



**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ
„ПРОФ. Д-Р ПАРАСКЕВ СТОЯНОВ”, ВАРНА
ФАКУЛТЕТ „МЕДИЦИНА”
КАТЕДРА ПО ПЕДИАТРИЯ**

Д-р Калоян Цветанов Цочев

**ОЦЕНКА НА МЕТАБОЛИТНИЯ РИСК ВЪВ ВРЪЗКА С ВИСЦЕРАЛНАТА
МАСНА МАСА И ФИЗИЧЕСКАТА АКТИВНОСТ ПРИ ПАЦИЕНТИ СЪС
ЗАХАРЕН ДИАБЕТ ТИП 1 С ГОЛЯМА ДАВНОСТ**

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд за присъждане на научна и образователна степен
„ДОКТОР”

Научна специалност „ПЕДИАТРИЯ”

Научен ръководител:

Проф. д-р Виолета Йотова, д.м, д.н.

Научни рецензенти:

Проф. д-р Цветалина Танкова, д.м.н

Доц. д-р Соня Галчева, д.м.

Варна, 2025

Дисертационният труд е представен на 188 страници и съдържа 32 фигури, 54 таблици и 4 приложения. Библиографията обхваща общо 390 литературни източника, от които 9 на кирилица, 376 на латиница, 2 препратка към уебстраници и 3 препратки към национални документи.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита на заседание на Катедрен съвет към Педиатрия при Медицински университет „Проф. д-р П. Стоянов“ – Варна.

НАУЧНО ЖУРИ

Председател: Доц. д-р Соня Галчева

Външни членове:

Проф. д-р Цветалина Танкова, д.м.н

Доц. д-р Чайка Петрова, д.м

Доц. д-р Невена Чакърова, д.м

Резервен външен член:

Доц. д-р Нарцис Нисим Калева-Ходжева, д.м.

Вътрешни членове:

Доц. д-р Соня Галчева, д.м.

Проф. д-р Виолета Йотова, д.м., д.м.н

Резервен вътрешен член:

Доц. д-р Наталия Ушева, д.м.

Защитата на дисертационния труд ще се състои на 26.08.2025 г. в УМБАЛ „Св Марина” – Варна, в зала „Владимир Иванов” и онлайн от 11 ч. на заседание на Научното жури.

Материалите по защитата са на разположение в библиотеката на Медицински университет „Проф. д-р П. Стоянов“ – Варна и в електронен вид на сайта на МУ-Варна.

СЪДЪРЖАНИЕ

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ В ТЕКСТА / 5

ЧАСТ I. ВЪВЕДЕНИЕ / 7

ЧАСТ II. ПРЕДПОСТАВКИ ЗА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД / 9

ЧАСТ III. ЦЕЛ НА ПРОУЧВАНЕТО / 10

ЧАСТ IV. ЗАДАЧИ НА ПРОУЧВАНЕТО / 10

ЧАСТ V. УЧАСТНИЦИ И МЕТОДИ / 11

ЧАСТ VI. РЕЗУЛТАТИ / 22

ЧАСТ VII. ОБСЪЖДАНЕ / 61

ЧАСТ VIII. ИЗВОДИ / 83

ЧАСТ IX. ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД / 84

ЧАСТ X. ЗАКЛЮЧЕНИЕ / 85

ЧАСТ XI. НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И СЪОБЩЕНИЯ / 86

БЛАГОДАРНОСТИ / 87

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ В ТЕКСТА

ВММ – Висцерална мастна маса
ДАН – Диастолно артериално налягане
ДБК – Дневен брой крачки
ДКА – Диабетна кетоацидоза
ЕМТ – Епикардна мастна тъкан
ИВММ – Изчислена висцерална мастна маса
ИР – Инсулинова резистентност
ИТМ – Индекс на телесна маса
КГ – Кръвна глюкоза
КТ – Компютър-томографско изследване
МАУ – Микроалбумин в урина
НТ – Наднормено тегло
ОБК – Общ брой крачки
ОТ – Обиколка талия
ОХ – Общ холестерол
САН – Систолно артериално налягане
СС – Сърдечно-съдов
ССЗ – Сърдечно-съдови заболявания
СЧ – Сърдечна честота
Т – Тестостерон
Т1ЗД – Тип 1 захарен диабет
Т2ЗД – Тип 2 захарен диабет
ТрГ – Триглицериди
ФА – Физическа активност
ЯМР – Ядрено магнитен резонанс
ADA – Американска диабетна асоциация
ALAT – Аланин аминотрансфераза
ASAT – Аспартат аминотрасфераза
CACS – Коронарен калциев скор
CGM – Непрекъснато глюкозно монитуриране
CRP – С-реактивен протеин

DEXA – Dual energy X-ray absorptiometry

HbA1c – Гликиран хемоглобин

HDL-c – HDL-холестерол

IL-6 – Интерлевкин 6

Irisin – Айризин

ISPAD – Международно педиатрично дружество за лечение на деца и юноши с диабет

LDL-c – LDL-холестерол

HOMA-IR – Хомеостазен модел за оценка на инсулинова резистентност

LAPi – Индекс на липидно акумулиране

LPT – Лептин

MET – Метаболитен еквивалент

QUICKI – Количествен индекс за проверка на инсулинова чувствителност

SHBG – Свързващ половите хормони глобулин

STENO – Класифициран сърдечно-съдов риск при пациенти с тип 1 захарен диабет

TIR – време в целевия диапазон

TNFA – Тумор некротизиращ фактор алфа

TryGI – Индекс на отношение ТрГ/КГ

VAI – Висцерален адипозен индекс

TIR – Време в таргет

GMI – индикатор за контрол над глюкозата посредством CGM

CV – коефициент на вариабилност

НЗОК – Националната здравно-осигурителна каса

SD – Стандартно отклонение

ЧАСТ I. ВЪВЕДЕНИЕ

Тип 1 захарен диабет (Т1ЗД) е хронично заболяване, причинено от автоимунна реакция в организма. В основата му е увреждане на бета-клетъчната структура, довеждаща до прогресивна деструкция на клетките с последващ инсулинов дефицит. Диагностицирането на Т1ЗД още в ранна детска възраст изисква внимателно управление през периода на юношеството, както и през последващата зряла възраст.

От друга страна, разпространението на наднорменото тегло и затлъстяването при възрастните и децата непрекъснато нараства в световен мащаб и се е удвоило за последните три десетилетия. По данни от Проучване за глобалния болестен товар (Global Burden of Disease Study) от 2015 г. се вижда, че честотата на затлъстяването по света е близо 5% при децата и 12% при възрастните в общата популация, като това е причина за над 4 милиона смъртни случая от сърдечно-съдови заболявания (ССЗ). Наднорменото тегло и затлъстяването се превръщат в един от водещите проблеми при голяма част от пациентите с Т1ЗД през целия им живот, като делът на засегнатите варира от 2.8% до 37.1% в различни страни по света. Основен фактор за трудното отчитане на нарастващия риск от ранни усложнения, свързан със затлъстяването в наши дни, е липсата на индивиди със затлъстяване в близкото минало поради относително по-лошия диабетен контрол, протичащ с предимно катаболни процеси при засегнатите хора и порядкото приложение на флексибилен интензифициран начин на лечение до скоро. За българските пациенти с Т1ЗД статистически данни относно наличието на затлъстяване се откриват единствено в базата данни на международния SWEET регистър, в който присъстват пациентите, живеещи в региона на област Варна и София.

Стремежът към нарастващо познание за ролята на възпалението и ВММ в патогенезата на усложненията при Т1ЗД неизменно присъства в работата на водещи европейски центрове. Затлъстяването е прогресиращ рисков фактор, но ролята му за диабетните усложнения и сърдечно-съдовата (СС) патология при пациенти с Т1ЗД е недоизяснена. Към момента в литературата не се откриват препоръки за поведение при лица с Т1ЗД и наднормено тегло/затлъстяване. Метаболитно активната ВММ при лица с Т1ЗД е слабо проучена до момента.

Има доказателства, че редовната физическа активност (ФА) подобрява общото здраве, намалява риска от наднормено тегло, затлъстяване и хронични заболявания. При пациентите с Т1ЗД има основни ползи за постигане на добър контрол на диабета и подобрява инсулиновата чувствителност. Практически насоки относно вида, продължителността и интензитета на ФА, подходящи за съответната възраст, пол и лечение, са все по-често обсъждани от ISPAD и ADA. Новите устройства за мониториране и проследяване на ФА в реално време са все по-достъпни, но въпреки това данни за ФА при пациентите с Т1ЗД с голяма давност остават оскъдни.

Влошаването на метаболитния контрол е често срещано през юношеския период от живота на децата с Т1ЗД, поради което за благосъстоянието и дълголетието на пациентите, включително в зряла възраст, е от изключително значение да бъдат затвърдени добрите навици за ФА и да бъдат преустановени порочните такива навреме.

Приоритизирането на проекти с икономическа ефективност и конкретна навременна ангажираност с цел избягване на усложнения при пациентите с хронично-инвалидизиращи заболявания, какъвто е Т13Д, е с изключителна важност в научен и здравно-профилактичен план.

ЧАСТ II. ПРЕДПОСТАВКИ ЗА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. Удължена продължителност на живота на пациентите с тип 1 захарен диабет (Т1ЗД), която неизбежно увеличава риска от възникване на нехарактерни в миналото състояния като метаболитен синдром, дислипидемия, атеросклеротични заболявания и преждевременно настъпващи сърдечно-съдови заболявания (ССЗ). Понастоящем в страната липсват наблюдения върху тези усложнения при продължителна давност на заболяването.
2. Комплексна оценка на рисковия профил на пациентите с Т1ЗД с приемственост между дейността на детски ендокринолози, ендокринолози и кардиолози за съвместно превантивно наблюдение на пациенти с Т1ЗД, както и за определяне на най-правилната профилактична или терапевтична стратегия при всеки отделен индивид, започваща още от детска възраст, към момента липсва в нашата страна.
3. Необходимост от нови лабораторни методи за оценка на биомаркери за възпаление и метаболитни нарушения би дало възможност на клиницистите и изследователите за откриване на потенциалните неблагоприятни рискови фактори за метаболитни нарушения и ССЗ при пациентите с Т1ЗД.
4. Спешна необходимост от оценка на физическата активност при пациенти с Т1ЗД, каквато у нас все още не е извършвана. Нейната корелация с други рискови фактори може да допринесе за по-значими действия за профилактика на ССЗ и метаболитните нарушения при лица с Т1ЗД.
5. Наличие на добро обхващане на пациентите, пълна фармацевтична гама от медикаменти и достъп до уреди за самоконтрол на диабета у нас. Добра връзка на участващите клиники с пациентите им с тип 1 захарен диабет.

ЧАСТ III. ЦЕЛ НА ПРОУЧВАНЕТО

Да се оцени метаболитният риск във връзка с висцералната мастна маса и физическата активност при пациенти с тип 1 захарен диабет с голяма давност.

ЧАСТ IV. ЗАДАЧИ НА ПРОУЧВАНЕТО

1. Да се съберат данни относно нивото на диабетен контрол и метаболитния профил на лица с дългогодишен тип 1 захарен диабет, заболели в детска възраст.
2. Да се провери ролята на ВММ за метаболитния риск и отношението ѝ към метаболитния контрол в популация на пациенти с дългогодишен Т1ЗД.
3. Да се сравнят утвърдени методи за изчисляване на ВММ и взаимовръзката им с някои биохимични показатели с метаболитно значение при Т1ЗД.
4. Да се оцени ФА и ролята ѝ за метаболитния контрол при пациенти с дългогодишен Т1ЗД.
5. Да се оцени връзката между ФА и други фактори, свързани със сърдечно-метаболитния риск при пациенти с Т1ЗД.
6. Да се определи значението на някои социални, поведенчески и социо-демографски фактори за метаболитния контрол при пациенти с Т1ЗД с голяма давност.

ЧАСТ V. УЧАСТНИЦИ И МЕТОДИ

ДИЗАЙН НА ПРОУЧВАНЕТО – ТИП СЛУЧАЙ-КОНТРОЛА

1. Участници

Размерът на извадката на лицата с Т13Д е определен след анализ на заболяемостта в региона на Североизточна и Източна България.

Основен таргет за включване в настоящото проучване са пациенти с Т13Д, заболели в детско-юношеска възраст. В Първа детска клиника на УМБАЛ „Св. Марина” – Варна, средногодишно в момента се диагностицират и започват инсулиново лечение между 40 и 55 деца и юноши от 0 до 18 год. възраст. Честотата (prevalence) към 2021 г. според IDF Diabetes Atlas за България е 1.11/1000, а общият брой пациенти в региона е над 2000. Дори и миграцията да е много голяма, този брой хора с Т13Д предполагаше при планирането наличие на достатъчен брой пациенти, които да могат да бъдат поканени за участие в настоящото проучване.

По данни на Клиниката по ендокринология към УМБАЛ “Св. Марина” - Варна, новодиагностицираните случаи на Т13Д са 12-15 годишно. За период от 30 г. назад, това предполага около 400 нови пациенти. При 8.7% горна граница на смъртност от Т13Д в областта (Patterson et al.) и предвидена около 20% миграция и 20% отказ за включване, броят на вероятните участници, желаещи участие, се очертава около n=120.

С цел популяризиране на проекта и привличане на участници беше изработена и разпространена сред лекари-ендокринолози и общопрактикуващи лекари брошура (Прил. 1), обясняваща целите на проекта и ползите за участващите в него. В медийното и Интернет пространства се анонсираха начините за включване в проекта, с контакти за връзка с изследователския екип. Проведоха се телефонни разговори и индивидуални срещи на изследователите (основно на дисертанта) с повечето специалисти по ендокринология, работещи в доболничната помощ в гр. Варна и в областта. Възможността за представяне на проекта пред аудиторията на ежегодната научна среща “Варненски ендокринологични дни”, проведена на 23-25 ноември 2018 г., допълнително допринесе за бързото информиране на ендокринолозите в областта за основните изисквания за включване в изследването, както и даде достатъчно информация по отношение на изключващите критерии.

Определени бяха следните критерии за включване/изключване в проучването:

1.1. Критерии за включване

- Пациенти с над 15 годишна давност на категорично диагностициран Т13Д;
- Здрави доброволци, съответстващи по пол, възраст и ИТМ на участниците с Т13Д;
- Желание за участие, удостоверение с писмено информирано съгласие;

1.2. Критерии за изключване

- Участие в клинични изпитвания на медикаменти или друг вид експериментална терапия;
- Значима психична увреда или друг вид запрещение за самостоятелно решение за участие;
- Значима инвалидизация и/или обездвижване;

- Над 3% промяна в телесното тегло в последните 3 месеца;
- Преживени съдови инциденти като миокарден инфаркт, инсулт или периферен съдов инцидент;
- Остро възпалително или др. заболяване, както и остро декомпенсирано състояние, свързано с диабета;
- Настъпила или планирана бременност;
- При участниците с диабет: преживени тежки хипогликемии или диабетна кетоацидоза (ДКА) в последните 3 месеца; тежки документиранни микроваскуларни диабетни усложнения;

Участниците, подбрани според посочените критерии за включване/изключване и подписали Информирано съгласие, са изследвани в периода ноември 2018 г. до ноември 2020 г. на територията на УМБАЛ „Света Марина“– гр. Варна.

Първоначално са планирани 180 участници в съотношение 2:1 случаи към контроли, от които 120 лица с поне 15-годишна давност на тип 1 захарен диабет и 60 здрави лица, съобразени по възраст, пол и доколкото е възможно, по ИТМ.

Издирването на пациенти започна с преглед на наличните регистри от клиниката по детска ендокринология на УМБАЛ „Св Марина“ Варна за периода преди 2005г. Липсата на електронно досие и използвания до скоро писмен вид за съхранение на информация създадоха трудности, като едва 1/3 от необходимия брой участници бе набавена. Липса на актуален телефон, имейл или адрес за връзка бяха сред основните бариери. Това наложи останалата част от участниците да бъде събрана посредством ендокринолозите с амбулаторна практика.

Организираха се индивидуални срещи с ендокринолозите, оторизирани с амбулаторното наблюдение на пациентите с Т1ЗД и се изготви индивидуален списък на потенциалните участници, отговарящи на критериите. Наличието на електронна система за съхраняване на данните от амбулаторното наблюдение спомогна бързо те да бъдат издирени. Последва обаждане с подробно разяснение за програмата, ползите и съответните рискове за пациента. Уточни се последователността и вида на манипулациите, тяхната продължителност и изисквания за провеждането им. Съобщиха се етичните изисквания, необходимостта от подписване на информирано съгласие за провеждането на изследванията, събиране и анализиране на здравната информация и начина на кодиране и съхранение на съответните лични данни. Уточни се, че участието е напълно безплатно и доброволно, като пациентът има право да го прекрати по всяко време, без да е необходимо да дава каквито и да е обяснения и без последици за лечението му по-нататък.

След получаване на устно съгласие за участие се пристъпи към уточняване на евентуална дата за визита или при нужда, от допълнително време за обмисляне на участието. Около 70% от необходимите участници с Т1ЗД и съответните контроли бяха включени до края на 2019 г. Последвалата COVID-19 пандемия, с блокиране на лечебните заведения от множеството заболяли и наложения локдаун стопира процеса на подбор на пациенти и наложи промяна и удължаване на периода на подбор на пациенти за проекта. Скоро след приключване на първата вълна на заболяемост и с разхлабване на ограничителните мерки, в рамките до края на месец ноември 2020 г., финалният брой участници бе събран. С цел уеднаквяване на броя на пациентите и съответните им

контроли, както и съотношението мъже:жени при участниците, техният брой бе леко завишен. Последва въвеждането на данните в статистическата платформа SPSS, почистването им от евентуални грешки и тяхното обобщаване.

2. Методи

Проучването е двуетапно, като визитите са извършени с интервал от една седмица. При **първата визита** участникът се явяваше в Центъра в УМБАЛ “Св. Марина” Варна, за провеждане на антропометрични, клинични и специфична група от лабораторни и образни изследвания, свързани със сърдечно-съдовия и метаболитен риск. Всички получиха специално подготвена за целите на проучването анкета, която спокойно да попълнят у дома и да донесат на Визита 2. Участниците са инструктирани за носене на акселерометър и са обучени за записване на данните за ФА в специален предоставен дневник. Назначаван е 3-дневен хранителен дневник по спомен (food recall questionnaire), който да бъде попълнен непосредствено преди визита 2.

При **втората визита**, която беше в интервал от 5 до 7 дни след първата, е проведено интервю от главен изследовател с цел уточняване и допълване на липсващата информация от анкетата. Отново е вземана кръв за някои допълнителни метаболитни маркери, свързани предимно с физическата активност и е довършван панела от образни изследвания. Свалян е акселерометърът и са вземани данните за ФА, както и 3-дневния хранителен дневник по спомен (food recall questionnaire). Извършвано е интервюиране за качество на живот, както и са събирани данни за икономически анализ. Обикновено ЯМР за епикардна мастна тъкан (ЕМТ) и КТ са извършвани на първа визита, а DXA за ВММ – на втора визита.

По-долу последователно са представени използваните инструменти и методики.

2.1. Многопрофилно структурирано интервю

От всички изследвани лица са получени основни демографски данни: дата на раждане, пол, семейно положение.

Обхванати са въпроси от социално-икономическия статус и по-конкретно степен на образование, професия и степен на заетост.

При пациентите с Т13Д по-подробно се обследваха:

- датата на диагностициране на диабета и диабетния контрол през годините под формата на изследвания за гликиран хемоглобин (HbA1c%);
- претърпени остри усложнения (ДКА и тежки хипогликемии);
- вид и честота на налични микроваскуларни усложнения;
- настояща терапия, вкл. инсулинова и методи за нейното приложение.

Проучиха се видът на последните използвани инсулинови препарати, както и история на инсулиноприложение, включваща последен режим, употреба/липса на флексибилно дозиране и общи и относителни спрямо телесната маса инсулинови дози.

Потърсиха се анамнестични данни за друго автоимунно заболяване, придружаващи заболявания, прием на съпътстващи медикаменти и фамилна обремененост с Т13Д, други автоимунни и СС заболявания, вкл. хипертония.

Всеки участник е попълнил допълнителен въпросник, засягащ рисковото поведение (тютюнопушене, прием на алкохол и др.), особености на ежедневната ФА и хранителни навици.

За оценка на ежедневната физическа активност и хранителните навици е приложен валидизиран въпросник, използван в предходните проекти на екипа ToyBox (www.toybox-study.eu) и Feel4Diabetes (www.feel4diabetes-study.eu) по Horizon2020.

Оценка на алкохолната консумация е направена на базата на едноседмичен период на самонаблюдение. Събрани са данни за употребата на тютюневи изделия и честотата им (напр. брой цигари дневно).

2.2. Антропометрични данни

Телесната маса (теглото), ръстът и обиколката на талията (ОТ) се измериха посредством апарати SECA:

- дигитална везна SECA 861 (SECA Ltd., Hamburg, Germany);
- преносим ръстомер SECA 214 (SECA Ltd., Hamburg, Germany);
- еластичен метър SECA 201 (SECA Ltd., Hamburg, Germany).

Теглото се измери трикратно в леко облекло и без обувки, като се определи с точност до 0.1 kg.

Ръстът се измери трикратно с точност до 0.1 cm, спазвайки утвърдените правила за добра опора на петите, изправен стоеж и позиция на главата в хоризонтална имагинерна Франкфуртска равнина.

Обиколката на талията (ОТ) се измери двукратно с точност до 0.1 cm в края на спокойно издишване, на хоризонталната линия, разделяща дясна средна аксиларна линия между долния ръб на 10-то ребро и крилото на илиачната кост, като за достоверно се приеме второто измерване.

За оценка на наднорменото тегло и затлъстяването се използваха следните медико-биологични индекси:

- Индекс на телесната маса (ИТМ) - изчислен посредством утвърдената от Световната здравна организация (WHO) формула $\text{ИТМ} = \text{Тегло (kg)} / \text{ръст}^2 (\text{m}^2)$. Наличието на наднормено тегло (НТ) е дефинирано при ИТМ между 25-29.99 kg/m² и затлъстяване при $\text{ИТМ} \geq 30 \text{ kg/m}^2$.
- Изчислен е индексът ОТ/ръст, измерени в cm. Стойности над 0.5 са избрани като индикатор на абдоминално затлъстяване и повишен риск от възникване на ССЗ.
- Наличие на абдоминално затлъстяване за европейци ($\text{ОТ} \geq 80 \text{ cm}$ за жени и $\text{ОТ} \geq 94 \text{ cm}$ за мъже) отговаря на $\text{ОТ} \geq 90$ -ти персентил за съответния пол и възраст и се свързва с метаболитен риск.

2.3. Клиничен преглед

Проведен е подробен клиничен преглед с оглед на лигавици и кожа, наличие на хипо/хиперпигментни петна, наличие на акантозис нигриканс по фаланги и др. телесни повърхности, наличие на стрии по корема и бедрата.

При пациентите с Т1ЗД допълнително са обследвани местата на поставяне на инсулин за наличие на възпалителни локални изменения, липохипертрофия или липохипо/атрофия. Областта на шията е палпирана за наличие на струма или нодуларно

засягане в областта на щитовидна жлеза. Палпирани са шийни и аксиларни лимфни възли. Търсени са активно коремна органомегалия, хейроартропатия, кожни промени, свързани с диабета и др. патологични находки.

Артериалното налягане е измерено посредством дигитален апарат OMRON M6 AC трикратно в седнало положение, със среда на мишницата на нивото на сърцето на дясната ръка (American Heart Association 2019). Използва се маншет с размер 22 – 42 cm, като при поставянето му на дясна ръка се палпира артерията на мишницата в областта на лакътна ямка, така че участъкът, от който излиза гуменият накрайник да е разположен върху пулсиращата артерия брахиалис. Долният край на маншета е на отстояние 2 cm от сгъвката на лакътна ямка. Измерването се проведе след интервал на покой, в седнало положение и минимум 30 минути след каквато и да е физическа активност или тютюнопушене. При анализиране на резултатите се използва средната аритметична стойност от 2-то и 3-то измерване на САН и ДАН. Сърдечната честота (СЧ) е измерена двукратно на a.radialis за 1 минута в седнало положение през интервал от 5 минути. Пулсово артериално налягане (САН минус ДАН) е допълнително изчислено и добавено към анализа.

По време на прегледите при двама от пациентите с Т1ЗД се установи наличие на остър възпалителен процес и в следствие бяха консултирани и лекувани от болнични специалисти. Повторно се извършиха мероприятията по изследването им според настоящия протокол в следващ период, след пълното им възстановяване.

2.4. Лабораторни изследвания

Лабораторните изследвания са проведени след поне 12 часа гладуване преди вземане на кръвната проба. По време на първата визита на всеки от участниците се взе по 20 ml венозна кръв за изследване на свързани с диабетния контрол и/или с метаболитната активност на висцералната мастна маса биомаркери: пълна кръвна картина, кръвна глюкоза (КГ, mmol/l), гликиран хемоглобин (HbA1c%), Инсулин ($\mu\text{g/ml}$), Общ холестерол (ОХ, mmol/l), Триглицериди (ТрГ, mmol/l), LDL-холестерол (LDL-с, mmol/l), HDL-холестерол (HDL-с, mmol/l), CRP (mg/l), чернодробни ензими (ALAT, ASAT, U/l), бъбречни (Урея, mmol/l и Креатинин, mcmol/l) и микроалбумин в урина (МАУ, mg/l).

За оценка на метаболитния контрол резултатите от проведените лабораторни изследвания по протокола на проучването са сравнявани с препоръчителните целеви стойности от Световните препоръки за превенция на микроваскуларните и сърдечно-съдовите усложнения на Международното дружество по детски и юношески диабет (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, ISPAD; 2018 г.):

- HbA1c (цел <7.0%);
- LDL-с (<2.6 mmol/l);
- ТрГ (<1.7 mmol/l);
- HDL-с (>1.1 mmol/l).

Консенсусните насоки за клиничната практика на ISPAD са единственият изчерпателен набор от препоръки за деца, юноши и млади хора с диабет и са изработени от международни експерти. Поради подбора на участници, заболели в ранна възраст, сме избрали точно тези критерии за определяне на метаболитния риск. Гликиран хемоглобин под 6.5% се определя като **отличен**, а под 7.0% - като **много добър**. Стойности на HbA1c%

под 7.5 се дефинират като **добър** контрол, а такива над 9.0% - като лош контрол. За целите на настоящия анализ, гликираният хемоглобин е определян като задоволителен (<7.0%) и незадоволителен (>7.0%)

Беше изследвана първа порция сутрешна урина в количество 20 ml, която участниците бяха инструктирани да донесат от дома, като биологичният материал е центрофугиран за 15 минути за изследване на концентрация на албумин/микроалбумин и съотношение албумин/креатинин.

На по-късен етап, от събраните на визита 1 и визита 2 серумни аликвоти едновременно се проведе изследване на предварително подбрани биохимични маркери с отношение към повишен метаболитен риск. Биологичният материал (серум), получен във вакутейнер с гел сепаратор, беше предварително центрофугиран и замразен във фризер при температура -80°C. Последващото изследване непосредствено след еднократно размразяване се извърши за целия сет от проби от докторантския екип към катедрата по Клинична лаборатория на Медицински Университет - Варна в рамките на проекта.

Изследвани са следните лабораторни показатели Табл. 1:

Табл. 1 Изследвани маркери с метаболитно значение.

Наименование	Метод	Чувствителност (LOD)	Линейност
SHBG (Свързващ половите хормони глобулин) 18.0-144.0 nmol/l	- серум или плазма - хемилуминесцентна имунометрична технология	0.02 nmol/l	до 180 nmol/l
TNFA (Тумор некротизиращ фактор алфа) до 8.00 pg/ml	- в серум или плазма. -ELISA кит за количествено определяне	2.3 pg/ml	7.8 pg/ml до 500 pg/ml
Irisin (Айризин) 6.1-19.3 mcg/ml 0.20 – 2.00 ug/ml - изследван е задължително на B2	- в серум или плазма - ELISA кит за количествено определяне	1 mcg/ml	0.001 mcg/ml до 5 mcg/ml
IL-6 (Интерлевкин 6) до 2.0 pg/ml	- в серум или плазма -ELISA кит за количествено определяне	2 pg/ml	0.001 pg/ml до 200 pg/ml
ADN (адипонектин) В зависимост от ИТМ: Мъже ИТМ: < 24,9 kg/m ² : 10.9±4 mcg/ml ИТМ: 25-29,9 kg/m ² : 8.8±4 mcg/ml ИТМ: > kg/m ² 30: 23±2.8 mcg/ml Жени ИТМ: < 24,9 kg/m ² : 13.6±5.4 mcg/ml ИТМ: 25-29,9 kg/m ² : 13.9±8.6 mcg/ml ИТМ: >30 kg/m ² : 11.4±3.8 mcg/ml	- в серум или плазма - ELISA кит за количествено определяне	0.026 mcg/ml	0.1 mcg/ml до 100 mcg/ml
LPT (Лептин) В зависимост от ИТМ: Мъже ИТМ: 18-24.9 kg/m ² : 0.5-3.2 ng/ml ИТМ: 25-29.9 kg/m ² : 0.5-14.6 ng/ml ИТМ: >30 kg/m ² : 2.5-42.1 ng/ml Жени ИТМ: 14-17.9 kg/m ² : 0.5-0.7 ng/ml ИТМ: 18-24.9 kg/m ² : 0.5-7.9 ng/ml ИТМ: 25-2.,9 kg/m ² : 4.1-14.5 ng/ml ИТМ: >30 kg/m ² : 5.5-40.4 ng/ml	- в серум или плазма - ELISA кит за количествено определяне	0.04 ng/ml	0.5 ng/ml до 60 ng/ml

2.5. Образни изследвания

Компютър-томографско (КТ) изследване се проведе за определяне на обема на епикардна мастна тъкан (ЕМТ cm^3) посредством апарат Siemens Somatom Definition 128 Dual Source CT. Резултатите са обработени от двама специалисти по образна диагностика независимо един от друг, като осреднената стойност на резултата е взета при обработка на данните. За полуавтоматичното сегментиране на КТ изображения е избран прагов диапазон на епикардната мастна тъкан в Хънсфилдови единици между - 200 и - 30 ХЕ. Всички необходими останали воксели в диапазона на обхват са селектирани автоматично от 3D Slicer, версия 4.10.0. Програмата е с отворен код и използва полуавтоматично и ръчно сегментиране.

Като втори метод за определяне на ЕМТ се използва ЯМР чрез апарат Magnetom Verio, Siemens Healthineers, Erlangen, Германия, със сила на полето 3Т. При скенирането не се използва контрастна материя. Чрез специално модифицирана turbo spin echo секвенция се доби аксиална нативна серия изображения на сърцето, натоварени предимно в релаксационна фаза T1 (TR 1200 ms, TE 30 ms). Секвенцията се извършва с няколко задържания на дишането по команда и проспективна ЕКГ синхронизация. Добитите изображения са аксиални, с дебелина на среза 3 mm, без разстояние между срезите.

Измерване на коронарния калциев скор (CACS) се извърши полуавтоматично по метода на Agatston посредством специализиран софтуер. Изследването се проведе без премедикация и синхронизирано със запис на ЕКГ в диастола.

Всички измервания са извършени от екипа към Катедрата по образна диагностика на УМБАЛ „Св Марина“ от 3-ма специалисти по образна диагностика, независимо един от друг, като всеки пациент е измерен от поне двама екзаминатори. В случай на съществени разминавания при интерпретация на образите се използва допълнителен участник от екипа за арбитраж. Поради вече доказана сигнификантна равностойност на двата образни метода при оценката на ЕМТ (Valchev G et al.), в настоящия труд се използват резултатите от КТ за ЕМТ.

За изследване на ВММ се проведе измерване чрез двойно енергийно излъчване чрез рентгенова абсорбциометрия (dual-energy x-ray absorptiometry, DEXA) с апарат модел LUNAR Prodigy Pro iDXA, (GE Healthcare, USA) с помощта на софтуерен продукт CoreScan™ (GE HealthCare, USA). За целите на анализа са взети резултатите от изчислената ВММ на корема като обем (изчислена висцерална мастна маса (ИБММ) cm^3) и маса (ИБММ g). В допълнение са обследвани и някои показатели като: Немастна маса (g), Мастоно разпределение - цяло тяло (%), Мастоно разпределение - андрондно (%), Мастоно разпределение - гиноидно (%), Отношение андрондно – гиноидно мастна маса.

2.6. Маркери за инсулинова чувствителност/резистентност

Използваха се няколко съвременни индекса, предложени в международната литература за оценка на инсулинова чувствителност/резистентност, с прогностична стойност за сърдечно-съдови усложнения.

- Хомеостазен модел за оценка на инсулинова резистентност (**HOMA-IR**) е изчислен по общоприетата формула:

$$\text{HOMA-IR} = [\text{КГ на гладно (mmol/l)} \times \text{Инсулин на гладно (\mu g/ml)}] / 22.5$$

- Отношението ТрГ в mmol/l към HDL-с в mmol/l (**ТрГ/HDL-с**) е изчислено като цифров коефициент.
- Висцералният адипозен индекс (**VAI**) е полово зависим алгоритъм, базиран на ОТ, ИТМ, ТрГ и HDL-холестерол, калкулиран според изискванията:

За мъже:

$$\text{VAI} = [\text{ОТ} / 39.68 + (1.88 \times \text{ИТМ})] \times (\text{ТрГ mmol/l} / 1.03) \times (1.31 / \text{HDL-с mmol/l})$$

За жени:

$$\text{VAI} = [\text{ОТ} / 36.58 + (1.89 \times \text{ИТМ})] \times (\text{ТрГ mmol/l} / 0.81) \times (1.52 / \text{HDL-с mmol/l})$$

- Индекс на липидно акумулиране (**LAPi**) е базиран на следната математическа формула:

За мъже:

$$\text{LAPi} = (\text{ОТ в cm} - 65) \times \text{ТрГ в mg/dl}$$

За жени:

$$\text{LAPi} = (\text{ОТ в cm} - 58) \times \text{ТрГ mg/dl}$$

- Количествен индекс за проверка на инсулинова чувствителност (**QUICKI**) е базиран на логаритмично отношение на нивото на КГ и Инсулин на гладно, изчислен като:

$$\text{QUICKI} = 1 / [\log (\text{Инсулин на гладно } \mu\text{U/ml}) + \log (\text{КГ mg/dl})]$$

- Индекс на отношение ТрГ/КГ (**TryGI**) е базиран на математическа формула на ТрГ и КГ. Той е калкулиран като:

$$\text{TRyGI} = \ln [\text{ТрГ (mg/ml)} \times \text{КГ на гладно (mg/dl)}] / 2$$

2.7. Физическа активност

Физическата активност (ФА) е измерена в реално време посредством GCDC акселерометър (2011 Hookie Technologies Ltd). Като основна мярка за физическата активност са използвани отчетените общ брой крачки (ОБК), ДБК и изчислената за това употребена енергия, определена с МЕТ (метаболически еквивалент). Един МЕТ е равен на кислородна консумация от 3.5 ml O₂/kg/min и отговаря на 1 kcal/kg/h, което е енергийната консумация на човек при пълен покой (базисно състояние).

Обективно са отчетени и някои допълнителни параметри:

- интензивност на физическата активност;
- продължителност на физическата активност;
- време в заседнало поведение.

Акселерометърът е поставен на кръста и е носен за период от 4 до 7 дни през целия ден, освен при сън и в обстоятелства с пряк риск от намокряне. В обработката и анализа на данни са взети 4 обичайни дни от записа и са въведени в онлайн софтуер на Hookie Research Database (HRD) version 1.

За определяне на степените на ФА е използван алгоритъмът на Tudor-Locke и колектив, които предлагат скала за класифициране на степента на физическа активност при здрави възрастни спрямо изминатите дневно крачки:

- по-малко от 5000 крачки/дневно - заседнало поведение;
- от 5000 до 7499 крачки/дневно - ниска активност;
- от 7500 до 9999 крачки/дневно - умерена активност;
- от 10 000 до 12 499 крачки/дневно – активност;
- ≥12 500 крачки/дневно - интензивна активност.

В допълнение се проучи честотата на участниците, спазващи препоръките на WHO 2020 за изминаване на минимално 10 000 стъпки дневно.

Адаптиран въпросник за ежедневната физическа активност за периода на последните 7 дни е използван за допълнително обследване на времето в движение и заседнало поведение.

2.8. Определяне на сърдечно-съдов риск

За изчисляване на сърдечно-съдовия риск при пациентите с Т13Д е използван алгоритъмът STENO Type 1 Risk Engine (STENO 1). Той има предиктивна стойност за възникване на ССЗ в следващите 10 години и по-конкретно за събития като инсулт, ИБС и периферна съдова патология. STENO 1 се базира на параметрите: Пол, Възраст, давност на диабета, албуминурия, САН, HbA1c, eGFR, LDL-с, Тютюнопушене, ниво на физическа активност.

Липсата на предходен СС инцидент е задължителна при изчисляване на STENO 1. Автоматичният калкулатор е свободно наличен в Интернет пространството, като в изследването бе приложен този, намиращ се на сайта на Датския диабетен център - Копенхаген на адрес: <https://steno.shinyapps.io/T1RiskEngine>.

Стойностите на СС риск се изчисляват в относителен дял (%) и се дефинират стъпаловидно като:

- <10% - нисък риск;
- от 10 до 20% - умерен риск;
- >20% - висок риск.

Протоколът на изследването е разгледан от Комисията по етика на научните изследвания (КЕНИ) към Медицински Университет – Варна и е одобрен с решение №72 от 01.03.2018 г., преди да започне включването на участниците.

Участието на всички индивиди в проучването е напълно доброволно, като всеки бе свободен да се оттегли по всяко време, без да посочва конкретна причина. Всички участници получиха писмена информация за изследването, можеха свободно да задават въпроси и да получат задоволителни отговори. Процесът по започване на процедурите по проучването за всеки участник завършваше с подписването на Информирано съгласие.

С цел спазване на етичните изисквания за анонимност при обработка на данните, всеки включил се пациент получи индивидуален и анонимен код за участие.

2.9. Статистически методи

За статистическия анализ е използван софтуерен пакет SPSS v. 25.0. При анализ на данните са приложени следните методи: дескриптивен анализ на количествените (средна аритметична и стандартно отклонение, медиана; ранг) и качествените данни (абсолютен брой и относителен дял); параметричен тест за оценка на хипотези (Unpaired samples Student's t-test); анализ за рангова корелация (Spearman's rho). Статистическото оценяване за параметрите в популацията, от която е подбрана извадката е представено чрез 95% доверителен интервал (95%CI). Нивото на статистическа значимост е възприето като стойности $p \leq 0.05$.

Като допълнителни аналитични методи са използвани:

1. Вариационен анализ – при сравняване на непрекъснати и интервални показатели поради дизайна на проучването са използвани анализи на независими подгрупи – ANOVA тест, t-тест на Student и непараметричен анализ на Mann-Whitney или Kolmogorov-Smirnov, които имат по-голяма статистическа мощ.

2. Непараметричен анализ – за анализ на категорийни признаци се използва критерий χ^2 (хи-квадрат) на Pearson или τ -анализ на Kendall, когато се борави с редови категорийни признаци. При групиранияте анализи по-голям интерес представляват различните разпределения в двете групи и разликата по диагонала на четирикратната таблица.

3. Корелационен анализ по метода на Pearson и на Spearman при неправилно разпределение. Корелационен коефициент, изчислен по двата метода, приема стойности между -1 и 1, като знакът е в зависимост от посоката на асоциация, а стойности над 0.7 се приемат за силна корелация, под 0.4 - за слаба.

4. Линеен регресионен анализ – за оценка на независимата предиктивна стойност на непрекъснати променливи сме използвали метода на множествен линеен регресионен анализ, изчислен по формулата:

$$y = \beta_0 + \sum \beta_i x_i$$

Където:

β_0 – константа, наречена начална (intercept)

β_i – изчислени регресионни коефициенти на променливите

x_i – стойности на признаците x_i , включени в уравнението

5. Методи за оценка на съгласието между отделните функции за определяне на СС риск се приложи критерия на Cohen κ (капа). При стойности на капа близо до 1 съгласието между двата метода е перфектно, а ако е близо до 0 – двата метода се разминават. Стойности на $\kappa=0.61-0.80$ показват добро съгласие между различните начини на изследване.

Настоящият дисертационен труд е подкрепен от проект ”Сърдечно-съдов и метаболитен риск, свързан с висцералната мастна тъкан, при пациенти с тип 1 захарен диабет”, подкрепен от Фонд „Научни изследвания“ към Министерство на образованието и науката на България (ДН 13/3 от 14.12.2017 г.) и представя част от неговите резултати.

ЧАСТ VI. РЕЗУЛТАТИ

В проучването са включени 124 участници с T13Д, отговарящи на включващите критерии. При финалната проверка на данните бе установено, че при един от участниците давността на T13Д е 11 години. Направен бе анализ за съвместимост, който установи, че това включване не променя резултатите и пациентът остана в извадката. Контролната група от 59 здрави лица без T13Д е подбрана от общата популация, като е сходна по пол, възраст и ИТМ. Запази се планираното съотношение от 2:1 на участниците с диабет към групата от участници без диабет и подгруповото съотношение по пол от 1:1.

1. Обобщен профил на участниците

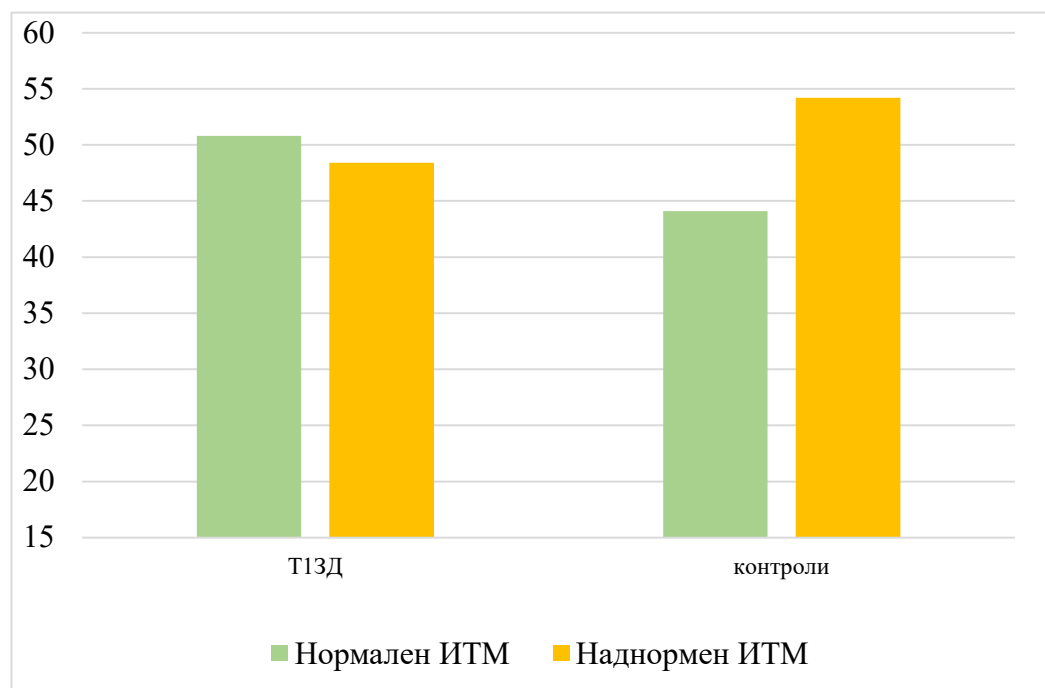
Средната възраст на участниците е **43.5±10.1 г.** (95%CI 42.0 - 44.9) - от 19 до 67 г., медиана 45 години. Пациентите с T13Д са на средна възраст **42.7±10.4 г.** (53.2% мъже: 46.8% жени), медиана 43 г. Участниците в контролната група са на средна възраст **45.1±9.2 г.** (55.9% мъже: 44.1% жени), медиана 45 г., като разликата между двете групи от 2.45 г. е несигнификантна ($p=0.11$).

Пациентът с най-голяма давност на диабета от 58 години е на възраст 67 г. и е от мъжки пол.

Средната стойност на ИТМ е съответно **25.6±4.0 kg/m²** за пациентите с T13Д и **26.6±5.0 kg/m²** за контролите, като разликата е несигнификантна ($p=0.13$).

Контролите са по-често от случаите с наднормено тегло или затлъстяване – 54.2%, и по-рядко с нормално тегло – 44.1%. При T13Д, 50.8% са с нормален ИТМ и 48.4% са с наднормено тегло или затлъстяване. ($p=0.009$). Фиг. 1

Анализът на данните за абдоминално затлъстяване не открива значима разлика между двете групи – с нормална ОТ са 46.8% от случаите с T13Д с/у 49.2% от контролите, като класифицирани с метаболитна талия са съответно 53.2% случаи с/у 50.8% контроли ($p=0.76$).



Фиг. 1. Разпределение на участници с нормален и наднормен ИТМ в групите

1.1. Профил на участниците с T13Д

Участниците са включени на популационен принцип, поради което отразяват реалното ниво на контрол при пациенти с T13Д с подобна давност в България. Оформи се група с незадоволителен диабетен контрол, в полза на което е и високият относителен дял на инициална ДКА при 82 (66.1%) от участниците с T13Д. Само при 28 (22.6%) заболяването се е проявило с относително леки начални симптоми.

При пациентите с T13Д се установи средна давност на диабета от поставяне на диагнозата до момента на изследването от **25.3±8.2 г.** (ранг 11-58 г.).

Средният HbA1c при участниците с T13Д е **8.4±1.8%** (95%CI 8.1 – 8.7%); 68.5±8.8 mmol/l (95%CI 65.1 – 71.9 mmol/l), **медиана 8.9%** (65.9 mmol/l).

Стойности на HbA1c<6% имат едва **6 (4.8%)** от пациентите. Отговарящ на критерия за много добър контрол (HbA1c <7.0%) имат **19 (15.3%)** от участниците, докато тези с незадоволителен контрол (HbA1c ≥7.0%) са **105 (84.7%)**. Общо **20 (16.1%)** имат високо рисков гликемичен контрол с HbA1c≥10.0%.

Епизоди на тежка хипогликемия описват **64 (51.6%)** от участниците, **59 (47.6%)** отричат, а **1 (0.8%)** не може да отговори. Средният брой на тежки хипогликемии е **3.28±3.1** на участник от поставяне на диагнозата T13Д до момента на интервюто.

При много голям брой от участниците - **71 (57.3%)**, се наблюдават последващи епизоди на ДКА, налагащи прием в болница, като само **39 (31.5%)** не съобщават за такива.

Мониторирането на КГ, въпреки реимбурсацията на лентичките за измерването ѝ в страната, обратно на очакванията, остава незадоволително. От включените участници, **54.8%** измерват КГ поне веднъж дневно, а останалите **45.2%** измерват по-рядко. Обезпокоителен е фактът, че всеки пети участник (**18.5%**) измерва КГ само когато усети нещо нередно, а още **1.6%** избягват въобще да измерват кръвната си глюкоза. Нито един от пациентите с диабет към 2020 г. не използва средства за постоянно глюкозно мониториране (сензори).

1.2. Инсулинолечение и показатели за оценка на обезитет

Пациентите използват различни инсулинови режими и препарати, като само **8 (6.5%)** от тях използват инсулинова помпа. Средната дневна обща инсулинова доза е **51.06±17.3 IU** (95%CI 47.96-54.15, медиана 48 IU, дисперсия 19-102). Дозата на килограм телесна маса е средно **0.7±0.22 IU/kg** (95%CI 0.66-0.74, медиана 0.69 IU/kg/24h, ранг 0.30-1.48 IU/kg/24h).

Мъжете използват по-висока дневна доза инсулин, отколкото участниците от женски пол – **57.53±17.6 IU/24h** (медиана 58.5 IU/24h) c/y **43.56±13.7 IU/24h** (медиана 41 IU/24h), p<0.0001, Mann-Whitney U test). Подобна разлика по пол, макар и по-малка, се наблюдава и в средната дневна доза, изчислена на килограм тегло.

Медианата на стойностите, разгледана от гледна точка IU/kg/24h по пол, не показва разлика: **0.71 vs 0.65 IU/kg/24h**, p=0.12 (Mann-Whitney U test).

Отношението бърз/бавен инсулин е средно **1.11±0.7**, медиана 1, ранг 0.3-5.75. Не се открива разлика между половете: 1.11±0.7 за мъжете и 1.11±0.7 за жените, p=0.69. (Mann-Whitney U test).

Общата дневна доза е значимо по-голяма при пациентите с метаболитна ОТ, докато изчислението според телесната маса променя зависимостта – по-висока е относителната доза на инсулин при пациентите с нормална ОТ. Табл. 2

Табл. 2 Обща дневна доза (IU/kg/24h) спрямо ОТ

	мъже>94, жени>80 см	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
IU/24h*	Метаболитна ОТ	65	54,418	18,5526	2,3012
	Нормална ОТ	58	47,291	15,1406	1,9881
IU/kg/24h**	Метаболитна ОТ	65	,6607	,17710	,02197
	Нормална ОТ	58	,7469	,25839	,03393

* $p=0.02$, ** $p=0.035$.

Същото се открива при оценка на дозата спрямо ВММ чрез показателя ОТ/Р, със средна разлика в дневната доза инсулин между пациентите с висока и ниска ВММ от 11.92 IU (95%CI 6.09 - 17.6). След корекция за теглото, откритата разлика изчезва. Табл. 3

Табл. 3 Обща дневна доза (IU/24h) и доза в IU/kg/24h според отношение ОТ/Р

	ОТ/Р	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
IU/24h*	>0.5	61	57,069	18,0488	2,3109
	<= 0.5	62	45,144	14,4482	1,8349
IU/kg/24h**	>0.5	61	,6943	,20355	,02606
	<=0,5	62	,7083	,24122	,03063

* $p<0.0001$ $p^{**}=0.73$

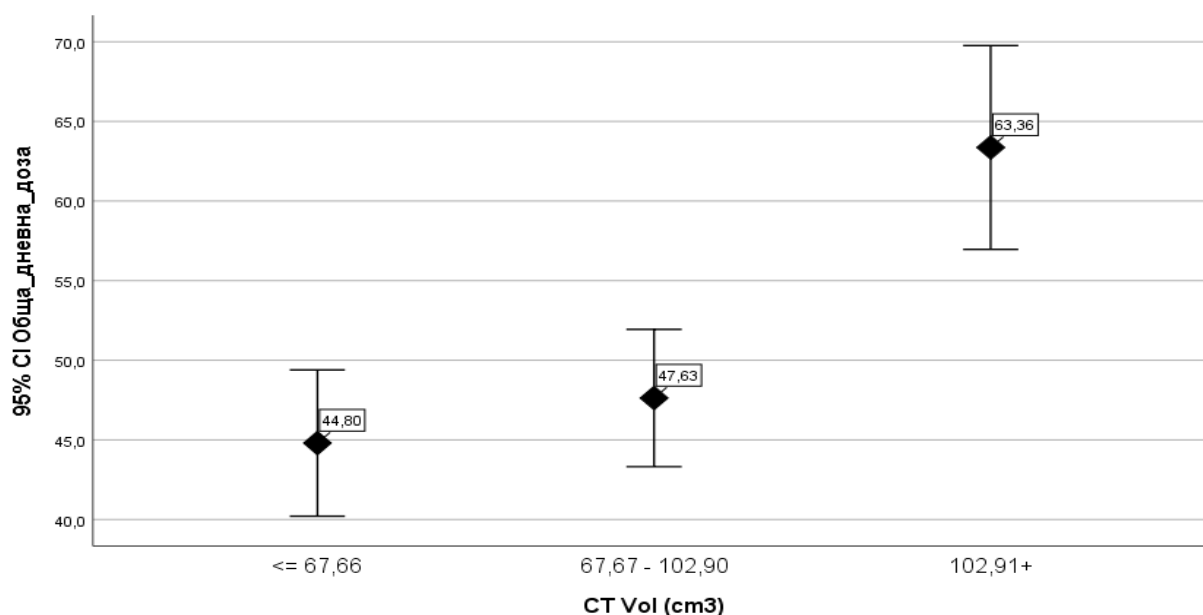
Разликите в дневната доза между категориите участници спрямо тертилите на ЕМТ отново са значими и отново разликата изчезва при корекция на дозата спрямо телесното тегло. Табл. 4

Табл. 4 Зависимост от ЕМТ (cm³) на дневната инсулинова доза (в IU/24h и в IU/kg/24h).

		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
Обща дневна доза (UI/24h)*	<= 67,66	41	44,802	14,5560	2,2733	40,208	49,397	19,0	92,0
	67,67 - 102,90	48	47,629	14,8511	2,1436	43,317	51,941	19,0	86,0
	102,91+	33	63,364	18,0465	3,1415	56,965	69,763	35,0	102,0
	Общо	122	50,935	17,3508	1,5709	47,825	54,045	19,0	102,0
IU/kg/24h**	<= 67,66	41	0,7344	0,24543	0,03833	0,6569	0,8118	0,30	1,48
	67,67 - 102,90	48	0,6574	0,21529	0,03107	0,5949	0,7199	0,30	1,24
	102,91+	33	0,7097	0,18421	0,03207	0,6444	0,7750	0,37	1,14
	Общо	122	0,6974	0,21916	0,01984	0,6582	0,7367	0,30	1,48

* $p<0.0001$; ** $p=0.24$

Разликите в дневната инсулинова доза са основно между най-високия тертил на ЕМТ и останалите два. Не се открива значима разлика между най-ниския и средния тертил на ЕМТ. Фиг. 2



Фиг. 2 Зависимост между общата дневна инсулинова доза и обема на ЕМТ в cm^3 , измерена чрез КТ.

Установяват се напълно идентични резултати за инсулиновите дози (обща дневна IU/24h и относителна в IU/kg/24h) спрямо тертилите на коремната ВММ, измерена чрез DEXA. Табл. 5

Табл. 5 Сравнение на общата инсулинова доза (IU/24h) и дозата в IU/kg/24h спрямо тертилите на ВММ, измерена чрез DEXA.

Descriptives									
		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
Обща_дневна_доза IU/24h*	1	43	45,195	15,3160	2,3357	40,482	49,909	19,0	92,0
	2	43	47,877	14,8843	2,2698	43,296	52,457	19,0	86,0
	3	35	62,743	17,6157	2,9776	56,692	68,794	35,0	102,0
	Общо	121	51,224	17,4156	1,5832	48,089	54,359	19,0	102,0
IU/kg/24h**	1	43	,7366	,26322	,04014	,6556	,8176	,30	1,48
	2	43	,6665	,21721	,03312	,5996	,7333	,30	1,24
	3	35	,7021	,17500	,02958	,6420	,7622	,38	1,14
	Общо	121	,7017	,22432	,02039	,6613	,7421	,30	1,48

* $p < 0.0001$; ** $p = 0.35$

Множествени линейни регресионни анализи със зависими променливи ОТ/Р, ЕМТ и ИВММ като мярка за ВММ разпределение и независимите променливи пол, възраст, диабетна давност, метаболитен контрол (HbA1c%), дневна инсулинова доза, са проведени за оценка на общата им предиктивна стойност. При всички сравнения общата инсулинова доза, възрастта и донякъде, полът, но не и давността на диабета, се явяват значими независими модулатори в увеличението на ВММ. Табл. 6, Табл. 7, Табл. 8

Табл. 6 Множествен линейен регресионен анализ със зависима величина ОТ/Р

Coefficients ^a								
Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients			95,0% Confidence Interval for B	
		B	Std. Error	Beta	t	Sig.	Lower Bound	Upper Bound
1	(Constant)	,306	,050		6,160	,000	,208	,405
	Пол	,025	,013	,173	1,871	,064	-,001	,051
	Възраст	,002	,001	,279	3,009	,003	,001	,003
	Давност	,000	,001	,026	,276	,783	-,001	,002
	Обща_дневна_доза	,002	,000	,391	4,118	,000	,001	,002
	HbA1c %	,002	,004	,043	,495	,622	-,006	,009

a. Dependent Variable: Waist-to-height ratio

Табл. 7 Множествен линейен регресионен анализ със зависима величина ЕМТ, измерена чрез КТ (cm³)

Coefficients ^a								
Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients			95,0% Confidence Interval for B	
		B	Std. Error	Beta	t	Sig.	Lower Bound	Upper Bound
1	(Constant)	30,570	25,997		1,176	,242	-20,919	82,060
	Пол	-16,853	6,943	-,203	-2,427	,017	-30,605	-3,101
	Възраст	1,668	,333	,414	5,010	,000	1,008	2,327
	Давност	-,182	,426	-,036	-,428	,670	-1,026	,662
	Обща_дневна_доза	,741	,205	,309	3,621	,000	,336	1,146
	HbA1c %	-2,531	1,975	-,099	-1,281	,203	-6,443	1,381

a. Dependent Variable: CT Vol (cm³)

Табл. 8 Множествен линейен регресионен анализ със зависима величина ИВММ (обем cm³)

Coefficients ^a								
Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients			95,0% Confidence Interval for B	
		B	Std. Error	Beta	t	Sig.	Lower Bound	Upper Bound
1	(Constant)	-829,976	495,511		-1,675	,097	-1811,488	151,536
	Пол	-246,423	131,055	-,153	-1,880	,063	-506,017	13,171
	Възраст	28,415	6,322	,365	4,495	,000	15,893	40,937
	Давност	,427	8,039	,004	,053	,958	-15,497	16,351
	Обща_дневна_доза	20,696	3,842	,447	5,387	,000	13,085	28,307
	HbA1c %	-26,213	37,556	-,053	-,698	,487	-100,604	48,178

a. Dependent Variable: Estimated Visceral Adipose Tissue - Volume (cm³)

1.3 Нива на HbA1c% и ВММ

Една трета (31.3%) от пациентите с HbA1c<6.0. (n=5), 12.5% от пациентите с много добър контрол (HbA1c<7.0%) и 56% от тези с незадоволителен (HbA1c>7.0%) имат метаболитна ОТ. Значима разлика в HbA1c% спрямо тези с нормална ОТ ($p=0.977$) не се открива. Същото се отнася и за отношението ОТ/Р – тези с над 0.5 са 32% сред пациентите с HbA1c<6.0%, 13% сред тези с HbA1c<7.0% и 55% от тези с по-незадоволителен контрол (HbA1c>7%), без сигнификантна разлика сред пациентите с ОТ/Р под 0.5 ($p=0.742$, Kendall's tau b). Не се открива връзка между нивата на метаболитен контрол, измерени чрез HbA1c% (задоволителен <7% и незадоволителен >7%), и ВММ при пациентите с Т13Д. Това важи за всички параметри от нейното измерване - ОТ, ОТ/Р, DEXA изчислена ВММ, ЕМТ.

1.4 Давност на Т13Д и връзка с ЕМТ и ВММ

Няма корелация между давността на Т13Д и ОТ и ОТ/Р – Spearman's $\rho=0.066$ и 0.068, $p=0.7$ и 0.45, съответно. Пациентите с давност на Т13Д над 24 год. (медиана на давността 24 год.) имат в 55% ОТ/Р 0.5 и повече, и в 45% ОТ/Р под 0.5 ($p=0.206$, chi-square test). Разгледана спрямо медианата на давността (24 год.), метаболитна ОТ (>94 за мъже и >80 см за жени) имат 61% от тези с давност > 24 год., спрямо само 44% от тези с давност < 24 год., като разликата е маргинално сигнификантна ($p=0.056$, chi-square test).

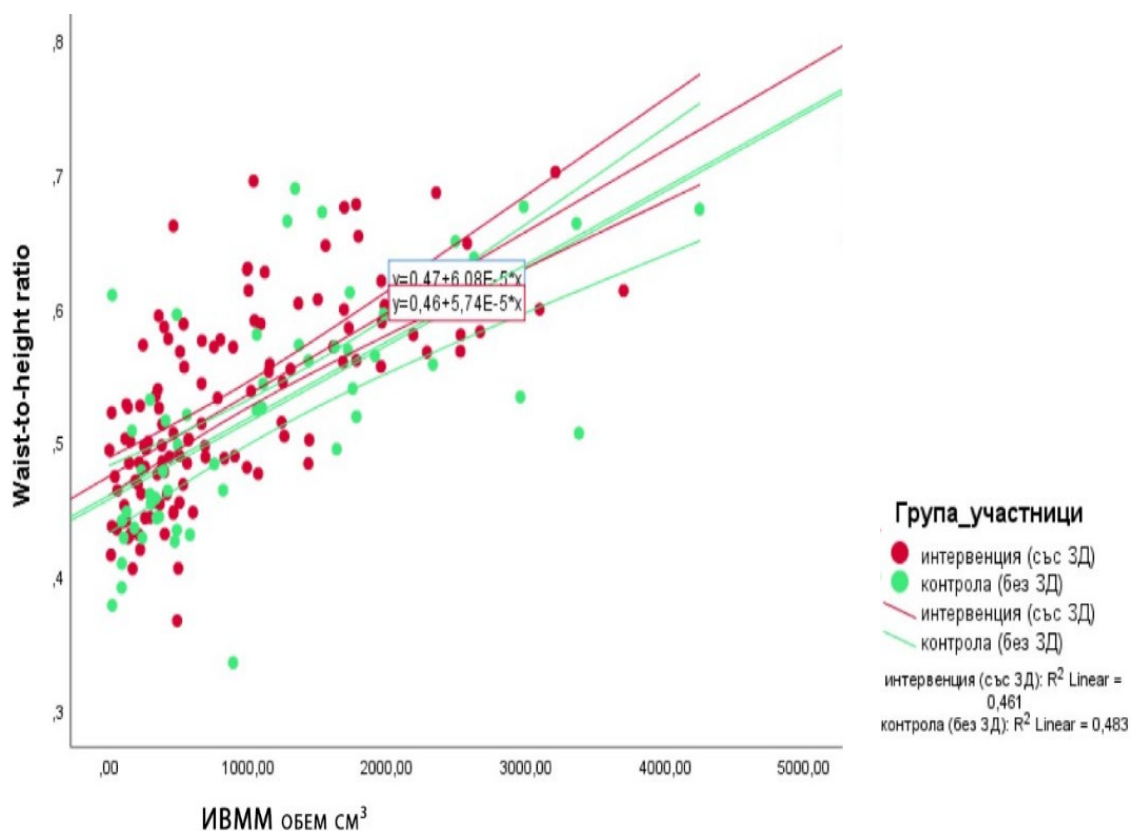
Същата маргинално несигнификантна връзка се наблюдава и между ЕМТ и давността на диабета (Spearman's $\rho=0.086$, $p=0.35$). ЕМТ в най-горния тертил имат 30% от тези с давност над 24 год. и 24% от тези с по-малка давност на Т13Д, $p=0.16$ (Kendall's tau-b). Подобен извод за липса на ефект от давността на диабета върху ВММ можем да направим и от корелацията между изчислената абдоминална ВММ чрез DEXA - корелационният коефициент е $\rho=0.095$ ($p=0.299$) за *обем* ИВММ и 0.091 за маса ИВММ ($p=0.32$).

1.5. DEXA индекси за абдоминално затлъстяване

Съществува много добра корелация между общоприетата антропометрична мярка за абдоминално затлъстяване – ОТ, отношение ОТ/Р и DEXA (ИВММ обем и маса). Налице е добра корелация на индексите на ИВММ обем с отношението ОТ/Р, $p<0.0001$. Прави впечатление, че корелационните коефициенти в двете изследвани групи са сходни, което говори, че връзката между различните мерки за висцерално натрупване на мастна маса е независима от наличието на Т13Д. Тази добра корелация се запазва и дори подобрява след коригиране за пола и за наличие на Т13Д. Табл. 9 и Фиг. 3

Табл. 9 Парциален корелационен коефициент r

Контролиране за:			Средна ОТ	ОТ/Р	ИБММ обем cm^3
Група участници & Пол	Средна ОТ	Correlation	1,000	,962	,746
		Significance (2-tailed)	.	,000	,000
		Df	0	176	176
	ОТ/Р	Correlation	,962	1,000	,722
		Significance (2-tailed)	,000	.	,000
		Df	176	0	176
	ИБММ обем cm^3	Correlation	0,746	0,722	1,000
		Significance (2-tailed)	<0,0001	<0,0001	.
		Df	176	176	0



Фиг. 3 Корелация между отношението ОТ/Р и изчислен обем на ИБММ в cm^3 по групи, R^2 0.47 за цялата група

Затова избрахме да анализираме показателите за ВММ по обем и маса, определени по метода DEXA, по групи - под и над медианата. Сравнявайки обема на ИБММ и антропометричните показатели за висцерално натрупване на мастна тъкан – метаболитна ОТ и отношение ОТ/Р>0.5, се вижда, че те са правилно разпределени в отделните категории,

съответно в 77.6% и 74.9% от сравненията. Съгласието по Cohen's kappa е 0.497, $p < 0.0001$. Интраклас корелационният коефициент е висок и за двата показателя – 0.499 и 0.552, $p < 0.0001$, като Cronbach alpha е 0.66 и 0.71, $p < 0.0001$.

При обследване на показателите от DEXA за BMM се откриват сигнификантни разлики в профила на пациентите, като при контролите се отчита по-голямо мастно натрупване както за ИВММ обем ($p=0.04$) и маса ($p=0.036$), така и за цялостното мастно разпределение ($p=0.019$). Табл. 10

Табл. 10 Средни стойности на параметри от DEXA за BMM според принадлежността към групата на случай/контроли.

Показател	С Т13Д (n=122)	Контроли (n=58)	p
Изчислен обем BMM (cm³)			
Средна±SD	876,45±802,24	1197,86±1042,35	0,04
Медиана (IQR)	536,50 (275,75-1270,25)	975,00 (325,50-1811,50)	0,099
Изчислена маса BMM (g)			
Средна±SD	823,46±759,33	1131,69±982,27	0,036
Медиана (IQR)	506,00 (247,00-1198,50)	915,50 (307,00-1709,50)	0,081
Свободна от мазнини маса (g)			
Средна±SD	50634,30±10213,09	50948,02±11169,81	0,857
Медиана (IQR)	49760,00 (42012,25-59527,50)	50839,50 (41231,75-60523,25)	0,889
Немастна маса (g)			
Средна±SD	48138,47± 9737,97	48982,00± 10763,92	0,614
Медиана (IQR)	47060,50 (39816,75-56499,00)	50897,00 (39644,75-58527,75)	0,632
Мастно разпределение – цяло тяло (%)			
Средна±SD	30,82±8,86	33,69±6,87	0,019
Медиана (IQR)	31,75 (24,10-36,93)	34,10 (29,60-38,00)	0,039
Мастно разпределение – андройдно (% масти)			
Средна±SD	32,09±12,73	36,91±11,19	0,011
Медиана (IQR)	33,45(21,38-42,43)	37,05 (30,55-46,83)	0,034
Мастно разпределение – гиноидно (% масти)			
Средна±SD	33,79±10,03	35,60±8,52	0,215
Медиана (IQR)	34,10 (25,98-42,00)	34, 25 (30,70-42,73)	0,375
Отношение A/Г			
Средна±SD	0,95±0,30	1,07±0,34	0,032
Медиана(IQR)	0,95 (0,73-1,15)	1,10 (0,80-1,37)	0,026

Има много добра корелация и между ЕМТ, оценена чрез КТ изследване и ОТ, ОТ/Р.
Табл. 11

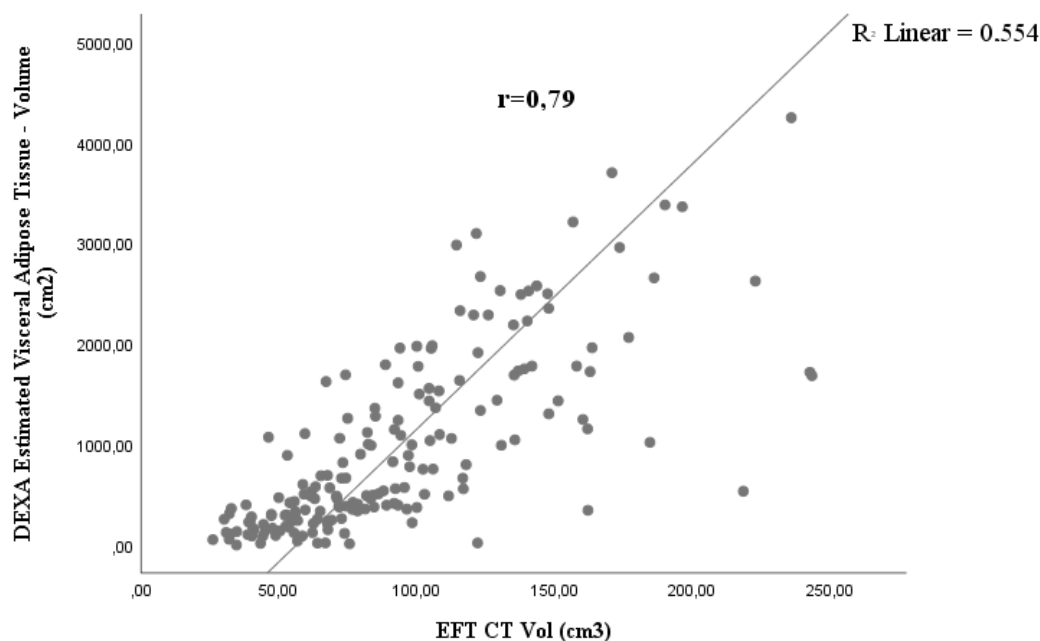
Табл. 11 Корелационни коефициенти *r* по Pearson между антропометрични мерки за висцерално затлъстяване и образна оценка на ВММ чрез DEXA и КТ.

	Общо (n=180)		Т13Д (n=122)		Контроли (n=58)	
	ОТ	ОТ/ръст	ОТ	ОТ/ръст	ОТ	ОТ/ръст
Изчислен обем висцерална маса (cm³)	0,775*	0,674*	0,785*	0,679*	0,780*	0,695*
Изчислена маса висцерална мастна тъкан (g)	0,772*	0,670*	0,781*	0,674*	0,779*	0,694*
Немастна маса (lean mass) (g)	0,598*	0,332*	0,554*	0,223**	0,670*	0,508*
Мастно разпределение – цяло тяло (%)	0,424*	0,555*	0,447*	0,606*	0,405*	0,507*
Мастно разпределение – андроидно (% масти)	0,674*	0,709*	0,672*	0,730*	0,722*	0,733*
Мастно разпределение – гиноидно (% масти)	0,143	0,329*	0,175	0,395*	0,078	0,211
Отношение А/Г	0,686*	0,585*	0,709*	0,569*	0,612*	0,524*
ЕМТ КТ cm³	0,671*	0,548*	0,659*	0,514*	0,700*	0,616*

ЕМТ – епикардна мастна тъкан чрез компютърна томография.

* $p < 0,0001$; ** $p = 0,013$

Установява се и отлична корелация между двата образни метода за оценка на ВММ ЕМТ чрез КТ и ИВММ чрез DEXA, $r=0.790$ (ИВММ, $p<0.0001$) и $r=0.782$, $p<0.0001$. Табл. 12, Фиг. 4



Фиг. 4 Корелация между ЕМТ (=ЕFT) и ИВММ обем от DEXA

Табл. 12 Множествен линеен регресионен анализ на ЕМТ и връзката ѝ с изчислената ВММ, коригиран за пол, възраст и наличие на Т13Д.

		Бета	SE	t	p	95% Confidence Interval	
1	(Константа)	43,902	13,139	3,341	0,001	17,969	69,835
	Група участници	,594	4,758	,125	0,901	-8,796	9,985
	Пол	-13,631	4,971	-2,742	0,007	-23,443	-3,818
	Възраст	0,883	0,244	3,617	<0,0001	0,401	1,365
	ИВММ (cm ³)	0,031	0,003	10,008	<0,0001	0,025	0,037

Dependant variable ЕМТ

За всеки 1 cm³ увеличаване на обема висцерална мастна маса в областта на корема, ЕМТ нараства с 0.03 cm³, независимо от възраст, пол и наличие на Т13Д. Наличието на Т13Д не влияе съществено върху тази връзка.

Двата образни метода коректно разпределят участниците по тертили в **69.3%** от случаите, Cohen's kappa 0.545, $p<0.0001$, с интракласов корелационен коефициент (ICC) = 0.737, Cronbach's alpha = 0.848, $p<0.0001$.

Висцералната мастна тъкан, определена чрез DEXA, корелира слабо с SACS – Spearman's $\rho = 0.317$ и 0.320 за обем и маса на ИВММ, съответно ($p < 0.0001$). Само при пациентите с Т13Д тази корелация е сигнификантно по-добра – $\rho = 0.36$ и 0.37 , съответно ($p < 0.0001$).

2. Индекси за инсулинова чувствителност/резистентност

Като най-добър показател се представи отношението ТрГ/HDL-с, което сравнително добре корелира с ИВММ като обем и маса ($p < 0.0001$). Табл. 13

Табл. 13 Корелация на отношението Триглицериди/HDL-с и ИВММ

Correlations					
			ИВММ обем (cm ³)	ИВММ маса (g)	ТрГ/HDL- с
Spearman's rho	ТрГ/HDL-с индекс	Correlation Coefficient	0,525**	0,530**	1,000
		Sig. (2-tailed)	<0,0001	<0,0001	.
		N	180	180	183

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Много слаба положителна корелация на ИВММ обем ($\rho = 0.18$, $p = 0.018$) и ИВММ маса ($\rho = 0.19$, $p = 0.012$) се открива с НОМА-IR. Същата по сила, но негативна по знак, е корелацията с индекса QUICKI – за ИВММ обем ($r = -0.19$, $p = 0.010$) и ИВММ маса ($r = -0.196$, $p = 0.008$).

Индексът TRyGI е считан като по-надежден метод за оценка на инсулиновата чувствителност и резистентност. В нашето изследване той показва слаба към умерена корелация с ИВММ – обем ($r = 0.379$, $p < 0.0001$) и маса ($r = 0.387$, $p < 0.0001$). По-добра корелация се открива между ИВММ и индекса VAI, $p < 0.0001$. Табл. 14

Табл. 14 Корелация на индекса VAI и ИВММ

Correlations					
			ИВММ обем (cm ³)	ИВММ маса (g)	VAI
Spearman's rho	VAI индекс	Correlation Coefficient	0,467**	0,471**	1,000
		Sig. (2-tailed)	<0,0001	<0,0001	.
		N	180	180	183

** . Correlation is significant at the 0,01 level (2-tailed).

Отлична корелация се открива и между ИВММ от DEXA и LARi, При отделно изследване само на болните с Т13Д, корелационните коефициенти са напълно идентични, Табл. 15

Табл. 15 Корелация на индекса LAPi и ИВММ

Correlations				
		ИВММ обем (cm ³)	ИВММ маса (g)	LAPi
Spearman's rho LAPi индекс	Correlation	0,740**	0,735**	1,000
	Coefficient			
	Sig. (2-tailed)	<0,0001	<0,0001	.
	N	180	180	183

** . Correlation is significant at the 0,01 level (2-tailed).

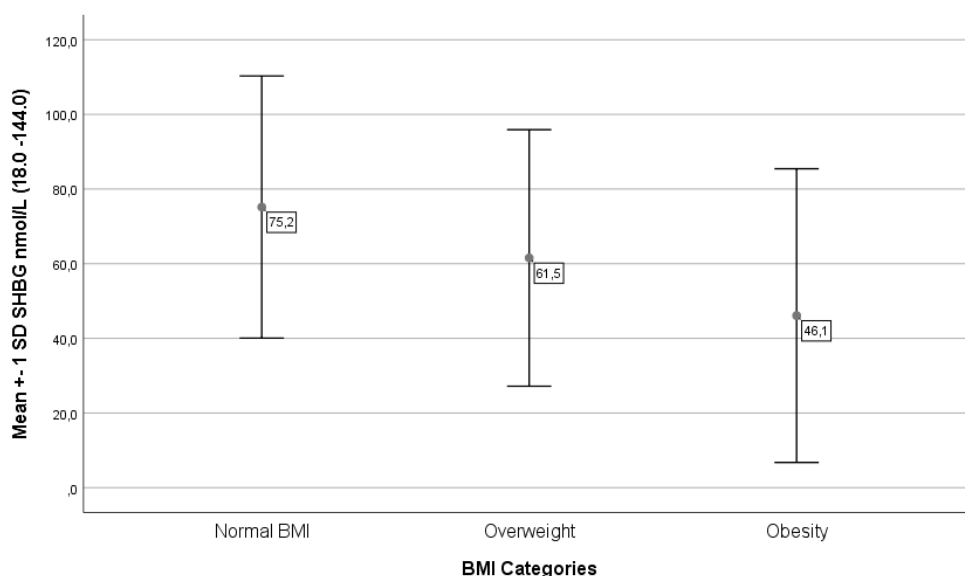
3. Биохимични показатели с метаболитно значение и връзката им с ВММ

3.1 Свързващ половите хормони глобулин / SHBG

Стойностите на метаболитния показател SHBG (n=168) са значително по-високи при пациенти с Т13Д – 66.55±36.59 nmol/l (15.9-180), медиана 56.6, IQR 41.1-89.4 в сравнение с контролите – 47.21±28.29 nmol/l (17.9-159), медиана 38, IQR 27.8-55.55 (p<0.0001, Mann-Whitney U test). При пациентите с Т13Д липсва корелация с нивото на HbA1c (rho=-0.06, p=NS) и връзка с давността (rho=0.14, p=0.13). SHBG показва ясна зависимост от голяма част от параметрите на затлъстяването, като за ИТМ и ОТ/ръст демонстрира добра обратна закономерност.

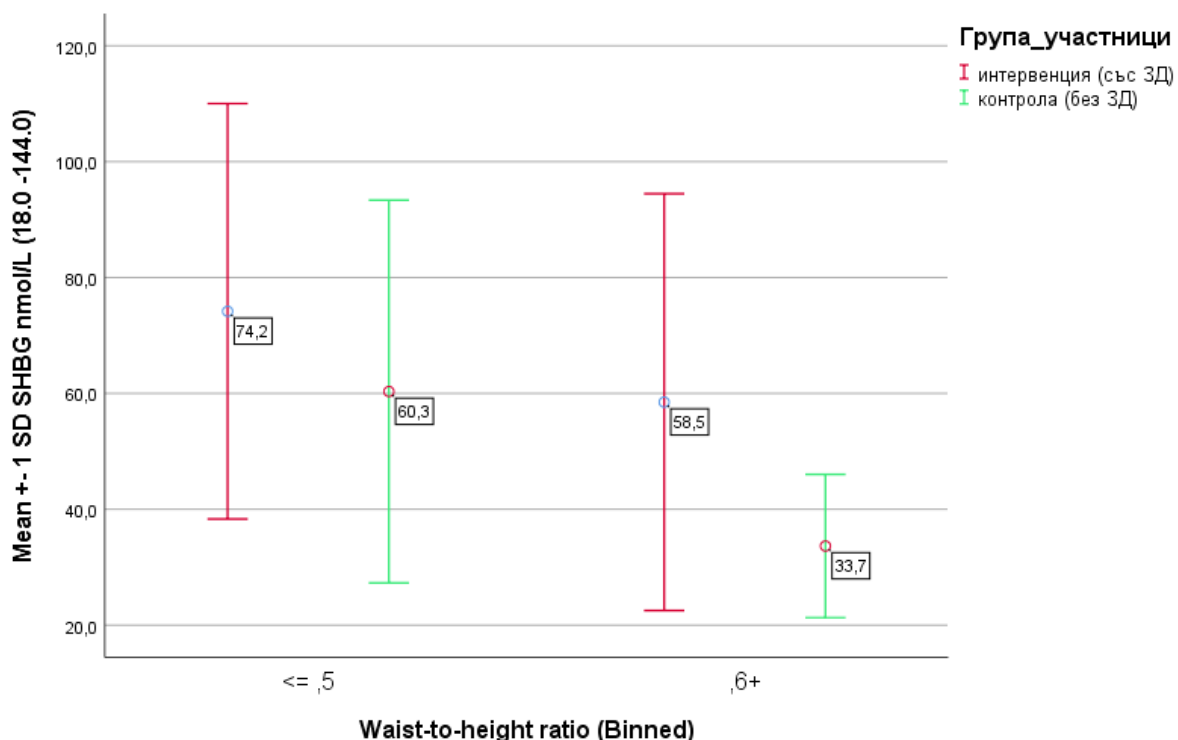
Многофакторен линеен регресионен анализ показва, че ИТМ е независим предиктор на промяната в SHBG, като за всяка една единица повишение на ИТМ лабораторният маркер намалява с 2.11 nmol/l (95%CI 1.13-3.09), p<0.0001. Значими фактори са и наличието на диабет и полът (p<0.0001).

При пациентите с Т13Д (n=109) това снижение на стойностите на SHBG е добре представено и също статистически значимо (p=0.013). Фиг. 5



Фиг 5. Отношение между категориите на ИТМ (normal, overweight, obesity) и SHBG (mean SD±1), ANOVA тест

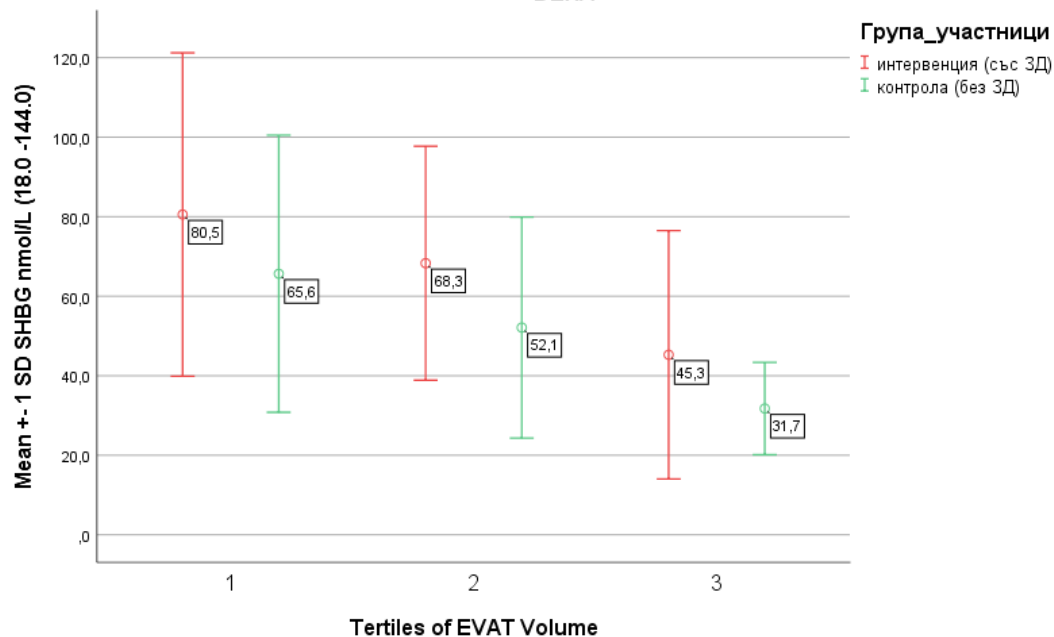
Участниците с отношение $OT/P \leq 0.5$ са със значимо по-високи нива на SHBG (69.34 ± 35.33 , медиана 64.9, IQR 45.1-82.0), отколкото тези с $OT > 0.5$ (49.71 ± 32.01 , медиана 41, IQR 28.5-55.5), $p < 0.001$. Тази зависимост е налице както за контролите ($p < 0.001$), така и за пациентите с T13Д ($p = 0.003$), Фиг. 6. Наблюдава се слаба, но значима негативна корелация между нивата на SHBG и отношението OT/P – $r = -0.373$, $p < 0.0001$. При отчитането на ефектите на наличието на T13Д, пола и възрастта, корелацията не се променя ($p < 0.001$). Наблюдава се слаба, но значима негативна корелация между нивата на SHBG и отношението OT/P . При отчитането на ефектите на наличието на T13Д, пола и възрастта, корелацията не се променя ($p < 0.001$).



Фиг. 6 Отношение $OT/ръст$ и SHBG при T13Д и контроли

Съществува силна негативна корелация между ИВММ обем и SHBG - Spearman's $\rho = -0.52$, $p < 0.0001$. Асоциацията се запазва и след корекция за ефекта на възраст, пол и наличие на T13Д, макар и да отслабва по сила ($\rho = -0.21$, $p = 0.007$). Разликата в подгрупи по тертили е значима между 3-ти тертил с/у 1-ви ($p < 0.001$) и отделно с/у 2-ри ($p < 0.001$), но не и между 1-ви и 2-ри (Bonferroni корекция). Промяната не се влияе от наличието/липсата на T13Д ($p < 0.0001$). Фиг. 7

Сравнение на SHBG между диабетици и контроли по нива на изчислен обем на адипозна тъкан чрез DEXA



Фиг. 7 Сравнение м/у SHBG и разпределението по тертили на ИВММ обем

Има слаба, но значима корелация между стойности на EMT и SHBG при лицата с T13Д. SHBG сигнификантно намалява с нарастване на количеството на EMT по тертилите на разпределението при лица с T13Д ($F=6.71$, $p=0.002$). Табл. 16

Табл. 16 Корелация между SHBG и разпределение по тертили на EMT

SHBG nmol/L (18.0 -144.0)

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
<= 67,66	36	78,114	39,0070	6,5012	64,916	91,312	24,0	180,0
67,67 - 102,90	43	70,321	32,7165	4,9892	60,252	80,390	26,9	180,0
102,91+	29	47,134	32,6485	6,0627	34,716	59,553	15,9	180,0
Общо	108	66,693	36,7373	3,5351	59,685	73,700	15,9	180,0

$F=6.71$, $p=0.002$.

При еднофакторен регресионен анализ се установява значима връзка между ЕМТ и SHBG (В-коэффициент=-0.24, 95%CI -0.35 - -0.13, $p<0.0001$). Значимостта на връзката между ЕМТ и SHBG се загубва след корекция на променливите за пол и наличие на Т13Д (значими) и възраст (незначима). Табл. 17

Табл. 17 Корелация между SHBG и променливите за ЕМТ, пол, наличие на Т13Д и възраст

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95,0% Confidence Interval for B	
	B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1 (Constant)	32,233	13,627		2,365	,019	5,323	59,143
ЕМТ обем КТ (cm3)	-,058	,062	-,075	-,936	,351	-,180	,064
Група_участници	-17,757	4,665	-,242	-3,806	,000	-26,970	-8,544
Пол	35,778	5,024	,509	7,122	,000	25,857	45,699
Години	,110	,252	,031	,436	,663	-,388	,608

a. Dependent Variable: SHBG nmol/L (18.0 -144.0)

3.2 Адипонектин

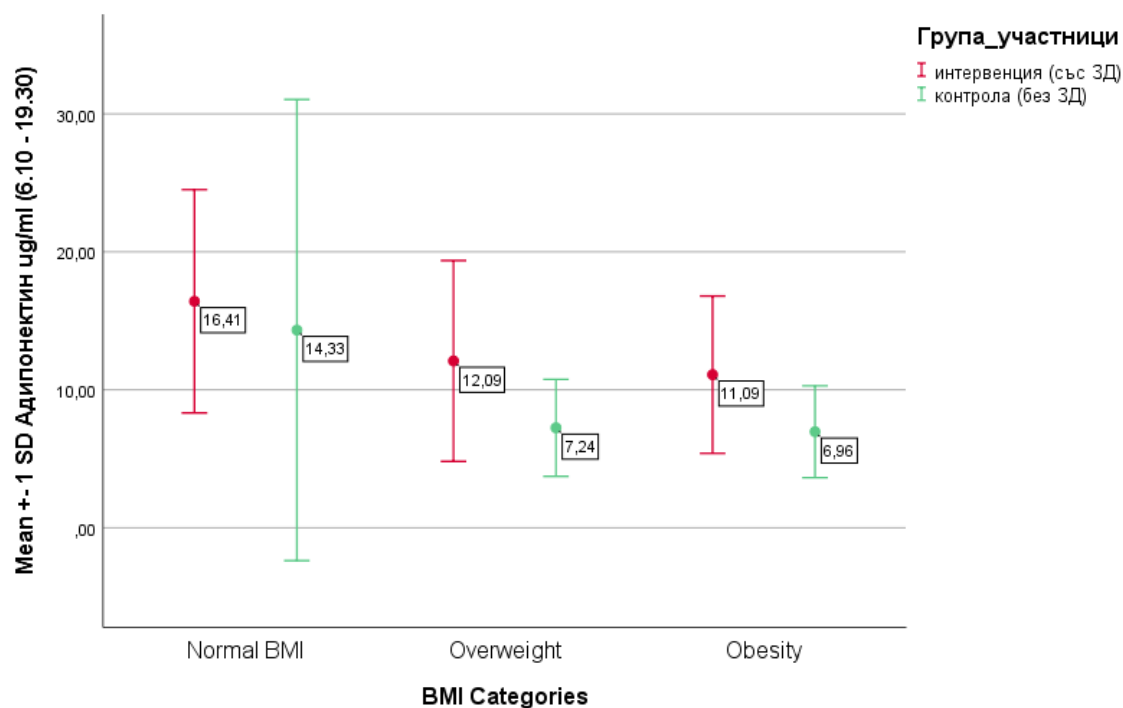
Пациентите с Т13Д имат по-високи нива на адипонектин в сравнение с контролната група – 14.13 ± 7.81 ug/ml срещу 10.57 ± 12.28 ug/ml ($p=0.026$). Адипонектинът корелира добре и негативно с ИТМ. Спрямо ИТМ разпределението по категории (нормален ИТМ, наднормен ИТМ и затлъстяване), адипонектинът намалява значимо с увеличението на ИТМ ($p<0.001$). Асоциацията се запазва и след корекция по пол и за наличие или не на Т13Д, макар и да отслабва по сила. Табл. 18 и Фиг. 8

Табл. 18 Корелация между адипонектин и категория на ИТМ.

Адипонектин ug/ml (6.10 - 19.30)

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
Нормален ИТМ	81	15,7433	11,51134	1,27904	13,1980	18,2887	,86	94,26
Наднормено тегло	51	10,9482	6,87623	,96287	9,0143	12,8822	3,77	34,41
Затлъстяване	31	8,9594	5,01407	,90055	7,1202	10,7985	2,62	25,78
Общо	163	12,9528	9,63830	,75493	11,4620	14,4436	,86	94,26

*ANOVA $p=0.001$



Фиг. 8 Средни стойности $\pm$ SD на адипонектин според категорията на ИТМ и по групи с и без Т13Д

При множествен регресионен анализ адипонектинът показва независима асоциация с ИТМ след отчитане на ефекта на възраст, пол и наличие на Т13Д. Табл. 19

Табл. 19 Множествен регресионен анализ на зависима променлива адипонектин и променливите ИТМ, пол, наличие на Т13Д и възраст

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95,0% Confidence Interval for B	
	B	Std. Error				Lower Bound	Upper Bound
1 (Constant)	18,907	5,421		3,487	,001	8,199	29,615
Група_участници	-3,158	1,441	-,155	-2,191	,030	-6,005	-,311
Пол	6,128	1,367	,318	4,482	,000	3,428	8,829
Възраст	,092	,069	,097	1,334	,184	-,044	,228
Среден ИТМ	-,573	,160	-,262	-3,581	,000	-,890	-,257

a. Dependent Variable: Адипонектин ug/ml (6.10 – 19.30)

Лицата с увеличена ОТ имат значимо по-ниски нива на адипонектин 11.10 ± 6.34 cm, спрямо тези с нормална ОТ (14.91 ± 11.9 cm). Корелацията между средната ОТ и адипонектин е отрицателна и умерена ($r = -0.41$, $p < 0.0001$). При изследване на отношението ОТ/ръст, се намират сходни зависимости $ОТ/ръст < 0.5 - 15.44 \pm 11.7$ cm., спрямо $ОТ/ръст > 0.5 - 10.36 \pm 5.83$ cm. ($\rho = -0.23$, $p = 0.003$).

Стойностите на адипонектин значително намаляват с увеличаване на тертилите на ЕМТ като обем, оценена чрез КТ. Табл. 20

Табл. 20 Средни стойности на адипонектин по тертили обем ЕМТ чрез КТ

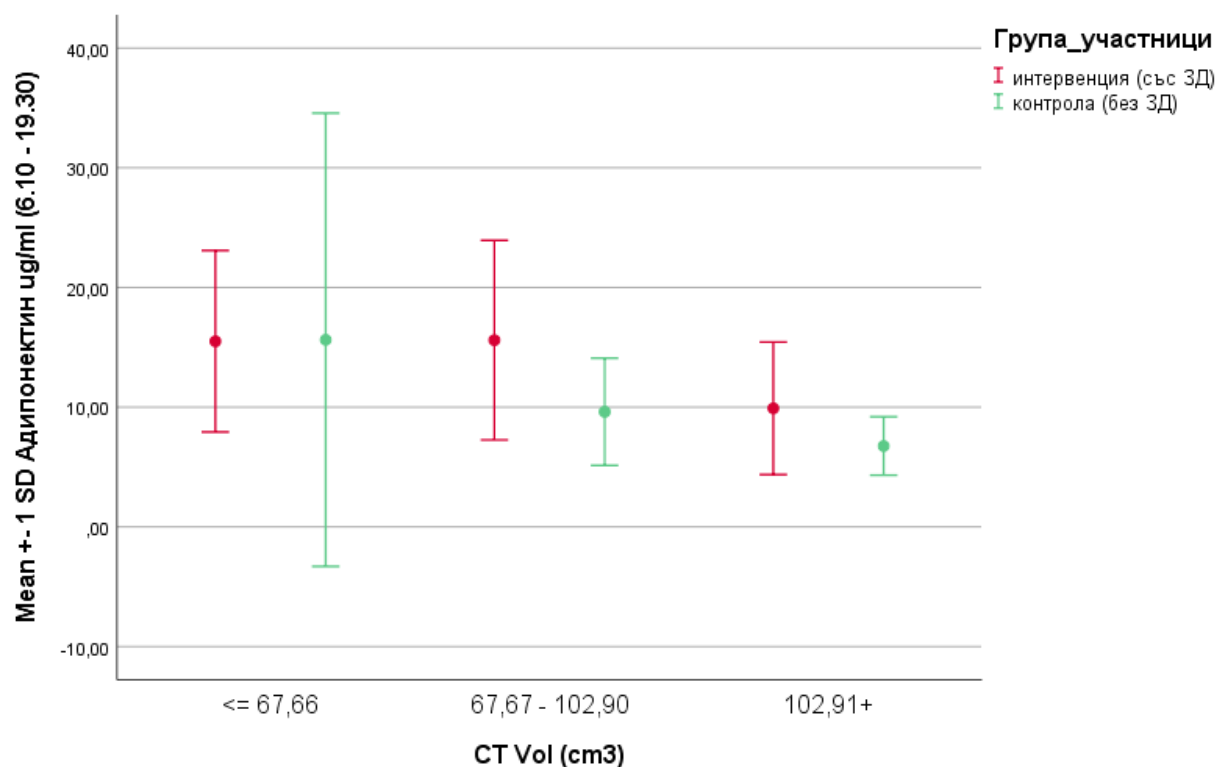
Адипонектин ug/ml (6.10 – 19.30)

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
<= 67,66	54	15,5476	12,81657	1,74411	12,0493	19,0458	,86	94,26
67,67 – 102,90	55	14,5111	8,08333	1,08996	12,3259	16,6963	4,43	47,57
102,91+	53	8,4768	4,65300	,63914	7,1943	9,7593	2,62	25,78
Общо	162	12,8824	9,62604	,75629	11,3889	14,3759	,86	94,26

Корелационният коефициент *Spearman's rho* м/у нивата на адипонектин и обем ЕМТ (КТ) е идентичен с този за ОТ (-0.41) и е значим статистически ($p < 0.0001$).

С повишаване на ИВММ обем, измерен чрез DEXA, видимо намаляват нивата на адипонектин, като няма съществена разлика между групите със и без Т13Д. Корелацията

между ИВММ обем и нивата на адипонектин е отрицателна и значима ($p=0.004$, ANOVA).
Табл. 21, Фиг. 9 и Фиг. 10

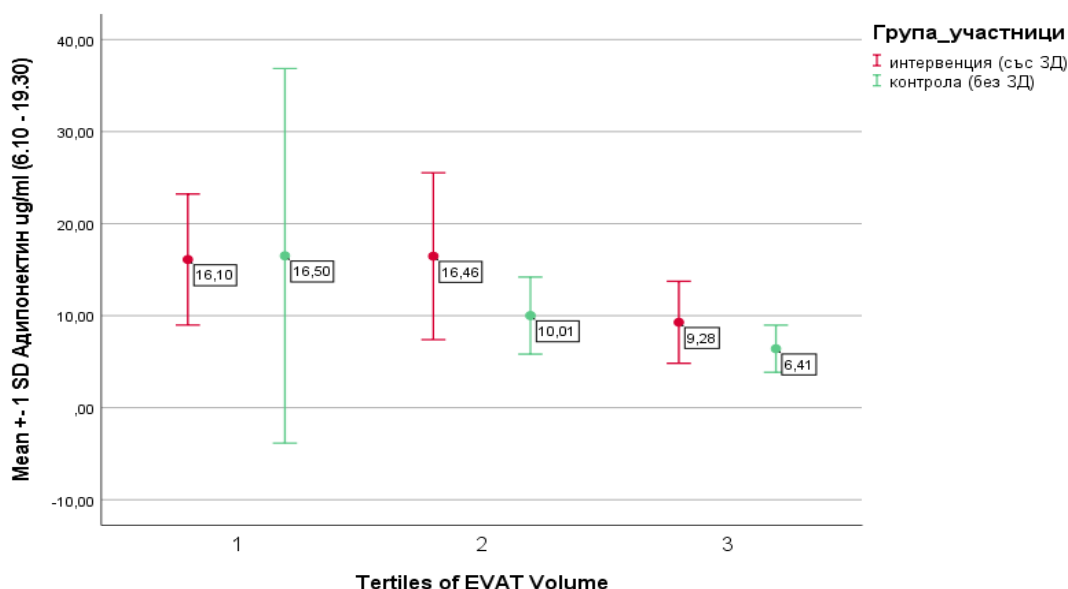


Фиг. 9 Средни нива $\pm$ SD на адипонектин по тертили на EMT (чрез КТ) и по групи (с и без Т13Д)

Табл. 21 Средни стойности на адипонектин според тертилите на ИВММ обем (чрез DEXA)

Адипонектин ug/ml (6,10 – 19,30)

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
1	55	16,2227	12,55031	1,69228	12,8299	19,6155	,86	94,26
2	52	14,5990	8,45974	1,17315	12,2438	16,9542	4,70	47,57
3	53	8,1409	4,04908	,55618	7,0249	9,2570	2,62	22,29
Общо	160	13,0179	9,70104	,76693	11,5032	14,5326	,86	94,26



Фиг. 10 Средни нива $\pm$ SD на адипонектин и ИВММ по тертили при Т13Д и контроли

3.3 Лептин

Отчита се значимо нарастване на лептина с нарастване на ИТМ ($p < 0.0001$). Установява се добра корелация между лептин и ИТМ, която след корекция за възрастта, пола и наличието на Т13Д се засилва ($r = 0.62$, $p < 0.0001$). Табл. 22

Табл. 22 Средни стойности на лептин по категории ИТМ

Лептин ng/ml in condition of ИТМ

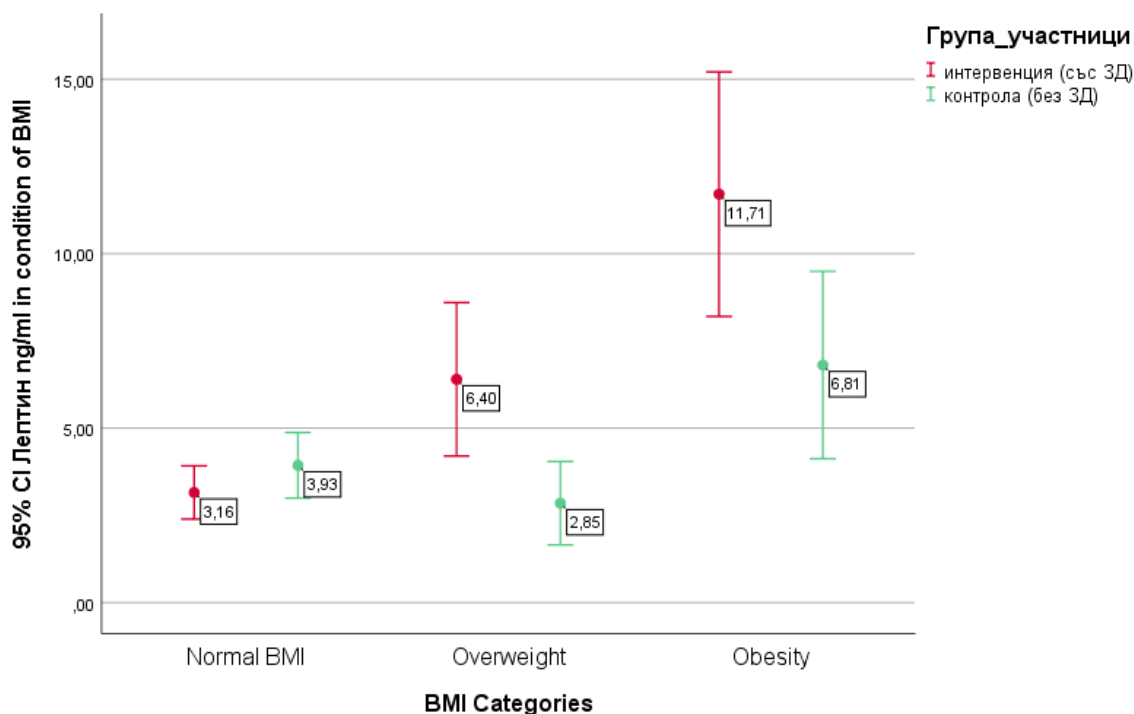
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
Нормален ИТМ	81	3,3958	2,69271	,29919	2,8004	3,9912	,30	12,77
Наднормено телго	49	5,6022	6,11419	,87346	3,8460	7,3584	,25	36,30
Затлъстяване	30	9,2567	6,07347	1,10886	6,9888	11,5245	1,66	25,59
Общо	160	5,1704	5,14527	,40677	4,3671	5,9738	,25	36,30

		BMI_mean		Лептин ng/ml in condition of BMI
Spearman's rho	Среден ИТМ	Correlation Coefficient	1,000	,458**
		Sig. (2-tailed)	.	,000
		N	183	160
	Лептин ng/ml in condition of ИТМ	Correlation Coefficient	,458**	1,000
		Sig. (2-tailed)	,000	.
		N	160	160

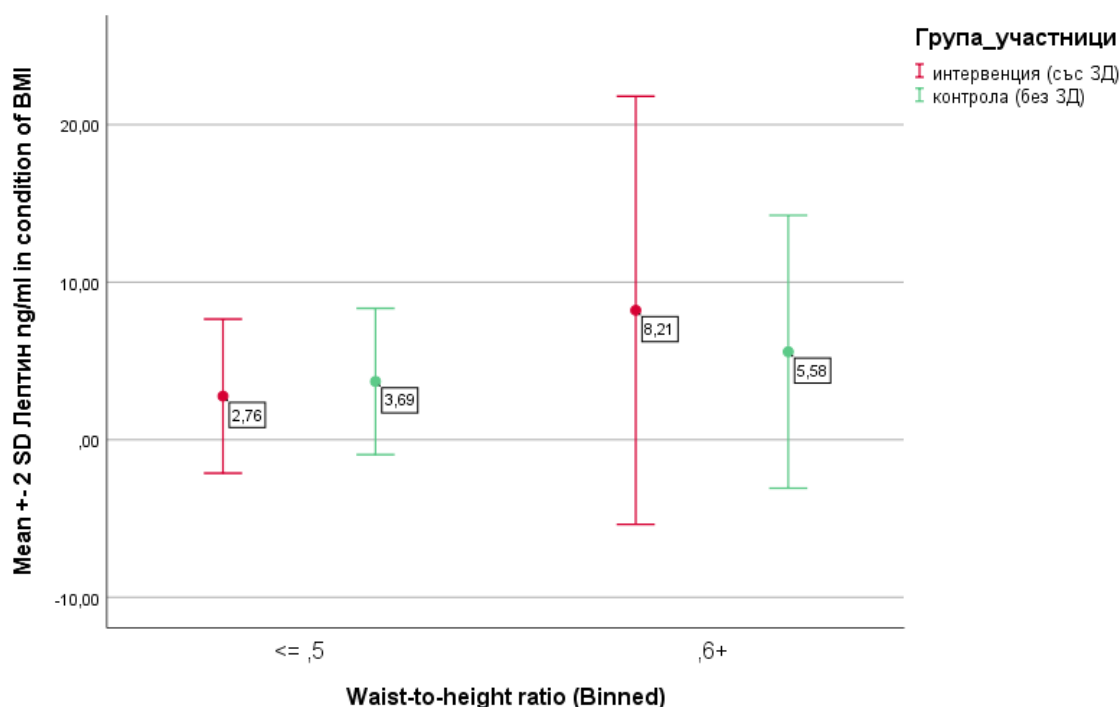
**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Резултатите са еднакви за всички участници, но за тези с T13Д е видна ясна линейна прогресия, докато за контролите е по-скоро U тип крива. Фиг. 11

Наблюдава се значимо нарастване на нивата на лептин при лица с абдоминално затлъстяване (OT>94 за мъже и >80 см за жени) – $\rho=0.52$, $p<0.0001$. Същата зависимост се наблюдава и между лептин и отношението OT/ръст (≤ 0.5 и >0.5). Тази разлика е по-очевидна при лицата с T13Д, отколкото при контролите, но и в двете групи тези с абдоминално затлъстяване имат по-висок лептин. Фиг. 12



Фиг. 11 Средни нива на лептин по категории ИТМ при T13Д и контроли



Фиг. 12 Средни нива на лептин $\pm$ SD и отношение OT/ръст при участници с или без T13Д

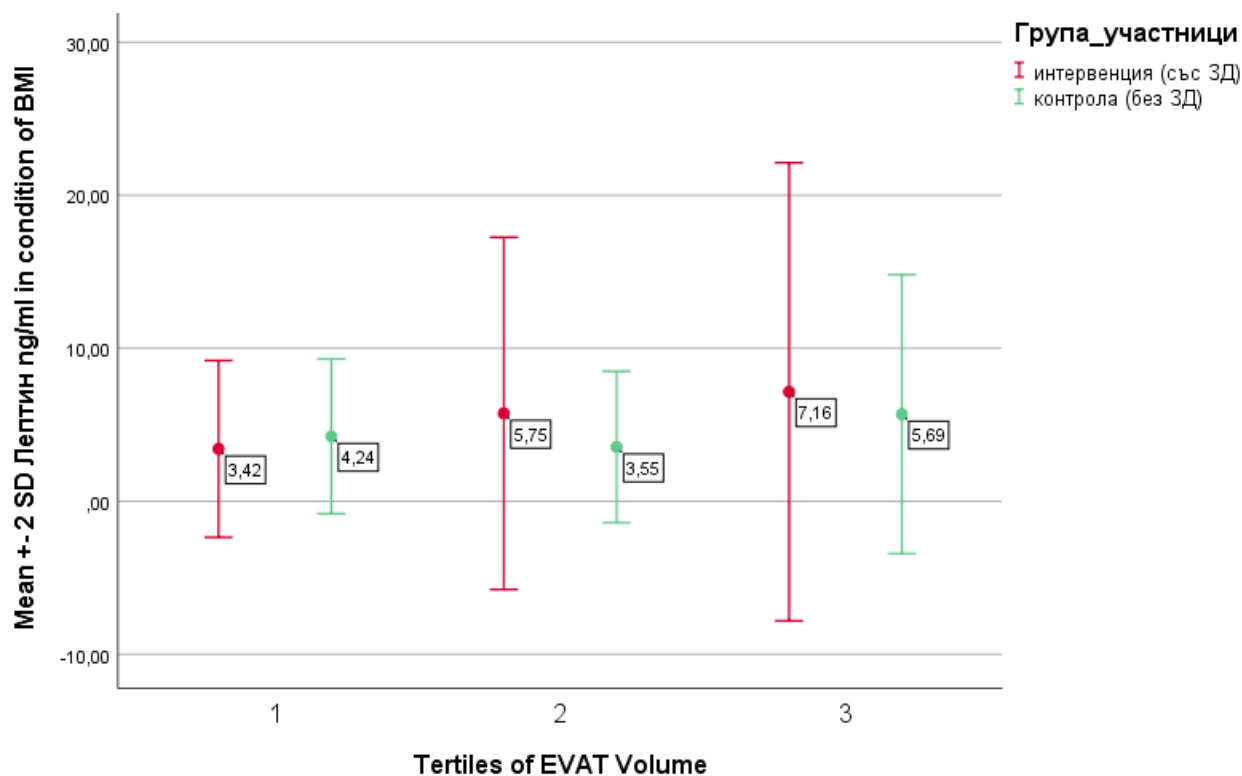
Многофакторният линеен регресионен анализ с лептин като променлива и възраст, пол, наличие на Т13Д и отношение ОТ/ръст като независими променливи, показва, че най-значим фактор за промяна в нивата на лептин е абдоминалното затлъстяване, следвано от пола. Наличието на Т13Д не е от значение като самостоятелен фактор. Табл. 23

Табл. 23 Многофакторен линеен регресионен анализ на лептин спрямо пол, възраст, ОТ/ръст при участници със/без Т13Д

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95,0% Confidence Interval for B	
		B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1	(Constant)	-20,059	2,518		-7,965	,000	-25,034	-15,085
	Група_участници	-,353	,617	-,032	-,573	,568	-1,571	,865
	Пол	5,038	,575	,491	8,764	,000	3,903	6,174
	Години	-,046	,030	-,088	-1,512	,133	-,106	,014
	Отношение ОТ/Р	38,572	3,922	,576	9,835	,000	30,824	46,319

a. Dependent Variable: Лептин ng/ml

Зависимостта между абдоминалното затлъстяване и лептина се потвърждава и от нарастването му с увеличаване на степента на затлъстяване, оценена обективно чрез метода DEXA като тертили на разпределение на ИВММ обем. И тук връзката е по-отчетливо линейна в подгрупата с Т13Д, отколкото при тези без диабет. Фиг. 13



Фиг. 13 Средни нива $\pm$ SD лептин според ИВММ обем, оценен посредством DEXA.

Корелацията между лептин и изчислен обем на адипозна тъкан е слаба и позитивна, но значима ($\rho=0.257$; $p<0.001$). След линейна множествена регресия тя се запазва, независимо от отчитане на ефекта на възраст, пол и наличие на Т13Д. Табл. 24

Табл. 24 Корелация между лептин и променливите ИВММ, пол, наличие на Т13Д и възраст

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95,0% Confidence Interval for B	
		B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1	(Constant)	-4,654	1,900		-2,450	,015	-8,407	-,901
	Група_участници	-1,307	,657	-,119	-1,988	,049	-2,606	-,008
	Пол	7,213	,685	,703	10,538	,000	5,861	8,566
	Години	-,059	,034	-,113	-1,749	,082	-,126	,008
	ИВММ обем cm ³	,004	,000	,607	8,460	,000	,003	,004

a. Dependent Variable: Лептин ng/ml

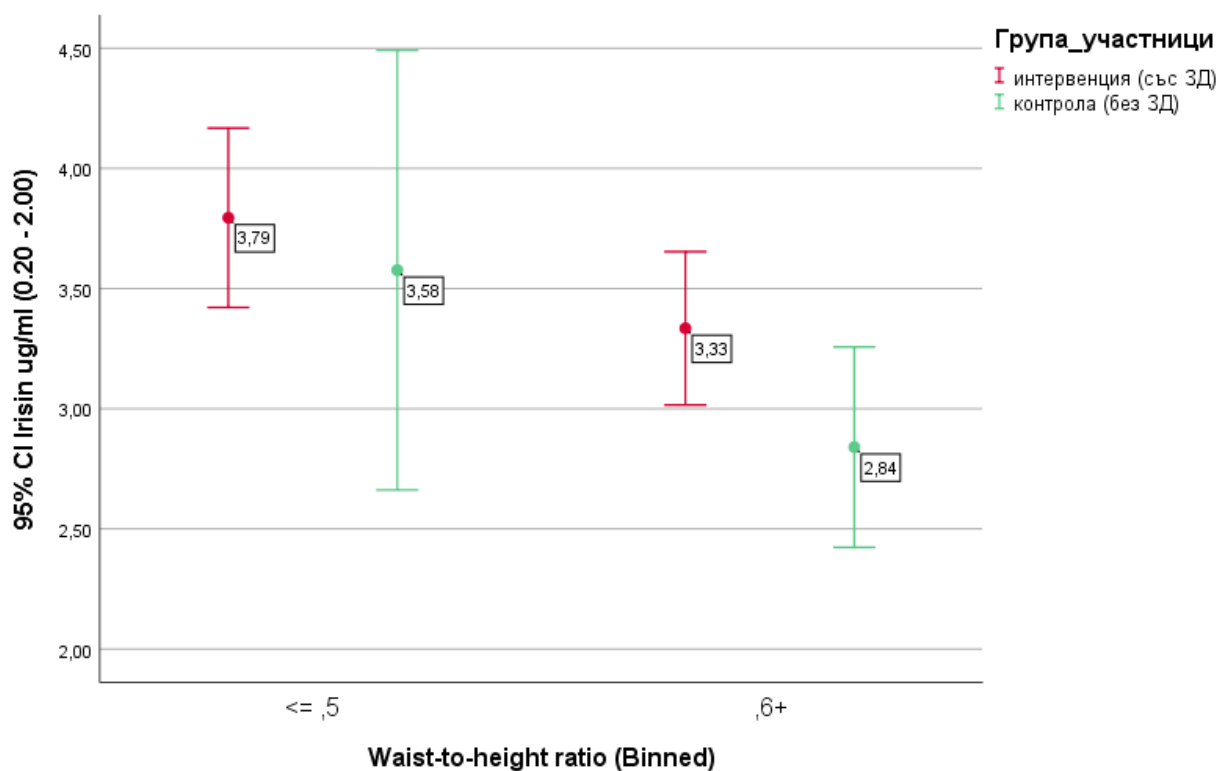
Няма корелация и между лептин и ЕМТ обем, оценен чрез ЯМР ($r=0.03$, $p=0.658$), но след отчитане на ефекта на възрастта, пола и наличието на диабет в многофакторен линейен регресионен анализ, лептинът показва значимо и самостоятелно нарастване с 0.039 ng/ml за всеки 1 cm³ увеличаване на ЕМТ ($p<0.0001$).

3.4 Айризин

Нивата на айризин не се променят спрямо ИТМ. Нивата на айризин, обаче, намаляват с покачване на абдоминалното затлъстяване ($p=0.05$). Наблюдава се както при лицата с Т13Д, така и при тези без. Отношението ОТ/Р е предиктор за промяна в нивата на айризин (В-коефициент -4.25, 95%CI -7.26 - -1.24, $p=0.006$), докато пол, възраст и наличие на Т13Д в изследваната група не са предиктори за промяна. Фиг. 14

Същата зависимост се наблюдава между айризин и ИВММ обем, оценен чрез DEXA. Изчислената висцерална мастна тъкан е единствената значима независима променлива, която е свързана с промяната на нивата на айризина, след отчитане на ефектите на възрастта, пола и наличието на Т13Д. Табл. 25

ЕМТ като маркер на висцерално затлъстяване не корелира с нивата на айризин – Pearson's $r= -0.86$, $p=0.29$, дори и след корекция за възраст, пол и наличие на Т13Д.



Фиг. 14 Средни нива айризин спрямо отношение ОТ/ръст

Табл. 25 Корелация между айризин и променливите ИВММ обем, пол, наличие на Т13Д и възраст

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95,0% Confidence Interval for B	
		B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1	(Constant)	3,496	,714		4,899	,000	2,086	4,906
	Група_участници	-,236	,253	-,073	-,933	,352	-,735	,263
	Пол	-,091	,264	-,030	-,343	,732	-,613	,432
	Години	,018	,013	,122	1,436	,153	-,007	,044
	ИВММ обем cm3	,000	,000	-,237	-2,505	,013	-,001	,000

a. Dependent Variable: Irisin ug/ml (0.20 – 2.00)

3.5 Интерлевкин-6 / IL-6

Нивата на IL-6 намаляват значимо с увеличаване на телесната маса. Разликата е между тези с нормален ИТМ и тези с наднормен, без да има разлика от степента на увеличение на ИТМ. Няма разлика в промените при тези с и без Т13Д. Фиг. 15

Нивата на IL-6 значимо намаляват с увеличаване на обиколката на талията ($p=0.001$, t-test; $p<0.0001$, непараметричен Kruskal-Wallis test). Оценената чрез DEXA висцерална мастна тъкан не показва разлика в нивата на IL-6 между първите два тертила на разпределението, но значимо намалява при тези с най-голям изчислен обем на адипозна тъкан. Табл. 26

Фиг. 15 Средни нива IL-6 спрямо категории ИТМ и наличие/липса на Т13Д

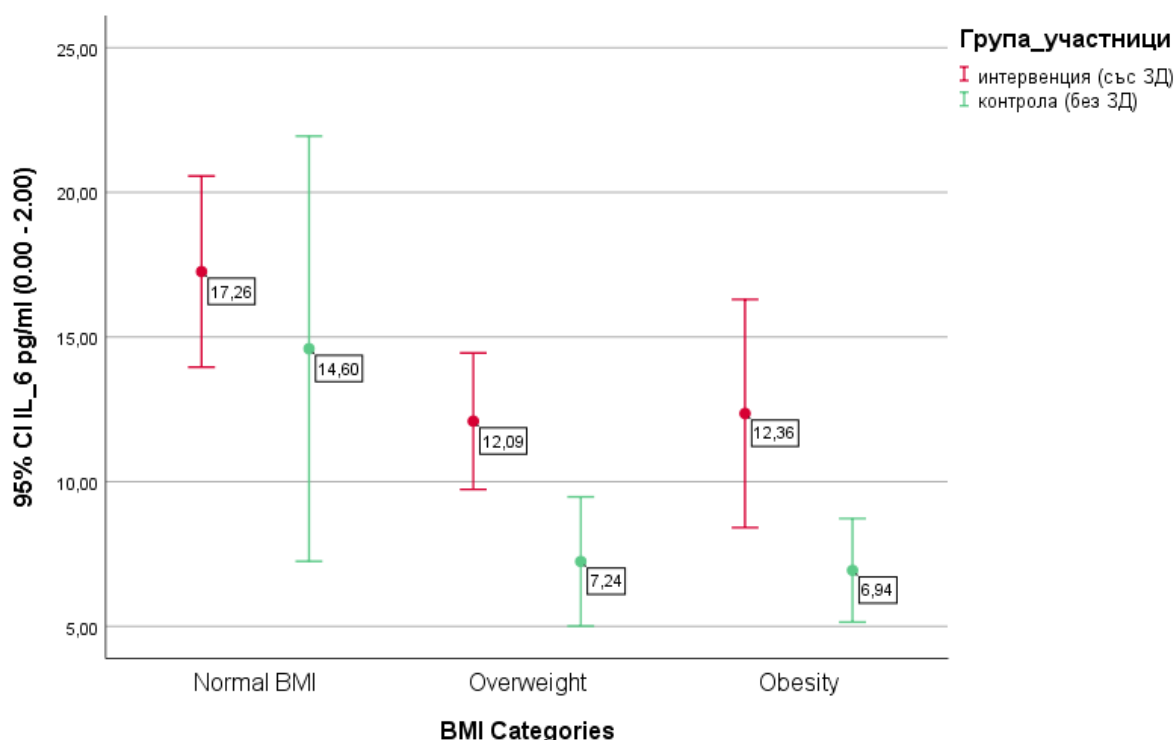


Табл. 26 Нива на IL-6 спрямо разпределение на тертили ИВММ обем.

IL_6 pg/ml (0,00 – 2,00)

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
1	53	16,0226	12,64585	1,73704	12,5370	19,5083	,70	94,26
2	53	16,2474	12,84776	1,76478	12,7061	19,7886	4,70	84,70
3	53	8,1266	4,04519	,55565	7,0116	9,2416	2,26	22,29
Общо	159	13,4655	11,25578	,89264	11,7025	15,2286	,70	94,26

Висцералната изчислена мастна тъкан корелира добре и негативно с IL-6 – Spearman's rho= -0.48, $p<0.0001$. Тя остава значим предиктор за промяната на IL-6 и след корекция за ефекта на възраст, пол, наличие на T13Д и С-реактивен протеин. Останалите важни фактори са полът и наличието на T13Д. Табл. 27

Табл. 27 Множествен регресионен анализ IL-6 и променливите за ИВММ обем, пол, наличие на T13Д и възраст

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95,0% Confidence Interval for B	
	B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1							
(Constant)	8,311	4,981		1,669	,097	-1,529	18,150
Група_участници	-3,623	1,784	-,151	- 2,031	,044	-7,148	-,099
Пол	6,277	1,867	,278	3,363	,001	2,590	9,965
Години	,074	,090	,066	,825	,411	-,103	,251
ИВММ обем cm ³	-,003	,001	-,195	- 2,185	,030	-,005	,000
CRP	-,011	,099	-,008	-,115	,909	-,208	,185

a. Dependent Variable: IL_6 pg/ml (0,00 – 2,00)

По подобен начин се променят нивата на IL-6 и в подгрупите на EMT (rho= -0.40, $p<0.0001$, ANOVA). След корекция, обаче, за възраст, пол, наличие на T13Д и CRP, EMT изгубва самостоятелното си влияние върху IL-6, ($p=0.184$).

3.6 Тумор некротизиращ фактор алфа / TNFA

Нивата на TNFA намаляват с увеличаване на ИТМ. Корелацията между ИТМ и TNFA сигнификантна, но слаба и негативна. Табл. 28 Корекцията за пол, възраст и наличие на T13Д, обаче, елиминира връзката между TNFA и ИТМ ($p=0.045$). Няма зависимост между антропометричния маркер и параметрите за висцерален обезитет ОТ и ОТ/Р.

Табл. 28 Стойности и корелация на TNFA спрямо ИТМ

Descriptives								
TNFA								
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
Нормален ИТМ	69	16,0981	19,72320	2,37439	11,3601	20,8361	,03	100,88
Наднормено тегло	44	13,2157	20,10384	3,03077	7,1036	19,3278	,13	101,40
Затлъстяване	26	10,5073	21,95606	4,30594	1,6391	19,3756	,00	102,63
Общо	139	14,1399	20,23921	1,71667	10,7456	17,5343	,00	102,63

* $p=0.072$

Открива се слаба, но значима корелация между ЕМТ и TNFA ($p=0.002$), Табл. 29. С повишаване на ЕМТ се открива намаляване в стойностите на TNFA. И тук, обаче, корекцията за пол, възраст, наличие на Т13Д напълно елиминира всякаква асоциация между TNFA и ЕМТ (резултатите не са показани).

Табл. 29 Нива на TNFA спрямо разпределение по тертили на ЕМТ чрез ЯМР.

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
<= 68,34	44	18,5236	20,05655	3,02364	12,4259	24,6214	,03	74,68
68,35 - 105,42	47	15,8991	21,88641	3,19246	9,4731	22,3252	,13	101,40
105,43+	40	8,8950	18,96170	2,99811	2,8308	14,9592	,00	102,63
Общо	131	14,6420	20,64587	1,80384	11,0733	18,2107	,00	102,63

$P=0,002$, Kruskal-Wallis непараметричен тест.

Spearman rho – 0.295, $p=0.001$

Подобна е зависимостта между TNFA ($n=136$) и ИВММ обем ($p=0.007$). Нивата на TNFA намаляват с увеличаване на ИВММ обем. Табл. 30

Табл. 30 Нива на TNFA спрямо разпределението по тертили на ИВММ обем.

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
1	47	18,7655	22,41774	3,26996	12,1834	25,3476	,00	100,88
2	46	14,6813	19,31975	2,84854	8,9440	20,4186	,16	101,40
3	43	9,0058	18,40451	2,80666	3,3417	14,6699	,03	102,63
Общо	136	14,2983	20,41959	1,75097	10,8354	17,7612	,00	102,63

$P=0.007$, непараметричен тест; Spearman rho – 0.235, $p=0.006$

Корекцията за пол, възраст и наличие на Т13Д отслабва връзката между TNFA и ИВММ обем ($n.s.$). Табл. 31

Табл. 31 Можествен регресионен анализ TNFA и променливите за ИВММ обем, пол, наличие на Т13Д и възраст

Coefficients ^a								
		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients			95,0% Confidence Interval for B	
Model		B	Std. Error	Beta	t	Sig.	Lower Bound	Upper Bound
1	(Constant)	19,247	10,924		1,762	,080	-2,363	40,857
	Група_участници	-1,524	3,792	-,035	-,402	,688	-9,026	5,977
	Пол	4,440	3,934	,109	1,128	,261	-3,344	12,223
	години	-,199	,195	-,095	-1,019	,310	-,584	,187
	ИВММ обем cm³	-,001	,002	-,031	-,294	,769	-,006	,004

a. Dependent Variable: TNFA

4. Резултати относно физическа активност

От включените в изследването общо 183 участника (124 с Т13Д и 59 контроли), бяха използвани общо 163 файла със събрани данни за физическа активност (ФА), измерена чрез акселерометър. Съотношението пациенти с Т13Д спрямо контроли се запази 2:1 (Т13Д 109: контроли 54). Разпределението по пол в групите също се запази 1:1. За определяне на степените на ФА е използван алгоритъма на Tudor-Locke et al., които през 2008 правят преглед на публикуваната литература и след това предлагат скала за оценка на степента на ФА при здрави възрастни спрямо изминатите дневно крачки.

Сравнителен анализ на променливите за ФА от акселерометрията се направи с непараметричен тест Mann Whitney (U). Сигнификантни разлики в групите в полза на по-добра ФА се откриват при контролите за:

- МЕТ индекс ($p=0.014$);
- Индекс на обща точкова активност ($p=0.017$);
- Общ брой крачки ($p=0.019$);
- Време, прекарано в ходене ($p=0.024$).

Прави впечатление почти двойно по-висок постигнат резултат на активност в бягане в полза на контролите ($p=0.004$, $U=2132.5$), както и това, че всички показатели за ФА са сигнификантно по-добри при тях в сравнение с участниците с Т13Д.

Не се откриват разлики в профила на двете групи за показателя „ниска физическа активност” ($p=0.532$, $U=2714.5$). Табл. 32

Табл. 32 Средни стойности на основните параметри от измерването на ФА чрез акселерометрия

	Група_участници	бр	Ср.аритм.	Стнд.откл.	Ст. Грешка	Mann Whitney test/ p-level
Индекс МЕТ	Т13Д	109	1,9221	,44153	,04229	U=2249 p=0,014
	контроли	54	2,1059	,44915	,06112	
Индекс на обща точкова активност	Т13Д	109	63732,1061	37981,22525	3637,94159	U=2265,5 p=0,017
	Контроли	54	80304,6315	46207,98330	6288,11006	
Общ брой крачки	Т13Д	109	32305,54	19305,810	1849,161	U=2275,5 p=0,019
	контроли	54	39748,19	22153,112	3014,657	
Време в ходене	Т13Д	109	4:39:06	2:53:32	0:16:37	U=2303,5 p=0,024
	контроли	54	5:39:07	3:10:16	0:25:53	
Време в бягане	Т13Д	109	0:07:41.94	0:13:09.38256	0:01:15.60914	U=2132,5 p=0,004
	контроли	54	0:17:43.61	0:27:30.52875	0:03:44.60851	
Време в друга активност	Т13Д	109	0:12:46.62	0:09:58.99196	0:00:57.37302	U=2433 p=0,072
	контроли	54	0:16:15.69	0:12:07.84606	0:01:39.04730	
Време за ниска активност	Т13Д	107	14:59:13.64	7:10:41.19035	0:41:38.16216	U=2714,5 p=0,532
	контроли	54	14:44:06.06	8:25:53.48074	1:08:50.58554	

4.1 Резултати относно физическа активност според алгоритъма на Tudor-Locke и СЗО

Средната стойност за ДБК е **8692.97±5131.89** (95%CI 7899.21-9486.33); медиана 7844, IQR 5047.5-11153 крачки. Пациентите с Т13Д правят значимо по-малък брой крачки дневно, следователно изразходват по-малко енергия в движение ($p=0.019$ и 0.014 , Mann-Whitney U). Табл. 33

Табл. 33 Разпределение на ДБК и MET по пол и по групи Т13Д/контроли.

А. Разпределение на ДБК

ДБК средна±SD (Медиана + IQR)			p1
	Т13Д	Контроли	
Мъже	8763,88±4856,43 (7957; IQR 5080-11063)	9526,69±4272,07 (8938; IQR 7074-12211)	0,32
Жени	7323,19±4725,12 (6346,5; IQR 4231,5-8956)	10413,32±6782,48 (8440; IQR 6450-15495)	0,05
p2	0,047	0,87	

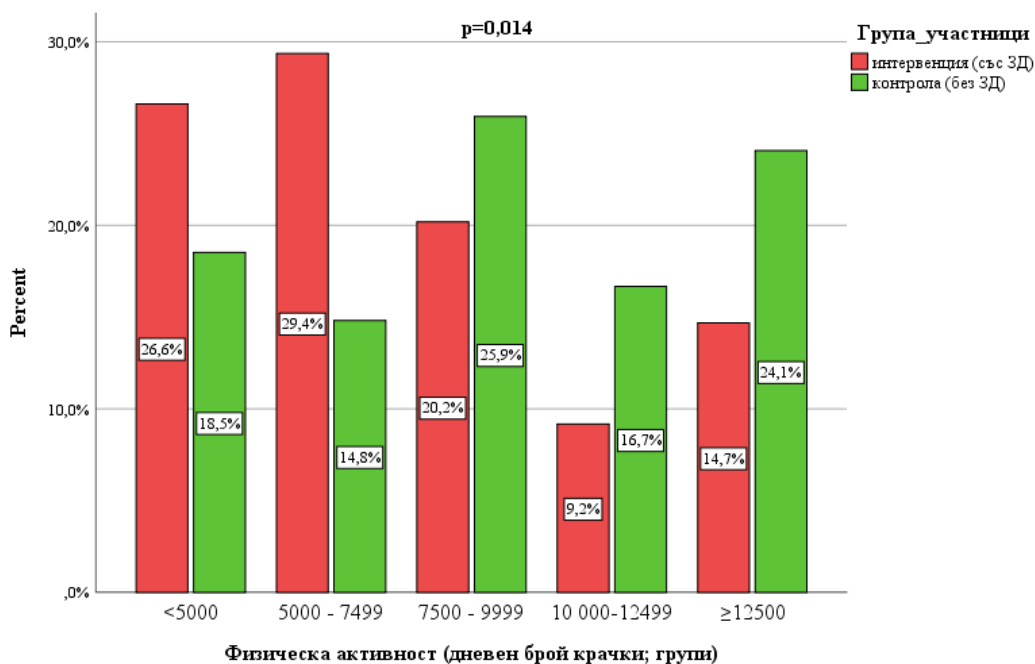
p1 – ДБК при Т13Д с/у контроли; p2 – ДБК при мъже с/у жени

В. Разпределение на MET

MET средна±SD (Медиана + IQR)			p3
	Т13Д	Контроли	
Мъже	1,97±0,47 (1,91; IQR 1,60-2,25)	2,16±0,44 (2,15; IQR 1,77-2,39)	0,057
Жени	1,87±0,46 (1,81; IQR 1,56-2,14)	2,04±0,46 (1,98; IQR 1,79-2,20)	0,14
p4	0,29	0,38	

p3 – ДБК при Т13Д с/у контроли; p4 – ДБК при мъже с/у жени

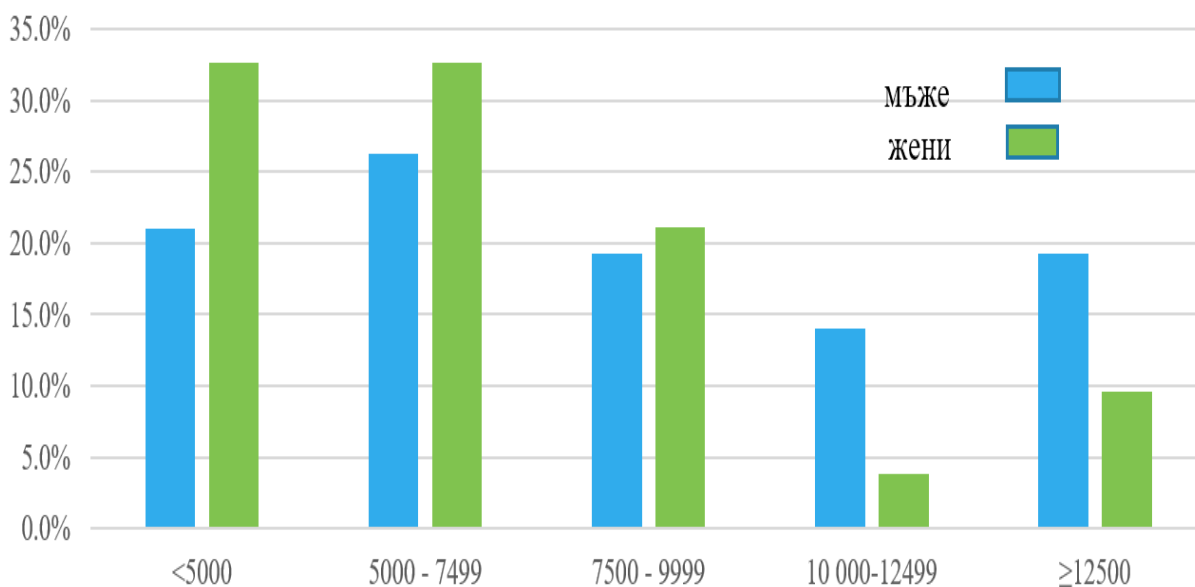
Според нивото на ФА чрез ДБК, пациентите с Т13Д са със сигнификантно по-лоша дневна ФА ($p=0.014$). Фиг. 16



Фиг. 16 Разпределение на физическата активност чрез ДБК в групите с Т13Д и контроли

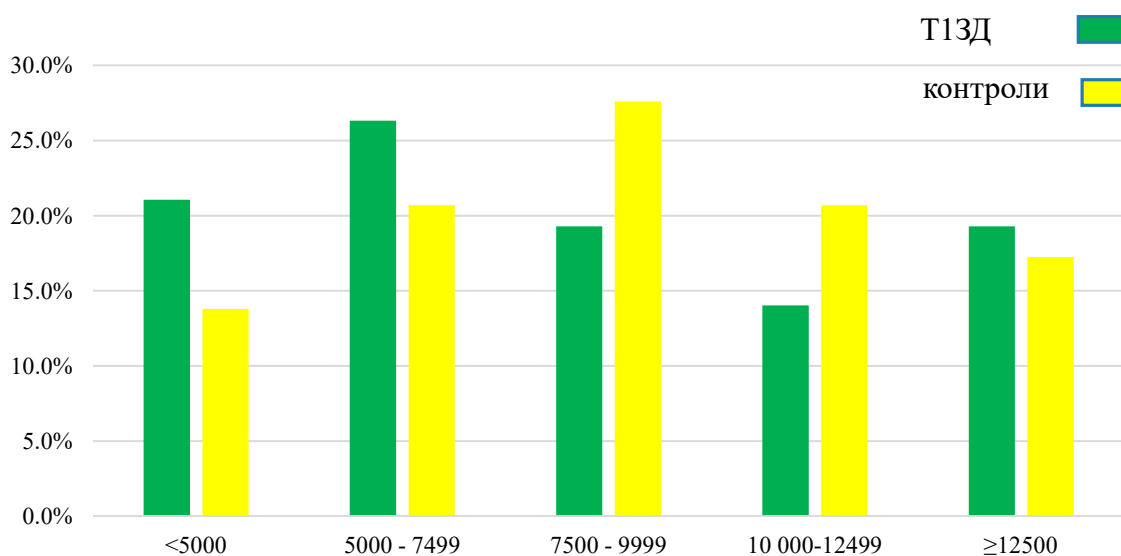
Съществува слаба, но статистически значима корелация между наличието на Т13Д и ФА, измерена чрез парциален непараметричен корелационен коефициент - с ДБК $\rho=0.165$, $p=0.036$ и с МЕТ - $\rho=0.21$, $p=0.008$, след корекция за пол и възраст.

Сред жените с Т13Д, **65.4%** са имали ниска ФА (<7500 стъпки/ден) в сравнение с мъжете (47.4%). Относително по-малко жени с Т13Д (13.4%, $n=7$) отговарят на препоръките на СЗО за оптимална ФА в сравнение с жените контроли (44%, $n=11$), $p=0.019$. Еквивалентните нива при мъжете са 33.3% ($n=19$) при пациенти с Т13Д спрямо контроли – 37.9% ($n=11$), като разликата е несигнификантна (n.s). Фиг. 17



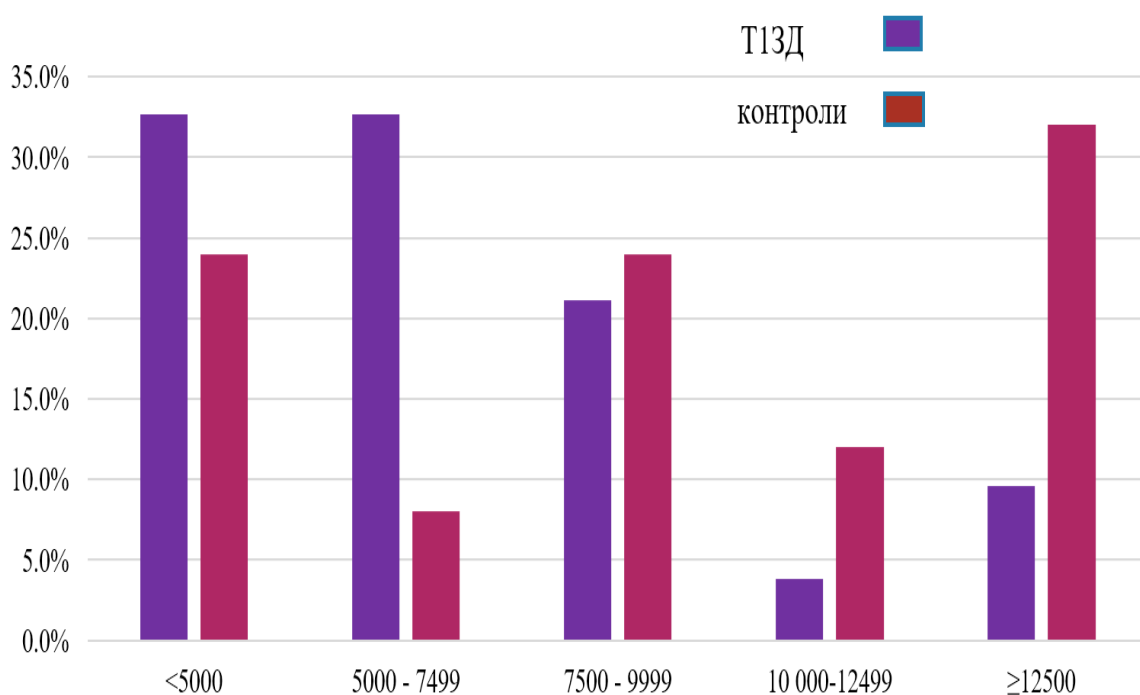
Фиг. 17 Разпределение на нивото на ФА по пол в групата с Т13Д

Резултатите от сравнителна извадка по отношение на пола не показват статистически значима разлика във ФА между пациентите от мъжки пол с Т13Д и контролите мъже. ($\chi^2=1.96$; $p=0.74$) Фиг. 18



Фиг. 18 Сравнение на категориите ФА при мъже с Т13Д и контроли

Установява се статистически значимо по-ниска ФА при жените с Т13Д спрямо жените контроли (65.4% срещу 32%). ($\chi^2 11.40$; $p=0.022$) Фиг. 19



Фиг. 19 Сравнение на категориите ФА при жени с Т13Д и контроли.

Линеен регресионен анализ със зависими – корен квадратен от ДБК и МЕТ, се използва за оценката на ФА за периода на наблюдение. Табл. 34 и Табл. 35

Табл. 34 Регресионно уравнение на корен квадратен от ДБК

	β-коэффициент	t	p	95% CI
Константа	76.88	12.23	<0.0001	64.47-89.29
Наличие на Т13Д	9.296	2.09	0.03	0.51-18.09

Наличието на Т13Д е единствен предиктор за намалена ФА, измерена като брой крачки дневно при средна предвидена разлика от 86.2 крачки повече (9.296^2) за контролната група в сравнение с тази с Т13Д.

Табл. 35 Регресионно уравнение на корен квадратен от МЕТ

	β-коэффициент	t	p	95% CI
Константа	1.398	23.01	<0.0001	1.28-1.52
Наличие на Т13Д	0.07	2.67	0.008	0.02-0.12
Възраст	-0.002	-1.77	0.08	-0.004-0.00

За МЕТ, както за ДБК, наличието на Т13Д е единственият статистически значим предиктор на ФА със средна разлика от 0.005 МЕТ между двете групи. Възрастта е гранично значим фактор с негативен знак. Полът и категорията ИТМ са изключени от регресионните уравнения като незначими.

4.2 Самооценка на физическа активност

Както при пациентите с Т13Д, така и при контролите не се откриват значими разлики, което показва, че самооценката често може да е подвеждаща. Голям процент от пациентите и в двете групи практикуват поне 10 min ходене ежедневно, съответно 95% при Т13Д и 98% при контролите ($p=0.30$). Табл. 36

Табл. 36 Самооценка на седмичното време на ФА и заседнало поведение сред участниците ($n=183$) (*chi-square test*)

ФА	Общо n (%)	Т13Д n (%)	Контроли n (%)	P
Интензивна ФА през последните 7 дни	95 (52)	61 (49)	34 (58)	0,29
Умерена ФА през последните 7 дни	114 (62)	80 (64)	34 (58)	0,37
Поне последователни 10 min ходене пеша през последните 7 дни	176 (96)	118 (95)	58 (98)	0,30
Седнал през делничните дни през последните 7 дни	154 (84)	104 (84)	50 (85)	0,88

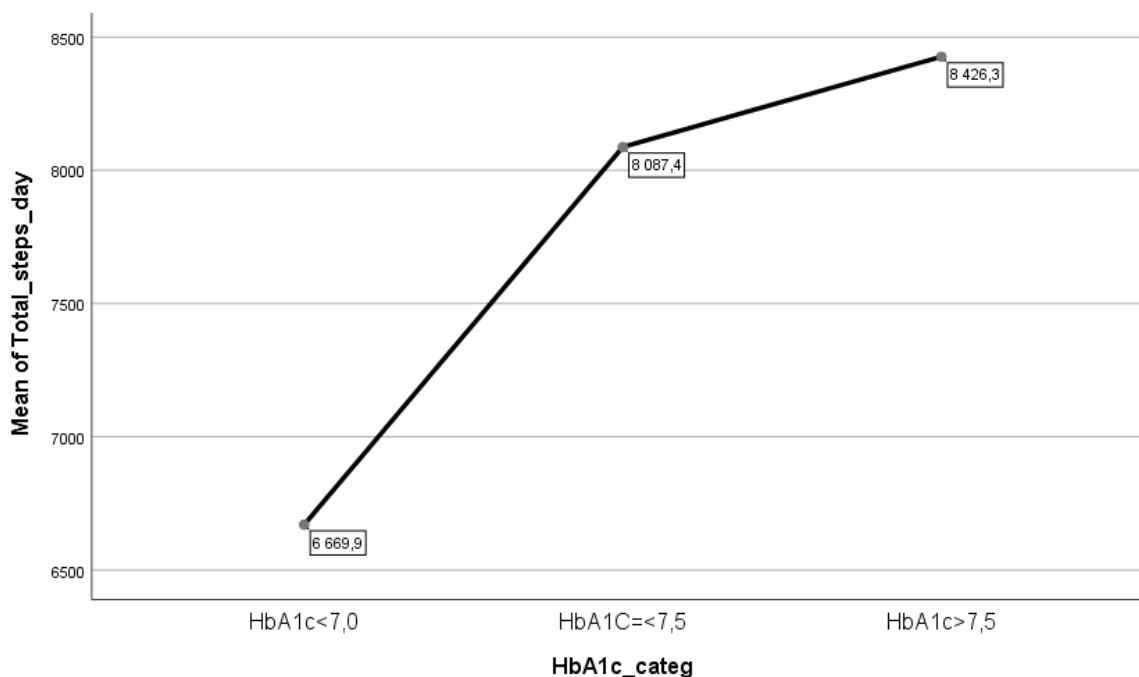
При обследване на времето, прекарано пред екран, резултатите са сходни с тези от ежеседмичната ФА за последните 7 дни, като пациентите с Т13Д и контролите имат сходен профил на време, прекарано в гледане на телевизия (ТВ), компютър или телефон.

4.3 Рискови фактори и физическа активност

Потърси се зависимост между средните нива на HbA1c и ФА. Нивата на HbA1c са слабо негативно свързани с ФА, като само за MET се достига статистическа значимост ($p=0.040$).

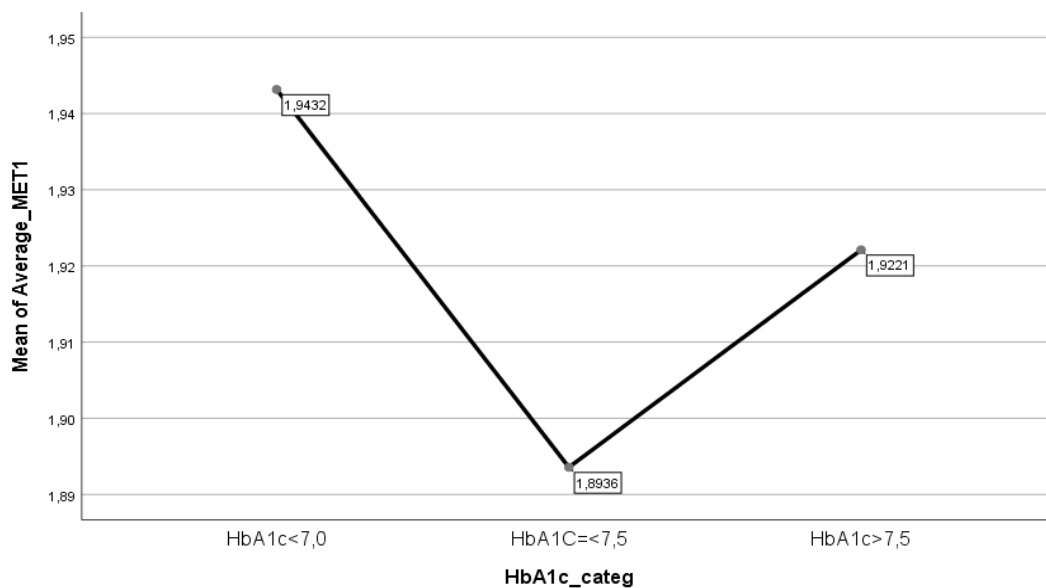
4.4 Висцерална мастна маса и физическа активност

При пациентите с Т13Д няма никаква корелация между ФА и различните категории за контрол на диабета, оценен чрез HbA1c – $r=0.09$ и $p=0.003$ за ДБК и за MET ($p=NS$), съответно. Според нивата на гликирания хемоглобин за този анализ участниците бяха разделени в 3 групи: <7.0 – задоволителен контрол, $<7.5\%$ - почти задоволителен контрол и $>7.5\%$ - незадоволителен контрол. Пациентите с най-незадоволителен контрол извървяват повече крачки от тези със задоволителен и добър контрол на Т13Д, но разликата е n.s. Фиг. 20



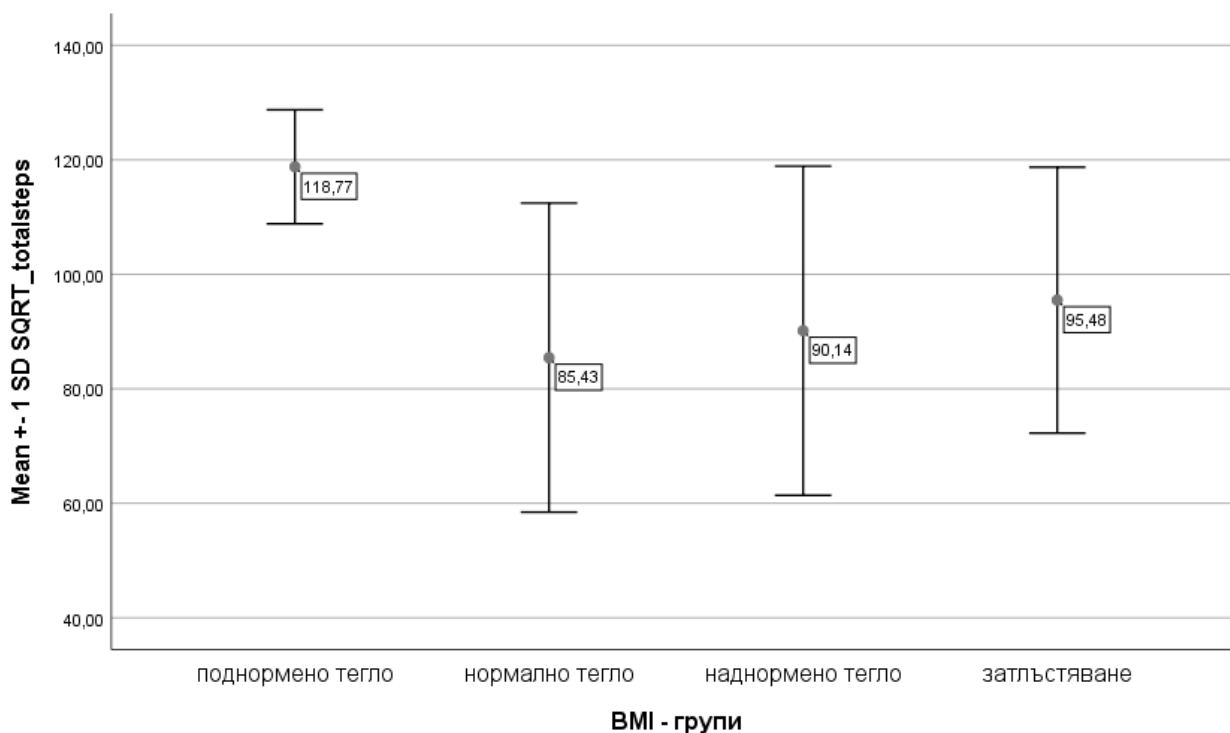
Фиг. 20 Разпределение на ДБК спрямо групите HbA1c%

За изразходваната енергия няма съществена разлика между трите групи, като индексът MET е съответно 1.9432 при HbA1c<7%, 1.8936 при HbA1c<7.5% и 1.9221 при HbA1c>7.5%. Фиг. 21



Фиг. 21 Разпределение на MET спрямо групите HbA1c%

Въпреки интересната зависимост между ИТМ и ФА с типична U-тип крива, не се открива статистическа значимост както при пациентите с Т13Д, така и при контролите за свързаност с параметрите ОБК ($p=0.125$) и MET ($p=0.361$) ANOVA test. Фиг. 22



Фиг. 22 Средно SD на Общ брой крачки в групите спрямо ИТМ.

Не се открива корелация между ОТ и Общ брой крачки ($p=0.529$) или MET ($p=0.843$), както и отношението ОТ/ръст и Общ брой крачки ($p=0.860$) или MET ($p=0.558$). Не се откри зависимост при по-задълбочено обследване за налична връзка в категориите нормална/метаболично повишена ОТ и нивото на ФА. Табл. 37

Табл. 37 Отношение нормална/метаболично повишена ОТ и ФА.

(Пол = 1 and WC_mean >= 94) or (Пол=2 and WC_mean >= 80) (FILTER)		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Общ брой крачки	Metabolic WC	86	90,0317	27,40451	2,95510
	Normal WC	77	88,3973	26,74023	3,04733
MET	Metabolic WC	86	1,3916	0,15124	0,01631
	Normal WC	77	1,4079	0,16706	0,01904

4.5 Резултати за ВММ измерена чрез DEXA и физическата активност

Извърши се сравнение на ФА по тертили за ВММ като обем (ИВММ обем) и като маса (ИВММ маса). И в двата случая **p** е навсякъде статистически незначимо.

Не се откри корелация между средните стойности на ИВММ маса и категорията ФА ДБК ($p=0.269$).

Корелацията между ИВММ и показателите за физическа активност Общ брой стъпки и MET е незначима, с което допълнително се потвърждава липсата на пряка взаимовръзка ($p=0.09$ и $p=-0.02$, Spearman's rho коефициенти).

Линеен регресионен анализ със зависимо трансформиран MET и независими променливи, показват, че значими предиктори за MET са наличие на Т13Д ($p=0.015$) и възрастта ($p=0.037$), но не и ВММ, представена като обем на ИВММ ($p=0.518$). Подобни са данните и за Общ брой крачки, но там само наличието на Т13Д е значим предиктор. Табл. 38

Табл. 38 Регресионен анализ спрямо индекс MET и независими променливи.

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients Beta	t	Sig.	95,0% Confidence Interval for B	
	B	Std. Error				Lower Bound	Upper Bound
1 (Constant)	1,465	,074		19,880	,000	1,320	1,611
Група_участници	,065	,026	,194	2,471	,015	,013	,117
Т13Д							
Пол	-,027	,028	-,084	-,939	,349	-,083	,029
Години	-,003	,001	-,180	-2,099	,037	-,005	,000
ИВММ обем cm3	1,128E-5	,000	,064	,649	,518	,000	,000

a. Dependent Variable: SQRT MET

4.6 Епикардна мастна тъкан и физическа активност

Не се откри корелация между нивото на ЕМТ, измерено като обем чрез КТ в групите и Общ брой крачки, $r=0.563$, както и MET, $r=0.082$ за. Табл. 39

Табл. 39 Връзка между ЕМТ категориите (тертили) и ФА

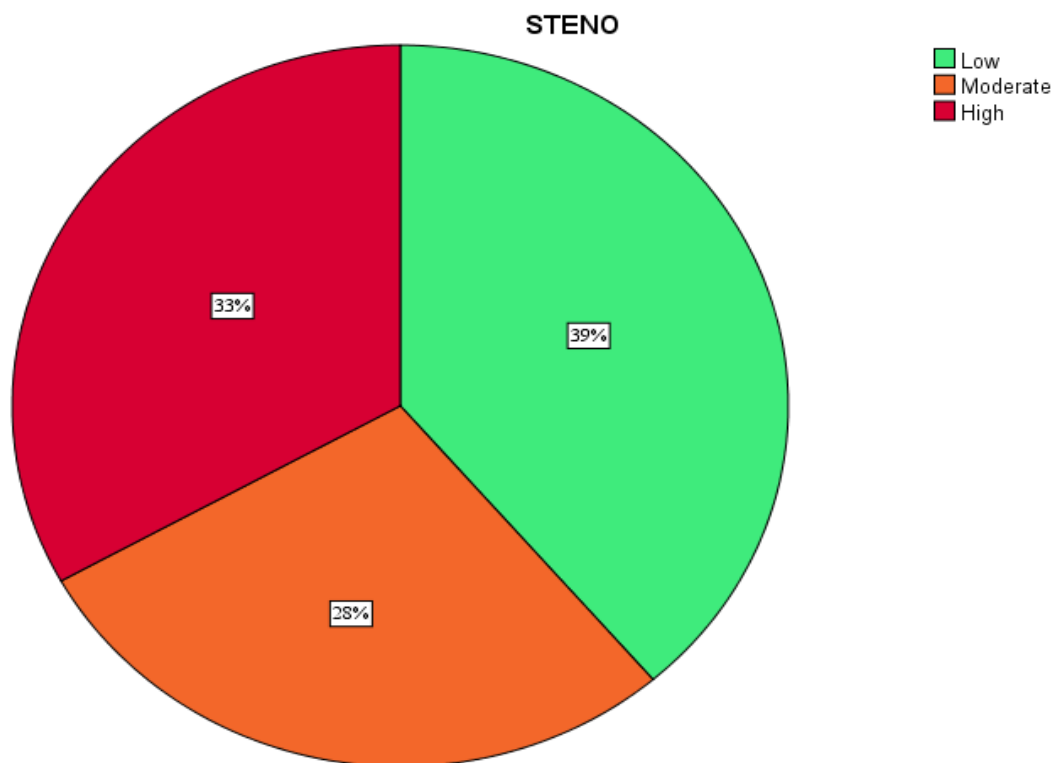
						95% Confidence Interval for Mean			
		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	Lower Bound	Upper Bound	Minimum	Maximum
Общ брой крачки	<= 67,66	54	86,8446	28,73542	3,91039	79,0014	94,6879	28,12	151,92
	67,67 - 102,90	54	88,2796	27,36138	3,72341	80,8114	95,7478	38,18	157,70
	102,91+	53	92,3006	25,38617	3,48706	85,3033	99,2979	35,44	146,05
	Общо	161	89,1220	27,13476	2,13852	84,8986	93,3454	28,12	157,70
MET	<= 67,66	54	1,4206	,15431	,02100	1,3785	1,4627	1,08	1,73
	67,67 - 102,90	54	1,3592	,16339	,02223	1,3146	1,4038	1,10	1,72
	102,91+	53	1,4148	,14988	,02059	1,3734	1,4561	1,05	1,83
	Общо	161	1,3981	,15749	,01241	1,3736	1,4226	1,05	1,83

4.7 Биохимични маркери с метаболитно значение и физическа активност

Анализ за установяване на зависимост между SHBG и параметрите за физическа активност ОБК, ДБК и MET индекс, не показва маркерът да има отношение и при двете групи участници. Съответно при T13Д спрямо контроли стойностите са както следва: за ДБК $r=0.792$ и $r=0.953$, а за MET $r=0.753$ и $r=0.991$. Резултатите от търсената взаимовръзка между останалите маркери LEP, ADNK, IL-6, TNFA и Айризин с ДБК и MET са също несигнификантни и не представляват интерес за допълнителен анализ.

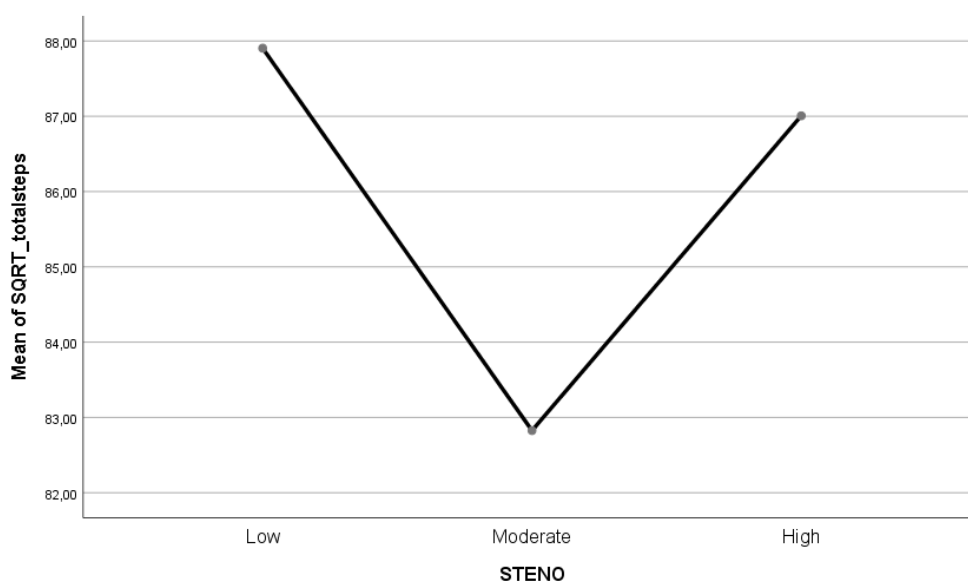
4.8. Сърдечно-съдов риск (STENO T1 RISK ENGINE) и физическа активност

Глобалният СС риск при пациентите с Т1ЗД е изчислен според STENO за предсказване на 10-годишната вероятност от развитие на сърдечно-съдови инциденти. Фиг. 23



Фиг. 23 Разпределение на СС риск при пациентите с Т1ЗД според STENO.

Няма значима връзка между СС рискови категории и ФА. Макар че изглежда като U-крива, няма статистическа значимост както за ДБК ($p=0.685$), така и за MET индекса ($p=0.124$). Фиг. 24



Фиг. 24 Разпределение на Общ брой крачки спрямо STENO категориите за риск

Извърши се линеен многофакторен анализ на MET и няколко параметъра (възраст, пол, наличие на T13Д, ОТ и СС риск чрез STENO). Не се намери значима взаимовръзка между никой от изброените променливи и ФА. Табл. 40

Табл. 40 Линеен многофакторен анализ на MET и някои непроменливи и променливи параметъра

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95,0% Confidence Interval for B	
	B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1 (Constant)	1,552	,139		11,202	,000	1,277	1,826
Пол	-,042	,032	-,135	-1,314	,192	-,106	,022
години	-,001	,002	-,074	-,533	,595	-,005	,003
STENO	-,010	,027	-,055	-,369	,713	-,065	,044
Средна ОТ	-,001	,001	-,041	-,373	,710	-,003	,002

a. Dependent Variable: Sqrt_METs

Не се откри корелация между систолното АН и ФА - за ДБК ($p=0.809$) и за MET ($p=0.923$). Подобен е резултатът и при диастолното АН и ФА за ДБК ($p=0.908$) и за MET ($p=0.599$).

Има много слаба негативна корелация между ФА и сърдечната честота (СЧ), като само при MET се достига статистическа значимост ($p=0.036$). Табл. 41

Табл. 41 Отношение СЧ и ФА

		SQRT Общ брой крачки	SQRT MET индекс	Средна СЧ
SQRT Общ брой крачки	Pearson Correlation	1	,576**	-,141
	Sig. (2-tailed)		,000	,073
	N	163	163	163
SQRT MET индекс	Pearson Correlation	,576**	1	-,164*
	Sig. (2-tailed)	,000		,036
	N	163	163	163
Средна СЧ	Pearson Correlation	-,141	-,164*	1
	Sig. (2-tailed)	,073	,036	
	N	163	163	183

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

* . Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

4.9 Коронарен калциев скор (CACS) и физическа активност

Извърши се анализ за наличие на връзка между ФА и категориите за риск според CACS. Въпреки тренда за нарастване на риска с намаляване на ФА (повече съдов калций), разликата е незначима - както за общия брой крачки ($p=0.159$), така и за MET ($p=0.325$), като наличието/липсата на диабет не променя зависимостта.

Подобни са резултатите и при обследване на подгрупите за ФА според средните стойности на ДБК и СС риск (тертили за риск), $p=0.116$.

5. Социално-икономически фактори при изследваните лица.

Близко половината от пациентите с Т13Д ($n=62$; 49.9%) са със средно и по-ниско от средно образование.

Между степента на образование и степента на гликемичен контрол, оценен чрез нивата на HbA1c%, се установява отрицателна, слаба, статистически незначима разлика (Spearman's $\rho=-0.15$; n.s.). При анализиране на резултатите по пол се установява, че по-високата степен на образование се асоциира с по-добър гликемичен контрол при пациентите от мъжки пол (Spearman's $\rho=-0.3$; $p=0.02$), но не и при жените (Spearman's $\rho=0.02$; n.s.).

При пациентите с Т13Д с по-висока образователна степен се откриват по-ниски стойности на триглицеридите (Spearman's $\rho=-0.15$; $p=0.09$) и статистически значимо по-високи нива на HDL-холестерола (Spearman's $\rho=0.30$; $p=0.001$). За показателя LDL-холестерол не се откриват сигнификантни разлики.

В групата на пациентите, установената корелация между образователното ниво и ИТМ е слабо отрицателна и статистически значима (Spearman's $\rho=-0.20$; $p=0.025$), което показва, че пациентите с по-високо образование успяват да поддържат по-нисък ИТМ.

Анализирайки връзката между степента на образование и ИТМ, при Т13Д пациентите със задоволителен гликемичен контрол ($HbA1c<7\%$) се наблюдава умерена отрицателна статистически гранична корелационна зависимост (Spearman's $\rho=-0.31$; $p=0.06$). При пациентите с незадоволителен ($HbA1c>7\%$) корелацията отново е отрицателна, слаба и статистически незначима (Spearman's $\rho=-0.16$; $p=0.14$).

Силата и посоката на корелация между образованието и метаболитния контрол не се променят и при включване в анализа на променливите **семеино положение и трудова заетост**. Семейните участници преобладават сред контролната група - 81% спрямо 73% сред тези с Т13Д ($p=0.13$).

5.1 Употреба на алкохол

Между консумацията на алкохол и контрола на диабета се наблюдава положителна корелация с гранична статистическа зависимост сред пациентите с добър контрол ($r=0.18$, $p=0.05$). Мъжете с добър контрол на диабета ($HbA1c<7\%$) приемат средно 11.4 ± 12.2 порции питиета седмично, докато този брой при жените е средно 5.9 ± 5.3 порции. Обратно на очакваното, при лошо контролираните пациенти ($HbA1c>7\%$) този среден брой е по-нисък и е 7.4 ± 8.2 за мъжете спрямо 2.7 ± 3.3 при жените, $p<0.0001$.

При пациентите с незадоволителен контрол на диабета ($HbA1c>7\%$), мъжете приемат значимо по-голямо количество твърд алкохол (3.1 ± 5.0 порции) спрямо жените (0.41 ± 1.1 порции), $p=0.001$. Сигнификантна разлика между половете по отношение употребата на

твърд алкохол не се установи в групата на добре контролираните пациенти. Сравнението спрямо контролите е в полза на пациентите с диабет, които употребяват по-малко алкохол и е независимо от диабетния контрол.

5.2 Тютюнопушене

Настоящото изследване установи висок относителен дял на настоящи пушачи и в двете групи. Средният брой на изпушени цигари също е идентичен в двете групи – 13.3 броя с/у 12.8 при контролите (n.s.). Малко по-нисък е процентът на бивши пушачи сред Т13Д – 18.5% срещу 23.7% от контролите. По-голяма е разликата при лицата, които никога не са пушили – 37.9% от участниците с диабет спрямо само 28.0% от контролите.

Най-голяма физическа активност имат бившите пушачи, докато между настоящите пушачи и непушачите няма разлики в Общ брой крачки и MET. Разликите са статистически незначими съответно за ОБК ($p=0.611$) и ($p=0.473$) за MET (ANOVA).

ЧАСТ VII ОБСЪЖДАНЕ

Настоящото проучване е проведено в съотношение от 2:1 на участниците с Т13Д към групата без диабет и подгруповото съотношение по пол от 1:1. Поради случайния подбор на участниците смятаме, че резултатите реално отразяват нивото на контрол при подобна давност на Т13Д за страната. Оформи се група на лица с незадоволителен диабетен контрол, както личи от високия среден HbA_{1c} (8.42 %) и високия дял на инициална ДКА (66.1% от участниците с Т13Д). За сравнение, Antonio et al. в сходно наблюдение сред пациенти с Т13Д с поставена диагноза в периода 1986 и 1994 г. и давност над 20 г. ($n=153$, 24.8% използват CSII) отчита среден HbA_{1c} за последните 5 години от $7.8 \pm 0.9\%$. Участниците, използващи инсулинова помпа, имат неизменно по-добър контрол $7.3 \pm 1.5\%$. Към 2021 г. само 8 (6.5%) от нашите пациенти използват инсулинови помпи. Липсата на достатъчно добре обучени експерти за инициране и последващо наблюдение на пациентите, използващи помпена терапия, остава актуален проблем в нашата страна.

Систематичен преглед от 2012 г. на 65 проучвания, проведени в 31 страни (над 29 000 деца) докладва различия между държавите в честотата на разпространеност на ДКА при поставяне на диагнозата Т13Д. Тя варира от 12.8% до 80%, като сред страните с най-висока честота се посочват Обединените Арабски Емирства, Саудитска Арабия и Румъния, а най-ниска е тя в Швеция, Словакия и Канада. В периода от 2010 до 2016 г. разпространението на ДКА в Съединените щати се е увеличило от 35.3% до 40.6%, с годишно нарастване от 2% на случаите на ДКА при поставяне на диагнозата Т13Д. Честотата на ДКА зависи от редица фактори като брутния вътрешен продукт на страната, географската ширина и разпространението на Т13Д. За сравнение, преглед на пациенти от датския регистър DanDiabKids ($n=2.964$), като Дания е страна с висок вътрешен капитал и здравно покритие, показва честота на ДКА при поставяне на диагнозата от 17.9%. Като държава от среден икономически клас получените резултати за честотата на ДКА сред нашите пациенти са незадоволителни и вземането на допълнителни мерки с цел информираност и обучение на населението по проблема е необходим. Сходни наблюдения на Naunihal et al. сред пациенти с Т13Д посочват риск от 5-8% вероятност за поне един епизод на ДКА всяка година. Липса на подкрепа, лоши семейни или социални условия, стрес, ниско ниво на здравна грамотност остават сред водещите фактори за повтарящото се състояние. Недостатъчно или неразбираемо обучение за самоконтрол, включително как да се разпознават ранните симптоми на хипергликемия и кетоза, как да се коригира дозата инсулин или как да се реагира при заболяване, води до забавени действия и повишен риск от усложнения. Повтарящите се епизоди на диабетна кетоацидоза и хипогликемия изискват мултидисциплинарно наблюдение, включващо не само медицински, но и психосоциален подход.

Интересна констатация е относително високият дял на епизоди на тежка хипогликемия в наблюдаваната от нас популация с диабет 64 (51.6%) и средният брой на тежки хипогликемии от 3.28 ± 3.1 на участник от поставяне на диагнозата до момента на изследването. В световната литература се съобщават подобни данни за пациентите с Т13Д и честота между 0.2 и 3.2 епизода на пациенто-години в зависимост от продължителността на заболяване и нивото на осведоменост. Тези данни подчертават хроничната тежест на хипогликемията при хора с Т13Д и изтъкват значението на бъдещи превантивни

стратегии, включително задължително непрекъснато глюкозно мониториране (CGM) при пациентите с чести хипогликемии и прилагане на иновативна терапия при липса на усет за хипогликемия. При много голям брой от участниците се наблюдават последващи епизоди на ДКА, изискващи болнично лечение. Сходни наблюдения на Naunihal et al. сред пациенти с Т13Д посочват риск от 5-8% вероятност за поне един епизод на ДКА всяка година. Липса на подкрепа, лоши семейни или социални условия, стрес, ниско ниво на здравна грамотност остават сред водещите фактори за повтарящото се състояние.

В ерета на иновациите и новите технологии сред нашите пациенти се отчита относително висок дял на индивиди с високо рисков гликемичен контрол ($HbA1c \geq 10\%$). Процентът на добър контрол 15.3% ($HbA1c < 7\%$) е значително под средния, съобщаван в други международни проследявания. Актуален анализ на NHANES (2009–2020) показва, че около 25.2% от пациентите с Т13Д, използващи инсулинови писалки, постигат целева стойност на $HbA1c < 7.0\%$. Степента на свързаност между $HbA1c$ и новите лесно достъпни параметри, извлечени от CGM, като време в целевия диапазон (TIR), време над диапазона (TAR) и средна глюкоза от CGM е надеждна при оценка на контрола на Т13Д в клиничната практика и би следвало да се насърчава използването на CGM сред пациентите с дългогодишна давност. В допълнение, наблюдение сред 27 980 пациента с Т23Д от Шведския регистър за диабет, използващи CGM, при средна давност на диабета 25 ± 16 г. съобщава за среден $HbA1c$ 7.5 % (58.8 ± 12.8 mmol/mol при използване на CGM). С навременното подобряване на контрола, диабетиците неминуемо отлагат развитието на хроничните усложнения и насърчаването за използване на CGM започва да става икономически рентабилно, подобрявайки качеството на живот сред възрастните пациенти.

В нашето проучване твърде голям брой пациенти измерват нередовно своята КГ (45.2%). Системите за непрекъснато мониториране на кръвната глюкоза се наложиха като съвременен стандарт в управлението на Т13Д. За разлика от конвенционалното самоконтролиране, чрез измерване на капилярна кръвна глюкоза, CGM осигурява постоянен поток от информация относно стойностите, тренда и скоростта на промяна на глюкозата, което позволява по-прецизна терапия. Множество клинични проучвания като DIAMOND и GOLD посочват, че употребата на CGM има редица положителни ефекти, сред които понижаване стойностите на $HbA1c$ с 0.3–0.6%, увеличаване времето в целевия диапазон (TIR), намаляване честотата и тежестта на хипогликемиите, подобряване общото качество на живот на пациентите с Т13Д. Въпреки това, внедряването на CGM в България среща редица предизвикателства като липсата на реимбурсация по време на провеждане на настоящото проучване и доскоро ограничената реимбурсация, липсата на достатъчно обучителни материали на български език, нужда от специализирано обучение на пациентите и медицинския персонал, висок разход и ограничен избор на устройства.

Към момента Националната здравноосигурителна каса (НЗОК), покрива CGM употребата при тип 1 захарен диабет във всички възрасти. Във времето на провеждане на проучването, обаче, все още нито един от пациентите с диабет не използва устройство за постоянно глюкозно мониториране. Финансирането започва през месец септември 2021 г., като обхваща единствено пациентите до 18 години с Т13Д (Министерство на здравеопазването на РБ, 2022 г.), а едва след месец януари 2022 г. и възрастните пациенти. Все още е предизвикателство масовото въвеждане на CGM при проследяване на

пациентите, въпреки наскоро приетите национални клинични препоръки, което води до неравномерна практика в страната (Българско национално сдружение по детска ендокринология и диабет, 2023 г.). Ограничен брой медицински специалисти разполагат с адекватна подготовка за ефективна интерпретация и ползване на CGM данни. Концепции като TIR, eGMI и гликемична вариабилност (CV%) остават слабо познати в рутинната клинична и амбулаторна практика. Това е свързано и със следващия проблем, а именно нуждата от специално обучение на пациентите от високо специализиран медицински екип. Наличието на добре подготвени специалисти изисква посещение на национални и международни обучения, което води до нужда от допълнително време и финансиране.

За подобряване на достъпа и употребата на CGM в България е необходимо разработване на национален консенсус, базиран на международни препоръки. Важно е включването на структурирани програми за обучение, финансирани от НЗОК извън задължението за обучение по време на хоспитализация в рамките на клинични пътеки или други съвместни инициативи с научните дружества и тяхната по-широка достъпност за пациентите. Разработване на онлайн платформи, адаптирани към българския контекст, за самостоятелно обучение и проследяване, включващи разяснения по интерпретация на CGM данни биха допринесли много за по-бързото и широко въвеждане на постоянното глюкозно мониториране в живота на пациентите с диабет.

Важна е и ролята на пациентите в интеграционния процес чрез поддържане на организации, които могат да упражняват натиск върху институциите чрез кампания, медийна видимост и участие в работни групи. Също така е нужно и разработване на Национален регистър за диабет, който да включва данни за използването на нови технологии и резултатите от тяхното приложение. Това ще повиши нивото на информираност на пациентите и ще подпомогне процеса по интеграция на нови технологии в лечението на Т1ЗД.

Сензорите за непрекъснато проследяване на кръвната глюкоза са съвременно решение с доказани ползи за контрол на тип 1 захарен диабет. Въпреки това, техният потенциал в България остава неизползван в пълна степен. За да се промени това, е необходима последователна държавна политика, активна професионална общност и информирано пациентско общество. Само така може да се постигне устойчиво и справедливо прилагане на тази иновативна технология. Интегрирането на CGM устройства с инсулинови помпи и автоматизирани алгоритми за дозиране представлява основа за хибриден или пълен „изкуствен панкреас“, който вече е клинична реалност в редица страни, включително България.

Работата по настоящото проучване ясно демонстрира положителен ефект върху ангажираността и информираността сред пациентите с Т1ЗД. Наблюдаваното повишено търсене на контакт с изследователския екип от страна на участниците е индикатор за засилен интерес и доверие към научната общност и нейната дейност, както и за нарастваща потребност от индивидуализирана подкрепа и знания относно собственото здравословно състояние сред съвременните пациенти.

Този ефект има реално практическо отражение и скоро след приключване на програмата интересът към CGM сред нашите пациентите се повиши. Така проектът не

само изпълни изследователските си цели, но и изигра активна роля в трансфера на познание към съвременните подходи и практики за по-добро самоуправление и мотивация за добър контрол над заболяването. Екипът планира проследяване на пациентите 5 и 10 год. след приключване на проучването, с акцент върху диабетния контрол, усвояване на новите технологии и разбира се, заболяемост и преживяемост.

Проучвания на възрастни пациенти с T13Д на Kueh et al. от 2024 г. показват, че честотата на наднормено тегло и затлъстяване е сравнима с общото население ($27.6 \pm 0.3 \text{ kg/m}^2$ c/y $27.5 \pm 0.0 \text{ kg/m}^2$). Същата закономерност се открива и при нас, където средните стойности на ИТМ са почти идентични и при двете групи пациенти, съответно $25.6 \pm 4.0 \text{ kg/m}^2$ за пациентите с T13Д и $26.6 \pm 5.0 \text{ kg/m}^2$ за контролите, като разликата е несигнификантна ($p=0.13$). Подобна тенденция се открива и в горепосоченото проучване върху 400 души с T13Д с продължителност над 50 г., където средният ИТМ е 25.0 kg/m^2 , което попада в границата с наднормено тегло. Следейки добрите практики, въвеждани през последните години Европейски програми с цел превенция на затлъстяването, като Feel4Diabetes, DigiCare4You, ToyBox, започват да дават резултати в посока изработване на интервенционални програми за превенция на местно, а в следствие и въвеждането им на национално ниво. Техният подход представя възможности за активно използване и при пациенти с различни форми на диабет, още повече, че с очакваното подобрение в контрола на диабета неминуемо теглото и ИТМ на пациентите се увеличават.

В рамките на проследяване от 30 г. (DCCT/EDIC) при пациенти с T13Д са налице данни за по-висока средна дневна доза инсулин при мъжете в сравнение с жените (средни стойности за последните 10 години: 0.69 ± 0.23 срещу $0.57 \pm 0.22 \text{ IU/kg/ден}$; $P < 0.0001$). По-високите дози инсулин са значимо свързани с по-неблагоприятен кардиометаболически профил, включително по-висок ИТМ, по-висока сърдечна честота, повишени триглицериди и по-нисък HDL холестерол. Увеличение от 0.1 U/kg/ден се свързва с 6% по-висок риск от каквото и да е ССЗ (95% CI 3 - 9). Нашите резултати се доближават до голяма степен, като мъжете използват по-висока дневна доза инсулин, отколкото участниците от женски пол – 57.53 ± 17.6 c/y $43.56 \pm 13.7 \text{ IU/24h}$, $p < 0.0001$. Същото се наблюдава и при средната дневна инсулинова доза, изчислена на килограм тегло, но не и разгледана от гледна точка на брой IU/kg/24h , където разликата по пол изчезва (0.71 vs 0.65 IU/kg/24h , $p=0.12$).

Общата дневна инсулинова доза е значимо по-голяма при пациентите с метаболитна ОТ, ВММ чрез показателя ОТ/Р, тертилите на ЕМТ и ВММ, измерени чрез DEXA, докато след корекция за теглото, откритата разлика изчезва. При всички сравнения общата инсулинова доза, възрастта и донякъде полът, но не и давността на диабета, се явяват значими независими модулатори за увеличението на ВММ. Това предполага, че при тези пациенти е налице по-изразена инсулинова резистентност или липса на физическа активност, или и двете заедно. Фактът, че разликата в дозите изчезва при корекция за телесното тегло подсказва, че инсулиновата нужда се повишава пропорционално с нарастването на телесната маса и не инсулинът е първопричина за натрупването на ВММ, а по-скоро висцералната мастна тъкан изисква по-високи дози за адекватен контрол.

Възрастта се утвърждава като независим модулатор, вероятно отразявайки хормонални и метаболитни промени с напредване на годините, както и натрупване на

мастна маса с течение на времето. Същевременно интересно е, че продължителността на заболяването не се свързва значимо с ВММ. Това е в подкрепа на хипотезата, че настоящите метаболитни и терапевтични фактори играят по-съществена роля за състоянието на телесната композиция, отколкото самата давност на диабета и е тема за бъдещи изследвания.

Не се открива връзка между нивата на метаболитен контрол, измерени чрез HbA1c % (задоволителен <7% и незадоволителен >7%) и ВММ при пациентите с Т13Д. Това важи за всички параметри от нейното измерване посредством ОТ, ОТ/Р, DEXA индекси и резултати от ЕМТ. При пациенти с Т23Д, а и някои с Т13Д, хроничната експозиция на хипергликемия неминуемо довежда до нарушения, които са в причинно-следствена връзка с натрупване на ВММ, възпаление и инсулинова резистентност. Липсата на връзка между нивата на метаболитен контрол (HbA1c), измерен при нашите пациенти, затвърждава мисленето, че механизмите, които определят количеството и разпределението на мастната тъкан, могат да бъдат по-силно повлияни от други фактори, отколкото от диабетния контрол.

В обобщение дискутираните резултати подчертават сложната взаимовръзка между инсулиновата терапия и метаболитните фактори при Т13Д. Въпреки, че по-високите дози инсулин са свързани с някои неблагоприятни метаболитни ефекти, управлението на традиционните рискови фактори остава ключово за превенция на усложненията.

1. DEXA индекси за абдоминално затлъстяване

Изследванията от нашето проучване потвърждават, че ОТ и съотношението ОТ/Р са надеждни сурогатни маркери за висцерално затлъстяване, което от своя страна е силно свързано с метаболитни рискови фактори и сърдечно-съдови заболявания. Методът DEXA се счита за златен стандарт за прецизно измерване на телесния състав, включително индекса и обем ИВММ. Множество проучвания показват силна корелация между DEXA-измерванията и антропометричните показатели като ОТ и ОТ/Р. В литературата подобни резултати се съобщават в изследването на Parente et al., оценяващо връзката между антропометричните показатели и телесния състав чрез DEXA при 603 възрастни с Т13Д. Посочва се, че съотношението ОТ/Р и ОТ са добри и надеждни показатели за оценка на ВММ при хора с Т13Д, независимо от пола и наличието на албуминурия. Това проучване е публикувано 3 години след планиране на настоящото проучване, което е доказателство за научния интерес към избраните от нас параметри за изследване.

Интензифицираното инсулиново лечение при Т13Д ефективно намалява риска от усложнения, но често води до прекомерно наддаване на тегло, централно затлъстяване и метаболитни нарушения. В рамките на проследяване в проучването EDIC/DCCT при голям брой пациенти ($n = 1015$ и $n=925$), се установява, че участниците с най-голямо покачване на тегло имат по-висок ИТМ и обиколка на талията, по-голяма нужда от инсулин, значимо увеличена дебелина на интима-медия (+5%, $p < 0.001$), както и тенденция към по-висок САКС ($OR = 1.55$; $p = 0.07$). При корекция за възраст и пол, зависимостта не се променя. Освен това, индивиди отговарящи на критериите за метаболитен синдром (ОТ, АН, HDL) показват по-висок риск от артеросклеротични промени.

Използването на метода DEXA за количествена оценка на ВММ предоставя висока точност и възпроизводимост, особено когато се анализират съвкупно и двата параметъра за обем, маса и се сравнят с масово използваните показатели ИТМ, ОТ, ОТ/Р. В нашето проучване прилагането на тези параметри позволи ясно разграничаване между индивиди с различно ниво на висцерално затлъстяване, потвърдено от съпоставимостта с антропометричните маркери като метаболитна ОТ и отношение ОТ/Р >0.5 . У нас последният показател има малко разпространение, а е изключително лесен за изчисление. Освен това, той е лесен за разбиране и самостоятелно проследяване от самите пациенти. Настоящите резултати дават основание ОТ/Р да се препоръча за използване в рутинната клинична и амбулаторна практика, особено ендокринологичните.

Високият процент на съответствие между категориите, базирани на DEXA и антропометричните маркери (77.6% и 74.9%), доказва практическата приложимост на тези прости измервания в ежедневната клинична практика.

При обследване на показателите от DEXA за ВММ в настоящото изследване, по-малко мастно натрупване и за двата показателя обем и маса ИВММ е налично при Т13Д в сравнение със здравите контроли. В последните десетилетия се наблюдава положителна тенденция сред новите поколения пациенти с Т13Д. По-голям дял от тях поддържат добър метаболитен контрол благодарение на възможността за редовно измерване на КГ, новите инсулинови медикаменти, а и вече възможността за по-прецизно мониториране на глюкозата посредством CGM. Това дава основание да се очаква, че в бъдеще тази тенденция ще нарасне с което честотата и тежестта на микроваскуларните усложнения в бъдеще биха намалели значително. Нови данни от германски, австрийски и американски регистри показват постоянно нарастване в използването на системи за CGM в последните години, особено сред децата (регистър DPV: от 40% през 2017 г. до 76% през 2020 г. и регистър T1DX от 25% през 2017 г. до 49% през 2020 г.) и значително намаление на усложненията. Възможно е също така при пациенти с определени метаболитни състояния, като Т13Д, да има преразпределение на мастната тъкан, което води до по-ниски DEXA-показатели въпреки наличие на рисков профил. В тази връзка, дългосрочните проследявания ще бъдат от ключово значение за оценка на спецификите на мастно натрупване и свързаните с него здравни рискове при добре и не добре контролираните пациенти с Т13Д.

Настоящите резултати подчертават положителни данни за комбинирания подход – използване както на DEXA, така и на антропометрични показатели с цел ранна идентификация на рисковите индивиди. Макар DEXA да остава златен стандарт, съчетаването му с по-практични измервания като ОТ и ОТ/Р значително подпомага диагностицирането. Въпреки оскъпяването на изследванията и макар и незначително, лъчението, би било от допълнителна полза DEXA да се използва особено при пациенти с най-висок кардио-метаболитен риск.

Настоящото изследване показва отлична корелация между два съвременни образни метода за оценка на ВММ, проведена с КТ и DEXA. Синхронните резултати от двата метода демонстрират високи стойности на достоверност, потвърждавайки високата степен на надеждност при определяне на висцерален адипозитет, независимо от използвания образен подход. Отличителен момент е линейната зависимост между обема на ВММ, измерен с DEXA, и дебелината на ЕМТ, оценена посредством КТ с нарастване

от 0.03 cm^3 в ЕМТ за всеки 1 cm^3 увеличен индекс на ВММ. Това потвърждава патофизиологичната връзка между централното мастно натрупване и мастната инфилтрация около сърцето – ЕМТ. ЕМТ се счита за активен ендокринен орган, директно свързан със сърдечно-съдовата морбидност. Отличните резултати за силна корелация между измерванията при секвениране на ЕМТ с КТ и ЯМР при допълнително обследване на нашите пациенти от Ел. Шемери *et al.*, затвърждават наблюденията, че измерването на ЕМТ може да послужи като потенциален диагностичен инструмент за стратификация на метаболитния и сърдечно-съдовия риск както при Т13Д, така и при здрави пациенти. За жалост, сегментирането е трудоемък процес, застъпен предимно в сферата на научните разработки и е трудно приложим в ежедневната практика.

Слабата обща корелация между ВММ и САГС при цялата изследвана популация ($\rho \sim 0.32$) отразява мултифакторния характер на коронарната калцификация и подчертава, че ВММ е само един от множеството рискови фактори. Но в специфичен контекст, например при пациенти с Т13Д, този показател може да бъде от съществена диагностична и прогностична стойност. Забележително е, че наличието на Т13Д не променя значително тази връзка, което говори за относителна независимост на висцерално-мастния метаболизъм от наличието на диабета. Въпреки това, при пациентите с Т13Д се наблюдава по-силна корелация между ВММ (DEXA) и САГС, което предполага, че Т13Д модулира влиянието на висцералната мастна тъкан върху сърдечно-съдовия риск.

2. Индекси за инсулинова чувствителност/резистентност и DEXA

Настоящото изследване потвърждава значимостта на индексите за инсулинова чувствителност и резистентност като индиректни предиктори за висцералното затлъстяване при пациенти с Т13Д. Най-добра корелация с ИВММ показва съотношението TrG/HDL -с, което демонстрира средно силна положителна зависимост – $\rho = 0.525$ за обем и $\rho = 0.530$ за маса ($p < 0.0001$).

Проучване на De Almeida-Pettito *et al.* с участие на 11 653 души, проследени за 3.9 години, установява, че с покачване на съотношението TrG/HDL нарастват пропорционално средните стойности на антропометричните показатели, диастолното кръвно налягане, общият и LDL-холестеролът, триглицеридите, плазмената глюкоза на гладно и след 2 часа, както и HOMA-IR (компоненти и при двата пола, $p < 0.001$). По време на проследяването, 866 души са диагностицирани с диабет, което съответства на честота на заболяемост от 7.8%. Силна е връзката между съотношението TrG/HDL -с от една страна, и риска от развитие на метаболитен синдром и Т23Д при възрастното население (Nie G *et al.*, 2021 г.). Някои автори определят оптимална прагова стойност на TrG/HDL -с за прогнозиране на риска от развитие на метаболитен синдром от 1.49, с полово специфични граници от 1.44 за жените и 1.19 за мъжете. Тези резултати подчертават значението на TrG/HDL -с като леснодостъпен, икономически рентабилен и полово специфичен маркер за ранна идентификация на метаболитния риск.

Съотношението TrG/HDL -с е утвърден биомаркер за инсулинова резистентност и сърдечно-съдов риск, особено в популации с метаболитен синдром и Т23Д. Нарастващият брой нови познания показват, че същият индекс има прогностична стойност и при пациенти с Т13Д, особено при наднормено тегло или повишено висцерално затлъстяване. Изследване на Uruska *et al.* проведено сред възрастни с Т13Д, показва, че съотношението

ТрГ/HDL-с и VAI индекс могат да бъдат полезни и лесно приложими в клиничната практика маркери за оценка на ИР. Проучването обхваща 88 пациента на средна възраст 34 г. и продължителност на заболяване от 8 г., 37.5 % от които с ИР. При пациентите с ИР се установяват значително по-високи нива на ТрГ, по-ниски стойности на HDL-с и по-високо ТрГ/HDL и VAI съотношение.

Класическите индекси HOMA-IR и QUICKI показват много слаба корелация с ИВММ ($p < 0.05$). Моделът HOMA-IR често се използва за оценка на инсулиновата резистентност, но не е подходящ при пациенти с Т13Д, особено с давност на заболяването. Това се дължи на ограничената му валидност при Т13Д, където липсва ендегенна инсулинова секреция. Няма, обаче, научни данни, че екзогенният инсулин има различно влияние върху метаболизма *in vivo* в сравнение с ендегенния. Повишението на HOMA-IR е доказан вреден фактор, ускоряващ прогресията от стадий 2 към стадий 3 тип 1 диабет в проучванията на Petrelli et al. Алтернативни индекси като QUICKI и индексът на Мацуда също са ограничени в приложението си при този тип диабет, за което причина е екзогенният характер на измервания инсулин. Поради това се търсят нови, по-надеждни маркери за откриване на инсулинова резистентност.

TRyGI комбинира гликемията и триглицеридите и се утвърждава като удобен, неинвазивен индикатор за инсулинова резистентност в различни популации. В настоящото изследване TRyGI показва по-добра корелация с ИВММ в сравнение с HOMA-IR, потвърждавайки неговия по-висок диагностичен потенциал при Т13Д. Резултатите от изследване на Guerrero et al. подкрепят хипотезата, че TRyGI индексът може да бъде полезен индикатор за гликемичен контрол при подрастващи с Т13Д. Установената положителна корелация между TRyGI и HbA1c показва, че по-високите стойности на TRyGI са свързани с по-високи нива на хронична хипергликемия, което от своя страна отразява по-лош контрол на диабета. Това съответства на наскоро публикувани изследвания, които предполагат, че TRyGI индексът може да отразява инсулиновата резистентност дори при пациенти с Т13Д. Липсата на статистически значима връзка между TRyGI и коефициента на вариации (CV%), измерен чрез CGM, подкрепя идеята, че индексът е по-подходящ като маркер за дългосрочен гликемичен контрол, отколкото за оценка на гликемичната вариабилност. Възможно е обаче тази връзка да не е била открита поради ограничената извадка, което подчертава нуждата от проучвания с по-голям брой участници, за да се потвърдят тези наблюдения.

В нашето проучване най-отчетлива е корелацията между ИВММ и индекса на липидно акумулиране (LAPi) – $\rho = 0.740$ за обем и $\rho = 0.735$ за маса ($p < 0.0001$), включително при анализ само на пациенти с Т13Д. LAPi вече е утвърден в литературата като чувствителен маркер за стеатоза, кардиометаболитен риск и инсулинова резистентност дори при нормално телесно тегло. Индексът VAI, включващ антропометрични и липидни параметри, също показва средно силна положителна корелация с ИВММ ($p < 0.0001$). В проучване на Karatas et al. обследващо диагностичната стойност на три от използваните в нашето обследване индекси - VAI, LAPi и ТрГ/HDL, насочено към предиктивната им стойност за откриването на метаболитен синдром при пациенти с Т13Д, се установяват, че 32.2% от пациентите с Т13Д покриват необходимите критерии за метаболитно нарушение според IDF, WHO and National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel. Отлични резултати се откриват и за трите показателя - VAI

≥ 2.65 (AUC = 0.837, чувствителност 80.0%, специфичност 72.8%), LAPI ≥ 27.57 (AUC = 0.842, чувствителност 80.0%, специфичност 74.0%), TG/HDL ≥ 2.18 (AUC = 0.826, чувствителност 75.0%, специфичност 74.0%). Използването им в клиничната практика би подпомогнало ранната диагностика и по-добро управление на свързаните с усложненията фактори. В таблицата по долу представяме обобщено характеристиките на изследваните от нас индекси за инсулинова резистентност, спрямо собствените резултати и литературните данни.

3. Маркери с метаболитно значение

3.1 Sex hormone binding globulin / SHBG

В настоящото проучване се установяват значимо по-високи стойности на SHBG при пациенти с T13Д в сравнение със здрави контроли (66.55 ± 36.59 спрямо 47.21 ± 28.29 nmol/L, $p < 0.0001$). Това наблюдение е в съответствие с няколко публикувани изследвания, които показват, че SHBG е повишен при T13Д, особено в условия на относително оптимална инсулинова чувствителност и отсъствие на затлъстяване.

Липсата на корелация между SHBG и HbA1c, както и между SHBG и продължителността на заболяването ($\rho = 0.14$, $p = 0.13$), подсказва, че нивата на този маркер не отразяват директно гликемичния контрол или хроничната експозиция при T13Д. Това предположение е в съответствие с данните на Meyer et al., според които серумните нива на SHBG не зависят от HbA1c, а от пубертетен стадий и телесна маса при юноши с T13Д.

Скорошно изследване оценява връзката между SHBG, инсулиновата чувствителност и метаболитния контрол при 279 възрастни, включително пациенти с T13Д и T23Д. Изследователите установяват значимо по-високи стойности на SHBG при индивиди с T13Д спрямо контролната група както и междуполови различия с превес на жените. Отчетена е положителна корелация с нивото на инсулинова чувствителност използвайки модифицирани индекси, включващи пол, HDL-холестерол, пулсово налягане, продължителност на заболяването, съотношение ОТ/Р, ОТ/Обиколка ханш, ИТМ и HbA1c. С увеличаване броя критерии за метаболитен синдром, нивата на SHBG сигнификантно намаляват при докладвана AUC-ROC = 0.73, $p < 0.005$. Най-вероятното обяснение за повишения SHBG при пациентите с T13Д както и при пациенти от нашето проучване е липсата на инсулинова резистентност и по-нисък метаболитен товар, особено при нормално тегло. Описаният профил се отличава от този при лицата с T23Д, при които SHBG е понижен вследствие на преобладаващата инсулининова резистентност, висцералното разпределение на мастната маса и повишените нива на естрогени.

В хода на настоящото проучване се констатира силна зависимост между SHBG и показателите за телесна композиция и затлъстяване. Установената обратна зависимост с ИТМ и съотношението ОТ/Р е съвместима с доказаната роля на инсулина като инхибитор на чернодробния синтез на SHBG. Отчетохме значимо влияние на ОТ/Р върху серумните нива на SHBG. При парциално анализиране на взаимодействието между променливите, съотношението ОТ/Р ≤ 0.5 демонстрира значително по-високи стойности на SHBG (69.34 ± 35.33 nmol/L) в сравнение с тези с ОТ/Р > 0.5 (49.71 ± 32.01 nmol/L) $p < 0.001$. Тази зависимост е налице както в контролната група, така и сред пациентите с T13Д ($p = 0.003$).

По литературни данни ОТ/Р е надежден маркер за висцерално затлъстяване, отразяващ метаболитния риск и инсулинова резистентност. Повишената талийна адипозност води до увеличена инсулинемия, което потиска хепаталната секреция на SHBG. Резултатите от настоящото проучване демонстрират негативна корелация между SHBG и ОТ/Р която е статистически значима ($p < 0.001$) и остава стабилна след корекция за пол, възраст и наличие на Т13Д. В допълнение, е регистрирана силна негативна корелация между обема на ИВММ и SHBG ($\rho = -0.52$, $p < 0.0001$), което потвърждава общоприетата хипотеза, че висцералната адипозност е основен фактор в регулацията на SHBG, независимо от диабетния статус. Подобна връзка между висцералното затлъстяване и понижени нива на SHBG е описана и в предходни изследвания при пациенти с Т13Д, обособявайки го като отличен сурогатен маркер за диагностициране на метаболитен синдром и инсулинова резистентност.

Интересно е да се отбележи, че установихме подобна обратна връзка на гореописаната между SHBG и ЕМТ измерена чрез КТ, особено отчетлива при пациентите с Т13Д. Резултатите от еднофакторния регресионен анализ демонстрираха независимо влияние на променливата SHBG за прогнозиране на ЕМТ в последствие потвърдени и по тертили ($p < 0.0001$). Въпреки това, след корекция за пол и наличие на Т13Д значимостта се загубва, което предполага, че тези фактори оказва слабо модулиращ ефекта на ЕМТ върху SHBG.

В обобщение резултатите от нашето проучване подкрепят хипотезата, че SHBG е чувствителен към телесната композиция, особено към висцералното затлъстяване, и може да служи като допълнителен показател в оценката на метаболитния статус при Т13Д.

3.2 Адипонектин

Адипонектинът е адипокин с противовъзпалителни, инсулин-сенсibiliзиращи и кардиопротективни свойства, който обикновено демонстрира обратна зависимост с висцералното затлъстяване и положителна връзка с инсулиновата чувствителност. При Т13Д, особено в отсъствие на ИР, се наблюдава характерно по-високо ниво на адипонектин, което се обяснява с дефицита на ендегенен инсулин, който иначе потиска секрецията му.

В настоящото изследване пациентите с Т13Д имат значително по-високи нива на адипонектин в сравнение със здравата контролна група (14.13 ± 7.81 $\mu\text{g/ml}$ спрямо 10.57 ± 12.28 $\mu\text{g/ml}$, $p = 0.026$). Това наблюдение е в съответствие с множество предходни проучвания, които отчитат повишени нива на биомаркера при лица с Т13Д в сравнение със здрави индивиди или с пациенти с тип Т23Д.

В нашето изследване се регистрира силна и значима негативна корелация между адипонектин и ИТМ. При разпределение по категории ИТМ (нормално тегло, наднормено тегло и затлъстяване), адипонектинът намалява прогресивно с увеличаване на телесната маса ($p < 0.001$), като тази зависимост се запазва и след статистическа корекция за пол и Т13Д, макар и с намалена сигнификантност. Подобни резултати са докладвани в множество други изследвания, при които висцералната адипозност е свързана със супресия на адипонектин, независимо от гликемичния статус. Ефектът на TNFA, също не следва да бъде подценяван, тъй като хроничното му повишаване потиска синтеза на адипонектина и влиянието му персистира дори при възстановяване на теглото, причинявайки продължителна сепресия на стойностите на адипокина.

Интересно е да се отбележи, че при Т13Д, повишеният адипонектин се интерпретира не само като белег за по-ниска инсулинова резистентност, но и като потенциален компенсаторен механизъм срещу системното възпаление и микроваскуларните усложнения. По-високи нива на адипонектин при Т13Д са асоциирани с по-нисък риск от атеросклероза и нефропатия, особено в ранните стадии на заболяването.

В настоящото проучване се констатира, че адипонектинът показва стабилна и независима обратна връзка с телесните и висцерално-мастни показатели, дори след корекция за пол, възраст и наличие на Т13Д. При множествен регресионен анализ ИТМ остава независим предиктор на серумните нива на адипонектин, което е в съответствие с настоящата литература. По-високият ИТМ, съответстващ на наднормено тегло и затлъстяване, е асоцииран с потисната секреция на адипокини както при здрави индивиди, така и при пациенти с Т13Д.

Всичеларното затлъстяване, оценено чрез ОТ и съотношение ОТ/Р, демонстрира значителна отрицателна корелация с нивата на адипонектин. Лицата с увеличена ОТ имат средно с $\sim 4 \mu\text{g/ml}$ по-ниски стойности, а при съотношение ОТ/Р $> 0,5$ спадът е още по-изразен (10.36 ± 5.83 спрямо $15.44 \pm 11.7 \mu\text{g/ml}$; $\rho = -0.23$, $p=0.003$). Наблюдения обхващащи както здрави индивиди, така и лица с Т23Д и Т13Д потвърждават хипотезата, че съотношението ОТ/Р е по-добър предиктор за нисък адипонектин от ИТМ, тъй като по-точно отразява висцералното разпределение на мазнини. По-ниски нива на адипонектин при Т13Д са значимо свързани с по-високи стойности на ОТ и ОТ/Р, но не и ИТМ, липиден профил или инсулинова резистентност.

При пациентите с дългогодишен Т13Д, както и здравите лица установихме, че серумните нива на адипонектин намаляват прогресивно с увеличаване на обема на ЕМТ по тертили, като при най-високия тертил средното ниво е почти два пъти по-ниско ($8.47 \pm 4.65 \mu\text{g/ml}$) спрямо най-ниския ($15.55 \pm 12.81 \mu\text{g/ml}$; $p<0.001$). Корелационният анализ (Spearman's $\rho = -0.41$, $p<0.001$) подчертава умерената, но стабилна негативна връзка между ВММ и биомаркера, подкрепена от множество скорошни изследвания. Сходни зависимости се наблюдават и при ИВММ, измерена чрез DEXA. Колкото по-изразено е затлъстяването оценено чрез ИВММ по тертили, толкова по-ниска концентрацията на адипонектин е отчетена, независимо от наличието на Т13Д (16.2 срещу $8.1 \mu\text{g/ml}$; $p<0.01$). Вероятно обяснение на това, че ВММ, а не общото тегло, е водещият фактор в регулацията на адипонектин, е дискотирано на последък в съвременната литература.

3.3 Лептин

Резултатите от настоящото проучване ясно потвърждават, че лептинът е силно и независимо свързан с телесната и висцералната мастна маса, като най-значим фактор е ИТМ от показателите за абдоминално затлъстяване. Корелационната зависимост между лептин и ИТМ ($p<0.0001$) остава стабилна след корекция за пол, възраст и наличие на Т13Д. Отчетената асоциация е потвърдена от редица изследователи, които позиционират лептина като ендокринен индикатор за висцерално затлъстяване, независимо включването на други фактори за обезитет и метаболитен синдром.

Статистическата обработка на данните показва, че абдоминалното затлъстяване, измерено чрез ОТ и отношение ОТ/Р, е в силна и положителна зависимост с нивата на лептин ($\rho = 0.52$, $p<0.0001$). Тази находка е в съответствие с мета-анализи и клинични

изследвания, които сочат, че висцералната мастна тъкан е основен източник на лептинова секреция и нивата на лептин отразяват не само количеството, но и хормоналната активност на адипоцитите.

Особено интересна е наблюдаваната тенденция, при която влиянието на абдоминалната мастна тъкан върху лептина е по-изразено при пациентите с Т13Д, отколкото при контролите. Това подкрепя хипотезата за по-голяма метаболитна чувствителност към затлъстяване при Т13Д, вероятно поради липсата на базова инсулинова резистентност. Проучвания при юноши и възрастни с Т13Д сочат, че лептинът е повишен основно при наличие на наднормено тегло и коремна мастна тъкан, независимо от гликемичния контрол.

Повишените нива на лептин при по-висок ИТМ, LDL-с и ИВММ потвърждават неговата връзка със затлъстяването и неблагоприятния липиден профил – два добре установени рискови фактора за сърдечно-съдови заболявания.

Многофакторният регресионен анализ в настоящото изследване показва, че абдоминалното затлъстяване е най-силният независим предиктор за нивото на лептин, следвано от пола и жените демонстрират очаквано по-високи стойности (поради естроген-медирана регулация на лептиновата експресия). Телесната мастна маса, а не диабетният статус, е водещ детерминант за лептиновите нива. Следователно предполагаме, че измерване на телесната композиция чрез DEXA или КТ и използването на вече лесно достъпна и неинвазивен биомаркер като лептин, би било удачно с цел превенения на метаболитния синдром и последващите микро и макро-вакуларни усложнения.

3.4 Айризин

Резултатите от настоящото изследване показват, че серумните нива на айризин не се асоциират с ИТМ, но намаляват значимо с покачване на абдоминалното затлъстяване, независимо от диабетния статус. Противоречиви са данните в литературата по отношение връзката между Айризин и ИТМ. Според Moreno et al. нивата на айрезин могат да бъдат повлияни от Т13Д и ИТМ, но конкретните зависимости все още се анализират. Предполагаме айризинът също като лептина е по-чувствителен и оказва влияние към локалното натрупване, отколкото към общата маса и има специфична връзка с метаболитно активната ВММ, независимо дали е абдоминална или епикардна. По-високите нива на миокина при Т13Д са свързани с по-добър гликемичен контрол, вероятно поради ролята на иризина в обмяната на глюкоза и инсулиновата чувствителност.

В изследването се установява, че ОТ/Р е значим предиктор за серумни нива на айризин, като всяко увеличение с единица е свързано със спад от 4.25 ng/ml (95%CI: -7.26 до -1.24; $p=0.006$) и зависимост се запазва и след корекция за възраст, пол и наличие на Т13Д. Резултатите от статистическата обработка потвърдиха констатираната от Liu et al., връзка между серумните нива на биомаркера и абдоминалното затлъстяване. Изследователите регистрират по-силна връзка с ОТ/Р, а не с ИТМ показател отразяващ общото висцерално мастно натрупване, без стойност към наличието на инсулинова резистентност или метаболитен синдром. Следователно синтеза на айризин е инхибиран в условие на абдоминално затлъстяване. В подобно наблюдение теглото и LDL-с са най-силните предсказващи показатели за нивата на циркулиращия айризин.

Важно е да се отбележи, че не установихме зависимост между наличието на T13Д и нивата на айризин, нито като самостоятелен предиктор, нито в интеракция с другите метаболитни показатели. Може би регенеративната и метаболитна роля на айризин е универсална и се влияе по-скоро от особености в структурни характеристики на телесната композиция и мастното разпределение.

Интересен резултат е липсата на значима връзка между айризин и ЕМТ, оценена чрез ЯМР ($r = -0.086$, $p = 0.29$), дори и след статистическа корекция. Вероятно различния метаболитен и ендокринен профил на ЕМТ в сравнение с централното затлъстяване, както и на ограничената капацитетност на тази тъкан да повлиява секрецията на миокини. Алтернативна хипотеза е айризинът да се регулира не само от мастната маса, а и от нейната индивидуална митохондриална активност или наличие на подлежащи хронични сърдечно съдови нарушения.

3.5 Interleukin 6 / IL-6

В контекста на възпалителните механизми, асоциирани със затлъстяване, настоящото изследване предлага интересни и донякъде неочаквани резултати по отношение на IL-6, ключов провъзпалителен цитокин, свързан с инсулинова резистентност, ендотелна дисфункция и кардиометаболитен риск.

Изследването демонстрира, че нивото на IL-6 намалява при повишаване на телесната маса, като разликата е значима между участниците с нормален и наднормен ИТМ, но не се задълбочава с допълнително увеличаване на ИТМ. Това противоречи на класическата парадигма, според която затлъстяването е свързано с повишена секреция на IL-6 от висцералните адипоцити и макрофаги. Възможно обяснение за наблюдаваните резултати е наличието на специфичен фенотип на затлъстяване в изследваната популация, което се среща при индивиди с увеличено тегло, но при запазен инсулинов отговор и без активна системна възпалителна реакция.

По отношение на абдоминалната мастна маса, измерена чрез ОТ, се установява значимо намаление на IL-6 с нарастване на ОТ ($p=0.001$), резултат, потвърден и чрез непараметричен анализ ($p<0.0001$). Описаната находка може да се тълкува като вероятен индикатор за промяна в произхода на циркулиращия IL-6, като при по-висока мастна маса доминира локално (паракринно) действие на IL-6 в адипозната тъкан, за сметка на циркулиращи нива.

От особено значение е анализът на висцералната мастна тъкан, оценена чрез DEXA. Корелационният анализ (Spearman's $\rho = -0.48$, $p<0.0001$) потвърждава стабилна обратна зависимост между висцералната адипозност и IL-6, която се запазва и при корекция за ключови фактори като възраст, пол, наличие на T13Д и CRP. Понижените нива на IL-6 най-вероятно са следствие на компенсаторно потискане на продукцията му в условия на хронично натрупване на мастна тъкан или намаляване на циркулиращата форма за сметка на увеличено локално задържане.

Ролята на IL-6 като маркер на локално възпаление също е изследвана, с установена умерена негативна корелация с ЕМТ ($p<0.0001$). Този ефект обаче се загубва след корекция за възраст, пол, T13Д и CRP ($p=0.184$), което предполага, че ЕМТ не е независим източник на IL-6 или че IL-6 в тази тъкан има предимно локален ефект, с ограничено

отражение в серума. Това е в съответствие с по-нови представи за IL-6 представяйки го като двуфазен цитокин, с противоположни метаболитни ефекти в зависимост от контекста провъзпалителен в хронична хиперцитокинемия и протективен/инсулино-чувствителен при остра мускулна експресия, например след физическо натоварване.

Наличието на T13Д не влияе върху връзката между IL-6 и телесната композиция, което потвърждава, че продукцията и секрецията на IL-6 е по-зависима от мастната тъкан и възпалителния отговор, отколкото от автоимунната патогенеза на T13Д. Сходни резултати се наблюдават в други проучвания, където IL-6 не се отличава значимо между пациенти със и без T13Д, когато се коментира затлъстяване.

3.6 Тумор некротизиращ фактор алфа / TNFA

TNFA е основен про-възпалителен цитокин, свързан с инсулинова резистентност, адипоцитна дисфункция и хронично системно възпаление при затлъстяване, като до момента не сме откривали изследвания у нас на този цитокин при пациенти с дългогодишен T13Д. Още през 2010 г. С. Галчева изследва този показател при предпубертетни деца с абдоминално затлъстяване и публикува резултатите си в дисертационния си труд. Тя не открива сигнификантни корелации м/у серумните му нива и ОТ. В настоящото изследване при пациенти на средна възраст се установява негативна асоциация между TNFA и ИТМ, която изчезва след корекция за пол, възраст и наличие на T13Д. Описаната зависимост е в контраст с класическите концепции за TNFA като пряк медиатор между висцерална мазнина и метаболитна дисрегулация, но е съвместима с по-нови наблюдения, според които циркулиращите нива на TNFA често не отразяват точно локалната възпалителна активност в мастната тъкан.

В проучването не се установява връзка между TNFA и класическите антропометрични маркери за висцерално затлъстяване - ОТ и съотношение ОТ/Р, което поставя под съмнение тяхната способност да отразяват прецизно възпалителението. Това е в съгласие с резултатите на Blüher et al., които показват, че общите антропометрични показатели не винаги корелират с биохимичните възпалителни маркери.

Интерес представлява връзката между TNFA и показателите за висцерално затлъстяване (ЕМТ и ИВММ), оценени съответно чрез ЯМР и DEXA. Данните показват слаба, но значима обратна корелация между TNFA и обема на ЕМТ ($p=0.002$) и ИВММ ($p=0.007$). Въпреки това, и в двата случая корекцията за пол, възраст и наличие на T13Д елиминира статистическата значимост на връзката. Възможно обяснение за тези наблюдения е, че TNFA действа предимно на локално ниво (в тъканите) и се изразява фокално, без да се освобождава в значителна степен в циркулацията. Това може да обясни защо серумните нива на TNFA слабо отразяват степента на висцерално затлъстяване, особено когато се отчита ефектът на възраст, пол и автоимунно възпаление.

Подобни резултати са докладвани от Karki et al. 2019 и Chang et al. (2022), които показват, че TNFA е значимо свързан с инсулиновата чувствителност и ендотелната функция, но тази връзка е под силното влияние на пола, възрастта и хормоналния статус. При жени в пременопауза и мъже с по-ниско висцерално затлъстяване често се наблюдават парадоксално ниски циркулиращи нива на TNFA, въпреки наличието на метаболитен риск.

В допълнение, наличието на T13Д се счита, че не оказва самостоятелно влияние върху TNFA, но се извява като модератор в регресионните модели, което съответства на съвременните разбирания, че възпалението при T13Д е доминирано от автоимунни механизми (Th1/Th17), а не от адипоцитно индуцирано възпаление, както е при T23Д.

4. Физическа активност

Резултатите от настоящото изследване разкриват, че участниците от контролната група демонстрират значително по-добри показатели за ФА в сравнение с пациентите с T13Д, като най-изразена е разликата при показателя за бягане, при който се наблюдава почти двоен постигнат резултат в полза на контролите ($p=0.004$, $U=2132.5$). Всички останали обективни и субективни индекси за ФА също са значимо по-добри при здравите участници. В същото време липсват различия между групите по показателя „ниска физическа активност”, което подсказва, че разликите се дължат на нивата на интензивна или структурирана активност, а не на общото движение в ежедневието ($p=0.532$).

Тези данни са в съответствие с обширна литература, която показва, че децата, юношите и възрастните с T13Д редовно демонстрират по-ниски нива на физическа активност спрямо своите здрави връстници. Brazeau et al. съобщават, че най-съществената бариера пред редовната физическа активност при възрастни с T13Д е страхът от хипогликемия. Това съответства на вече установени данни в литературата, според които страхът от ниски стойности на кръвната глюкоза често води до избягване на физическо натоварване, въпреки неговите доказани ползи за метаболитния контрол и общото здраве. Изследването установява, че по-високото ниво на знания относно фармакокинетиката на инсулина и прилагането на подходящи стратегии за предотвратяване на хипогликемия при натоварване са свързани със значително по-нисък брой възприемани бариери. Това подчертава ролята на образованието и индивидуализирания подход в овладяването на физическата активност при тази популация. Също така е наблюдавана положителна корелация между по-високите нива на възпрепятстващи страхове и HbA1c ($r = 0.203$; $p = 0.042$), което предполага, че ограничаването на физическа активност, обусловено от страх, може да допринаесе за незадоволителния гликемичен контрол. В допълнение, по-силно изразените пречки са свързани с по-ниско самочувствие и усещане за благополучие ($r = -0.45$; $p < 0.001$), което отразява негативното въздействие върху психосоциалния статус на пациентите. На базата на тези резултати се препоръчва разработване на интервенции, насочени към повишаване на компетентността за самоконтрол по време на физическо натоварване, включително обучение за хипогликемия, адаптиране на инсулиновите дози и хранене преди, по време и след тренировка. Такива подходи биха могли не само да намалят възприеманите бариери, но и да подобрят както гликемичния контрол, така и качеството на живот при хората с T13Д.

Преглед на Quirk et al. (2014), обхващащ 26 проучвания, показва също че пациентите с T13Д често избягват интензивна активност поради страх от хипогликемия, липса на знания за корекция на инсулин/въглехидрати и ограничен достъп до контролирани условия. Страхът от хипогликемия се посочва като основна бариера за ФА от над 60% от пациентите. Нашите пациенти с T13Д също съобщават за относително висока честота на епизоди на хипогликемия, което обяснява и по-ниската отчетена ФА при тях.

Интересно е, че в настоящото изследване не се открива разлика в честотата на ниска физическа активност между двете групи със и без диабет. Това съответства на проучването на Herbst et al., което показва, че макар общият брой стъпки и леката активност да са сходни между пациенти с T13Д и контроли, планираната и редовна активност (тичане, спорт, танцови тренировки и интензивни тренировки) е значително по-ограничена при лицата с диабет.

В настоящото изследване се установява, че пациентите с T13Д имат значително по-ниска дневна ФА, измерена чрез обективни показатели като ДБК и МЕТ. Средната стойност на ДБК за цялата извадка е 8693 ± 5132 крачки/ден (95% CI: 7899–9486), като пациентите с T13Д демонстрират значимо по-ниски нива на ФА спрямо контролите ($p=0.019$ за ДБК и $p=0.014$). Това съответства на натрупани през последното десетилетие доказателства, че T13Д е свързан с ограничена активност, дори в младата и средната възраст.

Мета-анализ, обхващащ 35 проучвания и включващ 4751 деца и юноши (53% момичета), от които 2452 с T13Д, показва, че младите хора с T13Д са значимо по-малко физически активни в сравнение със здравите си връстници. Конкретно, при тях се отчита намаление от 12.72 минути на ден в умерена до интензивна физическа активност, съпроводено с повишено заседнало поведение – с 63.3 минути дневно повече, измерено чрез акселерометрия. Освен това, пациентите с T13Д имат и по-ниска кардиореспираторна издръжливост, изразена с намаление от 4.07 ml/kg/min във VO_2 max в сравнение с контролната група.

Освен това, децата и юношите с T13Д са значително по-малко вероятно да покриват международните препоръки за физическа активност, с намалени шансове от 56% (OR = 0.44; 95% CI 0.31–0.62).

Интерес представлява слабата, но статистически значима негативна връзка между МЕТ и HbA1c ($p=0.040$), при липса на аналогична зависимост при ДБК. Подобни резултати докладват Yardley et al. (2013), които установяват, че 12-седмична аеробна програма води до намаление на HbA1c с 0.5% ($p<0.01$), при постигане на ежедневни стъпкови нива.

Понижената ФА при T13Д има потенциално значими дългосрочни ефекти върху сърдечно-съдов риск, инсулинова чувствителност и качество на живот. Ниска активност е свързана с по-високи нива на телесна мазнина, по-висок LDL и влошена вариабилност на глюкозата. В контекста на липсата на надеждни разлики в ИТМ или ОТ между групите, намалената ФА при T13Д следва да бъде разглеждана като независим рисков фактор, който е индивидуално свързан.

Резултатите от настоящото изследване подчертават важен аспект при интерпретацията на ФА при лица с T13Д - разминаването между обективна оценка и самооценка на активността. Както при пациентите с T13Д, така и при контролните участници не се откриват статистически значими разлики в отговорите относно ежедневното извършване на поне 10 минути ходене (95% vs. 98%, $p=0.30$), както и в самооцененото време пред екран. Субективната оценка на физическото поведение често не отразява реалната степен на активност, потвърждавайки тенденции, наблюдавани в множество съвременни проучвания. Систематичен преглед от Prince et al. на 187

наблюдения установява, че съществува слабо до умерено съответствие между субективно (самооценка) и обективно измерени нива на физическа активност при възрастни. Корелациите варират широко (от -0.71 до 0.96), без ясен модел на разликите между методите. Отчитат се вариации според използвания метод, нивото на активност и пола. Пациентите често надценяват или подценяват реалната активност, което подчертава необходимостта от по-точни и надеждни обективни измервания за оценка на физическата активност и ефективността на интервенции. Според тях, дори при инструменти със стандартизирани въпросници (като IPAQ), надценяването е особено отчетливо при лица със заседнал начин на живот.

В контекста на T13Д, проучване сред 154 тийнейджъри (45 с T13Д и 109 здрави контроли) установява, че младежите с тип 1 диабет имат по-ниска кардиореспираторна издръжливост (VO_{2max}) в сравнение със здравите си връстници (38.4 vs. 42.4 ml/kg/min, $p < 0.05$). Само 37.8% от тийнейджърите с T13Д покриват препоръките на СЗО за физическа активност, срещу 81.7% при контролите. VO_{2max} корелира положително с времето, прекарано в умерена до интензивна физическа активност ($r = 0.63$) и отрицателно със заседналото поведение ($r = -0.46$). По-добър гликемичен контрол (по-нисък HbA1c) се свързва с повече движение ($r = -0.34$) и по-нисък BMI z-скор ($r = 0.43$). Тийнейджърите с T13Д са по-малко активни и имат по-лоша физическа форма, докато по-високата физическа активност е свързана с по-добър метаболитен контрол.

Тези сходства вероятно отразяват социални и културни модели на нарастваща в наши дни все по-продължителна дигитална употреба и по-малка ангажираност към социални и обществени мероприятия. Хроничното застояване пред екран остава рисков фактор за метаболитна дисрегулация, особено при пациенти с диабет. По-дългото заседнало време е свързано с по-голяма обиколка на талията и по-висок метаболитен риск, независимо от участието в по-интензивна физическа активност. Всяко 10% увеличение в заседналото време е свързано със средно $+3.1$ см по-голяма обиколка на талия (95% CI: 1.2–5.1). Разминаването между реалната и възприеманата физическа активност при T13Д може да има съществени последици за саморегулацията, терапевтичната мотивация и адекватността на съветите за начин на живот, особено когато планове за контрол на диабета се основават на самооценки. Това е особено важно при юноши и млади възрастни групи, при които недооцененото заседнало поведение съвпада с ключов период за развитие на дългосрочни навици. Установените зависимости в настоящото проучване не са изненада в нашето общество, където има обективни доказателства за възпитаване на лоша двигателна култура още в предучилищна възраст – измерената с педометри физическа активност в делнични и празнични дни при 3-5 год. деца в рамките на проекта ToyBox през 2012 г., е най-ниска спрямо останалите 5 европейски страни. Освен това, при наличие на хронично заболяване каквото е тип 1 захарен диабет, вероятно надделява културата на „пазене“, характерна за нашето население и доказана в проучванията на М. Белчева при млади пациенти, боледували от остра лимфобластна левкемия в детска възраст.

В настоящото изследване бе потърсена връзка между средните нива на HbA1c и ФА при пациенти с T13Д. Получените резултати показват слаба, но отрицателна корелация между HbA1c и ФА, което предполага, че по-високите нива на физическа активност са свързани с леко по-високи стойности на HbA1c. Въпреки това, статистическа значимост

бе достигната единствено при физическата активност, измерена чрез MET ($p = 0.040$), което подчертава потенциалната роля на интензивността на натоварването върху гликемичния контрол.

Съществуват данни в литературата относно благоприятния ефект на физическата активност върху гликемичния контрол при пациенти с Т13Д. Солиден мета-анализ, включващ 68 висококачествени проучвания, предоставя убедителни доказателства за благоприятния ефект на физическата активност върху гликемичния контрол при пациенти с тип 1 захарен диабет. Намалението на средните нива на HbA1c с 0.29% (95% CI: 0.20–0.39%) в сравнение с контролната група е статистически значимо и клинично значимо, особено предвид факта, че дори минимални подобрения в HbA1c са свързани с намален риск от дългосрочни диабетни усложнения. Тези резултати подкрепят интегрирането на структурирана физическа активност като част от терапевтичния план при пациенти с Т13Д и подчертават ролята ѝ като ефективен нехабилитационен подход за оптимизиране на метаболитния контрол.

Интересно е наблюдението, че пациентите с най-незадоволителен гликемичен контрол ($>7.5\%$ HbA1c) извървяват повече крачки в сравнение с тези с по-добър контрол, въпреки че разликите не достигат статистическа значимост. Това поставя под въпрос ролята на количествените показатели за ФА като единствен предиктор за възможно подобрение в метаболитния контрол. Освен това, липсата на съществени разлики в изразходваната енергия (MET) между трите категории HbA1c подсказва, че интензивността на натоварването също не оказва определящ ефект върху контрола на диабета и съпътстващите метаболитни нарушения.

Статистически значима връзка между ИТМ и ФА не се установи нито при Т13Д, нито при контролните лица. Анализът не установи разлики в нивата на ФА между участници с нормална и метаболитно повишена талия, което допълнително подкрепя липсата на силна връзка между телесната композиция и обективните показатели за общо движение или конкретна ФА в извадката. Резултатите могат да се обяснят с факта, че при пациенти с Т13Д, ИТМ и ОТ често не са водещ фактор спрямо нивото на ФА, за разлика от популацията с инсулинова резистентност и/или затлъстяване.

Действително, резултатите от линейния регресионен модел сочат, че възрастта и наличието на Т13Д са единствените значими предиктори за нивото на MET ($p = 0.037$ и $p = 0.015$ съответно), докато ВММ не показва значим ефект ($p = 0.518$). Подобна тенденция се наблюдава и при модела за Общ брой крачки, където само диагнозата Т13Д има предиктивна стойност.

В настоящото изследване не бе установена значима корелация между обема на ЕМТ, измерена чрез КТ и показателите за ФА, включително Общ брой крачки ($p = 0.563$) и MET ($p = 0.082$). Липсата на статистически значима зависимост предполага, че количеството ЕМТ не е свързано пряко с нивото на ежедневна физическа активност при изследваните участници.

Резултатите от настоящото изследване не показват наличие на значима връзка между нивата на SHBG и показателите за физическа активност ОБК, ДБК и MET индекс, както при пациентите с тип 1 захарен диабет (Т13Д), така и в контролната група. Съответните p -стойности за ДБК ($p = 0.792$ при Т13Д и $p = 0.953$ при контролите) и MET ($p = 0.753$ и $p = 0.753$ при Т13Д и контролите)

= 0.991) недвусмислено показват липса на статистическа значимост и отхвърлят предполагаема асоциация между SHBG и обективните показатели за двигателна активност.

Подобно, не бе установена значима зависимост и между останалите биомаркери с известна метаболитна активност – LEP, ADNK, IL-6, IL-6R, TNFA и айризин – с MET или ДБК. Липсата на сигнификантност в тези зависимости ограничава тяхната информативна стойност и не обосновава провеждането на допълнителен анализ върху тези маркери в контекста на физическата активност.

5. Физическа активност и сърдечно-съдов риск при T13Д

Настоящото изследване установи, че физическата активност (оценена чрез среден дневен брой крачки и MET) не е статистически значимо свързана със сърдечно-съдовия риск според STENO алгоритъма при пациенти с T13Д. Линеиният многофакторен анализ също не демонстрира значима зависимост между MET и възраст, пол, STENO риск или средна обиколка на талията. В литературата също липсват данни и резултати, свързани с търсене на сравнение между двата показателя и STENO, което го поставя като интересен индикатор за изследване в бъдеще спрямо показателя ФА.

Не се установи и корелация между ФА и систолното или диастолното АН. За разлика от това, се отчете слаба, но статистически значима негативна корелация между MET и средната сърдечна честота ($p=0.036$), което индикира потенциална кардиореспираторна адаптация при по-активните пациенти ренировките за издръжливост, динамично съпротивление и изометрично съпротивление понижават систолното (САН -3.5 mm Hg [confidence limits -4.6 to -2.3]) и ДАН -1.8 mm Hg [-3.7 to -0.011]) кръвно налягане, докато комбинираните тренировки понижават само диастолното налягане. Данните, изследващи изометрични тренировки, допълват, че този вид тренировки имат потенциала да доведат до най-голямо намаление на систолното налягане.

Нашето изследване показва, че въпреки тенденцията за по-ниска физическа активност при пациенти с по-висок CACS, разликата не е статистически значима ($p=0.159$ за крачки; $p=0.325$ за MET). Това е важно, тъй като CACS е утвърден маркер за субклинична атеросклероза и предиктор за бъдещи СС събития. В нашата група той е изследван от Чалъкова Т. която открива, че пациентите с дългосрочен T13Д имат по-висок CACS от контролите и предполагаемо по-висок риск от ССЗ при тях. Съществува умерена връзка между прогнозирането на клиничния риск и категориите CACS при пациентите с T13Д и добавянето на CACS допълнително помага за рекласификацията на ССР при болните с T13Д.

Резултатите от настоящото изследване имат няколко важни ограничения, които трябва да бъдат разгледани при анализирането на ФА и сърдечно-съдовите параметри при нашите пациенти. Еднократното измерване на ФА без дългосрочно проследяване, не позволява установяване на трайни навици и може да доведе до неточни заключения относно реалното ниво на физическа активност.

Използването само на крачки и MET без детайли за вариабилността на натоварване ограничава способността да се оцени истинското въздействие на ФА върху здравето. Вариабилността на натоварването е ключов фактор за оценка на качеството и

интензивността на физическата активност и нейното включване е необходимо за точна оценка в бъдещи изследвания.

6. Социални фактори

Множество проучвания оценяват различни аспекти от обучението на пациентите с диабет, но са оскъдни тези, които проучват връзката между образователната степен на самите пациенти или на родителите на деца и юноши с диабет, от една страна, и гликемичния контрол и дислипидемията от друга. В нашата извадка от пациенти с T13Д се установява слаба статистическа връзка между образованието и гликемичния контрол при мъжете, което най-вероятно е свързано с възможността за по-лесен достъп и разбиране на предоставената информация за заболяването вследствие натрупания познавателен опит.

Нарастващата честота на дислипидемията при пациенти с T13Д е докладвана и в проучване на Ferranti et al., където за разлика от T23Д, нивата на LDL-холестерола са пониски, HDL-холестеролът е по-висок, а ролята на триглицеридите е недоизяснена. В частност, настоящото изследване проучва влиянието на образователната степен върху дислипидемията. Постигнатите по-добри резултати в нивата на триглицериди и HDL-холестерол при високо образованите пациенти с T13Д най-вероятно са свързани с по-добрите познания и хранителни навици, по-високото им заплащане и възможността за по-широк достъп до разнообразно и пълноценно хранене. При преглед на резултатите спрямо липидния показател LDL-холестерол, подобна зависимост не се открива.

Макар и слаба по степен, установената обратна корелация между стойностите на ИТМ и образованието затвърждава тезата, че високата степен на образование при пациентите обуславя по-добро разбиране на проблема с наднорменото тегло както спрямо по-ниско образованите, така и спрямо контролите със същото ниво на образование, вероятно поради изискванията на самия диабет. Освен повече знания, по-високата образователна степен предполага и по-големи финансови възможности за поддържане на теглото в нормални граници чрез по-достъпни организирани дейности за физическа активност, спорт и рехабилитация.

Интересен факт при изследваните от нас пациенти е, че мъжете с добър контрол на диабета съобщават за по-висока седмична консумация на алкохол в сравнение с жените (11.4 ± 12.2 срещу 5.9 ± 5.3 порции), в противоречие с общоприетите схващания, че по-високата алкохолна консумация би следвало да се свързва с по-лош контрол на диабета. Обратно на това, пациентите с по-лош контрол ($HbA1c > 7\%$) съобщават за значително по-ниска консумация за женския пол (2.7 ± 3.3 ; $p < 0.0001$), T13Д не изключва социалната употреба на алкохол, но тя носи специфични рискове, особено от късно проявена след консумацията хипогликемия. Данни събрани от 602 участници в проучването SEARCH for Diabetes in Youth, на възраст ≥ 18 години с T1D, в периода от декември 2011 до юни 2015 г също затвърждава факта, че младите възрастни с T1D в кохортата съобщават за сходна обща консумация на алкохол, но по-високи нива на препиване в сравнение с общата популация в САЩ. При 55% от участниците се съобщава за редовна консумация на алкохол и 27.6% от тях са докладвали за епизоди на препиване. След корекция по демографски показатели, нито препиването, нито редовната умерената употреба на алкохол са били свързани с промени в $HbA1c$ или с повишен риск от тежки хипогликемии

в сравнение с неконсумиращите. Вероятно умереният прием на алкохол при пациенти с добър метаболитен контрол не оказва негативно влияние върху гликемията, когато е съчетан с добри навици на самоконтрол, редовен мониторинг и хранене. Макар че не е обект на настоящото изследване, храненето и ФА остават по-добри предиктори за диабетния контрол от употребата на алкохол.

Получените данни подчертават значими полови различия в консумацията на твърд алкохол сред пациентите с незадоволителен гликемичен контрол ($HbA1c > 7\%$). Мъжете в тази група съобщават за значително по-висок прием (3.1 ± 5.7 порции) в сравнение с жените (0.41 ± 1.1 порции; $p = 0.001$). Тези резултати отразяват различията в поведенческите модели, социалните навици и адаптивните стратегии при справяне със стреса според пола на изследваните.

Настоящото изследване открива висок относителен дял на настоящи пушачи и в двете изследвани групи. Наблюдението е в известна степен неочаквано, тъй като диабетът е състояние, при което рисковете, свързани с тютюнопушене повишават значително ранното развитие на ССЗ, ретинопатия и нефропатия в сравнение с общата популация. Липсата на разлика в дела на пушачите между двете групи може да отразява недостатъчна ефективност на превантивни стратегии или здравно образование, насочено към отказване от тютюнопушене при пациенти с Т13Д. Нашите резултати са сходни с данните от Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS), където разпространението на тютюнопушенето при млади възрастни с диабет е подобно на общата популация.

Сходният среден брой изпушени цигари дневно в двете групи (13.3 срещу 12.8; $p = 0.76$) допълнително подчертава, че наличието на хронично заболяване не е оказало съществено влияние върху броя изпушени цигари. Проучване ENTRED 3 от Франция докладва, че 25.3 % от пациентите с Т13Д са настоящи пушачи (сравнено с 13.4 % при тип 2 диабет). Проведеното изследване обхваща десетки хиляди пациенти, което гарантира надеждност на представените данни. Въпреки по-високата честота на пушене сред хора с Т13Д, не са предоставени конкретни данни за средния брой изпушвани цигари, но високата относителна честота подкрепя наблюдението, че наличието на диабет не е фактор за намаляване на тютюнопушенето. Интересно би било сравнението с общото разпространение на тютюнопушенето в подобна извадка от съвременната българска популация, но за съжаление не открихме такива данни.

Все пак се откриват някои позитивни аспекти в допълнителното обследване на статуса на пушене. Делът на никога непушилите е по-висок при лицата с Т13Д (37.9%) в сравнение с контролите (28.8%), вероятно свързано с по-ранната експозиция на здравно обучение поради заболяването, особено при лицата, диагностицирани в ранна детска възраст. От друга страна, делът на бившите пушачи е по-нисък в групата с диабет (18.5% спрямо 23.7%), което поставя въпроси свързани с намиране на начин за мотивацията и подкрепата за отказ от тютюнопушене.

Що се отнася до физическата активност, резултатите показват, че бившите пушачи демонстрират най-висока активност, измерена чрез крачки и MET. Отсъствието на статистически значими разлики между настоящите пушачи и непушачите по отношение на физическата активност ($p = 0.611/\text{ДБК}$ и $p = 0.473/\text{MET}$) предполага, че пушаческият статус не е самостоятелен детерминант на ФА. Възможно е други фактори свързани с

възраст, пол, социално-икономически статус или наличие на съпътстващи заболявания да играят по-голяма роля в определянето на двигателната активност. Настоящото изследване подчертава нуждата от целенасочени интервенции за ограничаване на тютюнопушенето при хора с Т13Д и насърчаване на здравословен начин на живот, включително физическа активност. Особено внимание следва да се обърне на повишаване на дела на бившите пушачи чрез подкрепа за отказ и дългосрочно проследяване на поведенческите промени след спиране на тютюнопушенето.

Има доказателства, че умерена до висока ежедневна ФА подобрява периферната микроциркулация, метаболитния контрол и функцията на нервната система. Особено значим е фактът, че минимум 10 000 крачки/дневно или 600 минути/седмично на ФА, се свързват със статистически значимо намаляване на риска от диабетна невропатия. Това ниво на натоварване съответства на препоръките на СЗО и ADA за поддържане на метаболитно и сърдечносъдово здраве при хора с диабет. В този контекст, праговата стойност от 600 MET мин/седмично може да бъде разглеждана не само като ориентир за обща активност, но и като превантивна граница срещу неврологични усложнения. От практическа гледна точка, насърчаването на умерена до интензивна физическа активност трябва да бъде ключов компонент от терапевтичния подход при Т13Д, включително в програмите за вторична профилактика на диабетните усложнения.

ЧАСТ. VIII ИЗВОДИ

1. Пациентите с T13Д, участващи в изследването, се представят с висока честота на незадоволителен гликемичен контрол и значително натрупване на висцерална мастна тъкан. Като основни предиктори за повишена ВММ се открояват възрастта и общата дневна доза инсулин, но не и метаболитният контрол или давността на диабета.

2.^a Установената стабилна връзка между обема на ВММ и ЕМТ подчертава идентичната им стойност при оценка на кардио-метаболитния риск.

2.^b Получените данни показват, че при пациенти с T13Д, използваните индекси за инсулинова резистентност TrГ/HDL-с, TRyGI, VAI и LAPi имат по-висока диагностична стойност в сравнение с HOMA-IR и QUICKI, особено контролирани за инструментално изчислена ВММ.

3.^a DEXA-показателите за абдоминално затлъстяване показват силна корелация с класическите антропометрични индекси (ОТ и ОТ/Р), независимо от наличието на T13Д, като образните методи надеждно отразяват висцералното мастно натрупване.

3.^b Основни биомаркери с метаболитно значение (SHBG, адипонектин, лептин, айризин, IL-6 и TNFA) демонстрират значими и предимно негативни зависимости с висцералното затлъстяване, измерено чрез DEXA и КТ, като най-силни и устойчиви връзки се наблюдават за SHBG, адипонектин и лептин. Наличието на T13Д не променя съществено тези зависимости, което подчертава ролята на висцералната мастна тъкан като основен метаболитен модулатор, независимо от диабетния статус.

4.^a Пациентите с T13Д показват значително по-ниска обективно измерена физическа активност в сравнение с контролната група, особено изразена сред жените, като наличието на T13Д се явява единственият значим предиктор за намалена активност.

4.^b Липсва връзка между ИВММ и физическата активност, което подсказва, че по-ниската активност при T13Д не се отразява на степента на висцерално затлъстяване.

5. Не се установява значима връзка между нивото на физическа активност и сърдечно-съдовия риск, оценен чрез STENO или CACS при пациенти с T13Д, въпреки откритата слаба връзка с промени в СЧ. Това предполага, че физическата активност сама по себе си не е достатъчен предиктор за СС риск в тази популация и трябва да се разглежда в контекста на останалите кардио-метаболитни фактори.

6.^a Пациентите с T13Д с по-висока образователна степен показват по-добри метаболитни показатели – по-висок HDL-холестерол и по-нисък ИТМ, особено изразено при мъжете, докато образованието не влияе върху гликемичния контрол при жените.

6.^b При пациентите с T13Д се наблюдава слаба положителна връзка между умерената консумация на алкохол и по-добър гликемичен контрол, особено при мъжете, като тези с HbA1c<7% консумират повече алкохол от пациентите с лош контрол. Сходна честота и интензитет на тютюнопушене се наблюдава при пациенти с T13Д и контроли, като бившите пушачи демонстрират по-висока физическа активност, без значими разлики между настоящи пушачи и непушачи.

ЧАСТ IX. ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. Настоящото изследване за първи път у нас оцени метаболитния риск във връзка с висцералната мастна маса и физическата активност при тип 1 захарен диабет с дългогодишна давност чрез мултидисциплинарен подход.
2. За първи път в тази популация е изследвана епикардна мастна тъкан чрез КТ и ЯМР, както и висцерална мастна тъкан чрез DEXA.
3. За първи път е потърсена връзка между индекси, свързани с хиперинсулинемията, съвременни лабораторни маркери и образни изследвания с цел обхватна оценка на метаболитния синдром при лица с дългогодишен тип 1 захарен диабет. За първи път са изследвани индекси като TrГ/HDL-с, TRyGI, VAI и LAPi сред пациенти с дългогодишен тип 1 захарен диабет.
4. За първи път се представят данни от обективно измерване на физическата активност (посредством акселерометрия) сред популация с тип 1 захарен диабет с голяма давност и се прави опит за корелирането и с множество маркери, свързани с метаболитните нарушения.
5. За първи път са изследвани иновативни маркери като TNFA, IL-6, айризин, SHBG сред пациенти с дълготраен незадоволителен контрол при тип 1 захарен диабет.

Приноси с потвърдителен характер:

1. Конкретизирана се проблемите, свързани с метаболитния синдром и хиперинсулинемията чрез иновативни лабораторни и образни маркери, индекси и методи за измерване на физическа активност при пациенти с дългогодишна давност на тип 1 захарен диабет.
2. Обективизирана се лошият диабетен контрол при пациенти с тип 1 захарен диабет с дълга давност.
3. Потвърди се широкото разпространение на неблагоприятни характеристики на начина на живот сред популацията и консумация на тютюневи изделия, алкохол и сравнително ниска физическа активност, включително и при високорискови лица, каквито са тези с тип 1 захарен диабет.

ЧАСТ X. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резултатите от настоящото изследване подчертават комплексния характер на метаболитния риск при пациентите с Т13Д. Въпреки добрия или задоволителен контрол при някои от участниците, висцералното затлъстяване остава широко разпространено и не се влияе пряко от гликемичната експозиция/контрол или давност на заболяването.

Основни предиктори за повишена ВММ при пациентите с Т13Д се оказват възрастта и дневната доза инсулин, в следствие на което търсенето на допълнителни влияния, извън класическите фактори, свързани с метаболития контрол, са необходими с цел прецизно отдиференциране на рисковите пациенти в бъдеще. Образният метод DEXA и еквивалентните индекси за инсулинова резистентност, демонстрират висока надежност в оценката на висцералното затлъстяване и заслужават бъдещо задълбочено проучване.

Настоящите резултати подчертават необходимостта от мултидисциплинарен подход при оценка и управление на кардио-метаболитният риск и ФА при Т13Д, с акцент върху индивидуален подход, спрямо вида на лечението, социални фактори и начин на живот. Изследването разкрива значими социални и рискови детерминанти със значение и влияние върху метаболитния статус и здравното поведение при пациентите с Т13Д. Липсата на значима връзка между физическата активност и сърдечносъдовия риск (STENO и CACS) предполага, че физическата активност трябва да се разглежда и в контекста на други рискови фактори.

Очаква се с въвеждане на иновативните възможности за лечение (сензори, автоматизирани/хибридни затворени системи) при пациентите с Т13Д, голяма част от резултатите, открити в настоящия дисертационен труд, да се променят и рисковият профил на пациентите да се подобри значително. Възможно е да се появи междинна фаза на повишен сърдечно-съдов риск, свързана с все по-разпространяващото се протеиново-мазнинно (кетогенно) хранене, което е важен за проследяване аспект на протичането на дългогодишния тип 1 захарен диабет. Последващи изследвания, особено в условие на вече оформена пациентска група за проследяване и утвърден научно-изследователски екип, са бъдеща задача в процес на планиране.

ЧАСТ XI. НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И СЪОБЩЕНИЯ

1. **Цочев К**, Чалъкова Т, Йотов Й, Бочева Я, Ушева Н, Бояджиева М, Галчева С, Йотова В, Стефанова Т. Дизайн и особености на проучването на сърдечно-съдов и метаболитен риск при дългогодишен тип 1 захарен диабет. Известия на Съюза на учените – Варна. Серия “Медицина и екология” 2019, 1(24): 48-54. http://www.su-varna.org/izdaniy/2019/Medicina_i_ekologia_1_2019.pdf
2. **Цочев К.**, В. Йотова, Т. Чалъкова, Й. Йотов, , Я. Бочева, Г. Чаушева, М. Бояджиева, С. Ел Шемери, Н. Ушева. Ролята на образованието и връзката му с метаболитния контрол при пациенти с тип 1 захарен диабет с голяма давност. Journal of the Union of Scientists - Varna. Medicine and Ecology Series. 1‘2021;26:1-4. journals.mu-varna.bg/index.php/isuvsme/article/download/8168/7406

Участие в научни събития с доклад, публикуван в списание с IF

1. **К. Tsochev**, Y. Yotov, Y. Bocheva, G. Chausheva, T. Chalukova, N. Usheva, M. Boyadzhieva, G. Valchev, R. Pancheva, V. Iotova. Metabolic and endothelial risk markers in T1D patients with poor control and long disease duration. Abstracts for the 47th Annual Conference of the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD). October 13–15, 2021(Virtual). Pediatric Diabetes 2021, 22 (Suppl. 30): eP174. DOI: 10.1111/pedi.13269
2. **К.Tsochev**, N.Usheva, V.Iotova, Y.Yotov, T.Chalakova, E. Hadzhieva, M.Boyadzhieva, Y.Bocheva, S.ElShemeri, R. Pancheva. Evaluation of alcohol consumption in relation to metabolic control in patients with long standing type 1 diabetes mellitus. Abstracts for the 47th Annual Conference of the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD). October 13–15, 2021(Virtual). Pediatric Diabetes 2021, 22 (Suppl. 30): eP227 DOI: 10.1111/pedi.13269
3. **Tsochev K.**, Iotova V., Yotov Y., Bocheva Y., Chausheva G., Chalakova T., Usheva N., Pancheva R., Boyadzhieva M., Galcheva S., Valchev G.. The association between obesity-related metabolic markers and early kidney injury markers among long-duration type 1 diabetes patients. 46th Annual Conference ISPAD2020, Oct 15-17 2020 (virtual). Pediatric Diabetes 2021, 22 (Suppl. 1): 62 (eP081). DOI: 10.1111/pedi.13198
4. **Tsochev K.**, T. Chalakova, G. Chausheva, Y. Yotov, V. Iotova. Assessment of overweight and correlation between of visceral fat and indexes of insulin resistance in patients with long-duration type 1 diabetes mellitus. DIABETES TECHNOLOGY & THERAPEUTICS, Volume 26, Supplement 2, 2024, ISSN: 1520-9156, EV550 / #1310 DOI: 10.1089/dia.2024.2525

С БЛАГОДАРНОСТИ КЪМ

На първо място благодаря на пациентите с Т13Д и съответните контроли за участието в научния проект.

Благодарен съм за помощта на научния ми ръководител проф. д-р Виолета Йотова и на нейния спътник в семейството, науката и медицината проф. д-р Йото Йотов за непрекъснатата подкрепа, доверие, ценни насоки и огромна помощ в научното ми усъвършенстване, обработката на данните и напътствия при оформлението на дисертационния труд.

Благодаря на д-р Татяна Чалъкова, д-р Гургана Чаушева, д-р Съмър Ел-Шемери, доц. Георги Вълчев, д-р Таня Златева и доц. Наталия Ушева за усърдния труд, помощта, подкрепата и приятелска отговорност при осъществяване на проектите и дисертационния труд.

Благодаря на арх. Георги Хараланов, моето семейство, близки и приятели за оказаната подкрепа, разбиране и търпение по време на писането на този дисертационен труд.

Благодаря на всички колеги от мултидисциплинарния екип, с които работихме в отлична колаборация.

Благодаря на всички мои учители, колеги и приятели от педиатрия, спомогнали за осъществяване на научната дейност.

Благодаря на всички медицински сестри и лаборанти, които помогнаха при вземането на кръв и провеждането на образните изследвания.

Благодаря на всички колеги и служители, работещи в Медицински университет “Проф. д-р Параскев Стоянов” - Варна и УМБАЛ “Св. Марина” - Варна, спомогнали в логистиката на проектите и дисертационния труд.

И не на последно място, искам да благодаря с почит и мир на праха ѝ на м.с. Галя Димова.

Дисертационният труд е изготвен като част от научен проект, подкрепен от Фонд „Научни изследвания“ към Министерство на образованието и науката (договор ДН 13/3 от 14.12.2017 г.) - „Сърдечно-съдов и метаболитен риск, свързан с висцералната мастна тъкан, при пациенти с тип 1 захарен диабет“.