която повишава риска от увреждане на черния дроб и сърдечни заболявания.

Възпалителният процес има различни ефекти върху тялото, не само поотношение на общото състояние, но и чрез въздействие върху подкожната и висцералната мастна тъкан, костната плътност, които са предиктори за саркопения.

ИЗВОДИ

1. Установена е съществена разлика и зависимост между обема и плътността на подкожната и висцерална мастна тъкан и заболяванията при разглежданата група пациенти. Обратнопропорционална зависимост е отчетена между обема и плътността на подкожната и висцералната мастна тъкан, като увеличаването на обема води до намаляване на плътността, което по-изразено за висцералната мастна тъкан.
2. Установена е съществена разлика и умерена зависимост между HUAC и заболяванията при изследваните групи пациенти: като най-ниски са стойностите при пациентите с колоректален карцином (40.5), а най-висока е стойността при лицата от контролната група (48.57). Женския пол и напредналата възраст се асоциира с по-висок риск за развитието на саркопения.

При пациентите с колоректален карцином женския пол се явява рисков фактор за развитие на саркопения ($OR=2.1$ (0.381-11.589); $p<0.05$), докато при пациентите с белодробен карцином мъжкият пол е рисков фактор за развитието на саркопения ($OR=2.5$ (0.370-16.888); $p<0.05$).

3. Установена е умерена зависимост между женския пол и Psoas Index и обратнопропорционална умерена зависимост между възрастта и Psoas Index при мъжете.
4. Установява се статистическа зависимост между костната плътност и пола ($r=-0.454$; $p<0.001$), която показва, че при жените тя намалява. При двата пола е установена правопропорционална умерена зависимост между костната плътност на тялото на L3 и възрастта.
5. При пациентите със саркопения се установяват статистически значими разлики в обема на подкожната и висцералната тъкан при двата пола: по-високи стойности на обема на подкожна мастна тъкан при жените (9824.08 cm³ към 8814.34 cm³) и по-ниски при мъжете (5245.36 cm³ към 6016.25 cm³): по-високи стойности на обема на висцералната мастна тъкан както при жените (4864.45 cm³ към 3642.92 cm³), така и при мъжете (5497.85 cm³ към 5198.25 cm³).
6. Установява се, статистическа значима връзка между BMT, костна плътност L3, ПМТ и маркерите за възпаление и нивата на кръвна захар: повишеният обем на BMT се асоциира с повишени стойности на CRP, понижаването на костната плътност на L3 се асоциира с високи стойности на СУЕ, а нивата на кръвната захар корелират обратно пропорционално с обема на подкожната мастна тъкан и правопропорционално с плътността на ПМТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Има някои ограничения в нашето проучване. По отношение на основната етиология и етиологичните рискови фактори, дефинираните кохорти са разгледани ретроспективно и са докладвани сравними резултати по отношение на редица показатели на фенотипа и демографските данни и в следствие на клиничните данни замерени в провеждането на клинико-лабораторните показатели и образни изследвания.

Кохортите са съпоставими по отношение на изхода от болничния престой, пролежаните леглодни и риска от развитие на саркопения в зависимост от характера и инвазивността на основното заболяване. Саркопенията за всички групи се характеризира с намаляване, свързано с възрастта, но и като патологичен белег при социално-значими заболявания ССЗ, ХОББ, рак и други, и се описва като синдром на слабост, описва общия спад във физиологичния резерв, свързан със загуба на мускулна маса и при нарушения на основните функции, които правят пациентът да е уязвим към заболявания.

Много от факторите имащи отношение за развитие на заболяването за кохортите са едни и същи. Цялостната диагностика изисква, подробна анамнеза, проучване на хранителния и двигателния режим, провеждане на образни изследвания, независимо от причината за посещение или хоспитализация на индивида. Сред интервенциите на различните нива на медицинското обслужване е своевременно повлияване начина на живот, за по-ефективно подобряване на качеството на миоцелуларните клетки и реакцията на индивида към променената вътрешна среда, като по този начин се запазва физиологията на мускулната маса и облекчава слабостта. Такава намеса в начина на живот може да се счита за ефективна стратегия за редуциране на метаболитните промени и физическите усложнения, свързани със стареенето и затлъстяването, с крайната цел да се поддържа функционалната независимост и качеството на живот на възрастните хора, за да въздействие върху саркопенното затлъстяване, едно от основните предизвикателства в здравеопазването на този век, засягащо все по-голяма част от възрастните хора. Костно здраве: възпалителни състояния като ревматоиден артрит могат директно да засегнат ставите и здравето на костите. Системното възпаление може да наруши баланса между образуването на костите и резорбцията. Приносите на порведеното от нас проучване, съпоставимо с международните литературни източници, разкрива практикоприложния и научен характер на резултатите. Установените зависимости между теглото, BMI, замерените показатели на висцералната и подкожна мастни тъкани, заедно със събраните и анализирани данни за настоящи или предшестващи заболявания, дефинират влошена прогноза за СПЖ в добро здраве, поради високия OR риск за саркопения. Замерените високи стойности на VAT са свързана с различни здравословни проблеми, включително сърдечно-съдови заболявания и диабет. SAT и VAT сама по себе си може да произвежда възпалителни цитокини, създавайки цикъл на възпаление, като възпалителните маркери могат да допринесат за отключване на инсулинова резистентност, насърчавайки съхранението на мазнини, особено висцералните мазнини. Хроничното възпаление може да доведе до повишена костна резорбция и намалена плътност, което допринася за остеопороза. Възпалителните цитокини (Inflammatory cytokines) TNF-alpha и IL-6, повлияят отрицателно костната плътност, като повлияят на процесите на ремоделиране на костите (разграждане на мускулния протеин, което допринася за загубата на мускули).

Важно е да се отбележи, че тези процеси са взаимосвързани (връзката между възпалението и тези физиологични параметри е сложна). Хроничното възпаление често е компонент на различни заболявания и управлението на възпалението чрез интервенции в

начина на живот, лекарства или други терапии може да повлияе положително на тези здравни показатели. Специфичните механизми обаче могат да варират в зависимост от основните условия и индивидуалните фактори. Затова е важно да се въздейства в ранните етапи на диагностиката, чрез физическа активност, балансирана диета, които да имат потенциално смекчаващи въздействието на възпалението върху мастната тъкан, костите и мускулите.

ПРИНОСИ

Приноси с теоретичен характер

1. За пръв път в България е отразено подробно и изчерпателно приложението на нискодозовата КТ на абдомен и другите методи на образната диагностика (US, DEXA и MPT) в оценката на абдоминалната мастна тъкан, костната плътност и саркопенията.

Приноси с практико-приложен характер

1. Установена е разлика в съотношенията и корелациите между подкожната и висцералната мастна тъкан с костната плътност и саркопенията при мъжете и жените.
2. Създаден е фантом за оценка на костна плътност, който може да се прилага и в амбулаторни условия.
3. Установено е, че някои показатели на възпалителният процес корелират с обема на висцералната мастна тъкан и показателите за костна плътност при пациентите с изследваните онкологични заболявания.
4. Доказа се, че нискодозовата КТ на абдомен може да бъде надежден, неинвазивен метод за оценка на абдоминалната мастна тъкан, костната плътност и саркопенията при пациенти с някои видове онкологични заболявания и хроничен панкреатит.
5. Нашата методика може за бъдеще да се използва широко в гастроентерологията, в ендокринологията за проследяване на терапевтичния отговор от приложено лечение при затлъстяване, в хирургията, в онкохирургията и при клинични изпитвания на нови онкологични лекарства и за проследяване на терапевтичния отговор при прилагане на химиотерапия.

Приноси с оригинален характер

1. За пръв път в България е извършено изследване за КТ оценка на абдоминална мастна тъкан, костна плътност и саркопения при пациенти с онкологични заболявания и хроничен панкреатит.
2. За пръв път в България е описана връзката между показателите от КТ оценка на абдоминална мастна тъкан, костна плътност и саркопения.

УЧАСТИЯ В ПРОЕКТИ СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. „Клинично значение на абдоминалната висцерална мастна тъкан при пациенти с дихателни нарушения по време на сън" с ръководител проф. д-р Диана Петкова Господинова-Вълкова, дм

ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. Георги Вълчев, Димитрина Маркова, Даниела Калоянова, Съмър Ел Шемери, София Чаушева, Мариана Йорданова. *Визуализация и постпроцесинг на медицински изображения – MPR, MIP, VRT, сегментиране. Същност и приложение.* Варненски медицински форум, том 10, 2021, приложение 1; 64-72.
2. Димитрина Маркова, Георги Вълчев, Таня Добрева-Кунчева. *Приложение на методите на образната диагностика при изследване на влиянието на сънната апнея върху абдоминалната мастна тъкан – преглед на литературата,* Здраве & наука, 2023, година XII, брой 3-4 (045-046), стр. 259-261.
3. Димитрина Маркова, Георги Вълчев. *Образни методи за диагностика на саркопения.* Варненски медицински форум, т. 12, 2023, брой 1, стр. 12-20

УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ

1. IX Научна сесия на МК - Варна, 26.03.2021 г., гр. Варна
2. Юбилейна научна конференция “Традиции и бъдеще в медицинското образование” с международно участие, 21.03.2023 г., гр. София

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторът на този дисертационен труд изказва своите най-искрени, сърдечни и безкрайни благодарности на:

- На сегашния ми научен ръководител доц. д-р Чавдар Бъчваров, д.м за това, че се съгласи да стане мой научен ръководител на „финалната права“, за безкрайната подкрепата, всеотдайността, разбирането, професионализма и за безценните съвети.
- На предишния ми научен ръководител доц. д-р Георги Вълчев, д.м за безценните му напътствия и съвети, затова, че ми помогна да изработя пациентите, изображенията включени в настоящия дисертационен труд и за подкрепата, която винаги ми е оказвал в трудни моменти.
- На проф. д-р Боян Балев, д.м за това, че преди девет години ме прие и ми даде шанс да започна специализация в клиниката по „Образна диагностика“ на УМБАЛ „св. Марина“ – Варна, а по-късно през 2018 г. ми даде възможност да започна като асистент към катедрата по „Образна диагностика и интервенционална рентгенология“ и за това, че винаги ми подавал ръка в трудни житейски моменти, за подкрепата, разбирането и безценните съвети.
- На проф. д-р Диана Петкова, д.м, затова, че включи моят дисертационен труд в колаборация с проекта, който ръководи . **„Клинично значение на абдоминалната висцерална мастна тъкан при пациенти с дихателни нарушения по време на сън“.**
- На д-р Таня Добрева да съдействието, безценните съвети, които ми даваше и вярата, която ми вдъхваше.
- На проф. Кристина Близнакова ръководител на проекта ***FN21021 “An Innovative Method for Quality Control of X-ray Systems”*** за създаването на специален in-house фантом, благодарение на който направехме оценката на костната плътност.
- На проф. д-р Радослав Георгиев, д.м и доц. д-р Георги Тодоров, д.м за безценните съвети и подкрепата.
- На съпруга ми Мирослав Иванов и дъщерите ми Константина и Максимилиана, които често лишавах от внимание, благодаря за вярата, търпението и обичта, които ми помагаша да продължа напред.
- На моите родители, Наталия и Николай Маркови, за това че винаги са вярвали в мен и са подкрепяли избора ми да се посветя на медицината.
- На родителите на съпруга ми Жечка и Йордан Иванови, за това че ме насърчаваха през цялото време и всеотдайно се посветиха на отглеждането на малката ми дъщеря.
- **Този дисертационен труд се посвещава в памет на доц. д-р Хисто Ганчев, д.м, управител на "СБАЛПФЗ-ВАРНА" ЕООД, който винаги ме е подкрепял, разбирал, вярвал в моите възможности и ми е подавал ръка.**