



PROSPERITAS VESTRA FINIS NOSTRA!

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ
„ПРОФ. Д-Р ПАРАСКЕВ
СТОЯНОВ” ВАРНА

ФАКУЛТЕТ „МЕДИЦИНА”
КАТЕДРА ПО ОБРАЗНА ДИАГНОСТИКА,
ИНТЕРВЕНЦИОНАЛНА РЕНТГЕНОЛОГИЯ И ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ

Д-р Съмър Ала Хасун Ел Шемери

КОЛИЧЕСТВЕНО ИЗМЕРВАНЕ
НА ЕПИКАРДНАТА МАСТНА ТЪКАН
И КОРЕЛАЦИЯ С ДРУГИ МАРКЕРИ ЗА
ПОВИШЕН СЪРДЕЧНО-СЪДОВ
И МЕТАБОЛИТЕН РИСК ПРИ ПАЦИЕНТИ
С ДЪЛГОГОДИШЕН ТИП ЗД 1

АВТОРЕФЕРАТ

на

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

Научен ръководител:
Проф. д-р Боян Балев, д.м.

Варна 2022

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ
„ПРОФ. Д-Р ПАРАСКЕВ СТОЯНОВ” – ВАРНА
ФАКУЛТЕТ „МЕДИЦИНА”
КАТЕДРА ПО ОБРАЗНА ДИАГНОСТИКА,
ИНТЕРВЕНЦИОНАЛНА РЕНТГЕНОЛОГИЯ И ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ

Д-р Съмър Ала Хасун Ел Шемери

КОЛИЧЕСТВЕНО ИЗМЕРВАНЕ
НА ЕПИКАРДНАТА МАСТНА ТЪКАН
И КОРЕЛАЦИЯ С ДРУГИ МАРКЕРИ ЗА
ПОВИШЕН СЪРДЕЧНО-СЪДОВ
И МЕТАБОЛИТЕН РИСК ПРИ ПАЦИЕНТИ
С ДЪЛГОГОДИШЕН ТИП 3Д 1

АВТОРЕФЕРАТ

на

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

Научен ръководител:
Проф. д-р Боян Балев, д.м.

Официални рецензенти:
Доц. Георги Вълчев, д.м.
Проф. д-р Начко Тоцев д.м.

Варна 2022

Дисертационният труд е представен на 119 страници и съдържа 17 фигури, 29 таблици и 27 графики. Литературната справка включва заглавия, от които 5 на кирилица и 255 на латиница.

Десертантът работи като лекар-асистент в Клиника по Образна диагностика при УМБАЛ „Света Марина“ - Варна и УС „Образна диагностика, интервенционална рентгенология и лъчелечение“, Медицински университет- Варна

Дисертационният труд е обсъден и предложен за защита от катедрен съвет на Катедра „образна диагностика, интервенционална рентгенология и лъчелечение“ при Медицински университет „Проф. д-р П. Стоянов“ – Варна на 23.02.2022 г. и е насочен за публична защита пред Научно жури в следния състав:

Научно жури:

Председател: Доц. Георги Вълчев, д.м.

Външни членове:

Проф. д-р Начко Тоцев д.м.

Доц. Силвия Цветкова-Тричкова д.м.

Доц. Станимир Сираков д.м.

Вътрешни членове:

Проф. д-р Анелия Клисарова д.м.н.

Доц. Георги Вълчев д.м.

Защитата на дисертационния труд ще се състои на 27.05.2022 г. от часа в зала проф. „Лука Пранчев“ 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

СПИСЪК С ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ	5
1. Съкращения на кирилица	5
2. Съкращения на латиница	6
ВЪВЕДЕНИЕ	7
ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО	8
1. ЦЕЛ	8
2. ЗАДАЧИ	8
УЧАСТНИЦИ И МЕТОДИ	9
1. УЧАСТНИЦИ	9
2. МЕТОДИ	10
РЕЗУЛТАТИ	22
3. Първа Задача - Да се определи дали има статистическа значима корелация между ЕМТ измерена с КТ и ЯМР, липидния профил на пациентите и индекса на телесна маса (ИТМ), измерен с DEXA.	22
4. ВТОРА ЗАДАЧА - Корелация на ЕМТ с възпалителните цитокини (IL2, IL6 и TNF- α) за оценка на сърдечно-съдовия риск в двете групи пациенти	29
5. ТРЕТА ЗАДАЧА - В тази задача сме си поставили за цел да видим дали има статистическа значима корелация между ЕМТ измерена с КТ и ЯМР и обиколката на талията на пациентите в двете групи	34
6. ЧЕТВЪРТА ЗАДАЧА - Да се сравни точността на томографска квантификация на ЕМТ с КТ и с МРТ	37
7. ПЕТА ЗАДАЧА - Да се определи дали има статистическа значима корелация между ЕМТ, измерена на КТ и ЯМР, с висцералната мастна тъкан на пациентите в двете изследвани групи	44
8. ШЕСТА ЗАДАЧА - Да се определи дали има значима корелация между обема на ЕМТ, измерен с КТ и ЯМР и давността на диабета	50
9. СЕДМА ЗАДАЧА - Да се определи наличието на връзка между обема и дебелината на ЕМТ с възрастта и пола на пациентите.....	50
ОБСЪЖДАНЕ	56
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	64
ИЗВОДИ.....	65
ПРИНОСИ	66

СПИСЪК С ПУБЛИКАЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	67
1. Реферирани пълнотекстови публикации	67
2. Нереферирани пълнотекстови публикации	67
3. Реферирана непълнотекстова публикация	68

СПИСЪК С ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

1. Съкращения на кирилица

КТ	-	компютърен томограф
ЯМР/МРТ	-	ядреномагнитен резонанс/ магнитнорезонансна томография
КАБ	-	коронарна атеросклеротична болест
ИТМ	-	индекс на телесната маса
ЕМТ	-	епикардна мастна тъкан
ПМТ	-	перикардна мастна тъкан
ССЗ	-	сърдечно-съдови заболявания
ЗД	-	захарен диабет
T1ЗД	-	тип 1 захарен диабет
T2ЗД	-	тип 2 захарен диабет
ВМТ	-	висцерална мастна тъкан
СМК	-	свободни мастни киселини
СН	-	сърдечна недостатъчност
ОМИ	-	остър миокарден инфаркт
ДКА	-	диабетна кетоацидоза
ПКК	-	пълна кръвна картина
ОКС	-	остър коронарен синдром

2. Съкращения на латиница

EFV	-	epicardial fat volume
CT	-	computed tomography
EFVCT	-	epicardial fat volume measured on computed tomography
CTLM	-	epicardial fat thickness measured around left main coronary artery on CT
CTRCA	-	epicardial fat thickness measured around right coronary artery on CT
CTRV	-	epicardial fat thickness measured in front of the right ventricular free wall on CT
MRI	-	magnetic resonance imaging
EFVMRI	-	epicardial fat volume measured on magnetic resonance imaging
MRILM	-	epicardial fat thickness measured around left main coronary artery on MRI
MRIRCA	-	epicardial fat thickness measured around right coronary artery on MRI
MRIRV	-	epicardial fat thickness measured in front of the right ventricular free wall on MRI
DEXA	-	dual-energy x-ray absorptiometry
PET/CT	-	Positron emission tomography–computed tomography
WC	-	Waist circumference
SPSS	-	Statistical Package for the Social Sciences
ISCD	-	International Society of Clinical Densitometry

ВЪВЕДЕНИЕ

Захарният диабет (ЗД) е едно от най-често срещаните метаболитни заболявания и се характеризира с нарушение на метаболизма на въглехидратите, протеините и липидите.

Повишеното натрупване на висцерална мастна тъкан е рисков фактор за инсулинова резистентност, която може да намали инсулиновата чувствителност, да увеличи експресията и секрецията на провъзпалителни цитокини в мастната тъкан и отключи развитието на ЗД и сърдечно-съдови заболявания. (С.-Р. Wang и съавт., 2009а)

Епикардната мастна тъкан (ЕМТ) е вид висцерална мастна тъкан, разположена между миокарда и перикарда на сърцето. ЕМТ може да секретира възпалителни фактори, като TNF-алфа, IL-6, адипоцитокени и лептин, както и редица хормони, които регулират функцията на миокарда и коронарните артерии и регулират липидната и енергийната хомеостаза (Muzurović и съавт., 2021; Villasante Fricke & Iacobellis, 2019b). В последните години ѝ се отдава значение на потенциален рисков фактор за КАБ (Ansaldo и съавт., 2019; Dönmez & Bulut, 2019; Greif и съавт., 2009; Muzurović и съавт., 2021; Xu и съавт., 2012).

В опит да се подобри оценката на сърдечно-съдовия риск, неинвазивните образни методи като мултидетекторна компютърна томография (КТ) и магнитно-резонансна томография (МРТ) се използват все по-често за измерване на ЕМТ (Commandeur и съавт., 2018; Guglielmo и съавт., 2021; Hell, Achenbach, и съавт., 2016).

В опит да се подобри оценката на сърдечно-съдовия риск, неинвазивните образни методи като мултидетекторна компютърна томография (КТ) и магнитно-резонансна томография (МРТ) се използват все по-често за измерване на ЕМТ (Commandeur и съавт., 2018; Guglielmo и съавт., 2021; Hell, Achenbach, и съавт., 2016).

ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

1. ЦЕЛ

В настоящото изследване сме си поставили за цел да проучим начина на образна оценка на ЕМТ, ролята на ЕМТ като биомаркер и клиничната значимост като фактор за повишен сърдечно-съдов риск в корелация с други известни рискови фактори.

2. ЗАДАЧИ

За постигане на дисертационната цел, си поставихме следните задачи:

1. Да се определи дали има статистическа значима корелация между ЕМТ, измерена с КТ и ЯМР, липидния профил на пациентите и индекса на телесна маса (ИТМ) измерен с DEXA.
2. Да се направи корелация на ЕМТ с възпалителните цитокини (IL1, IL6 и TNF- α), за да се оцени сърдечно-съдовия риск в двете групи пациенти (диабетици и контроли).
3. Да се определи дали има статистическа значима корелация между ЕМТ, измерена с КТ и ЯМР и обиколката на талията на пациентите в двете групи.
4. Да се сравни точността на томографска квантификация на ЕМТ с КТ и с МРТ.
5. Да се определи дали има статистически силна корелация между епикардната мастна тъкан, измерена с КТ и ЯМР и висцералната мастна тъкан на пациентите от двете кохорти, измерена с DEXA.
6. Да се определи дали има статистическа значима корелация между ЕМТ, измерена с КТ и ЯМР и давността на диабета.
7. Да се изработи алгоритъм за оценка на обема на епикардната мастна тъкан чрез полуавтоматично и ръчно сегментиране.

УЧАСТНИЦИ И МЕТОДИ

Дисертационният труд е изготвен като част от научен 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 (договор ДН 13/3 от 14.12.2017 г.) и част от научен проект “Промяна в количеството на висцералната мастна маса и отношението ѝ към повишения сърдечно-съдов риск при пациенти с дългогодишен тип 1 захарен диабет”, подкрепен от Фонд „Наука” към МУ – Варна с договор 17022/2017 г.

Клиничното проучване е проведено след получено разрешение от Комисията по етика на научните изследвания при МУ-Варна - протокол/решение №72, заседание на 01.03.2018г. Всички участници са подписали информирано съгласие.

1. УЧАСТНИЦИ

Изследвани са общо 183 участници, от които 124 лица с поне 15-годишна давност на тип 1 захарен диабет (Т1ЗД) и 59 здрави контроли без известни сърдечно-съдови и метаболитни заболявания, съобразени по пол, възраст и ИТМ. Трябва да се подчертае, че за разлика от повечето подобни проучвания в международната литература, изследваната от нас кохорта пациенти с Т1ЗД се отличава с лош контрол на заболяването. Параметрите за изследване са предварително дефинирани и проспективно събирани в рамките на изпитването.

Проучването се проведе от юни 2018 г. до декември 2021 г. в Клиниката по Образна диагностика, интервенционална рентгенология и лъчелечение в УМБАЛ „Света Марина“ - гр. Варна.

Критерии за включване:

- Пациенти с над 15г. давност на тип 1 захарен диабет;
- Здрави доброволци от същия пол и възраст и със сходен ИТМ;
- Желание за участие, удостоверено с писмено информирано съгласие след съответното разрешение от Комисията по етика на научните изследвания;

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;
 - Преживян ОМИ или друг съдов инцидент;
 - Остро заболяване/състояние по време на изследването (с изкл. на ДКА и хипогликемия)- възможно е отлагане за по-късна дата;
 - Бременност;
 - При участниците с диабет: преживени тежки хипогликемии или ДКА в последните 3 месеца; тежки документиранни микроваскуларни диабетни усложнения;

За оценка на ЕМТ и търсене на клинично значими корелации са проведени образни, лабораторни и антропометрични и демографски изследвания, като е събрана и информация за давността на ЗД и гликемичния контрол.

2. МЕТОДИ

2.1. Анамнеза и попълване на информирано съгласие

Анамnezата бе снета по данни на пациента и придружаващата документация. Получената информация, попълнена в анкетна карта, специално разработена и идентична за лицата без и със захарен диабет. Приложения № 1 – Декларация за информирано съгласие за извършване на измерване на костна плътност и висцерална мастна тъкан с рентгенов апарат в Клиника по образна диагностика, интервенционална рентгенология и лъчелечение към УМБАЛ “Света Марина“; Приложения № 2 – Декларация за информирано съгласие за провеждане на магнитнорезонансно образно изследване в УМБАЛ “Света Марина“; Приложения № 3 – Декларация за информирано съгласие за провеждане на магнитнорезонансно образно изследване в Клиника по образна диагностика към УМБАЛ “Света Марина“.

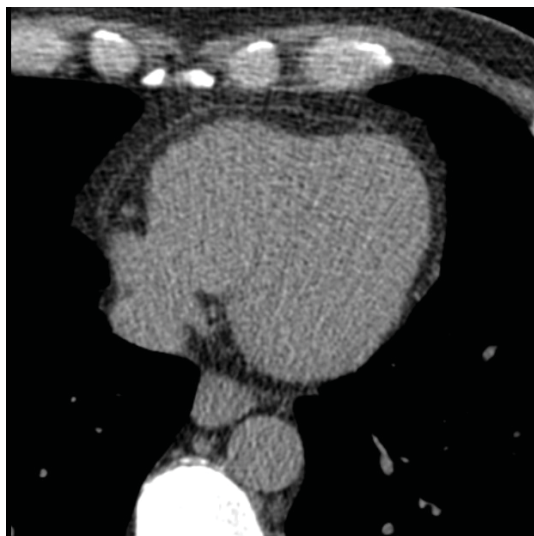
2.2. Антропометрични и демографски данни

На всеки участник в изследването е извършено измерване на следните антропометрични данни по стандартна методика: телесно тегло (с точност до 0,5 кг), ръст (с точност до 0,5 см), обиколка на талия на ниво криста илиака (с точност до 0,5 см). Изчислен е индексът на телесна маса (ИТМ) в кг/м². Според ИТМ участниците са разделени в три групи – с нормален ИТМ < 25кг/ м, с наднормено тегло 25-29кг/м и със затлъстяване >30кг/м. Събрана е информация и за демографски показатели, като пол, възраст, образование, социален статус, давност и начин на лечение на болните с Г1ЗД и др.

2.3. Образни методи

2.3.1. КТ

За определяне на обема епикардна мастна тъкан и калциевия скор се използват нативни изображения от компютърно-томографско (КТ) скениране, извършено на dual source мултидетекторен апарат Somatom Definition 64, Siemens Healthineers, Erlangen, Германия. Скенирането е нативно, без премедикация, проспективно синхронизирано с ЕКГ в диастола. Използва се нискодозов фабричен протокол за определяне на калциев скор: 2 x 64 x 0.625 мм колимация, 120 kV напрежение на тръбата, автоматичен ампераж 24-80 mA. Суровите данни са реконструирани в аксиални серии с мекотъканен кернел (B35f), съответно с дебелина на среза 1 мм и 3 мм. Измерването на CACS (Agatston score) се извършва полуавтоматично със специализиран софтуер на работна станция Syngo, Siemens Healthineers, Erlangen, Германия.

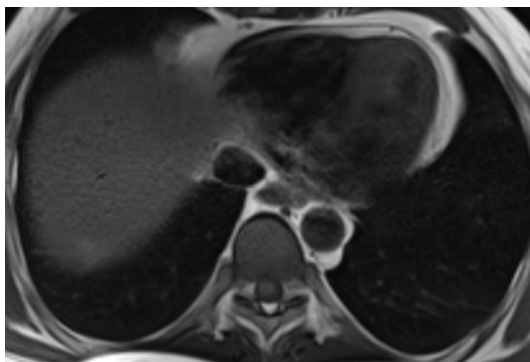


Фиг. 1. Нативна КТ на сърце - аксиален срез.

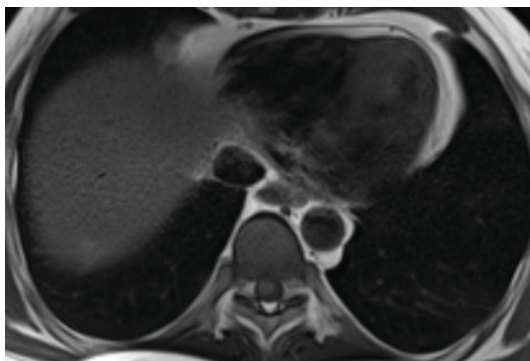
2.3.2. ЯМР

Епикардната мастна тъкан също така успоредно е оценена и с магнитно-резонансна томография (МРТ), извършена на апарат Magnetom Verio, Siemens Healthineers, Erlangen, Германия, сила на полето 3 T, без

премедикация. Чрез специално модифицирана turbo spin echo секвенция се добива аксиална нативна серия изображения на сърцето, натоварени предимно в релаксационно време 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 срез 3 mm, без разстояние между срезите. Дебелината на епикардната мастна тъкан се измерва над свободния ръб на дясна камера, над дясна коронарна аретрия и над лява обща коронарна артерия преди да се раздели на артерия циркъмфлекса и LAD. Измерването се извършва на КТ и МРТ изображения от аналогично аксиално ниво.



Фиг. 2. ЯМР на сърце - аксиален срез T1 турбо спин ехо секвенция.

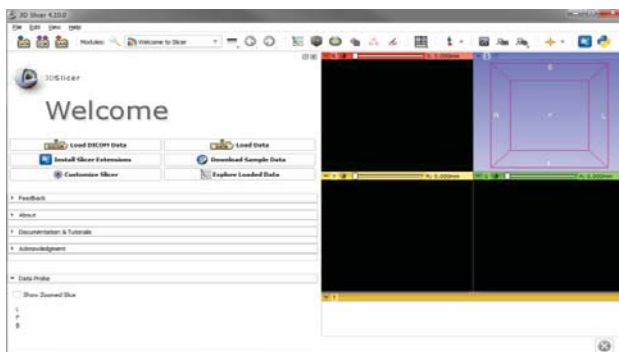


Фиг. 3. ЯМР на сърце-T1 HASTE (Half-Fourier Acquisition Single-shot Turbo Spin Echo imaging).

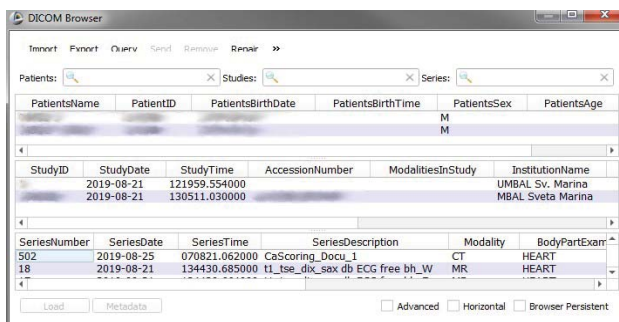
2.3.3. 3D Slicer- сегментиране

Обемът на EMT (EFV) се изчислява на офлайн работна станция с програмата 3D Slicer, версия 4.1.0 (slicer.org). Програмата е с отворен код и позволява полуавтоматично и ръчно сегментиране. За полуавтоматичното сегментиране на КТ изображенията е избран прагов диапазон на епикардната мастна тъкан в Хънсфилдови единици между -200 и -30 ХЕ.

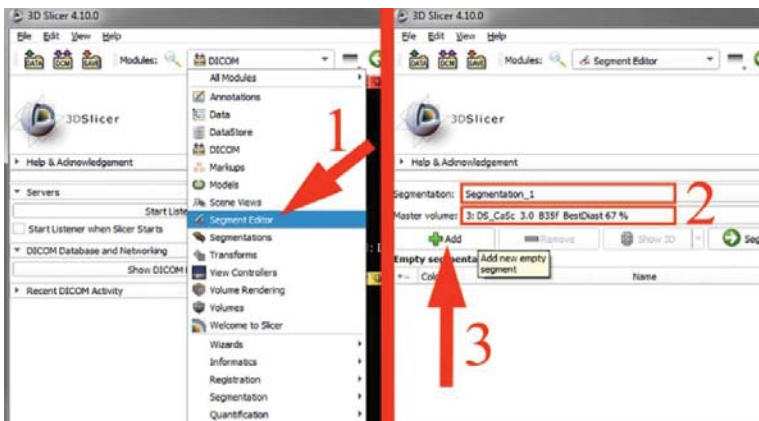
Волуметричните измервания се извършват на офлайн работна станция с програмата 3D Slicer, версия 4.10.0 (slicer.org). Програмата е с отворен код и позволява полуавтоматично и ръчно сегментиране.



Фиг. 4. Начален интерфейс на 3D Slicer. Вдясно се виждат бутоните за зареждане на данни в DICOM формат, както и за настройки. Вляво се демонстрират трите празни равнини, където се визуализират мултипланарните реконструкции и потенциален придружаващ триизмерен модел.



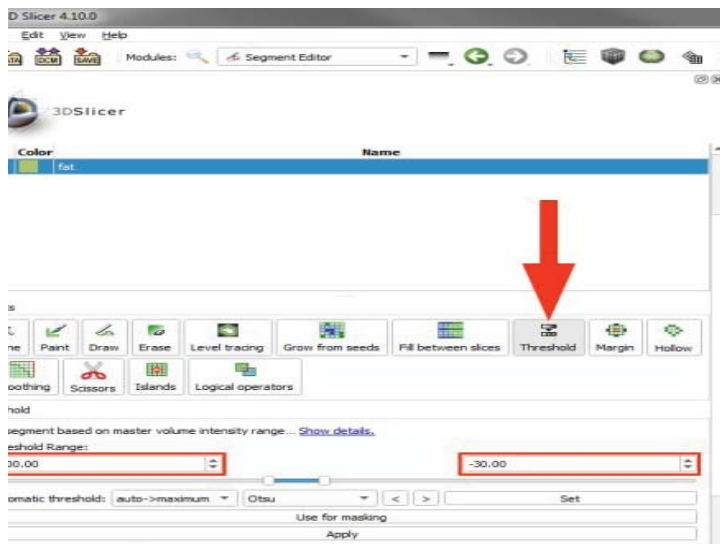
Фиг. 5. Зареждане на DICOM данните за обработка. Показан е списъкът с налични образни изследвания, заредени в паметта на програмата и готови за обработване



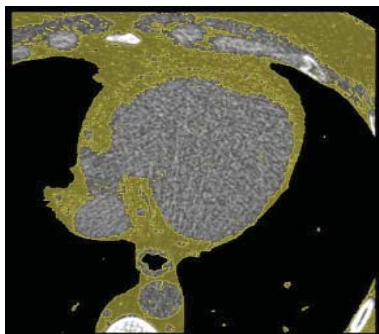
Фиг. 6. Подготовка на заредените DICOM изображения за сегментиране. Стъпка 1 – от падащото меню се избира модул „Segment Editor”. Стъпка 2 – задава се име на сегментирането и се избира серията от изображения за обработка. Стъпка 3 – чрез бутонът „+ Add” се създава нов примерен обем.

Настройките на селектирания диапазон са демонстрирани на фиг. 7. Всички воксели в този диапазон са избрани автоматично от 3D Slicer – фиг. 8. Излишните селектирани воксели, принадлежащи към епикардната мастна тъкан, както и мастноеквивалентни воксели над нивото на аортния корен се заличават от избрания обем ръчно с инструмент „Erase” – фиг. 9. Този инструмент представлява „четка“ с различни размери, която апликира своя ефект като кръгла щампа върху дадения срез, премахвайки селекцията в зоната на щамповане. Възможно е „четката“ да се конфигурира да нанася ефекта си в триизмерна сфера (на няколко съседни среза), вместо като двуизмерен кръг.

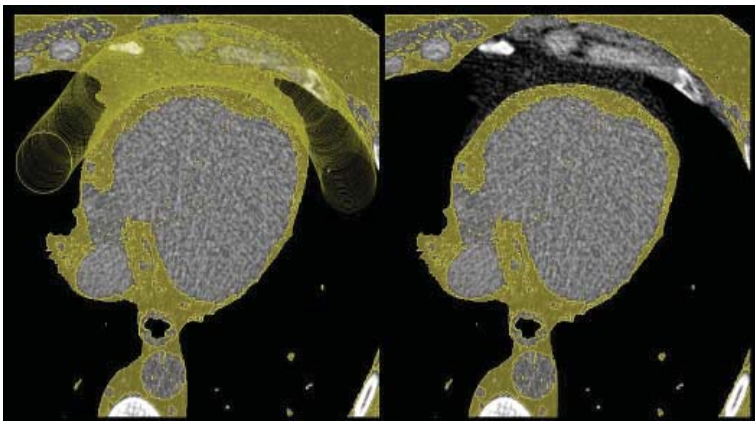
При нужда от корекция на ръчните редакции може да се използва работещ на аналогичен принцип инструмент „Paint” или полигонален инструмент за очертаване на площ „Draw” (фиг. 10). Възможно е връщането на няколко стъпки назад посредством стандартната комбинация от клавиши „Ctrl” и „Z” / „Ctrl” и „Y” (Undo / Redo). Финализираната селекция фиг. 11, вдясно) се квантифицира автоматично от 3D Slicer в cm^3 – програмата автоматично умножава площта по дебелината на среза и сумира обемите от всички обработени среза, за да се определи окончателния обем.



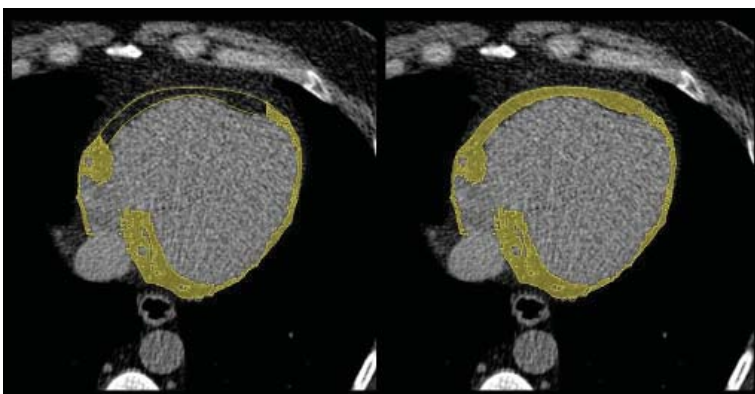
Фиг. 7. Настройване на диапазона за автоматична селекция – създаден е новият примерен обем (маркиран в синята лента). След създаването му, по-долу в същия прозорец се избира бутон „Threshold” (посочен с червена стрелка) и в маркираните в червено кутийки се задават границите на диапазона (в случая в Хънсфилдови единици).



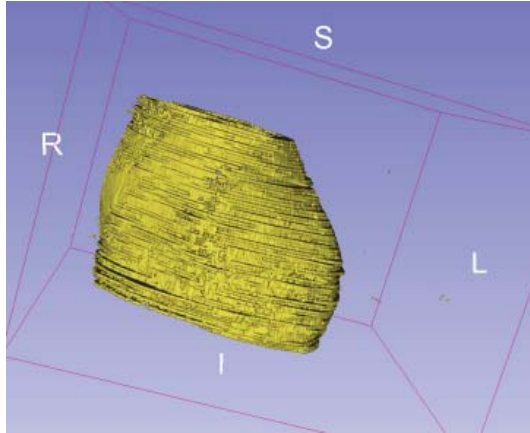
Фиг. 8. Автоматично сегментиране – след задаване на границите на диапазона и избиране на бутон „Apply” е селектиран целият обем воксели, притежаващи плътност, попадаща в диапазона. Избраните воксели са маркирани в жълто (цветът и прозрачността подлежат на ръчна настройка според предпочитанията на обработващия).



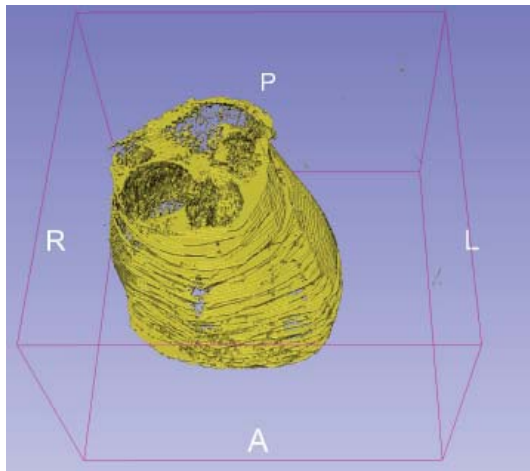
Фиг. 9. Заличаване на нежеланите части от избрания обем с инструмент “Erase. Вляво е демонстрирана пътеката, където се прилага деселектиращата „четка“. Вдясно е демонстриран резултатът от приложението ѝ.



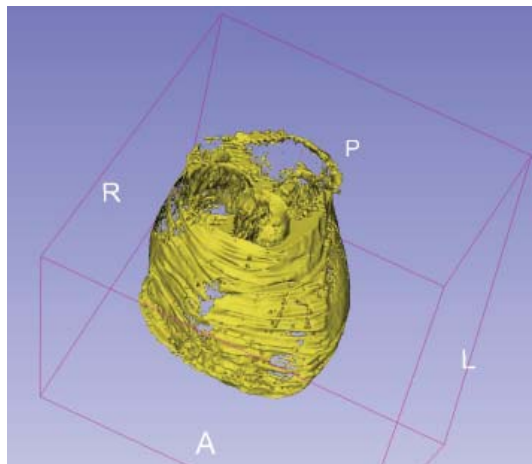
Фиг. 10. Възстановяване на погрешно заличена част от селекцията чрез инструмента „Draw“. Очертава се желаната зона – или свободно с постоянно задържан ляв бутон на мишката или с полигонална фигура, ограничена от опорни точки с единични кликове – очертанието е демонстрирано на лявото изображение. Маркирането на площта завършва с натискане на клавиш „Enter“. Вдясно е демонстриран крайният резултат – срез, при който ръчно са заличени всички мастноеквивалентни воксели извън зоната на интерес.



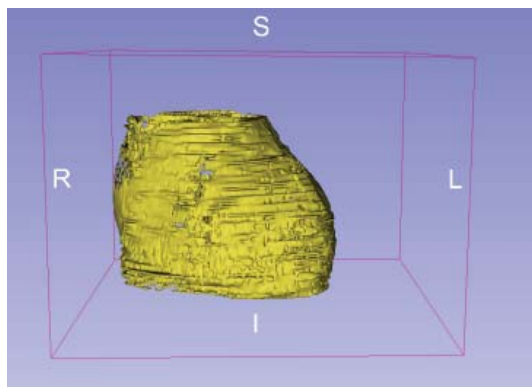
Фиг. 10А. 3D образ на заличени мастноеквивалентни воксели извън зоната на интерес.



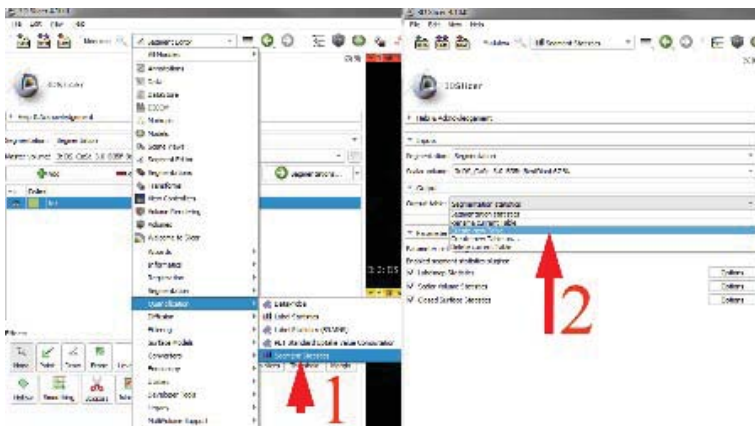
Фиг. 10Б. 3D образ на заличени мастноеквивалентни воксели извън зоната на интерес.



Фиг. 10В. 3D образ на заличени мастноеквивалентни воксели извън зоната на интерес.



Фиг. 10Г. 3D образ на заличени мастноеквивалентни воксели извън зоната на интерес.



Фиг. 11. Последователност от команди за автоматично изчисление на избрания обем. Стъпка 1 – от падащото меню се избира „Quantification“, след което „Segment Statistics“. Стъпка 2 – в новия прозорец се задава създаването на нова таблица и се натиска бутон „Apply“ – това генерира таблица с необходимите изчисления.

За сегментирането на МР изображенията не може да се използва полуавтоматично селектиране на даден диапазон поради субективния характер на данните за времето на релаксация при T1-натоварените изображения – за тази цел биха били подходящи квантитативните T1 карти, които тепърва навлизат в широка употреба. Сегментирането на стандартни T1-натоварени изображения се извършва ръчно, отново в 3D Slicer, като операторът очертава зоната на епикардната мастна тъкан на всеки срез, използвайки инструмента „Draw“ по начин, аналогичен на описания във фиг. 7 при КТ. Финалният избран обем се квантифицира от програмата в см³.

Всички измервания са извършени от екип от 3 специалиста по образна диагностика, като всеки индивидуален пациент е измерен от поне двама. Установена е отлична степен на съгласие между интерпретиращите. В редките случаи на съществени разминавания (над 10% от по-големия резултат) допълнителен участник от екипа се включва за арбитраж. Обработката на комплекта изображения (КТ и МРТ серии) в 3D Slicer 4.10.1 отнема приблизително 40 минути при рентгенолози, натрупали рутина в сегментирането (обработени поне 30 пациента) и приблизително час при първи опит. Работата се ускорява при употребата на графичен таблет като периферия на работната станция.

2.3.4. DEXA- Двойноенергийна рентгенова абсорбциометрия

На всички 183 пациента им бе направено DEXA изследване на цяло тяло за определяне на костната плътност, общата и регионална мастна тъкан с апарат Lunar Prodigy (GE Healthcare, Madison, WI USA) от сертифициран рентгенов лаборант. Преди всяко изследване апаратът беше калибриран съгласно инструкциите на производителя. За всяко изследване софтуерът автоматично локализира най-често зоната между горния ръб на втория лумбален прешлен и долния ръб на четвъртия лумбален прешлен, през която отчита площта на напречното сечение. Софтуерът измерва директно общата и подкожна мастна тъкан и отчита съдържанието на висцералната мастна тъкан като разлика между тези измервания.

2.4. Лабораторни анализи

Венепункция на 5 ml кръвна проба за изолиране на серум е взета от кубиталната вена сутрин на гладно от всички пациенти в деня на образното изследване. Всички проби са обработвани в клинична по Клинична лаборатория на УМБАЛ „Света Марина“, Варна, като е проведен рутинен хематологичен и биохимичен анализ, включващ пълна кръвна картина (ПКК), липиден профил (общ холестерол, LDL и HDL) и др. биохимични показатели.

2.5. Статистически методи

За обработка на данните е използван специализираният статистически пакет IBM SPSS v.25. Като графичен и табличен метод за представяне на получените резултати бе използван Microsoft Office (Excel) за Windows 10. За целите на статистическата обработка в някои от случаите пациентите бяха групирани по определени критерии.

Корелационен анализ - тест на Pearson (r) - е основен статистически метод за оценка на хипотези, отнасящи се към самото статистическо разпределение. Тестът се използва за оценка на резултатите от изследванията в случаи, в които не е необходимо да се знае абсолютната величина на самия признак и размерът на връзката, а се изисква да се потвърди съществено ли е влиянието на изучавания фактор или е случайно.

Корелационен анализ на Spearman (ρ) за оценка на зависимостта между анализирания показател. Оценка на силата на зависимостта между променливите се базира на резултатите от коефициента на Спийрман ($p < 0,05$).

Сравнителен анализ- основан е за оценка на хипотезите на групите

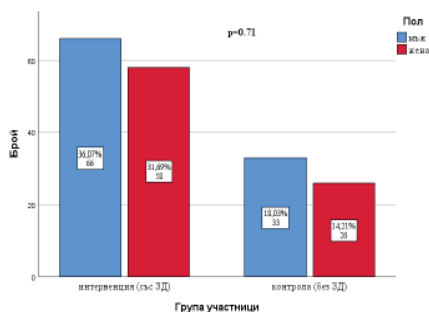
диабетици и контроли. Използвани са двата теста: Independent t-test, който е параметричен и се основава на сравнение на средните аритметични стойности между измерванията между групите, както и Mann whitney-непараметричен, сравнява средните стойности отчитайки непараметричното разпределение на данните.

Непараметрични тестове- fisher test-непараметричен тест, който се използва за определяне на степента на асоциация между сравняваните групи по категорийни признаци. Chi-square test- непараметричен тест, който показва разликите между групите на основа на категорийни признаци.

Дескриптивна статистика се основава на честотен анализ, включващ абсолютен и процентен брой на данните, средни измервания (средно аритметично, медиана, стандартно отклонение, стандартна грешка). Графичен и табличен метод на изобразяване на получените резултати.

РЕЗУЛТАТИ

Изследвани са общо 183 участници, разделени в две групи: 124 от тях са с Т13Д и 59 здрави контроли, като двете групи пациенти са съответстващи по възраст и пол. Средна възраст на всички участници $43,47 \pm 10,06$ год., 95%CI 42-44,94 г., ранг 19-67 г., медиана 45 год. IQR 37-51 г. Т13Д $42,68 \pm 10,4$ год., медиана 43 г.; контроли $45,14 \pm 9,17$ г., средна разлика между двете групи - 2,45 г.; $p=0.11$ (t-test). Разпределение по пол: 54,1% мъже и 45,9% жени. При болни с Т13Д 53,2% мъже с/у 46,8% жени, при контролите 55,9% мъже с/у 44,1% жени, (chi-square 0,73, Fisher's exact test 0,75). Средна давност на диабета – $25,31 \pm 8,22$ г., 95%CI 23,85-26,78, ранг 11-58 год., медиана 24 г.(фиг.12).



Фиг. 12. Разпределение на пациентите по брой и пол в двете изследвани групи.

3. ПЪРВА ЗАДАЧА - Да се определи дали има статистическа значима корелация между ЕМТ измерена с КТ и ЯМР, липидния профил на пациентите и индекса на телесна маса (ИТМ), измерен с DEXA.

Анализирахме 183 пациенти, като ги разделихме в две групи: група на диабетици с Т13Д и здрави контроли, като всяка от двете групи бе разделена допълнително по пол на мъже и жени. Индексът на телесна маса служи за определяне на нормалното тегло при хора с различен ръст, като дава оценка за затлъстяване и недохранване. ИТМ се измерва в килограми на квадратен метър и се изчислява със следната формула:

$$\text{ИТМ} = \text{КГ} / \text{М}^2$$

Където:

- ИТМ – Индекс на телесна маса
- КГ – Теглото в килограми
- М² – Височината в квадратни метри

3.1. Група на диабетиците.

В групата на диабетиците са изследвани общо 123 пациента, от които 57 жени и 66 мъже. Всички от участниците бяха разделени в три групи спрямо ИТМ, ИТМ <25, ИТМ 25-30 и ИТМ >30. Резултатите от корелационния анализ по метода на *Pearson* показаха високи и значими нива на положителна асоциация между ИТМ и обем на епикардна мастна тъка ($r > 0.8$), свидетелстващи за паралелно нарастване на MR/CT Vol с повишаване на ИТМ (табл.1).

Табл.1. Пациенти с Т13Д. ИТМ – индекс на телесна маса. MR/CT Vol – обем на епикардна мастна тъкан измерена на КТ и МРТ. r – Pearson корелационен коефициент.

Пол	ИТМ група	Брой пациенти	MR/CT Vol – r	MR/CT Vol – p
Жени	<25	31	0.960	<0.0001
	25-30	18	0.964	<0.0001
	>30	8	0.930	0.007
Мъже	<25	32	0.988	<0.0001
	25-30	25	0.991	<0.0001
	>30	9	0.878	0.004

3.2. При жените с Т13Д

В тази група изследвахме 31 жени със Т13Д и BMI < 25. При тях не се намери статистически значима корелация между EFVCT / EFVMRI и ИТМ, но се установява значима положителна корелация между EFVCT Volcm³ и нивата на LDL-холестерол ($r = 0.324$; $p = 0.076$) и на HDL-холестерол ($r = 0.343$; $p = 0.059$). Резултатите показаха и силна асоциация между MRI Vol (cm³) и нивата на общия холестерол ($r = 0.538$; $p = 0.002$) и умерена корелация с нивата на LDL холестерол ($r = 0.420$; $p = 0.021$). Положителни

корелации между нивата на общия холестерол и HDL холестерол ($r = 0.383$; $p = 0.031$) и общия холестерол и LDL холестерол ($r = 0.930$; $p = 0.000$) показва паралелно изменение между показателите (табл.2).

Табл. 2. Тест на Pearson за изследване на корелационните зависимости между липидния профил и обема на EMT измерена на КТ и ЯМР при жени диабетици с ИТМ < 25.

Показатели	EFVCT Volcm3	EFVMRI Volcm3	Общ холестерол
HDL холестерол	$r = 0.343$; $p = 0.059$	-	$r = 0.383$; $p = 0.031$
LDL холестерол	$r = 0.324$; $p = 0.076$	$r = 0.420$; $p = 0.021$	$r = 0.930$; $p = 0.000$
Общ холестерол	-	$r = 0.538$; $p = 0.002$	-

При жените със Т13Д и наднормено тегло ($n=18$) анализът на резултатите показва значими асоциации между EFVCT и ИТМ ($r = 0.543$; $p = 0.024$), както и между измерения с EFVMRI и ИТМ ($r = 0.610$; $p = 0.007$). Освен това, при тях се установява и статистически значима положителна корелация между EMT и липидните показатели: EFVCT и LDL-холестерола ($r = 0.655$; $p = 0.003$), EFVCT и HDL-холестерола ($r = 0.559$; $p = 0.016$), EFVMRI и LDL-холестерол, ($r = 0.614$; $p = 0.009$) и EFVMRI и HDL-холестерола ($r = 0.526$; $p = 0.030$). (табл.3).

Табл. 3. Тест на Pearson за изследване на корелационните зависимости между липидния профил, ИТМ и обема на EMT измерена на КТ и ЯМР при жени с Т13Д и ИТМ 25-30.

Показатели	EFVCT Volcm3	EFVMRI Volcm3
ИТМ 25-30	$r = 0.543$; $p = 0.024$	$r = 0.610$; $p = 0.007$
LDL-холестерол	$r = 0.655$; $p = 0.003$	$r = 0.614$; $p = 0.009$
HDL-холестерол	$r = 0.559$; $p = 0.016$	$r = 0.526$; $p = 0.030$

Анализът на резултатите при жените със Т13Д и затлъстяване не показва да съществува значима взаимовръзка между EFVCT/EFVMR и ИТМ. При тях не се установяват корелационни зависимости между ИТМ и нивата на LDL-холестерол, ($r = 0.643$; $p = 0.086$), както и между EFVMRI и общия

холестерол ($r = 0.946$; $p = 0.117$) и между EFVMRI и LDL-холестерол ($r = 0.652$; $p = 0.160$) (табл.4).

Табл. 4. Тест на Pearson за изследване на корелационните зависимости между липидния профил, ИТМ и обема на ЕМТ измерена на КТ и ЯМР при жени с Т13Д и ИТМ>30.

Показатели	ИТМ >30	EFVMRI Vol cm3
LDL-холестерол	$r = 0.643$; $p = 0.086$	$r = 0.652$; $p = 0.160$
Общ холестерол	-	$r = 0.946$; $p = 0.117$

3.3. При мъжете с Т13Д

В първата подгрупа изследвахме 32 мъже със Т13Д и ИТМ <25. При тях се намери силна положителна корелация между ИТМ и обема на епикардната мастна тъкан измерен с КТ (СТ Vol cm3) ($r = 0.586$; $p = 0.0001$), както и статистически значима корелация между EFVMRI и ИТМ ($r = 0.546$; $p = 0.002$). Освен с общия обем на епикардната мастна тъкан на сърцето се установи и силна корелация между ИТМ и дебелината на мастната тъкан пред дясна камера измерена на КТ (СТ RVmm) ($r = 0.399$; $p = 0.024$) и на ЯМР (MRI RVmm) ($r = 0.430$; $p = 0.018$), свидетелстващи за паралелното им взаимодействие. В тази подгрупа пациенти не се установи статистически значима корелация с липидните показатели (табл.5).

Табл. 5. Тест на Pearson за изследване на корелационните зависимости между ИТМ и обема на ЕМТ измерена на КТ и ЯМР при мъже диабетици с ИТМ< 25.

Показатели	СТ Vol cm3	MRI Vol cm3	СТ RV мм	MRI RV мм
ИТМ<25	$r = 0.586$; $p = 0.000$	$r = 0.546$; $p = 0.002$	$r = 0.399$; $p = 0.024$	$r = 0.430$; $p = 0.018$

Във втората подгрупа попаднаха 25 пациента със Т13Д и ИТМ 25-30. Анализът на резултатите показва значима силна връзка между EFVCT и ИТМ ($r = 0.482$; $p = 0.015$) и между измерения с EFVMRI и ИТМ ($r = 0.471$; $p = 0.023$), но не откри значимо взаимодействие между EFVCT

RV и ИТМ ($r = 0.261$; $p = 0.208$). От липидния профил се установи значима положителна корелационна връзка между LDL холестерола и общия обем на епикардната мастна тъкан, измерен с двете модалности EFVCT ($r = 0.469$; $p = 0.018$) и с EFVMRI ($r = 0.444$; $p = 0.034$) (табл.6).

Табл. 6. Тест на Pearson за изследване на корелационните зависимости между ИТМ и обема на ЕМТ измерена на КТ и ЯМР при мъже диабетици с ИТМ 25-30.

Показатели	EFVCT Vol. cm ³	EFVMR Vol. cm ³	EFVCT RVmm
ИТМ 25-30	$r = 0.482$; $p = 0.015$	$r = 0.471$; $p = 0.023$	$r = 0.261$; $p = 0.208$
LDL холестерол	$r = 0.469$; $p = 0.018$	$r = 0.444$; $p = 0.034$	-

В третата подгрупа са включени само 9 мъже диабетици с Т1ЗД и ИТМ над 30. При тях анализът на резултатите не показва силна корелация между EFVCT/EFVMRI и ИТМ, както и между обема на епикардната мастна тъкан и липидния профил на пациента. Единствената статистически значима корелация, която се установи е между LDL холестерола и общия холестерол ($r = 0.593$; $p = 0.009$).

3.4. Група на здравите контроли

В сравнение с пациентите с Т1ЗД, контролната група от пациенти е наполовина по-малка на брой, но са подбрани пациенти със същите антропометрични данни, като пол, възраст и телесна маса. Подобно на интервенционната група и тук резултатите показваха сходна тенденция на значима положителна корелационна връзка между ИТМ и обема на епикардната мастна тъкан (табл.7).

Табл.7. Контролна група здрави пациенти. ИТМ – индекс на телесна маса. MR/CT Vol – обем на епикардна мастна тъкан измерена на КТ и МРТ. r – Pearson корелационен коефициент

Пол	ИТМ група	Брой пациенти	MR/CT Vol – r	MR/CT Vol – p
Жени	<25	20	0.940	<0.0001
	25-30	0	-	-
	>30	5	0.928	0.023
Мъже	<25	7	0.986	<0.0001
	25-30	11	0.970	<0.0001
	>30	15	0.710	0.007

3.4.1. При мъжете здрави контроли

Анализът на резултатите при мъже без захарен диабет и с ИТМ < 25 не установява корелация между EFVCT/EFVMRI и ИТМ, но е открита статистически значима силна корелация между EFVMRI и нивата на общия холестерол ($r = 0.764$; $p = 0.046$), между нивата на общия холестерол и тези на LDL-холестерола ($r = 0.946$; $p = 0.001$). Анализът не показва асоциационни връзки между EFVCT и нивата на общия холестерол ($r = 0.697$; $p = 0.082$), както и между EFVMRI и нивата на LDL холестерол ($r = 0.728$; $p = 0.064$) (табл.8).

Табл. 8. Тест на Pearson за изследване на корелационните зависимости между липидния профил и обема на ЕМТ измерена на КТ и ЯМР при здрави мъже с ИТМ<25

Показатели	EFVCT Vol cm3	EFVMRI Vol cm3
LDL холестерол	-	$r = 0.728$; $p = 0.064$
Общ холестерол	$r = 0.697$; $p = 0.082$	$r = 0.764$; $p = 0.046$

При мъжете с ИТМ 25-30 единствено се установи значима силна корелация между EFVMRI и ИТМ ($r = 0.625$; $p = 0.040$). В тази подгрупа пациенти не се установи статистически значима корелация с липидните показатели и с EFVCT Volcm3 (табл.9).

Табл. 9. Тест на Pearson за изследване на корелационните зависимости между ИТМ и обема на ЕМТ измерена на КТ и ЯМР при здрави мъже с ИТМ 25-30.

Показатели	EFVCT Volcm3	EFVMRI Volcm3
ИТМ 25-30	$r = 0.581; p = 0.061$	$(r = 0.625; p = 0.040)$

В подгрупата на мъжете с ИТМ > 30 се установиха положителни асоциационни зависимости между EFVCT и нивата на общия холестерол ($r = 0.651; p = 0.019$) и между EFVCT и ИТМ ($r = 0.648; p = 0.012$) свидетелстващи за паралелното им влияние и нарастване (табл.10).

Табл. 10. Тест на Pearson за изследване на корелационните зависимости между ИТМ и липидния профил с обема на ЕМТ измерена на КТ и ЯМР при здрави мъже с ИТМ> 30.

Показатели	ИТМ>30	Общ холестерол
EFVCT Volcm3	$r = 0.648; p = 0.012$	$r = 0.651; p = 0.019$

3.4.2. При жените здрави контроли

В първата подгрупа участват 20 жени контроли с ИТМ< 25 тук се установи възка между EFVCT и нивата на общия холестерол ($r = 0.467; p = 0.038$). Резултатите показват умерено силни положителни асоциации между EFVCT и нивата на LDL-холестерола ($r = 0.541; p = 0.014$). Подобно, силна асоциация се установи между EFVMRI и нивата на общия холестерол ($r = 0.502; p = 0.024$) и между EFVMRI и нивата на LDL-холестерола ($r = 0.570; p = 0.009$) (табл.11).

В контролната подгрупа на жените няма представители в диапазона ИТМ 25-30.

В третата подгрупа представителките са само 5 на брой, като при тях не се установи статистически значима корелация между обема на епикардната мастна тъкан с липидните показатели и индекса на телесна маса.

Табл. 11. Тест на Pearson за изследване на корелационните зависимости между липидния профил и обема на ЕМТ измерена на КТ и ЯМР при здрави жени с ИТМ<25 30.

Показатели	EFVCT Vol cm3	EFVMRI Vol cm3
LDL-холестерола	r = 0.541; p = 0.014	r = 0.570; p = 0.009
Общ холестерол	r = 0.467; p = 0.038	r = 0.502; p = 0.024

4. ВТОРА ЗАДАЧА - Корелация на ЕМТ с възпалителните цитокини (IL2, IL6 и TNF- α) за оценка на сърдечно-съдовия риск в двете групи пациенти

Високите нива на циркулиращите цитокини като IL-1, IL-6 и TNF- α са доказани във времето, като отговорни за развитието на КАБ и повишения риск от сърдечно-съдови заболявания. Ние си поставихме за задача да корелираме обема на епикардната мастна тъкан, измерен с КТ и ЯМР, с нивата на установените цитокини при пациентите с диабет тип 1 и здравите контроли (табл.12 и табл.13)

Табл. 12. Independent Sample T-Test статистически анализ на изследваните цитокини при пациенти с T13Д.

		Statistic	df	p
IL_6_R	Student's t	-0.420	62.0	0.676
IL_6	Student's t	-4.191	107.0	<.001
IL_1RL_1	Student's t	0.598	104.0	0.551
TNFA	Student's t	0.660	122.0	0.510

^a Levene's test is significant ($p < .05$), suggesting a violation of the assumption of equal variances

Табл. 13. Independent Sample T-Test статистически анализ на изследваните цитокини при здравите контроли.

		Statistic	df	p
IL_6_R	Student's t	-0.0867	21.0	0.932
IL_6	Student's t	-2.5693	50.0	0.013
IL_1RL_1	Student's t	-0.4109	48.0	0.683
TNFA	Student's t	0.3614	57.0	0.719

^a *Levene's test is significant ($p < .05$), suggesting a violation of the assumption of equal variances*

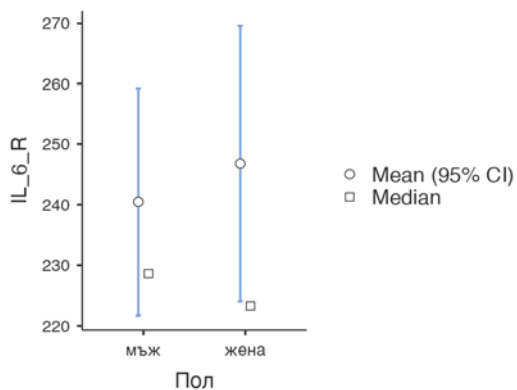
4.1. Група на диабетиците

Групата на диабетиците от 123 пациента бе разделена по пол, като се установи, че увеличени стойности на медиаторите на възпалителния процес не се откриват във всички пациенти. IL-6-R ng/ml се установи в най-малко на брой пациенти при 32 жени и 32 мъже, IL-6 при 52 жени и 57 мъже, IL-1-RL-1 при 50 жени и 56 мъже, докато количеството на TNF- α се установи при най-голям брой пациенти 58 жени и 66 мъже (табл.14).

При пациентите с диабет се установи статистически силна зависимост между IL-6-R ng/ml и дебелината на епикардната мастна тъкан около лявата обща каротидна артерия, измерена на КТ (СТ LM) ($r = 0.380$; $p = 0.002$) и силна зависимост между IL-6-R ng/ml и дебелината на ЕМТ около лявата обща каротидна артерия, измерена на ЯМР (MRI LM) ($r = 0.384$; $p = 0.003$). Установи се и статистическа силна корелация между количеството IL-6-R ng/ml (рецептор) и TNF- α ($r = -0.290$; $p = 0.020$)(граф.1).

Табл. 14. Средни стойности на показателите при мъже и жени

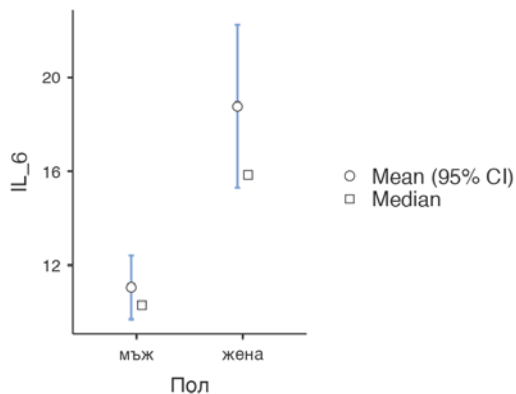
	Group	N	Mean	Median	SD	SE
IL_6_R	мъж	32	240.5	228.60	54.19	9.580
	жена	32	246.8	223.3	65.8	11.63
IL_6	мъж	57	11.1	10.29	5.24	0.694
	жена	52	18.8	15.8	12.8	1.77
IL_1RL_1	мъж	56	693.1	59.70	1059.96	141.643
	жена	50	581.5	51.8	832.2	117.69
TNFA	мъж	66	25766.1	8.27	44059.35	5423.331
	жена	58	20703.6	15.6	40854.2	5364.42



Граф. 1. Количествено разпределение на IL_6_R между двата пола.

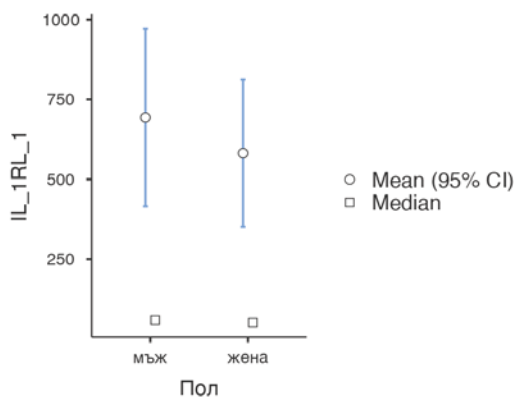
Също така се установи слаба отрицателна асоциативна връзка между IL-6 pg/ml и общия обем на ЕМТ измерен на КТ (CT Vol cm³) ($r = -0.236$; $p = 0.014$) и измерен на ЯМР (MRI Vol cm³) ($r = -0.251$; $p = 0.012$), както и между IL-6 pg/ml и дебелината на ЕМТ пред дясна камера, измерена на

КТ (CT RV) ($r = -0.206$; $p = 0.032$) измерено на ЯМР (MRI RV) ($r = -0.245$; $p = 0.014$), показващи как увеличението на стойностите на медиаторите на възпалителния процес са свързани с намаляване на обема на епикардната мастна тъкан, поради липолитичния си ефект (граф.2).



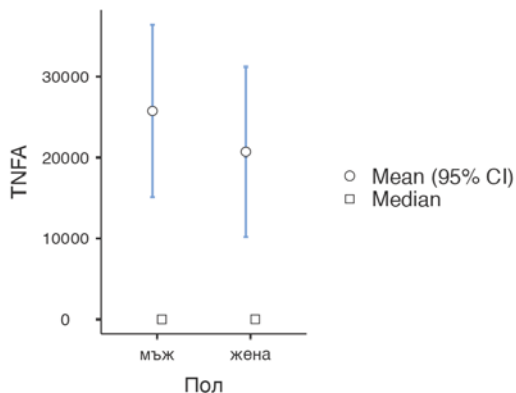
Граф. 2. Количествено разпределение на IL_6 между двата пола.

В групата на диабетичите се оказва слаба, но значима корелацията между IL-1-RL-1 и дебелината на епикардната мастна тъкан пред дясна камера измерено на КТ (CT RV) ($r = 0.282$; $p = 0.004$) и ЯМР (MRI RV) ($r = 0.210$; $p = 0.006$)(граф.3).



Граф. 3. Количествено разпределение на IL_1RL_1 между двата пола.

Статистически значима корелация при изследване на TNF- α се установи само между него и дебелината на епикардната мастна тъкан около общата лява коронарна артерия, измерено на КТ (СТ LM) ($r = 0.196$; $p = 0.030$) и на ЯМР (MRI LM) ($r = 0.210$; $p = 0.025$)(граф.4).



Граф. 4. Количествено разпределение на TNFA между двата пола.

4.2. Група на здрави контроли

От проведения сравнителен анализ при здравите пациенти не се отчете сигнификантна зависимост между количеството на цитокините и обема на епикардната мастна тъкан (табл.15).

Табл. 15. Описателна статистика на средните стойности измерени между мъже и жени.

	Group	N	Mean	Median	SD	SE
IL_6_R	мъж	17	152.18	149.40	26.43	6.411
	жена	6	153.2	146.3	18.2	7.41
IL_6	мъж	29	6.77	6.49	2.44	0.453
	жена	23	15.3	11.3	17.7	3.69
IL_1RL_1	мъж	27	509.83	31.60	918.65	176.794
	жена	23	633.9	21.7	1214.1	253.16
TNFA	мъж	33	27280.98	7.72	45220.95	7871.957
	жена	26	23087.6	14.7	42960.4	8425.22

5. ТРЕТА ЗАДАЧА - В тази задача сме си поставили за цел да видим дали има статистическа значима корелация между ЕМТ измерена с КТ и ЯМР и обиколката на талията на пациентите в двете групи

Смята се, че обиколката на талията зависи от височината, възрастта и пропорциите на мускулно-скелетната система. Увеличаването на обиколката на талията е свързано с повишаване риска от затлъстяване, повишено кръвно налягане, повишено количество на общия холестерол в кръвта и развитие на сърдечно съдови заболявания (ССЗ). За нормална обиколка на талията при мъжете е прието да е до 94см, над 94см има умерено висок риск от развитие на ССЗ, а над 103см висок риск от ССЗ. Нормалната обиколка на талията при жените е до 80см, над 80 см има умерен риск от ССЗ, а над 88см. висок риск от ССЗ.

В тази задача използваме корелационен анализ по метода на Spearman, при който се търсят асоциации между показателите. Корелация със стойност между 0 и 0.3 са слаби, между 0.4-0.6 са умерени и над 0.6 са силни. Положителната корелация показва паралелно движение на асоциираните индикатори, т.е. с увеличаване на единия показател се увеличава и другият.

5.1. В групата на диабетците

Пациентите в тази група са 124, 66 мъже и 58 жени и са разделени на две подгрупи. Първата подгрупа са с нормална обиколка на талията, а втората с увеличена обиколка, като резултатите и на двете подгрупи са корелирани с обема на епикардната мастна тъкан измерен на КТ и ЯМР. От тези 124 пациента, 66 са мъже и 58 жени.

Резултатите от сравнителния анализ направен с т-тест за независими извадки показват, че мъжете са с по-високи стойности на талията спрямо жените и тази разлика е статистически значима ($t=3.31$, $p=0.001$)(табл.16).

Табл. 16. Средни стойности при мъже и жени

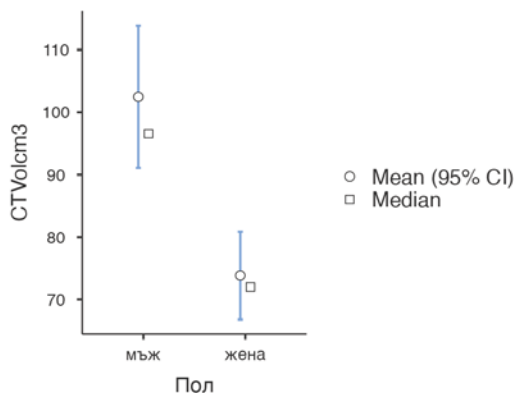
	N	Mean	Median	SD	SE
мъж	66	93.0	92.7	13.0	1.60
жена	58	85.6	84.5	12.1	1.58

5.2. Диабетици с нормална обиколка на талията

При пациентите с диабет и нормална обиколка на талията (WC mean) се установи умерена положителна корелация между нея и обема на епикардната мастна тъкан измерен на КТ (CT Vol cm³) ($r = 0.335$; $p = 0.011$) и ЕМТ, измерена на ЯМР (MRI Vol cm³) ($r = 0.359$; $p = 0.008$)(табл.17)(граф.6).

Табл. 17. Тест на Pearson за изследване на корелационните зависимости между нормалната обиколка на талията и обема на ЕМТ измерена на КТ и ЯМР.

Показатели	CT Vol (cm ³)	MRI Vol (cm ³)
WC mean	$r = 0.335$; $p = 0.011$	$r = 0.359$; $p = 0.008$



Граф. 6. Обем на ЕМТ между двата пола.

5.3. Диабетици с увеличена обиколка на талията

При пациентите с диабет и увеличена обиколка на талията се установи статистически силна корелация между нея и обема на епикардната мастна тъкан, измерен на КТ (CT Vol cm³) ($r = 0.568$; $p = 0.000$) и ЕМТ, измерена на ЯМР (MRI Vol cm³) ($r = 0.594$; $p = 0.000$). Установи се и умерено силна корелация между обиколката на талията и дебелината на епикардната мастна тъкан, измерена пред свободния ръб на дясна камера на КТ (CT RV) ($r = 0.338$; $p = 0.006$) и на ЯМР (MRI RV) ($r = 0.396$; $p = 0.002$)(табл.18).

Табл. 18. Тест на Pearson за изследване на корелационните зависимости между увеличената обиколка на талията дебелината и обема на ЕМТ, измерена на КТ и ЯМР.

Показатели	CT Vol cm3	MRI Vol cm3	CT RVmm	MRI RVmm
WC mean	r = 0.568; p = 0.000	r = 0.594; p = 0.000	r = 0.338; p = 0.006	r = 0.396; p = 0.002

5.4. В групата на здравите контроли

5.4.1. Здрави контроли с нормална обиколка на талията.

В тази група влизат 29 пациента, като при тях се установи статистическа силна корелация между обиколката на талията и обема на ЕМТ, измерена на КТ (CT Vol cm3) ($r = 0.508$; $p = 0.005$) и ЕМТ измерена на ЯМР (MRI Vol cm3) ($r = 0.519$; $p = 0.005$). Установи се и силна корелация между обиколката на талията и дебелината на епикардната мастна тъкан, измерена пред свободния ръб на дясна камера на КТ (CT RV) ($r = 0.436$; $p = 0.018$) и на ЯМР (MRI RV) ($r = 0.487$; $p = 0.009$)(табл.19).

Табл. 19. Тест на Pearson за изследване на корелационните зависимости между нормалната обиколката на талията при здравите пациенти и обема на ЕМТ измерена на КТ и ЯМР.

Показатели	CT Vol cm3	MRI Vol cm3	CT RVmm	MRI RVmm
WC mean	r = 0.508; p = 0.005	r = 0.519; p = 0.005	r = 0.436; p = 0.018	r = 0.487; p = 0.009

5.4.2. Здрави контроли с увеличена обиколка на талията.

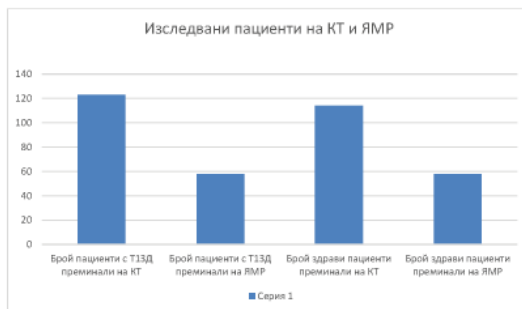
Участниците в тази група са 30 пациента, като при тях се установи статистическа силна корелация между обиколката на талията и обема на ЕМТ измерена на КТ (CT Vol cm3) ($r = 0.588$; $p = 0.001$) и ЕМТ измерена на ЯМР (MRI Vol cm3) ($r = 0.421$; $p = 0.021$). Също така резултатите показаха силна корелация между обиколката на талията и обема на епикардната мастна тъкан измерен пред свободния ръб на дясна камера на КТ (CT RV) ($r = 0.525$; $p = 0.003$)(табл.20).

Табл. 20. Тест на Pearson за изследване на корелационните зависимости между увеличената обиколката на талията и обем/дебелина на ЕМТ измерена на КТ и ЯМР при здравите контроли.

Показатели	СТ Vol cm3	MRI Vol cm3	СТ RVmm
WC mean	r = 0.588; p = 0.001	r = 0.421; p = 0.021	r = 0.525; p = 0.003

6. ЧЕТВЪРТА ЗАДАЧА - Да се сравни точността на томографска квантификация на ЕМТ с КТ и с МРТ

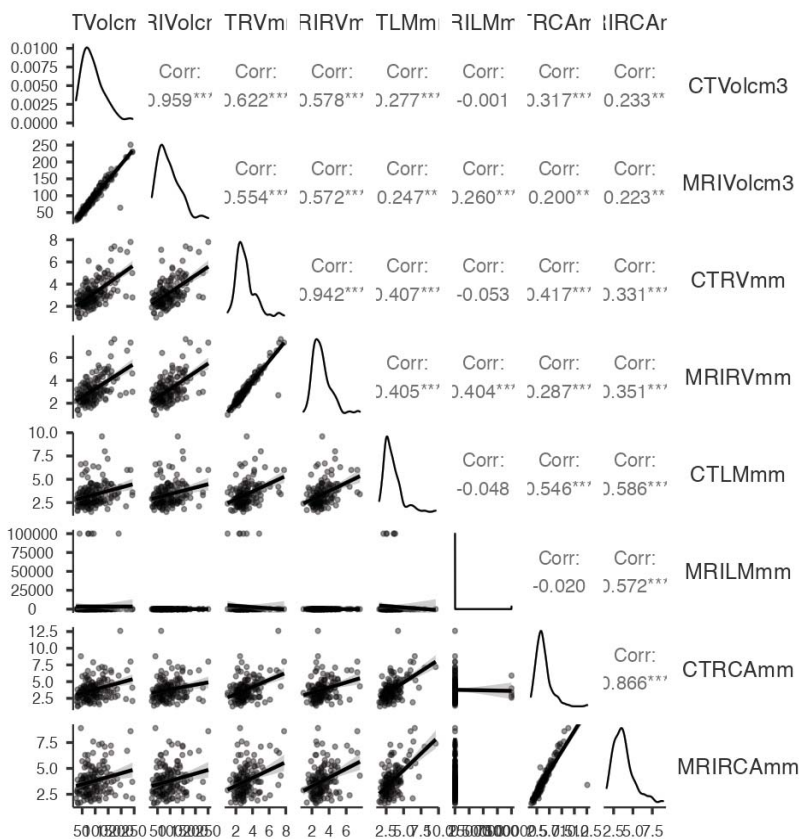
Обемът на ЕМТ на 181 лица е квантифицирана с КТ (EFVKТ) и на 172 лица – с МРТ (EFVMPT). От изследваните с КТ 181 пациента 123 са пациенти с Т13Д и 58 здрави контроли, а с МРТ беше направено на 114 пациента с Т13Д и на 58 здрави контроли. Несъответствието в броя изследвани се дължи на прояви на клаустрофобия при престой в апарата за МРТ или отказ от участника от дадено изследване (фиг.13).



Фиг. 13. Брой направени КТ и ЯМР изследвания в двете групи на изследваните пациенти.

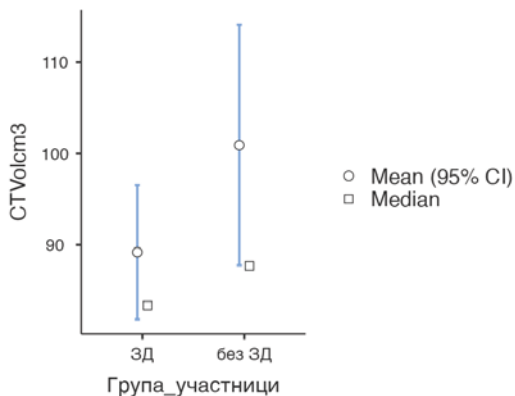
При сравнение на дебелината на епикардната мастна тъкан при всички пациенти измерен пред свободния ръб на дясна камера, се установи статистически силна корелация между СТRV/MRIRV ($r = 0.942$; $p = 0.0001$), при сравнение на дебелината на епикардната мастна тъкан около лявата обща коронарна артерия отново се установи отлична линейна корелация между двата метода СТLM/MRILM ($r = 0.971$; $p = 0.0001$) както и при сравнение на дебелината на ЕМТ около дясната коронарна артерия СТRCA/MRIRCA ($r = 0.866$; $p = 0.0001$) (табл.21).

Табл. 21. Корелация на показателите за епикардната мастна тъкан на КТ и ЯМР

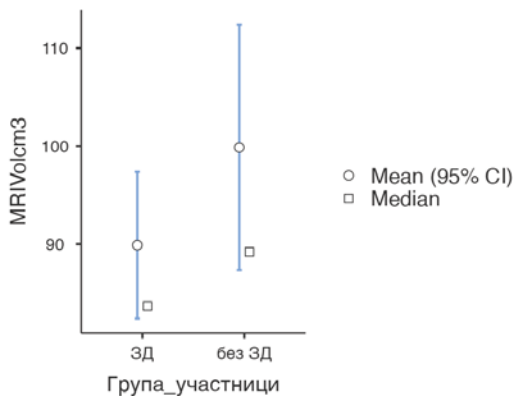


Средна аритметична стойност на EFVCT при пациентите с Т13Д е $89.20 \pm 41.57 \text{cm}^3$. Медианата за същата е 83.37cm^3 . Изключително близка е стойността на EFV, количествено определена с МРТ – средната стойност е $89.89 \pm 40.73 \text{cm}^3$, медиана 83.69cm^3 . При здравите пациенти средната аритметична стойност на EFVCT е $100.93 \pm 51.13 \text{cm}^3$. Медианата за същата е 87.70cm^3 . Количествено определена ЕМТ с ЯМР – средната стойност е $99.87 \pm 48.56 \text{cm}^3$, медиана 89.21cm^3 . При корелационен анализ по метода на Spearman между отделните измервания се установи отлична линейна

корелация между EFVCT и EFVMRI ($\rho=0.95$, $p=0.0001$). (граф.7)(граф.8)



Граф. 7. Общият обем на епикардната мастна тъкан измерен с EFVCT в двете групи пациенти.

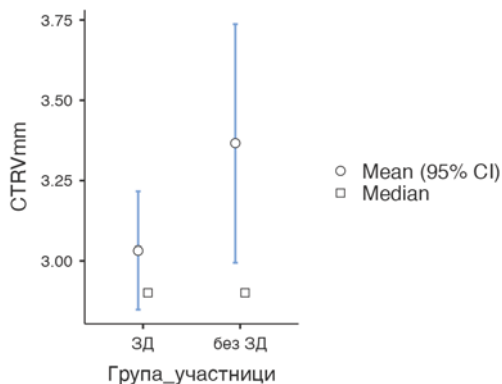


Граф.8. Общият обем на епикардната мастна тъкан измерен с EFVMRI в двете групи пациенти.

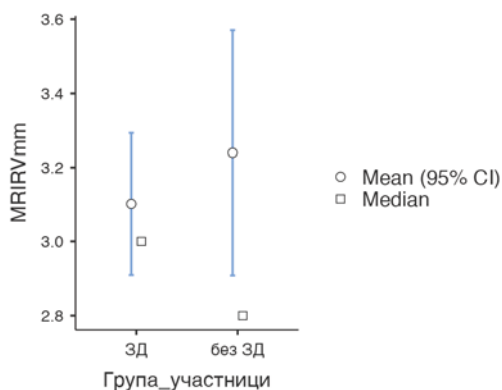
Освен общия обем на епикардната мастна тъкан в двете групи, проверихме дали се установява силна корелация между измерванията пред свободния ръб на дясна камера, около лявата обща коронарна и дясна коронарна артерия на КТ и ЯМР.

Средната аритметична стойност на дебелината на епикардната мастна тъкан при пациентите с Т1ЗД пред свободния ръб на дясна камера CTRV

е 3.03 ± 1.04 мм., медианата е 2.90 мм., при измерване с MRI RV средната аритметична стойност на дебелината е 3.10 ± 1.00 мм., медианата е 3.00 мм. При здравите пациенти средната аритметична стойност на CTRV е 3.37 ± 1.44 мм. Медианата за същата е 2.90 мм. Планиметрично определена MRIRV – средната стойност е 3.24 ± 1.28 мм., медиана 2.80 мм. При проведен корелационен анализ по Spearman се установи отлична линейна корелация между отделните измервания на дебелината на епикардната мастна тъкан с CTRV и MRIRV, Spearman's $\rho=0.94$, $p=0.0001$. (граф.9), (граф.10)



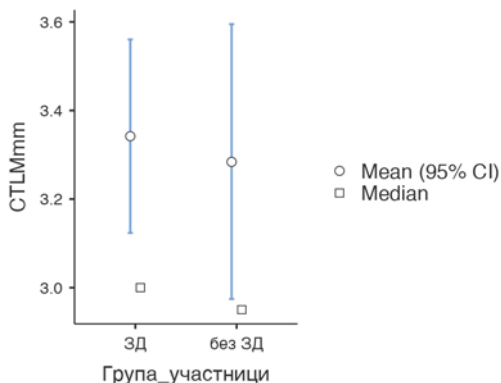
Граф. 9. Измервания на дебелината на епикардната мастна тъкан с CTRV в двете групи пациенти.



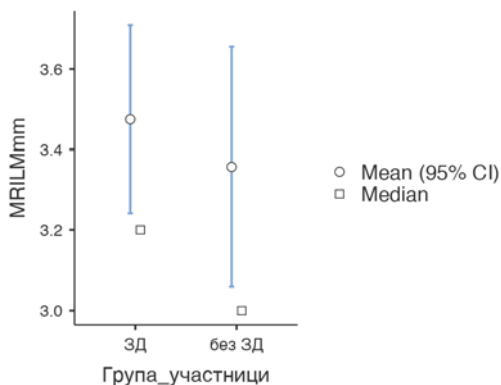
Граф. 10. Измервания на дебелината на епикардната мастна тъкан с MRIRV в двете групи пациенти.

Средната аритметична стойност на дебелината на епикардната мастна

тъкан около лявата обща коронарна артерия при пациентите с Т1ЗД, измерена с КТ (СТLM) е 3.03 ± 1.04 мм., медианата е 2.90 мм, при измерване с MRILM средната аритметична стойност на дебелината е 3.10 ± 1.00 мм, медианата е 3.00 мм. При здравите пациенти средната аритметична стойност на СТLM е 3.28 ± 1.21 мм. Медианата за същата е 2.90 мм. Планиметрично определена MRILM – средната стойност е 3.36 ± 1.15 мм., медиана 3.00 мм. При направен корелационен анализ по метода на Spearman се установи отлична линейна корелация между дебелината на епикардната мастна тъкан на СТLM и с MRILM, $\rho=0.97$, $p=0.000$. (граф.11)(граф.12)

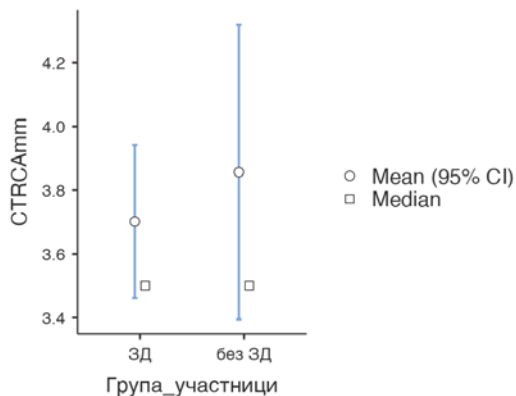


Граф. 11. Измервания на дебелината на епикардната мастна тъкан около лява обща коронарна артерия с СТLM в двете групи пациенти.



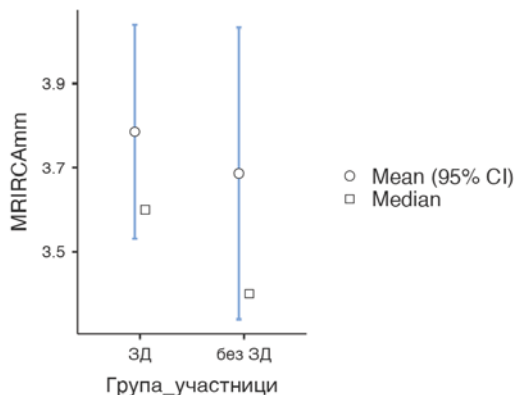
Граф. 12. Измервания на дебелината на епикардната мастна тъкан около лява обща коронарна артерия с MRILM в двете групи пациенти.

Средната аритметична стойност на дебелината на епикардната мастна тъкан около дясната коронарна артерия при пациентите с Т1ЗД измерена с СТРСА е 3.70 ± 1.36 мм., медианата е 3.50мм., при измерване с MRIRCA средната аритметична стойност на дебелината е 3.79 ± 1.38 мм., медианата е 3.60мм. При здравите пациенти средната аритметична стойност на СТРСА е 3.86 ± 1.80 мм. Медианата за същата е 3.50мм. Планиметрично определена MRIRCA – средната стойност е 3.69 ± 1.35 мм., медиана 3.40мм. При корелационен анализ по метода на Spearman се установи отлична линейна корелация между дебелината на епикардната мастна тъкан на СТРСА и с MRIRCA, $\rho=0.87$, $p=0.0001$.(граф.13)(граф.14)



Граф. 13. Измервания на дебелината на епикардната мастна тъкан около дясна коронарна артерия с СТРСА в двете групи пациенти.

След обработката на данните не откриваме съществена разлика в медианата на стойностите на EFV при диабетици и контроли. Резултатите от измерванията са с висока степен на съответствие – съгласуваност между двата оценителя, видимо от (табл.22)



Граф. 14. Измервания на дебелината на епикардната мастна тъкан около дясна коронарна артерия с MRIRCA в двете групи пациенти.

Табл. 22. Съответствие между измерванията на EMT от двамата рентгенолози.

	Mean rater 1	Mean rater 2	Chronbach alpha	Interclass correlation	p-level
CT EFV	91.51	89.78	.995	.990	0.0001
MRT EFV	91.39	90.97	.995	.990	0.0001
CT RV	3.13	3.12	1.00	.999	0.0001
MRI RV	3.14	3.14	1.00	.999	0.0001
CT LM	3.31	3.31	1.00	.999	0.0001
MRI LM	3.42	3.42	1.00	.999	0.0001
CTRCA	3.73	3.74	.999	.998	0.0001
MRIRCA	3.74	3.74	.999	.999	0.0001

В първите 2 колони са средните стойности от оценките на оценителите

за всеки показател. Chronbach alpha- мери нивото на съгласуваност между отговорите. Рамката на Chronbach alpha е от 0 (липса на съгласие) до 1 (пълно съгласие). Ясно се вижда тук, че има съответствие близо до 1, т.е. пълно такова. Всички съответствия са статистически значими. В таблицата се вижда и корелацията между отговорите, която също е близка до 1, т.е. показваща абсолютна една посока на оценка на отговорите на оценителите.

7. ПЕТА ЗАДАЧА - Да се определи дали има статистическа значима корелация между ЕМТ, измерена на КТ и ЯМР, с висцералната мастна тъкан на пациентите в двете изследвани групи

За сравнение и определяне на корелацията между епикардната мастна тъкан с висцералната мастна тъкан при двете кохорти използвахме корелационни анализ на Pearson и теста на Mann-Whitney, защото данните имат разпределение, не следващо нормалното разпределение на данните. (табл.23 и 24)

Табл. 23. X: Mann-Whitney тест за разпределение на данните.

CTVolcm3	Mann-Whitney U	3169	0.227
MRIVolcm3	Mann-Whitney U	2955	0.256
CTRVmm	Mann-Whitney U	3333	0.477
MRIRVmm	Mann-Whitney U	3297	0.977
CTLMmm	Mann-Whitney U	3450	0.722
MRILMmm	Mann-Whitney U	3093	0.490
CTRCamm	Mann-Whitney U	3558	0.978
MRIRCAmm	Mann-Whitney U	3091	0.486

Табл. 24. Описателна статистика на средните разлики в измервания между диабетици и контроли.

	Бр.		Mean/ ср.аритм	Median/ медиана	SD/ стнд. откл.	SE/ стнд. грешка
CTVolcm3	диабетици	123	89.20	83.37	41.57	3.7482
	контроли	58	100.93	87.70	51.13	6.713
MRIVolcm3	диабетици	114	89.89	83.69	40.73	3.8148
	контроли	58	99.87	89.21	48.56	6.376
CTRVmm	диабетици	123	3.03	2.90	1.04	0.0942
	контроли	58	3.37	2.90	1.44	0.189
MRIRVmm	диабетици	114	3.10	3.00	1.04	0.0977
	контроли	58	3.24	2.80	1.28	0.169
CTLMmm	диабетици	123	3.34	3.00	1.24	0.1115
	контроли	58	3.28	2.95	1.21	0.158
MRILMmm	диабетици	114	3.47	3.20	1.27	0.1190
	контроли	58	3.36	3.00	1.15	0.152
CTRCamm	диабетици	123	3.70	3.50	1.36	0.1228
	контроли	58	3.86	3.50	1.80	0.236
MRIRCamm	диабетици	114	3.79	3.60	1.38	0.1297
	контроли	58	3.69	3.40	1.35	0.177

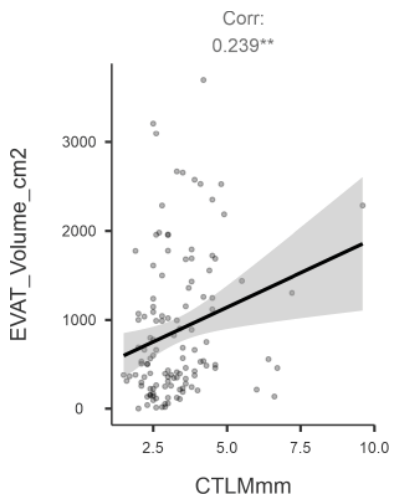
7.1. В групата на диабетиците:

При пациентите с диабет тип 1 не се установи статистическа значима корелация с общия обем на епикардната мастна тъкан измерен на КТ и ЯМР, но се установи статистическа значима корелация между количеството на висцералната мастна тъкан с дебелината на ЕМТ около коронарните съдове. Висцералната мастна тъкан беше измерена в количество обем на

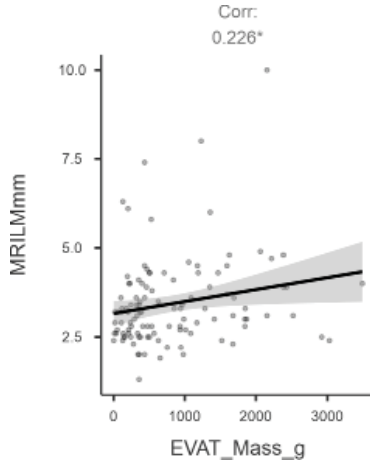
квадратен см и като обща маса в грамове, посредством DEXA.

- Статистически анализ на висцералната мастна тъкан в см² и ЕМТ:

Умерена положителна корелация се установи между ЕМТ около лявата обща коронарна артерия, измерена на КТ и ЯМР и висцералната мастна тъкан EVAT Vol/ CTLM ($r = 0.239$; $p = 0.008$) (, EVAT Vol/ MRILM ($r = 0.226$; $p = 0.016$) (граф.15) (граф.16).

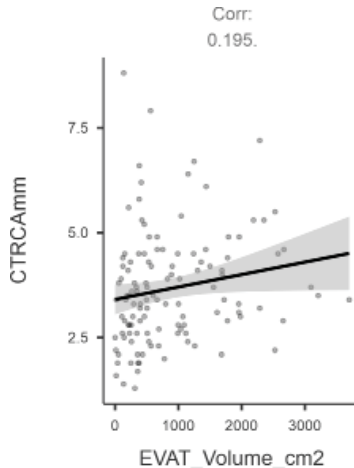


Граф. 15. Графично изображение на статистически значимата корелация между EVAT Vol/ CTLM

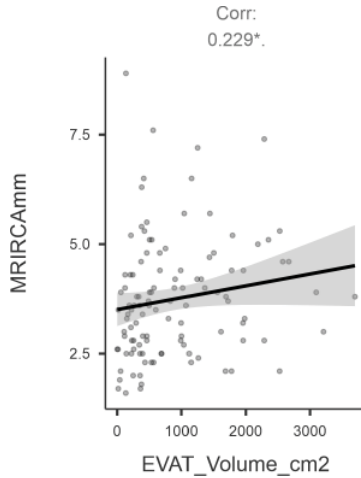


Граф. 16. Графично изображение на статистическата корелация между EVAT Vol/ MRILM.

Статистически значима корелация се установи и между ЕМТ около дясна коронарна артерия, измерена на КТ и ЯМР и висцералната мастна тъкан, измерена на DEXA, EVAT Vol/ CT RCA ($r = 0.195$; $p = 0.030$), EVAT Vol/ MRI RCA ($r = 0.229$; $p = 0.014$) (граф.17) (граф.18)

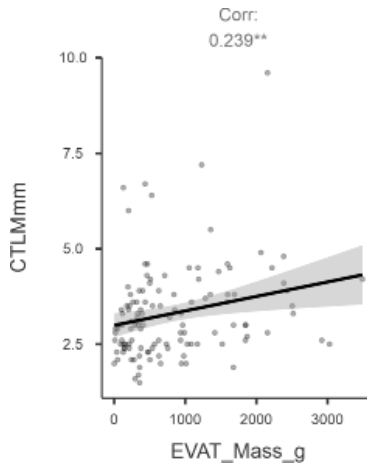


Граф. 17. Графично изображение на статистически значимата корелация между EVAT Vol/ CT RCA.

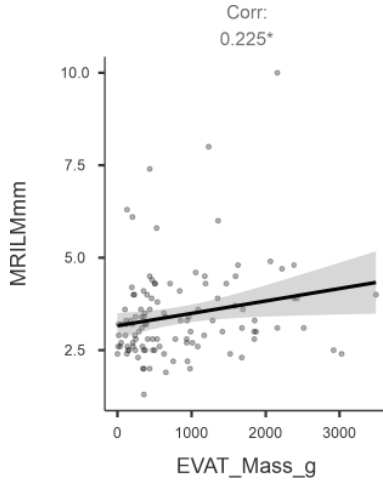


Граф. 18. Графично изображение на статистически значимата корелация между EVAT Vol/ MRI RCA

- Статистически анализ на висцералната мастна тъкан в грамове и EMT: Значима корелация се установи между EMT около лявата обща коронарна артерия, измерена на КТ и ЯМР и висцералната мастна тъкан EVAT Mass/ CTLM ($r = 0.239$; $p = 0.008$), EVAT Mass/ MRILM ($r = 0.225$; $p = 0.016$). (граф.19) (граф.20)

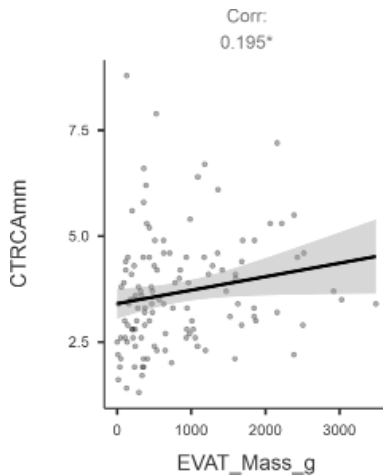


Граф. 19. Графично изображение на статистическата корелация между EVAT Mass/ CTLM.

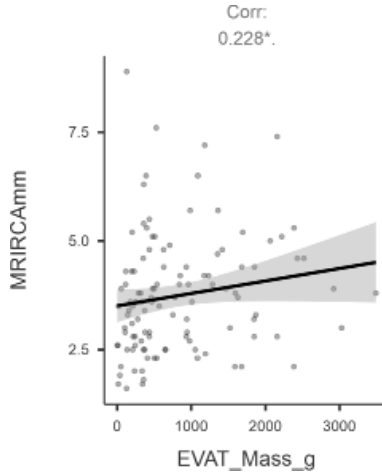


Граф. 20. Графично изображение на статистическата корелация между EVAT Mass/ MRILM.

Статистически значима корелация се установи и между ЕМТ около дясна коронарна артерия, измерена на КТ и ЯМР и висцералната мастна тъкан, измерена на DEXA, EVAT Mass/ CT RCA ($r = 0.195$; $p = 0.031$), EVAT Mass/MRI RCA ($r = 0.228$; $p = 0.015$) (граф.21) (граф.22)



Граф. 21. Графично изображение на статистическата корелация между EVAT Mass/ CT RCA.



Граф. 22. Графично изображение на статистическата корелация между EVAT Mass/ MRI RCA.

7.2. В групата на здравите пациенти

В групата на здравите контроли не се установи статистически значима корелация между нито един от показателите на обема на епикардната мастна тъкан и висцералната мастна тъкан.

8. ШЕСТА ЗАДАЧА - Да се определи дали има значима корелация между обема на ЕМТ, измерен с КТ и ЯМР и давността на диабета

Не се установи статистически значима корелация между обема на епикардната мастна тъкан и давността на диабета при пациентите с Т13Д.

9. СЕДМА ЗАДАЧА - Да се определи наличието на връзка между обема и дебелината на ЕМТ с възрастта и пола на пациентите

9.1. Корелация на ЕМТ с възрастта на пациентите

Статистически силна корелация се установи и между обема на ЕМТ измерен на КТ и ЯМР и възрастта на пациентите в групата на

диабетиците ($r = 0.406$; < 0.001), докато в групата на контролите освен силна корелация между годините и обема на ЕМТ ($r = 0.492$; < 0.001) се установи и статистически силна корелация между възрастта на пациентите и дебелината на епикадрната мастна тъкан, измерена пред дясна камера ($r = 0.370$; $p = 0.004$). (табл.25)

Табл. 25. Корелация между възрастта на пациентите в двете изследвани групи с ЕМТ.

Показатели	CT Vol cm ³	CTRV	MRI Vol cm ³
Възраст диабетици	$r = 0.406$; $p < 0.001$	-	-
Възраст контроли	-	$r = 0.370$; $p = 0.004$	$r = 0.492$; $p < 0.001$

9.2. Корелация на ЕМТ с пола на пациентите

За сравнението по пол между диабетиците и здравите пациенти сме използвали Mann Whitney тест поради неправилното разпределение на данните. Използва ли сме бисериална корелация, поради спецификата на асоциираните данни (асоциация между категорийни данни и числови данни).

9.2.1. В групата на диабетиците

Табл. 26. Mann- Whitney тест за разпределение на данните.

		Statistic	p		Effect Size
CTVolcm³	Mann-Whitney U	1179	<.001	Rank biserial correlation	0.3732
CTRVmm	Mann-Whitney U	1685	0.252	Rank biserial correlation	0.1196
CTLMmm	Mann-Whitney U	1686	0.253	Rank biserial correlation	0.1194
CTRCamm	Mann-Whitney U	1794	0.549	Rank biserial correlation	0.0627

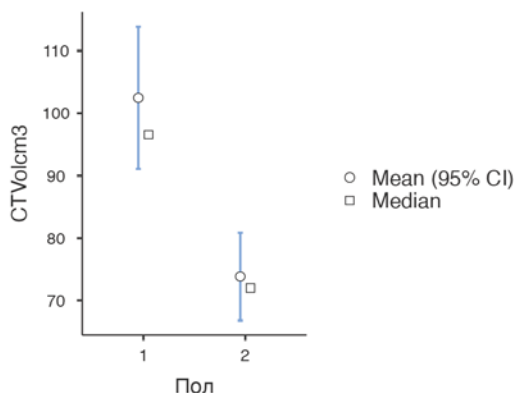
Интерпретацията ѝ е на основата от 0 до 1, като всичко над 0.3 е умерено и силно като корелация. При тази корелация няма изписване на нивото на

значимост, защото тя обяснява размера на ефекта (effect size), който посочва всичко значимо и го превръща в проценти от 0 до 100. (табл.27)

Табл. 27. Описателна статистика на средните стойности измерени между мъже и жени

	бр	Mean/ ср.аритм.	Median/ медиана	SD/стнд. откл.	SE/станд. грешка
мъже	66	102.46	96.55	47.16	5.805
жени	57	73.9	72.00	27.1	3.60

В групата на диабетичите бяха изследвани 123 пациента, от които 66 мъже и 57 жени. Установи се, че обемът на ЕМТ е значително по-голям при мъжете $102 \pm 47.16 \text{ cm}^3$ с медиана 96.55 cm^3 . в сравнение от жените, при които обемът на ЕМТ е $73.9 \pm 27.1 \text{ cm}^3$, с медиана 72 cm^3 .(граф.23)



Граф. 23. Графично изображение на обема на епикадрната мастна тъкан спрямо пол

9.2.2. Групата на здравите пациенти

Интерпретацията и тук е основана от 0 до 1, като всичко над 0.3 е умерено и силно като корелация (табл.28). От проведеня сравнителен анализ при здравите пациенти се отчете сигнификантна зависимост между обема на епикадрната мастна тъкан и пола на пациентите.

Табл. 28. Mann-Whitney тест за разпределение на данните.

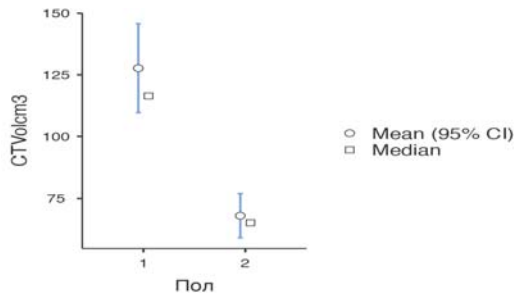
		Statistic	p		Effect Size
CTVolem3	Mann-Whitney U	128	<.001	Rank biserial correlation	0.692
CTRVmm	Mann-Whitney U	281	0.034	Rank biserial correlation	0.326
CTLMmm	Mann-Whitney U	269	0.022	Rank biserial correlation	0.353
CTRCamm	Mann-Whitney U	311	0.102	Rank biserial correlation	0.252

В тази група бяха изследвани 58 пациента, от които 32 мъже и 26 жени. Обемът на ЕМТ беше измерен с КТ, както и дебелината на ЕМТ пред дясна камера, около лявата обща и дясната коронарна артерия. При всички измервания на ЕМТ се установи, че при мъжете тя е по-голяма.

Табл. 29. Описателна статистика на средните стойности измерени между мъже и жени

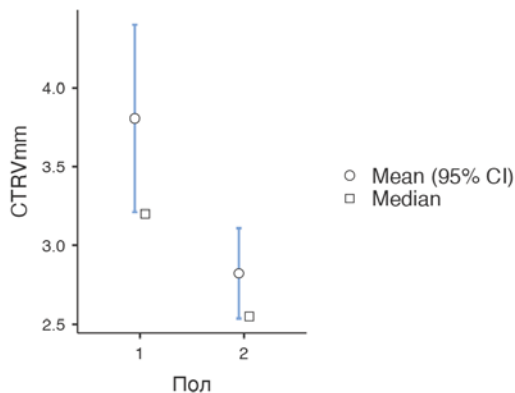
		бр	Mean/ ср.аритм.	Median/ медиана	SD/ стнд.откл.	SE/ станд.грешка
CTVolem3	мъже	32	127.68	116.41	52.13	9.216
	жени	26	68.01	65.14	23.378	4.585
CTRVmm	мъже	32	3.81	3.20	1.71	0.303
	жени	26	2.82	2.55	0.746	0.146
CTLMmm	мъже	32	3.58	3.30	1.34	0.237
	жени	26	2.92	2.70	0.917	0.180
CTRCamm	мъже	32	4.27	3.65	2.22	0.393
	жени	26	3.35	3.30	0.863	0.169

При мъжете обемът на епикардната мастна тъкан е приблизително да пъти по-голям от този на жените. E_{FVCTVol} cm³ при мъжете е 127.68 ± 52.13 cm³, като медианата е 116.41 cm³, докато при жените E_{FVCTVol} cm³ е 68.01 ± 23.37 cm³, а медианата е 65.14 cm³ (граф.24)



Граф. 24. Графично изображение на обема на епикадрната мастна тъкан спрямо пол.

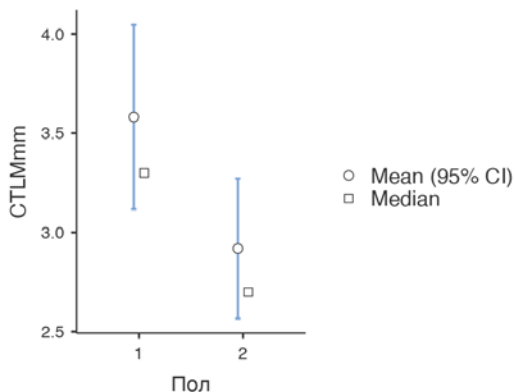
При мъжете дебелината на епикадрната мастна тъкан измерена пред дясна камера с КТ е 3.81 ± 1.34 мм, като медианата е 3.20мм, докато при жените CTRV е 2.82 ± 0.74 мм с медиана 2.55мм. (граф. 25)



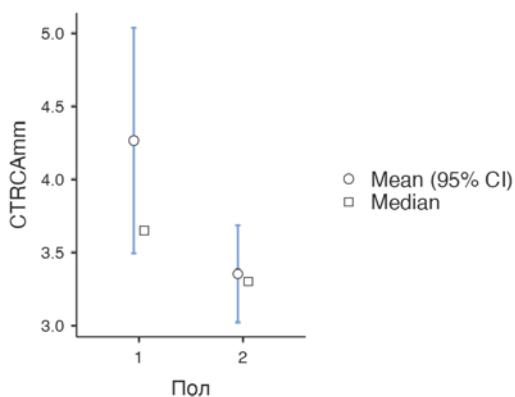
Граф. 25. Графично изображение на дебелината на ЕМТ пред дясна камера спрямо пола

Дебелината на епикадрната мастна тъкан около общата лява коронарна артерия, измерена на КТ при мъжете е 3.58 ± 1.34 мм. с медиана 3.30мм., докато при жените резултата е 2.92 ± 0.91 мм с медиана 2.70мм.(граф.26)

При мъжете дебелината на епикадрната мастна тъкан около дясната коронарна артерия, измерена с КТ е 4.27 ± 2.22 мм. с медиана 3.65мм, а при жените измерена с КТ е 3.35 ± 0.86 мм, с медиана 3.30мм.(граф.27).



Граф. 26. Графично изображение на дебелината на ЕМТ около лява обща коронарна артерия спрямо пола.



Граф. 27. Графично изображение на дебелината на ЕМТ около дясната коронарна артерия, измерена на КТ спрямо двата пола.

От направените изследвания и получените резултати утановихме, че обемът на епикардната мастна тъкан е с 86.7% по-голям при мъжете в сравнение с жените в двете изследвани групи. Друга важен извод, до който стигнахме, е че дебелината на епикардната мастна тъкан е най-голяма около дясната коронарна артерия при двете групи пациенти в сравнение с тази около лявата обща коронарна артерия и дебелината на ЕМТ пред дясна камера.

ОБСЪЖДАНЕ

Нашето проучване е първото, което оценява количеството на епикардната мастна тъкан едновременно с КТ и ЯМР и изследва корелацията с други маркери за оценка на сърдечно-съдовия риск при пациенти с Т13Д с над 15 годишна давност.

Епикардната мастна тъкан е биологично активна притежаваща редица ендокринни и паракринни функции (Talman и съавт., 2014) Анатомично е разположена между миокарда и висцералния перикадрен лист, като се кръвоснабдява от коронарните артерии (Sacks & Fain, 2007). Локализацията ѝ позволява лесно да бъде измерена количествено с различни образни методи като ехокардиография, КТ и ЯМР.

През годините са използвани няколко метода за изобразяване на епикардната мастна тъкан. От 2003 г. измерването на дебелината на ЕМТ пред дясна камера е използвана като индикатор за тежестта на сърдечното затлъстяване (Iacobellis, Assael, и съавт., 2003; Iacobellis, Ribaud, и съавт., 2003; Jeong и съавт., 2007). В Няколко изследвания са прилагани компютърна томография за количествено определяне на епикардната мастна тъкан (Abbara и съавт., 2006; Taguchi, 2001; Wheeler и съавт., 2005). Abbara S и съавт. използват 16-срезова МДКТ за изследване на 59 пациента, като измерват 32 различни епикардни локации на сърцето във всеки пациент (Abbara и съавт., 2006)

Нашето проучване достоверно потвърждава отличната възможност за квантификация на епикардната мастна тъкан с КТ и ЯМР. След обработката на данните не откриваме съществена разлика в медианата на стойностите на EFV при диабетици и контроли – това е в съответствие с докладваното от колектива на Svanteson et al. 2019 при тяхното проучване сред асимптоматични пациенти с дългогодишен Т13Д (Svanteson и съавт., 2019). Липсата на значима разлика може да се интерпретира като израз на различно състояние на ЕМТ, което подлежи на частична обратна регулация от паракринни сигнали, произлизащи от самия миокард (Antonopoulos & Antoniadis, 2017). Според състоянието на ЕМТ са описани противоположни ефекти върху коронарните артерии и миокарда (Antonopoulos & Antoniadis, 2017). Според резултатите от статистическия анализ, измерванията на EFV с КТ и МРТ се корелират отлично, което ги определя като равностойни за точно и възпроизводимо количествено определяне на епикардния обем.

Нашите резултати не откриват статистически значима разлика в обема на ЕМТ при пациенти с дългосрочен Т13Д и здрави контроли. В съответствие с предишни проучвания като Gorter и съавт. ние потвърждаваме, че количественото определяне на ЕМТ чрез КТ е възпроизводимо (Gorter, van Lindert, и съавт., 2008). Трябва да се отбележи, че количествените измервания на ЕМТ не изискват допълнително излагане на йонизиращо лъчение, тъй като сегментирането и измерването на дебелината на ЕМТ става от получените скенирани образи придобити за клиничната практика по други кардиологични показания. Квантификацията е възможна и при рутинни томографски изследвания на торакс без ЕКГ- синхронизация, но за сметка на загуба на прецизност - намесва се известна степен на субективизъм при сегментирането поради двигателни артефакти. Сегментирането е трудоемък процес, застъпен предимно в сферата на научните разработки. Често обект на сегментационна квантификация са различните видове мастна тъкан, поради тяхната корелация с повишен сърдечно-съдов риск. Сегментирането има потенциала да доставя прецизни, подробни и възпроизводими данни, като употребата на гъвкав софтуер с отворен код позволява по-широко приложение на този способ. Представеният от нашия колектив алгоритъм за сегментиране лесно може да бъде адаптиран за приложение при различни видове тъкани в услуга на нови научни проучвания.

Mahabadi и съавт. в тяхно проучване установяват, че увеличената ЕМТ е свързана със ЗД при 4093 пациента. Освен това те съобщават, че ЕМТ е пряко свързана с наличието на сърдечно-съдови рискови фактори при лица без анамнеза за ИБС и остър миокарден инфаркт (Mahabadi и съавт., 2009). Konishi и съавт. доказват положителна корелация между обема на перикардната мастна тъкан и маркерите на ЗД при пациенти със съмнение за КАБ при 171 пациента (Konishi и съавт., 2010). Wang и съавт. съобщават, че ЕМТ е по-голяма при 49 пациенти с диабет в сравнение със 78 недиабетни контроли (C.-P. Wang и съавт., 2009b). В нашето проучване установихме, че няма значителна разлика в количеството на ЕМТ в двете групи изследвани пациенти. Медианата на ЕМТ при пациенти с Т13Д е 83.37cm^3 , а при недиабетните пациенти е 87cm^3 . Разминаването между резултатите на Wang И съавт. и нашия колектив може да се дължи на по-различен подбор на пациентите и контролите, различна давност на заболяването, както и демографски фактори. В популация от 402 пациенти ЕМТ е по-висока при мъже с артериална хипертония, хиперхолестеролемия и пушачи, но не и

при пациенти със ЗД (Rajani и съавт., 2013). Iacobellis и съавт. (Iacobellis & Leonetti, 2005) установяват връзка между ЕМТ и нарушената инсулинова резистентност, както и с глюкозата на гладно, а Gorter и съавт. (Gorter, van Lindert, и съавт., 2008) съобщават за значителна корелация между ЕМТ и метаболитния синдром, подчертавайки тясна връзка между системното заболяване с висцералната мастна тъкан и нейната метаболитна активност. Йоргун и сътр. съобщават, че най-силните независими променливи свързани с дебелината на ЕМТ са метаболитен синдром, ИТМ и възрастта. Освен това те установяват, че нивата на серумните триглицериди не са свързани с увеличената дебелина на ЕМТ (Yogun и съавт., 2013). Подобни на тези находки са нашите резултати за висцералната мастна тъкан и обиколката на талията на пациентите, като част от метаболитния синдром. От липидния профил на пациентите се установи, че има силна зависимост между дебелината на ЕМТ и LDL- холестерол. Предишни проучвания показват наличието на широка корелация между ЕМТ и триглицеридите (С.-P. Wang и съавт., 2009b). Dong и съавт. установяват много слаба корелация между двете променливи (Dong и съавт., 2013). Освен това, Mookadam et al. (Goel и съавт., 2010) не откриват връзка между триглицеридите и дебелината на ЕАТ при ехокардиография, както и Hell и съавт. (Ginsberg, 1998; Hell, Ding, и съавт., 2016).

Понастоящем няма консенсус за нормалния диапазон на ЕМТ (Sarin и съавт., 2008; Shmilovich и съавт., 2011). Съобщава се, че ЕМТ е положително свързана с множество сърдечно-съдови рискови фактори и има значителна връзка с метаболитния синдром при пациенти с ЕМТ >100 mL (Iacobellis, Ribaud, и съавт., 2003; Jang и съавт., 2015; Lehman и съавт., 2010; Sarin и съавт., 2008). Gianluca Milanese и съавт. при пациенти изследвани със сърдечна КТ ангиография отчитат медиана на ЕМТ от 82,62 см³ при недиабетици и от 112,87 см³ при диабетици. Пациентите с диабет са значително над прага от 100 см³ на ЕМТ, докато пациентите без диабет са предимно под (Milanese и съавт., 2019). В нашето проучване здравите контроли са с медиана на ЕМТ 87.70 см³, а пациентите с Т1ЗД са с медиана на ЕМТ 83.37 см³. Възможно е това да се дължи на по-слаб индивидуален контрол върху хранителните навици при контролите. Ехокардиографията до този момент е приета като златен стандарт за изследване и оценка на сърцето, епикардната мастна тъкан, клапния апарат. Методът е лесен, евтин, нейонизиращ и позволява изследването да бъде

извършено до леглото на пациента. Недостатъкът на този вид изследване е, че с него не може да се измери общото количество на епикардната мастна тъкан, а единствено дебелината ѝ в определена точка (Jeong и съавт., 2007). Освен това изследването е динамично и изисква високо ниво на опитност на лекаря диагностик.

Системни проучвания за ЕМТ като нов маркер за сърдечно-съвдов риск се появиха едва през последното десетилетие. През 2001 г. Taguchi и съавт. доказаха, че при мъже японци ЕМТ, измерена с безконтрастна КТ, показва по-силна връзка с наличието на КАБ в сравнение с други мастни депа или може да се приеме като сърдечно-съдов фактор при прогнозиране на КАБ и неговата тежест (Taguchi, 2001). Нашите резултати са еднопосочни с оглед на връзката между ЕМТ и обиколката на талията, която е доказан рисков фактор за КАБ.

Няколко проучвания са публикувани с помощта на полуавтоматизирана техника за измерване количеството на епикардната мастна тъкан с КТ (Alexopoulos и съавт., 2010; Gorter, de Vos, и съавт., 2008). Средният обем на ЕМТ установен в група изследвания варира от 68 ± 34 мл. до 124 ± 50 мл. (J. Ding, Kritchevsky, Hsu, и съавт., 2008; Mahabadi и съавт., 2009) В проучване включващо пациенти от групата на Framingham, средния обем на ЕМТ е 110 ± 41 мл при жени и 137 ± 53 мл. при мъже (Rosito и съавт., 2008). През 2011г Shmoilovich и съавт. публикуват проучване, което има за цел да определи горната граница на нормалния обем на ЕМТ чрез КТ изследване в популация пациенти с нисък сърдечно-съдов риск. В тази група от 255 пациенти, 95-ият перцентил на ЕМТ обема, индексирани спрямо телесната повърхност е 68.1 мл/м². (Shmoilovich и съавт., 2011). В друго проучване Louise Hindsø и съавт. изследват сърцата на 132 пациента след аутопсия с постмортална 64 срезова КТ. Средния обем на ЕМТ бил 73 мл при мъжете и 64.8 мл при жените, което представлява около $20.4 \pm 10.2\%$ и $21.9 \pm 9.5\%$ от общия обем на сърцето (Hindsø и съавт., 2017). В нашето проучване обемът на ЕМТ при 123 пациенти с Т13Д, измерен на КТ е 89.20 ± 41.57 мл, а на ЯМР е 89.89 ± 40.73 мл, докато при здравите пациенти обемът на ЕМТ, измерен с КТ е 100.93 ± 51.13 мл, а измерен с ЯМР е 99.87 ± 48 мл. Разминаването в средните обеми ЕМТ на здравите участници във външните проучвания и нашите пациенти с Т13Д е логично очаквана. Фактът, че здравите контроли в нашата кохорта имат по-високи средни стойности на ЕМТ едновременно от пациентите с Т13Д и чуждите здрави участници,

е парадоксален, но потенциално обясним с демографски и социални фактори, както и потенциално с целенасочения подбор на контроли, кито съответсват по телосложение на диабетиците. Необходими са допълнителни и по-широки проучвания. В нашето проучване се установи статистически значима корелация между обема на епикардната мастна тъкан измерен с КТ с възрастта и пола на пациентите от двете изследвани групи. Обема на ЕМТ при мъжете е почти два пъти по-голям от този на жените. Също така при двата пола се установи, че дебелината на епикардната мастна тъкан е най-голяма около дясната коронарна артерия при двата пола, последвана от дебелината на ЕМТ около лявата обща коронарна артерия и най-малка е около свободната стена на дясна камера. Аббара и съавт. откриват значителна разлика в дебелината и разпределението на епикардната мастна тъкан спрямо пола и възрастта. Те установяват, че общото съдържание на епикардната мастна тъкан при пациентите над 65 годишна възраст е средно с 22% по-високо в сравнение с пациентите под 65г. Тези данни показват значителна статистическа значимост, като количеството на ЕМТ пред дясна камера на тези пациенти е увеличена с 36%, а пред латералната стена на лява камера с 38%. (Abbara и съавт., 2006).

Централното затлъстяване или увеличеното количество на висцералната мастна тъкан корелира силно с развитието на метаболитен синдром и коронарна артериална болест (National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III), 2002). Има различни начини за оценка на обема и количеството на висцералната мастна тъкан, включително и ЕМТ, която е вид ВМТ (Ahn и съавт., 2008). През последните години има няколко проучвания, които извършват измерването на ЕМТ чрез ехографско изследване, като лесен и надежден индикатор (Iacobellis, Ribaud, и съавт., 2003). В нашето проучване измерихме количеството на ЕМТ чрез КТ и ЯМР, като по този начин освен дебелината, измерихме и общия обем на епикардната мастна тъкан, което ни даде по-точна оценка за определяне на съдечно-съдовия риск. Широко известно е, че дебелината на ЕМТ, измерена с ехокардиография, има добра корелация с висцералната мастна тъкан на корема, измерена с КТ и ЯМР (Pierdomenico и съавт., 2013). В нашето проучване обемът и количеството на висцералната мастна тъкан беше измерено с DEXA на цяло тяло, като зоната на измерване на висцералната мастна тъкан се локализира между горния ръб на втория лумбален прешлен и

долния ръб на четвъртия лумбален прешлен. Park и съавт. правят проучване за връзката между ЕМТ и ВМІ, включващо 643 пациента (302 мъже, 341 жени; възраст 59 ± 11 г.), като пациентите са разделени в две групи ВМІ <27 и ВМІ >27 . При тях се установява, че дебелина на ЕМТ измерена пред дясна камера с ЕхоКГ е по-голяма при пациенти с ВМІ <27 (Park и съавт., 2010). Нашето прочуване демонстрира, че при мъжете с Т13Д се наблюдава значителна корелация между EFV и ВМІ в групата с ВМІ 25-30 – резултатът е очакван и съвпада със докладваните находки на колективите на Mohammadzadeh et al. 2018 и Kim et al. 2012. При затлъстелите пациенти диабетици с ВМІ >30 също се демонстрира зависимост между ЕМТ с ВМІ и с общия холестерол въпреки относително малкия брой пациенти в тази подгрупа. При жените с Т13Д само в групата на ВМІ 25-30 се установи статистическа зависимост между EFV и ВМІ, но за сметка на това във всички групи на ВМІ при жените диабетици се установи значителна статистическа зависимост между EFV и нивата на HDL и LDL-холестерола. При контролите се открива корелация между EFV и ВМІ само в групата на мъжете в диапазона с ВМІ 25-30 и ВМІ >30 , но при всички контроли се установяват значими корелации между EFV и LDL-/общ холестерол. Намерената асоциация между EFV и нивата на холестерол е аналогична на резултатите на Manno et al., публикувани през 2019 г., което потвърждава връзката между повишение на EFV и по-високите нива на LDL-холестерола.

ЕМТ се счита за депо на висцералните мазнини и по този начин се предполага, че дебелината му корелира с ВМІ, като мярка за затлъстяване. Въпреки това, връзката между ЕМТ и ВМІ е непоследователна в предишни прочувания, както някои изследвания съобщават за умерени до силни асоциации, докато други показват или слаба, или незначителна връзка. В допълнение, за разлика от други висцерални мастни депа, размерът на ЕМТ адипоцитите не е свързан с ВМІ. В мета-анализ, обсъждащ връзката между ЕМТ и мерките на затлъстяване, се установява умерена връзка между ЕМТ и ВМІ, което потвърдихме и ние в групите с ВМІ 25-30 и ВМІ > 30 при мъжете.

Увеличения индекс на телесна маса и разпределението на мастната тъкан, особено това на висцералната мастна тъкан е рисков фактор за развитие на сърдечно-съдови заболявания и КАБ (Kazlauskaitė и съавт., 2010). Увеличената обиколка на талията е признак на затлъстяване и е признат като важен рисков фактор за развитието на метаболитен синдром (Rexrode и съавт., 2001; Visscher и съавт., 2001). Обиколката на талията

е бърз и евтин метод за оценка на висцералната мастна тъкан (Shetty и съавт., 2012), освен това връзката между обиколката на талията, ЕМТ и субклиничното възпаление е доказано. Akbas и съавт. в тяхно проучване доказват корелацията между увеличената обиколка на талията и ЕМТ. В нашето проучване разделихме двете кохорти пациенти на две подгрупи, такива с нормална и с увеличена обиколка на талията. Резултатите, които получихме доказват умерена корелация между ЕМТ и нормалната обиколка при пациентите с Т13Д и статистически силна корелация между обема на ЕМТ и увеличената обиколка на талията в двете групи пациенти, както и статистически силна корелация между увеличената обиколка на талията и дебелината на епикардната мастна тъкан пред дясна камера. В тази връзка рисковите фактори като затлъстяване, липсата на физическа активност и тютюнопушене са свързани с хронично нискостепенно възпаление и увеличен сърдечно-съдов риск (Akbas и съавт., 2014). Връзката между сърдечната недостатъчност и затлъстяването отдавна е призната (Abel и съавт., 2008). Затлъстяването е независим рисков фактор за възникване на СН, особено при HFpEF. Но някои проучвания показват, че пациентите със сърдечна недостатъчност с по-висок индекс на телесна маса и обиколка на талията имат по-добра прогноза от пациентите, които са слаби. Това явление е определено като „парадокс на затлъстяването“ (Carbone и съавт., 2017; Lavie и съавт., 2016). Въпреки че подробният механизъм зад това несъответствие не е ясен, може да е замесено възпаление (Karason & Jamal, 2020). В нашето проучване пациентите от двете изследвани групи са без анамнеза за прекаран сърдечно-съдов инцидент и без сърдечна недостатъчност. Широко прието е, че затлъстяването може да стимулира системно възпаление (Berg & Scherer, 2005; Ghigliotti и съавт., 2014). При затлъстяване висцералната мастна тъкан, както и епикардната и перикардната мазнина, засилват експресията на различни провъзпалителни цитокини, включително TNF- α , IL-6 и IL-1, докато намалява експресията на противовъзпалителни цитокини, като IL-10 и адипонектин (Jahng и съавт., 2016). В нашето проучване установихме корелация между IL-1, IL-6 и TNF- α с епикардната мастна тъкан около коронарните съдове и пред дясна камера, което съответства на описаните в литературата. Провъзпалителните адипоцитокени и липидите, секретирани от епикардната мастна тъкан, могат да повлияят на кардиомиоцитите и извънклетъчния матрикс по паракринен начин (Patel и съавт., 2017). Така епикардната мастна тъкан може

да медира влиянието на системното възпаление върху съседния миокард (Packer, 2018). Това може частично да обясни сърдечното възпаление при хора със заглъстяване. От друга страна, при пациенти със СН, увредените кардиомиоцити могат да отделят провъзпалителни цитокини, като IL-6 и TNF- α , които могат да предизвикат липолиза на епикардната мастна тъкан, което води до сърдечна кахексия и влошаване на резултата (Oikonomou & Antoniadis, 2019).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Според резултатите от статистическия анализ, се установява отлична корелация между измерванията на ЕМТ с КТ и МРТ – следователно и двата образни метода имат капацитета за точно и възпроизводимо количествено определяне на епикардния обем. Сегментирането е трудоемък процес, застъпен предимно в сферата на научните разработки. Обект на сегментационна квантификация най-често са различните видове мастна тъкан, поради тяхната корелация с повишен сърдечно-съдов риск. Сегментирането има потенциала да доставя прецизни, подробни и възпроизводими данни, като употребата на гъвкав софтуер с отворен код позволява по-широко приложение на този способ. Представеният от нашия колектив алгоритъм за сегментиране лесно може да бъде адаптиран за приложение при различни видове тъкани в услуга на нови научни проучвания.

От резултатите в нашето проучване достигнахме до заключението, че измерването на ЕМТ може да послужи като потенциален диагностичен инструмент за стратификация на сърдечносъдовия риск, както при пациенти със ЗДТ1, така и при здрави пациенти.

В бъдеще са необходими повече проспективни проучвания за количественото и качествено измерване на епикардната мастна тъкан и оценката ѝ като нов биомаркер за развитие на КАБ и сърдечносъдови заболявания, която да е приложима в диагностичната практика и да има предиктивна стойност.

ИЗВОДИ

1. Установи се сигнификантна корелация между двата образни метода (КТ и ЯМР) за измерване на количеството ЕМТ. След обработката на данните не откриваме съществена разлика в медианата на стойностите на EFV при диабетици и контроли. Изготви се алгоритъм за полуавтоматично и ръчно сегментиране.
2. Установи се статистически силна корелация между обиколката на талията и количеството на ЕМТ в двете групи изследвани пациенти.
3. Установи се статистически силна корелация между количеството на ЕМТ и изследваните цитокини (IL-6, IL-1, TNF) в групата на диабетиците. При здравите пациенти не се установи статистически значима корелация.
4. Установи се статистически силна корелация между увеличената висцерална мастна тъкан и перикоронарната мастна тъкан при пациентите с Т1ЗД. Не се установи корелация при здравите контроли.
5. Не се установи корелация между обема на ЕМТ и давността на диабета.
6. Установи се статистическа значима корелация между количеството на ЕМТ, ВМІ и липидния профил в двете изследвани групи.
7. Увеличеното количество ЕМТ може да се приеме като рисков фактор за развитие на сърдечно-съдови заболявания, както при диабетици, така и при здрави пациенти.

ПРИНОСИ

1. За първи път в България се проведе изследване за оценка на ЕМТ, като рисков фактор за развитие на сърдечно-съдов и метаболитен риск.
2. За първи път в България се проведе изследване за оценка на ЕМТ при пациенти с Т13Д с над 15-годишна давност и с лош контрол на заболяването.
3. За първи път в България се изработи алгоритъм за полуавтоматично и ръчно сегментиране на ЕМТ изследвана с КТ и ЯМР.
4. За първи път е проведено изследване едновременно с КТ и ЯМР за измерване на ЕМТ при пациенти със средно над 25-годишна давност Т13Д.
5. Утвърждава се, че КТ изследването на сърце може да се приеме като златен стандарт за измерване на ЕМТ и калциев скор (CaScore) едновременно, като по този начин с едно образно изследване могат да се определят два рисков фактора за възникване на КАБ при пациенти с диабет.

СПИСЪК С ПУБЛИКАЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. Реферирани пълнотекстови публикации

1. G. Valchev, R. Popova, **S.E. Shemeri**, Y. Bocheva, N. Usheva, S. Galcheva, V. Iotova, Y.Yotov. Applications of Routine Cardiac MRI Pulse Sequences – A Contemporary Review, J of IMAB. 2019 Oct-Dec;25(4):2718-2722; DOI: 10.5272/jimab.2019254.2718 Published online: 03 October 2019 CiteScore 2018 - 0,19, SJR 2018 - 0,104, SNIP 2018 - 0,295, SJIFactor: 2018 - 7,848, Index Copernicus Value: 2016 - 90,65
2. Вълчев Г., Калоянова Д., Ел Шемери С., Бочева Я., Бояджиева М., Ушева Н., Галчева С., Йотова В., Йотов Й. Полуавтоматично и ръчно сегментиране на епикардна мастна тъкан от КТ и МРТ изображения с SD Slicer. Рентгенология и§ Радиология, 2021 (3), LX: 177-182
3. K. Tsochev, N.Usheva, V.Iotova, Y.Yotov, T.Chalakova, E. Hadzhieva, M.Boyadzhieva, Y.Bocheva, **S.El Shemeri** 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

2. Нереперирани пълнотекстови публикации

1. Георги Вълчев, Съмър Ел Шемери, Даниела Калоянова, Татяна Чалъкова, Калоян Цочев, Наталия Ушева, Яна Бочева, Мила Бояджиева, Йото Йотов, Виолета Йотова, Зависимост между коронарен калциев скор и епикардна мастна тъкан при пациенти с дългогодишен тип 1 захарен диабет и здрави контроли – предварителни резултати, Journal of the Union of Scientists - Varna. Medicine and Ecology Series. 2‘2020;25:5-11.
2. С. Ел Шемери, Д. Калоянова, Г. Вълчев, К. Цочев, Т. Чалъкова, Я. Бочева, Н. Ушева. Епикардната мастна тъкан като образен биомаркер за оценка на сърдечно-метаболитния риск при пациенти с диабет тип 1 с давност над 15 години. Подадена за Journal of the Union of Scientists – Varna.

3. Цочев К., В. Йотова, Т. Чалъкова, Й. Йотов, Н. Ушева, Я. Бочева С. Ел Шемери, Т. Стефанова, Р. Панчева. Определяне на рисковия профил при пациенти с тип 1 захарен диабет с голяма давност по отношение употребата на алкохол и метаболитния контрол, Конгрес по педиатрия, Боровец, септември, 2021г.
4. 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. Подадена за Journal of Union of Scientists – Varna.

3. Реферирана непълнотекстова публикация

1. S. El Shemeri, D. Kaloyanova; “3D Slicer- An Accessible Option for Semi-Automatic Fat Segmentation and Quantification” ECR 2021; DOI: 10.26044/ecr2021/C-14682.

Благодарности:

Благодарна съм за помощта на научния ми ръководител Проф. Балев, д.м. и на научния ми консултант доц. Вълчев, д.м., за непрекъснатата подкрепа и напътствия при оформлението на дисертационния труд.

Благодаря на доц. Силвия Николова д.м. за бързото и експертно изготвяне на статистическия анализ.

Благодаря на всички колеги от мултидисциплинарния екип, с които работихме по научните проекти: Сърдечно-съдов и метаболитен риск, свързан с висцералната мастна маса, при пациенти с тип 1 захарен диабет, и “Промяна в количеството на висцералната мастна маса и отношението ѝ към повишения сърдечно-съдов риск при пациенти с дългогодишен тип 1 захарен диабет” за добрата колаборация в работния процес.

И не на последно място искам да благодаря на моето семейство, което винаги е до мен и ме подкрепя.

Проучването е подкрепено от Фонд „Научни изследвания“ към Министерство на образованието и науката на България (договор ДН 13/3 от 14.12.2017г.) и Фонд „Наука“ към МУ – Варна с договор 17022/2017 г.