

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

„ Костно здраве и фрактурен риск сред деца в перипубертетна и юношеска възраст – значение на телесното тегло, разпределението на мастната тъкан и наличието на метаболитни отклонения”

„КОСТНО ЗДРАВЕ И ФРАКТУРЕН РИСК СРЕД ДЕЦА В ПЕРИБУБЕРТЕТНА И ЮНОШЕСКА ВЪЗРАСТ – ЗНАЧЕНИЕ НА ТЕЛЕСНОТО ТЕГЛО, РАЗПРЕДЕЛЕНИЕТО НА МАСТНАТА ТЪКАН И НАЛИЧИЕТО НА МЕТАБОЛИТНИ ОТКЛОНЕНИЯ“

Научна специалност: „Педиатрия“

Научни ръководители:

Проф. д-р Виолета Йотова, д.м.н.

Проф. д-р Боряна Върбанова, д.м.

Научен консултант:

Проф. д-р Димитър Иванов Райков, д.м.н.

Научно жури – външни членове:

Проф. д-р Михаил Ангелов Боянов, д.м.н.

Проф. д-р Даниела Мирчева Авджиева-Тзавела, д.м.

Доц. д-р Маргарита Алексиева Аршинкова, д.м.

Научно жури – вътрешни членове:

Доц. д-р Милена Иванова Белчева, д.м.

Доц. д-р Соня Василева Галчева, д.м.

Дисертационният труд е написан на 202 стандартни страници и е онагледен с 50 таблици и 80 фигури. Библиографската справка съдържа 463 заглавия.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита на заседание на Катедрен съвет към Катедра по педиатрия, Медицински Университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“, Варна, проведен на 11.07.2024 година.

Защитата на дисертационния труд ще се състои на 22.11.2024 година от часа в на открито заседание на Научното жури. Материалите по защитата са на разположение в Библиотеката на Медицински Университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“, Варна, ул. „Марин Дринов“ 55 и на интернет страницата на Университета (mu-varna.bg).

СЪДЪРЖАНИЕ

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

I ВЪВЕДЕНИЕ И ПРЕДПОСТАВКИ

- 1. ВЪВЕДЕНИЕ**
- 2. ПРЕДПОСТАВКИ**

II ХИПОТЕЗА, ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ПРОУЧВАНЕТО

III ДИЗАЙН И МЕТОДИ НА ПРОУЧВАНЕТО

- 1. ДИЗАЙН НА ПРОУЧВАНЕТО**
 - 1.1. ЕПИДЕМИОЛОГИЧНА ЧАСТ
 - 1.2. КЛИНИЧНА ЧАСТ
- 2. МЕТОДИ НА ПРОУЧВАНЕТО**
 - 2.1. АНАМНЕЗА
 - 2.2. АНТРОПОМЕТРИЧНИ ИЗМЕРВАНИЯ
 - 2.3. ФИЗИКАЛЕН ПРЕГЛЕД
 - 2.4. ЛАБОРАТОРНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ
 - 2.5. ДЕНЗИТОМЕТРИЧНИ И ОБРАЗНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ
 - 2.6. БИОЕЛЕКТРИЧЕН АНАЛИЗ
 - 2.7. СТАТИСТИЧЕСКИ МЕТОДИ

IV РЕЗУЛТАТИ

- 1. ЕПИДЕМИОЛОГИЧНА ЧАСТ**
- 2. КЛИНИЧНА ЧАСТ**

V ОБСЪЖДАНЕ

- 1. ЕПИДЕМИОЛОГИЧНА ЧАСТ**
- 2. КЛИНИЧНА ЧАСТ**

VI ИЗВОДИ

- 1. ЕПИДЕМИОЛОГИЧНА ЧАСТ**
- 2. КЛИНИЧНА ЧАСТ**

VII ПРИНОСИ

VIII ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ

IX ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

A/G	съотношение андроидна към гиноидна мастна маса
A4	андростендион
AF	андроидна мастна тъкан
BA	костна площ
BIA	биоелектричен импеданс анализ
BMAD	bone mineral apparent density
BMC	костно минерално съдържание
BMD	костна минерална плътност
BMI	индекс на телесна маса
CRP	с-реактивен протеин
DHEA-S	дехидроепиандростендион сулфат
DXA	dual-energy x-ray absorptiometry
E2	естрадиол
Fat %	процент мазнини (мастна маса)
FF	безмастна маса
FFMI	индекс на безмастна маса
FM	мастна маса
GF	гиноидна мастна тъкан
HbA1c	гликиран хемоглобин
HDL-C	HDL-холестерол
IGF1	инсулиноподобен растежен фактор-1
IGFs	инсулиноподобни растежни фактори
IL	интерлевкин
LBM	безмастна телесна маса
LM	безмастна (мускулна) маса
LS	лумбален отдел на гръбнака
MS	метаболитен синдром
Ob %	процент на затлъстяване
P	персентил

pQCT	peripheral quantitative computer resonance
AMH	антимюлеров хормон
SHBG	секс-хормон свързващ глобулин
SD	стандартно отклонение
SMI	индекс на скелетна мускулатура
SMM	скелетна мускулна маса
T	тестостерон
TBLH	total body less head (целотелесна КМП)
VF	висцерални мазнини
VF level	равнище на вътрешни (висцерални) мазнини
VFI	индекс на висцерални мазнини
WC	обиколка на корема (талията)
БМТМ	безмастна телесна маса
ВМТ	висцерална мастна тъкан
ДАН	диастолно артериално налягане
ИТМ	индекс на телесна маса
КВ	костна възраст
КГ	кръвна глюкоза
КМП	костна минерална плътност
КМР	кардио-метаболически риск
КМС	костно минерално съдържание
КП	костна площ
лп	лумбални прешлени
ММ	маста маса
МС	метаболически синдром
МТ	мастна тъкан
ОК	обиколка на корема (талията)
ПК	пикочна киселина
САН	систолично артериално налягане
ТГ	триглицериди
цт	целотелесна

ЧАСТ I. ВЪВЕДЕНИЕ И ПРЕДПОСТАВКИ

1. ВЪВЕДЕНИЕ

През последните около две десетилетия се натрупаха много нови познания в областта на биологията на растящата детска кост. По този начин детското костно здраве постепенно се превърна в един добре разпознат и придобиващ все по-голяма значимост медицински проблем.

Разкриването на множество от генетичните и молекулярни механизми, участващи в регулацията на нормалната скелетогенеза, позволи да се разберат в детайли основните етапи в процесите на костен растеж и костно съзряване, като успоредно с това се изясниха естеството и патогенезата на голяма част от известните до момента скелетни заболявания. Допълнителни открития недвусмислено доказаха, че костта не може повече да бъде възприемана само като една инертна и изпълняваща предимно структурна и поддържаща роля съединителна тъкан. Сега вече е достатъчно ясно, че костта е сложна и активно участваща в общия метаболизъм система от клетки, която има възможността да се адаптира спрямо приложените върху нея механични сили и може да приспособява функциите си към специфичните изисквания на различните възрастови периоди.

Детството е основният период от човешкия живот, през който растящият скелет натрупва необходимата му костна маса и здравина. Натрупаната за този период минерализирана костна тъкан се означава като Пикова костна маса (ПКМ). Нейната акумулация се осъществява основно през пубертета - най-интензивно между 11 и 14 годишна възраст при момичетата и между 13 и 17 годишна възраст при момчетата. Нарушенията в нормалния костен растеж и невъзможността за достигането на адекватна костна маса и костна здравина през детството са сериозна предпоставка за повишен риск от развитие на ранна остеопороза и повишен фрактурен риск в зряла възраст.

Данните от няколко големи епидемиологични проучвания публикувани от последните 20-25 години показаха, че фрактурите в детска възраст са особено чест педиатричен проблем - около 1/3 от всички деца чупят поне веднъж през периода на детството, а процентът при момчетата може да достигне до 50%.

Особено впечатление прави повишената фрактурна честота сред децата с наднормено тегло и затлъстяване. Наличните данни недвусмислено сочат, че мастната тъкан (МТ) е активен участник в регулацията на костната хомеостаза, а затлъстяването е нов и отскоро разпознат потенциален рисков фактор за нарушения в костната здравина. Ролята на МТ върху регулацията на костния метаболизъм се определя от реципрочните влияния, които подкожната и висцерална МТ (ВМТ) упражняват върху процесите на костен растеж и костната обмяна. И ако самото наднормено тегло се явява механичен стимул за увеличаване на костната маса, то ВМТ чрез произвежданите от нея множество цитокините и хормоноподобни вещества, предразполага към развитието на инсулинова резистентност, дислипидемия и метаболитни отклонения, които от своя страна са с вече доказан негативен ефект върху костта.

2. ПРЕДПОСТАВКИ

Въз основа на наличните към момента данни, базирани на публикуваните през последните години в литературата резултати, се формулират следните предпоставки за провеждане на настоящото проучване:

- У нас липсват достатъчно данни за епидемиологията на фрактурите в детско-юношеска възраст и това е сериозна пречка за натрупване на допълнителни познания относно костното здраве сред българските деца.
- За последните 20 години затлъстяването сред децата се превърна в основен здравен проблем не само поради бързо нарастващата си честота, но и във връзка с многобройните свързани с него съпътстващи заболявания и усложнения. Наред със сърдечно-съдовите и метаболитни отклонения обаче, сред децата с наднормено тегло и затлъстяване напоследък зачестяват и ортопедичните проблеми свързани с механичното свръхнатоварване на костно-ставния апарат - валгусни и варусни деформации на подбедриците, плоскостъпие, епифизиолиза и асептична некроза на главата на бедрената кост.
- Съобщаваната в литературата повишена фрактурна честота сред децата с наднормено тегло и затлъстяване е относително отскоро разпознат медицински

проблем, който изисква да получи своето внимание и сред българската педиатрична общност.

- Познанията за влиянето на МТ върху костния метаболизъм са все още ограничени и до голяма степен противоречиви, но напоследък все по-често се приема, че МТ може да играе ролята на самостоятелен рисков фактор за повишаване на фрактурния риск, а наличието на метаболитни нарушения, при някои от затлъстелите деца, вероятно допълнително нарушава правилното изграждане на костната тъкан и увеличава риска от развитие на ранна остеопороза за в бъдеще.

ЧАСТ II ХИПОТЕЗА, ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ ПО ПРОУЧВАНЕТО

ХИПОТЕЗА:

Наднорменото тегло и затлъстяването в детско-юношеска възраст са свързани с отклонения в правилното скелетно изграждане и с по-висока фрактурна честота. Процентът на ВМТ и наличието на метаболитни нарушения са допълнителни рискови фактори, които могат да компрометират костната здравина и да увеличат риска от развитие на остеопороза в зряла възраст.

ЦЕЛИ:

Да се установят епидемиологичните характеристики на фрактурите сред детското население на гр. Варна и да се проучат костните денситометрични показатели сред девойки с наднормено тегло и затлъстяване, като се определи влиянието на телесното тегло, разпределението на телесния състав, количеството ВМТ и наличието на метаболитни отклонения върху процесите на костно съзряване и достигането на оптимална костна здравина в края на детството.

ЗАДАЧИ:

- Епидемиологична част (анкета сред ученици на възраст 16-19 години):

- 1) Да се установи честотата на счупвания сред детското население в гр. Варна и тяхното разпределение по пол, възраст и локализация
- 2) Сред децата претърпели фрактури да се определи процента на тези с нормално тегло, наднормено тегло и затлъстяване
- 3) Да се определи дела на децата с две и повече счупвания и да се направи процентно разпределение според броя счупвания
- 4) Да се установи процента на децата със счупвания, при които са налице допълнителни мускулно-скелетни оплаквания и/или други хронични заболявания

- Клинична част (девойки с наднормено тегло и затлъстяване):

- 1) Да се изследват остеометрични параметри включващи целотелесна и лумбална КМП, КМС и КП
- 2) Да се анализират антропометричните данни и разпределението на телесния състав, вкл. количеството ВМТ и тяхното взаимоотношение с костните денситометрични параметри
- 3) Да се изследват основни лабораторни биохимични и хормонални показатели, като се установи процента на девойките с метаболитен синдром и се оцени влиянието на метаболитните отклонения върху костните параметри
- 4) Да се определят нивата на витамин Д и състоянието на калциево-фосфорната обмяна и тяхната връзка с костните параметри

ЧАСТ III. ДИЗАЙН И МЕТОДИ НА ПРОУЧВАНЕТО:

1. ДИЗАЙН НА ПРОУЧВАНЕТО

С оглед изпълнението на така определените научни цели и задачи, проучването се проведе в два отделни етапа:

ПЪРВИ ЕТАП (ЕПИДЕМИОЛОГИЧНА ЧАСТ):

В периода 2021-2022 година на територията на 14 средни училища в гр. Варна бе проведено анкетно проучване включващо ученици на възраст от 16 до 19 години (X-XII клас). Въпросите в анкетата бяха свързани основно с броя и локализацията на претърпените до момента фрактури, фамилната обремененост, наличието на други придружаващи скелетни или хронични заболявания и/или оплаквания, евентуалния прием на медикаменти.

Във връзка с различни обстоятелства, вкл. Ковид-19 пандемията, анкетата бе разпространена както в хартиен вариант раздаден на място в учебните заведения, така и онлайн в сайтовете на училищата (най-често през „Школо“ платформата). Предварително анкетата бе одобрена от Етичната комисия на Медицински Университет-Варна и от отдел „Образование“ и отдел „Здравеопазване“ към Община-Варна, както и бе съгласувана с ръководствата на учебните заведения. Всички формуляри бяха попълнени от родител или от родител и ученик заедно.

ВТОРИ ЕТАП (КЛИНИЧНА ЧАСТ):

Клиничната част на проучването се проведе на територията на Първа детска клиника, Клиниката по образна диагностика и Клиничната и имунологична лаборатория на УМБАЛ „Св. Марина“ – гр. Варна в периода януари 2023 година – януари 2024 година.

В него взеха участие 41 момичета на възраст между 14 и 17 години, които бяха хоспитализирани във връзка с наднормено тегло, отклонения във въглехидратната обмяна, менструални нарушения или наличието на костно-ставни оплаквания.

Критерии за включване в проучването:

- 1) Възраст между 14 и 17 години
- 2) Наднормено тегло и/или затлъстяване определени като ИТМ > 85^{-ти} перцентил за съответната възраст
- 3) Пубертетно съзряване IV или V ст. по класификацията на Танер – задължително настъпило менархе преди 1 или повече години
- 4) Подписано информирано съгласие от придружаващия родител

Изключващи критерии:

- 1) Претърпени до момента повече от 1 фрактура
- 2) Ниско тегло при раждане (< 3^{-ти} персентил за съответната гестационна възраст)
- 3) Клинични или анамнестични данни за наличие на първично или вторично костно заболяване:
 - a. **Вродени костни заболявания (първична остеопороза):** Остеогенезис имперфекта, Синдром на Ehlers-Danlos, Синдром на Marfan, Хомоцистинурия, Хипофосфатазия, Галактоземия, Идиопатична хиперкалциурия, Ювенилна идиопатична остеопороза и др.
 - b. **Хронични заболявания асоцииращи с риск от вторична остеопороза:** ревматоидни (ЮХА), бъбречни (ХГН), белодробни (муковисцидоза, бронхиална астма и др. хронични пулмопатии), състояния на малабсорбция вкл. ензимни дефицити, инфламаторни дебело-чревни заболявания (ХУХК, Болест на Crohn), целиакия и др.; хематологични и онкологични заболявания: хронични желязодефицитни, хемолитични или др. анемии, онкохематологични заболявания (ОЛЛ, лимфоми), солидни тумори и др.; ендокринни заболявания: хипогонадизъм, захарен диабет, декомпенсирани заболявания на щитовидната жлеза, състояния свързани с продължителна имобилизация (миопатии, мускулни дистрофии, нервно-мускулни заболявания, детска церебрална парализа и др.)
- 4) Заболяване на калциево-фосфорната обмяна: рахит и рахитоподобни състояния, заболявания на паращитовидните жлези и др.
- 5) Прием на медикаменти с влияние върху калциево-фосфорната обмяна и костната структура: глюкокортикоиди, антиепилептици, бифосфонати и др.
- 6) Участие в друго клинично проучване през последните 6 месеца

С цел да се определи влиянието на наднорменото тегло и телесното разпределение (мастна маса, ВМТ, БМТМ, мускулната маса и т.н.) върху костните параметри, участничките в проучването бяха категоризирани според степента на

затлъстяване, за което бе използвана разширената класификация за затлъстяване в детска възраст на Американската асоциация по педиатрия.

С цел да се определи влиянието на биохимичните/метаболитни отклонения върху костните параметри участничките в проучването бяха разпределени в нови подгрупи според наличието на критерии за метаболичен синдром (МС) оценени съгласно дефиницията от консенсуса на Международната диабетна федерация (IDF) от 2007 година:

1. Обиколка на талията – > P90 за 10-16 годишни; > 80 см за 16+ годишни
2. Триглицериди ≥ 1.7 ммол/л
3. HDL-C < 1.03 ммол/л за 10-16 годишни; < 1.29 ммол/л за 16+ годишни
4. Систолчно АН > 130/85 mmHg
5. Кръвна захар на гладно ≥ 5.6 ммол/л

2. МЕТОДИ НА КЛИНИЧНАТА ЧАСТ НА ПРОУЧВАНЕТО:

2.1. АНАМНЕЗА

Преди покана за участие в проучването на всички момичета бе снета щателна анамнеза с насочени въпроси касаещи включващите и изключващи критерии за участие: перинатална анамнеза за доносеност и тегло при раждането, анамнеза за предходни или съпътстващи хронични заболявания, за предходни фрактури, мускулно-ставни заболявания или оплаквания, фамилна анамнеза за фрактури и ранна остеопороза, както и лекарствена анамнеза за прием на медикаменти влияещи костната обмяна (глюкокортикостероиди, антиепилептици, антикоагуланти и др.)

2.2. АНТРОПОМЕТРИЧНИ ИЗМЕРВАНИЯ

По време на престоя в клиниката се проведеха следните антропометрични измервания, извършени от приемащия или лекуващия лекар в клиниката с използването на един и същ инструментариум и при едни и същи условия.

- 1) Ръст измерен чрез стандартен метод – с HARPENDEN закрепен за стената метър, без обувки и върхви дрехи, с точност до 0,1 см.

- 2) Тегло измерено по стандартен метод с калибрирана дигитална везна SECA 861 (SECA Ltd, Hamburger, Germany), без обувки и връхни дрехи, с точност до 0,1 кг.
- 3) Обиколка на талията, измерена с огъващ се, неразтеглив метър, с точност до 1 мм, по средата на средната аксиларна линия, свързваща 10-то ребро и crista iliaca, при изправена позиция на индивида и в края на спокойно издишване.

При всички участници бе изчислен и индекс на телесна маса по формулата ИТМ = тегло в kg/ ръст в m².

За оценка на всички антропометрични показатели бяха използвани растежни криви на Центъра за контрол на Националния здравен институт на САЩ със стандартни отклонения за възраст и пол (https://www.cdc.gov/growthcharts/clinical_charts.htm)

2.3. ФИЗИКАЛЕН ПРЕГЛЕД

По време на престоя в клиниката бе осъществен обстоен физикален преглед от лекар детски ендокринолог включващ общо състояние, фебрилитет, телесен хабитус, кожа и видими лигавици, периферни лимфни възли, глава – форма (белези за прекаран рахит), зрение, слух, склери (насочено търсене на сини склери – белег за остеогенезис имперфекта); устна кухина – съзъбие (изкл. на dentinogenesis imperfecta); шия – подвижност, щитовидна жлеза с палпация; дихателна система – форма на гръден кош, деформитети, нос, горни и долни дихателни пътища – палпация, перкусия, аускултация; сърдечно-съдова система с измерване на артериално налягане със сфигмоманометър по метода на Korotkoff в седнало положение след 5 min покой, трикратно през 5 min, с използване на средно аритметична стойност от последните 2 измервания поотделно за САН (сistolно артериално налягане) и ДАН (диастолно артериално налягане), пулсова честота, измерена на a. radialis на дясна ръка след 5 min покой в седнало положение; коремен статус – палпация, перкусия, определяне на размери на черен дроб и слезка; мускулно-скелетна система – мускулен тонус, скелетни деформитети, ставна халтавост определена по скалата на Beighton. Пубертетно развитие – определено от специалист детски ендокринолог чрез стадиране по метода на Tanner.

2.4. ЛАБОРАТОРНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

Всички кръвни проби са взети от периферна кръв, сутрин, след 12 часов нощен глад, при максимално щадене на пациента и са изследвани в Клинична и имунологична лаборатория на УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна.

Периферна кръвна картина (ПКК) – хемоглобин (g/L) – автоматична колориметрия, еритроцити ($10^{12}/L$), левкоцити ($10^9/L$), лимфоцити (%), моноцити (%), гранулоцити (%), тромбоцити - автоматично апаратно броене

Общ биохимичен панел: урея (mmol/L) – уреазен метод, креатинин (mmol/L) – кинетичен метод на Jaffe (апарат Olympus AU400), пикочна киселина (mmol/L), АЛАТ (U/L), АСАТ (U/L), ГГТП (U/L) - IFCC методика, при температура 37°C, Общ белтък, албумин, С-реактивен протеин – имунотурбидиметричен метод (апарат Olympus AU400).

Липиден профил изработен на апарат Olympus AU400: триглицериди (mmol/L) – ензимен метод GPO-POD (фосфоглицерол оксидаза-пероксидаза), общ холестерол (mmol/L) - ензимен метод CHE-CHOD-POD (холестерол естераза-холестерол оксидаза-пероксидаза), с фракции – HDL-холестерол (имуносупресивен ензимен метод CHE-CHOD-POD) , LDL-холестерол – изчислен.

Калциево-фосфорна обмяна изработен на апарат Olympus AU400: серумен калций (колориметричен метод Arsenazo III), фосфор (колориметричен метод Molybdate UV), магнезий (колориметричен метод Xyllidyl blue), паратхормон (хемилуминисцентен имуноанализ, апарат Immulite 2000), алкална фосфатаза (АФ) – IFCC методика, при температура 37°C, 25-хидрокс витамин Д (25OH D) - хемилуминисцентен имуноанализ, апарат Liaison)

Орален глюкозо толерантен тест (ОГТТ) по протокол: кръвна проба на гладно (0' минута) за установяване на базални стойности на кръвна глюкоза (КГ) и серумен инсулин с прием на глюкозен разтвор в количество 1.75 грама глюкоза/kg телесно тегло, (максимум 75 грама) и вземане на кръвни проби за КГ на 30', 60', 120' и за сер. инсулин на 30'. КГ е изследвана по хексокиназен метод (апарат Olympus AU400), серумен инсулин е изследван чрез хемилуминисцентен имуноанализ (апарат Liaison/Immulinite 2000)

Гликиран хемоглобин - имунотурбидиметричен метод (апарат Olympus AU400)

Хормонален анализ: тиреостимулиращ хормон (TSH), свободен тироксин (FT4) - хемилуминисцентен имуноанализ (апарат Liaison), лутеинизиращ хормон (LH),

фоликулостимулиращ хормон (FSH), естрадиол (E2) - хемилуминисцентен имуноанализ (апарат Liaison), тестостерон (T) – електрохемилуминисцентен имуноанализ (апарат Elexys 2010), андростендион, дехидроепиандростендион (DHEA-S), SHBG (секс хормон-свързващ глобулин), АМН (анти-мюлеров хормон)

Урина – еднократна порция сутрешна урина за стандартно химично изследване на рН, белтък, захар, кетотела, пигменти, седимент и др., както и на калций, фосфор и креатинин в урина за определяне на:

- Калциурия чрез калциево-креатининово съотношение (Ca/Cr в урина)
- Фосфатурия чрез изчисляване на TmP/GFR - максимална тубулна реабсорбция на фосфати спрямо скоростта на гломерулна филтрация, за което е използван интернет калкулатор, а нормите са отново възрастово-зависими – кърмачета 1.4-3,0 mmol/l, над 1 година 1.2–2.6 mmol/l, възрастни 0.6–1.7 mmol/l.

2.5. ДЕНЗИТОМЕТРИЧНИ И ОБРАЗНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

ДЕНЗИТОМЕТРИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

DXA денситометрия (dual-energy X-ray absorptiometry - двойно-енергийна рентгенова абсорбциометрия) проведена в Клиниката по образна диагностика. Денситометричните измервания са осъществени с DXA апарат Lunar iDXA (GE Healthcare). Калибрацията на апарата е провеждана ежедневно посредством фантом и съгласно инструкциите на производителя.

DXA ДЕНЗИТОМЕТРИЯ НА КОСТНИ ПАРАМЕТРИ

- 1) **Целотелесна остеоденситометрия** (total body less head, TBLH) включваща определяне на КП (BA - bone area), цт- КМП (BMD - bone mineral density) и цт-КМС (BMC - bone mineral content).

Допълнително цт-КМС е анализирано автоматично от апаратния педиатричен софтуер по:

- а. Метода на Molgaard/Cole с определяне на персентили за ръст спрямо възраст, персентили за костна повърхност спрямо ръста и персентили на КМС спрямо костната повърхност, което дава възможност отклоненията в DXA резултатите да се причислят към някоя от следните категории: „малки кости“, „тесни кости“ и „леки кости“.
 - б. Механостатичния метод основаващ се на концепцията за „функционална мускулно-скелетна единица“, който дава възможност да се отдиференцират състоянията на първично костно засягане от първично мускулните заболявания.
- 2) **Остеодензитометрия на лумбални прешлени (L1-L4)** включваща определяне на КП, лп-КМП и лп-КМС. С цел получаване на по-точни обемни резултати, допълнително бе изчислена т. нар. BMAD (bone mineral apparent density - „привидна костна минерална плътност“) използвайки метода на Carter и Katzman ($BMAD = KMS / КП^{1.5}$).
- 3) **КМС/БМТМ** (BMC/LBM - bone mineral content/lean body mass) представлява съотношението между КМС и БМТМ и стойностите му реално отразяват КМС след корекция за БМТМ. Това съотношение се изчислява автоматично от DXA софтуера и е част от апаратните остеометрични резултати. Неговото включване се дължи на факта, че БМТМ и най-вече мускулната маса, като нейна основна съставка, е основен стимул за натрупване на костна маса и най-силен предиктор за целотелесната и лумбална КМП. КМС/БМТМ се измерва в персентили и показва до каква степен костното съдържание е адаптирано към упражняваните върху костта мускулни сили. Всяко снижение в стойностите на КМС/БМТМ следва да се приема като индикатор за потенциалното наличие на костен дефицит.

NB Всички нетни стойности са допълнени от резултати под формата на стандартни отклонения - z-score, т.е. са коригирани по възраст и пол. Поради еднородния характер на изследваната група - липсата на полови различия и еднакия пубертетен статус, не се е налагало използването на други методи за допълнително преизчисляване на получените остеометрични данни.

DXA ДЕНЗИТОМЕТРИЯ НА ТЕЛЕСНИЯ СЪСТАВ

Към целотелесната денситометрия чрез вграден софтуер автоматично са определени **параметрите на телесно разпределение** включващи процент на ММ и БМТМ с разпределение на МТ – трункална и в областта на крайниците, както и по андроиден и гиноиден тип плюс съотношения андроидна/гиноидна МТ. Долната граница на андроидната област е дефинирана от хоризонталната линия минаваща през горния ръб на илиачния гребен, докато горната граница е разположена краниално и представлява хоризонтална линия отстояща на разстояние равняващо се на 20% от разстоянието между илиачния гребен и основата на черепа. Гиноидната област включва ханша и горната част на бедрата. Горната ѝ граница представлява хоризонтална линия разположена каудално от илиачния гребен на разстояние 1,5 пъти височината на андроидния регион, а долната ѝ граница е дефинирана като хоризонтална линия разположена каудално от горната граница на разстояние равно на 2 пъти височината на андроидния регион.

Количеството ВМТ е представено под формата на обем (см³) и маса (грама), изчислени посредством използването на специфичен DXA софтуер – Corescan.

В детско-юношеска възраст ИТМ не е най-точният показател отразяващ степента на затлъстяване и телесното разпределение, поради което допълнително бяха изчислени индекс на ММ (FMI – FM разделено на ръста на квадрат в метри), индекс на БМТМ (FFMI – БМТМ разделено на ръста на квадрат в метри) и индекс на ВМТ (VFI – ВМТ разделено на ръста на квадрат в метри).

РЕНТГЕНОГРАФИЯ НА КИТКА, ДЛАН И ПРЪСТИ

Рентгенографиите на китка, длан и пръсти са осъществени в Клиниката по образна диагностика с цел обективизиране на пубертетния статус и оценка на остатъчния растежен потенциал чрез автоматично изчисляване на костната възраст (КВ) по метода на Greulich-Pyle от специализиран софтуер BoneXpert.

АБДОМИНАЛНА ЕХОГРАФИЯ

Абдоминална ехография осъществена в Клиниката по образна диагностика и включваща бъбреци, черен дроб, слезка като скрининг за съпътстваща патология с оглед съобразяване с изключващите критерии за участие в проучването.

2. 6. БИОЕЛЕТРИЧЕН ИМПЕДАНСЕН АНАЛИЗ

Биоелектричен импеданс анализ (BIA) използван за допълнително определяне на телесния състав, осъществен съгласно инструкциите на производителя на апарат InBody 570 (Biospace Co., Ltd) в Първа детска клиника.

Резултатите включват данни в абсолютни стойности (kg) и проценти за съдържанието на телесни мазнини, BMTM, вкл. скелетната мускулна маса, водното съдържание и др. Извършен бе и сегментен анализ даващ данни поотделно за лява ръка, дясна ръка, торс, десен крак и ляв крак, включително изчислени индекс на скелетна мускулатура и процент на затлъстяване. Допълнително BIA включва т. нар. **показатели за метаболитен риск** – **1) VF level – равнище на вътрешни мазнини** отразяващо количеството BMT в степени до 20. За оптимален диапазон се приема 1-9, като 10 е равно на 100 cm² BMT, което се счита за горна граница на нормата. VF level стойности от 10-15 се приемат за рискови за развитието на метаболитни нарушения, докато нива над 15, особено над 20, асоциират с много висок метаболитен риск. **2) InBody score** - общата оценка от биоимпедансния анализ измерена в проценти, които отразяват общия метаболитен и здравен статус, като по-ниските резултати показват влошени телесни параметри и по-голям риск от здравословни проблеми.

В обобщение, изследваните параметри за BMTM включват измерените чрез DXA **1) абсолютно количество BMTM** (FF = fat free в kg, вкл. и LM = lean mass в kg, като в DXA анализа LM = FF без костната маса) и измерените чрез BIA **2) SMM – скелетна мускулна маса в kg, 3) SMI - индекс на скелетна мускулна маса в kg/m²**, (известен в литературата още като ASMI или ALMI – appendicular skeletal muscle index/appendicular lean mass index), който се изчислява като се сборува скелетната мускулна маса на четирите крайника и резултатът се разделя на ръста на квадрат в метри, **4) процентно разпределение на BMTM за тяло, ръце и крака**, както и допълнително изчислените от нас **5) FF % - процент**

БМТМ от телесното тегло, и 6) FFMI - индекс на БМТМ (FF разделено на ръста на квадрат в метри - kg/m²).

2.7 СТАТИСТИЧЕСКИ МЕТОДИ

За медико-статистическата обработка на данните е използван статистически пакет Graph Prism версия 10.2.2. за Windows 64-bit. За статистически достоверни са приемани разлики, при които $p < 0.05$. Използвани бяха следните статистически методи:

1. Метод на статистическа групировка на данните – признаците са подредени според вида си във вариационни, интервални, категорийни, степенни и динамични статистически редове.
2. Описателен (дескриптивен) анализ с определяне мерки за централна тенденция, мерки за разсейване на разпределението
3. Корелационен анализ – определени са еднопроменливи коефициенти на линейна корелация по Pearson, където корелационният коефициент r може да приема стойности от 0 до -1 при обратно пропорционална връзка и от 0 до +1 при права. Силата на взаимовръзка между два признака е слаба при $r < 0.3$ и силна при $r > 0.7$.
4. T-test за проверка на хипотезата, че средноаритметичните стойности за две и повече групи са равни.
5. Еднофакторен (ANOVA) анализ на вариабилността за оценка на континуитетни променливи
6. Линеен регресионен анализ - за комплексна оценка на независимия ефект на отделните признаци върху дадена непрекъсната променлива е прилаган многофакторен линеен регресионен анализ.
7. Метод на статистическо оценяване:
 - а. Точкови оценки – за изчисляване на средна аритметична величина на непрекъснати признаци е използвана формулата: $\bar{X} = [\sum \text{ср.} X] / n$. При неправилно разпределение е използвана геометрична средна величина, която представлява медиана на даден признак (стойност над и под която се разпределят половината индивиди)

- б. Интервални оценки – доверителна вероятност (сигнификантност) – p .
При коефициент $p=0.95$ (95%), грешката от I род е 0.05 (5%). Интервали на доверителност (CI) – използвани са 95% интервали на доверителност около точковата оценка, които се интерпретират като вероятност този интервал да съдържа реална точкова стойност в 95% от случаите.
8. Графичен метод – използвани са линейни и плоскостни графични изображения, обемни диаграми и други диаграми
9. Метод на стандартизация – използвана е нормализация чрез изчисляване на индекс на стандартно отклонение ($SDS=X-X_{cp.}/SD$)

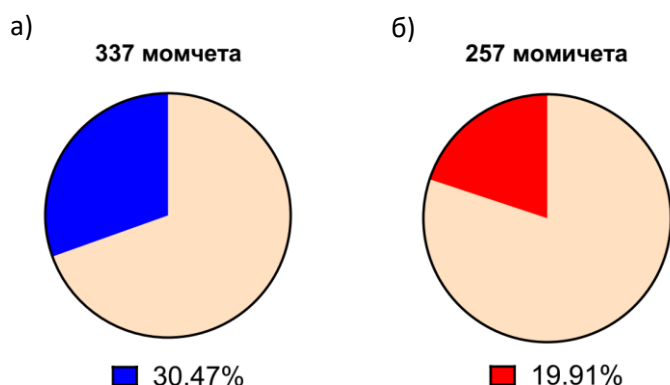
ЧАСТ IV. РЕЗУЛТАТИ

1. ЕПИДЕМИОЛОГИЧНА ЧАСТ - РЕЗУЛТАТИ

От всички анкети, 415 бяха попълнени дистанционно в електронния формат (Гугъл форма), а 2098 на хартиен носител. Анкетата бе коректно и правилно попълнена от общо 2513 ученици, от които 1291 момичета – 54% и 1106 момчета – 46%, 116 (4.6 %) не са отбелязали полова принадлежност.

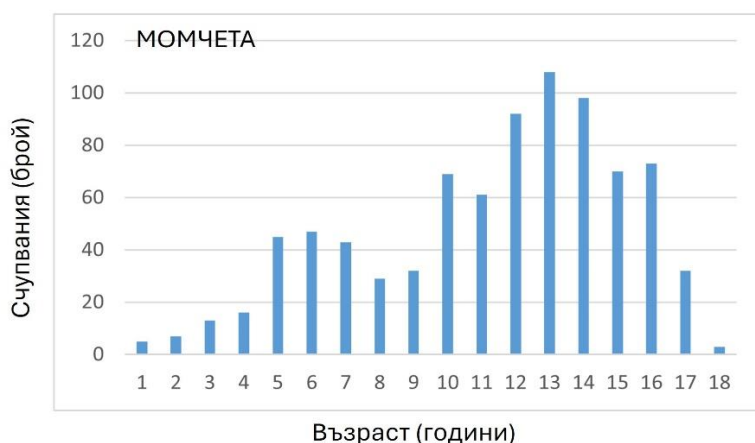
Общо 612 ученици или 24% от всички анкетирани съобщават за прекарани до момента фрактури - обща честота от 13,1/1000. От тях 337 са момчета – 57%, а 257 са момичета - 43%, съотношение момчета/момичета 1,38.

Броят на момчетата с фрактури представляват 30% от всички момчета, а броят на момичетата със счупвания - 20% от всички тях. **(Фиг. 1)**

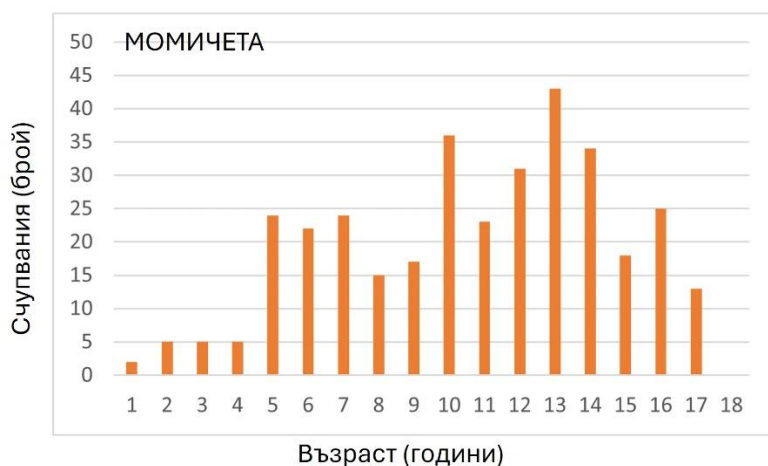


Фиг. 1 Процентно разпределение по пол на тези с и без фрактури а) момчета; б) момичета

По отношение на възрастовото разпределение и при двата пола се открояват два пика в честотата на счупванията – един по-ранен и по-слабо изразен в предпубертетния период и един същински пик с повишаване на фрактурната честота с 3 до 5 пъти, който настъпва в годините на активно пубертетно израстване. Повече от половината от фрактурите при момчетата (57%), са настъпили на възраст между 12 и 16 години. **(Фиг. 2)** От всички фрактури при момичетата 50% се наблюдават във възрастта между 10 и 14 години. **(Фиг. 3)** И при двата пола в края на пубертетното съзряване фрактурната честота рязко намалява и след 15-16 годишна възраст бързо достига до нивата от предучилищна възраст.



Фиг. 2 Възрастово разпределение на броя фрактури сред момчетата



Фиг. 3 Възрастово разпределение на броя фрактури сред момичетата

Между 13 и 18-годишна възраст момчетата имат 3 пъти повече фрактури в сравнение с момичетата – съответно 179 на 56 счупвания.

И при двата пола най-честата локализация на счупване е горният крайник - 72% от фрактурите при момчетата и 65% от тези при момичетата. Следва долен крайник - 20% от фрактурите при момчетата и 27% при момичетата, а 8% от счупванията и при двата пола са с други локализации (аксиален скелет - клавикула, ребра, череп и др.). **(Табл. 1)**

Табл. 1 Разпределение на фрактурите по локализация

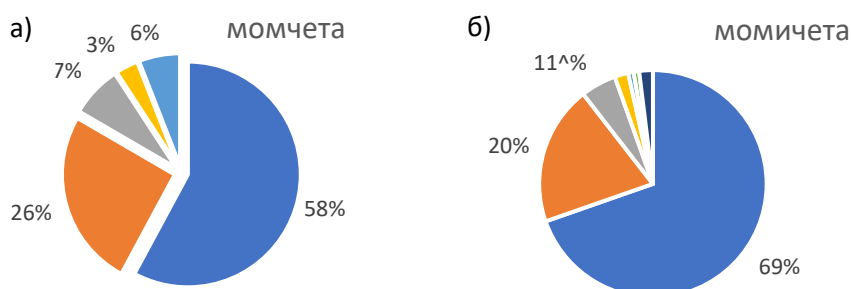
Локализация	Момчета	Момичета
ГОРЕН КРАЙНИК	72%	65%
Ръка	38%	37%
Китка	19%	13%
Пръсти	14%	15%
ДОЛЕН КРАЙНИК	20%	27%
Бедро/подбедрица	11%	14%
Глезен	4%	8%
Стъпало	3%	3%
Пръсти	2%	2%
АКСИАЛЕН СКЕЛЕТ	8%	8%

От учениците прекарали фрактури, 8% от момчета и 17% от момичета са съобщили и за други мускулно-скелетни оплаквания или проблеми – най-често болки в коленете (33% от момчетата и 30% от момичетата), сколиоза (съот. 21%, 16%), болки в кръста (съот. 14%, 18%). Същите оплаквания със сходно разпределение обаче съобщават и 7% от момчетата и 13% от момичетата без счупвания, поради което може да се приеме, че те нямат пряка връзка с наблюдаваната фрактурна честота.

За съжаление, на въпросите касаещи фамилната анамнеза за костно-ставни заболявания, остеопороза и счупвания отговорите бяха непълни и неясно формулирани, поради което не бяха годни за анализ.

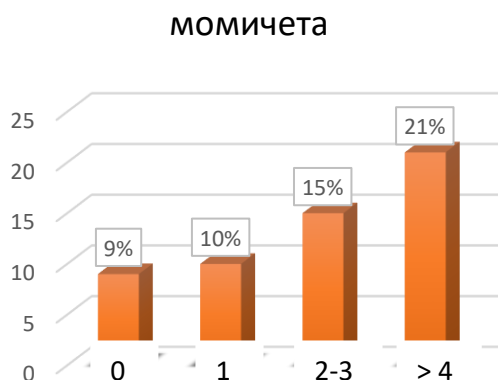
В нашето проучване от момчетата със счупвания 195 (58%) са претърпели само по 1 фрактура, 86 (26%) по 2 фрактури, а 56 (16%) са имали 3 или повече фрактури. От

момчетата със счупвания 179 (69%) съобщават само за 1 фрактура, 51 (20%) – 2 фрактури, а 27 (11%) - 3 или повече фрактури. (Фиг. 4)



Фиг. 4 Процентно разпределение спрямо броя фрактури а) при момчетата; б) при момичетата

От момичетата без фрактури само 9% са с наднормено тегло или затлъстяване. За разлика от тях при девоите с претърпени до момента фрактури с наднормено тегло/затлъстяване са съответно 10% от тези с 1 фрактура, 15% от тези с 2 или повече фрактури и 21% от тези с 4 или повече фрактури. (Фиг. 5)



Фиг. 5 Разпределение на момичетата с наднормено тегло/затлъстяване спрямо броя фрактури

При момчетата се наблюдава сходна тенденция макар и не така силно изразена – от момчетата без фрактури с наднормено тегло/затлъстяване са 16%, а сред тези от тях с 3 или повече фрактури с наднормено тегло/затлъстяване са 22%.

2. КЛИНИЧНА ЧАСТ - РЕЗУЛТАТИ

1. Разпределение на участниците

Включените в проучването 41 момичета бяха на възраст между 14 и 17 години. От тях 5 (12.20 %) на възраст 14 години, 11 (26.83 %) на възраст 15 години, 11 (26.83 %) на възраст 16 години и 14 (34.15 %) на възраст 17 години.

1.1. Разпределение на участниците според степента на затлъстяване

При разпределението на участниците в проучването според степента на затлъстяване с наднормено тегло (тегло между P85 - P95) бяха определени 8 момичета, с лекостепенно затлъстяване (тегло P95 - 120% от P95) 17 момичета, с тежкостепенно затлъстяване (тегло 120% от P95 - 140% от P95) 9 момичета и с екстремно затлъстяване (тегло > 140% от P95) 7 момичета. (Табл. 2)

Табл. 2 Разпределение на участниците в проучването според степента на затлъстяване

Степени на затлъстяване	ИТМ в персентили (брой момичета)	ИТМ според възрастта (брой момичета)			
		14 год	15 год	16 год	17 год
Наднормено тегло	P85 - P95 (8)	23.4 - 27.2 (2)	24.1 - 28.1 (1)	24.7 - 28.8 (0)	25.2 - 29.6 (5)
Лекостепенно затлъстяване	P95 - 120% P95 (17)	27.2 - 32.6 (0)	28.1 - 33.7 (7)	28.8 - 34.6 (6)	29.6 - 35.5 (4)
Тежкостепенно затлъстяване	120% P95 - 140% P95 (9)	32.6 - 38.1 (2)	33.7 - 39.3 (2)	34.6 - 40.3 (2)	35.5 - 41.4 (3)
Екстремно затлъстяване	> 140% P95 (7)	> 38.1 (1)	> 39.3 (1)	> 40.3 (3)	> 41.4 (2)

За целите на анализа първите две категории - момичетата с наднормено тегло и тези с лекостепенно затлъстяване, бяха обединение като **група „ИТМ-1” с общ брой 25 участници**, а последните две категории – на момичетата с тежкостепенно и с екстремно затлъстяване, бяха обединени в **група „ИТМ-2” – общо 16 момичета**. Между двете така обособени групи нямаше значими различия по отношение на възрастта, пубертетния

статус и ръста, което позволи провеждането на коректен анализ на данните. (Табл. 3, Табл. 4)

Табл. 3 Антропометрични характеристики на момичетата от групи ИТМ-1 и ИТМ-2

	ИТМ-1 (брой = 25) Средна стойност (SD)	ИТМ-2 (брой = 16) Средна стойност (SD)	Средна разлика (95% CI)	P value
Възраст (години)	15.88 (1.01)	15.75 (1.13)	-0.130 ± 0.339 (-0.81, 0.56)	.703
Ръст (см)	165.3 (6.39)	165.6 (4.84)	0.336 ± 1.869 (-3.44, 4.12)	.858
Тегло (кг)	81.73 (10.44)	110.9 (17.86)	29.14 ± 4.410 (20.22, 38.06)	< 0.0001
ИТМ (кг/м ²)	30.06 (3.20)	40.46 (6.25)	10.40 ± 1.479 (7.40, 13.39)	< 0.0001
Об. корем (см)	95.1 (11.77)	110.2 (11.83)	15.13 ± 4.028 (6.94, 23.33)	< 0.001

Табл. 4 Показатели на мастна и безмастна телесна маса в групи ИТМ-1 и ИТМ-2

	ИТМ-1 (брой = 25) Средна стойност (SD)	ИТМ-2 (брой = 16) Средна стойност (SD)	Средна разлика (95% CI)	P value
Обща ММ (кг)	35.00 (8.82)	55.73 (12.73)	20.73 ± 3.585 (13.44, 28.01)	< 0.0001
Обща ММ (%)	43.38 (4.63)	51.55 (4.515)	8.177 ± 1.498 (5.15, 11.21)	< 0.0001
ВМТ (гр)	721.1 (336.0)	1174 (339.4)	452.8 ± 125.5 (196.5, 709.1)	< 0.01
ВМТ (мл)	764.4 (356.1)	1245 (359.6)	480,2 ± 133,0 208,6 to 751,8	< 0.01
Индекс на ВМТ	0.269 (0.125)	0.423 (0.116)	0.1542 ± 0.0458 (0.0604, 0.2481)	< 0.002
Централна ММ/Обща ММ	0.49 (0.039)	0.50 (0.036)	0.0184 ± 0.0122 (-0.0064, 0.0432)	.141
Аксиларна ММ/Обща ММ	1.02 (0.163)	0.95 (0.145)	-0.063 ± 0.051 (-0.167, 0.040)	.222

Андроидна МТ	47.04 (7.432)	58.25 (4.413)	11.20 ± 2.118 (6.92, 15.49)	< 0.0001
Гиноидна МТ	45.24 (4.435)	52.53 (4.858)	7.293 ± 1.501 (4.255, 10.33)	< 0.0001
А/Г МТ	1.038 (0.123)	1.112 (0.075)	0.074 ± 0.035 (0.003, 0.146)	< 0.05
Ниво на ВМТ	17.0 (4.41)	23.5 (1.92)	6.467 ± 1.224 (3.974, 8.959)	< 0.0001
Оценка „InBody“	0.636 (0.095)	0.515 (0.080)	-0.122 ± 0.030 (-0.183, -0.059)	< 0.005
БМТМ (кг)	43.72 (4.65)	50.10 (6.757)	6.379 ± 1.824 (2.68, 10.07)	< 0.01
БМТМ (%)	56.47 (4.67)	48.45 (4.515)	-8.024 ± 1.517 (-11.10, -4.95)	< 0.0001
Индекс на БМТМ	17.84 (1.64)	20.24 (1.99)	2.396 ± 0.580 (1.22, 3.57)	< 0.001
Индекс на скелет. мускулатура	7.395 (0.531)	8.320 (0.666)	0.9250 ± 0.2021 (0.5138, 1.336)	< 0.0001
Скелетна мускулатура (кг)	27.73 (2.56)	31.01 (3.83)	3.282 ± 1.079 (1.086, 5.477)	< 0.005
БМТМ крака (гр)	16105 (1810)	18679 (2512)	2574 ± 684.7 (1188, 3960)	< 0.001
БМТМ ръце (гр)	4899 (929.3)	5490 (1206)	590.6 ± 339.6 (-97.00, 1278)	.090

1.2. Разпределение на участниците според критериите за МС

С цел да се определи влиянието на метаболитните отклонения върху костните параметри, участниците в проучването бяха разпределени в две нови групи според наличието на критерии за МС.

Без нито един критерий за МС бяха 3 момичета, с 1 критерий – 17 момичета, с 2 критерия – 11 момичета, с 3 критерия – 6 момичета, с 4 критерия – 4 момичета, и нито едно с 5 критерия. Броят на отделните положителни критерии за МС сред всички участници бяха както следва: 1) Обиколка на талията > P90 за 10-16 години, > 80 см за 16+ години – 36 момичета; 2) САН ≥ 130 mmHg или ДАН ≥ 85 mmHg – 11 момичета; 3) Триглицериди (ТГ) ≥ 1.7 ммол/л – 6 момичета; 4) HDL-C < 1.03 ммол/л за 10-16 години; <

1.29 ммол/л за 16+ години – 12 момичета; 5) Кръвна глюкоза захар на гладно ≥ 5.6 ммол/л – 8 момичета. (Табл. 5)

Табл. 5 Критерии за МС и разпределението им между участничките

години	ОК	САН	ДАН	ТГ	HDL	КГ 0'	МС
16	116,0	122	84	1,58	0,83	5,80	3
17	115,0	110	75	1,76	0,83	4,76	3
15	90,0	110	79	1,45	1,28	4,72	1
15	88,0	125	85	0,96	1,16	3,10	2
16	99,0	110	78	1,09	0,87	4,34	2
17	96,0	110	77	0,93	0,97	4,68	2
15	106,0	105	77	0,89	1,14	4,35	1
17	77,0	111	79	0,58	1,38	3,77	0
16	103,0	140	95	0,95	1,48	4,96	2
15	91,0	120	81	1,40	1,23	5,60	2
17	145,0	120	70	1,57	1,31	5,38	1
17	111,0	110	77	1,35	1,34	4,96	1
16	105,0	110	80	1,11	0,97	3,62	2
16	100,0	121	76	0,85	1,89	4,39	1
17	107,0	113	81	0,84	1,31	4,99	1
15	97,0	130	80	0,97	1,50	6,10	3
16	92,0	140	88	2,32	1,27	5,04	4
17	101,5	118	68	0,95	1,48	4,45	1
15	104,0	129	80	1,27	1,22	4,54	1
15	70,0	110	70	0,55	2,05	5,31	0
15	94,0	140	80	2,44	0,89	5,42	3
15	96,0	110	80	1,19	1,18	5,30	1
16	110,0	115	81	0,51	1,10	6,29	3
17	92,5	120	80	1,83	0,95	4,52	3
16	86,0	118	69	0,78	1,03	4,13	1
14	113,0	130	84	1,15	1,32	5,00	2
14	100,5	130	90	2,03	1,10	5,70	4
17	105,0	125	77	1,67	1,09	6,02	2
16	89,0	109	85	0,89	1,29	4,89	2
16	120,0	109	85	1,95	0,99	4,15	4
14	112,0	130	80	1,30	1,05	4,79	2
17	78,0	120	82	1,57	1,20	5,36	1
17	79,0	115	83	0,62	2,59	5,90	1
17	95,0	111	64	0,95	1,53	4,31	1
16	107,0	106	67	0,60	1,32	4,03	1
14	110,0	120	80	0,87	1,29	5,03	1
15	116,0	130	80	0,47	1,48	4,94	2
17	81,0	116	82	0,54	1,46	4,28	1
17	109,0	110	84	1,09	1,75	4,36	1
15	111,0	110	70	1,17	1,09	5,64	2
14	77,0	120	82	0,37	1,62	5,04	0
	36	11		6	12	8	

За анализа на данните момичетата без нито един или само с един рисков фактор за МС бяха обединени в група **“МС-1” - общо 20 момичета**, а тези с 2 и повече рискови фактора за МС бяха обединени в група **“МС-2” - общо 21 момичета**.

Между двете подгрупи не се установиха разлики по отношение на възрастта, пубертетното съзряване и показателите за мастна маса – ИТМ, ОК, % ММ, което позволи да се направи сравнителен анализ само на базата на критериите за МС. (Табл. 6, Табл.7)

Табл. 6 Антропометрични характеристики на момичетата от групи МС-1 и МС-2

	МС-1 (брой = 20) Средна стойност (SD)	МС-2 (брой = 21) Средна стойност (SD)	Средна разлика (95% CI)	P value
Възраст (години)	16.05 (1.099)	15.62 (0.974)	-0.4310 ± 0.3239 (-1.086, 0.2241)	.191
Ръст (см)	163.2 (5.45)	168.0 (5.33)	4,790 ± 1,663 (1.430, 8.151)	< 0.01
Тегло (кг)	87.54 (23.88)	98.40 (13.49)	10.86 ± 6.02 (-1.311, 23.04)	< 0.05
ИТМ (кг/м2)	33.23 (8.31)	34.97 (5.21)	1.742 ± 2.155 (-2.618, 6.101)	.424
Об. корем (см) (ОК)	99.70 (17.74)	103.0 (10.40)	3.300 ± 4.778 (-6.422, 13.02)	.495
% Мастна маса (% ММ)	45.08 (6.50)	47.81 (5.37)	2.725 ± 1.886 (-1.094, 6.544)	.157

Табл. 7 Показатели на мастна и безмастна телесна маса в групи МС-1 и МС-2

	МС-1 (брой = 21) Средна стойност (SD)	МС-2 (брой = 20) Средна стойност (SD)	Mean Difference (95% CI)	P value
Обща ММ (кг)	40.55 (18.33)	46.41 (10.27)	5.863 ± 4.883 (-4.061, 15.79)	.238
Обща ММ (%)	45.08 (6.50)	47.81 (5.38)	2.725 ± 1.886 (-1.094, 6.544)	.157
ВМТ (гр)	670.2 (323.3)	1059.0 (372.7)	388.8 ± 124.2 (135.2, 642.4)	< 0.01
ВМТ (мл)	710.4 (342.7)	1123.0 (395.0)	412.3 ± 131.6 (143.6, 681.1)	< 0.01

Индекс на ВМТ	0.258 (0.133)	0.372 (0.132)	0.1135 ± 0.04696 (0.0176, 0.2094)	< 0.01
Централна ММ/Обща ММ	0.481 (0.0342)	0.505 (0.0387)	0.0240 ± 0.0116 (0.0006, 0.0474)	< 0.05
Аксиларна ММ/Обща ММ	1.025 (0.157)	0.945 (0.157)	-0.0802 ± 0.0491 (-0.1795, 0.0191)	.110
Андронидна МТ	48.67 (9.59)	53.83 (6.33)	5.160 ± 2.569 (-0.0415, 10.36)	.051
Гиноидна МТ	46.89 (5.95)	49.07 (5.53)	2.180 ± 1.816 (-1.497, 5.857)	.237
А/Г МТ	1.034 (0.135)	1.098 (0.074)	0.0640 ± 0.0344 (-0.0057, 0.134)	.071
Ниво на ВМТ	18.40 (5.642)	21.00 (3.727)	2.600 ± 1.610 (-0.680, 5.880)	.116
Оценка „InBody“	0.608 (0.123)	0.565 (0.089)	-0.0429 ± 0.0356 (-0.115, 0.0293)	.235
БМТМ (кг)	43.86 (5.922)	48.38 (5.989)	4.517 ± 1.908 (0.651, 8.384)	< 0.05
БМТМ (%)	54.63 (6.541)	52.21 (5.398)	-2.421 ± 1.916 (-6.304, 1.461)	.214
Индекс на БМТМ	18.86 (2.233)	18.63 (2.032)	-0.225 ± 0.6751 (-1.592, 1.142)	.741
Индекс на скелет. мускулатура	7.694 (0.850)	7.874 (0.658)	0.1799 ± 0.255 (-0.338, 0.698)	.485
Скелетна мускулатура (кг)	28.25 (4.084)	29.87 (2.874)	1.624 ± 1.180 (-0.776, 4.024)	.178
БМТМ крака (гр)	4933.0 (889.1)	5309.0 (1213.0)	375.7 ± 336.2 (-304.9, 1056.0)	.271
БМТМ ръце (гр)	16052 (2321)	18089 (2118)	2038 ± 702.6 (615.1, 3460.0)	< 0.01
ММ/БМТМ ръце	0.950 (0.219)	0.966 (0.167)	0.0160 ± 0.0616 (-0.109, 0.1406)	.796
ММ/БМТМ крака	0.875 (0.266)	0.924 (0.260)	0.0495 ± 0.0831 (-0.1187, 0.2177)	.555

2. Остеометрични резултати

От проведените DXA денситометрични изследвания се получиха следните резултати обединени в по-долу представения табличен вид според разпределението на участниците съответно по степента на затлъстяване (Табл. 8) и по наличието на метаболитни отклонения. (Табл. 9)

Табл. 8 Остеометрични резултати в групи ИТМ-1 и ИТМ-2

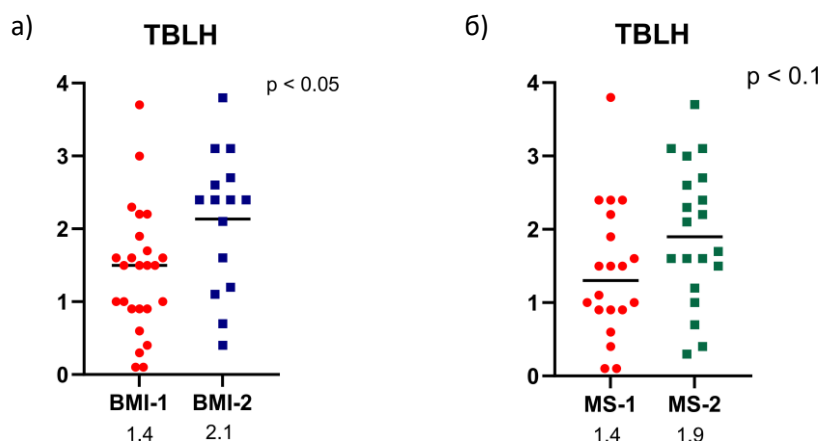
	ИТМ-1 (брой = 25) Средна стойност (SD)	ИТМ-2 (брой = 16) Средна стойност (SD)	Средна разлика (95% CI)	P value
цт-КМП	1.400 (0.864)	2,133 (0.954)	0.7333 ± 0.293 (0.1395, 1.327)	< 0.05
лп-КМП	0.679 (0.786)	0.900 (0.800)	0.221 ± 0.256 (-0.2965, 0.7381)	.393
Обемна лп-КМП (BMAD)	0.339 (0.0217)	0.340 (0.0315)	0.00019 ± 0.0084 (-0.0168, 0.0172)	.982
КМС/БМТМ	56,19 (25.68)	38,40 (19.93)	-17.79 ± 9.238 (-36.68, 1.104)	.064
КП/ръст	41.13 (24.91)	28.27 (31.65)	-12.86 ± 9.102 (-31.30, 5.585)	.166
КП ръце	344.6 (46.54)	281.6 (76.09)	-62.96 ± 19.32 (-102.1, -23.84)	< 0.005
КП крака	725.1 (62.39)	725.6 (68.14)	0.48 ± 21.09 (-42.21, 43.17)	.982
КМП крака	1.239 (0.085)	1.307 (0.110)	0.0681 ± 0.0309 (0.0054, 0.1308)	< 0.05
КМП ръце	0.855 (0.108)	0.916 (0,092)	0.0611 ± 0,0334 (-0.0065, 0.1287)	.075
КМС ръце	290.7 (26.16)	257.4 (70.11)	-33.33 ± 15.47 (-64.64, -2.017)	< 0.05
КМС крака	899.5 (105.3)	950.1 (134.3)	50.59 ± 38.15 (-26.64, 127.8)	.193

Табл. 9 Остеометрични резултати в групи МС-1 и МС-2

	МС-1 (брой = 21) Средна стойност (SD)	МС-2 (брой = 20) Средна стойност (SD)	Средна разлика (95% CI)	P value
цт-КМП	1.410 (0.915)	1.940 (0.946)	0.530 ± 0.294 (-0.0655, 1.126)	.080
лп-КМП	0.726 (0.870)	0.805 (0.729)	0.07845 ± 0.2528 (-0.433, 0.5902)	.758
Обемна лп-КМП	0.343 (0.024)	0.336 (0.027)	-0.0074 ± 0.0082 (-0.0239, 0.0091)	.372
КМС/БМТМ	49.18 (24.56)	52.00 (26.60)	2.824 ± 9.201 (-15.99, 21.64)	.761
КП/ръст	42.00 (31.07)	30.65 (24.28)	-11.35 ± 8.902 (-29.39, 6.687)	.210
КП ръце	328.9 (75.63)	313.1 (55.74)	-15.80 ± 21.01 (-58.33, 26.73)	.457
КП крака	705.9 (54.49)	744.8 (67.63)	38.90 ± 19.42 (-0.4116, 78.21)	.052
КМП крака	1.242 (0.090)	1.287 (0.105)	0.0452 ± 0.031 (-0.0175, 0.1078)	.153
КМП ръце	0.849 (0.094)	0.906 (0.110)	0.0566 ± 0.0325 (-0.00912, 0.122)	.089
КМС ръце	273.5 (43.60)	283.0 (55.55)	9.510 ± 15.79 (-22.46, 41.48)	.551
КМС крака	878.7 (109.5)	958.3 (115.1)	79.63 ± 35.51 (7.738, 151.5)	< 0.05

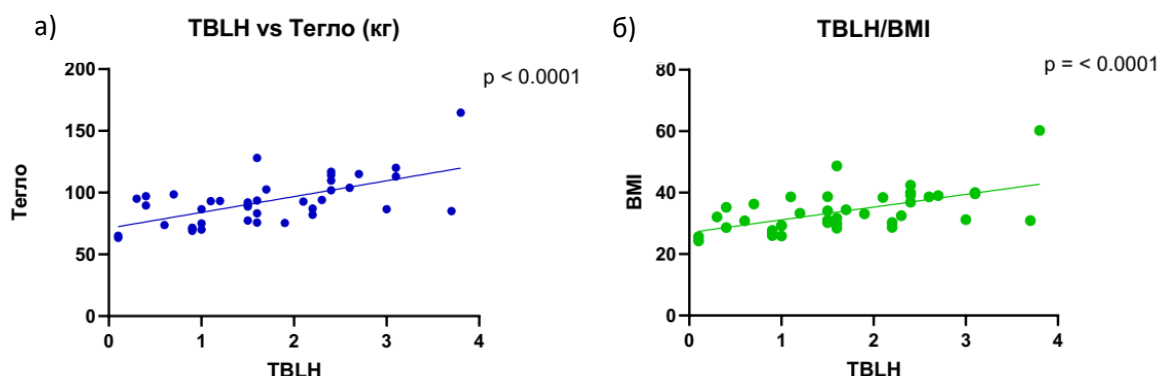
2.1. Резултати за цт-КМП

От проведените DXA измервания се установява значимо по-висока средна цт-КМП в групата на ИТМ-2 - **2.1 SD** спрямо група ИТМ-1 с **1.4 SD** ($p < 0.05$), както и в групата на МС-2 момичетата с **1.9 SD** спрямо тези от група МС-2 - **1.4 SD**, макар и с малко по-ниска сигнификантност ($p < 0.1$). Средната цт-КМП за всички 41 участнички е 1.67 SD (0.1-3.8). (Фиг. 6)



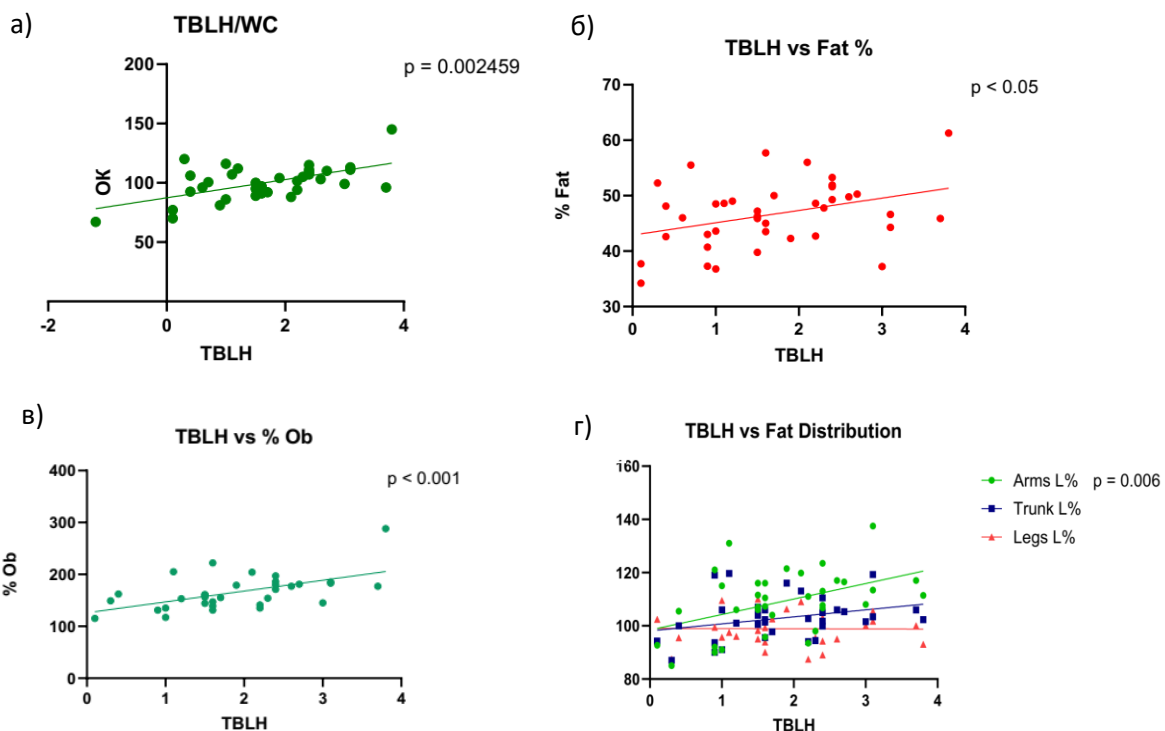
Фиг. 6 Резултати за цт-КМП по групи а) според ИТМ (BMI); б) според критерии за МС (MS)

Данните от проведените остеометрични измервания също така сочат, че при всички изследвани девойки цт-КМП се увеличава правопрпорционално с увеличаване на телесното теглото и ИТМ. (Фиг. 7)



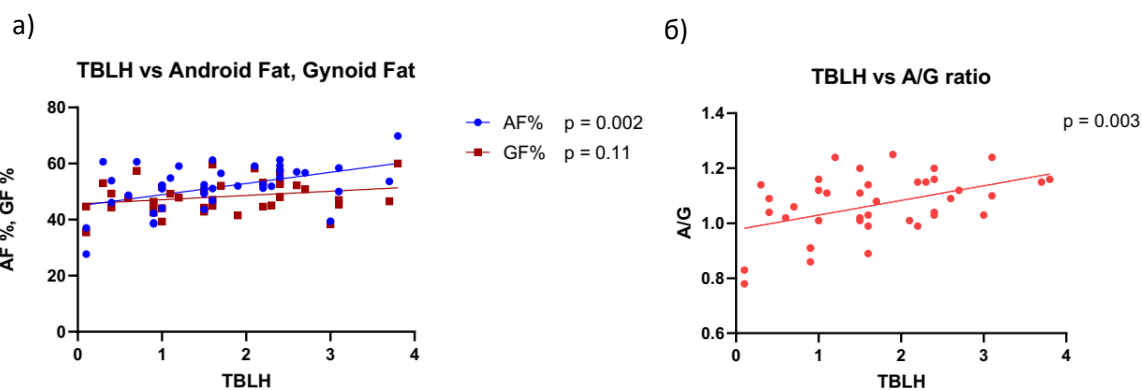
Фиг. 7 Връзка между цт-КМП (TBLH) и а) телесното тегло; б) ИТМ (BMI)

Коремната обиколка (OK) и определеното чрез DXA количество МТ като процент от общото тегло (% MM) показват сигнификантна положителна връзка с цт-КМП, съответно $p < 0.005$ и $p < 0.05$. Положителна корелация се установи и между цт-КМП и данните от BIA за процента на затлъстяване (% Ob), $p < 0.001$, и за количеството МТ в областта на горния крайник, $p < 0.01$. (Фиг. 8)



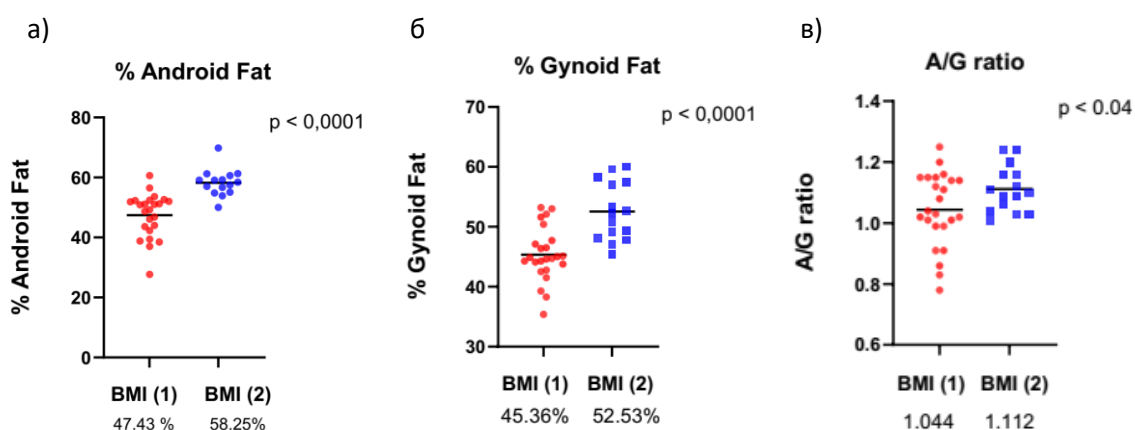
Фиг. 8 Връзка между цт-КМП (TBLH) и а) коремната обиколка; б) процента МТ; в) процента затлъстяване (% Ob); г) разпределението на МТ

По отношение на типа на разпределение на МТ определено чрез DXA измерванията, ние намираме значима положителна корелация само между цт-КМП и андронидния тип затлъстяване ($p < 0.005$), вкл. съотношението андронидна/гиноидна МТ ($p < 0.005$), но не и между цт-КМП и гиноидния тип натрупване на МТ ($p > 0.1$). (**Фиг. 9**)



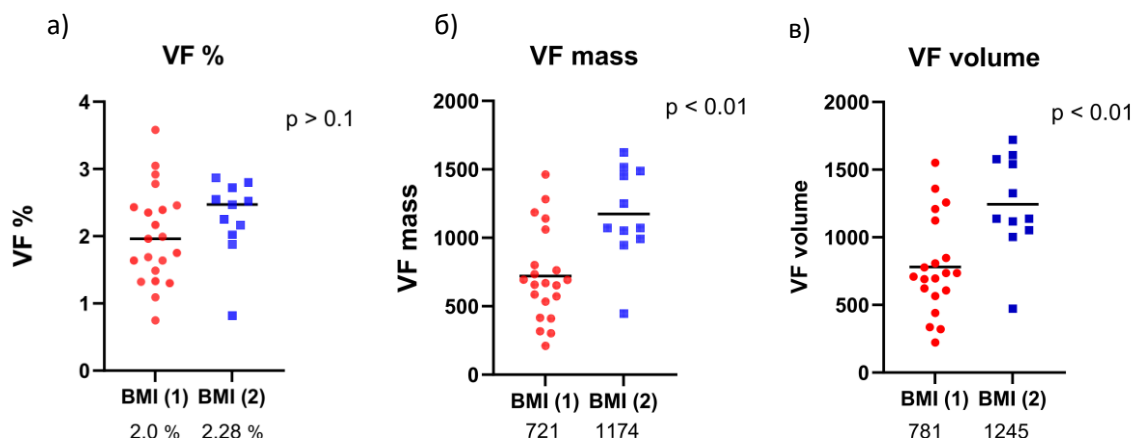
Фиг. 9 Връзка между цт-КМП и а) андронидната (AF%) и гиноидна МТ (GF%) б) съотношение андронидна/гиноидна МТ (A/G)

Освен това се установи, че процентът андройдна МТ нараства сигнификантно с увеличаване степента на затлъстяване – от 47,43% в група ИТМ-1 до 58,25% (+ 10,82%, $p < 0.0001$) сред момичетата от група ИТМ-2. (**Фиг. 10а**) Същата тенденция макар и малко по-слабо изразена се наблюдава и за гиноидната МТ – от 45,36% до 52,53 % (+ 7,17%, $p < 0.0001$) (**Фиг. 10б**), както и за съотношението андройдна/гиноидна МТ – от 1,044 до 1,112 (+ 0,076, $p < 0.05$). (**Фиг. 10в**) (**Табл. 4**) Сходни, но с по-малки различия, са и резултати за увеличаване на МТ при разпределение на участничките по критерии за МС. (**Табл. 7**).



Фиг. 10 Различия между ИТМ-1 и ИТМ-2 по отношение на а) процент андройдна МТ; б) процент гиноидна МТ; в) съотношението андройдна/гиноидна МТ

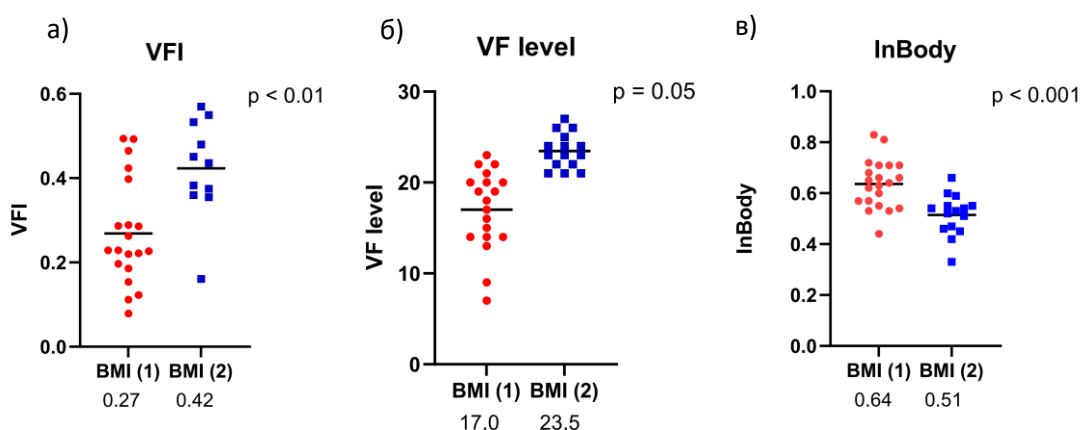
Резултатите за количеството ВМТ измерени чрез DXA апарат следват същата тенденция – като процент от общата МТ количеството ВМТ (VF%) се увеличава от 2,0% на 2,28%, $p > 0.1$ (**Фиг. 11а**), което обаче като абсолютно тегло (VF mass) е съответно средно 721 гр. ВМТ за група ИТМ-1 срещу 1174 гр. ВМТ за група ИТМ-2 – сигнификантна разлика от + 63%, $p < 0.01$. (**Фиг. 11б**) По същия начин, обемът ВМТ (VF volume) е значително по-голям в групата с високостепенно затлъстяване – среден обем ВМТ в група ИТМ-1 – 781 ml, среден обем ВМТ в група ИТМ-2 – 1245 ml, което е сигнификантна разлика от +59,4%, $p < 0.01$. (**Фиг. 11в**) (**Табл. 4**)



Фиг. 11 Различия между ИТМ-1 и ИТМ-2 по отношение на а) процента ВМТ; б) масата на ВМТ; в) обема на ВМТ

В допълнение, се намериха и сигнификантно по-високи стойности за VFI при момичетата от групи ИТМ-2 с VFI 0.42 и ИТМ-1 с VFI 0.27 ($p < 0.002$). (Фиг. 12а) (Табл. 4) Подобни резултати за показателите на ВМТ се установяват и при разпределение на участничките по критерии за МС. (Табл. 7)

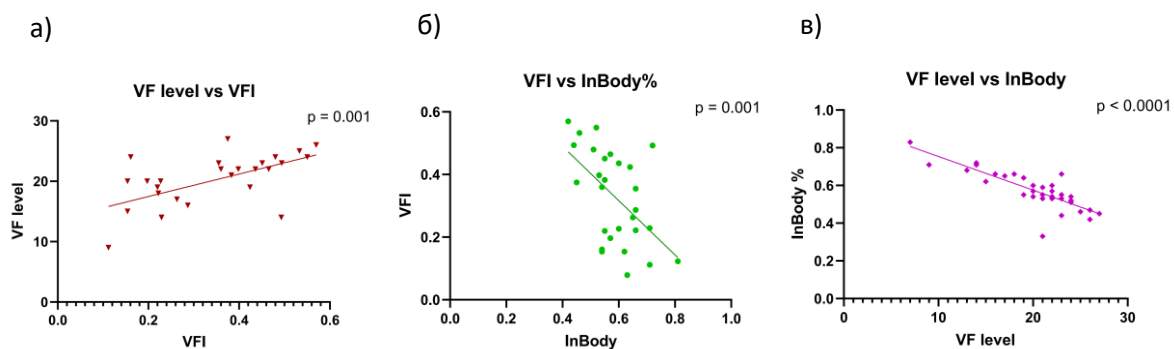
Индексите за метаболитен контрол показаха сходна тенденция - VF level съответно 17.0 за ИТМ-1 и 23.5 за ИТМ-2 ($p=0.05$). (Фиг. 12б), както и значително по-ниска InBody оценка при момичетата с тежкостепенно и екстремно затлъстяване от група ИТМ-2, в сравнение с момичетата с наднормено тегло и лекостепенно затлъстяване от група ИТМ-1, съответно 51% срещу 64% ($p<0.01$).). (Фиг. 12в)



Фиг. 12 Различия между ИТМ-1 и ИТМ-2 по отношение на а) индекса на ВМТ; б) равнището на вътрешни мазнини; в) InBody резултата

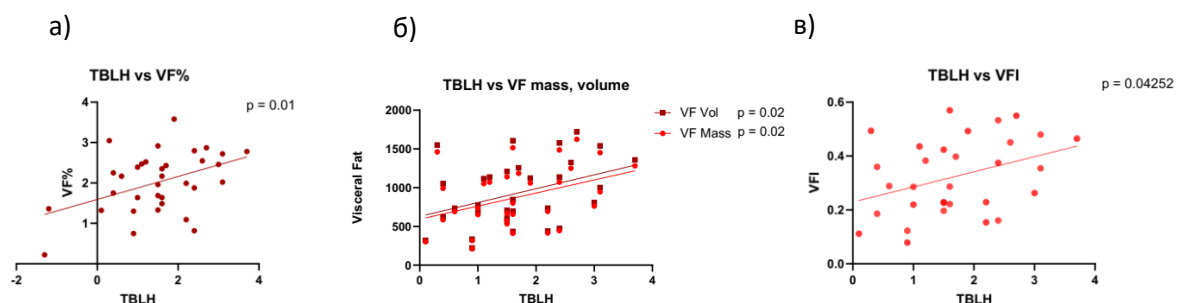
Между групите момичета разпределени по критерии за MC разликите за VF level и InBody нямаха сигнификантност. (Табл. 7)

При всички момичета от проучването и трите показателя показаха силна положителна корелация помежду си ($p < 0.001$), поради което можем да приемем, че и трите показателя еднакво добре отразяват наличието на BMT и връзката и с анализираниите впоследствие остеометрични измервания. (Фиг. 13)



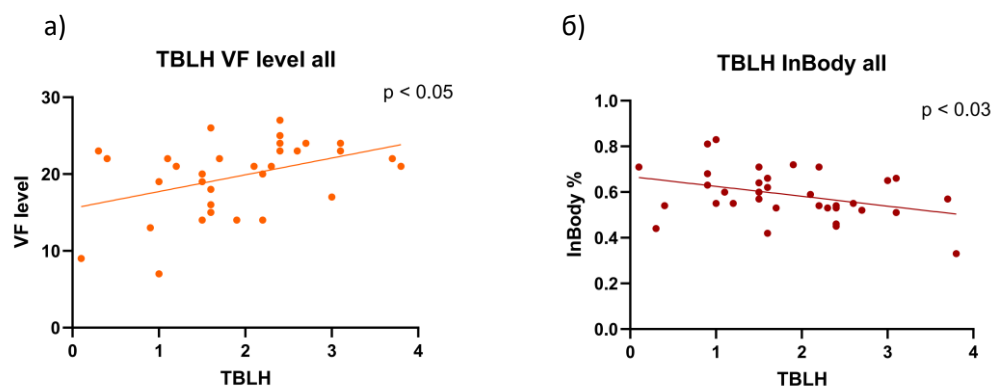
Фиг. 13 Корелации между а) равнището на вътрешни мазнини и индекса за BMT; б) индекса на BMT и InBody резултата; в) равнището на вътрешни мазнини и InBody резултата

По отношение на остеометричните резултати в общия анализ включващ всички участници в проучването се намери умерено изразена, но положителна връзка между цТ-КМП и показателите за количество BMT – с VF%, $p = 0.01$, с VF маса и обем, $p = 0.02$ и с VFI, $p = 0.004$. (Фиг. 14)



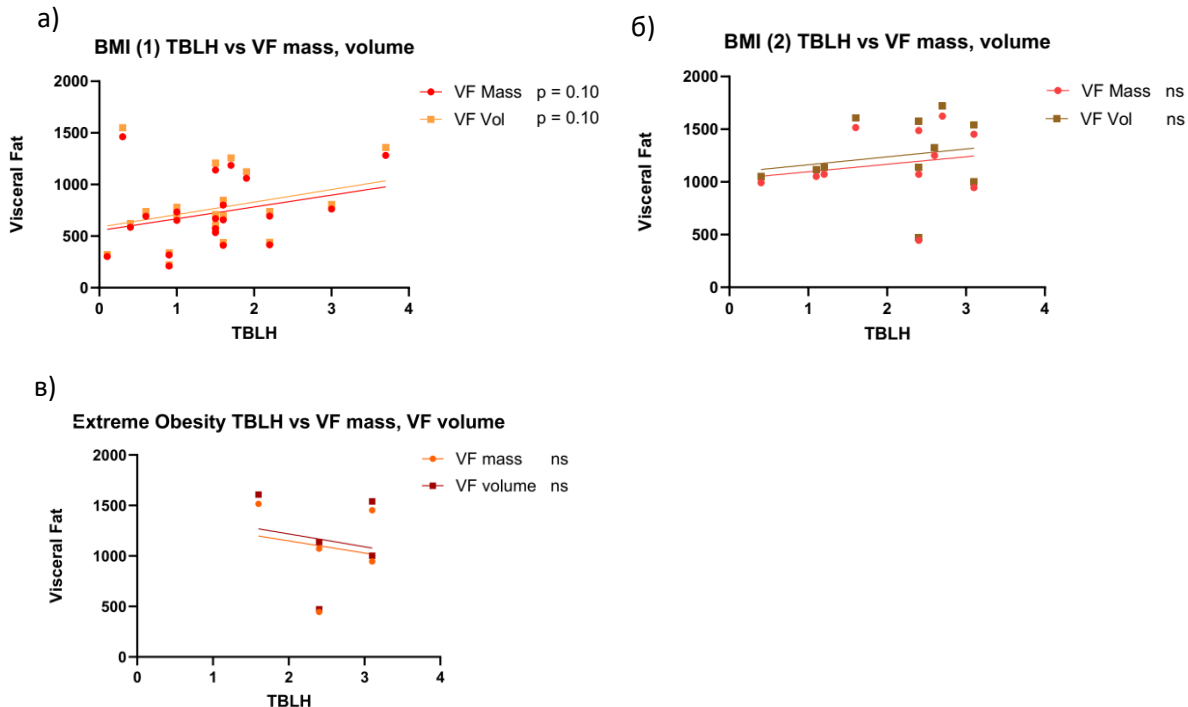
Фиг. 14 Връзка между цТ-КМП и а) процента BMT; б) масата и обема на BMT; в) индекса на BMT

Подобна тенденция се установи и в корелацията между цт-КМП и метаболитните показатели - VF level и InBody оценката от BIA. (Фиг. 15)



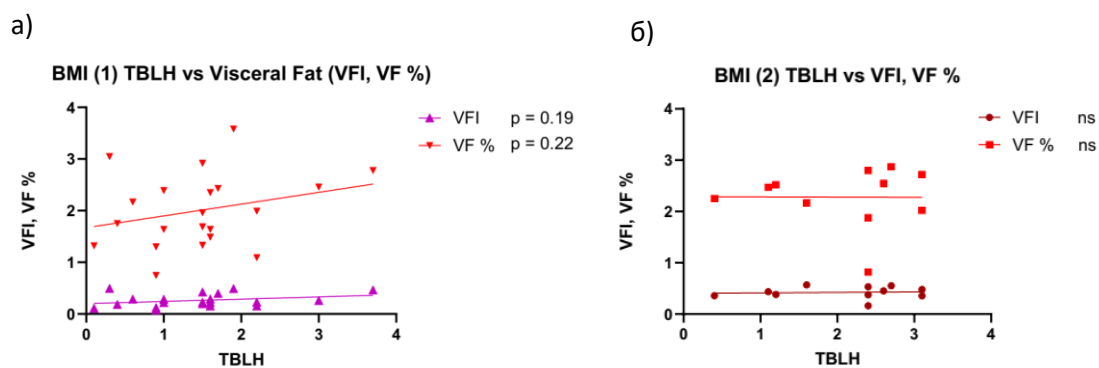
Фиг. 15 Връзка между цт-КМП и а) равнището на вътрешни мазнини; б) InBody резултата

Резултатите за връзка между цт-КМП и BMT разпределени по групи според степента на затлъстяване показаха намаляване на позитивната корелация с напредване на затлъстяването, като в подгрупата на екстремно затлъстелите девойки същата връзка е с негативен характер. (Фиг. 16)



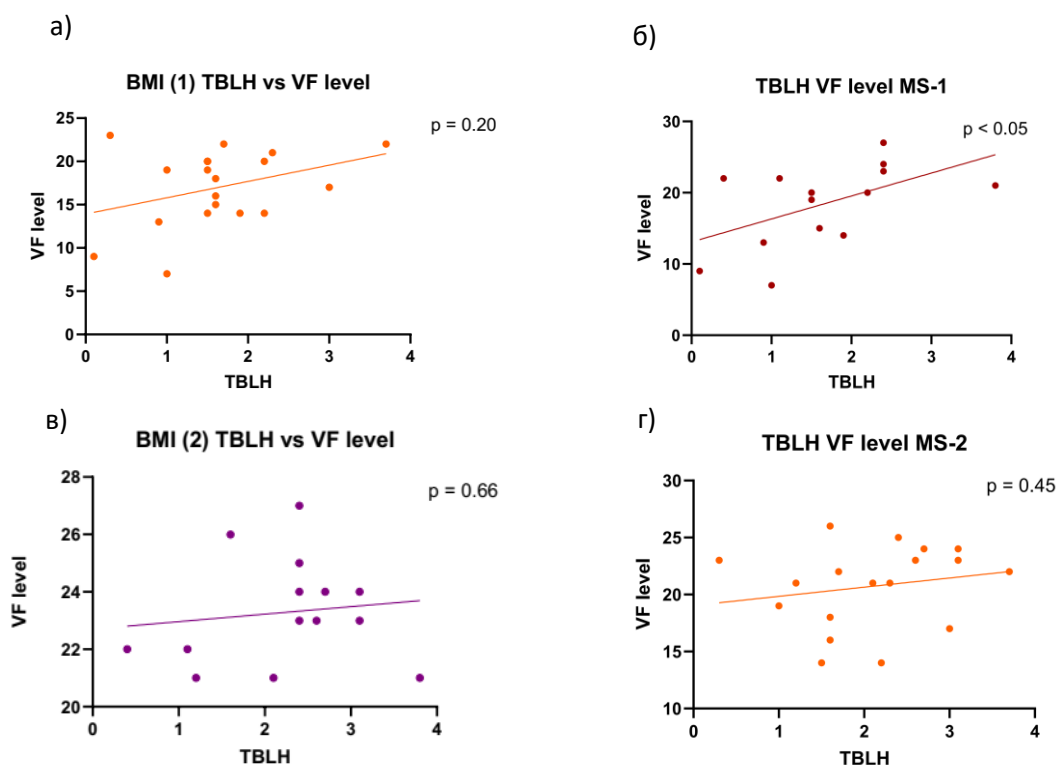
Фиг. 16 Връзка между цт-КМП и количеството BMT (маса и обем) в група а) ИТМ-1; б) ИТМ-2 и в) подгрупата на екстремно затлъстелите девойки

Сходни резултати получихме и по отношение на корелациите между Δ Т-КМП и процента ВМТ (VF%) и VFI – въпреки че не достигат сигнификантност, с напредване на затлъстяването позитивните корелации намаляват и на практика се заличават. (Фиг. 17)

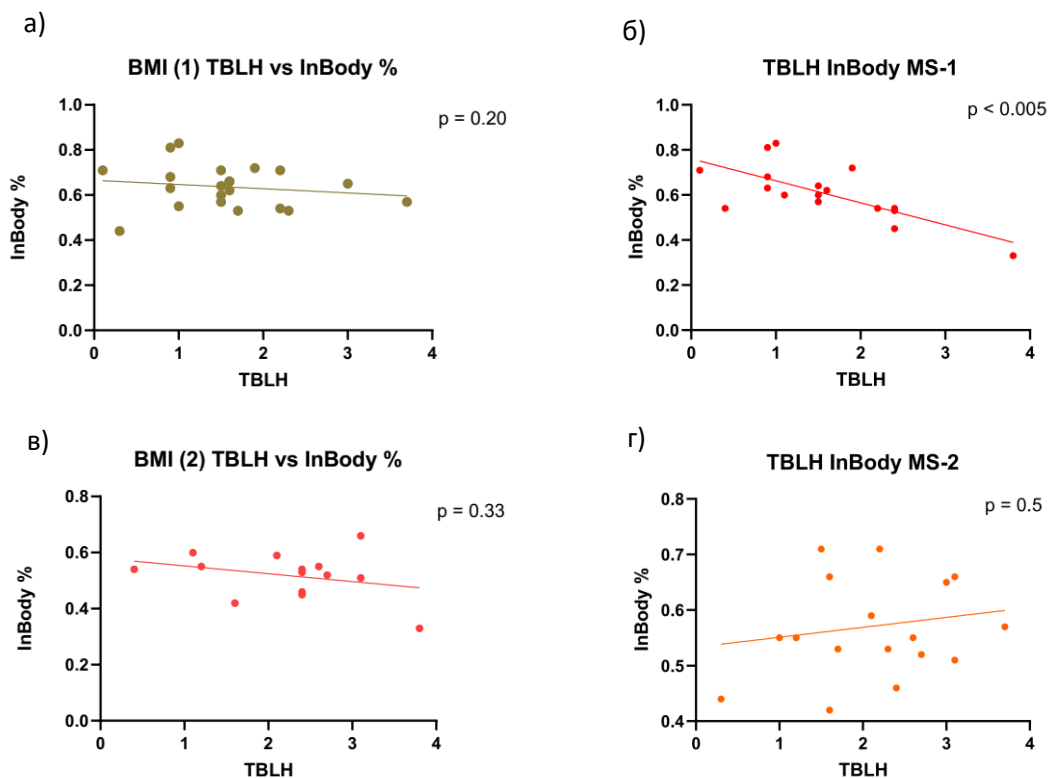


Фиг. 17 Връзка между Δ Т-КМП и процента ВМТ и индекса на ВМТ в група а) ИТМ-1; б) ИТМ-2

По подобен начин се вижда, че с увеличаване на степента на затлъстяване отслабва и корелацията между Δ Т-КМП и индексите за метаболитен риск – VF level (Фиг. 18) и InBody% получени от BIA. (Фиг. 19)

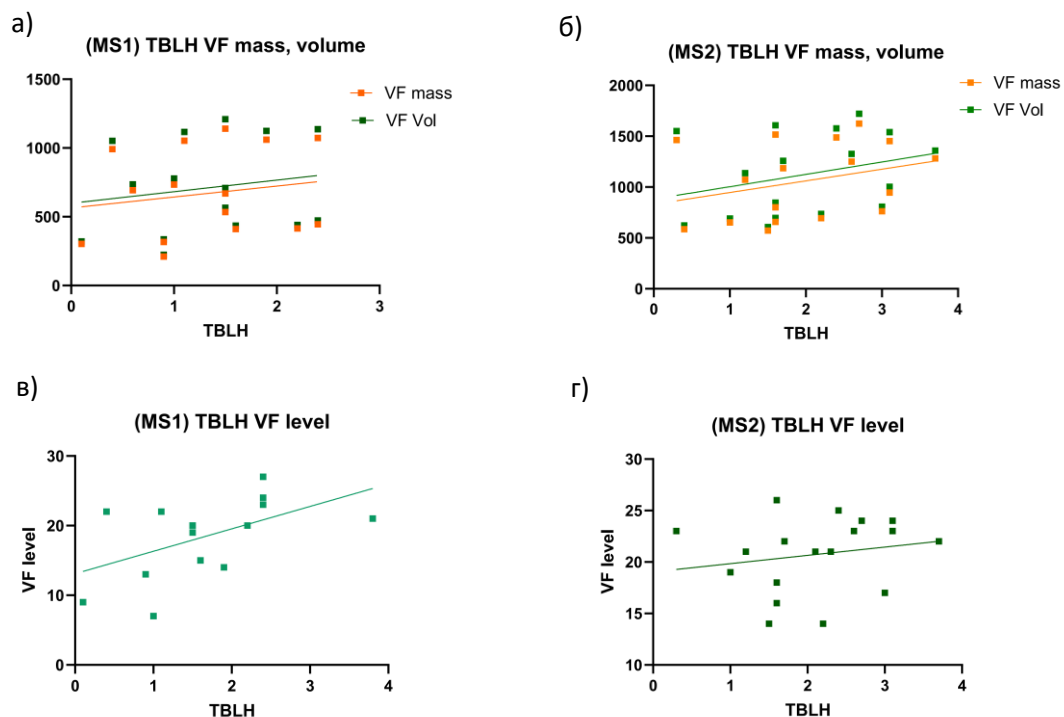


Фиг. 18 Връзка между Δ Т-КМП и равнището на вътрешни мазнини в група а) ИТМ-1; б) ИТМ-2; в) МС-1 и г) МС-2



Фиг. 19 Връзка между цт-КМП и InBody резултат в група) ИТМ-1; б) ИТМ-2; в) МС-1 и г) МС-2

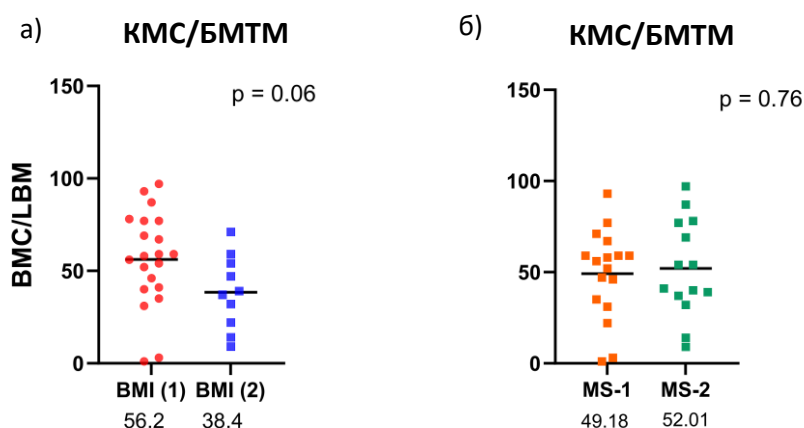
Допълнителният анализ от разпределението на момичетата по „метаболичен“ принцип показва, че корелациите между цт-КМП и количество ВМТ, както и метаболитните ВИА параметрите, установени за общата група участнички, се запазват. (Фиг. 20)



Фиг. 20 Връзка между цт-КМП и количеството ВМТ в група) ИТМ-1; б) ИТМ-2; в) МС-1 и г) МС-2

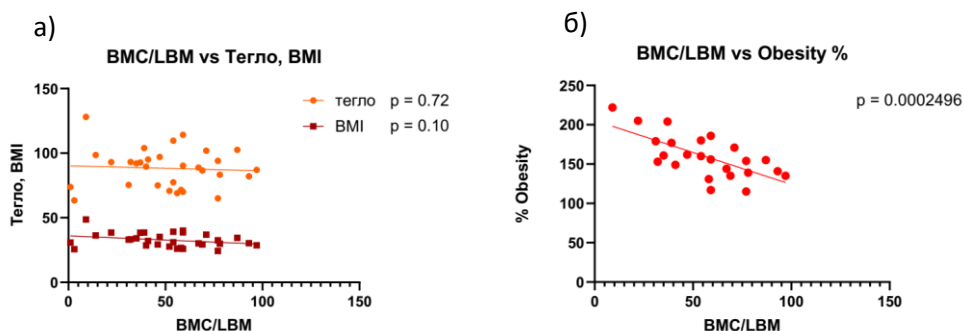
2.2 ВЛИЯНИЕ НА БЕЗМАСТНАТА ТЕЛЕСНА МАСА (БМТМ) ВЪРХУ КМП

За разлика от резултатите получени за цт-КМП без корекция спрямо теглото и спрямо БМТМ, успоредно със засилване на степента на затлъстяване при изследваните от нас момичета се установява добре изразена тенденция към “спадане” на цт-КМС когато е коригирана към БМТМ ($\text{КМС/БМТМ} = \text{BMC/LBM}$) – средна стойност за КМС/БМТМ за група ИТМ-1 Р56.2, за група ИТМ-2 Р38.4, ($p=0.06$). При разпределение според критериите за МС се наблюдава същата тенденция, макар и малко по-слабо изразена, с почти изравнени стойности за КМС/БМТМ в двете групи – Р49.2 за МС-1 групата и Р52.0 за МС-2 групата. (Фиг. 21)



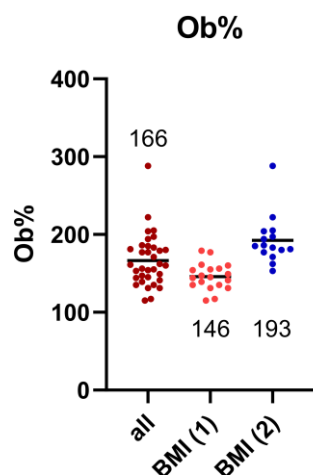
Фиг. 21 КМС/БМТМ а) по степени на ИТМ б) КМС/БМТМ според критериите за МС

Докато показват почти липсваща корелация между КМС/БМТМ и телесното тегло ($p=0.72$) и слаба негативна връзка с ИТМ ($p=0.01$), получените от нас данни разкриват силно негативна корелация между КМС/БМТМ и степента на затлъстяване получена от BIA (Obesity %). (Фиг. 22)



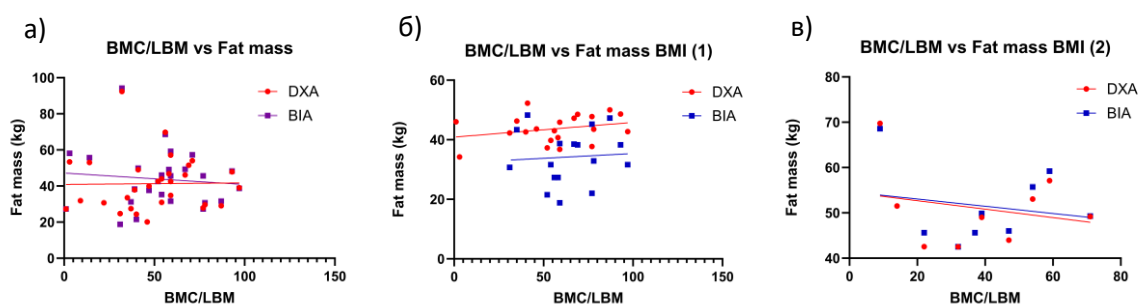
Фиг. 22 Връзка между КМС/БМТМ с а) телесно тегло и ИТМ; б) степен на затлъстяване

Степента на затлъстяване (Ob%) показва с колко процента теглото се отклонява от идеалното тегло, като допустимите граници варират от -10% до +10%, т.е. за нормален резултат се приема 90-110%. Средната степен на затлъстяване за всички момичета включени в нашето изследване е 166 % (от 115 % до 288 %), като разликата в средните нива между група ИТМ-1 и ИТМ-2 е 32%, средна стойност за група ИТМ-1 – 146 % и за група ИТМ-2 – 193 %. (Фиг. 23)

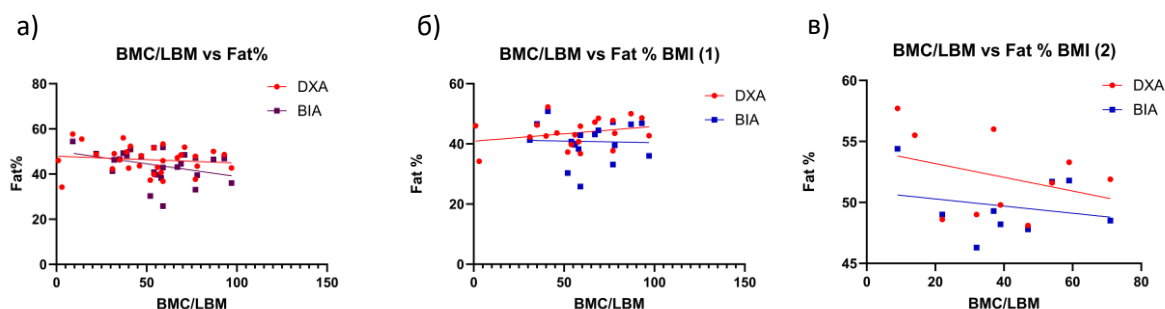


Фиг. 23 Процент на затлъстяване (Ob%) в общата група и по групи според ИТМ

Аналогични данни установяваме и при анализа на КМС/БМТМ и показателите за количеството МТ. Вижда се, че независимо от метода на изследване - DXA или BIA, увеличението на абсолютното количество МТ (Fat mass) и на процента МТ (Fat%) също показва обратно пропорционално съотношение с КМС/БМТМ. И отново, както се установи от резултатите за цт-КМП, докато в групата на момичетата с наднормено тегло и лекостепенно затлъстяване все още се намира някаква положителна корелация между МТ и костната маса, то при високостепенно и екстремно затлъстелите девойки негативното влияние на МТ върху костта е вече ясно изразено. (Фиг. 24, 25)

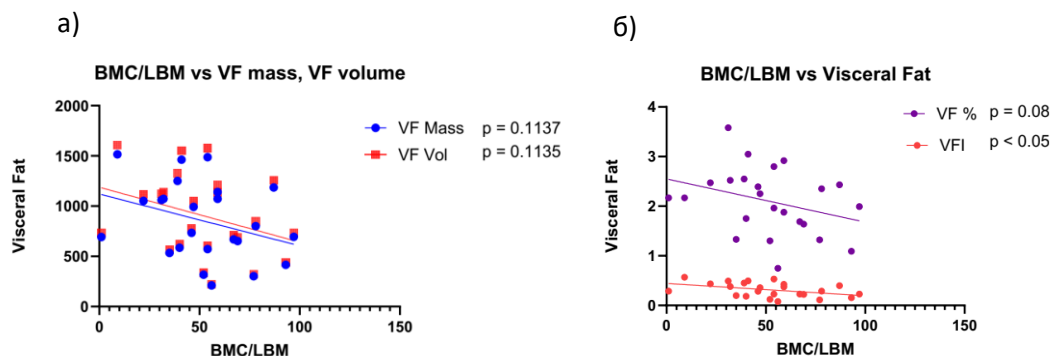


Фиг. 24 Връзка на КМС/БМТМ с ММ в а) общата група; б) ИТМ-1; в) ИТМ-2



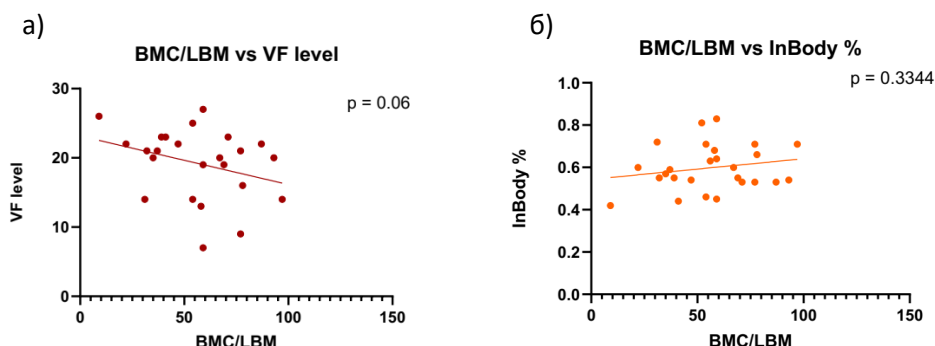
Фиг. 25 Връзка на КМС/БМТМ с процента ММ в а) общата група; б) ИТМ-1; в) ИТМ-2

По-ниски стойности на КМС/БМТМ се наблюдават и когато се вземе под внимание количеството на ВМТ. Изследваните от нас девойки показват прогресивно намаляване на КМС/БМТМ, както с увеличаване на масата (VF mass, $p=0.11$) и обема (VF volume, $p=0.11$) на ВМТ, при които корелациите не достигат сигнификантност, така и с процента (VF%, $p<0.1$) и индекса за ВМТ (VFI, $p<0.05$), при които корелациите са сигнификантно значими. (Фиг. 26)



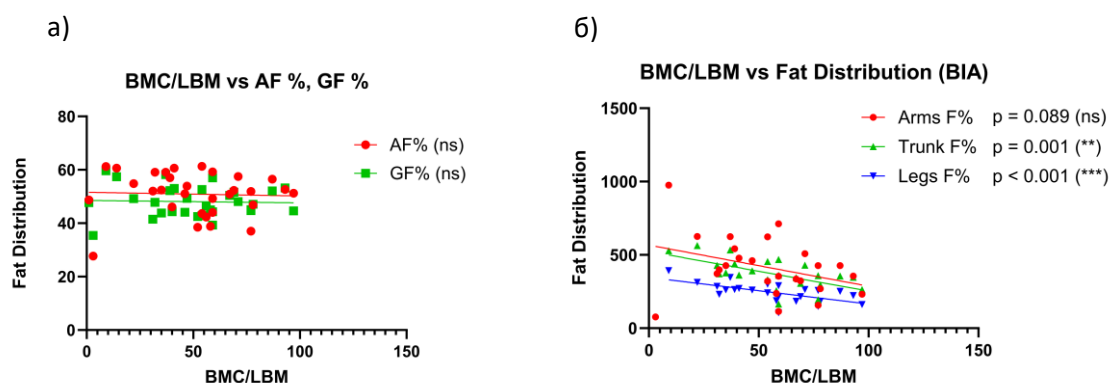
Фиг. 26 Връзка на КМС/БМТМ с а) ВМТ маса и обем; б) процент ВМТ и индекс на ВМТ

По същия негативен начин, върху КМС/БМТМ влияят и BIA показателите за метаболитни отклонения – по-високото равнище на вътрешни мазнини (VF level, $p<0.1$) и по-ниската обща оценка от BIA теста (InBody %, $p=0.03$) асоциират с по-ниска костна маса. (Фиг. 27)



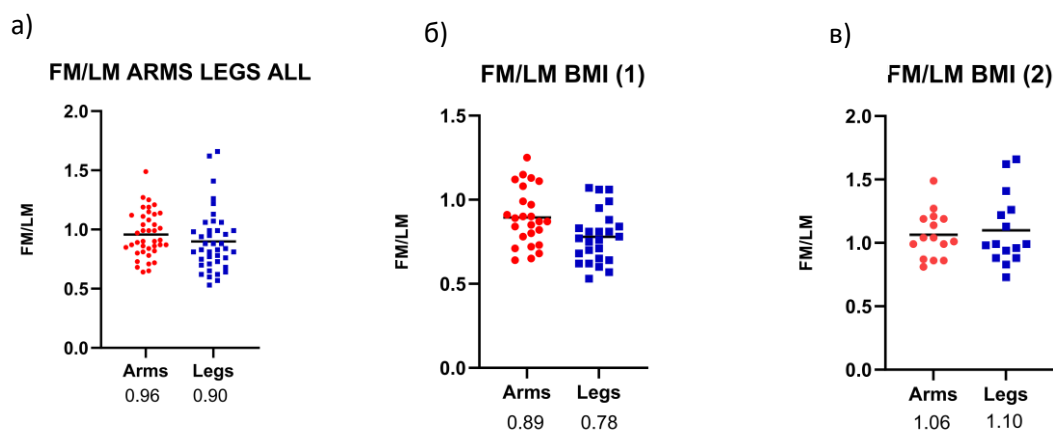
Фиг. 27 Връзка на КМС/БМТМ с а) равнището на вътрешни мазнини; б) InBody score

Липсва връзка между КМС/БМТМ и андроидния и гиноиден тип затлъстяване, но е налице добре представена негативна корелация между КМС/БМТМ и разпределението на МТ в областта на торса ($p=0.001$) и долните крайници ($p<0.001$), където се достига статистическа значимост. (Фиг. 28)



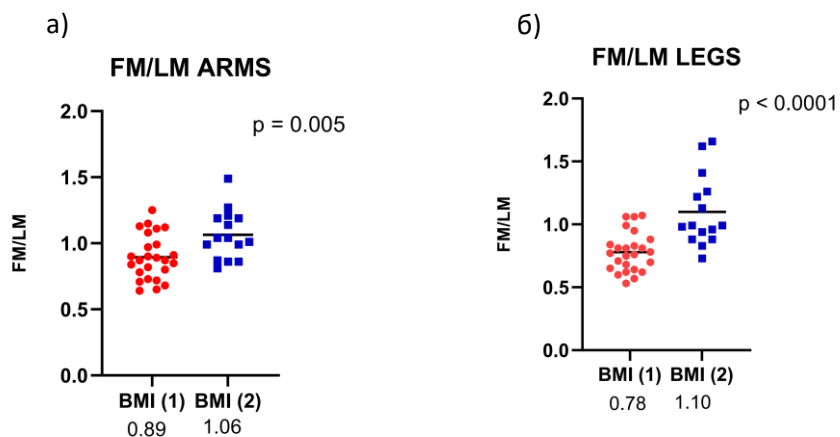
Фиг. 28 Връзка на КМС/БМТМ с а) процента андроидна и гиноидна МТ; б) разпределението на мазнините в областта на ръцете, краката и торса

В цялата изследвана от нас група момичета се установява малко по-високо съотношение мастна маса/мускулна маса (FM/LM) в областта на горните крайници в сравнение с долните крайници – 0.96 и 0.90, респективно. Разпределени според категориите на затлъстяване обаче, се вижда, че докато в група ИТМ-1 значимо преобладава мускулната над мастната маса (и то най-вече за долните крайници – FM/LM 0.89 за ръцете, 0.78 за краката), то при по-тежко затлъстелите девойки от група ИТМ-2, както в областта на ръцете, така и в областта на краката е налице съотношение FM/LM над 1 – 1.10 за долните крайници и 1.06 за горните крайници. (Фиг. 29)



Фиг. 29 Съотношение FM/LM за ръце и крака в а) общата група; б) ИТМ-1; в) ИТМ-2

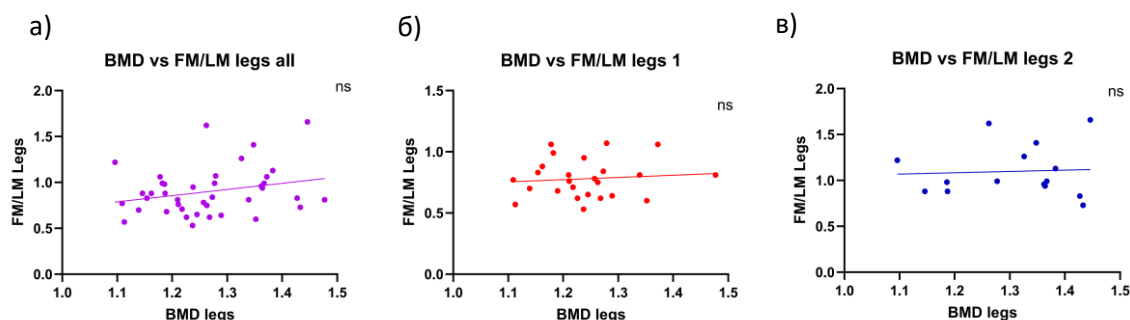
Както за горните, така и за долните крайници намерените разлики в FM/LM съотношение между момичетата от група ИТМ-1 и момичетата от група ИТМ-2 показват статистическа значимост, съответно $p=0.005$ и $p < 0.0001$. (Фиг. 30)



Фиг. 30 Разлики в съотношението FM/LM между момичетата от групи ИТМ-1 и ИТМ-2 за а) ръце; б) крака

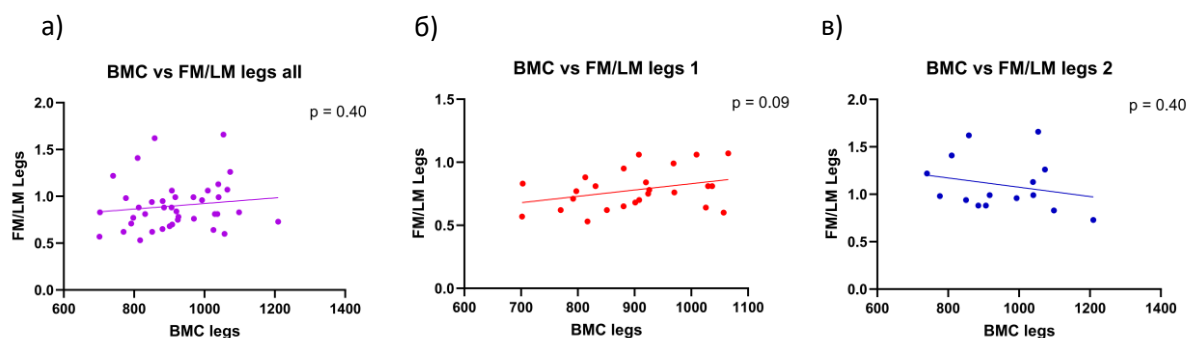
С цел търсене на връзка между съотношението на мастна/мускулна маса и костните остеометрични DXA показатели, сравнихме FM/LM за горните и долни крайници със съответните им КМП (BMD), КМС (BMC) и костната площ (BA) включвайки всички участници в проучването, а впоследствие анализирахме същите взаимоотношения поотделно за всяка група – ИТМ-1 и ИТМ-2.

По отношение на FM/LM и КМП в областта на долните крайници не се установяват значими корелации или тенденции, както и не се наблюдават разлики в стойностите на КМП в зависимост от степента на затлъстяване в отделните групи момичета. (Фиг. 31)

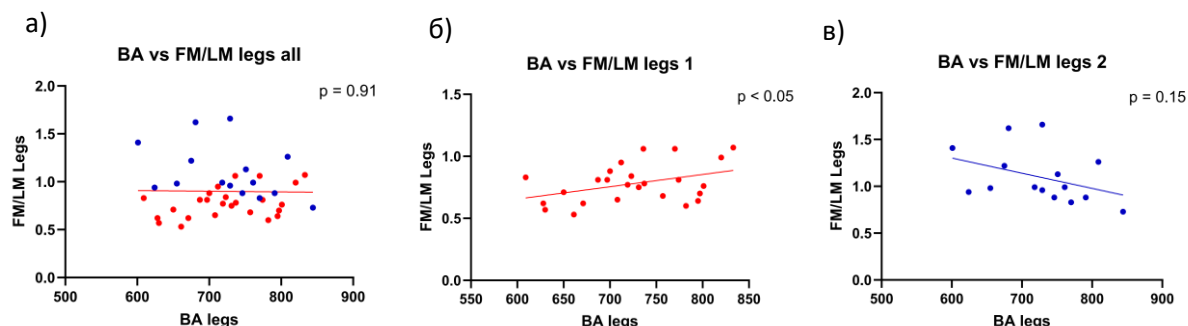


Фиг. 31 Връзка между цт-КМП с FM/LM за крака в а) общата група; б) ИТМ-1; в) ИТМ-2

В анализа на връзката между FM/LM и КМС обаче се установява, че докато в общата група и групата на ИТМ-1 момичетата, увеличението на мастната маса има положително влияние и води до известно повишаване на КМС, то обратно, при по-силно затлъстелите девойки от група ИТМ-2 същата корелация вече приема негативен характер. (Фиг. 32) Същите закономерности се установяват и при сравняване на FM/LM с костната площ (ВА) - мастната маса се оказва, че способства за увеличаване на костните размери на долните крайници при момичетата с наднормено тегло и умерено затлъстяване – ИТМ-1 групата ($p < 0.05$, статистически значимо), докато с напредване на затлъстяването до критичните степени характеризиращи групата на ИТМ-2 момичетата, нарастването на FM/LM вече асоциира с намаляване на костните размери. (Фиг. 33)

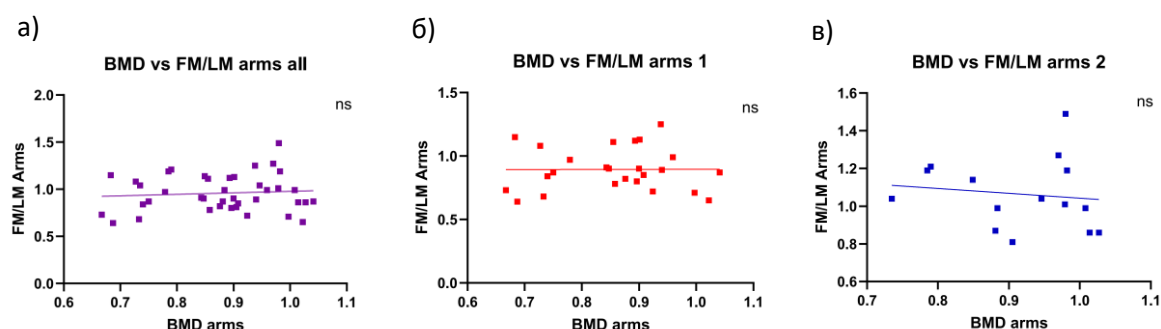


Фиг. 32 Връзка между цт-КМС с FM/LM за крака в а) общата група; б) ИТМ-1; в) ИТМ-2



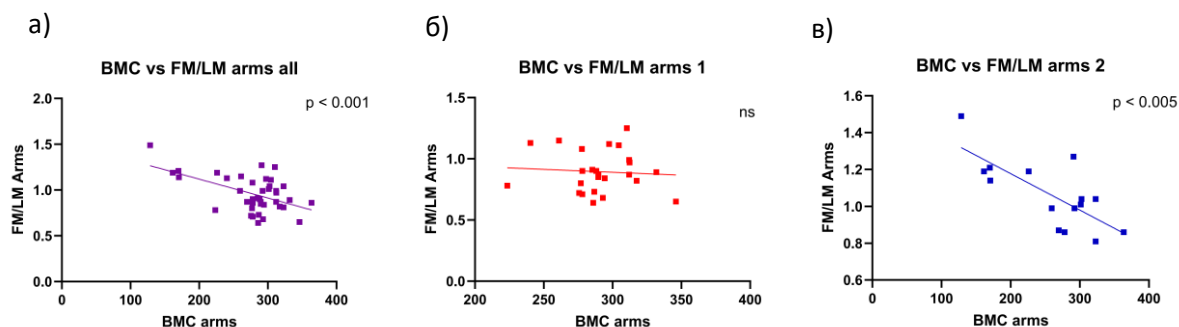
Фиг. 33 Връзка между костната площ с FM/LM за крака в а) общата група; б) ИТМ-1; в) ИТМ-2

Аналогичният анализ, проведен за горните крайници, не установи съществени взаимовръзки между стойностите на FM/LM и разпределението на КМП. (Фиг. 34)

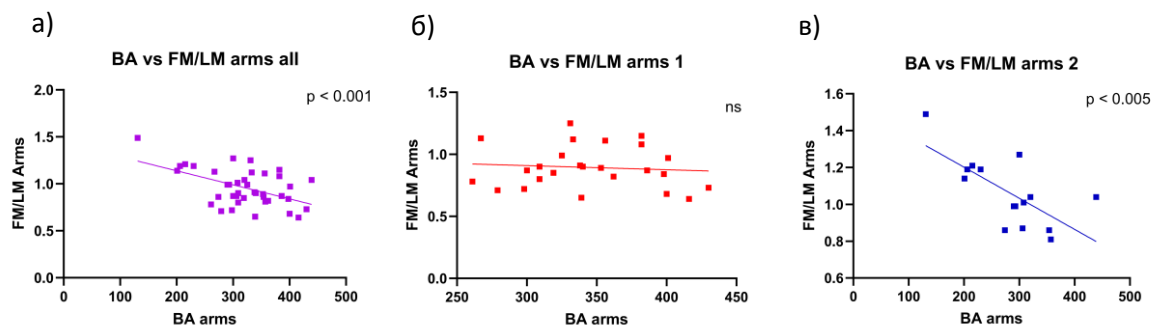


Фиг. 34 Връзка между цт-КМП с FM/LM за ръце в а) общата група; б) ИТМ-1; в) ИТМ-2

За сметка на това, по отношение на КМС и костната площ, се установи, че съотношението мастна маса/мускулна маса играе сигнификантна негативна роля, което отново е налице в общата група, и особено в група ИТМ-2, където корелациите достигат статистическа сигнификантност от $p < 0.005$. (Фиг. 35, 36)

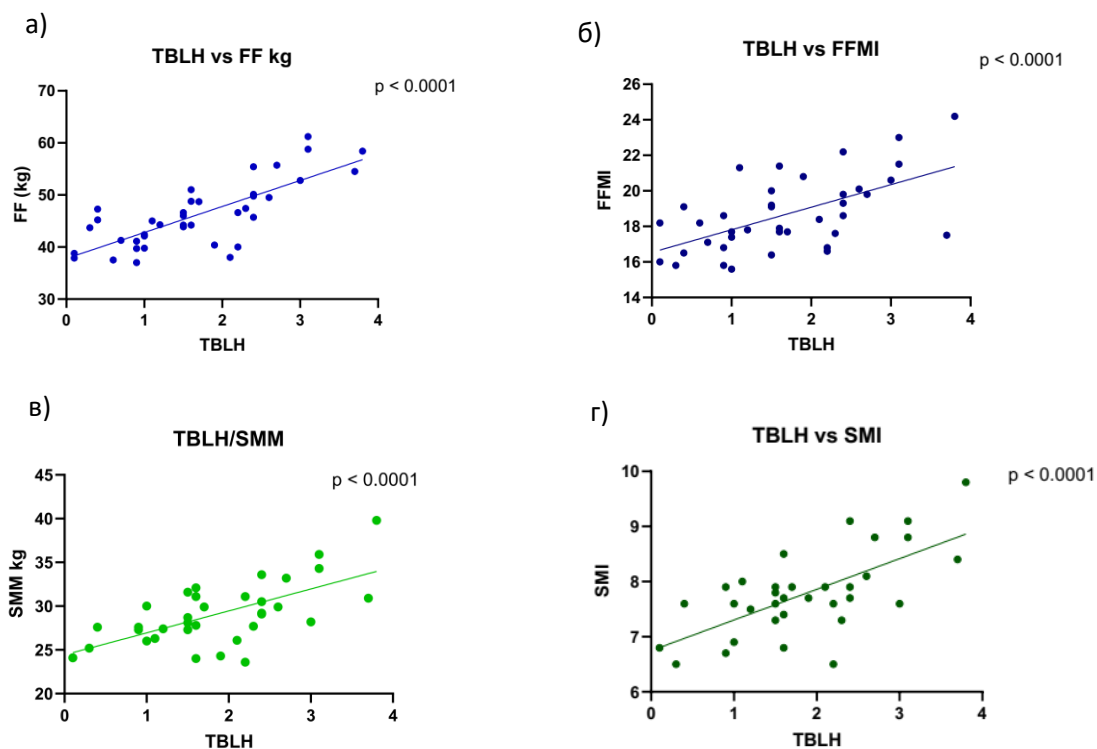


Фиг. 35 Връзка между цт-КМС с FM/LM за крака в а) общата група; б) ИТМ-1; в) ИТМ-2



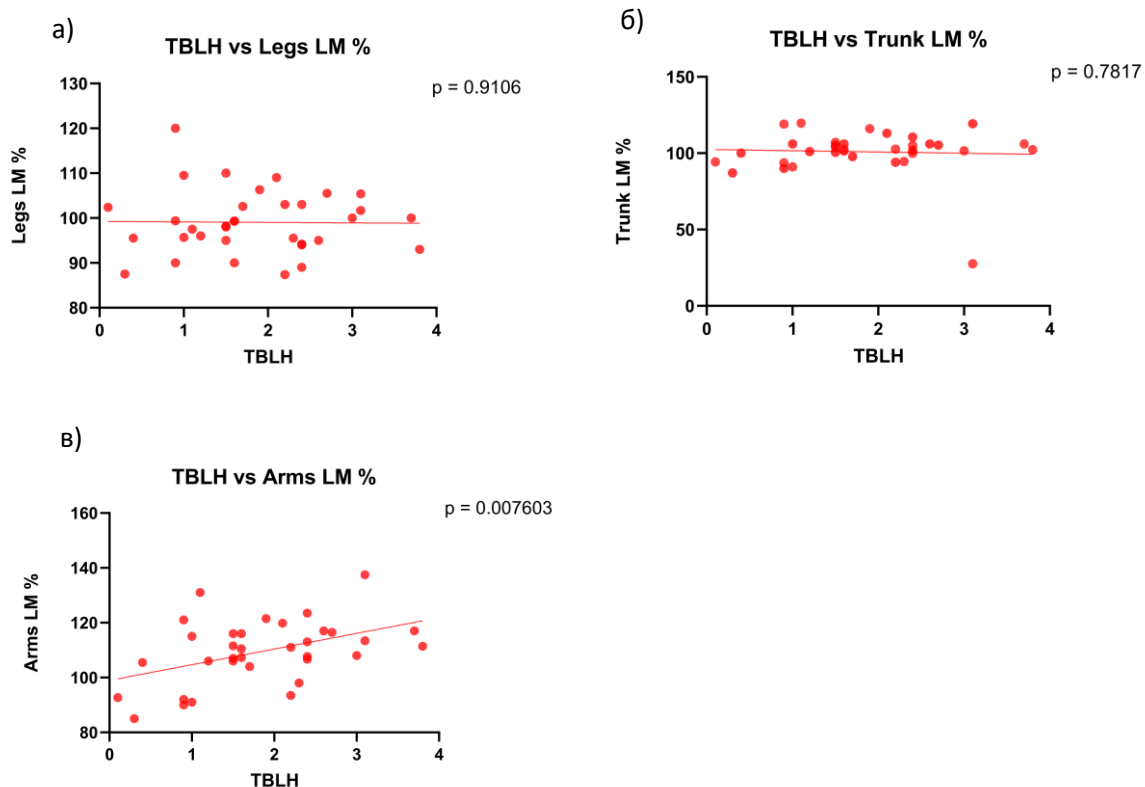
Фиг. 36 Връзка между костната площ с FM/LM за ръце в а) общата група; б) ИТМ-1; в) ИТМ-2

Установяваме също така силно позитивна връзка между цт-КМП и показателите за БМТМ, вкл. тези отразяващи предимно скелетната мускулна маса (SMI, SMM). Тази положителна асоциация показва изразена сигнификантност ($p < 0.0001$) и се наблюдава сред всички участващи в проучването момичета. (Фиг. 37)



Фиг. 37 Връзка между цт-КМП с а) БМТМ; б) индекса за БМТМ в) скелетната мускулна маса; г) индекса за скелетна мускулна маса

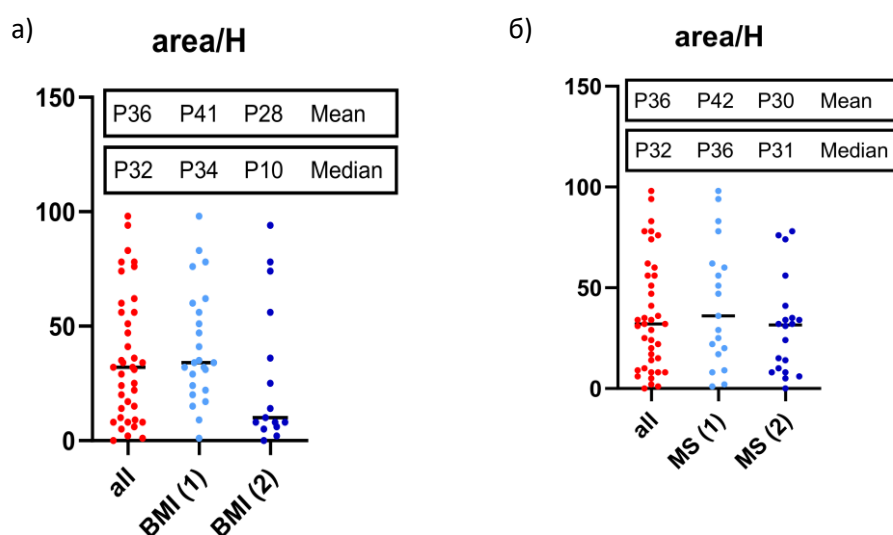
Според телесното си разпределение БМТМ в областта на долните крайници (Legs LM%) и торса (Trunk LM%) не корелира със съответната КМП, но БМТМ в областта на горните крайници (Arms LM%) има добре изразена положителна корелация с КМП, $p < 0.01$. (Фиг. 38)



Фиг. 38 Връзка между цт-КМП (TBLH) с БМТМ (LM) в областта на а) краката; б) торса; в) ръцете

ОСТЕОМЕТРИЧНИ ПОКАЗАТЕЛИ ЗА КОСТНА ПЛОЩ

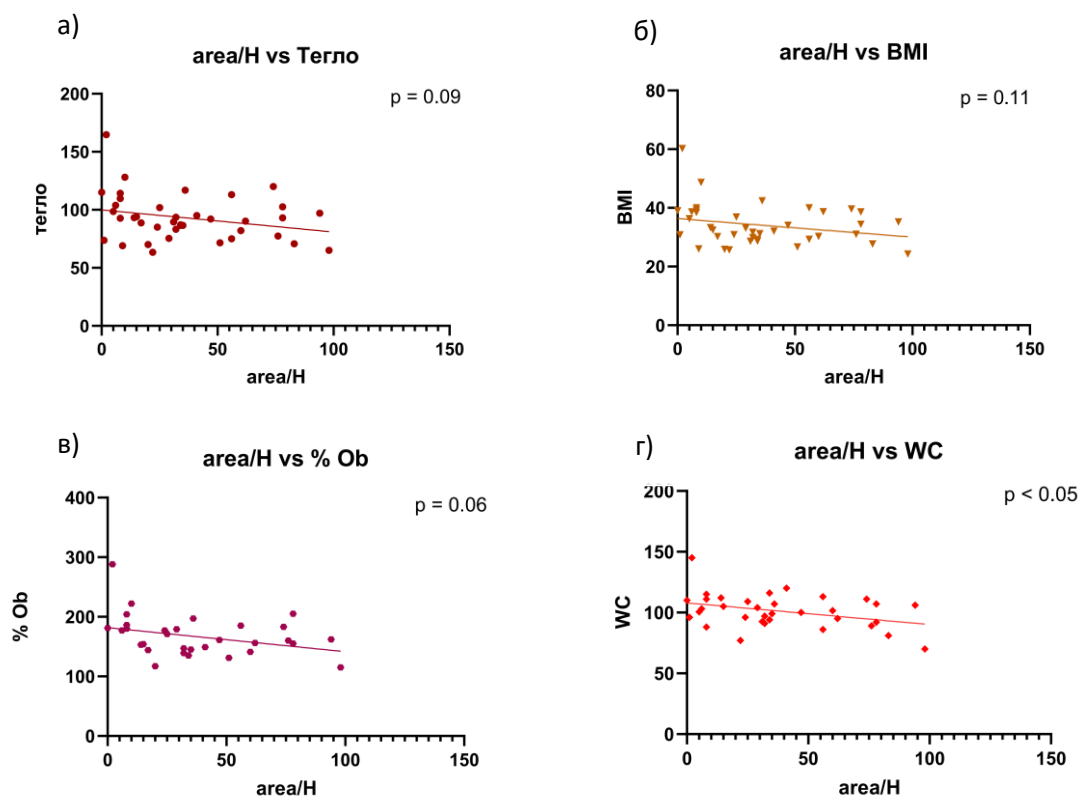
Костната площ (КП) е важен маркер за костната маса като цяло и е надежден предиктор за костната здравина. Получените от DXA измерванията данни за костна площ са представени като персентили на съотношение **КП/ръст (area/H)**. За всички участнички КП/ръст показва средна стойност P36, като 50% от момичетата имат КП/ръст под P32 (медиана). Резултатите разпределени по групи на степен на затлъстяване сочат, че половината от момичетата с високостепенно и екстремно затлъстяване (група ИТМ-2) имат стойности за КП/ръст дори под P10, докато при разпределение на резултатите по групи свързани с наличието на метаболитни отклонения подобни съществени разлики не се установяват. (Фиг. 39)



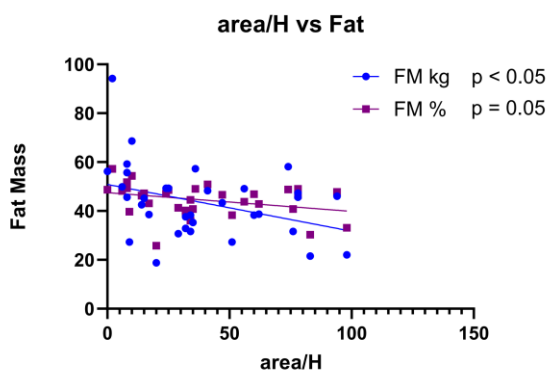
Фиг. 39 Разпределение на КП/ръст а) според ИТМ; б) според критериите за МС

Съотношението КП/ръст показва негативна корелация с теглото ($p=0.09$), ИТМ ($p=0.11$) и степента на затлъстяване ($p=0.06$) - слабо сигнификантна, и най-вече с коремната обиколка (WC), където се установи статистическа значимост ($p < 0.05$). (Фиг. 40).

По същия начин, статистически сигнификантно негативно влияние ($p < 0.05$) върху КП/ръст се намира и от страна на мастната тъкан - количеството ММ изразено като абсолютна стойност (FM kg) и като процент от общото тегло (FM %).). (Фиг. 41)

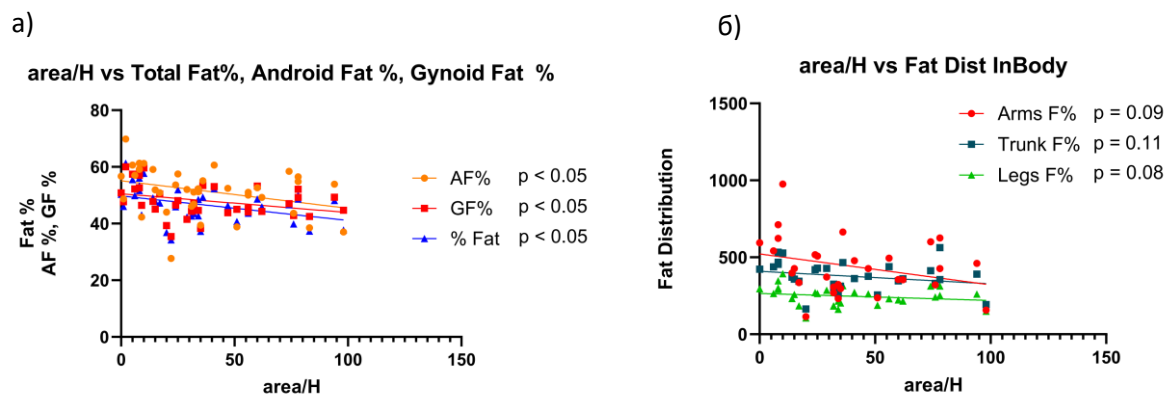


Фиг. 40 Връзка между КП/ръст и а) тегло; б) ИТМ; в) процент затлъстяване; г) коремна обиколка



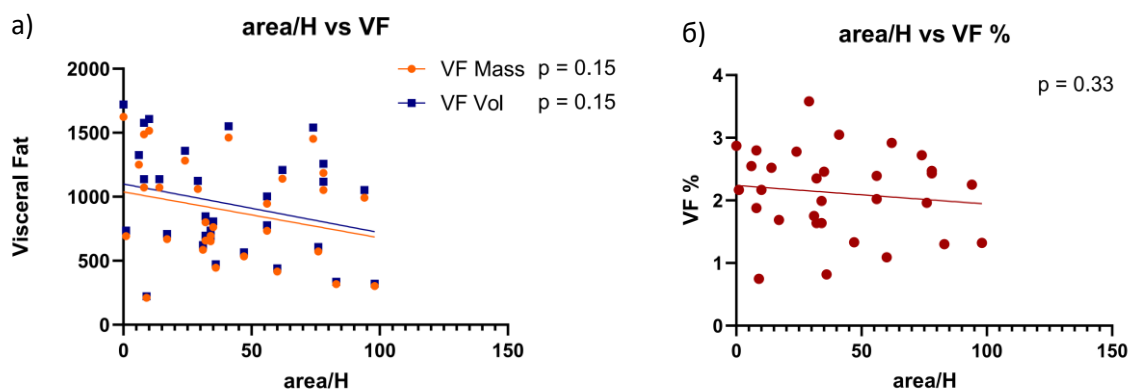
Фиг. 41 Връзка между КП/ръст и ММ и процента ММ

Добре изразена сигнификантна отрицателна корелация се намира и между КП/ръст и процентното разпределение на мазнините по андроиден и гиноиден тип ($p < 0.05$), а по-слабо сигнификантна, но отново негативна връзка се установява между КП/ръст и разпределението на мазнините в областта на торса, ръцете и краката. **(Фиг. 42**



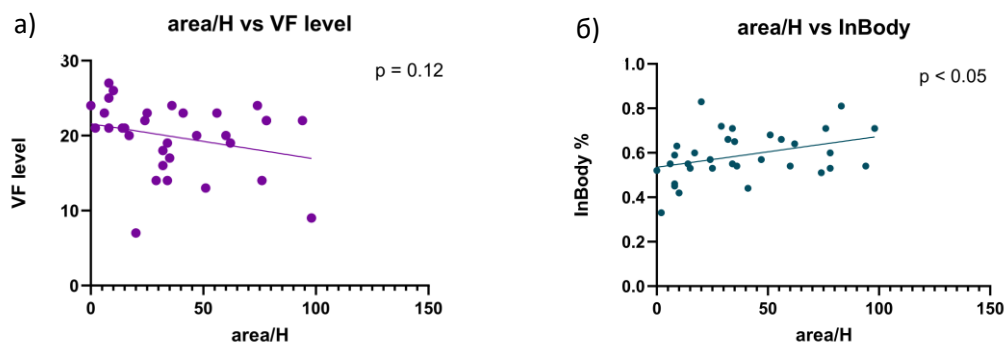
Фиг. 42 Връзка между КП/ръст и а) процента ММ, андройдна ММ и гиноидна ММ; б) процента ММ в областта на ръцете, торса и краката

Макар и статистически незначима, отрицателна корелация с КП/ръст показва и самата ВМТ изразена като абсолютни стойности – маса и обем ($p=0.15$), процент от общата ММ ($p=0.33$) (**Фиг. 43**) и като ниво на метаболитен риск - VF level ($p=0.12$). (**Фиг. 44а**)



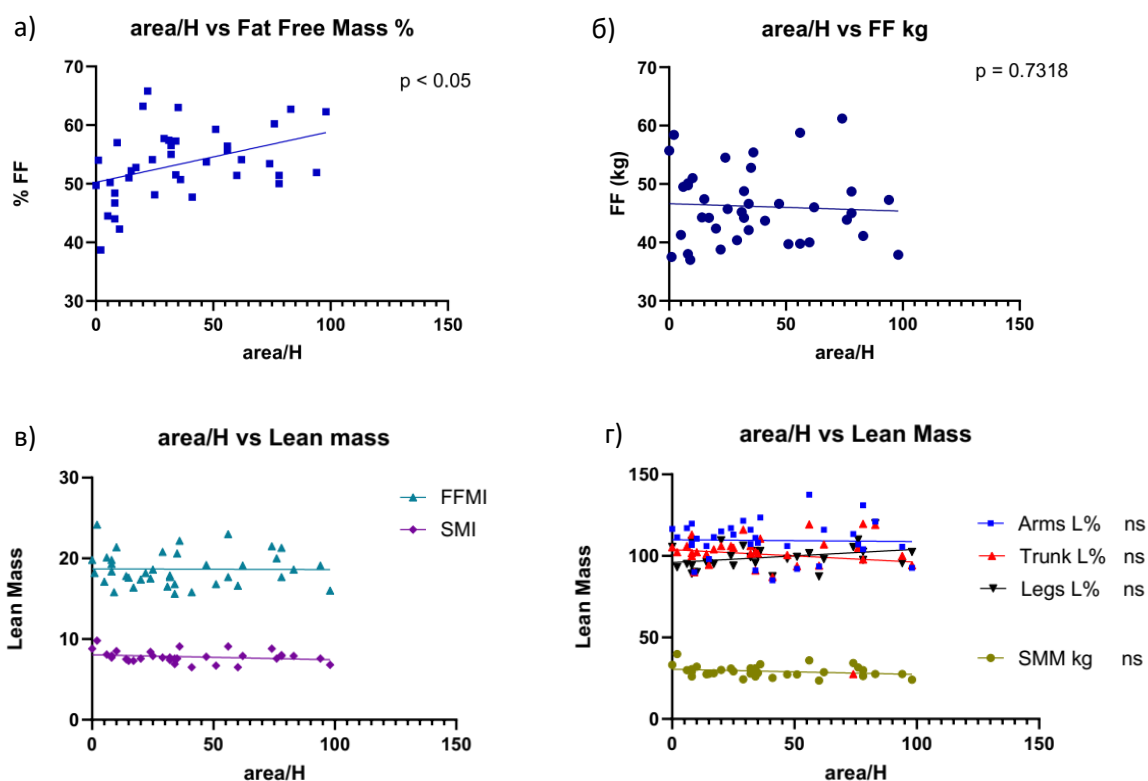
Фиг. 43 Връзка между КП/ръст и а) ВМТ маса и обем; б) процента ВМТ

Основната оценка от ВІА за здравен статус – InBody, от своя страна показва статистически значима положителна корелация с КП/ръст ($p < 0.05$). (**Фиг. 44б**)



Фиг. 44 Връзка между КП/ръст и а) равнище на вътрешни мазини; б) InBody резултат

Между КП/ръст и показателите за БМТМ се установява положителна сигнификантна връзка единствено с процента БМТМ (Fat free mass %), $p < 0.05$, докато абсолютната маса (FF) и индексът за БМТМ (FFMI), както и показателите за скелетната мускулатура (SMI, SMM) и разпределението на БМТМ по телесни сегменти не показват корелация. (Фиг. 45)

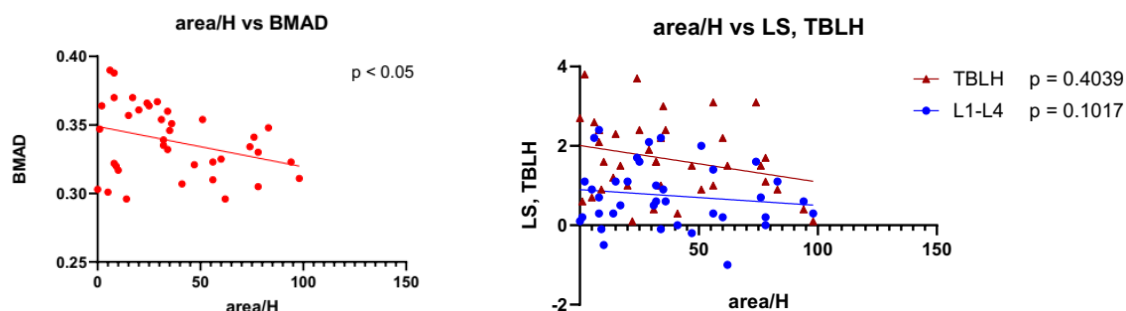


Фиг. 45 Връзка между КП/ръст и а) процент БМТМ; б) БМТМ в кг; в) индекс на БМТМ и индекс на скелетна мускулатура; г) разпределение на БМТМ в областта на ръцете, торса и краката

По отношение връзките между КП/ръста и показателите за КМП става видно, че колкото по-малка е общата скелетна КП, толкова по-голяма е както цялостната, така и лумбалната КМП. (Фиг. 46)

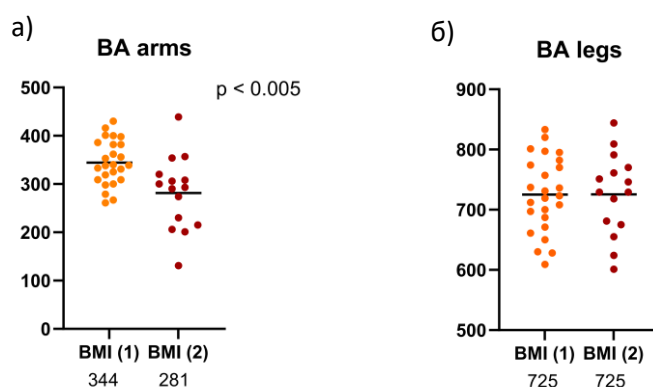
а)

б)



Фиг. 46 Връзка между КП/ръст и а) BMAD; б) лп-КМП (LS) и цт-КМП (TBLH)

Получените от нас данни за КП в областта на крайниците сочат, че в областта на ръцете КП (BA arms) в група ИТМ-1 е сигнификантно по-висока от тази при момичетата от група ИТМ-2 – 344 кв. см за ИТМ-1 и 281 кв. см. за ИТМ-2. В същото време, стойностите за КП в областта на долните крайници (BA legs) не показват съществени различия между девойките от двете групи. (Фиг. 47)



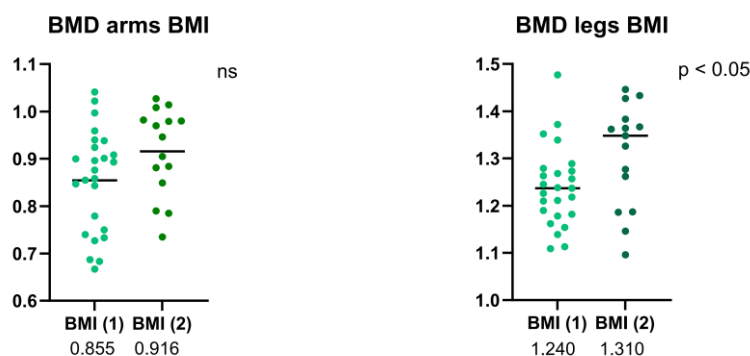
Фиг. 47 Разпределение на КП според ИТМ в областта а) на ръце; б) на краката

Получените данни за КМП в областта на ръцете не показват сигнификантни различия между момичетата от група ИТМ-1 и ИТМ-2, което в съчетание с установената по-голяма средна КП за момичетата от група ИТМ-1 означава, че при тях в областта на ръцете е натрупано повече нетно количество костно минерално вещество.

Обратно, за долните крайници ние намираме статистически значима по-висока КМП за момичетата от групата с по-висок ИТМ, $p < 0.05$, което от своя страна говори, че при тях в областта на краката е акумулирано повече костно минерално вещество в сравнение с момичетата от група ИТМ-1. (Фиг. 48)

а)

б)

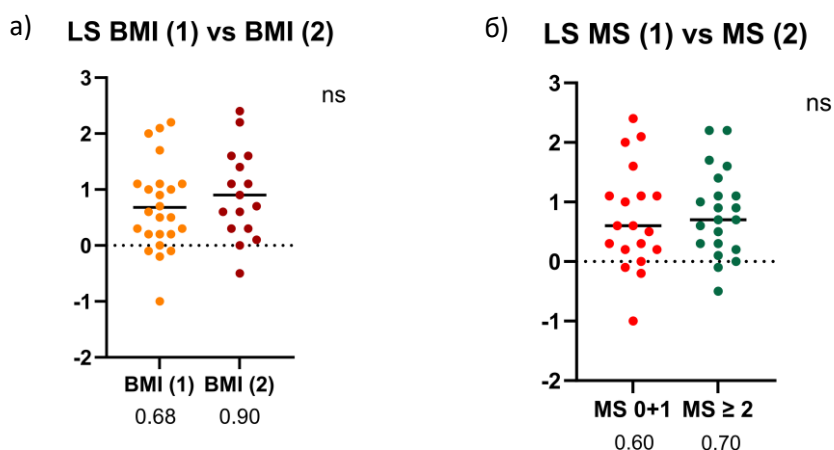


Фиг. 48 Разпределение на КМП според ИТМ в областта а) на ръце; б) на краката

ОСТЕОМЕТРИЧНИ ПОКАЗАТЕЛИ ЗА ЛУМБАЛНИ ПРЕШЛЕНИ

Остеометричните DXA резултати за гръбначен стълб са получени от измервания по протокол, включващи стандартно първи до четвърти лумбален прешлен (L1-L4). (Табл. 8, Табл. 9)

Средната стойност на лп-КМП за всички участници е 0.77 SD. При сравняване между отделните групи момичета, разпределени както по степени на затлъстяване, така и според броя на рисковите фактори за МС, не се намери сигнификантна разлика в стойностите на лп-КМП. (Фиг. 49)

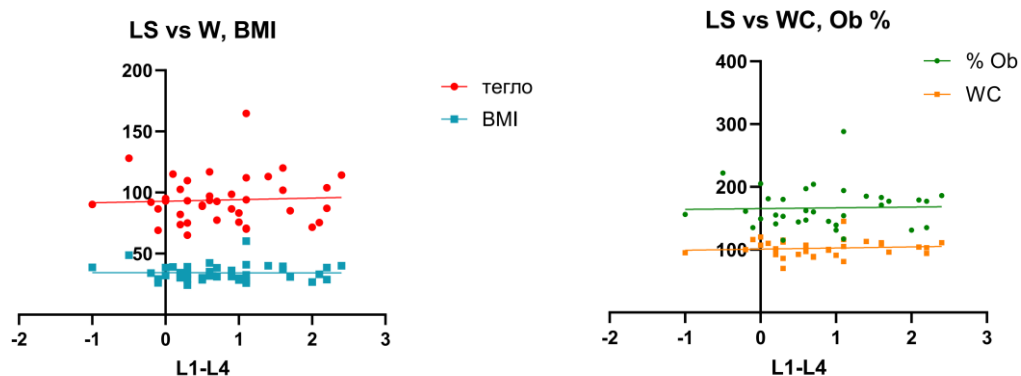


Фиг. 49 Разпределение на лп-КМП според а) ИТМ; б) критерии за МС

Не се установи връзка на лп-КМП с телесното тегло, ИТМ, коремната обиколка (WC), както и с процента затлъстяване (Ob %) изчислен от BIA, включително и при анализа в отделните групи на разпределение на участниците. (Фиг. 50)

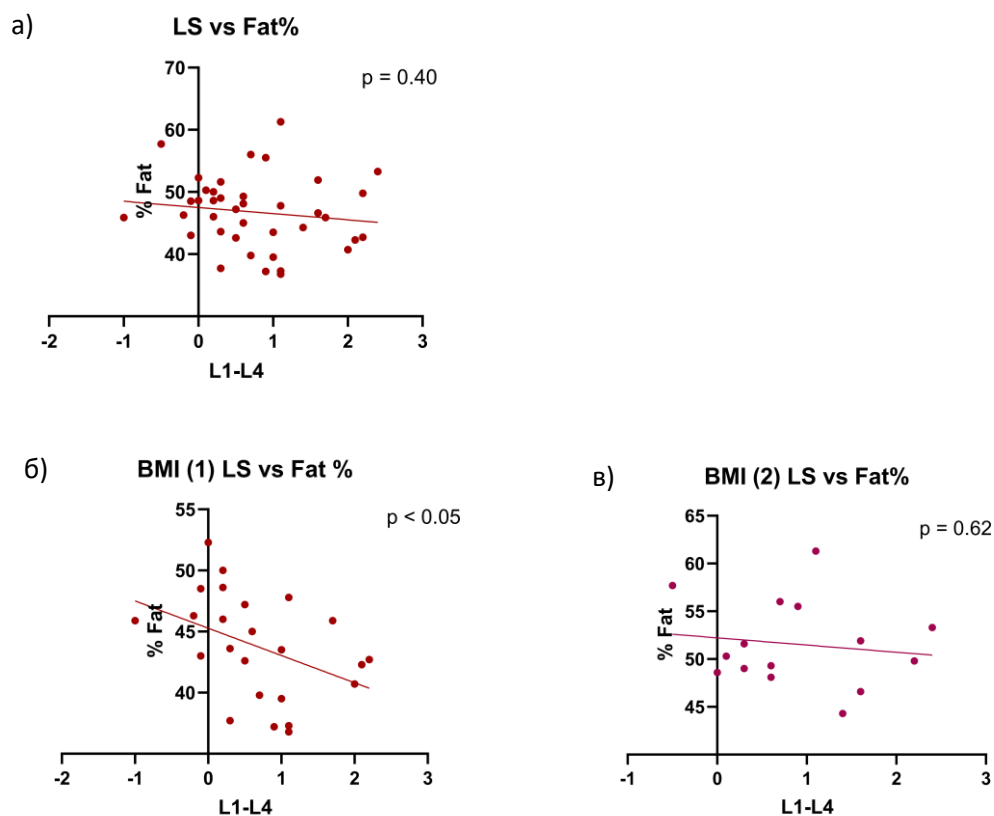
а)

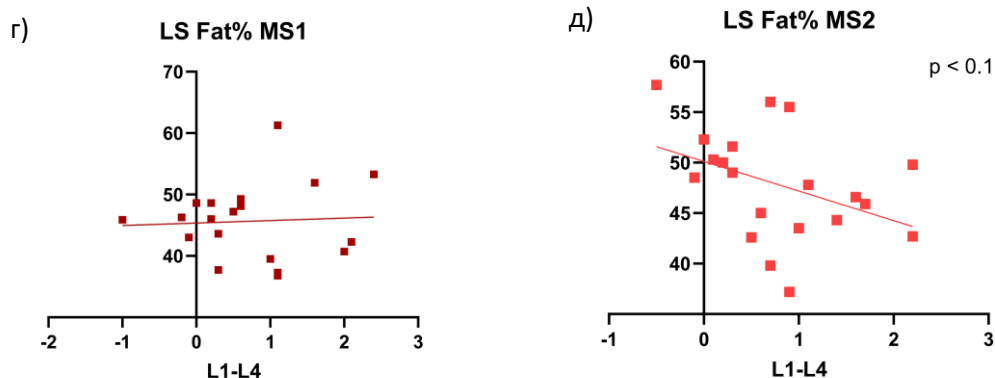
б)



Фиг. 50 Връзка между лп-КМП с а) тегло и ИТМ; б) коремна обиколка и процент затлъстяване

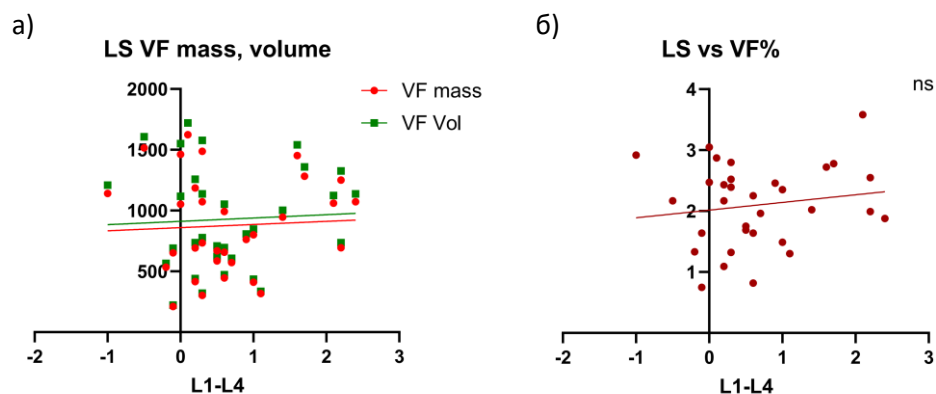
Налице е обаче отрицателна корелация между лп-КМП и процента ММ (Fat%), която е по-добре изразена в ИТМ-1 групата на момичетата с наднормено тегло или леkestепенно затлъстяване, където достига статистическа значимост ($p < 0.05$), както и при момичетата от група МС-2, също статистически значима ($p < 0.01$). (Фиг. 51)





Фиг. 51 Връзка между лп-КМП (LS=L1-L4) с процента ММ в а) общата група; б) група ИТМ-1; в) група ИТМ-2; г) група МС-1; д) група МС-2

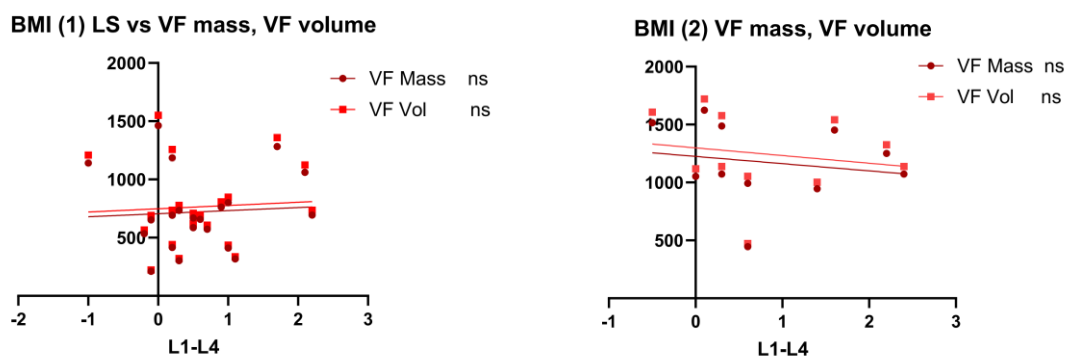
Данните за връзка между лп-КМП и параметрите на ВМТ - обем и маса на ВМТ и процент от общата МТ (VF%), показаха слаба положителна корелация в основната група и в групата на ИТМ-1 (**Фиг. 52, 53**), като тази закономерност, по подобие на резултатите от анализа на цт-КМП, при по-затлъстелите девойки от ИТМ-2 групата и при момичетата от МС-2 групата отново се заличава и придобива леко негативен характер без да се достига статистическа значимост. (**Фиг. 53, 54**)



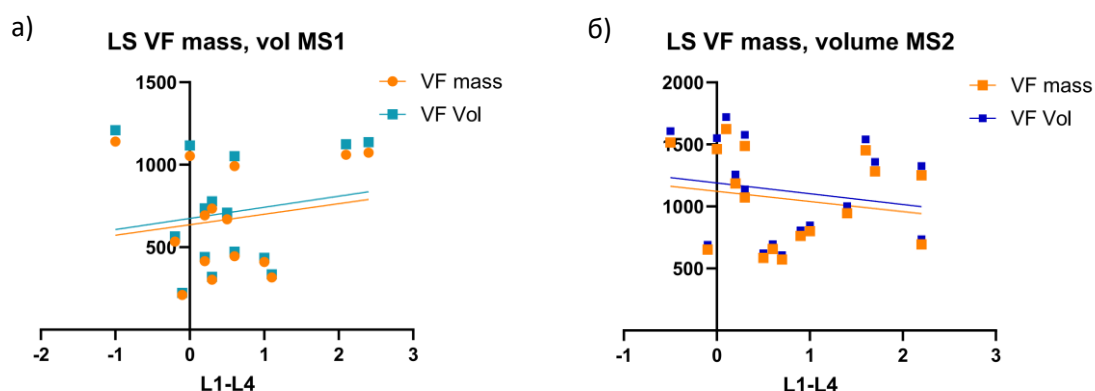
Фиг. 52 Връзка между лп-КМП (LS=L1-L4) с а) ВМТ маса и обем; б) процент ВМТ

а)

б)



Фиг. 53 Връзка между лп-КМП (LS=L1-L4) с ВМТ маса и обем в група а) ИТМ-1; б) ИТМ-2

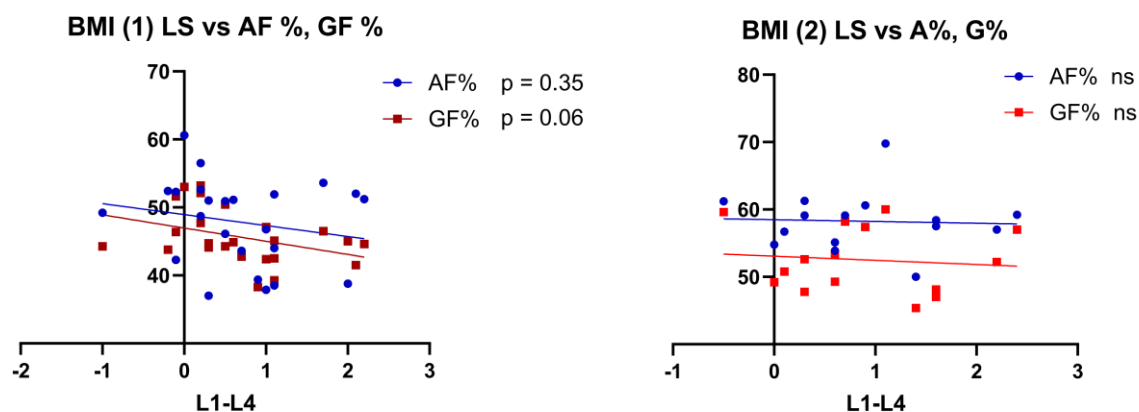


Фиг. 54 Връзка между лп-КМП (LS=L1-L4) с ВМТ маса и обем в група а) МС-1; б) МС-2

Отново, обратно на установеното за цт-КМП, стойностите на лп-КМП спрямо андроидния и гиноиден тип разпределение на мазнините показват макар и умерено изразена, но негативна корелация – най-силно представена отново в група ИТМ-1 с близки до сигнификантните стойности, особено за гиноидния тип натрупване на мазнини ($p < 0.1$). Не се установяват и съществени корелации между лп-КМП и съотношението андроиден/гиноиден тип затлъстяване, вкл. в отделните групи според степента на затлъстяване. (Фиг. 55)

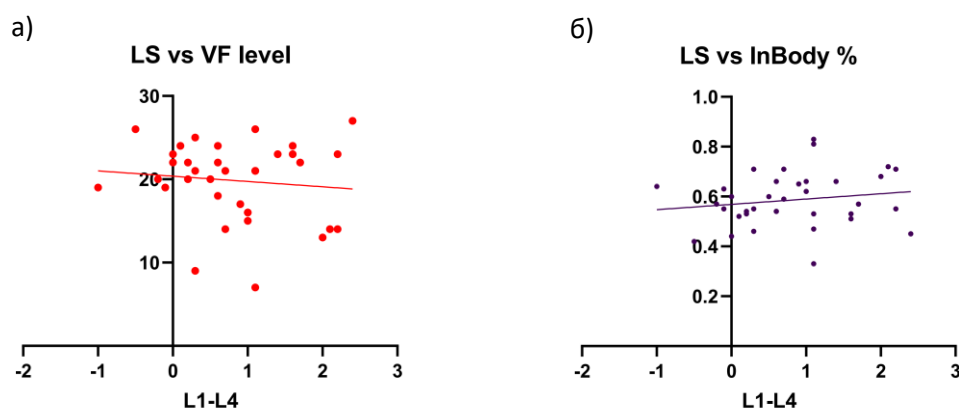
а)

б)



Фиг. 55 Връзка на лп-КМП (LS=L1-L4) с % андройдна и гиноидна МТ в група а) ИТМ-1; б) ИТМ-2

Налице е обаче тенденция за увеличаване на лп-КМП успоредно с подобряване на показателите за метаболитен риск от ВІА, но без да има статистическа значимост. (Фиг. 56)



Фиг. 56 Връзка на лп-КМП (LS=L1-L4) с а) равнище на вътрешни мазнини; б) InBody резултат

Както в общата група, така и при разделението по групи според ИТМ и критериите за МС, между лп-КМП и показатели за БМТМ не се установиха корелации с изключение на гранично сигнификантната положителна връзка на лп-КМП с FF% в група ИТМ-1, $p=0.05$. (Табл. 10, 11, 12, 13, 14)

Табл. 10 Корелации между лп-КМП и показатели за БМТМ в общата група

	FF (kg)	% FF	SMI	SMM (kg)	FFMI
r	0,2105	0,1294	0,1026	0,1900	0,1614
95% CI	-0,1171 - 0,4968	-0,1985 - 0,4312	-0,2388 - 0,4214	-0,1529 - 0,4921	-0,1624 - 0,4538

R squared	0,04431	0,01674	0,01052	0,03612	0,02606
P value	0,2046	0,4388	0,5577	0,2742	0,3262
Significance	No	No	No	No	No

Табл. 11 Корелации между лп-КМП и показатели за БМТМ в група ИТМ-1

	FF (kg)	% FF	SMI	SMM (kg)	FFMI
r	0,1587	0,3989	0,1397	0,1643	0,1953
95% CI	-0,2712 - 0,5359	-0,01594 - 0,6966	-0,3228 - 0,5483	-0,3000 - 0,5657	-0,2259 - 0,5550
R squared	0,02519	0,1591	0,01952	0,02701	0,03815
P value	0,4695	0,0594	0,5569	0,4887	0,3604
Significance	No	No	No	No	No

Табл. 12 Корелации между лп-КМП и показатели за БМТМ в група ИТМ-2

	FF (kg)	% FF	SMI	SMM (kg)	FFMI
r	0,1804	0,1375	-0,009070	0,1883	-0,002688
95% CI	-0,3657 - 0,6341	-0,4032 - 0,6070	-0,5189 - 0,5055	-0,3586 - 0,6389	-0,5142 - 0,5103
R squared	0,03254	0,01890	8,227e-005	0,03545	7,224e-006
P value	0,5200	0,6251	0,9744	0,5016	0,9924
Significance	No	No	No	No	No

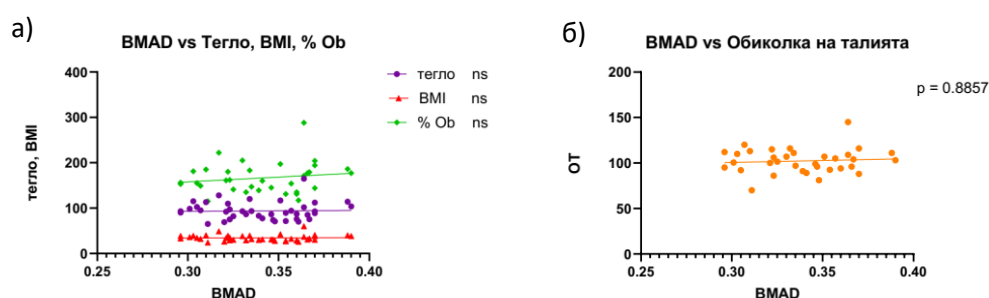
Табл. 13 Корелации между лп-КМП и показатели за БМТМ в група МС-1

	FF (kg)	% FF	SMI	SMM (kg)	FFMI
r	0,1351	-0,07843	-0,01962	0,1209	0,1684
95% CI	-0,3541 - 0,5663	-0,5260 - 0,4032	-0,5104 - 0,4808	-0,3987 - 0,5817	-0,3095 - 0,5784
R squared	0,01826	0,006152	0,0003850	0,01461	0,02837
P value	0,5929	0,7571	0,9425	0,6557	0,4907
Significance	No	No	No	No	No

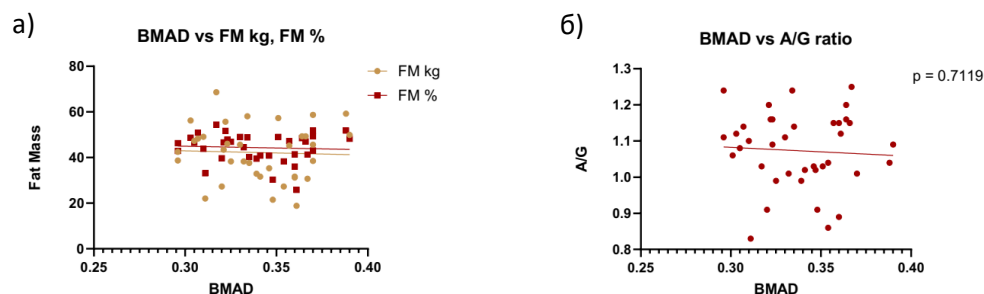
Табл. 14 Корелации между лп-КМП и показатели за БМТМ в група ИТМ-2

	FF (kg)	% FF	SMI	SMM (kg)	FFMI
r	0,2841	0,4043	0,2642	0,3097	0,1593
95% CI	-0,1812 - 0,6455	-0,04653 - 0,7183	-0,2159 - 0,6414	-0,1682 - 0,6697	-0,3047 - 0,5622
R squared	0,08072	0,1635	0,06979	0,09590	0,02539
P value	0,2248	0,0770	0,2744	0,1970	0,5022
Significance	No	No	No	No	No

Резултатите за BMAD, по подобие на тези за ЛП-КМП, също не показаха корелации с теглото, ИТМ, ОК, % затлъстяване (**фиг. 57**), както и с показателите за ММ. (**фиг. 58**).



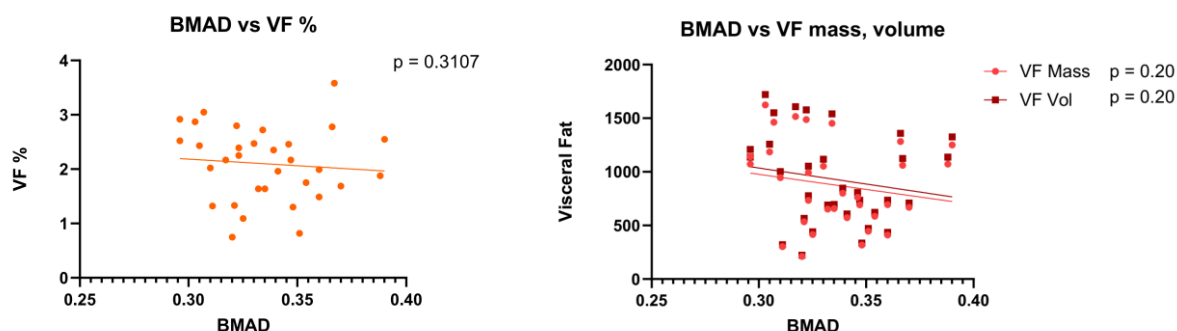
Фиг. 57 Връзка между BMAD с а) тегло, ИТМ, процент затлъстяване; б) коремна обиколка



Фиг. 58 Връзка между BMAD с а) ММ маса в кг и % ММ; б) съотн. андройдна/гиноидна МТ

Известно изключение прави връзката с показателите за ВМТ, където се намери негативна корелация, но без достигане на статистическа значимост. (**фиг. 59**).

а) б)



Фиг. 59 Връзка между BMAD с а) процента BMT; б) BMT маса и обем

Подобни са данните и при разпределение на участниците по групи според ИТМ и наличието на критерии за МС. (Табл. 15, 16, 17, 18). Между BMAD и показателите за BMTM също не се установиха корелации. (Табл. 19, 20, 21, 22)

Табл. 15 Корелации между BMAD и показатели за BMT в група ИТМ-1

	VF Mass	VF Vol	VFI	VF level	InBody %
r	-0,1214	-0,1210	-0,05200	-0,2765	0,3760
95% CI	-0,5255 - 0,3275	-0,5253 - 0,3278	-0,4731 - 0,3884	-0,6492 - 0,2032	-0,06647 - 0,6949
R squared	0,01473	0,01465	0,002704	0,07647	0,1414
P value	0,6003	0,6013	0,8229	0,2518	0,0930
Significance	No	No	No	No	No

Табл. 16 Корелации между BMAD и показатели за BMT в група ИТМ-2

	VF Mass	VF Vol	VFI	VF level	InBody %
r	-0,2189	-0,2194	-0,2444	0,1709	-0,2453
95% CI	-0,7237 - 0,4386	-0,7240 - 0,4381	-0,7363 - 0,4166	-0,3741 - 0,6282	-0,6730 - 0,3053
R squared	0,04790	0,04815	0,05972	0,02920	0,06016
P value	0,5179	0,5168	0,4689	0,5426	0,3782
Significance	No	No	No	No	No

Табл. 17 Корелации между BMAD и показатели за BMT в група МС-1

	VF Mass	VF Vol	VFI	VF level	InBody %
r	0,1281	0,1281	0,1327	0,1399	-0,1692

95% CI	-0,4111 - 0,6009	-0,4112 - 0,6009	-0,4072 - 0,6039	-0,4011 - 0,6085	-0,6010 - 0,3390
R squared	0,01641	0,01640	0,01762	0,01957	0,02862
P value	0,6491	0,6493	0,6372	0,6190	0,5163
Significance	No	No	No	No	No

Табл. 18 Корелации между VMAD и показатели за BMT в група MC-2

	VF Mass	VF Vol	VFI	VF level	InBody %
r	-0,3403	-0,3403	-0,3244	-0,1863	0,2371
95% CI	-0,7055 - 0,1678	-0,7056 - 0,1678	-0,6964 - 0,1852	-0,5905 - 0,2927	-0,2433 - 0,6241
R squared	0,1158	0,1158	0,1052	0,03471	0,05621
P value	0,1814	0,1814	0,2040	0,4451	0,3284
Significance	No	No	No	No	No

Табл. 19 Корелации между VMAD и показатели за BMTM в група ИТМ-1

	FF (kg)	% FF	SMI	SMM (kg)	FFMI
r	0,1553	0,3286	0,1617	0,1600	0,2242
95% CI	-0,2745 - 0,5334	-0,09667 - 0,6524	-0,3025 - 0,5639	-0,3041 - 0,5627	-0,1971 - 0,5755
R squared	0,02412	0,1080	0,02614	0,02559	0,05025
P value	0,4792	0,1258	0,4959	0,5005	0,2923
Significance	No	No	No	No	No

Табл. 20 Корелации между VMAD и показатели за BMTM в група ИТМ-2

	FF (kg)	% FF	SMI	SMM (kg)	FFMI
r	-0,02248	-0,2739	-0,04464	-0,01336	0,1306
95% CI	-0,5287 - 0,4955	-0,6894 - 0,2773	-0,5445 - 0,4786	-0,5221 - 0,5023	-0,4091 - 0,6025
R squared	0,0005053	0,07502	0,001993	0,0001786	0,01705
P value	0,9366	0,3232	0,8745	0,9623	0,6428
Significance	No	No	No	No	No

Табл. 21 Корелации между VMAD и показатели за BMTM в група MC-1

	FF (kg)	% FF	SMI	SMM (kg)	FFMI
--	----------------	-------------	------------	-----------------	-------------

r	0,3166	-0,2865	0,1831	0,3291	0,2976
95% CI	-0,1763 - 0,6826	-0,6645 - 0,2083	-0,3438 - 0,6223	-0,1991 - 0,7091	-0,1811 - 0,6623
R squared	0,1003	0,08207	0,03352	0,1083	0,08856
P value	0,2005	0,2491	0,4973	0,2133	0,2159
Significance	No	No	No	No	No

Табл. 22 Корелации между VMAD и показатели за БМТМ в група МС-2

	FF (kg)	% FF	SMI	SMM (kg)	FFMI
r	-0,08836	0,2920	-0,01911	-0,1278	-0,05760
95% CI	-0,5109 - 0,3686	-0,1729 - 0,6504	-0,4692 - 0,4389	-0,5501 - 0,3465	-0,4877 - 0,3950
R squared	0,007807	0,08524	0,0003652	0,01634	0,003318
P value	0,7111	0,2116	0,9381	0,6020	0,8094
Significance	No	No	No	No	No

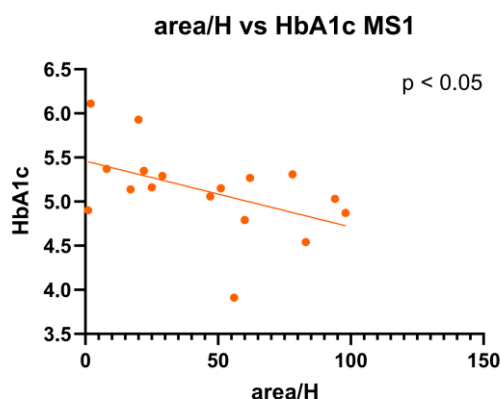
БИОХИМИЧНИ РЕЗУЛТАТИ

1. ВЪГЛЕХИДРАТНА ОБМЯНА И КОСТНИ ПОКАЗАТЕЛИ

Получените резултати за HbA1c и стойностите на КГ (0', 30', 60' и 120') и серумен инсулин (0' и 30') от ОГТТ показаха следните статистически значими корелации с основните остеометрични DXA параметри (цт-КМП, КМС/БМТМ, лп-КМП, BMAD и КП/ръст). (Табл. 23 – 34)

- HbA1c е в положителна корелации с цт-КМП в общата група, както и в групи ИТМ-2 и МС-2; (Табл. 23, 25, 27)

- HbA1c е в негативна корелации с КП/ръст в МС-1 групата (Табл. 34, Фиг. 60)



Фиг. 60 Корелация между КП/ръст и HbA1c в група МС-1

- серумният инсулин на гладно (0 мин. от ОГТТ) е в положителна корелация с цт-КМП в общата група, както и в ИТМ-1 и МС-2 (Табл. 23, 24, 27)

- серумният инсулин на гладно (0 мин. от ОГТТ) е в положителна корелация с лп-КМП за общата група и за МС-2 групата (Табл. 28, 32)

Не се установиха статистически значими корелации между изследваните показатели за въглехидратна обмяна и DXA данните за BMAD и КМС/БМТМ.

Табл. 23 Корелации между цт-КМП и показатели за въглехидратна обмяна в общата група

цт-КМП	HbA1c	КГ 0 мин	КГ 30 мин	КГ 60 мин	КГ 120 мин	Insulin 0	Insulin 30
r	0,4764	0,05837	0,0006941	0,08522	-0,2156	0,4173	0,2808
R squared	0,2269	0,003407	4,817e-007	0,007262	0,04647	0,1742	0,07887
P value	0,0033	0,7205	0,9966	0,6011	0,1875	0,0102	0,0792
Significance	**	ns	ns	ns	ns	*	ns

Табл. 24 Корелации между цт-КМП и показатели за въглехидратна обмяна в група ИТМ-1

цт-КМП ИТМ-1	HbA1c	КГ 0 мин	КГ 30 мин	КГ 60 мин	КГ 120 мин	Insulin 0	Insulin 30
r	0,3114	-0,03309	-0,2506	-0,08128	-0,2595	0,5379	0,1057
R squared	0,09700	0,001095	0,06281	0,006607	0,06736	0,2893	0,01117
P value	0,1480	0,8752	0,2269	0,6993	0,2207	0,0081	0,6151
Significance	ns	ns	ns	ns	ns	**	ns

Табл. 25 Корелации между цт-КМП и показатели за въглехидратна обмяна в група ИТМ-2

цт-КМП ИТМ-2	HbA1c	КГ 0 мин	КГ 30 мин	КГ 60 мин	КГ 120 мин	Insulin 0	Insulin 30
r	0,6439	0,2356	0,3892	0,2703	-0,1004	-0,09706	0,1801
R squared	0,4146	0,05550	0,1515	0,07306	0,01009	0,009421	0,03245
P value	0,0176	0,3980	0,1516	0,3299	0,7218	0,7413	0,5206
Significance	*	ns	ns	ns	ns	ns	ns

Табл. 26 Корелации между цт-КМП и показатели за въглехидратна обмяна в група МС-1

цт-КМП МС-1	НbA1c	КГ 0 мин	КГ 30 мин	КГ 60 мин	КГ 120 мин	Insulin 0	Insulin 30
r	0,4234	-0,1769	-0,06585	0,07941	-0,1774	0,1922	0,1500
R squared	0,1793	0,03128	0,004336	0,006306	0,03149	0,03693	0,02251
P value	0,0800	0,4557	0,7827	0,7393	0,4542	0,4449	0,5278
Significance	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns

Табл. 27 Корелации между цт-КМП и показатели за въглехидратна обмяна в група МС-2

цт-КМП МС-2	НbA1c	КГ 0 мин	КГ 30 мин	КГ 60 мин	КГ 120 мин	Insulin 0	Insulin 30
r	0,5578	0,1307	0,2664	0,1754	-0,1955	0,5237	0,2945
R squared	0,3112	0,01709	0,07099	0,03078	0,03821	0,2742	0,08676
P value	0,0161	0,5827	0,2562	0,4594	0,4225	0,0214	0,2074
Significance	*	ns	ns	ns	ns	*	ns

Табл. 28 Корелации между лп-КМП и показатели за въглехидратна обмяна в общата група

лп-КМП	НbA1c	КГ 0 мин	КГ 30 мин	КГ 60 мин	КГ 120 мин	Insulin 0	Insulin 30
r	0,2312	0,1700	0,1077	-0,04536	0,08964	0,3616	0,2982
R squared	0,05344	0,02888	0,01160	0,002058	0,008036	0,1307	0,08894
P value	0,1749	0,2944	0,5083	0,7811	0,5873	0,0279	0,0616
Significance	ns	ns	ns	ns	ns	*	ns

Табл. 29 Корелации между лп-КМП и показатели за въглехидратна обмяна в група ИТМ-1

лп-КМП ИТМ-1	HbA1c	КГ 0 мин	КГ 30 мин	КГ 60 мин	КГ 120 мин	Insulin 0	Insulin 30
r	0,1783	0,1394	0,1949	-0,03138	0,1921	0,3613	0,3476
R squared	0,03180	0,01945	0,03800	0,0009847	0,03690	0,1305	0,1209
P value	0,4272	0,5158	0,3613	0,8843	0,3799	0,0985	0,0960
Significance	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns

Табл. 30 Корелации между лп-КМП и показатели за въглехидратна обмяна в група ИТМ-2

лп-КМП ИТМ-2	HbA1c	КГ 0 мин	КГ 30 мин	КГ 60 мин	КГ 120 мин	Insulin 0	Insulin 30
r	0,3187	0,2169	-0,1074	-0,07845	-0,05956	0,2382	0,2375
R squared	0,1015	0,04704	0,01153	0,006154	0,003547	0,05673	0,05639
P value	0,2668	0,4198	0,6923	0,7727	0,8266	0,3926	0,3758
Significance	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns

Табл. 31 Корелации между лп-КМП и показатели за въглехидратна обмяна в група МС-1

лп-КМП МС-1	HbA1c	КГ 0 мин	КГ 30 мин	КГ 60 мин	КГ 120 мин	Insulin 0	Insulin 30
r	0,2543	0,01237	0,3001	0,05847	0,1882	0,2192	0,3139
R squared	0,06466	0,0001531	0,09005	0,003418	0,03541	0,04806	0,09856
P value	0,3247	0,9599	0,2120	0,8121	0,4404	0,3979	0,1905
Significance	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns

Табл. 32 Корелации между лп-КМП и показатели за въглехидратна обмяна в група МС-2

лп-КМП МС-2	НbA1c	КГ 0 мин	КГ 30 мин	КГ 60 мин	КГ 120 мин	Insulin 0	Insulin 30
r	0,2203	0,2862	-0,1151	-0,1381	-0,001426	0,5721	0,3177
R squared	0,04852	0,08191	0,01326	0,01908	2,033e-006	0,3273	0,1010
P value	0,3649	0,2085	0,6192	0,5505	0,9952	0,0084	0,1604
Significance	ns	ns	ns	ns	ns	*	ns

Табл. 33 Корелации между КП/ръст и показатели за въглехидратна обмяна в общата група

КП/ръст	НbA1c	КГ 0 мин	КГ 30 мин	КГ 60 мин	КГ 120 мин	Insulin 0	Insulin 30
r	-0,3016	-0,1587	-0,03153	-0,05705	-0,1336	-0,1122	0,02158
R squared	0,09097	0,02517	0,0009942	0,003255	0,01785	0,01260	0,0004657
P value	0,0783	0,3347	0,8489	0,7301	0,4240	0,5146	0,8963
Significance	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns

Табл. 34 Корелации между КП/ръст и показатели за въглехидратна обмяна в група МС-1

КП/ръст МС-1	НbA1c	КГ 0 мин	КГ 30 мин	КГ 60 мин	КГ 120 мин	Insulin 0	Insulin 30
r	-0,4827	-0,4130	-0,04624	0,04845	-0,1112	-0,1218	-0,01788
R squared	0,2330	0,1706	0,002138	0,002347	0,01236	0,01484	0,0003198
P value	0,0497	0,0788	0,8509	0,8439	0,6505	0,6414	0,9421
Significance	*	ns	ns	ns	ns	ns	ns

ЛИПИДИ И КОСТНИ ПОКАЗАТЕЛИ

Получените резултати за липидна обмяна – общ холестерол, ТГ, HDL- и LDL-холестерол, показаха следните статистически значими корелации с основните остеометрични DXA параметри (цт-КМП, КМС/БМТМ, лп-КМП, BMAD и КП/ръст):

А) По отношение на целотелесните измервания - цт-КМП, КМС/БМТМ и КП/ръст, единствено при момичетата от група MC-1 се установиха статистически значими корелации:

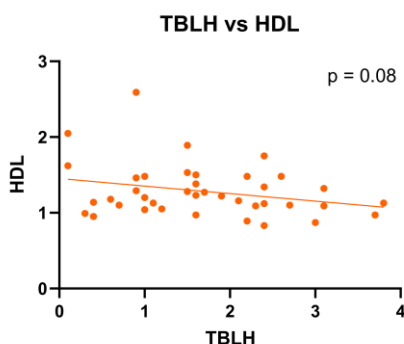
- намери се негативна корелация между ТГ и КП/ръста ($r = -0.530$, $p = 0.0196$), но и статистически значима положителна връзка с цт-КМП ($r = 0.514$, $p = 0.0204$)

- общият холестерол е в положителна корелация с КМС/БМТМ ($r = 0.5758$, $p = 0.0150$)

Б) Относно остеометричните показатели за лумбални прешлени – лп-КМП и BMAD, получихме следните статистически значими резултати:

- Общият холестерол при момичетата от група ИТМ-2 е в положителна корелация с лп-КМП ($r = 0.6529$, $p = 0.0061$), и с BMAD ($r = 0.5940$, $p = 0.0153$) (**Табл. 37, 38**)

- HDL-холестеролът е в негативна корелация с лп-КМП в група ИТМ-1 ($r = -0.4543$, $p = 0.0257$) и с BMAD от група ИТМ-1 ($r = -0.4508$, $p = 0.0270$) (**Табл. 35, 36**), както и в положителна корелация с лп-КМП в група ИТМ-2 ($r = 0.6103$, $p = 0.0121$). (**Табл. 37**) Освен това HDL-холестеролът показва много близка до сигнификантната отрицателна корелация и с цт-КМП. (**Фиг. 61**)



Фиг. 61 Корелация между цт-КМП и HDL-холестерол

- LDL-холестеролът е в положителна корелация в група ИТМ-2 с лп-КМП ($r = 0.5241$, $p = 0.0372$) и с BMAD ($r = -0.5833$, $p = 0.0177$) (**Табл. 37, 38**)

- ТГ при момичетата от група MC-1 показаха положителна корелация с BMAD ($r = 0.5608$, $p = 0.0125$).

Табл. 35 Корелации между лп-КМП и показателите за липидна обмяна в група ИТМ-1

лп-КМП ИТМ-1	Хол	ТГ	HDL	LDL
r	-0,2554	0,2270	-0,4543	-0,1382
R squared	0,06525	0,05153	0,2064	0,01910
P value	0,2283	0,2861	0,0257	0,5195
Significance	ns	ns	*	ns

Табл. 36 Корелации между BMAD и показателите за липидна обмяна в група ИТМ-1

BMAD ИТМ-1	Хол	ТГ	HDL	LDL
r	-0,2900	0,1078	-0,4508	-0,1334
R squared	0,08413	0,01161	0,2032	0,01779
P value	0,1692	0,6163	0,0270	0,5344
Significance	ns	ns	*	ns

Табл. 37 Корелации между лп-КМП и показателите за липидна обмяна в група ИТМ-2

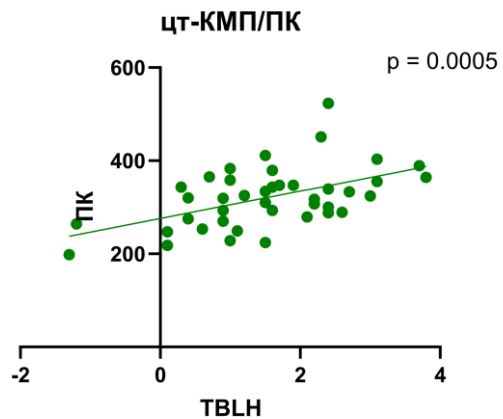
лп-КМП ИТМ-2	Хол	ТГ	HDL	LDL
r	0,6529	0,1738	0,6103	0,5241
R squared	0,4263	0,03021	0,3724	0,2747
P value	0,0061	0,5197	0,0121	0,0372
Significance	**	ns	*	*

Табл. 38 Корелации между BMAD и показателите за липидна обмяна в група ИТМ-2

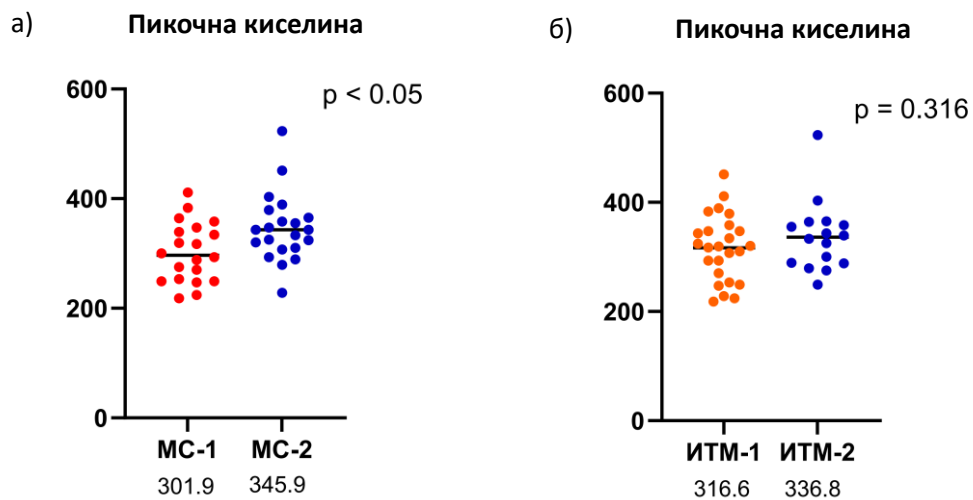
BMAD ИТМ-2	Хол	ТГ	HDL	LDL
r	0,5940	-0,07141	0,4050	0,5833
R squared	0,3528	0,005099	0,1640	0,3402
P value	0,0153	0,7927	0,1197	0,0177
Significance	*	ns	ns	*

ПИКОЧНА КИСЕЛИНА И КОСТНИ ПОКАЗАТЕЛИ

Стойностите на пикочната киселина (ПК) показаха сигнификантно положителна корелация с цт-КМП (Фиг. 62), като нивата на ПК се покачват значимо между момичетата от групи МС-1 и МС-2 с увеличаване на броя на факторите на КМР. (Фиг. 63)



Фиг. 62 Корелация между цт-КМП и нивата на ПК



Фиг. 63 Нива на ПК по групи според а) броя на критериите за МС; б) ИТМ

ХОРМОНИ И КОСТНИ ПОКАЗАТЕЛИ

Получените резултати за изследваните от нас хормони – естрадиол, тестостерон, DHEA-S, андростендион, АМН и SHBG, показаха следните статистически значими корелации с основните остеометрични DXA параметри (цт-КМП, КМС/БМТМ, лп-КМП, BMAD и КП/ръст). (Табл. 39 – 47)

- **естрадиолът** не показва връзка с нито един от остеометричните показатели
- **тестостеронът** е в положителна корелация с лп-КМП от група MC-2 (r 0.5467, p 0.0284), както и с BMAD в общата група (r 0.3786, p 0.0298) и MC-2 групата (r 0.6479, p 0.0066)
- **DHEA-S** е в положителна корелация с КП/ръст в MC-2 групата (r 0.4723, p 0.0478)
- **андростендионът** не показва връзка с нито един от остеометричните показатели
- **SHBG** е в положителна корелация с КМС/БМТМ в MC-1 групата (r 0.5288, p 0.352), както и в негативна корелация с цт-КМП от общата група (r -0.3830, p 0.0232) и цт-КМП от група MC-2 (r -0.5694, p 0.0170)
- **АМН** е в положителна корелация с BMAD от група MC-1 (r 0.4826, p 0.498) и с КМП/БМТМ от група MC-2 (r 0.6339, p 0.049)

При разпределение на резултатите по групи според степента на затлъстяване - групи ИТМ-1 и ИТМ-2, не се установиха статистически значими корелации между изследваните хормонални нива и показателите от остеометричните измервания.

Табл. 39 Корелации между цт-КМП и изследваните хормони в общата група

цт-КМП	E2	T	DHEA-S	A4	SHBG	AMH
r	-0,1576	0,2873	-0,01440	0,1754	-0,3830	0,3065
R squared	0,02485	0,08256	0,0002073	0,03078	0,1467	0,09395
P value	0,3585	0,1050	0,9316	0,3210	0,0232	0,0828
Significance	ns	ns	ns	ns	*	ns

Табл. 40 Корелации между цт-КМП и изследваните хормони в група МС-2

цт-КМП МС-2	E2	T	DHEA-S	A4	SHBG	AMH
r	-0,2133	0,2093	0,1251	0,2915	-0,5694	0,3427
R squared	0,04552	0,04382	0,01564	0,08498	0,3242	0,1175
P value	0,3805	0,4540	0,6210	0,2918	0,0170	0,2111
Significance	ns	ns	ns	ns	*	ns

Табл. 41 Корелации между лп-КМП и изследваните хормони в група МС-2

лп-КМП МС-2	E2	T	DHEA-S	A4	SHBG	AMH
r	-0,3607	0,5467	0,1559	0,3260	-0,2916	0,4029
R squared	0,1301	0,2989	0,02432	0,1063	0,08504	0,1624
P value	0,1182	0,0284	0,5238	0,2179	0,2403	0,1217
Significance	ns	*	ns	ns	ns	ns

Табл. 42 Корелации между BMAD и изследваните хормони в общата група

BMAD	E2	T	DHEA-S	A4	SHBG	AMH
r	0,02102	0,3786	0,08272	0,1998	-0,1553	0,08616
R squared	0,0004418	0,1433	0,006843	0,03993	0,02412	0,007424
P value	0,9017	0,0298	0,6215	0,2572	0,3730	0,6335
Significance	ns	*	ns	ns	ns	ns

Табл. 43 Корелации между BMAD и изследваните хормони в група МС-1

BMAD МС-1	E2	T	DHEA-S	A4	SHBG	AMH
r	-0,1159	0,09540	0,1968	0,3227	-0,2387	0,4826
R squared	0,01342	0,009102	0,03872	0,1041	0,05697	0,2329
P value	0,6579	0,7157	0,4194	0,1916	0,3562	0,0498
Significance	ns	ns	ns	ns	ns	*

Табл. 44 Корелации между BMAD и изследваните хормони в група MC-2

BMAD MC-2	E2	T	DHEA-S	A4	SHBG	AMH
r	0,05020	0,6479	-0,002544	0,05071	-0,1874	-0,06496
R squared	0,05020	0,6479	-0,002544	0,05071	-0,1874	-0,06496
P value	0,8335	0,0066	0,9918	0,8521	0,4566	0,8111
Significance	ns	**	ns	ns	ns	ns

Табл. 45 Корелации между КМС/БМТМ и изследваните хормони в група MC-1

КМС/БМТМ MC-1	E2	T	DHEA-S	A4	SHBG	AMH
r	0,1957	-0,1220	-0,4793	-0,1299	0,5288	-0,1357
R squared	0,03828	0,01488	0,2297	0,01689	0,2797	0,01841
P value	0,5026	0,6649	0,0516	0,6315	0,0352	0,6164
Significance	ns	ns	ns	ns	*	ns

Табл. 46 Корелации между КМС/БМТМ и изследваните хормони в група MC-2

КМС/БМТМ MC-2	E2	T	DHEA-S	A4	SHBG	AMH
r	-0,04178	-0,1693	0,3996	0,5005	-0,2281	0,6339
R squared	0,001746	0,02867	0,1597	0,2505	0,05204	0,4019
P value	0,8922	0,6632	0,1981	0,1406	0,4758	0,0490
Significance	ns	ns	ns	ns	*	ns

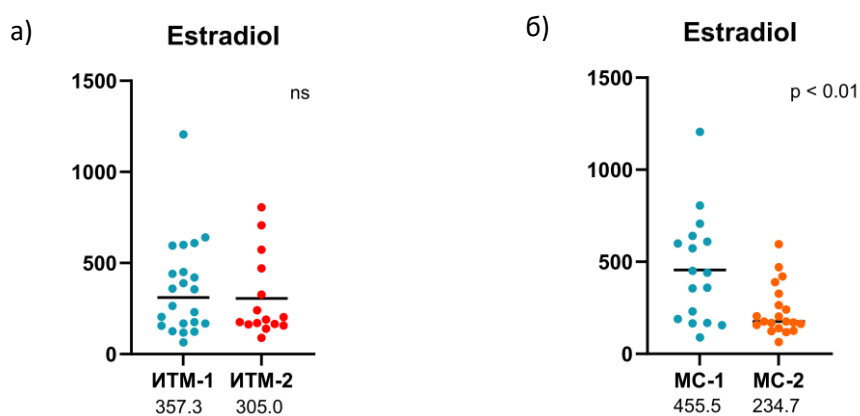
Табл. 47 Корелации между КП/ръст и изследваните хормони в група MC-2

КП/ръст MC-2	E2	T	DHEA-S	A4	SHBG	AMH
r	-0,01378	-0,3179	0,4723	0,09255	0,005632	0,4963
R squared	0,0001899	0,1011	0,2231	0,008565	3,172e-005	0,2463
P value	0,9554	0,2482	0,0478	0,7429	0,9829	0,0599
Significance	ns	ns	*	ns	ns	ns

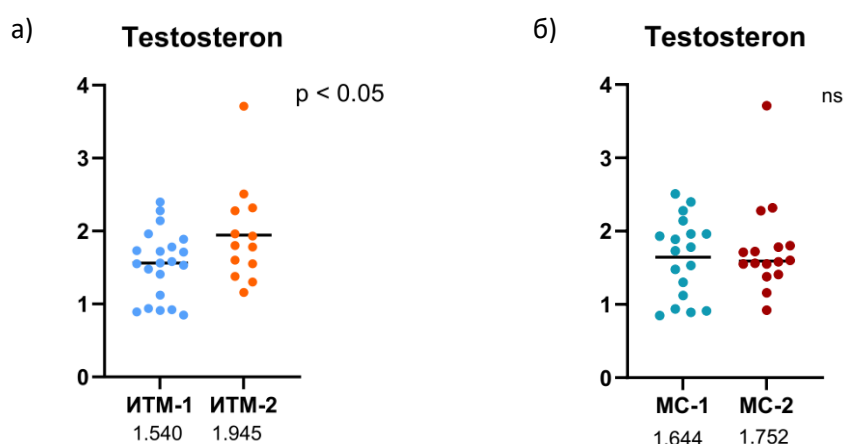
Изследваните хормони показаха следните сигнификантни различия в нивата при допълнителния анализ на разпределение на момичетата по групи според ИТМ и критериите за МС.

- Нивата на естрадиол са сигнификантно по-ниски при момичетата от група МС-2 в сравнение с тези от група МС-1 (**Фиг. 64**)

- Нивата на тестостерон са сигнификантно по-високи при момичетата от група ИТМ-2 в сравнение с тези от група ИТМ-1 (**Фиг. 65**)

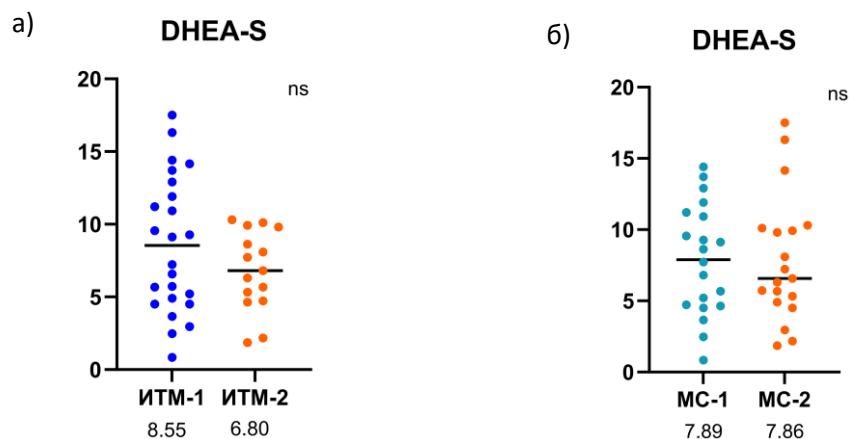


Фиг. 64 Нива на естрадиол при разпределение по групи според а) ИТМ; б) критерии за МС

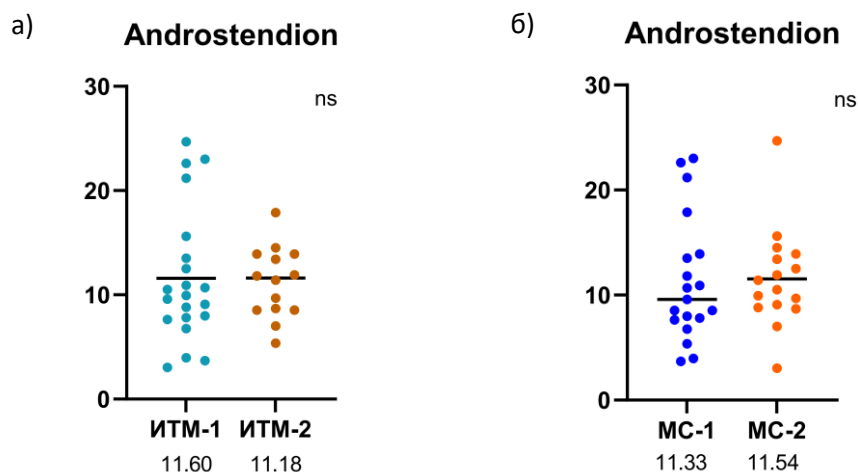


Фиг. 65 Нива на тестостерон при разпределение по групи според а) ИТМ; б) критерии за МС

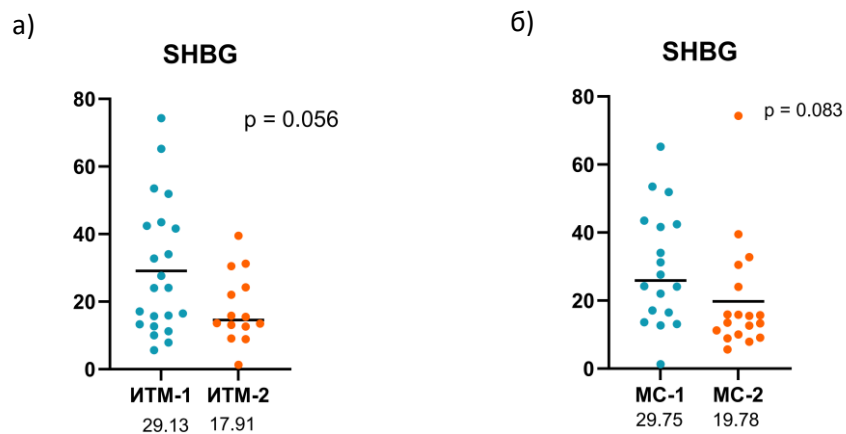
Нивата на DHEA-S, androstendion, SHBG и AMH не показаха сигнификантни разлики при разпределение на момичетата по групи според ИТМ или критериите за МС, като донякъде изключение прави SHBG, при които се наблюдава значителен спад в стойностите при по-затлъстелите девойки и при тези с повече КМР фактори. (Фиг. 66, 67, 68, 69)



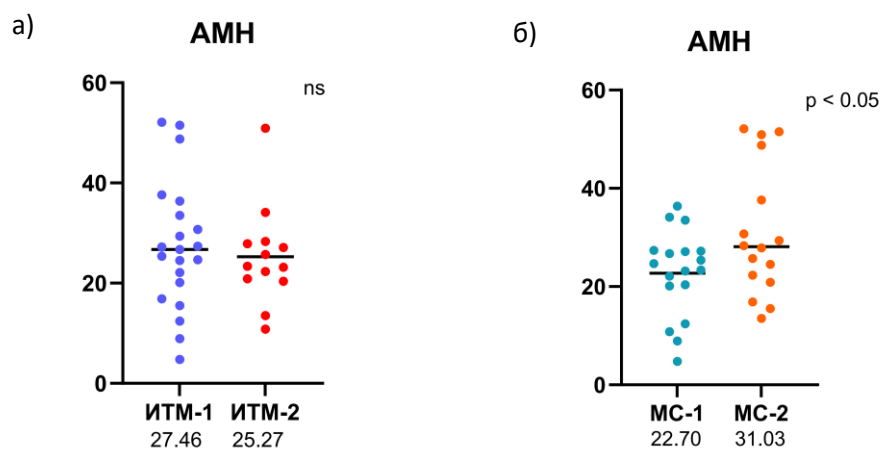
Фиг. 66 Нива на DHEA-S при разпределение по групи според а) ИТМ; б) критерии за МС



Фиг. 67 Нива на андростендион при разпределение според а) ИТМ; б) критерии за МС



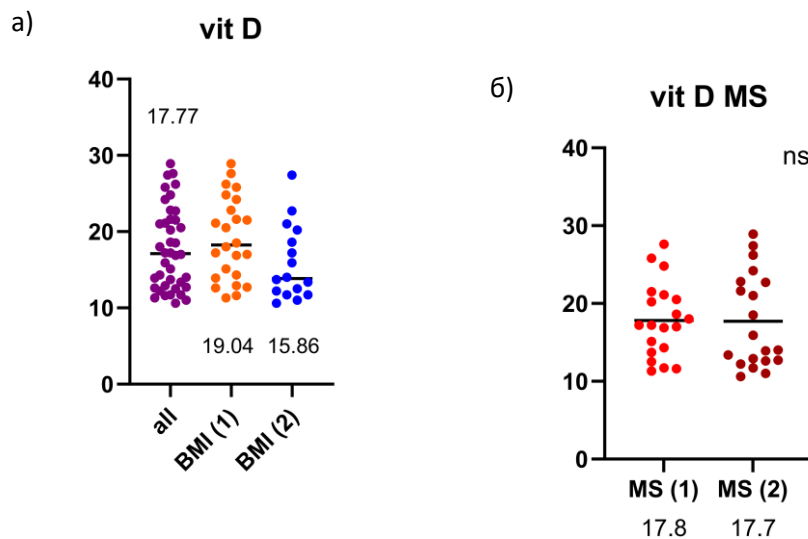
Фиг. 68 Нива на SHBG при разпределение според а) ИТМ; б) критерии за МС



Фиг. 69 Нива на AMH при разпределение според а) ИТМ; б) критерии за МС

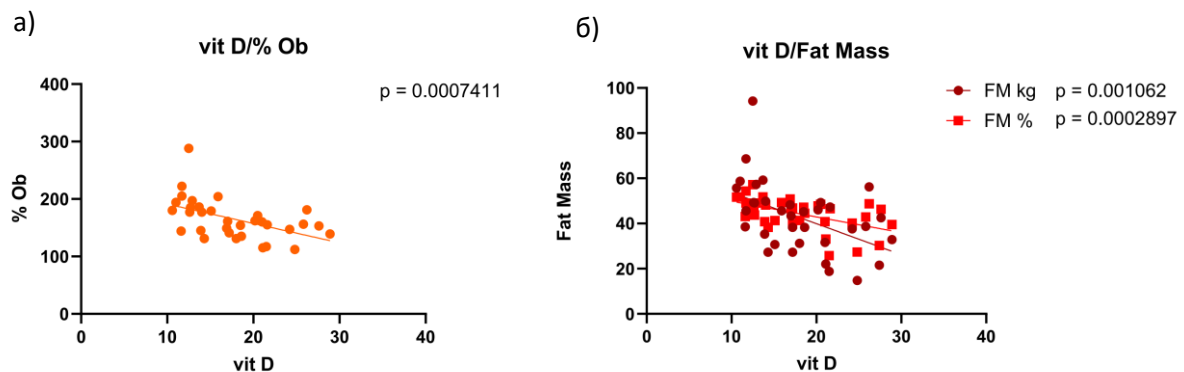
КАЛЦИЕВО-ФОСФОРНА ОБМЯНА

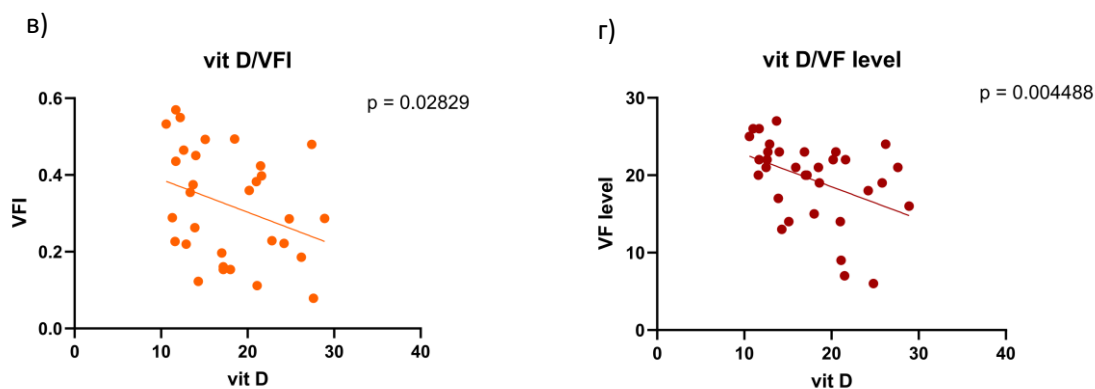
Установява се умерена хиповитаминоза Д със средни нива на 25(ОН) vit D в субоптимални граници – 17.77 нг/мл. Налице е изразен спад в нивата успоредно с увеличаване на степента на затлъстяване – гранични стойности от 15.86 нг/мл в групата на ИТМ-2. (Фиг. 70)



Фиг. 70 Нива на 25 (ОН) витамин Д а) в общата група и по степен на затлъстяване; б) според критериите за МС

Нивата на 25 (ОН) витамин Д спадат сигнификантно с увеличаване на степента на затлъстяване (% Ob), на количеството ММ (Fat mass), индекса на ВМТ (VFI) и равнището на вътрешни мазнини (VF level). (Фиг. 71)





Фиг. 71 Корелации на нивата на 25 (ОН) витамин Д спрямо а) процента затлъстяване; б) количеството МТ; в) индекса на ВМТ и г) равнището на вътрешни мазнини

Налице са нормални нива за серумен калций и неорганични фосфати, както и нормални стойности за паратхормон. (Табл. 48)

Табл. 48 Резултати от калциево-фосфорна обмяна по групи според степента на затлъстяване

	ИТМ-1 (брой = 25) Средна стойност (SD)	ИТМ-2 (брой = 16) Средна стойност (SD)	Средна разлика (95% CI)	P value
25(ОН) вит Д	19.04 (5.41)	15.86 (4.90)	-3.181 ± 1.682 (-6.587, 0.2245)	.066
Серумен Са	2.40 (0.11)	2.37 (0.10)	-0.0312 ± 0.034 (-0.0998, 0.0365)	.354
Неорг. РО4	1.25 (0.11)	1.197 (0.16)	-0.0533 ± 0.0445 (-0.144, 0.037)	.239
Паратхормон	28.07 (11.36)	26.16 (14.65)	-1.908 ± 4.347 (-10.74, 6.93)	.663

V. ОБСЪЖДАНЕ

1. ЕПИДЕМИОЛОГИЧНА ЧАСТ - ОБСЪЖДАНЕ

Резултатите от проведеното епидемиологично проучване са сравними с публикуваните по-рано в други страни. До момента съобщаваните в литературата данни показват фрактурна честота в детска възраст варираща от 12,0/1000 до 36,1/1000, което означава, че намерената от нас фрактурна честотата от 13,1/1000 е сравнително ниска. (Табл. 49)

Табл. 49 Фрактурна честота съобщавана до момента в литературата

<i>автор</i>	<i>възраст</i>	<i>период</i>	<i>държава</i>	<i>честота</i>
Landin	0-16	1950-1979	Швеция	21,2/1000
Worlock	0-12	1086	УК	16,0/1000
Cooper	0-17	1988-1998	УК	13,3/1000
Moustaki	0-14	1996-1998	Гърция	12,0/1000
Kopjar	0-12	1992-1995	Норвегия	12,8/1000
Tiderius	0-16	1993-1994	Швеция	19,3/1000
Lyons	0-14	1996	Скандинавия	16,0/1000
Lyons	0-14	1996	Южен Уелс	36,1/1000
Brudvik	0-15	1998	Норвегия	24,5/1000
Rennie	0-15	2000	Шотландия	20,2/1000
Hedstrom		1993-2007	Швеция	20,1/1000
наши данни	0-17	2020-2021	България	13,1/1000

По отношение на половото разпределение в нашето изследване отчетливо преобладава мъжкият пол, като момчетата съставляват 57% от децата с фрактури, а момичета - 43%, съотношение 1,38. Тези резултати също са очаквани и са в унисон с досега наличните данни - навсякъде по-голям фрактурен риск се установява сред мъжкия пол. По литературни данни съотношението във фрактурната честота между двата пола е между 1,4 и 1,9, като тези различия са най-отчетливи след 12-13 годишна

възраст, когато момчетата чупят от 2 до 5 пъти по-често от момичетата. Нашите данни сочат, че между 13 и 18-годишна възраст момчетата са чупили 3 пъти повече от момичетата.

Кривите на възрастово разпределение на фрактурите и сред двата пола в нашата популация показват установения по-рано в множество други проучвания бимодален характер (първоначално описан от Rennie и сътр). Налице е ниска фрактурна честота в първите 4-5 години, първи по-слаб пик в предпубертетна възраст, а най-висока е честотата в годините на активен скелетен растеж - между 12 и 16 години при момчетата и между 10 и 14 години при момичетата.

Данните за разпределението на фрактурите по локализация са в унисон с тези наблюдавани в множество други проучвания по-рано – най-чести са фрактурите в областта на горния крайник около 2/3 от всички счупвания, докато фрактурите в областта на долните крайници заемат около 1/4 от общия брой счупвания и са характерни предимно за по-малката възраст до 5 години.

Във връзка с естеството на анкетния метод за събиране на данни, беше трудно да се зададе точен алгоритъм за по-конкретно определяне на фрактурните локализации. Поради тази причина бе оставена възможност за описание на фрактурите предимно в свободен текст, отговорите бяха по-общо категоризирани като например: „счупвания на ръката“, „счупвания на китката“, „счупвания на стъпало“ и т.н. Общата честота на счупванията на горния крайник (без пръсти на ръката) в нашето изследване е средно за двата пола 53-54% (57% за момчета, 50% за момичета). За сравнение, установената от други изследователи, обща честота на счупванията в областта на горния крайник (без пръсти) е сходна: Hedstrom – 48 %, Worlock – 56 %; Rennie – 58%.

Събраните от нас данни относно фрактурната честота сред българските деца са добра база за проследяване на евентуалните бъдещи промени в тези епидемиологични характеристики. До момента, особено във връзка с увеличаване на процента затлъстяване и промяната във физическата активност сред децата, включително и във връзка със скоро преминалата Ковид-19 пандемия, в други страни през последните няколко десетилетия са наблюдавани интересни тенденции за промяна в епидемиологията на детските фрактури. Така например в своя анализ от 1997 год., Landin и сътр. установяват удвояване в честотата на фрактурите сред деца в Швеция за периода

от 1950 до 1979 година - повишение с около 60% при момчетата и с около 35% при момчетата. Впоследствие Tiderius публикува данни от 1993-1994 год., които показват 9% намаляване на честотата на счупвания сред шведските деца в сравнение с периода 1950-1979 год - от 21,2/1000 на 19,3/1000, но намира също така увеличение на фрактурите на дисталната предмишница при момчета с 31% за същия период. Във Финландия Maunula, 2010 година, също установява повишение в честотата на счупванията в областта на предмишницата с 31% и на мишницата с 39%. Тези данни се потвърждават и от D. Jerrhag, който установява 18% увеличение на честотата на фрактурите на китката и предмишницата при деца под 16 години в района на Сконе, Швеция за периода 1999-2010 година, а Hedstrom и сътр. през 2010 год. съобщават за ново покачване в броя на фрактурите в Швеция сред деца и юноши под 19 години, като за изследвания от тях период 1993-2007 год. общата фрактурна честота от 15,1/1000 достига 24/1000 – повишение с 59%. По отношение на феморалните фрактури сред деца под 18 години също се съобщава значимо покачване на честотата от 0,28/1000 през 2000 год. до 0,94/1000 през 2010 година. Интересни данни публикуват през 2022 година и Oh и сътр., които установяват значимо намаляване на травматизма и на фрактурната честота по време на Covid-19 пандемията, което вероятно се дължи на наложената изолация и намалената физическа активност.

Сред децата претърпели фрактури, данните от литературата показват, че тези с 2 или повече счупвания са около 25% за момчетата и 15% за момчетата. В сравнение, нашите резултати сочат значително по-голям процент. Сред анкетираните от нас деца съобщили за прекарани счупвания - 42% от момчетата и 31% от момчетата са имали повече от една фрактура, което прави тази високорискова група значително по-голяма от очакванията.

Тези наши данни са от голямо значение тъй като е доказано, че броят на счупванията е един от главните предиктивни фактори за намалена КМП в зряла възраст и повишен риск от нови фрактури. Още през 2005 година Goulding и сътр. установяват, че децата, които чупят за първи път преди 10 годишна възраст, имат по-голям риск от нови фрактури в по-късна възраст. Manias, 2006 год., намира сигнификантно по-ниска КМП при деца с 2 и повече фрактури в сравнение с деца само с 1 счупване или без счупвания. Оказва се, че наличието на предходни фрактури, по-ниската костна плътност и наднормено тегло са независими рискови фактори за бъдещи счупвания, като само

наднорменото тегло увеличава риска 1.5 пъти, а редукция на целотелесната костна плътност с 1 SD (6.4%) почти удвоява риска. В друго проспективно изследване на група момичета (100 с фрактури и 100 без фрактури), проследени за период от 4 години, Goulding и сътр. установяват, че в групата с предходни фрактури, 24 момичета съобщават за нови фрактури (общо 37 счупвания), а в групата без предходни фрактури само 7 момичета са претърпели счупвания за изминалите 4 години (общо 8 фрактури). Окончателните данни сочат, че момичета с 2 рискови фактора са със значително по-висок риск от нови счупвания: 1) наличие на предходна фрактура + ниска КМП на долен гръбнак - 9,4 пъти по-голям риск; 2) предходна фрактура + наднормено тегло - 10,2 пъти по-голям риск; 3) предходна фрактура + ниска целотелесна КМП - 13,0 пъти по-голям риск.

Интерес тук представлява въпросът дали се касае за вродена предизпозиция към по-лесна костна чупливост или наблюдаваната повишена фрактурна честота при тези деца е повече вследствие на фактори свързани с околната среда, поведението и т.н. Освен това наличната предразположеност към фрактури има ли транзитoren характер или наистина персистира и в зряла възраст? Няколко големи проучвания се опитват да дадат отговор и на този въпрос, въпреки че засега резултатите са противоречиви.

Така например през 2009 год., Рye и сътр. публикуват резултати, част от мащабното международно проучване EPOS (European Prospective Osteoporosis Study), в което са включени 6451 мъже и 6936 жени на възраст над 50 години. За фрактури прекарани в детството (между 8 и 18 год. възраст) съобщават 547 (8,9%) от мъжете и 313 (4,5%) от жените. Анализът от проведените DXA изследвания и анамнезата за фрактури настъпили в зряла възраст не установява различия между съобщилите за фрактури през детството и останалите участници, поради което авторите заключават, че фрактурите прекарани в периода на детството не са предразполагащ фактор за бъдещи фрактури.

От друга страна, Amin и сътр., 2013 год., намират асоциация между честотата на фрактури на предмишницата в детството с повишен фрактурен риск в зряла възраст сред мъже, но не и сред жени. Buttazzoni и сътр. публикуват през 2013 год. интригуващи резултати от друго проспективно проучване стартирало през 1979-81 год. сред 90 деца с фрактури и 130 контроли (средна възраст 10 години), при които е измерена КМП на предмишницата чрез методът на фотонна абсорбциометрия (SPA или single photon absorptiometry, технология предшествваща DXA остеометрията). След период от средно

27 години (25-29) при 75 от участниците с фрактури (около 85% от първоначалните участници) и при 84 от контролите (около 65% от първоначалните контроли) са проведени нови остеометрични изследвания включващи вече освен SPA измервания (със същия апарат използван в началото), още DXA, QUS и pQCT анализ. Окончателните данни показват, че в сравнение с контролите, при участниците с фрактури в детството е налице умерен дефицит в остеометричните параметри (по-малка КМП и по-малка костна площ), установени както при първоначалните измервания, така и по време на проследяването, т.е. тези отклонения не търпят съществени промени през годините, не прогресират, но и не се компенсират с времето. Намереният костен дефицит обаче е клинично значим само сред мъжете, докато в женския пол различията са по-слабо изразени и нямат сигнификантна стойност. Като основен извод остава фактът, че дефицитът на костна маса в детството не се компенсира в млада възраст и персистира във времето, т.е. при някои индивиди не може да се достигне оптимална ПКМ.

Farr и сътр., 2014 год., съобщават за по-ниска КМП и намалена костна здравина сред млади възрастни претърпели в детството фрактури на дисталната предмишница вследствие на незначителни травми. Подобни данни представят и Kim M. и сътр., 2022 год., които установяват, че жени с 2 или повече фрактури в детска възраст са претърпели повече фрактури и в зряла възраст, като на 45-годишна възраст имат сигнификантно по-ниска костна плътност в областта на бедрената шийка в сравнение с тези, които не са имали фрактури през детството.

По отношение на съпътстващите други мускулно-скелетни оплаквания не се установиха различия между честотата и вида им (най-често болки в коленете, болки в кръста, сколиоза) между децата със счупвания и тези без счупвания, поради което може да се приеме, че те нямат пряка връзка с фрактурния риск. Мускулно-скелетните симптоми и заболявания при децата със затлъстяването са отдавна разпознат проблем и се нареждат на трето място след сърдечно-съдовите и неврологичните усложнения. Те се изразяват в ставни и артритни промени, чести деформации на подбедриците, болест на Blount, епифизиолиза и асептична некроза на главата на бедрената кост. Около 70-80% от децата с наднормено тегло и затлъстяване имат нарушения в стойката – най-често коленен валгитет и плоскостъпие, което може сериозно да ограничи физическия

капацитет и да намали физическата активност, с което допълнително се задълбочава проблема с теглото.

И при двата пола в изследваната от нас популация, децата с множество фрактури и особено момичетата имат по-висок процент наднормено тегло или затлъстяване в сравнение с тези без или само с едно счупване. По-големият процент на децата със затлъстяване сред тези със счупвания сравнен с процента на затлъстяване в общата популация се установява в множество проучвания в последните две десетилетия. Дали това се дължи на по-лошия баланс, нарушенията в походката и по-честите, и доколко заседналият начин на живот, неправилното хранене с ограничен прием на калций и по-ниските нива на витамин Д също оказват своето влияние, са фактори, които са също обект на много изследвания. През последните години редица съобщения показват, че мастната и мускулна маса при децата с наднормено тегло и затлъстяване има променено разпределение и това може да има ролята на самостоятелен рисков фактор за повишена фрактурна честота, а наличието на метаболитни нарушения при някои от затлъстелите деца вероятно допълнително нарушава правилното изграждане на костната тъкан и увеличава риска от развитие на ранна остеопороза в бъдеще. На фона на увеличаващата се епидемия от детско-юношеско затлъстяване и в опит да се натрупат допълнителни данни, всички тези все още ненапълно разрешени въпроси се явяват основната предпоставка за провеждането на клиничната част от настоящото проучване.

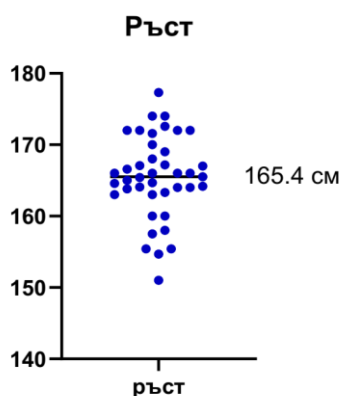
2. КЛИНИЧНА ЧАСТ – ОБСЪЖДАНЕ

ЦЕЛОТЕЛЕСНА ОСТЕОМЕТРИЯ

Данните от проведените остеометрични измервания сочат, че средната цт-КМП за всички 41 участници - 1.67 SD ($0.1\text{-}3.8 \text{ SD}$) е значително над средната норма за възраст и пол. При всички изследвани девойки също така се установи, че цт-КМП се увеличава правопрпорционално с увеличаване на телесното теглото и ИТМ. Тази закономерност е наблюдавана в много други проучвания и е очакван резултат най-малкото ако се вземе под внимание факта, че се касае за остеометрични данни получени чрез DXA технология, която дава двуизмерни изображения. DXA резултатите са пряко зависими от общите

телесни размери и най-вече от телесната повърхност - характерен недостатък на DXA измерванията. Поради това пациентите с по-висок ръст и с по-голямо телесно тегло имат по-високи DXA стойности за цт-КМП и цт-КМС , а е известно, че затлъстелите деца по правило са по-високи от връстниците си.

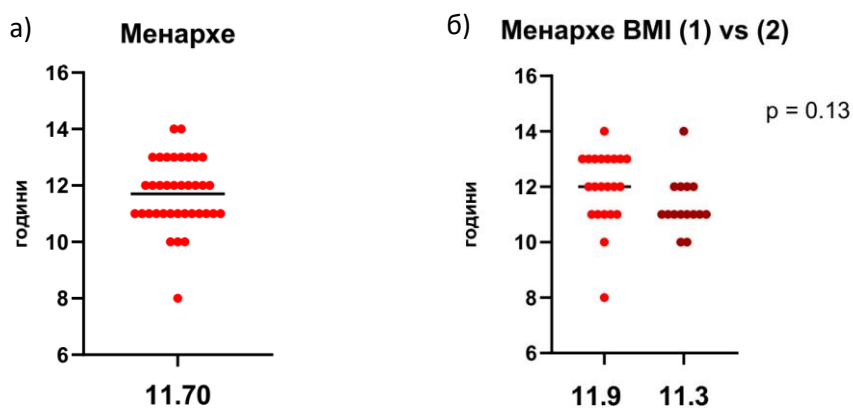
Средният ръст в изследваната от нас група момичета е 165.4 см (**Фиг. 72**)



Фиг. 72 Среден ръст на участниците в проуването

Този среден ръст отговаря съответно на P67 до P78 за момичета на възраст между 14-17 години. Данните от направените рентгенографии при всички участници показва средна костна възраст 16.8 години и напреднало синостозиране в растежните зони, което на практика показва почти изчерпан растежен потенциал. С други думи, измереният среден ръст на участниците, който е около P70 (или само с около 0.5 SD над средната норма) е много близък до техния вероятен краен ръст. Поради това може да заключим, че установените по-високи стойности за цт-КМП не значително повлияни от фактора телесна височина, а са следствие най-вече от наднорменото тегло на изследваните момичета.

Допълнителен фактор за установяване на по-висока КМП при момичетата със затлъстяване е също и добре известната тенденция те да навлизат по-рано в пубертетно съзряване, период характеризиращ се с бързо увеличаване на костната маса. В изследваната от нас група средната възраст на менархе е 11,7 години, което отговаря на намерената от **Томова и сътр.** през 2009 год. средна възраст на менархе за български девойки от гр. София от 11,96 години. (**Фиг. 73а**)



Фиг. 73 Средна възраст на менархе а) в общата група; б) при разпределение според ИТМ

Интерес все пак представлява фактът, че при изследваните от нас момичетата, тези с по-изразено затлъстяване от група ИТМ-2, имат средна възраст на менархе с около 6-7 месеца по-ранна от момичетата с наднормено тегло или лекостепенно затлъстяване от група ИТМ-1. (Фиг. 73б)

Отсъствието на съществени отклонения в ръста и пубертетното съзряване при изследваните от нас девойки, в сравнение с общата популация, показва, че следва да се търсят други причини за намерената позитивна корелация между телесното тегло и цт-КМП. От общоприетите, едно такова обяснение е, че по-високата КМП при индивидите с наднормено тегло и затлъстяване е отражение на адаптацията на скелетната система към повишените телесни натоварвания. Тези наблюдения са част от въведената от Н. Frost т. нар. „механостатна теория“, според която костта се реструктурира съобразно големината на статичните и механични сили, на които е подложен скелета под въздействието на телесното тегло. Множество автори стигат до заключението, че както при затлъстели възрастни, така и при децата със затлъстяване, по-голямата костна маса и КМП са следствие на нуждата от по-големи мускулни усилия за осъществяване на обичайните ежедневни дейности, включително за поддържането на постуралния тонус и локомоцията.

Тези адаптивни процеси в случая са типичен пример за наблюдаваните в природата алометрични телесни различия. Алометрията отразява разликите в релативния растеж на дадена тъкан или телесна част спрямо растежа на цялото тяло. Положителните алометрични отклонения показват по-доброто развитие на дадена

телесна област в отговор на наложените от околната среда по-големи изисквания за запазване на нейната анатомична и функционална пригодност. В този смисъл, по-малката КП и по-малкото КМС получени от DXA измерванията при по-дребните индивиди не означават по-некачествена костна структура или по-лоша костна здравина, както и обратното. В тази връзка, Manzoni и сътр. още 1996 год. установяват, че при затлъстели деца КМС е с 46% по-голямо в областта на долните крайници и само с 21% повече в областта на ръцете в сравнение с деца с нормално тегло.

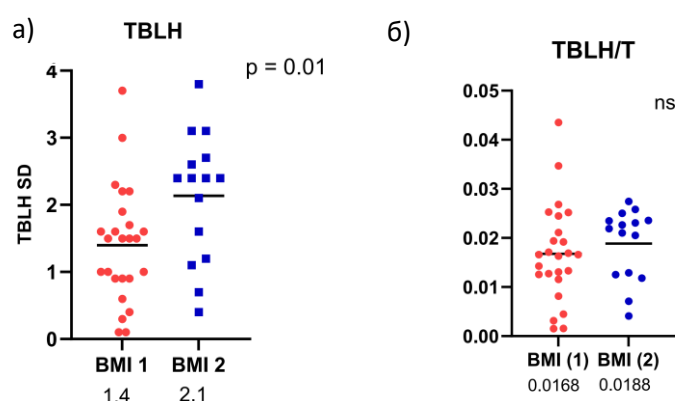
През последните години в литературата зачестиха съобщения, че при индивиди с наднормено тегло и затлъстяване костните показатели преизчислени спрямо телесните параметри - ръст, тегло, ИТМ, количеството ММ и БМТМ, показват сходни или дори по-ниски стойности сравнени с тези в нормостеничната популация. Dimitri и сътр. през 2010 год. сравняват на базата на DXA измервания на цяло тяло, лумбална област и радиус две групи деца – 52 със затлъстяване (13 без фрактури) и 51 с нормално тегло (13 без фрактури), като DXA резултатите са коригирани спрямо възраст, тегло и ръст, за което са използвани известните за това методи. Авторите демонстрират, че независимо от метода на корекция, затлъстелите деца с претърпени фрактури, в сравнение с децата с нормално тегло и без предходни фрактури, имат по-малка КП и по-ниска КМП за всички изследвани скелетни зони - до 1,2 SD редукция за цяло тяло, 3,0 SD редукция за лумбален гръбнак и 2,0 SD редукция за диафизата на радиуса.

Както теглото, така и ИТМ са общи телесни показатели и не отразяват конкретното телесно разпределение и в частност влиянието на МТ. Поради тази причина те не могат да се използват самостоятелно за анализ на влиянието на отделните телесни компоненти върху костната структура.

Нашите резултати показват сигнификантна положителна корелация между цт-КМП и всички параметри отразяващи ММ. Влиянието на МТ върху костта отдавна е обект на много проучвания, но получените до момента данни са все още доста противоречиви. Резултатите са силно зависими не само от пола и възрастта на изследваната популация, но и от използваните статистически методи и необходимостта от вземане под внимание на многото налични кофактори.

Остава открит въпросът до каква степен МТ може да има някакво благоприятно влияние върху растящата кост или съществуват други фактори и механизми, на които се дължат установените от нас корелации. Възможно е например, намерената от нас по-добра КМП да се дължи до известна степен на самото затлъстяване и на произтичащото от него по-голямо механично натоварване на скелета. В обширен мета-анализ включващ 27 проучвания обхващащи общо 5985 деца на възраст от 2 до 18 години, van Leeuwen и сътр. потвърждават факта, че децата със затлъстяване имат по-висока КМП и КМС в сравнение с деца с нормално тегло. В нито едно от включените в цитирания мета-анализ проучвания обаче не е направена корекция на остеометричните резултати спрямо телесните параметри. Последващи проучвания показват, че след корекция за телесно тегло, децата със затлъстяване имат еднаква или дори по-ниска КМП в сравнение с децата с нормално тегло.

Нашите резултати също показват, че след преизчисляване спрямо теглото на пациентките CT-KMP в групата на по-високостепенно затлъстелите девойки от група ИТМ-2 спада и разликата с група ИТМ-1 вече загубва сигнификантност. (Фиг. 74)



Фиг. 74 Целотелесна КМП (TBLH) по групи ИТМ а) без корекция за теглото; б) след корекция за теглото

Следователно възможно е от чисто механична гледна точка, въпреки по-голямата си абсолютна стойност, повишената костна маса при децата със затлъстяване да не е достатъчна за да поеме завишените натоварвания върху скелета предизвикани от наднорменото тегло, а това, разбира се, от своя страна, до голяма степен би обяснило и наблюдаваната при тях повишената фрактурна честота.

Освен всичко друго, са налице данни показващи, че влиянието на МТ върху костта може да се променя в зависимост от възрастовия период. Така например има наблюдения, че ако в ранното детство наднормената ММ може да подобри костната здравина чрез увеличение на БМТМ, то впоследствие през годините на пубертета допълнителното натрупване на мазнини асоциира с липса на ефект или с негативно влияние върху костта. Важно в случая е също така да се отбележи, че са налице значими полови различия по отношение на нарастването на МТ. При момичетата процентът на телесните мазнини се увеличава с възрастта и достига плато на около 18 годишна възраст, повишавайки се постепенно от средно 31% за възрастта 8-9 години до около 36-37%, след което допълнително продължава слабо да нараства до 25-29 годишна възраст. Обратно, в мъжкия пол процентът телесни мазнини първоначално спада от средно 27-28% до около 23% между 12 и 15 години, като се стабилизира на приблизително 25-26% около 20 годишна възраст. Изследвания на затлъстели деца обаче показват, че тези полови различия в процента на МТ може да се заличат с нарастване на степента на затлъстяване. Въпреки по-голямото количество МТ при момичетата, сред здрави деца и юноши с нормално тегло се установява, че момчетата пък имат по-голямо количество ВМТ, което се наблюдава още от 10-11 годишна възраст.

Установената от нас положителна корелация между цТ-КМП и андронидния тип затлъстяване, вкл. и със съотношението андронидна/гиноидна МТ, вероятно се дължи повече на повишения механичен товар от общото затлъстяване, но факт е, че с покачване на теглото се наблюдава тенденция за увеличаване повече на андронидния тип затлъстяване пред гиноидното разпределение на мазнините. Известно е, че андронидното затлъстяване, което има централна локализация и обхваща абдоминалната област, включва освен подкожната МТ и ВМТ. Поради това то се асоциира с повишен риск от развитие на метаболитни отклонения, вкл. инсулинова резистентност и нарушения във въглехидратната обмяна. В потвърждение на това, с увеличаване на степента на затлъстяване ние установихме и успоредно нарастване на количеството ВМТ, което между двете групи участнички разпределени по степен на затлъстяване достига сигнификантна разлика от 63% за абсолютната маса на ВМТ и до 60% за обема на ВМТ. Още повече - с увеличаване на количеството ВМТ ($\text{VF\%}$, VF mass , VF volume , VFI), се установява и прогресивно влошаване на BIA индексите за метаболитен контрол (VF level

и InBody%). Обратно на нашите резултати, в литературата са налице съобщения и за намерена отрицателна връзка между цт-КМП и андройдния тип затлъстяване. Така например в проучване за връзката между МТ и КМП, включващо деца между 6 и 10 годишна възраст, Liang J и сътр. заключават, че телесните мазнини имат отрицателен ефект върху КМП, главно при деца, които са с андройден тип разпределение на мазнините, вероятно поради по-голямо натрупване на ВМТ.

Възможно е всъщност, положителното влияние на МТ да е в сила само до определена степен на затлъстяване, след което вследствие на допълнителното натрупване на мазнини и отключването на метаболитни нарушения, този ефект да се губи и последващото влияние на МТ върху костта да придобива негативен характер. Р. Dimitri и сътр. също стигат до извода, че ако в по-ранното детство (предпубертетна възраст) излишъкът от МТ може да подобри костната здравина чрез увеличение на БМТМ, то впоследствие започва да оказва самостоятелно негативно влияние.

В действителност, погледнем ли към същите корелации, между цт-КМП и ВМТ, само че анализирани в отделните изследвани от нас групи участнички – ИТМ-1 и ИТМ-2, ще видим, че ако в групата на момичетата с наднормено тегло и лежкостепенно затлъстяване тези положителни зависимости са добре изразени и показват сигнификантност, то за групата с високостепенно и екстремно затлъстяване, „благоприятното“ влияние на ВМТ започва да отслабва - сигнификантна корелация вече не се установява. И още повече - ако разгледаме само подгрупата на момичетата с екстремно затлъстяване, въпреки наистина малкия брой на пациентките в нея, ще открием вече наличието дори на негативна връзка между количеството ВМТ и КМП.

Интересно, аналогични на нашите данни се съобщават и в други проучвания. При изследване включващо юноши и девойки на възраст от 10 до 19 години, Mosca и сътр., 2014 год., установяват по-ниски средни стойности на КМП и КМС за всички изследвани скелетни зони само в групата на екстремно затлъстелите момичета (ИТМ > 99-ти персентил) в сравнение с момичетата с ИТМ между 95-ти и 99-ти персентил, въпреки че подобни различия при момчетата не се намират. През 2019 год. Rokoff и сътр. публикуват данни от изследване на перипубертетни деца (средна възраст 7.7 год.) и установяват, че централното затлъстяване има негативна асоциация с КМП само при децата с екстремно натрупване на мазнини – процент обща ММ над 85^{-ти} персентил. Lopez-Peralta и сътр.

установяват, че за разлика от БМТМ, общата и абдоминална ММ корелира добре с цт-КМП само при децата с нормално и наднормено тегло, но не и при тези с по-висока степен на затлъстяване. Изглежда, че постепенно с увеличаване на теглото и прогресивното натрупване на мазнини, влиянието на МТ върху КМП започва да намалява и след една определена степен на затлъстяване изчезва.

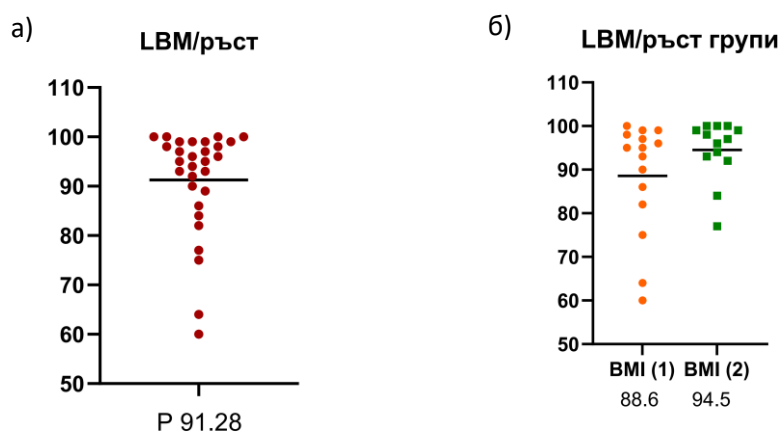
Данни за реципрочното влияние на подкожната и ВМТ върху костния метаболизъм се установяват в много други проучвания. В изследване на здрави девойки и млади жени (15-25 год. възраст), Gilsanz и сътр. през 2009 год. установяват, че докато подкожната МТ показва положителна корелация, то ВМТ е в обратнопропорционална връзка с всички изследвани костни параметри в областта на бедрената кост – обща КП, кортикална площ, индекси на костна здравина. Russell и сътр., 2010 год., проучват 30 момичета (15 със затлъстяване и 15 с нормално тегло) и намират, че затлъстелите момичета с най-голямо количество ВМТ и най-високо съотношение на висцерална към подкожна МТ имат най-ниски стойности на цт-КМП и лп-КМП . През 2013 год. Junior и сътр. в проучване на 175 деца със затлъстяване установяват най-ниски стойности на КМП сред децата с най-висок процент ВМТ.

ВЛИЯНИЕ НА БЕЗМАСТНАТА ТЕЛЕСНА МАСА ВЪРХУ КОСТНИТЕ ПАРАМЕТРИ

Значението на БМТМ за нормалното развитие на подлежащата кост е известно от няколко десетилетия. Множество мускулни заболявания в детството (мускулни дистрофии, спина бифида, полиомиелит и т.н.) се съпровождат от нарушения в нормалния костен растеж. По време на пубертета нарастването на БМТМ предхожда това на костната маса с няколко месеца и в двата пола. Върховата скорост на нарастване на БМТМ спрямо върховата скорост на натрупване на костна маса се наблюдава около 0.36 години по-рано при момчетата и 0.51 години по-рано при момичетата.

За правилния анализ на получените от нас резултати трябва да отбележим, че БМТМ се влияе на първо място от ръста на пациента, поради което съотношението БМТМ/ръст (LBM/ръст), автоматично получено от педиатричния DXA софтуер, също заема важно място в анализа на телесното разпределение и неговите връзки с костните параметри. Ниските стойности на съотношението БМТМ/ръст говорят за потенциален

мускулен дефицит. При затлъстяване, вследствие на наднормената телесна маса, се наблюдава увеличение и на БМТМ и най-вече на скелетната мускулатура, като резултат на необходимостта от обезпечаване на достатъчно мускулна сила за придвижване на тялото в пространството. Поради тази причина при деца с наднормено тегло и затлъстяване съотношението БМТМ/ръст е високо. Това се установява и сред изследваните от нас девойки - средната стойност за БМТМ/ръст сред всички изследвани момичета е на Р91, а по групи е на Р88.6 и на Р94.5, респективно за група ИТМ-1 и група ИТМ-2. (Фиг. 75)



Фиг. 75 Съотношение между БМТМ (LBM) и ръста а) в общата група; б) според ИТМ

Високите стойности на БМТМ/ръста в съчетание с нормалните или ниски стойности на КМС/БМТМ (BMC/LBM), каквито намираме сред изследваните от нас момичета (средна стойност Р56,2 за група ИТМ-1 и Р38,4 за група ИТМ-2), говорят за изразен костен дефицит и това се наблюдава при всички участнички в проучването. Подобни са и изводите направени от групите на Crabtree и P. Dimitri, които установяват, че при затлъстелите деца е налице по-голяма мускулна маса спрямо ръста в сравнение с децата с нормално тегло, но също така и по-ниско КМС спрямо наличната мускулна маса при затлъстелите, което подсказва наличието на първичен костен дефицит.

От получените резултати се вижда, че без вземане под внимание на количеството БМТМ се установява положителна корелация между цТ-КМП и централния тип натрупване на мазнините (цТ-КМП към процента андройдна МТ и цТ-КМП към съотношението андройдна/гиноидна МТ), докато при анализиране на КМС съотнесено към БМТМ, такива корелации с DXA данните за андройдния и гиноиден тип затлъстяване

вече не се установяват. Още повече - намира се добре представена негативна корелация между КМС/БМТМ и разпределението на МТ в областта на торса и долните крайници, където се достига дори статистическа значимост.

Сходни на нашите резултати получават и Glass и сътр., които при момичета на възраст 11-19 години, за разлика от резултатите при момчетата, не намират значими връзки между съотношението андройдна/гиноидна МТ и костните показатели, вкл. и костната здравина. Те считат, че съотношението андройдна/гиноидна МТ при затлъстелите момичета може да е силно повлияно от факта, че в женския пол по време на пубертета така или иначе нормално се натрупва повече подкожна МТ в гиноидната област. По този начин съотношението андройдна/гиноидна МТ може неправилно да отразява своевременно натрупаната във връзка със затлъстяването ВМТ. С други думи, зад по-високото съотношение андройдна/гиноидна МТ при момчетата със затлъстяване стои и много по-голямо количество обща подкожна МТ, която поради повишаване на механичното натоварване е известно, че може да стимулира остеогенезата в носещата част на скелета. Така че в крайна сметка по-голямото количество подкожна МТ при затлъстелите момичета е много вероятно да компенсира негативното влияние на ВМТ върху костта, и така да заличи или да промени посоката на наблюдаваните корелации между количеството на мазнините и костните параметри.

Освен това са налице и няколко проучвания, чиито данни показват, че съществуват метаболитни различия в активността на повърхностно разположената подкожна МТ и тази разположена в дълбочина. Установява се, че дълбоката подкожна МТ има регулаторни метаболитни функции сходни с тези на ВМТ, и е по-добре представена в мъжкия пол, което до известна степен може да обясни и добре известните полови различия по отношение на риска от развитието на метаболитни отклонения, особено при наличие на затлъстяване.

Подобни на установените от нас разлики във влиянието на МТ върху костните параметри, без и след корекция за БМТМ, са наблюдавани и в други проучвания. Така например в изследване на 3082 деца на средна възраст 9,9 години, E. Clark намира строга положителна корелация между ММ и ΔT -КМП и КП. Тази корелация обаче, макар че се запазва, намалява значително след преизчисляване на резултатите спрямо БМТМ и ръста на пациентите. От друга страна, по време на двегодишното проследяване на

същите деца, ММ остава много добър позитивен предиктор за увеличение в костната площ.

В свое лонгитудинално проучване сред момичета, Glass и сътр. установяват, че след корекция за БМТМ наблюдаваното преди това положително влияние на общата и подкожната МТ върху КМП и костната здравина в областта на радиуса и тибията се загубва, а липсата на връзка между костните параметри и ВМТ преди вземане под внимание на БМТМ, след това показва негативна корелация. В допълнение, същият колектив установява, че негативният ефект на ВМТ върху костната здравина е по-силно изразен в по-малката възраст – 1 година преди достигане на пиковата растежна скорост в сравнение с 1 година след това.

Khwanhuea и сътр. установяват, че при adolescentни момичета БМТМ влияе позитивно на КМС независимо от количеството на ММ, респ. на телесното тегло, докато самата ММ има позитивен ефект върху костта единствено сред затлъстелите девойки.

Cristi-Montero и сътр., 2022 год., изследват 1296 юноши и девойки на възраст 10-14 години и установяват, че БМТМ отговаря за около 30% от негативната корелация между ММ и КМС, като тази връзка е малко по-добре изразена при момичетата (+3%) и при децата с нормално тегло в сравнение със затлъстелите юноши (+13%).

Изглежда, че връзката между МТ и костната система зависи от няколко фактора, сред които от най-голямо значение се оказват 1) *възрастта* (ранно детство, пубертет, зряла или сенилна възраст), 2) *степенята на затлъстяване* (умерено или ексцесивно), и 3) *локализацията на мастните депозити* – по андроиден или гиноиден тип, количеството подкожна МТ и тази в коремната кухина – интраабдоминална (висцерална) МТ, централната МТ (truncal fat), МТ в областта на крайниците (appendicular fat), МТ в скелетна мускулатура или тази в костния мозък и т.н.

Трудностите в интерпретирането на влиянието на МТ и БМТМ върху костта се илюстрират отлично от данните на Pollock и сътр., които в изследване от 2007 год., включващо 18-19 годишни девойки (93 с нормално тегло и 22 с наднормено тегло), установяват негативна връзка между процента МТ и показателите за КМП и костна здравина в областта на радиуса. Авторите обаче намират положителна корелация между ММ и КП и диаметъра на тибията. При момичетата с наднормено тегло (средно

+9 кг) не се установяват по-добри pQCT костни показатели за изследваните кости на бедрото и предмишницата, което показва, че допълнителното натоварване на скелета няма съществени предимства по отношение на костната структура и здравина, вкл. на най-натоварените механично кости на долните крайници. След преизчисляване на резултатите спрямо количеството мускулна маса (изразено чрез MSCA = muscle cross sectional area), момичетата с наднормено тегло показват по-малка кортикална площ и по-малки КМС и костен диаметър за тибията, както и по-малка обща КП за радиуса в сравнение с момичетата с нормално тегло. Установените зависимости са по-изразени в диафизарните зони на изследваните кости и в по-малка степен в областта на метафизите – данни показващи, че МТ влияе негативно повече в зоните изградени основно от кортикална кост, отколкото на тези съставени предимно от трабекулярна кост.

Относно нашите резултати за връзката между съотношението FM/LM (ММ/БМТМ или мастна/мускулна маса) и КМС, тъй като липсва разлика в средния ръст между момичета от групи ИТМ-1 и ИТМ-2, може да се приеме, че изоставането в костните размери при момичетата от група ИТМ-2 следва да се дължи предимно на компрометиране на процесите свързани с периосталната апозиция на новообразувана кост, т.е. на нарушения в нарастването на тръбестите кости на ширина (по-малък костен диаметър).

По принцип, както многократно стана въпрос до момента, децата с наднормено тегло са с по-висок ръст, имат по-добре развита мускулна маса и по-едри кости. Тези промени са значително по-добре изразени в областта на подбедриците в сравнение с предмишниците – различия, които са лесно обясними с факта, че долните крайници поемат основната тежест на телесното тегло, поради което имат и по-добре развита мускулатура.

Аналогични на нашите данни се срещат и в други проучвания, които също установяват, че при затлъстелите деца е налице по-голям процент МТ в областта на предмишницата, където съотношението мастна/мускулна маса достига почти 1:1, докато в областта на подбедриците е около 0,7:1. Ducher и сътр. намират, че по-високото съотношението мастна/мускулна маса корелира негативно с костната здравина и това е независимо от телесното тегло.

В нашето проучване при по-затлъстелите девойки от ИТМ-2 групата съотношение FM/LM е над 1 както за долните, така и за горните крайници, което показва, че при тях теглото на ММ надхвърля теглото на мускулатурата, което, както споделят и други автори, може да означава, че при по-високостепенно затлъстяване компенсаторното развитие на скелетната мускулатура в областта на крайниците вероятно е недостатъчно.

Нашите данни сочат, че увеличението в стойностите на съотношението FM/LM корелира категорично с по-малка костна маса и по-малки костни размери, като тези негативни корелации са добре представени и в общата група участнички, но се дължат изцяло на статистическата значимост установена сред момичетата от група ИТМ-2.

Установените от нас резултати за силно положителна корелация между цт-КМП с всички показатели за БМТМ, вкл. тези за скелетна мускулатура, са в унисон с данните от публикувани наскоро два големи обзора с мета-анализ, които обобщават резултатите от подобни проучвания проведени през последните няколко години. Авторите заключават, че нарастването на костната маса (КМП и КМС) по време на детството е в пряка зависимост от увеличаването на БМТМ, и най-вече на мускулната маса - корелация, която се наблюдава според някои още в кърмаческа възраст. Данните сочат, че мускулната сила на горните крайници показва по-голяма връзка с костните параметри отколкото мускулната сила на долните крайници. Deng и сътр. установяват, че за разлика от БМТМ, общата ММ показва по-слаба положителна корелация с КМП, а след корекция за потенциални конфаундинг фактори, връзката се заличава за всички скелетни зони с изключение на бедрената шийка. Още повече, релативното количество ММ изразено като процент от общото телесно тегло (BF%) се оказва в негативна връзка с костните показатели. Други автори намират, че положителното влияние на БМТМ върху костния растеж е по-силно изразено сред момчетата, докато ММ има по-голямо значение при юношите с ниско тегло, и особено сред слабите момичета, частично компенсирайки дефицита на мускулна маса.

Най-нови данни от проучване на NHANES (2011-2017), обхващащо над 11 200 пациента, показват силна положителна връзка между БМТМ и КМС, както и категорична негативна корелация на КМС с количеството ВМТ. В друго проучване сред възрастни, Liu и сътр. установяват, че при жените най-силно негативно влияние върху костта оказва абдоминалната МТ, докато при мъжете - МТ разположена в областта на крайниците.

Най-показателни като че ли са резултатите от наскоро направен голям мета-анализ, включващ 31 проучвания с над 23 000 участници, които показват, че след корекция за телесното тегло или количеството БМТМ, положителната корелация между абсолютната ММ и КМП се заличава. Същевременно е налице устойчива положителна връзка между количеството БМТМ и КМП, както и негативна асоциация между процента ММ и КМП. Изследвания при възрастни намират, че негативният ефект на МТ върху костта е най-силно проявена, както в периода на костен растеж (< 25 години), така и през годините на интензивна костна загуба (> 55 години), т.е. когато костния метаболизъм е в активна фаза.

КОСТНА ПЛОЩ

Скелетните размери са пряко свързани с телесните параметри и най-общо се изразяват в костен обем и КП. DXA остеометрията като двуизмерна технология не може да измери костния обем и отчита единствено КП, поради което получените резултати следва да бъдат съобразени най-вече с ръста на пациента. За целта, педиатричният софтуер на апаратурата изчислява автоматично съотношението между измерената КП и ръста на пациента - КП/ръст (area/H), което, изразено в персентили, индиректно показва до каква степен наличната КП съответства на ръста на пациента за дадената възраст и пол. С други думи, КП се определя от една страна от дължината на тръбестите кости и височината на прешленните тела („дълги“ или „къси“ кости), и от друга страна от ширината на костните елементи („тесни“ или „широки“ кости).

Установените от нас много ниски нива на КП/ръст са силно обезпокоителни. Вземайки под внимание факта, че средният ръст на изследваните участнички е около P70, т.е. това са сравнително високи девойки, може да се направи извода, че установените при тях ниски стойности на КП/ръст следва да се дължат на по-малък костен диаметър, отколкото на по-малка костна дължина, т.е. при девойките със затлъстяване е налице изразен дефицит в нарастването на костите на ширина.

Изглежда, че при подрастващите със затлъстяване, поради завишените нива на телесни мазнини, вкл. и на метаболитно активната ВМТ, по не особено ясни механизми, се нарушава костния растеж, като очевидно това се изразява в засягане предимно на

периосталната апозиция на кост, чрез която се осъществява нарастването на костта на диаметър. Установените по-ниски стойности за КП в изследваната от нас група момичета контрастира с намерените високи нива на КМП, което пък от своя страна показва, че количеството натрупано КМС не е много по-голямо, но просто е концентрирано в по-малък по обем скелет.

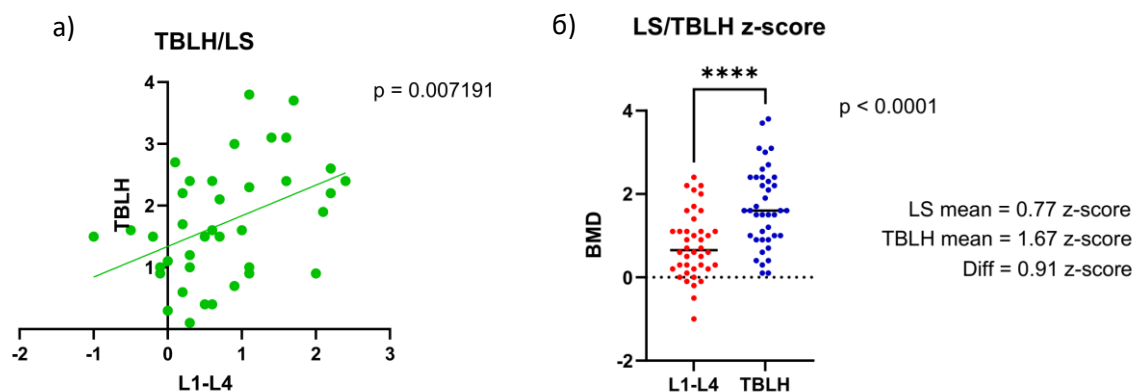
Костните размери са преки детерминанти на костната здравина и всяко едно нарушение в правилното нарастване на скелета, вкл. и на костния диаметър, може да е ключово за допълнителното увеличаване на фрактурния риск. Ето защо намерената от нас по-малка КП в областта на ръцете при девойките с високостепенно и екстремно затлъстяване вероятно играе ролята на основен рисков фактор за наблюдаваната при тях по-голяма честота на счупвания на горния крайник (най-вече на предмишницата) в сравнение с децата без отклонения в теглото.

За дефицит в КП съобщават още Skaggs и сътр. през 2001 година. При КТ изследване на момичета с фрактури те установяват по-голямо телесно тегло и по-малка напречна площ на радиалната кост спрямо техни връстнички без счупвания. По-късно, през 2006 год., E. Clark и сътр., в проучване обхващащо над 6200 деца, установяват, че цт-КМП и КП преизчислени след корекция спрямо теглото и ръста се явяват основен рисков фактор за счупвания.

В проучване на Pollock и сътр. от 2007 год. се съобщава, че при пубертетни момичета се установява отрицателна корелация между процентът мастна тъкан и pQST показателите за КП, а Glisanz и сътр., 2009 год., установяват, че BMT е в негативна асоциация с редица костни параметри, включително общата КП, кортикалната площ и индексите на костна здравина.

ОСТЕОМЕТРИЯ НА ЛУМБАЛНИ ПРЕШЛЕНИ

От получените данни за лп-КМП, на първо място прави силно впечатление фактът, че стойностите на лп-КМП, изразени като стандартни отклонения, са значително по-ниски от тези на цт-КМП – съответно z-score 0.77 срещу z-score 1.67, разлика от 0.91, въпреки че същевременно се открива много добра корелация между стойностите на цт-КМП и лп-КМП при отделните пациенти. (Фиг. 76)



Фиг. 76 а) корелация между цт-КМП и лп-КМП; б) сравнение между SD стойностите за цт-КМП и лп-КМП

Отсъствието на каквато и да е корелация на лп-КМП с телесното тегло, ИТМ, ОК и %Ob е в пълен противовес с данните от целотелесния анализ (цт-КМП без корекции спрямо тегло и БМТМ), където цт-КМП показва силно положително повлияване от всички изброени по-горе фактори. Очевидно в областта на гръбнака влиянето на наднормената телесна маса има вероятно по-слабо или най-малкото по-специфично влияние.

Обясненията за наблюдаваните различия между данните за цт-КМП и тези за лп-КМП, разбира се, могат да бъдат най-разнопосочни. Така например тъй като прешлените са изградени предимно от трабекуларна кост, която е известно по-метаболитно активна, може да се спекулира, че наличните метаболитни отклонения, съпътстващи затлъстяването, вероятно играят негативна роля за адаптацията на тези скелетни отдели към иначе „стимулиращото“ влияние на чисто механичното свръхнатоварване. Или просто кортикалната кост е всъщност тази, която е основно „отговорна“ за адаптацията на скелета към повишения товар, докато трабекуларният отдел има повече метаболитни функции и участва в поддържането на калциево-фосфорната хомеостаза.

При всички случаи, нашите резултати за лп-КМП показват главно, че при затлъстяване костта в лумбалния отдел или не се влияе до такава степен или просто не може да отговори адекватно на повишените механични натоварвания по същия начин както скелетът като цяло.

От особен интерес са и резултатите за статистически значима негативна корелация между Lp-KMP и процента MM , наблюдавана единствено при по-малко затлъстелите девойки от група ИТМ-1, както и само сред момичетата с повече KMP фактори от група МС-2. Тези резултати като че ли отново показват, че влиянието на затлъстяването вероятно има двойствен характер – по-високото тегло от една страна може до известна степен да стимулира натрупването на по-голяма костна маса, докато появата и задълбочаването на метаболитните нарушения с тяхното негативно влияние върху костта могат да заличат и изместят евентуалните „ползи“ от свръхтеглото. Установената от нас тенденция за увеличаване на Lp-KMP успоредно с подобряване на показателите за метаболитен риск (VF level , InBody score), макар да няма статистическа значимост, също говори в полза на тази хипотеза.

Освен това в получените от нас резултати Lp-KMP не показва корелации с най-силния стимул за остеогенеза – BMTM (мускулната маса), като слаба позитивна връзка се намери единствено с процента BMTM ($\text{FF\%}$) и то отново само при момичетата с полекостепенно затлъстяване. Тези резултати според нас подсказват, че влиянието на BMTM , и в частност самата скелетна мускулатура, върху аксиларния скелет, е вероятно много по-слабо в сравнение с проостеогенната роля, която BMTM оказва върху костите на крайниците. Прешленните тела, и особено тези в лумбалния отдел, имат ограничен обем движения и играят основно поддържаща роля по отношение на телесния интегритет (телесното ядро - „body core“) и запазване на баланса на тялото. За разлика от тях, костите в областта на крайниците осъществяват много по-голям обем движения. Чрез тях се осъществява не само самото придвижване на тялото в пространството, но се извършват и най-разнообразни дейности, повечето от които, от физична гледна точка, се осъществяват на базата на т. нар. лостов механизъм. Всичко това е свързано с прилагането на големи мускулни сили върху подлежащия скелет и изисква от своя страна достатъчна костна здравина, което би следвало да обясни и силната положителна връзка между мускулната маса и костната маса в областта на апендикуларния скелет (крайниците).

Подобни на нашите резултати се съобщават и в други проучвания, които установява, че KMP в долната част на гръбнака показва положителна корелация с BMTM само при децата с нормално или наднормено тегло, но не и сред затлъстелите деца. От

друга страна, са налице данни, че не се установяват корелации между лп-КМП и общата и абдоминална ММ при децата без затлъстване, докато негативна такава се намира само при децата със затлъстяване.

Julian и сътр., 2021 год., не намират разлики в стойностите за цт-КМП между умерено затлъстели (ITM P95-P99) и екстремно затлъстели (>P99) момичета и момчета, но установяват сигнификантно по-нисък TBS - Trabecular bone score и по-ниска КМП в областта на гръбнака при екстремно затлъстелите участници. Отклоненията в стойности на TBS показват, че очевидно намалената лумбална КМП при екстремно затлъстелите се дължи на промени в самата трабекуларна микроархитектура на лумбалните прешлени. Подобни резултатите се съобщават и при изследвания на млади възрастни, където се намира негативна корелация между TBS с ИТМ, общата мастна и ВМТ, независимо от БМТМ.

ВЪГЛЕХИДРАТНА ОБМЯНА И КОСТНИ ПОКАЗАТЕЛИ

Нашите резултати показаха положителната корелация на КМП със стойностите на HbA1c и серумния инсулин на гладно, които бяха най-добре проявени при момичетата от група МС-2. Влиянието на гликемията и наличието на инсулинова резистентност върху костната обмяна са широко обсъждани в литературата особено при проучвания на възрастни, включително и при пациенти с предиабет и Т2ЗД. Налице са данни, че във физиологични нива инсулинът проявява анаболен ефект върху костната обмяна. С това се обясняват и данните от проучвания, които установяват по-високи стойности за КМП сред тип 2 диабетици. Самата гликемия също може да има известно про-остеогенно влияние, докато инсулинът вероятно оказва директен анаболен ефект върху костта, активирайки остеобластната функция посредством стимулиращото синергично влияние заедно с IGF-1 и паратхормона и увеличаване на производството на остеокалцин. Други проучвания съобщават за по-ниско КМС в областта на лумбалните прешлени и по-ниска цт-КМП при юноши и девойки с инсулинова резистентност и предиабет след направена корекция на костните параметри за ръст и БМТМ. Нашите резултати не установиха статистически значими корелации между костната маса коригирана за БМТМ (КМС/БМТМ) и изследваните показатели на въглехидратната обмяна.

ЛИПИДИ И КОСТНИ ПОКАЗАТЕЛИ

Нашите данни за корелации между липидните показатели и остеометричните костни параметри са комплексни и разнопосочни, което ги прави трудни за интерпретиране. Предполагаме, че зад повечето така получени резултати стои повече ефекта на наднормената телесна маса, отколкото асоциираната със затлъстяването начална дислипидемия. Получените от нас данни за положителна връзка между нивата на ТГ и КМП (както целотелесна, така и лумбална) и негативната корелация между HDL-холестеролът и лп-КМП е описана в проучвания при възрастни. Nan и сътр. например установяват при жени значима отрицателна корелация между HDL-холестерола и КМП на лумбалния гръбнак и КМП на шийката на бедрената кост, докато при изследваните от тях мъже същите корелации не показват сигнификантност. Освен това те намират, че независимо от пола, ТГ корелират положително с КМП на лумбалния гръбнак и КМП на шийката на бедрената кост - резултати, които са в унисон с получените от нас данни. В изследване на юноши и девойки, Wang GX и сътр. установяват негативна връзка между нивата на HDL-холестерола и КМП само при мъжкия пол. Интересни са и данните съобщени през 2012 год. от Lawlor и сътр. Те изследват 2305 юноши, средна възраст 15,5 години, и установяват, че понижените нива на HDL-холестерол и увеличената кръвна глюкоза и серумен инсулин на гладно корелират негативно със стойностите на КМП и КМС. Коригирани спрямо ММ обаче тези зависимости се заличават. За значението на нарушенията в липидната обмяна и риска от развитие на остеопороза, говорят и данните от проучване на Abramowicz и сътр, включващо 103 деца със затлъстяване, в което авторите намират корелация между фрактурния риск и завишените серумни нива на холестерол при момичетата.

ПИКОЧНА КИСЕЛИНА И КОСТНИ ПОКАЗАТЕЛИ

Установената от нас сигнификантно положителна корелация между ПК и цт-КМП е интересна находка, която е докладвана до момента и в други проучвания, предимно при възрастни. През 2016 година Veronese и сътр. провеждат обширен мета-анализ (19 проучвания, > 55800 пациента) като обобщават събраните до момента резултати. На първо място те стигат до заключението, че протективната роля на ПК спрямо костния

метаболизъм се дължи най-вече на нейната изразена антиоксидазна активност - ПК е отговорна за 30-50% от екстрацелуларната плазмена антиоксидазна активност. Освен това се установява, че нивата на ПК се покачват успоредно с повишаване на ИТМ и намаляването на нивата на 25(ОН) витамин Д.

Едно от малкото изследванията в детско-юношеска възраст е публикувано през 2020 година. В него Рап и сътр. изследват 7320 юноши и девойки на възраст между 12 и 19 години. Резултатите показват, че са налице възрастови и полови различия. Връзка между ПК и КМП се намира най-вече при по-малките участниците - на възраст от 12 до 15 години, както и предимно при момчетата в сравнение с момичетата. При момичетата се установява U-образно разпределение на асоциацията между ПК и КМП, което сочи, че силно завишените стойности на ПК могат да имат негативен ефект върху КМП в женския пол.

Други проучвания показват, че може да се касае и за расови и популационни различия, а също така се отдава значение и на телесното тегло. Така например изследване на Zhang и сътр. проведено в Китай намира негативна корелация между стойностите на ПК при затлъстели мъже, но не и при жени със затлъстяване.

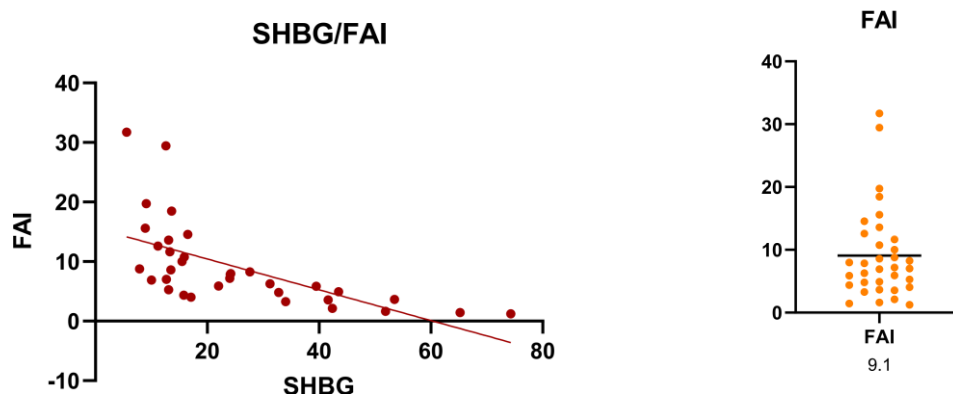
ХОРМОНАЛНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ И КОСТНИ ПОКАЗАТЕЛИ

По отношение на връзката между изследваните от нас хормони и костните параметри, прави впечатление, че сигнификантни корелации се намират в общата група и единствено при разпределение на момичетата според критериите за МС, но не и при разпределението им според степента на затлъстяване.

Най-важните според нас резултати в тази част от проучването са установената сигнификантна негативна корелация между SHBG и цт-КМП и сигнификантната позитивна корелация между нивата на тестостерона и показателите за лумбална КМП - лп-КМП и BMAD. Негативна връзка между нивата на SHBG и КМП е описана в множество проведени до момента проучвания, като най-често това се отдава на активирането на костната резорбция. По-интересни са данните на Zhu и сътр., които при изследване на постменопаузални жени, установяват, че асоциацията между SHBG и КМП има по-скоро U-образна форма – т.е. освен високите стойности на SHBG, поднормените му нива също

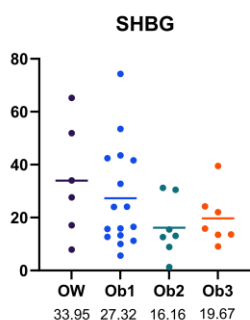
могат да компрометират КМП. По подобен начин, Хи Ке и сътр. намират U-образна форма на асоциация между нивата на тестостерона и КМП при изследване на девойки на възраст 12-19 години.

Относно нашите резултати, тъй като цялостелесните костни показатели отразяват повече състоянието на кортикалната кост, а тези на лумбалните прешлени – предимно трабекулярната кост, считаме, че е възможно SHBG да оказва своето негативно влияние най-вече върху кортикалния скелет, докато тестостеронът да повлиява предимно изграждането на трабекулярната скелетна компонента. Възможно е също така обаче и двете наблюдавани корелации да сочат в една и съща посока, имайки предвид, че нивата на SHBG и тези на свободния тестостерон са пряко реципрочно взаимосвързани. SHBG е плазмен гликопротеин синтезиран в черния дроб, който свързва половите хормони и така регулира тяхната бионаличност. Нивата му се увеличават в предпубертетните години, като достигат максимума си непосредствено преди началото на пубертета. SHBG свързва с по-голям афинитет тестостерона отколкото естрадиола, а нивата му при жени са до два пъти по-високи. Естрогените стимулират производството на SHBG, докато андрогените го блокират. Намаление на нивата на SHBG води до повишаване на свободния тестостерон, който се изследва трудно, но може да бъде изчислен под формата на т. нар. индекс на свободни андрогени - FAI ($\text{FAI} = 100 \cdot (\text{Total Testosterone} / \text{SHBG})$). При изследваните от нас момичета, съотношението между SHBG и свободен тестостерон, представен като FAI, е с добре видима реципрочна връзка. **(Фиг. 77а)** Средната стойност на FAI за общата група участнички е 9,1, което е близо до горната граница на нормата за женския пол (N 7-10). **(Фиг. 77б)**



Фиг. 77 а) Корелация между нивата на FAI и SHBG; б) Разпределение на FAI в общата група

Отдавна е установено, че нивата на SHBG спадат при затлъстели възрастни, за което първоначално се е считала за отговорна основно хиперинсулинемията, докато впоследствие се намира, че увеличението на проинфламаторните цитокини при затлъстяване вероятно има водеща роля. Статистически сигнификантно спадане в нивата на SHBG с увеличаване на степента на затлъстяване се наблюдава и сред изследваните от нас момичета. (Фиг. 78)



Фиг. 78 Нива на SHBG според степента на затлъстяване (OW = наднормено тегло; Ob1 – лекостепенно затлъстели; Ob2 – умерено затлъстели; Ob3 – екстремно затлъстели)

Не на последно място, намерените сигнификантно по-ниски нива на естрогени при момичетата от MC-2 групата в сравнение с тези от група MC-1 са също важна находка - хипоестрогенемията и свързаната с нея активация на остеокластната функция, според нас показва, че момичетата с налични вече метаболитни усложнения вероятно са под риск от по-ранно начало на костна загуба и по-ранно развитие на остеопорозни изменения.

ВИТАМИН Д И КАЛЦИЕВО-ФОСФОРНА ОБМЯНА

Установената от нас хиповитаминоза Д със средни нива на 25(OH) vit D от 17.77 нг/мл. в общата група на участничките в проучването е умерена, но може да се приеме за потенциално клинично значима, въпреки липсата на отклонения в калциевите нива и нивата на паратхормона. Поради секвестрацията в МТ, по-ниските нива на 25 (ОН) витамин Д са обичайна находка сред възрастни и деца със затлъстяване, и може допълнително да наруши костната обмяна чрез намаляване на калциевата абсорбция в ГИТ и развитието на вторичен хиперпаратиреоидизъм. Сред възрастни затлъстяването

повишава над трикратно риска от развитие на хиповитаминоза Д, докато в детска възраст, публикуван през 2020 година мета-анализ, който обхваща 20 проучвания и общо над 24 600 деца и юноши, установява релативен риск за хиповитаминоза Д сред затлъстелите деца от 1,41 (95% CI = 1.26--1.59), (I² = 89%, p < 0,01). Интересни са и данните от друг мета-анализ, чийто автори заключават, че при затлъстелите деца най-добрият начин за корекция на хиповитаминоза Д и подобряване на инсулиновата резистентност е даването на високи дози 25 (ОН) витамин Д (> 4000Е/дневно).

ЧАСТ VI. ИЗВОДИ

1. ЕПИДЕМИОЛОГИЧНА ЧАСТ:

1) Намерената обща фрактурна честота в изследваната от нас детско-юношеска популация от 13,1/1000 е относително ниска в сравнение с данните от други европейски държави (12-36/1000, средно около 20/1000)

2) Установените допълнителни епидемиологични характеристики - разпределение на счупванията по пол, възраст, локализация и др., са в унисон с данните от други проучвания публикувани по-рано

3) Сред децата с фрактури, 42% от момчетата и 31% от момичетата са имали повече от една фрактура, което е по-висок процент от съобщаваните до момента в литературата.

4) При децата с повече от едно счупване, с увеличаване на броя на фрактурите се наблюдава увеличение на процента на тези с наднормено тегло/затлъстяване, тенденция по-силно изразена сред момичетата.

5) Не се откриха разлики във вида и честотата на допълнителните мускулно-скелетни оплаквания сред децата без и тези с фрактури.

2. КЛИНИЧНА ЧАСТ:

1) След корекция за телесното тегло, разликите в КМП между девойките с различна степен на затлъстяване се заличават, което показва, че от чисто механична

гледна точка, абсолютната костна маса при децата с високостепенно затлъстяване вероятно е недостатъчна за да поеме повишените механични натоварвания

2) Положителната връзка между цт-КМП и ВМТ прогресивно отслабва с нарастване на степента на затлъстяване, като в подгрупата на момичетата с екстремно затлъстяване се установява негативна корелация, което сочи, че „стимулиращото“ влияние на МТ върху костната система е налице само до определена степен на затлъстяване, а впоследствие, с допълнителното натрупване на мазнини и вероятното отключване на метаболитни отклонения, този ефект се губи като последващото влияние на МТ върху костта придобива негативен характер.

3) Силно положителната корелация между цт-КМП и показателите за БМТМ, в това число мускулната маса като неин основен компонент, показват, че БМТМ се явява водещ стимул за увеличаване на цт-КМП, но не и тази в областта на гръбнака.

4) КМС коригирано спрямо БМТМ (КМС/БМТМ), както и КП спрямо ръста (КП/ръст) намаляват прогресивно с увеличаване на степента на затлъстяване и количеството ВМТ, което показва прякото негативно влияние на МТ върху костната обмяна.

5) При високостепенно затлъстелите девойки, в областта на ръцете количеството на мастната маса надхвърля това на мускулатурата, което корелира силно негативно с КМС и костната площ, и показва, че при свръхтегло компенсаторното развитие на скелетната мускулатура в областта на крайниците вероятно е недостатъчно за изграждане на адекватна подлежаща кост.

6) При момичетата с високостепенно и екстремно затлъстяване се установява силно намалена цт-КП, както и КП в областта на ръцете. Нормалният ръст на изследваните девойки подсказва дефицит в растежа на костите на диаметър, което вероятно е и една от водещите причини за наблюдаваната при тях повишена честота на фрактури на предмишницата.

7) За разлика от цт-КМП, стойностите на лп-КМП не показват връзка с теглото, ИТМ, коремната обиколка и останалите показатели за мастна и безмастна маса - провеждането само на целотелесни остеометрични изследвания е достатъчно за определяне на костния статус.

8) Между момичетата разпределени в групи на „метаболитен“ принцип се установяват по-малко сигнификантни различия в костните параметри в сравнение с тези, които се установиха при разделянето на участничките според степента на затлъстяване – вероятно ролята на МТ per se (механичен товар, производство на адипокини и др.) е водеща пред самите метаболитни нарушения.

9) Положителната асоциация между цт-КМП и HbA1c и серумния инсулин на гладно сочи, че гликемията може да има известно про-остеогенно влияние, докато самият инсулин вероятно оказва директен анаболен ефект върху костта.

10) Положителна асоциация между нивата на ПК и цт-КМП е доказана в множество проучвания сред възрастни (данните сред юноши са единични), като се счита, че е възможно протективната роля на ПК върху костта да се дължи на нейната изразена плазмена антиоксидантна активност.

11) При всички участници в проучването се установява лека до умерена хиповитаминоза Д със средни нива на 25(ОН) витамин Д в субоптимални стойности – 17.77 нг/мл, която се задълбочава с напредване на затлъстяването, вероятно поради допълнително инкорпориране на витамин Д в мастната тъкан.

ЧАСТ VII. ПРИНОСИ:

1) Настоящата дисертационна работа е първото българско изследване върху епидемиологията на фрактурите в детска възраст, като резултатите са сравними с публикуваните по-рано от други страни и са отлична база за бъдещи проучвания в областта на детското костно здраве у нас и най-вече за проследяване на фрактурната честота сред българските деца в бъдеще.

2) Резултатите от епидемиологичния анализ потвърждават приетата в света практика, че деца претърпели повече от 2 фрактури са показани за допълнителни изследвания с цел уточняване наличието на подлежаща костна патология.

3) За първи път у нас се прави детайлен анализ на телесните параметри и тяхната връзка с метаболитните отклонения, като се доказва водещото влияние на мастната и безмастна телесна маса върху костния растеж през юношеството

4) За първи път у нас се изследват и анализират DXA денситометрични показатели за количество ВМТ и се определят корелациите на ВМТ с костното здраве сред деца в юношеска възраст.

5) Резултатите от настоящото проучване, сочещи към задълбочаване на костния дефицит с напредване на степента на затлъстяване, изискват въвеждането в клиничната практика на рутинни скриниращи остеометрични изследвания, особено сред юношите с високостепенно и екстремно затлъстяване.

6) Установените от нас данни за силно намалена цялостна костна площ при девойките с високостепенно и екстремно затлъстяване е резултат с потенциал за допълнителни изследвания в тази насока.

7) Данните от биоелектрически импедансен анализа за определяне на телесния състав показваха, че за клиничната практика, това може да бъде нов, ефикасен и високоинформативен метод за диагностика и проследяване на деца и юноши с наднормено тегло и затлъстяване

8) Установеният сред затлъстелите девойки латентен дефицит на витамин Д е предпоставка за допълнителни проучвания и изисква въвеждането на по-широк скрининг за статуса на витамин Д сред децата и юношите със затлъстяване

ЧАСТ VIII. ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ

Бояджиев В., Йотова В. Костна биология през периода на детството и влияние на затлъстяването върху растящата детска кост, сп. Педиатрия, бр 1/2011 год, стр 20-23

Boyadzhiev V. , V. Iotova, B. Varbanova. Epidemiology of Childhood Fractures in Bulgaria: A Retrospective Survey. ESPE Abstracts (2022) 95 P1-426

Boyadzhiev V., M. Stoyanova, V. Iotova et al. Osteoporosis-pseudoglioma syndrome (OPPG) in two Bulgarian girls with c.2409_2503+79del mutation in LRP5 gene. 14th International Conference on Osteogenesis Imperfecta, Sheffield, UK, 30 August – 2 September 2022, LM 9

Бояджиев В. Х-свързан хипофосфатемичен рахит, сп. „Педиатрия плюс“, бр 9/2023 година II, стр. 30-38

Бояджиев В. „Влияние на телесното тегло и мастната тъкан върху костната здравина и фрактурния риск при деца“, сп. Педиатрия, бр 2/2024 год, стр 7-10

Boyadzhiev V., V. Iotova, B. Varbanova. Bone growth deficits correlated with visceral fat mass volume in adolescent girls with severe and extreme obesity. ESPE Poster (2024) P3-283

ЧАСТ IX. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последните 20 години затлъстяването в детско-юношеска възраст се превърна в основен здравен проблем не само поради бързо нарастващата си честота, но и във връзка с многобройните свързани с него съпътстващи заболявания и усложнения. Броят на децата със затлъстяване към 2030 година се очаква да достигне 250 милиона.

Състояния доскоро почти непознати в педиатрията, като инсулинова резистентност, нарушен глюкозен толеранс и артериална хипертония, сега са все по-често срещани дори в по-малката възраст. Наред със сърдечно-съдовите и метаболитни отклонения, сред децата с наднормено тегло напоследък зачестяват и ортопедичните проблеми свързани с механичното свръхнатоварване на костно-ставния апарат - валгусни и варусни деформации на подбедриците, плоскостъпие, епифизиолиза и асептична некроза на главата на бедрената кост.

Повишената фрактурна честота сред децата с наднормено тегло и затлъстяване е относително отскоро разпознат медицински проблем. Основните факторите отговорни за този повишен фрактурен риск включват влошените показатели за КМП и намалената КП, самото телесно свръхтегло и променената телесна композиция – процента мускулна и мастна маса и тяхното разпределение, особено количеството ВМТ, метаболитния статус, неправилния начин на хранене, намалената физическата активност, нарушения баланс, наличието на съпътстващи усложнения и др.

Изглежда, че сложната връзка между МТ и костната система зависи от няколко фактора, сред които от най-голямо значение се оказват 1) възрастта (ранно детство, пубертет, зряла или сенилна възраст), 2) степента на затлъстяване (умерено или ексцесивно) и 3) локализацията на мастните депозити – по андроиден или гиноиден тип, количеството подкожна МТ и ВМТ, мазнините в мускулатурата, КМ и др.