



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ „ПРОФ. Д-Р ПАРАСКЕВ СТОЯНОВ”, ВАРНА
ФАКУЛТЕТ „МЕДИЦИНА”
ПЪРВА КАТЕДРА ПО ВЪТРЕШНИ БОЛЕСТИ
УС ПО КАРДИОЛОГИЯ

Д-р Татяна Петрова Чалъкова

СЪРДЕЧНО-СЪДОВ РИСК ПРИ ЛИЦА СЪС ЗАХАРЕН ДИАБЕТ ТИП 1 С ПРОДЪЛЖИТЕЛНО ПРОТИЧАНЕ

АВТОРЕФЕРАТ

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

Научна специалност „КАРДИОЛОГИЯ”, шифър 03.01.47

Научен ръководител:

Проф. д-р Йото Йотов, д.м.

Научни рецензенти:

Проф. д-р Николай Пенков, д.м.н

Проф. д-р Снежана Тишева, д.м.

Варна 2023

Дисертационният труд е представен на 135 страници и съдържа 21 фигури, 25 таблици и 5 приложения. Библиографията обхваща общо 361 литературни източника, от които 1 на кирилица, 359 на латиница и 1 препратка към уебстраница.

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

Научно жури

Председател: Доц. д-р Атанас Ангелов, д.м.

Външни членове:

Проф. д-р Снежана Тишева, д.м.н

Проф. д-р Николай Пенков, д.м.н

Проф. д-р Арман Постаджиян, д.м.

Резервен външен член :

Проф. д-р Иван Груев, д.м.

Вътрешни членове:

Доц. д-р Атанас Ангелов , д.м.

Проф. д-р Йото Йотов, д.м.

Резервен вътрешен член:

Проф. д-р Светослав Георгиев, д.м.

Защитата на дисертационния труд ще се състои на2023 г. от часа в зала..... 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

ЧЕСТО ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ	5
1. ВЪВЕДЕНИЕ	7
1.1. Недостатъци на досегашните познания	8
2. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО	10
2.1. Цел	10
2.2. Задачи	10
3. УЧАСТНИЦИ И МЕТОДИ.....	11
3.1. Участници	11
3.1.1. Критерии за включване:	11
3.1.2. Критерии за изключване:	12
3.2. Методи.....	12
3.2.1. Структурирано интервю.....	12
3.2.2. Антропометрични данни	13
3.2.3. Лабораторни изследвания	13
3.2.4. Образни изследвания	14
3.2.5. Оценка на риска от ССЗ при участниците с Т13Д.....	14
3.2.6. Определяне на съдовата възраст	15
3.2.7. Статистически методи	15
4. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ	19
4.1. Артериална хипертония.....	19
4.1.1. Лечение на АХ.....	23
4.1.2. Обсъждане	23
4.2. Дислипидемия.....	24
4.2.1. Липиден статус и инсулинова резистентност	26
4.2.2. Дислипидемия и артериално налягане.....	27
4.2.3. Липиди и образни маркери за повишен СС риск.....	28
4.2.4. Таргет за липиди и лечение.....	30
4.2.5. Обсъждане	31
4.3. Затлъстяване	32
4.3.1. АН и параметри на затлъстяване.....	33
4.3.2. ЕМТ и затлъстяване.....	38

4.3.3. Обсъждане	40
4.4. Съдова възраст.....	41
4.4.1. Скорост на каротидно-феморалната пулсова вълна	43
4.4.2. Обсъждане	44
4.5. Начин на живот.....	45
4.5.1. Физическа активност	45
4.5.2. Хранене	46
4.5.3. Тютюнопушене и алкохол.....	47
4.5.4. Социално-икономически статус и образование.....	48
4.5.5. Професионална заетост на участниците	49
4.5.6 Обсъждане	50
4.6. Глобален сърдечно-съдов риск	53
4.6.1. Рискови фактори при изследваната група	53
4.6.2. Глобален сърдечно-съдов риск.....	53
4.6.3. Обсъждане	56
5. ИЗВОДИ	59
6. ПРИНОСИ	61
6.1. Приноси с оригинален характер:	61
6.2. Приноси с потвърдителен характер:.....	61
7. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	62
8. СПИСЪК С ПУБЛИКАЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....	63
8.1. Реферирани пълнотекстови публикации.....	63
8.2. Нереперирани пълнотекстови публикации	63
8.3. Реферирани доклади.....	63
9. БЛАГОДАРНОСТИ.....	64

ЧЕСТО ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

Съкращения на кирилица

АН - артериално налягане

АРБ - анготензин рецепторни блокери

АХ - артериална хипертония

АКЕ-инхибитори - Инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим

БКК - блокери на калциевите канали

ВСС - внезапна сърдечна смърт

ЕМТ - епикардната мастна тъкан

ИБС - исхемична болест на сърцето

ИР - инсулинова резистентност

КТ - компютърна томография

КАБ - коронарната артериална болест

КАКС - коронарен артериален калциев скор

МСБ - мозъчно-съдова болест

МРТ - магнитно-резонансна томография

ПН - пулсово налягане

ПМ - предсърдното мъждене

РААС - ренин-ангиотензин-алдостеронова система

ССЗ - сърдечно-съдови заболявания

СЧ - сърдечна честота

ТГ - триглицериди

T13Д - тип 1 захарен диабет

T23Д - тип 2 захарен диабет

Съкращения на латиница

b-a PWV - brachial-ankle pulse wave velocity (брахиалноглезенна пулсова вълна)

BH4 - tetrahydrobiopterin (тетрахидробиоптерин)

eNOS - endothelial nitric oxide synthase (ендотелна азотен оксид синтаза)

ePWV - estimated pulse wave velocity (изчислена скорост на пулсовата вълна)

FRS - Framingham Risk Score (оценка на риска по Фрамингам)

NADPH - Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (никотинамид аденин динуклеотид фосфат)

NO - Nitrogen oxide (азотен оксид)

ONOO - Peroxynitrite (пероксинитрит)

PWV - Pulse wave velocity(скорост на пулсовата вълна)

ROC - receiver operating curve (крива на оператора)

ROS - Reactive oxygen species (реактивни кислородни частици)

ST1RE /STENO - Steno Type 1 Risk Engine

VLDL - Very-low-density lipoprotein (липопротеини с много ниска плътност)

1. ВЪВЕДЕНИЕ

Захарният диабет тип 1 (Т1ЗД) е хронично метаболитно заболяване с нарастваща честота, като основният патологичен механизъм при него е липсата на производство на инсулин поради аутоимунно разрушаване на β -клетките на панкреаса (Atkinson и съавт., 2001; Bluestone и съавт., 2010). Честотата на Т1ЗД варира в световен мащаб до 350-400 пъти и е между 0,1/100 000 годишно в Китай и Венецуела до повече от 36/100 000 годишно в Сардиния и Финландия (Silink и съавт., 2002; Karvonen и съавт., 2000). В България средната заболеваемост е 6,99/100 000 годишно (95%CI=6,45–7,54/100 000/година), а вариацията в нея е между 5,09 и 11,54/100 000 годишно (Tzaneva и съавт., 2001). Честотата на Т1ЗД непрекъснато нараства през годините с 2,3-3,4% годишно (DIAMOND Project Group, 2006; Vehik и съавт., 2007; EURODIAB ACE Study Group, 2000).

Въвеждането на инсулинолечението през 20-те години на ХХ-ти век драматично промени съдбата на болните със ЗД. А с последвалото подобряването на лечението по отношение на видове инсулини, начини на приложение и цели, преживяемостта на пациентите с Т1ЗД се подобри и очакваната продължителност на живота непрекъснато се увеличава, макар и да остава по-ниска от тази на общата популация (Soedamah-Muthu и съавт., 2006). Това увеличава бремето на заболяването върху обществото и здравната система.

Сърдечно-съдовите заболявания (ССЗ) остават водеща причина за смърт в световен мащаб, като предизвикват фатален изход при 16,7 млн. души годишно и представляват 38% от всички причини за смърт. Според Европейска статистика за сърдечно-съдовите заболявания от 2017 г, ССЗ съставляват причина за 45% от всички смъртни случаи в Европа. Повече от 4 милиона европейци умират всяка година от ССЗ, предимно от исхемична болест на сърцето (ИБС) и мозъчно-съдова болест (МСБ). В България статистика е още по-песимистична, като ССЗ са причина за около 66% от всички смъртни случаи. Освен причина за висока смъртност, ССЗ са и едни от водещите причини за инвалидност и загуба на години активен живот. Това е свързано със загуби за болния, държавата, обществото и здравната система. Икономическите разходи на ЕС, свързани със ССЗ се оценяват на 210 милиарда евро годишно, което включва преки разходи за здравеопазване, както и разходи свързани с преждевременна загуба на производствен ресурс (Timmis и съавт., 2018).

Основната причина за заболяемост и смъртност при пациенти с Т13Д са ССЗ, като относителният риск от неблагоприятни резултати от ССЗ е шест до десет пъти по-висок от този при общата популация (Rawshani и съавт., 2018).

Съществува разлика в рисковия профил на Т13Д и тип 2 захарен диабет (Т23Д). В литературата са налице множество данни от проучвания, които касаят предимно Т23Д, докато резултатите при Т13Д са оскъдни и недостатъчни. Първо, налице са доказателства, че патогенезата на атеросклерозата се различава при двата основни типа диабет, както и в сравнение с останалото население (Moreno и съавт., 2000). Второ, възрастта на проявление на ССЗ е различна при Т13Д и Т23Д, като те се явяват по-рано в живота на болните с Т13Д (Miller и съавт., 2012). Трето, наблюдаваните различия в продължителността и естествената еволюция на ССЗ при болни с Т13Д и Т23Д подсказват необходимостта да се започне профилактика на ССЗ по-рано при по-младите пациенти с Т13Д.

Наред с традиционните, непрекъснато се търсят нови рискови фактори за ССЗ при Т13Д с цел профилактика на преждевременната инвалидизация и смъртност.

1.1. Недостатъци на досегашните познания

ССЗ са основна причина за смъртност при пациенти с Т13Д. Управлението на ССЗ при тези лица, обаче, се основава на доказателства, които са оскъдни и често несъществуващи. Част от тях са екстраполирани от проучвания с болни с Т23Д. Този подход е незадоволителен поради редица причини. Първо, патогенезата на атеросклерозата се различава между болните с Т13Д, Т23Д и общата популация. Второ, възрастта на проявление на ССЗ е различна при Т13Д и Т23Д, като те се явяват по-рано в живота на болните с Т13Д. Трето, наблюдаваните различия в продължителността и естествената еволюция на ССЗ при болни с Т13Д и Т23Д подсказват необходимостта да се започне профилактика на ССЗ по-рано при по-младите пациенти с Т13Д.

Тези съображения придобиват нарастващо значение в контекста на нарастващата продължителност на живота при болни с Т13Д, като по-голям брой от тези лица са изложени на ССЗ риск, който се свързва със застаряващото население.

Към момента не е налична достатъчна оценка на развитието на хипертонична болест, дислипидемия, натрупване на висцерална и епикардна мастна тъкан, както и ранна атеросклероза при болни с Т13Д. Нужно е конкретизиране на ползите от контрола на тези състояния, както и в каква

възраст ползите стават значими. Това е от особено значение при преценка на навременна профилактика и лечение.

2. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

2.1. Цел

Цел на настоящото проучване е да се оцени рискът от възникване на сърдечно-съдови заболявания при лица с тип 1 захарен диабет с голяма давност.

2.2. Задачи

За постигане на дисертационната цел, си поставихме следните задачи:

1. Да се определи честотата на основни рискови фактори за развитие на ССЗ при болни с Т1ЗД в сравнение с контроли без диабет;
2. Да се определят стойностите на АН и наличието на АХ и да се анализира лечението на повишеното АН при лица с тип 1 ЗД в сравнение с контролна група на сходна възраст и пол;
3. Да се идентифицира наличието на дислипидемия при болни с Т1ЗД, като тя се корелира с нивата на метаболитен риск;
4. Да се идентифицира наличието на затлъстяване, общо и абдоминално, чрез традиционни и нови методи за диагноза;
5. Да се сравни разликата в съдовата и хронологична възраст при лица с Т1ЗД и лица без Т1ЗД на базата на риска от ССЗ;
6. Да се сравни глобалният ССЗ риск чрез различни формули при болни с Т1ЗД и те да се сравнят за ефективност;
7. Да се рекласифицира ССЗ риск при лица с Т1ЗД чрез използване на образни методи като модифициращи средства.

3. УЧАСТНИЦИ И МЕТОДИ

Клиничното проучване е проведено по протокол за изследване тип случай-контрола.

3.1. Участници

Изследвани са общо 183 участници, в съотношение 2:1, 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 приблизително по индекс на телесната маса (ИТМ). След преглед на данните е установен 1 участник, който е с давност на диабета 11 год. Анализът на данните след изключването му от общия брой не показва значими разлики по нито един параметър, затова този участник не е изключен от окончателния анализ.

Броят на изследваните лица с Т1ЗД е определен по следния начин: По данни на Клиниката по детска ендокринология във Варна средно годишно новодиагностицираните случаи на Т1ЗД от региона на Североизточна и Източна България са 12-15, което за 30 год. период предполага около 400 нови пациенти. При 8,7% горна граница на смъртност от Т1ЗД в региона (Patterson и съавт., 2007), както и предвидени около 20% миграция и 20% отказ за участие, броят на предвидените участници (n=120) е 80-100% от всички налични и желаещи да участват лица с Т1ЗД.

Участниците се подбираха от собствения регистър на лицата с Т1ЗД, чрез системата на общопрактикуващите лекари и диспансрите на ендокринолози, чрез средствата за масова комуникация и информационни сайтове, чрез разпространение на специално подготвена брошура, обясняваща целите и ползите от проекта. Представиха се информационни лекции на национални конгреси и семинари.

Участието на пациентите с диабет и здравите участници в проучването беше доброволно, след подписване на информирано съгласие.

Включването на участници в проучването се проведе от ноември 2018 г. до август 2020 г. в УМБАЛ „Света Марина“ - гр. Варна.

3.1.1. Критерии за включване:

- Пациенти с над 15 г. 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;

3.1.2. Критерии за изключване:

- Участие в клинични изпитвания на медикаменти или друг вид експериментална терапия;
- Значима психична увреда или друг вид запрещение за самостоятелно решение за участие;
- Значима инвалидизация и/или обездвижване;
- Над 3% промяна в телесното тегло в последните 3 месеца;
- Субективни и обективни данни за преживян миокарден инфаркт или друг съдов инцидент;
- Остро заболяване/състояние по време на изследването (с изключение на диабетна кетоацидоза (ДКА) или епизод на хипогликемия) - възможно е отлагане за по-късна дата;
- Бременност;
- При участниците с диабет: преживени тежки хипогликемии или ДКА в последните 3 месеца; тежки документирани микроваскуларни диабетни усложнения;

3.2. Методи

3.2.1. Структурирано интервю

Анамнеза бе снета от всеки участник, като получената информация попълнихме в анкетна карта. Включихме информация относно демографски данни: датата на диагноза на диабета; история на диабетния контрол (известни стойности на HbA1c%); остри усложнения – ДКА и тежки хипогликемии в последните 5 години, вкл. в последните 3 месеца; налични микроваскуларни и др. усложнения; фамилна обремененост за преждевременно ССЗ и диабет/метаболически синдром, минали и придружаващи заболявания, наличие на остро или хронично възпалително или друго автоимунно заболяване, прием на медикаменти в момента на проучването – доза и продължителност, вкл. история на приложението на инсулин и последен инсулинов режим, инсулинова доза. Включихме въпроси относно рисковото поведение (тютюнопушене, алкохол, наркотични вещества и др.), особености в хранителните навици, режим на хранене, предпочитани храни; социално-икономически статус, базиран на образование, професия и настоящ доход. Въпросникът за качество на живот и въпросникът за хранителните навици са изготвени от специалист по хранене и диететика. Особеностите и характер на физическата активност в момента са включени в отделна анкетна карта.

3.2.2. Антропометрични данни

Антропометричните данни на всеки участник бяха снети по еднакъв протокол. Теглото определихме с точност до 0,1 kg посредством калибрирана дигитална везна SECA 861 (SECA Ltd, Hamburg, Germany). Ръстът измерихме с точност до 1 mm с помощта на преносим ръстомер SECA 214 (Seca Ltd., Hamburg, Germany) при изправен стоеж и глава, позиционирана при хоризонтална Франкфуртска равнина. Обиколката на талията (ОТ) измерихме с точност до 1 mm с неразтеглив, еластичен метър SECA 201 (Seca Ltd., Hamburg, Germany), разположен на хоризонталната линия, разделяща дясната средна аксиларна линия между долния ръб на X-то ребро и крилото на илиачната кост. Изследването се проведе след отстраняване на всички горни дрехи на участниците, в края на спокойно издишване, при липса на разговор с участника. Коремната обиколка измерихме двукратно при спазване на един и същ протокол и използвахме осреднена стойност. ИТМ изчислихме по стандартната формула за всеки участник $ИТМ = \text{Тегло (kg)} / \text{ръст}^2 (\text{m}^2)$. Изчислихме индексът ОТ/ръст (ОТ/Р) за всеки участник. Наличието на наднормено тегло (НТ) и затлъстяване определихме по общоприетия начин. Наличието на абдоминално затлъстяване определихме клинично като $ОТ \geq 94$ см при мъжете и ≥ 80 см при жените. Изчислихме и индекс ОТ/Р, като за абдоминално затлъстяване приехме стойности $>0,5$ (Gibson и съавт., 2020).

Артериалното налягане (АН) регистрирахме с помощта на електронен дигитален апарат (Omron M6 AC) с големина на маншетата, съответстваща на обиколката на мишницата, отчитайки систолното артериално налягане (САН) и диастолното артериално налягане (ДАН). За анализа използвахме средно аритметична стойност от две измервания през 2 минути, поотделно за САН и ДАН. Пулсовото налягане (ПН) пресметнахме като разликата между САН и ДАН. Пулсовата честота (ПЧ) измерихме на a. radialis за 1 min в седнало положение на участника в интервала между двете измервания на АН.

3.2.3. Лабораторни изследвания

За осъществяване на лабораторните изследвания, на всеки от участниците взехме по 20 мл венозна кръв за изследване на кръвна глюкоза (КГ), гликиран хемоглобин (HbA1c), липиден профил и други биохимични показатели. Кръвната глюкоза (КГ) измерихме посредством ензимен хексокиназен метод. Общият холестерол - чрез СНО-РОD ензимен метод, а триглицеридите - посредством ензимна хидролиза с липаза и колориметрично определяне на глицерола с глицеролкиназа, глицеро-фосфатоксидаза и пероксидаза (Trinder). Високоплътностният холестерол (HDL-C) определихме чрез директен метод –

имуносепарация на ниско плътностните(LDL) и много нископлътностните (VLDL) частици и последващо определяне на HDL, а LDL-C - съответно чрез директна имуносепарация на HDL и VLDL частици и последващо определяне на LDL. Всички горепосочени биохимични показатели изследвахме на автоматичен биохимичен анализатор Olympus-400 (Beckman Coulter Inc., Brea, CA, USA). Изследванията проведехме в Централна клинична лаборатория на Университетската болница „Св. Марина”, Варна.

3.2.4. Образни изследвания

Компютър-томографско изследване проведехме на Siemens Somatom Definition 128 Dual Source CT, за определяне на обема епикардна мастна тъкан и за изчисление на коронарния калциев скор. Изследването се проведе нативно, без премедикация, синхронизирано с ЕКГ в диастола, използва се ниско-дозов протокол за определяне на КАК скор (2x64x0.625 мм колимация, 120 kV напрежение на тръбата, автоматичен ампераж 24-80 mA). Измерването на КАКС (CAC score) се извърши полуавтоматично по метода на Agatston (Nasir и съавт., 2021) със специализиран софтуер на работна станция Syngo, Siemens Healthineers, Erlangen, Германия.

За определяне на ЕМТ проведехме и магнитно-резонансна томография (МРТ), извършена на апарат Magnetom Verio, Siemens Healthineers, Erlangen, Германия, сила на полето 3Т, без премедикация. За целта се използва специално модифицирана turbo spin echo секвенция за добиване на аксиална нативна серия изображения на сърцето. Секвенцията се извърши с няколко задържания на дишането по команда и проспективна ЕКГ синхронизация. Дебелината на епикардната мастна тъкан измерихме над свободния ръб на дясна камера, над дясна коронарна аретрия и над лява обща коронарна артерия преди да се раздели на артерия циркумфлекса и лява предна десцендентна артерия. Измерването чрез КТ и МРТ извършихме с изображения от аналогично аксиално ниво.

За оценка на коремната ВМТ пациентите бяха изследвани и по метода на двоен енергиен източник за рентгенова абсорпциометрия (dual-energy x-ray absorptiometry, DEXA) с апарат модел LUNAR Prodigy Pro iDXA, (GE Healthcare, USA) с помощта на софтуерен продукт CoreScan™ (GE HealthCare, USA).

3.2.5. Оценка на риска от ССЗ при участниците с Т1ЗД

Изчисляването на глобалния СС риск се извърши с помощта на специфични за Т1ЗД формули: формулата Steno T1DM risk engine (ST1DMRE) (<https://steno.shinyapps.io/T1RiskEngine/>) за оценка на индивидуалния 10-

годишен сърдечен риск, според препоръките от 2019 г. на Европейското дружество по кардиология (ESC) и спред Фрамингамския рисков скор.

3.2.6. Определяне на съдовата възраст

Проведохме сравнение между реалната хронологична възраст и съдова/сърдечна възраст, изчислена по Фрамингамския рисков скор.

За изчислението на скоростта на пулсовата вълна (ePWV), използвахме формули, които се базират на възрастта и на средното АН. Използвахме две формули:

$$1. ePWV = 7.84 - 0.33 \times \text{age} + 3.8 \times 10^{-3} \times \text{age}^2 - 1.97 \times 10^{-5} \times \text{age}^2 \times \text{MeanBP} + 2.5 \times 10^{-3} \times (\text{age} \times \text{meanB}) - 1.9 \times 10^{-3} \times \text{mean BP}$$

и

$$2. PWV = 9.58748315543126 - 0.402467539733184 \times \text{age} + 4.56020798207263 \times 10^{-3} \times \text{age}^2 - 2.6207705511664 \times 10^{-5} \times \text{age}^2 \times \text{mbp} + 3.1762450559276 \times 10^{-3} \times \text{age} \times \text{MBP} - 1.83215068503821 \times 10^{-2} \times \text{MBP},$$

където ePWV- изчислена скорост на пулсовата вълна, age – възраст в години, MBP – средно артериално налягане.

Средното АН изчислихме по формулата :

$MBP = DBP + 0.412 \times (SBP - DBP)$ (Meaney и съавт., 2000), където MBP – средно АН, SBP – систолно АН, DBP – диастолно АН.

Използвахме този метод на изчисление на средното АН, тъй като има данни, че тази формула за изчисление на средното АН е по-добра от класическата $CrAN = DAN + 0,333 (CAN - DAN)$ и от други формули, които включват и други параметри за предсказване на ССЗ, като левокамерна мускулна маса, каротидна PWV и др. (Papaioannou и съавт., 2016).

3.2.7. Статистически методи

Обработването на данните осъществихме чрез използване на статистически пакет IBM SPSS v.25.

Графиките и таблиците оформихме чрез използване на Microsoft Office за Windows 10.

Използвани са следните методи на анализ:

1. Метод на статистическа групировка на данните – признаците са подредени според вида си във вариационни, интервални, категорийни, степенни и динамични статистически редове.

2. Метод на статистическото оценяване:

а/ точкови оценки – за изчисляване на средната аритметична величина на непрекъснати признаци е използвана формулата:

$$\bar{X} = [\Sigma X]/n$$

В случаите на неправилно разпределение на данните, напр. триглицериди, кръвна глюкоза и др., е използвана медианата на разпределението на даден признак – тази стойност на признака, която разделя разпределението на участниците наполовина. Освен това, при значимо разминаване от нормалната крива на разпределението се използва и математическо преобразуване на данните, напр. логаритмична трансформация на данните.

Като мярка за дисперсията на признаците е използвано стандартно отклонение (σ , SD), което се изчислява по формулата:

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum (X - \bar{X})^2}{n-1}}$$

При използване на медиана, като метод за оценка на дисперсия е приложен интерквартилният обхват, който посочва стойности, съответстващи на 25-я и 75-я персентили от разпределението.

б/ интервални оценки

➤ Достоверна вероятност (сигнификантност) – p

При коефициенти $p=0,95$ (95%), грешката от I род е 0,05 (5%). При множествени сравнения сме коригирали общата грешка по метода на Bonferoni.

➤ Интервали на доверителност (CI)

Интерпретират се като вероятността посоченият интервал да съдържа в себе си реалната точкова оценка на популацията. Използвали сме 95% интервали на доверителност.

3. Графичен метод.

Използвани са линейни и плоскостни графични изображения, кръгови и кръгово-срезови диаграми, обемни диаграми, символни диаграми.

4. Метод на персентилите – при определяне на някои подгрупи са определени квантили (25-ти, 50-ти и 75-ти персентил на разпределението) или

тертили (33-ти, 66-ти перцентил), ако няма достатъчно участници в квантилите на разпределението. В някои случаи, където е уместно, сме прилагали бинарно разпределение чрез използване на 50-ти перцентил за разделяне на участниците в подгрупи на висока и ниска активност поради малък брой на заявите този вид физически движения.

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

6. Непараметричен анализ – за анализ на категорични признаци се използва критерий χ^2 (хи-квадрат) на Pearson или τ -анализ на Kendall, когато се борави с редови категорични признаци. Когато очакваният брой в дадена клетка е под 5, сме използвали точния метод на Fisher вместо този за хи-квадрат. Когато има повече от две категории на категоричните признаци, сме прилагали Phi тест или този по Cramer V. При групирания анализ по-голям интерес представляват различните разпределения в двете групи и разликата по диагонала на четирикратната таблица.

7. Корелационен анализ по метода на Pearson и на Spearman при неправилно разпределение. Корелационен коефициент, изчислен по двата метода, приема стойности между -1 и 1, като знакът е в зависимост от посоката на асоциация, а стойности над 0,7 се приемат за силна корелация, под 0,4 - за слаба.

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

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

Където

β_0 – константа, наречена начална (intercept)

β_i – изчислени регресионни коефициенти на променливите

x_i – стойности на признаците n , включени в уравнението

9. Методи за оценка на съгласието между отделните функции за определяне на СС риск се приложи критерия на Cohen κ (капа). Стойности на $\kappa=0,61-0,80$ показват добро съгласие между различните начини на изследване (Kleinbaum и съавт., 2013).

За оценка на надежността на методите за изчисление на СС риск използвахме коефициента на вътрекласова корелация (intraclass correlation

coefficient, ICC), Описва колко силно единици в една и съща група си приличат. Той едновременно изразява корелацията и съгласието на различните оценъчни скали. ICC стойност под 0,5 сочи за лоша надеждност, между 0,5 and 0,75 – умерена надеждност, между 0,75 и 0,9 – добра и над 0,9 отлична надеждност (Коо и съавт., 2016). Друг начин за оценка на надеждността е чрез използване на коефициентът α на Cronbach.

Приложихме и графичния метод на кривата за оценка на “характеристиките на приемащия оператор” (ROC криви), като за базисна се прие функцията от Фрамингамското проучване и другите две формули се сравниха с тях. При този начин на оценка от съществено значение е площта под кривата (AUC), която отразява едновременно чувствителността и специфичността на нов метод на изследване спрямо референтния. Стойности на AUC 0,5 показва липса на съгласие между двата начина на изследване, а 1,0 разкрива перфектно съвпадение.

Проучването е проведено след получено разрешение от Комисията по етика на научните изследвания при МУ-Варна - протокол/ решение No72, заседание на 01.03.2018г. Всеки участник е подписал информирано съгласие.

4. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

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. и IQR 37-51 г.

Средната възраст на участниците с Т13Д е $42,68 \pm 10,4$ год., а при участниците без Т13Д, тя е $45,14 \pm 9,17$ г. Средна разлика между двете групи - 2,45 г., която е статистически незначима - $p=0.11$ (t-test).

Общото разпределение по пол на всички участници с изследването е 54,1% мъже и 45,9% жени. При болни с Т13Д разпределението е 53,2% мъже срещу 46,8% жени, а при контролите 55,9% мъже срещу 44,1% жени, (тест χ^2 -квадрат = 0,73, Fisher's exact test 0,75) (фиг.1).

Средната давност на диабета при лица с Т13Д е $25,31 \pm 8,22$ г., 95%CI 23,85-26,78, ранг 11-58 год., медиана 24 г. Средният гликиран хемоглобин е $8,42 \pm 1,75\%$ ($68,5 \pm 8,8$ mmol/mol), 95%CI 8,11-8,73% ($65,1-71,9$ mmol/mol).

4.1. Артериална хипертония

За целта на това изследване дефинирахме АХ като: АН $\geq 140/90$ mm Hg, анамнеза за АХ или лечение за АХ. Всяко отделно използвано лекарство е класифицирано според фармакологичната група, към която принадлежи.

Средното АН според наличието на Т13Д показва значима разлика от 7,04 mm Hg, 95%CI 1,88–12,20 в САН между тези със и тези без Т13Д и незначима разлика в ДАН – 2,3 mm Hg, 95%CI -0,99–5,59 mm Hg (табл. 1). Стойностите на АН при болни с Т13Д и контролните участници по пол са показани в таблица 2 и фиг. 1.

Табл. 1. Средни стойности на САН и ДАН при контроли и участници с Т13Д.

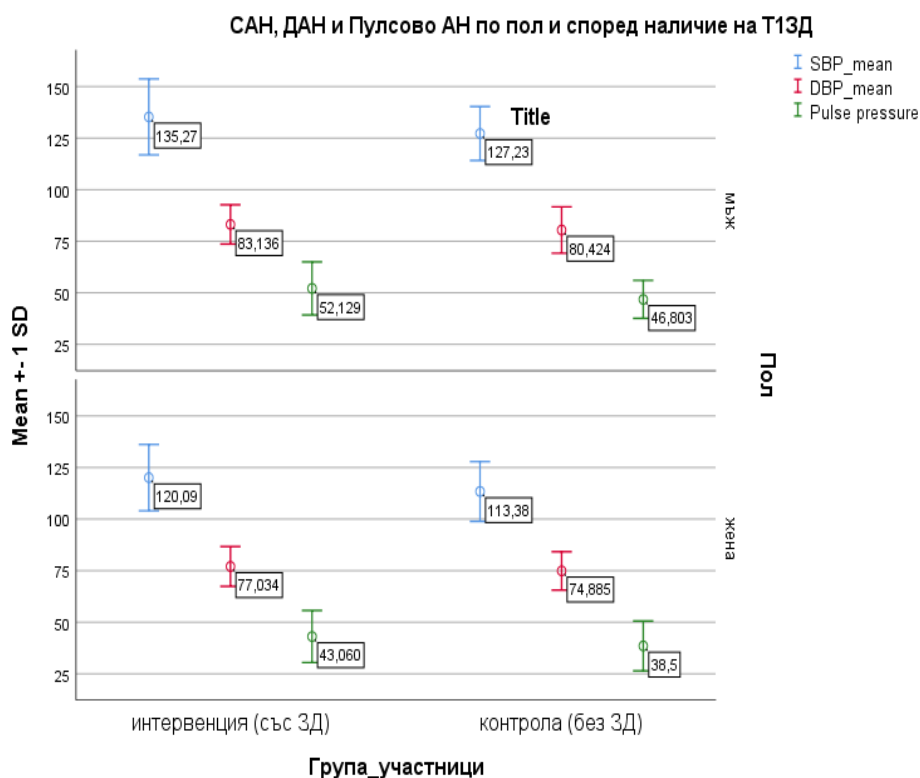
	Група участници	Брой	Средно	Станд. отклонение	Станд грешка
САН средно	Т13Д	124	128,17	18,87	1,69
	Контроли	59	121,13	15,26	1,99
ДАН средно	Т13Д	124	80,28	10,02	0,9
	Контроли	59	77,98	10,72	1,39
ПАН средно	Т13Д	124	47,89	13,47	1,21
	Контроли	59	43,14	11,27	1,47

Табл. 2. АН при участници с и без Т13Д, според пола им.

	Болни с Т13Д		Контроли		p*
	Мъже	Жени	Мъже	Жени	
САН (mm Hg)	135.26±18.39	120.09±16.05	127.23±13.08	113.38±14.48	0.005
ДАН (mm Hg)	83.14±9.53	77.03±9.63	80.42±11.24	74.88±9.31	0.123
ПН (mm Hg)	52.13±12.83	43.06±12.60	46.80±9.20	38.50±12.08	0.011

* - ниво на значимост за разликата между случаи и контроли, еднофакторен анализ на ANOVA.

Фиг. 1. Систолно, диастолно и пулсово АН по пол и по изследвана група.



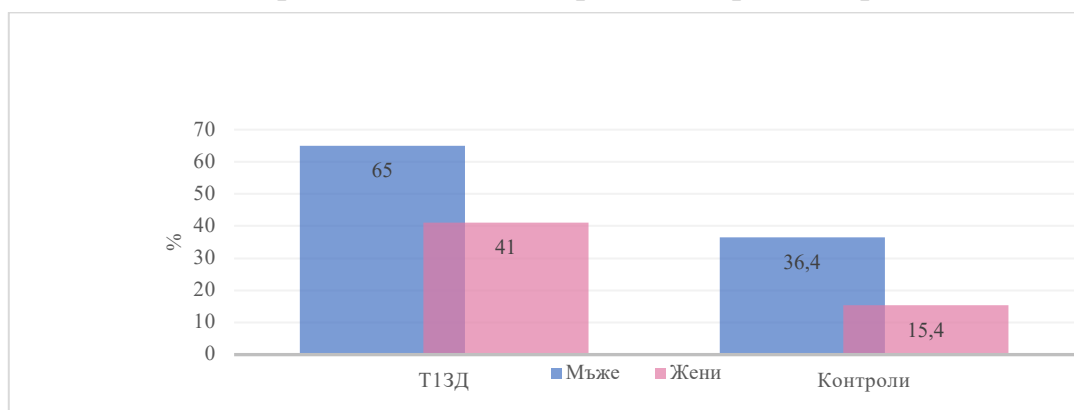
Наличието на Т13Д значително и независимо повишава стойностите на АН. Наличието на Т13Д независимо повлиява стойностите на АН, след коригиране за основните замъгляващи фактори. Моделите на линейна регресия за САН, ДАН и ПН са представени в таблица 3. Средната изчислена разлика в САН спрямо контролите е 8,37 mm Hg, в ДАН – 4,92 mm Hg и в ПН – 5,19 mm Hg.

Табл. 3. Линејни регресионни модели, използвајќи поэтапен подход за избор на предиктори. Независими променливи: пол, возраст, наличие на Т13Д, ИТМ, креатинин, гликиран хемоглобин.

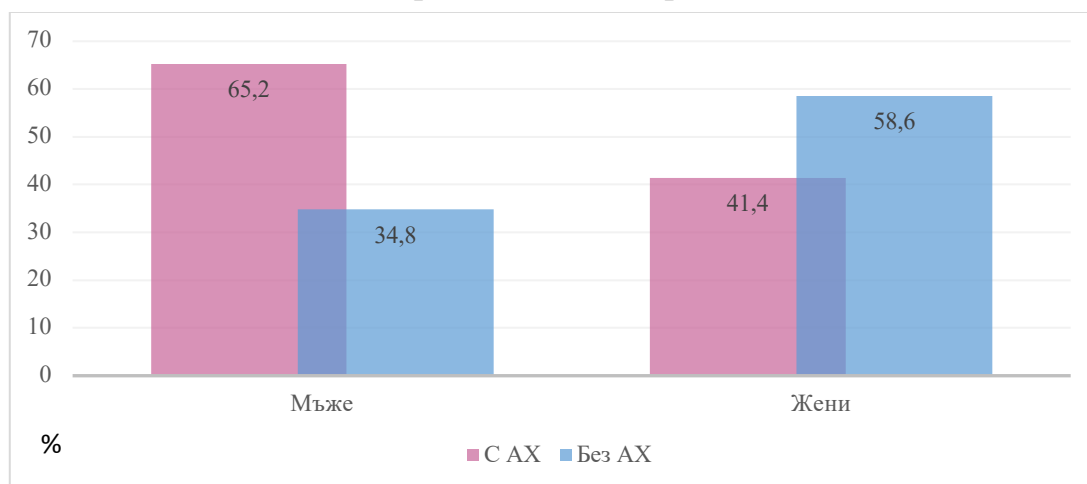
Модел	Бета коефициент	Стандартна грешка	p
САН			
Константа	111.75	9.70	<0.0001
Пол мъже/жени	-11.84	2.34	<0.0001
Т13Д да/не	-8.37	2.45	0.001
ИТМ	0.84	0.27	0.002
Възраст	0.29	0.12	0.013
Креатинин	0.10	0.05	0.023
ДАН			
Константа	72.41	5.16	<0.0001
ИТМ	0.72	0.16	<0.0001
Пол мъже/жени	-4.92	1.40	0.001
Т13Д да/не	-3.24	1.49	0.031
ПН			
Константа	40.38	5.86	<0.0001
Пол мъже/жени	-7.07	1.72	<0.0001
Възраст	0.36	0.08	<0.0001
Креатинин	0.10	0.03	0.004
Т13Д да/не	-5.19	1.80	0.004

АХ е налице при 84 (45,4%) от всички участници. Значително по-честа е тя при пациентите с Т13Д, отколкото при контролите – 67 (54%) срещу 17 (27.1%), $p=0.001$. Също така, АХ е по-честа при мъжете, отколкото при жените – 55 (55.6%) срещу 28 (33.3%), $p=0,011$ (Fisher's test) . Разликата в честотата по пол е за сметка на участниците с Т13Д , докато при контроли разликата е незначима статистически (фиг. 2 и 3).

Фиг. 2. Честота на АХ според група и пол. Тестуване за разлики между полове: $p=0,008$ за Т13Д и $p=0,085$ при контролите.



Фиг. 3. АХ според пола само при болни с Т13Д



Общо за 63 участници (34,4%) има данни за предходна АХ. Участниците с Т13Д са имали два пъти по-често анамнеза за предходна АХ в сравнение с контролите – 51(41,1%) vs 12(20,3%), $p=0,001$. Подобна разлика има и по пол: 43 (43,4%) от мъжете с/у 20(23,8%) от жените, $p=0,026$. Новооткрита АХ ($АН \geq 140/90$, но без анамнеза за предходна АХ) имат 21 участници (25,3%), без разлика дали е налице или не Т13Д – 15 (25,4%) vs 4 (25%).

Хипертонията е контролирана според целите на ESH/ESC само при 30 от всички участници с АХ (фиг. 4), без разлика между болните с Т13Д и контролната група – 35,8% срещу 37,5%, $p=0,9$.

Фиг. 4. Контрол на АН при участници с АХ.



Ако приемем по-строгите цели на АН ($<130/80$), съгласно насоките на АНА/АСС, тогава само 13,25% от участниците с АХ са с контрол на АН, отново без разлика между двете групи.

4.1.1. Лечение на АХ

Никаква терапия не е прилагана при 28% от всички участници с хипертония и това е по-често при болни с Т13Д, отколкото в контролната група – 30% срещу 19%, $p=0,485$. Монотерапията е използвана като цяло при 32%, 30% срещу 37% в подгрупите, докато комбинираната терапия е използвана при 40% от всички хипертоници, по-често при контролите (43%), отколкото при болни с Т13Д (39%), $p=NS$. Най-честият антихипертензивен клас медикаменти, използвани при пациенти с АХ, са АКЕ-инхибитори (37%), следвани от бета-блокери (31%), АРБ (23%), диуретици (22%), блокери на калциевите канали (19%), лекарства с централно действие (10%). Няма значителна разлика между болните с Т13Д и контролите. Фиксираните комбинации в едно хапче са предпочитани при повечето пациенти на комбинирано лечение – при 20 (61%) от тези, които използват повече от едно лекарство. Контролите са били по-често на фиксирано лечение в едно хапче - 6 (86%), отколкото пациентите с Т13Д - 14 (54%), но вероятно поради малкия брой тази разлика не е значима ($p=0,2$, точен тест на Fisher).

4.1.2. Обсъждане

В това проучване установихме значително по-високи САН и ПН и тенденция към по-високо ДАН при пациенти с Т13Д в сравнение с контролите, независимо от техния пол. Средната предвидена разлика в АН между двете групи е 8,4/4,9 mm Hg. Колкото по-високо е артериалното налягане, толкова по-висок е рискът от ССЗ. Има голямо количество данни, които показват, че САН и ПН са по-важни прогностични фактори за заболяемостта и смъртността от ССЗ от ДАН (Borghì и съавт., 2002; Franklin и съавт., 2009). Това важи особено за пациенти с диабет и АХ.

Лицата с Т13Д са със значително по-високо разпространение на АХ, отколкото при сходни контроли – всеки втори в сравнение с един на всеки четирима. Тези резултати са в съгласие с данните от други проучвания. В проучването САСТІ (Maahs и съавт., 2005) разпространението на АХ е 43% при лица с Т13Д срещу 15% в контролната група, въпреки че тяхната кохорта е по-млада (средна възраст 38 години), но давността на Т13Д е сходна – 23 години. Съобщава се, че разпространението на АХ е по-ниско в проучването EURODIAB IDDM Complications, където около една четвърт от пациентите в това кръстосано проучване са били хипертоници (Collado-Mesa и съавт., 1999). Но, отново, популацията на Т13Д е по-млада (средна възраст 32 години) и с много по-ниска продължителност на заболяването – 14 години. Изследването на епидемиологията на диабетните усложнения в Питсбърг проследява

проспективно пациенти с Т13Д в продължение на 10 години, където честотата на АХ е 29% (Zgibor и съавт., 2010). В нашето проучване 25% от пациентите с хипертония са новодиагностицирани. Не открихме връзка на новооткрита АХ с нивата на HbA1c (пациенти срещу контроли) или лечение на диабет.

Седемдесет процента от пациентите с АХ в проучването са лекувани, но контрол е постигнат само при 36% според по-консервативната граница <140/90 mm Hg, и само при по-малко от 15%, ако са приложени по-строги критерии от <130/80 mm Hg. Нашите резултати са подобни на тези от други проучвания при Т13Д – лечение е приложено в 75% в Pittsburgh, 87% в САСТI, 69% в EURODIAB (Zgibor и съавт., 2010; Maahs и съавт., 2005; Soedamah-Muthu и съавт., 2004).

Комбинираната терапия е предпочитаният начин за лечение на АХ от участниците в проучването – 40%, а от тях мнозинството използват „комбинация в едно хапче“. Това е и в съответствие с настоящите препоръки и тенденции за управлението на АХ. Комбинациите с фиксирани дози имат няколко предимства – по-добри резултати, икономически изгодни са и, най-важното, подобряват съответствието с алгоритмите на лечение (Williams и съавт., 2019; de Voer и съавт., 2017; Whelton и съавт., 2018). Същата тенденция на по-висока употреба на комбинация беше забелязана в проучванията на EURODIAB (Collado-Mesa и съавт., 1999). АКЕ-инхибиторите са предпочитания клас и, заедно с АРБ, инхибиторите на системата ренин-ангиотензин II представляват 60% от цялото лечение. Този факт е в съгласие с предишни проучвания при болни с Т13Д (Maahs и съавт., 2005; Gomes и съавт., 2012; Soedamah-Muthu и съавт., 2002). Доказано е, че тези лекарства имат значителни ренопротективни и сърдечно-съдови защитни ефекти при пациенти със захарен диабет, без вредни метаболитни странични ефекти. Интересна констатация е относително високият дял на бета-блокери и лекарствата с централно действие, които заедно съставляват над 40% от всички лекарства. Има няколко възможни обяснения на това откритие. Една от възможните причини е първоначалната автономна невропатия с по-висока сърдечна честота в покой. Друг фактор е терапевтичната инерция на техните лекари, които следват по-стари препоръки и са свикнали да разглеждат бета-блокери и диуретиците като първи избор за лечение на АХ.

4.2. Дислипидемия

Липидните нарушения са основен рисков фактор за развитие на ССЗ и оценката им при пациенти с дълготраен Т13Д е важна за успешната им профилактика. На табл. 4 са представени средните стойности на всеки липиден показател, изследван в двете групи участници.

Гранична статистическа значимост се установява само при нивата на HDL-холестерол, които са с 0,13 ммол/л по-високи при болни с Т13Д отколкото при контроли, $p=0,05$. В контролната група има повече участници с високи нива на LDL-холестерол $>3,51$ ммол/л (най-висок тертил на разпределението) - 37,3% срещу 31,5% в групата на болни с Т13Д, $p=0,46$.

В стойностите на триглицериди няма значима разлика между двете групи, както в абсолютни стойности, така и като отношение с HDL-холестерол. Числово ТГ са средно по-високи с 0,22 ммол/л при Т13Д, както и отношението ТГ/HDL с 0,28, но тези разлики са незначими статистически, $p=0,21$ и $p=0,38$, респективно. Високи нива на ТГ $\geq 1,7$ ммол/л са намерени при 13,7% от тези с Т13Д и 13,6% за контроли, $p=0,978$.

Като дислипидемия сме дефинирали: LDL-холестерол >3 ммол/л, ТГ $>1,7$ ммол/л, HDL-холестерол $<1,0$ ммол/л за мъже и $<1,2$ ммол/л за жени.

При болни с Т13Д, дислипидемия се установява при 56,5%, а при контролите – 62,7%, $p=0,52$.

Атерогенна дислипидемия (ТГ $>1,7$ ммол/л и HDL-холестерол $<1,0$ ммол/л за мъже и $<1,2$ ммол/л за жени) се среща само при 3,2% от болните с Т13Д и 3,4% от контролите, $p=0,954$.

Табл. 4. Средните стойности от липидния статус на болните с Т13Д и контроли.

Стойности на липиди според група	Болни с Т13Д (n=124)	Контроли (n=59)	p
	Mean \pm SD	Mean \pm SD	
Общ холестерол ммол/л (2.7-5.18)	5.29 \pm 1.08	5.24 \pm 0.94	0.717
LDL-холестерол ммол/л (0.00-2.60)	3.12 \pm 0.84	3.25 \pm 0.85	0.133
HDL-холестерол ммол/л (1.00-1.60)	1.57 \pm 0.44	1.44 \pm 0.37	0.056
VLDL-холестерол ммол/л (0.00-1.04)	0.65 \pm 0.93	0.58 \pm 0.44	0.101
Триглицериди ммол/л (0.10-1.70)	1.44 \pm 2.03	1.19 \pm 0.62	0.252
ТГ/HDL-холестерол	1.21 \pm 3.39	0.94 \pm 0.72	0.384

4.2.1. Липиден статус и инсулинова резистентност

Друг важен маркер, свързан с метаболизма, е инсулиновата резистентност (ИР). „Златният стандарт“ за количествено определяне на инсулиновата чувствителност е хиперинсулинемичната еугликемична кламп-техника. Предвид сложния характер на техниката са предложени и други начини за оценки на ИР, като най-популярен е хомеостазният модел за оценка на инсулинова резистентност (НОМА-IR). Основава се на математически модел ($\text{НОМА-IR} = \text{глюкоза на гладно (mM)} \times \text{инсулин на гладно (mU) / L} / 22,5$). Нормално той е $<2,5$, а над тази стойност се приема за повишен според някои автори (Gutch и съавт., 2015). В настоящото изследване НОМА-IR е значимо по-висок при болните с Т13Д, отколкото при контроли. Поради неравномерно разпределение се сравнява медиана на двете групи 7,07 (IQR 1,99-23,41) при Т13Д срещу 1,56 (IQR 0,86-2,74), $p < 0,0001$ според непараметричния тест на Mann-Whitney. При групата Т13Д над 2/3 от лицата са с повишен НОМА-IR, а при контролите са само малко над 1/3 ($\chi^2 = 16,66$, $p < 0,0001$).

Предложен е друг по-нов индекс за оценка на инсулинова резистентност - триглицериди/глюкоза TyG , който се изчислява чрез измерване на триглицеридите и кръвната захар на гладно като: $\text{LN} [\text{tryglycerides (mg/dL)} \times \text{glucose (mg/dL)} / 2]$.

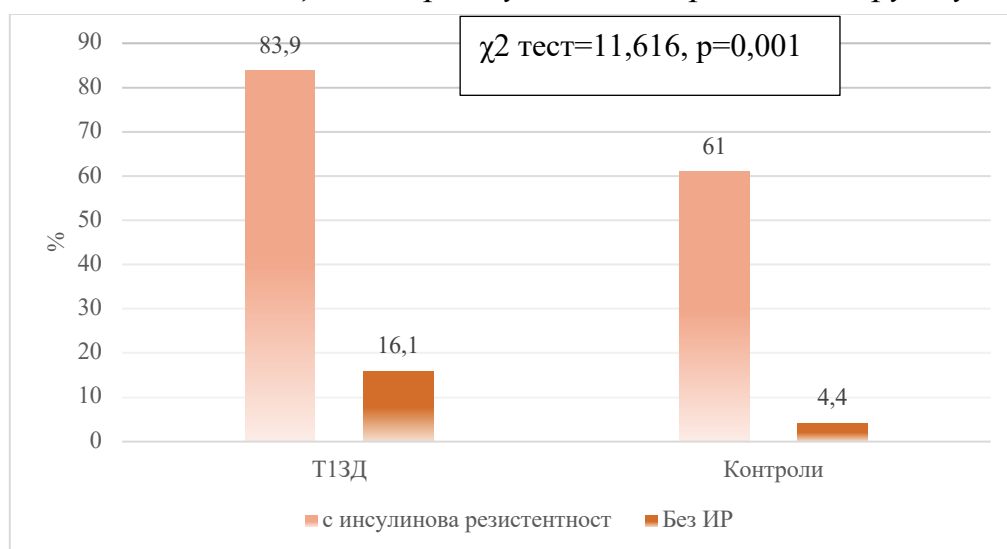
Според едно изследване на Salazar и съавт., 2017, разделителна стойност за инсулинова резистентност е TyG индекс 4,49, с чувствителност 82,6% и специфичност 82,1% ($\text{AUC} = 0,889$, 95% CI: 0.854-0.924). При нашите болни резултатът е представен на таблица 5.

Табл. 5. TyG индекс при контроли и болни с Т13Д.

	Група участници	N	Средно	Ст. девиация	Средна ст. грешка
TyG индекс	Т13Д	124	4,87	0,39	0,03
	Контроли	59	4,56	0,31	0,04

Разликата е 0,30 единици в повече за лицата с Т13Д, 95%CI 0,19-0,42, $p < 0,0001$ и те по-често имат ИР отколкото контролите, пресметнато чрез TyG индекс (фиг. 5).

Фиг. 5. Наличие на ИР, оценена чрез TyG индекс сред двете групи участници.



Съгласието между два метода за оценка на инсулинова резистентност е сравнително добра: Spearman's ρ коефициент 0,396, p<0,0001; Кappa 0,225, p=0,001; Cronbach's alpha 0,39, p=0,001; Interclass correlation Coefficient (ICC) 0,368, 95%CI 0,159-0,526, p=0,001.

4.2.2. Дислипидемия и артериално налягане

Резултатите от нашето изследване показват, че участници с дислипидемия имат по-високи нива на САН и на ДАН, независимо дали са с T13D или без (табл. 6).

Табл. 6. САН при участници с и без дислипидемия, разделени според наличието на T13D.

	Група участници	Средно САН	Станд. отклонение	Брой
Без дислипидемия	T13D	124,56	16,47	54
	Контроли	114,29	14,33	22
	Общо	121,59	16,47	76
С дислипидемия (LDL>3 mmol/l, TG>1,7 mmol/l, HDL<1 за мъже и <1,2 за жени)	T13D	130,95	20,20	70
	Контроли	125,19	14,48	37
	Общо	128,96	18,56	107
Всички участници	T13D	128,17	18,87	124
	Контроли	121,13	15,26	59
	Общо	125,90	18,05	183

За ДАН връзката с дислипидемията е същата, но най-вече в групата на контролите, докато при тези с Т13Д разликата е минимална. Поради това, при при еднофакторен линеен анализ наличието на Т13Д е несигнификантен фактор за пррдсказване на ДАН ($p=0,08$) (табл. 7).

Табл. 7. ДАН при участници с и без дислипидемия, разделени според наличие на Т13Д.

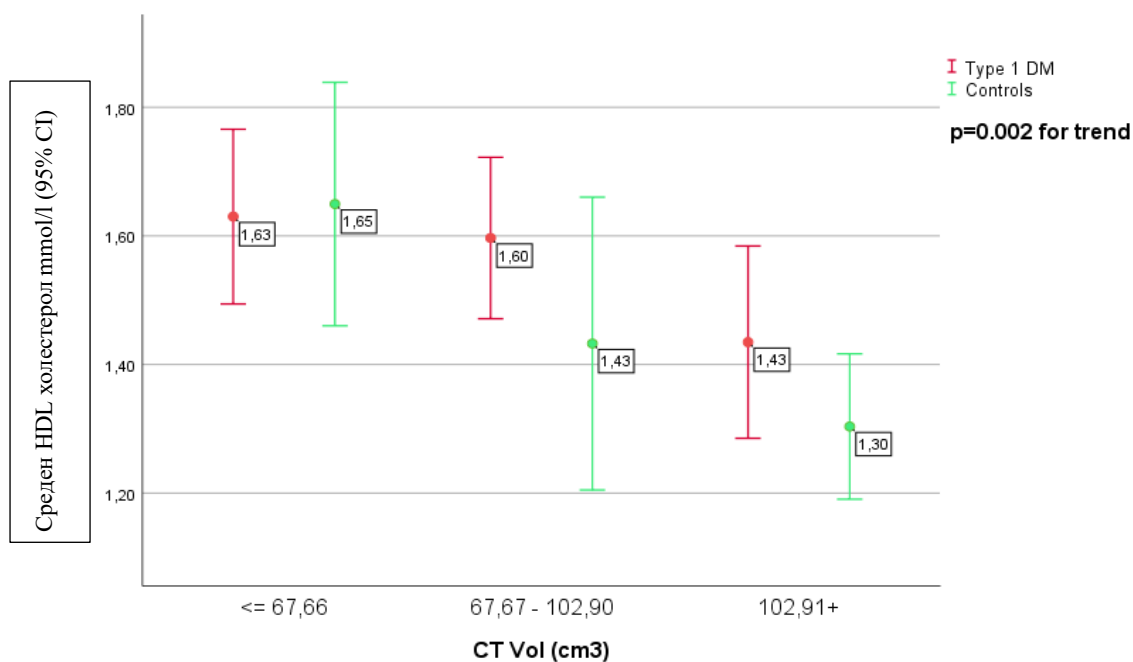
	Група участници	Средно ДАН	Станд. отклонение	Брой
Без дислипидемия	Т13Д	79,20	9,85	54
	Контроли	74,43	9,23	22
	Общо	77,82	9,86	76
С дислипидемия (LDL>3 mmol/l, TG>1,7 mmol/l, HDL<1 за мъже и <1,2 за жени)	Т13Д	81,11	10,13	70
	Контроли	80,09	11,09	37
	Общо	80,76	10,43	107
Всички участници	Т13Д	80,28	10,02	124
	Контроли	77,98	10,72	59
	Общо	79,54	10,28	183

САН има слаба корелация единствено с отношение ТГ/HDL – Spearman's $\rho=0,30$, $p<0,0001$ и много слаба корелация с общ холестерол – $\rho=0,16$, $p=0,03$. Няма корелация с други липидни показатели, докато ДАН не показва никаква значима корелация с който и да е от липидните показатели.

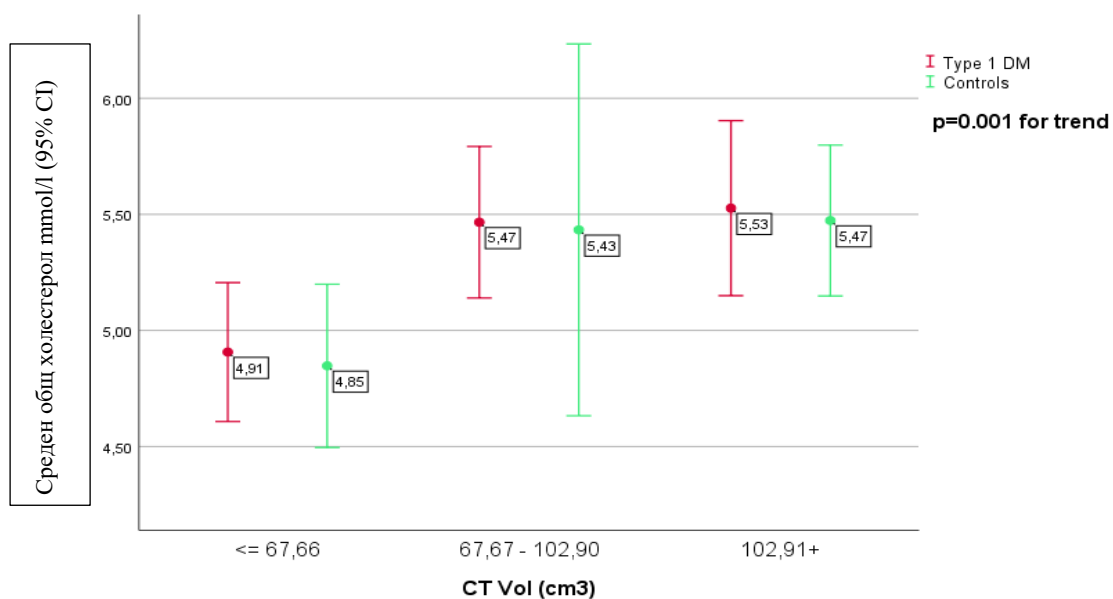
4.2.3. Липиди и образни маркери за повишен СС риск

Извършихме оценка на връзката на липидните показатели и епикардна мастна тъкан, оценена чрез КТ-метод и разделена по тертили на разпределението. Всички резултати се оказаха значими и зависимостите не се влияят от това дали участниците са диабетици или не (фиг. 6, 7, 8).

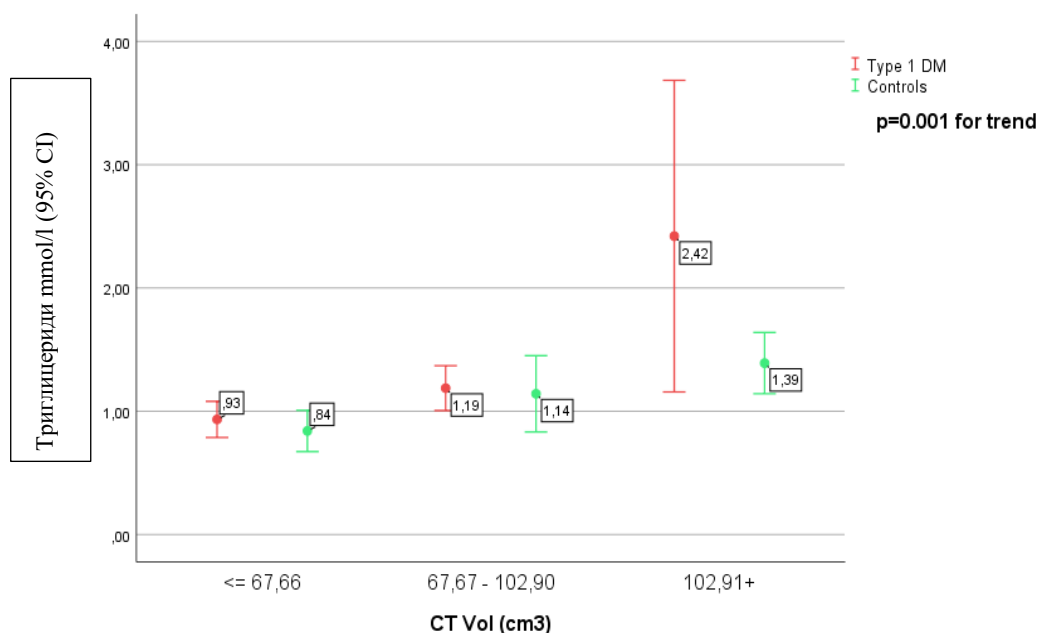
Фиг. 6. Разпределение на HDL-холестерол според ЕМТ тертили за болни с Т1ЗД и здрави контроли поотделно.



Фиг. 7. Разпределение на общ холестерол според ЕМТ тертили за болни с Т1ЗД и здрави контроли поотделно.



Фиг. 8. Разпределение на триглицериди според ЕМТ тертили за болни с Т13Д и здрави контроли поотделно.



Подобна връзка, обаче, не се потвърди с КАКС. Липидните показатели не показват значима линейна връзка с повишаване на калция в коронарните съдове, с изключение на слаба зависимост с VLDL ($p=0,011$, тест one way ANOVA) и ТГ ($p=0,36$).

4.2.4. Таргет за липиди и лечение

Определихме постигнатата прицелна стойност на LDL-холестерол при всички участници от проучването според последните две издадени препоръки за лечение на дислипидемия на европейското дружество по кардиология.

Според препоръките от 2016 г., където се приемат стойности под <1,8; <2,6; <3,0 според общият СС риск, участниците с постигнати прицелни стойности с Т13Д са 16 на брой (12,9%) и 25 (42,4%) за контроли, $p<0,0001$.

Според най-новите препоръки на европейското дружество по кардиология от 2019-2021, където прицелните стойности на LDL-холестерол са <1,4; <1,8; <2,6; <3,0, постигнати таргети се наблюдават само при 3 пациента с Т13Д (2,4%) и 21 (35,6%) при контролите, $p<0,0001$.

Липидопонижаваща терапия провеждат общо 15 участници (8,2%), 14 с Т13Д (11,3%) и 1 от контролната група (1,7%). От тях на лечение със статини са 13 (7,1%). Най-застъпени са розувастатинът – 6 Т13Д (4,8%) или 40% от всички с липидопонижаваща терапия, и аторвастатинът – 5 участника с Т13Д (4%) и 1 от контролите (1,7%) или 40% от всички с липидопонижаваща терапия. Само 1

участник с Т13Д е на лечение със симвастатин (0,8%) или 6,7% от всички на липидопонижаваща терапия.

Двама от участниците, които не са на лечение със статин, приемат Омега-3 еквиваленти, като и двамата са с Т13Д (1,6% от всички участници) или 13,3% от всички на липидопонижаваща терапия.

4.2.5. Обсъждане

В нашето проучване установихме, че дислипидемията е еднакво силно разпространена както при лица с Т13Д, така и при контролите – 56,5% и 62,7%, $p=0,52$. Нашите резултати се доближават в голяма степен до вече проведени проучвания, въпреки че повечето от тях обхващат деца и млади възрастни. В SEARCH for Diabetes in Youth population, национално многоцентрово проучване в САЩ, оценяващо деца и млади възрастни с диабет, беше съобщено през 2006 г., че 47% от пациентите на възраст над 10 години са имали LDL > 100 mg/dL (> 2,6 mmol/L), а 15% - > 130 mg/dL (> 3,4 mmol/L) (Kershner и съавт., 2006). От тогава са проведени и други мащабни световни проучвания, които показват различно високо разпространение на дислипидемия в детската диабетна популация. През 2008 г. един център в Обединеното кралство показва, че 38% от децата с Т13Д имат LDL > 100 mg/dL (> 2,6 mmol/L) и 10,8% с LDL > 130 mg/dL (> 3,4 mmol/L) (Edge и съавт., 2008). През 2015 г., проучване в Бразилия показва висок LDL > 100 mg/dL при 44% от лицата с Т13Д (на възраст 5–31 години) (Nomma и съавт., 2015). Голямо обсервационно проучване на пациенти с Т13Д в шведската клинична практика установи, че всяко 1 mmol/l увеличение на LDL-холестерола води до 9% по-висок риск от ССЗ при индивиди без липидопонижаващи лекарства. Същевременно, LDL-холестеролът не изглежда добър маркер за сърдечно-съдов риск при първична профилактика при пациенти със Т13Д (Heger и съавт., 2016). Проучването EURODIAB Prospective Complications Study на болни с Т13Д също установи, че LDL-холестеролът не предсказва ССЗ (Soedamah-Muthu и съавт., 2004).

Важно е, че привидно нормалните серумни концентрации на холестерол, често наблюдавани при болни с Т13Д, крият атерогенен липиден профил, с повишен липопротеин с междинна плътност и малък плътен липопротеин с ниска плътност (sdLDL) и дисфункционален липопротеин с висока плътност (Jenkins и съавт., 2004). Освен това, нивата на HDL-холестерола често са нормални или дори високи, както и в нашата група, освен ако гликемичният контрол е лош или не се е развила нефропатия (Dean и съавт., 1996). Допълнително рискът свързан с развитие на хипертриглицеридемия, е по-висок, отколкото в общата популация (Stamler и съавт., 1993).

Въпреки тези познания, изследванията свързани с атерогенна дислипидемия при болни с Т13Д са ограничени. В едно неголямо проучване в Испания от 2008 година се установява, че всеки пети болен с Т13Д има хипоалфалипопротеинемия или хипертриглицеридемия (Chillarón и съавт., 2013). Това не се потвърждава в нашето проучване, като участниците с атерогенна дислипидемия (Триглицериди > 1.7 и нисък HDL-холестерол) са само 3,2% от диабетците и 3,4% от контролите.

Важна цел, която продължава да придобива значение в клиничните и епидемиологични изследвания, е изследването за инсулинова резистентност, поради потенциалната роля на това състояние в патофизиологията на метаболитния синдром и повишен ССР. Няколко проучвания показват, че ТуГ индекс предсказва по-добре нивата на инсулинова резистентност. Резултатите от нашето проучване потвърждават този извод и сочат, че пациентите със Т13Д в изследването ни имат значително по-висок ТуГ индекс спрямо контролите – $4,87 \pm 0,39$ срещу $4,56 \pm 0,31$, $p < 0.0001$.

Всички липидни параметри се увеличават линейно и значително с всеки тертил на ЕМТ, с изключение на HDL-холестерол, който намалява по подобен начин, независимо от състоянието на диабета. Резултатите ни съответстват на вече известни в литературата подобни констатации. В проучване на болни с Т23Д, се установява наличието на широка корелация между ЕМТ и нивата на общ холестерол, HDL-холестерол и триглицеридите (Wang и съавт., 2009). Освен това, при изследване от 2008г., оценяващо ехографски измерена ЕМТ и рискови фактори за ССЗ, се установява позитивна асоциация между дебелината на ЕМТ и липидните параметри (Mookadam и съавт., 2010).

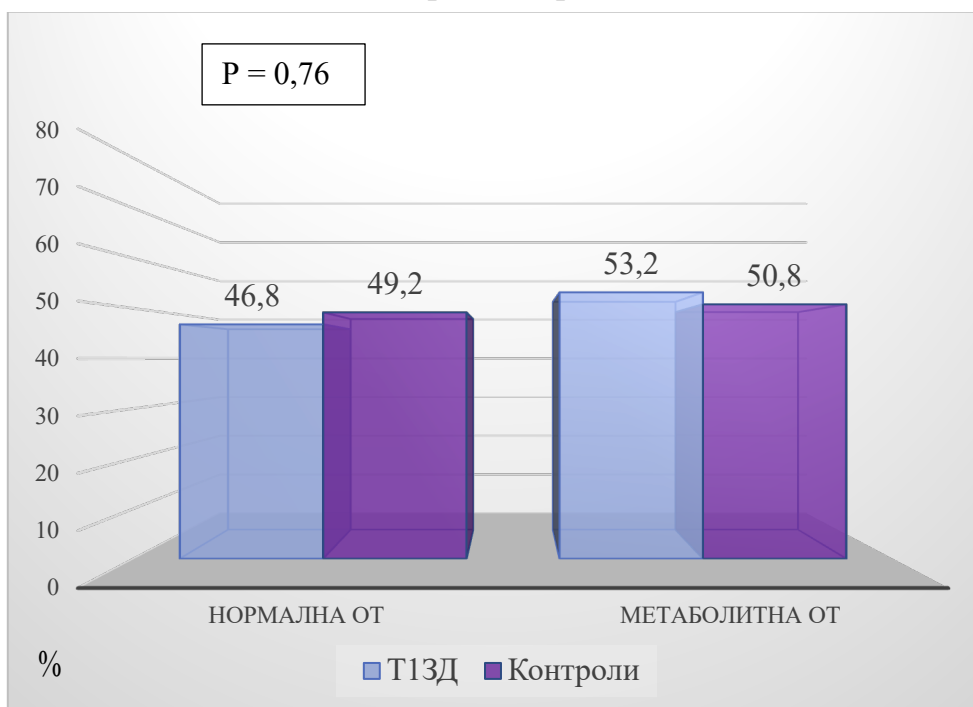
4.3. Затлъстяване

В това изследване наличието на наднормено тегло и затлъстяване определихме по общоприетия начин, като НТ дефинирахме при ИТМ между $25-29,99 \text{ kg/m}^2$, а като затлъстели определихме онези участници, при които ИТМ е над 30 kg/m^2 . Установихме, че пациентите с Т13Д са по-склонни да бъдат с наднормено тегло (34,7% срещу 20,3%), но по-малко са със затлъстяване (13,7% срещу 33,9%), отколкото контролите.

Контролите са по-често с наднормено тегло или затлъстяване – 54,2% от случаите и по-рядко с нормално тегло – 44,1%. При Т13Д 50,8% са с нормален ИТМ и 48,4% са с наднормено тегло или затлъстяване. ($p=0,009$).

По отношение на абдоминалното затлъстяване (определено като ОТ >94 см за мъже и >80 см за жени) няма разлика между двете групи (фиг. 9).

Фиг. 9. ОТ при контроли и Т13Д.



4.3.1. АН и параметри на затлъстяване

Относно хемодинамичните показатели, САН и ДАН очаквано нарастват с повишаване на ИТМ и на коремната обиколка независимо от наличието на Т13Д, докато СЧ не се променя (табл. 8, 9).

Табл. 8. ИТМ и хемодинамични показатели при Т1ЗД и контроли.

		N	Средно	Ст. девиация	Ст. грешка	95% сигурност Интервал на средна стойност		Минимум	Максимум
						Долна граница	Горна граница		
Средно САН	поднормено тегло	2	123,50	11,31	8,00	21,85	225,14	115,50	131,50
	нормално тегло	89	120,44	17,63	1,86	116,72	124,15	87,50	180,50
	наднормено тегло	55	129,98	18,85	2,54	124,88	135,07	92,00	170,00
	затлъстяване	37	133,08	14,02	2,30	128,40	137,75	99,50	156,50
	Общо	183	125,89	18,04	1,33	123,26	128,53	87,50	180,50
Средно ДАН	поднормено тегло	2	74,25	14,49	10,25	-55,98	204,48	64,00	84,50
	нормално тегло	89	76,52	8,61	,91	74,70	78,33	59,00	100,00
	наднормено тегло	55	80,82	11,15	1,50	77,81	83,84	60,00	108,00
	затлъстяване	37	85,17	10,02	1,64	81,83	88,51	60,50	105,00
	Общо	183	79,54	10,27	,75	78,04	81,03	59,00	108,00
Средна СЧ	поднормено тегло	2	92,75	18,73	13,25	-75,60	261,10	79,50	106,00
	нормално тегло	89	81,17	13,04	1,38	78,42	83,92	48,50	118,50
	наднормено тегло	55	79,51	8,24	1,11	77,28	81,74	61,00	97,00
	затлъстяване	37	80,29	11,63	1,91	76,41	84,17	60,00	104,50
	Общо	183	80,62	11,54	,85	78,94	82,31	48,50	118,50

Табл. 9. ОТ и хемодинамични показатели при Т13Д и контроли.

		N	Средно	Ст. девиация	Ст. грешка	95% сигурност Интервал на средна стойност		Минимум	Максимум
						Долна граница	Горна граница		
Средно САН	Нормална ОТ	87	122,00	18,19	1,95	118,12	125,88	91,50	180,50
	Метаболитна ОТ	96	129,42	17,25	1,76	125,93	132,92	87,50	170,00
	Общо	183	125,89	18,04	1,33	123,26	128,53	87,50	180,50
Средно ДАН	Нормална ОТ	87	76,50	9,41	1	74,49	78,51	59,00	100,00
	Метаболитна ОТ	96	82,29	10,28	1,05	80,20	84,37	60,50	108,00
	Общо	183	79,54	10,27	,75	78,04	81,03	59,00	108,00
Средна СЧ	Normal WC	87	80,66	12,55	1,34	77,98	83,33	57,50	118,50
	Metabolic IDF WC	96	80,59	10,61	1,08	78,44	82,74	48,50	104,50
	Общо	183	80,62	11,54	,85	78,94	82,31	48,50	118,50

Т13Д не променя зависимостта на АН по категория ИТМ, като и двата фактора са значими, без интерференция между тях (табл. 10,11).

Табл.10. САН при контроли и диабетици според ИТМ.

	ИТМ	Средно САН	Станд. Грешка
Т13Д	Нормален ИТМ	124,65	2,09
	Наднормено тегло	131,34	2,55
	Затлъстяване	133,35	4,06
Контроли	Нормален ИТМ	110,68	3,22
	Наднормено тегло	125,08	4,83
	Затлъстяване	132,85	3,74

Подобно е положението и с ДАН, само че линейният регресионен анализ показва статистическа незначимост на ефект на наличие на Т13Д върху ДАН, за разлика от ИТМ. И тук взаимодействие между ИТМ и двете изследвани групи липсва (табл.11).

Табл.11. ДАН при контроли и диабетици според ИТМ.

	ИТМ	Средно ДАН	Станд. Грешка
Т13Д	Нормален ИТМ	78,06	1,20
	Наднормено тегло	81,79	1,46
	Затлъстяване	84,82	2,33
Контроли	Нормален ИТМ	72,70	1,85
	Наднормено тегло	77,37	2,77
	Затлъстяване	85,47	2,15

Същата зависимост се наблюдава и за категориите на ОТ (табл 12).

Табл. 12. САН при контроли и диабетици според ОТ.

Група участници	мъже>94, жени>80 cm	Средно САН	Станд. отклонение	Брой
Т13Д	Нормална ОТ	125,86	19,15	58
	Метаболитна ОТ	130,19	18,51	66
	Общо	128,16	18,86	124
Контроли	Нормална ОТ	114,29	13,31	29
	Метаболитна ОТ	127,73	14,23	30
	Общо	121,12	15,25	59
Общо	Нормална ОТ	122	18,19	87
	Метаболитна ОТ	129,42	17,25	96
	Общо	125,89	18,04	183

Отношението на талия/ръст в двете изследвани групи показва негативно влияние върху САН, като тези с неблагоприятно отношение ОТ/Р>0,5 имат по-високо САН. Но при контролите разликата е >17 mm Hg, докато при Т13Д е „само“ над 7 mm Hg.

Статистически, ефектите на отношението на ОТ/Р върху САН са позначими, отколкото наличието на Т13Д, но няма диференцирана разлика на ефекта на ОТ/Р върху САН в двете групи (р за интеракция е 0,063) (табл 13).

Табл. 13. САН при контроли и диабетици според отношението на ОТ/Р.

	ОТ/Р (Binned)	Средно САН	Станд. отклонение	Брой
Т13Д	<= ,5	124,5	19,24	62
	,6+	131,83	17,89	62
	Total	128,16	18,86	124
Контроли	<= ,5	112,6	13,22	30
	,6+	129,94	11,93	29
	Total	121,12	15,25	59
Общо	<= ,5	120,61	18,31	92
	,6+	131,23	16,18	91
	Total	125,89	18,04	183

При ДАН, нарастването е за сметка на тези с метаболитна ОТ, докато наличието на Т13Д не оказва значимо влияние (въпреки 2,5 mm Hg разлика в ДАН между тези с нормална и тези с повишена ОТ). По-голяма разлика от около 6,5 mm Hg се наблюдава и при контролите, което изтъква по-скоро ефекта на абдоминалното затлъстяване върху ДАН, а не този на наличие на Т13Д (табл. 14).

Табл. 14. ДАН при контроли и диабетици според ОТ.

	мъже>94, жени>80 cm	Средно ДАН	Станд. отклонение	Брой
Т13Д	Нормална ОТ	78,92	9,27	58
	Метаболитна ОТ	81,47	10,55	66
	Общо	80,28	10,01	124
Контроли	Нормална ОТ	71,67	7,81	29
	Метаболитна ОТ	84,08	9,6	30
	Общо	77,98	10,71	59
Общо	Нормална ОТ	76,5	9,41	87
	Метаболитна ОТ	82,29	10,28	96
	Общо	79,54	10,27	183

Подобна е връзката и на ДАН с отношение талия/ръст, което се вижда на таблица 15.

Табл. 15. ДАН при контроли и диабетици според отношението на ОТ/Р.

	ОТ/Р (Binned)	Средно ДАН	Станд. отклонение	Брой
Т13Д	<= 0,5	78,12	9,54	62
	0,6+	82,44	10,08	62
	Общо	80,28	10,01	124
Контроли	<= 0,5	72,58	8,24	30
	0,6+	83,56	10,18	29
	Общо	77,98	10,71	59
Всички	<=0,5	76,31	9,46	92
	0,6+	82,8	10,07	91
	Общо	79,54	10,27	183

4.3.2. ЕМТ и затлъстяване

Установи се отлична корелация между стойностите на ИТМ и измерената чрез КТ и МРТ епикардна мастна тъкан и в двете групи участници. Корелационните коефициенти варират между 0,7 и 0,94 в зависимост от ИТМ и наличие на Т13Д, всички са статистически значими.

Значима корелация между ЕМТ, измерена по двата метода и ИТМ се установява при мъже с Т13Д и ИТМ<25, докато при тези с ИТМ между 25-30 корелацията е статистически лека към умерена. Поради малкият брой мъже с Т13Д и ИТМ>30, в тази група не се отчита значима корелация между обема на ЕМТ и ИТМ.

При жените диабетички, статистически значима корелация установяваме в групата с наднормено тегло.

При контролите добра корелация между обема на ЕМТ, измерен чрез МРТ и КТ и ИТМ се установява при мъжете с ИТМ 25-30.

Установява се отлична корелация между двата образни метода за оценка на висцералната мастна тъкан – ЕМТ и изчислена висцерална мастна тъкан чрез DEXA (фиг. 10).

За всеки 1 см² увеличаване на обема ВМТ в областта на корема ЕМТ нараства линейно с 0,03 см³, независимо от възраст, пол и наличие на Т13Д (Табл 16).

Фиг. 10. Корелация между ЕМТ чрез СТ и изчислена висцерална мастна тъкан чрез DEXA.

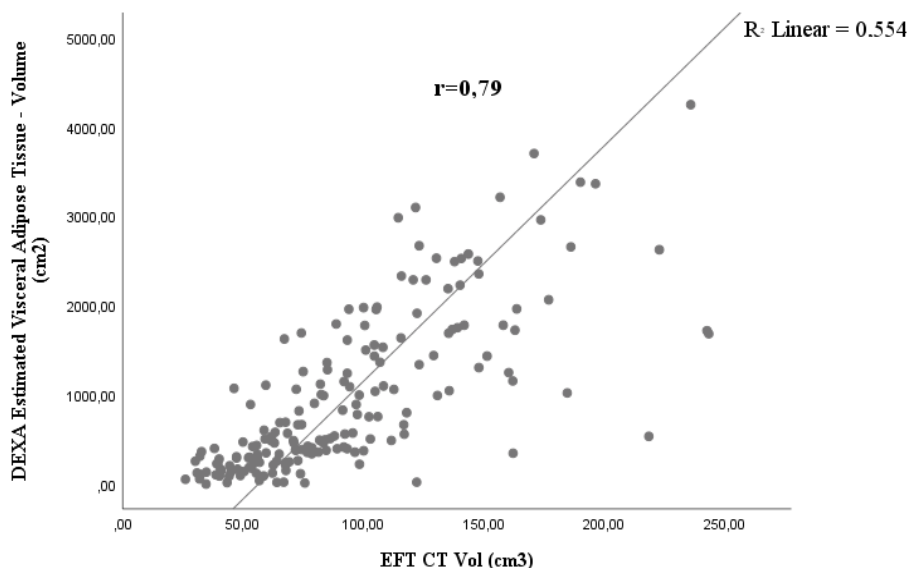


Табл. 16. Множествен линеен регресионен анализ на ЕМТ и връзката и с изчислената висцерална мастна тъкан чрез DEXA, коригирана за пол, възраст и за наличие на Т13Д.

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

Двата образни метода коректно разпределят участниците по тертили в 69,3% от случаите, като стойностите на Cohen's kappa са 0,545, $p < 0,0001$, а интракласовият корелационен коефициент (ICC) е 0,737, с показател Cronbach's $\alpha = 0,848$, $p < 0,0001$.

4.3.3. Обсъждане

Затлъстяването се явява като един от основните рискови фактори за развитие на ССЗ. В доказателство на това са данните от проучването Global Burden of Disease Study от 2015 г, при което се установява, че повече от 2/3 от смъртните случаи при лица със завишен ИТМ, са били следствие на ССЗ (GBD 2015 Obesity Collaborators и съавт., 2017).

В нашето изследване резултатите не са никак оптимистични, като повишени стойности на ИТМ се наблюдават сред голям процент от участниците и от двете групи. Интересен резултат е, че пациентите с Т13Д са по-склонни да бъдат с наднормено тегло спрямо контролите - 34,7% срещу 20,3 %. За сметка на това по-малко от диабетиците са със затлъстяване -13,7% срещу 33,9%.

Тези резултати до голяма степен корелират на вече известни доказателства, свързани с повишените стойности на ИТМ през последните години (Сердарова, 2018). Например в проучването SEARCH for Diabetes in Youth се установява, че 22,1% от подрастващите с Т13Д са с наднормено тегло в сравнение с 16,1% от подрастващите без Т13Д. Всички те участват в Националното проучване за изследване на здравето и храненето (NHANES), затова сравнението е проведено в един и същ период от време и участниците са на сходна възраст (Liu и съавт., 2010). Също така, при възрастни с Т13Д от проучването Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications (Pittsburgh EDC), разпространението на затлъстяването нараства до 22,7% (Conway и съавт., 2010), докато в сравнителните данни от възрастни без диабет в NHANES нивата на затлъстяване също се увеличават с течение на времето, достигайки 33,8% (Flegal и съавт., 2010).

Висок процент на лица с повишена обиколка на талията се установява сред болните с Т13Д и контролите, като разлика между двете групи няма. Достатъчно са доказателствата, установяващи, че нивата на ВМТ, са свързани с променен кардиометаболитен рисков профил, предсказващ повишен риск от ССЗ (Després и съавт., 1990, 2008, 2012). Като допълнение към това, нашето изследване доказва, че САН и ДАН нарастват с повишаване на ИТМ и на коремната обиколка независимо от наличието на Т13Д, което допълнително повишава риска от ССЗ при тези лица.

Важен резултат от настоящото проучване е, че от направения анализ се установява увеличена ЕМТ при пациентите с дългогодишен Т13Д, за разлика от здравите контроли. Статистическият анализ демонстрира, че при мъжете с Т13Д се наблюдава значителна корелация между ЕМТ и ИТМ в групите с ИТМ<25 kg/m² и между 25–30 kg/m² – резултат, установен и в друго проучване

(Mohammadzadeh и съавт., 2018). Трябва да се има предвид, че вероятна причина за липса на добра зависимост при затлъстели диабетици в нашето проучване е свързано с относително малки брой пациенти в тази подгрупа. При контролите от всички групи не се открива корелация между ЕМТ и ИТМ, освен при мъжете в диапазона 25–30 kg/m².

Наличието на много добра корелация между двата метода за определяне на ВМТ потвърждава, че ЕМТ нараства с увеличаване на ВМТ в областта на корема. Като се вземе предвид значимата паракринна и проинфламаторна функция на ЕМТ, увеличеният ѝ обем засилва рисковете за развитие на ССЗ. И това е независимо от наличието на Г1ЗД. Този резултат допълва вече известните данни, че дебелината на ЕМТ, измерена ехокардиографски, има добра корелация с ВМТ, измерена чрез КТ и МРТ (Pierdomenico и съавт., 2013).

4.4. Съдова възраст

Съдовото стареене е независим рисков фактор за ССЗ. Съдовата възраст представлява възраст, определена според съдовия статус, различна от хронологичната. В това изследване направихме сравнение между реалната хронологичната възраст и съдова/сърдечна възраст, изчислена по формула на базата на Фрамингамския рисков скор (D'Agostino и съавт., 2008). Оказа се, че съществува добра корелация между хронологичната и съдовата възраст, независимо от изследваната група – по Pearson $r=0,63$, $p<0,0001$, и на Фиг. 11.

Фиг. 11. Корелация между биологична и съдова възраст на всички участници.



При T13Д средната разлика между васкуларна и биологична възраст е средно $17,69 \pm 12,19$ год., медиана 17 год., докато при контролите е $5,03 \pm 11,65$ год., медиана 2 год., $p < 0,0001$ (параметричен t-тест и непараметричен Mann-Whitney U тест).

Повече пациенти с T13Д имат по-голяма васкуларна отколкото хронологична възраст в сравнение с контролната група, Chi-square тест=25,86, $p < 0,0001$ (фиг. 12).

При разпределяне на участниците по категории спрямо разликата в съдовата и хронологичната възраст се установява, че при болни с T13Д 66,1% са с разлика повече от 10 години, докато в контролната група са само 30,5% (табл. 17).

Фиг. 12. Разпределение в % на лица с по-висока васкуларна възраст спрямо хронологичната при болни с T13Д и контроли

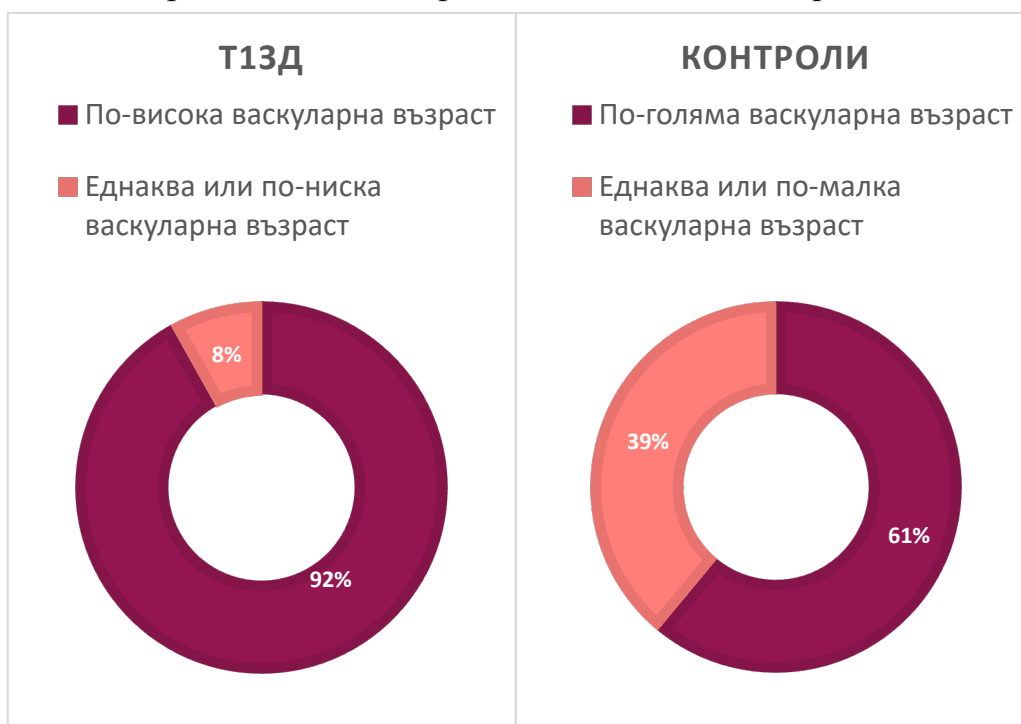


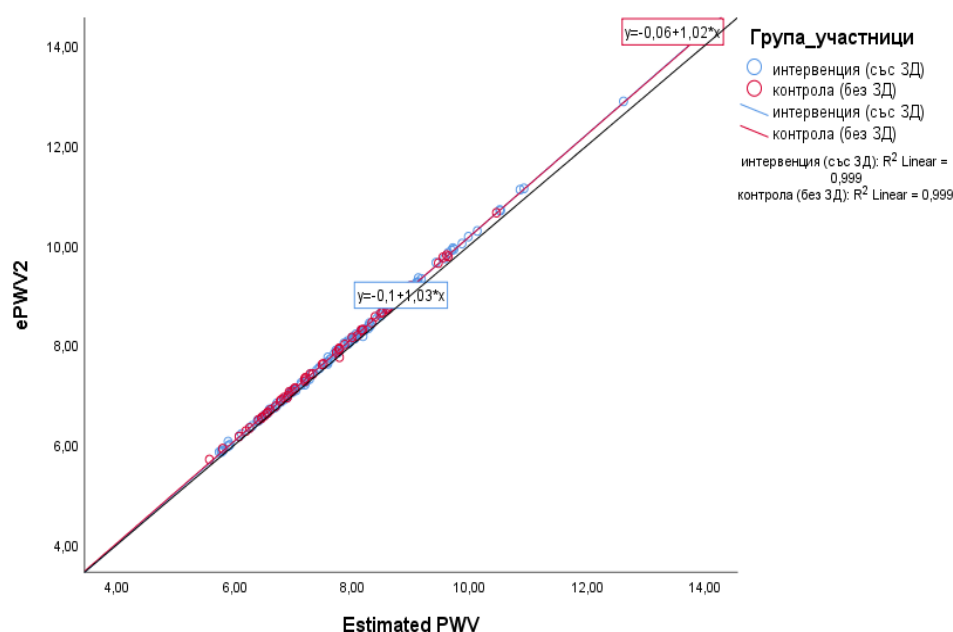
Табл. 17. Болни с T13Д и контроли, разпределени по групи според разликата в съдовата и хронологичната възраст, $p < 0,0001$.

			≤0 г.	1-5 г.	6-10 г.	>10 г.	Общо
Група участници	T13Д	Брой	10	12	20	82	124
		%	8,1%	9,7%	16,1%	66,1%	100,0%
	Контроли	Брой	23	14	4	18	59
		%	39,0%	23,7%	6,8%	30,5%	100,0%

4.4.1. Скорост на каротидно-феморалната пулсова вълна

В нашето проучване използвахме и друг метод за установяване на съдовото стареене, като използвахме изчислена скоростта на каротидно-феморалната пулсова вълна (PWV), което е най-приетият маркер за артериална ригидност. Очакваната скорост на пулсовата вълна (ePWV) е лесна за изчисление с помощта на уравнения, които илюстрират как скоростта на каротидно-феморалната пулсова вълна се влияе от възрастта и средното АН. И двата метода за изчисляване на ePWV добре отразяват артериалната ригидност, с коефициент на корелация 0,99, $p < 0,0001$ (фиг. 13).

Фиг. 13. Корелация между двете формули за изчисление на ePWV по групи, регресионни уравнения за изчисление на ePWV по групи и R^2 като мярка на вариабилността.



За съжаление, средните стойности на ePWV са сходни между двете групи – Т13Д и контроли (табл. 18).

Табл.18. Средни стойности на ePWV, изчислена според първа формула при контроли и болни с Т13Д.

Група участници	Средно ePWV	Брой	Станд. отклонение	Минимум	Максимум
Т13Д	7,7889	124	1,27	5,73	12,61
Контроли	7,6368	59	1,07	5,57	10,45
Общо	7,7399	183	1,21	5,57	12,61

Медианите за двете групи са 7,74 и 7,51, което показва, че няма голямо разминаване от нормалното разпределение. Разликата е несигнификантна статистически - $p=0,429$ според t-тест на Student.

По втората формула резултатите са сходни, $p=0,431$ (табл. 19). Прави впечатление малко по-високите изчислени средни скорости на пулсовата вълна, когато се използва този метод.

Табл. 19. Средни стойности на ePWV, изчислена според втората формула при контроли и болни с Т13Д.

	Група участници	Брой ePWV	Средна	Станд. отклонение	Средна станд. грешка
ePWV формула 2	Т13Д	124	7,9024	1,30955	0,11760
	Контроли	59	7,7561	1,10012	0,14322

Едва 9 участници (6,5%) в групата с Т13Д и 1 участник (1,7%) в групата контроли имат $ePWV > 10$ cm/sec, $p=0,275$ (Fisher's exact test). Когато използваме разделение по Greve et al. [348], $ePWV > 9,4$ cm/sec имат 14 (11%) от Т13Д и 5 (8,5%) от контролите, $p=0,796$ тест на Fisher.

4.4.2. Обсъждане

В нашето изследване установихме добра корелация между хронологичната и съдовата възраст, изчислена чрез Фрамингамския рисков скор, независимо от наличието на диабет. Важен резултат, който получихме е, че повече пациенти с Т13Д имат по-голяма васкуларна (92%) отколкото хронологична възраст в сравнение с контролната група (61%). Като при диабетичите в 66,1% има повече от 10 години разлика между съдовата и хронологичната възраст. Тук трябва да отбележим, че съдовата възраст е привлекателна като представяне на риска, което звучи по-персонализирано от абстрактните вероятности или процентите на събития, базирани на населението. Въпреки това, съдовата възраст, определена по този начин, все още е продукт от основни рискови фактори, с всички ограничения за изчисления, базирани на отделни популации, и не трябва да се разбира погрешно от клиницистите като категорична характеристика на реалното състояние на съдовата система при индивида. При изчислената съдова възраст чрез скорова система липсва основно определяне на действителните съдови компоненти, като ендотелна функция или наличие на атеросклероза и няма допълнителна стойност над прогнозираното ниво на риск. Това обяснява несъответствието в нашите резултати между предсказването на възрастта на съдовете по рисковия профил и по изчисление на скоростта на пулсовата вълна, като последната отразява по-точно промените в съдовата стена.

По отношение на съдовата скованост, нашите резултати не показват значима разлика при болните с Т13Д спрямо контролите. Средните стойности на ePWV са сходни между двете групи. Не са такива резултатите от проведено наскоро проучване, което оценява артериалната скованост при 54 пациента с Т13Д с дълга продължителност на заболяването и все още свободни от известно ССЗ и сравнява cf-PWV с други инструменти за оценка на ССР, използвани при Т13Д. В проучването са включени 32 мъже и 22 жени на възраст $46 \pm 9,5$ години, с давност на диабета $27 \pm 8,8$ години, без известни ССЗ. Установено е, че значителна част (24%) от пациентите показват преждевременно артериално втвърдяване, което е силно свързано с рисковия резултат за STENO за бъдещи сърдечно-съдови събития (Helleputte и съавт., 2022). Тези резултати са сравними с друго скорошно проучване на болни с Т13Д и Т23Д, без ССЗ (Llauradó и съавт., 2019). В него участват 179 пациента с Т13Д, от тях 50,8% са мъже, а средната възраст е $41,2 \pm 13,1$ години. Едно от обясненията защо нашите резултати се разминават с установените от други изследователи е, че ние не сме измервали cf-PWV директно, а сме я изчислявали. Въпреки добрата корелация между двата метода, посочена по-горе, директното изследване е винаги за предпочитане като по-точен начин за оценка на съдовата скованост. Още едно обяснение би било наличието на известни разлики в изследваните популации от други автори по отношение на пол, възраст и други.

4.5. Начин на живот

4.5.1. Физическа активност

Физическата активност при участниците определихме по два начина: чрез въпросник и според отговорите им на въпроси от анкетна карта, която всеки от тях попълни, и чрез поставяне на акселерометър за обективизиране на двигателната активност. Тук са представени резултатите от анкетния метод. Информацията е свързана с активността за последните 7 дни, като всеки участник трябваше да определи колко дни и за какъв период от време я е провеждал (часове, минути). Като интензивна физическа активност определихме такава, изискваща физически усилия, които карат лицето да се задъхва (напр. бързо каране на велосипед, вдигане на тежести, копаене, аеробика и др.). Като умерена физическа активност определихме такава, изискваща умерени физически усилия и която кара лицето да се задъхва леко (напр. носене на леки товари, каране на велосипед в умерен темп, игра на тенис по двойки и др.). За ходенето пеша се включи и времето за движение по време на работа и къщи, придвижването от едно място до друго, както и всеки вид ходене, свързан с отход, спорт, тренировка или развлечение. Относно седенето, се включи времето

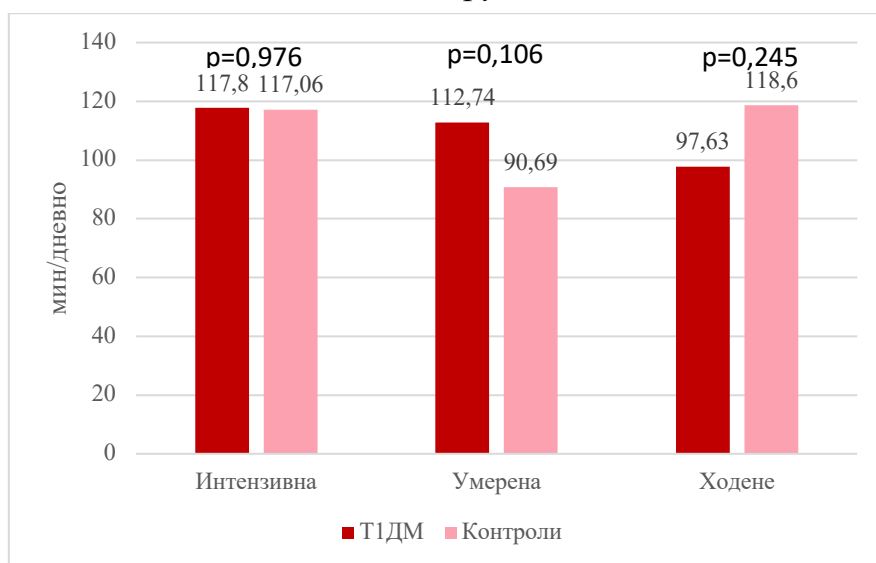
прекарано на работното място, у дома, на бюро, гости, гледането на телевизия в седнало или легнало положение.

Резултатите на нашите участници са представени на табл. 20 и фигура 14. Не се установяват значими разлики във физическата активност при диабетците спрямо контролите, като и в двете групи се установява висок процент на време, прекарано в седнало положение – общо 84,2% сред всички изследвани.

Табл. 20. Физическа активност за 7 дни при участниците с Т13Д и контроли.

	Общо	Т1ДМ	Контроли	p (Т1ДМ с/у к)
Интензивна	95 (51,9%)	61 (49,2%)	34 (57,6%)	0,286
Умерена	114 (62%)	80 (64,5%)	34 (57,6%)	0,369
Ходене поне 10 мин последователно	176 (96,2%)	118 (95,2%)	58 (98,3%)	0,300
Седнал	154 (84,2%)	104 (83,9%)	50 (84,7%)	0,800

Фиг. 14. Средно разпределение на физическата активност по минути дневно в двете групи.



4.5.2. Хранене

Съгласно Консенсусните препоръки на ISPAD (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes) за клиничната практика от 2018 г. за храненето при деца и юноши с Т13Д, диетичните съвети се основават на принципите на здравословно хранене, подходящи за всички деца и семейства. Няма специфични препоръки за пациенти с Т13Д, които имат дълга давност на заболяването и могат да са подложени на двойната тежест на болестта.

Информацията за хранителните навици е събрана чрез валидиран в българска популация въпросник за хранителния прием, съдържащ въпроси за режима на хранене и количеството на консумираните храни и напитки.

Нашите резултати показват, че средният дневен енергиен прием е по-нисък при жените и е идентичен при мъже с Т13Д в сравнение с контролите, но липсва статистическа значимост. Делът на пациентите с Т13Д, постигнали енергиен прием в рамките на допустимия, е съответно 25,2% и 23,7%.

Средният прием на въглехидрати е по-нисък и най-близо до адекватния при пациенти от мъжки пол. Приемът на диетични фибри е по-висок в групата с Т13Д отколкото при тези без Т13Д, но отново не са достигнати прицелните стойности, особено при мъже от контролната група. И двете групи, обаче, са имали адекватен на препоръчания прием на протеини, като преобладава животинският протеин (>50% от общия протеин). Двете групи са приемали по-високи от референтното ниво на обща мазнина и наситени мастни киселини.

Относно разпределението на храненията, и двата пола в групата с Т13Д са имали по-голямо придържане към разпределението на енергийния прием на хранене.

При сравнение на подгрупи на пациенти жени и мъже беше установено, че жените имат значително по-добри хранителни навици, особено с консумацията на наситени (26g vs 33g, $p=0.001$), ненаситени мазнини, фибри и животински протеини.

4.5.3. Тютюнопушене и алкохол

Относно тютюнопушенето, в нашето проучване установихме висок процент на пушачи и в двете групи – 43,5% от болните с Т13Д и 47,5% от контролите са настоящи пушачи. Средният брой на изпушени цигари също е идентичен в двете групи – 13,3 броя за диабетиците и 12,8 при контролите ($p=0,76$). Малко по-нисък е процентът на бивши пушачи сред диабетиците – 18,5% срещу 23,7% от контролите. По-голяма е разликата при лицата, които никога не са пушили – 37,9% от диабетиците спрямо само 28,8% от контролите.

Относно консумацията на алкохол, установихме по-лоша тенденция сред лицата с Т13Д, които консумират по-високи количества спрямо контролната група. Относно бирата не се установява значима разлика, като бира консумират 41 (33%) от Т13Д срещу 19 (32%) от контролите. При консумацията на вино и концентрат, обаче, се вижда значителна разлика в двете групи : вино – 40 (32%) от Т13Д срещу 12 (20%) от контролите, а концентрат – 33 (26,6%) от Т13Д срещу 12 (20%) от контролите (табл. 21).

Табл. 21. Средно седмично брой чаши бира, вино и концентрат в групите на Т13Д и контроли.

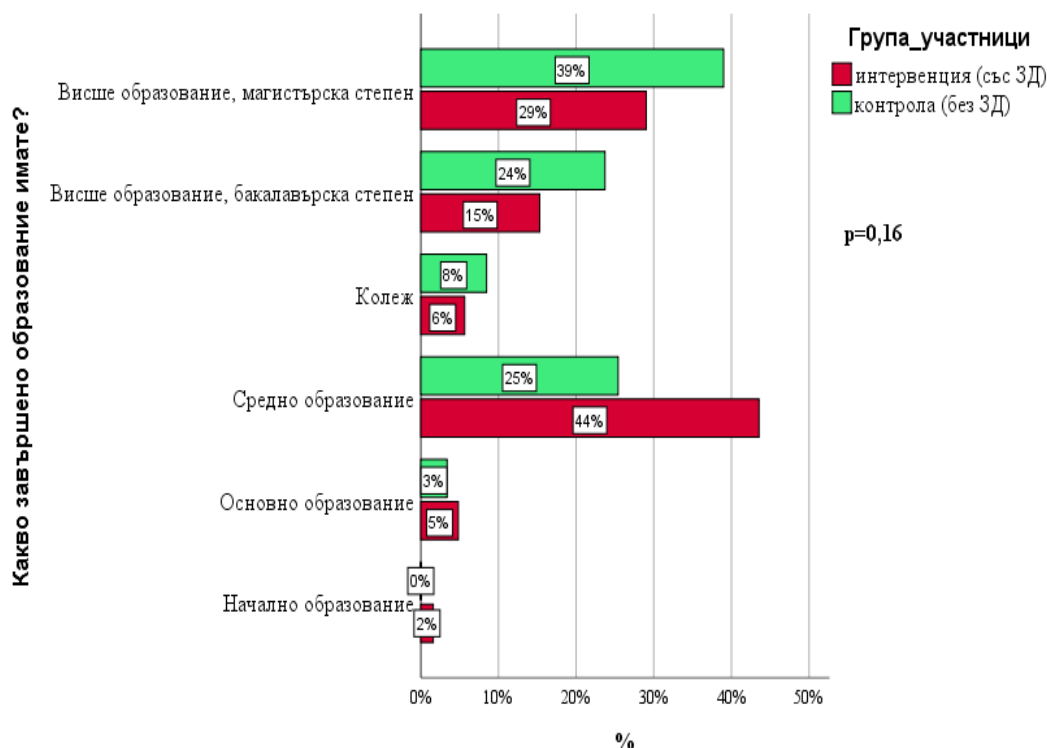
Вид алкохол	1-2 ч/седм.		4-6 ч/седм.		Ежедневно		>7/седм.		p
	Т13Д	Контр.	Т13Д	Контр.	Т13Д	Контр.	Т13Д	Контр	
Бира n (%)	20 (48,8)	9 (47,4)	6 (14,6)	6 (31,6)	6 (14,6)	1 (5,3)	9 (22,0)	3 (15,8)	0,68
Вино n (%)	28 (70)	7 (58,3)	5 (12,5)	3(25)	2 (5)	0 (0)	5 (12,5)	2 (16,7)	0,53
Концентра т n (%)	20 (60,6)	9 (75)	4 (12,1)	3 (25)	3 (9,1)	0 (0)	6 (18,2)	0 (0)	0,13

4.5.4. Социално-икономически статус и образование

Т13Д е заболяване най-често диагностицирано в педиатричната популация. Това налага внимателното му управление както през периода на детството и юношеството, така и през последващата зряла възраст. Съответно обучението на родителите и на детето/младежа е основна част от лечението на диабета. Високото ниво на познания при родителите води неизменно до по-добър метаболитен контрол. До голяма степен, това е свързано със социално-икономическия и образователен статус в семействата.

Сред нашите участници при контролите преобладават лицата с висше образование или колеж – в 71%, докато при случаи с Т13Д те са не повече от 50%. Разликата между Т13Д и контролите, обаче, не е статистически значима – $p=0,161$ (Phi и Cramer's V тестове) (фиг. 15).

Фиг. 15. Разпределение на двете групи участници според образованието.



Голяма част от участниците с Т13Д с висше образование (n=27; 75%) показват контрол на $HbA_{1c} > 7\%$, докато само 4 (11%) са с отличен $HbA_{1c} < 6\%$. За сметка на това, при лицата с по-висока образователна степен се откриват по-ниски стойности на триглицеридите и по-високи нива на HDL-холестерола. Освен това, при тези пациенти се установява по-нисък ИТМ.

Точно 72,6% от лицата с Т13Д са семейни, а 81,4% при контролите. Общо 19,3% от Т13Д попадат в категорията вдовец/несемеен, докато при контролите те са само 6,8%, без да достигне статистическа значимост. ($p=0,126$, Cramer's V тест). Разпределението според професионалното занимание на участниците е демонстрирано на таблица 22, Cramer's V тест, $p=0,006$

Табл. 22. Разпределение на двете групи участници според професионалното им занимание през последните 6 месеца.

			Какво е основното Ви занимание последните 6 месеца?							Общо
			Домакин/Домакиня	Работа на пълен работен ден	Почасова работа	Безработен	Студент, редовна форма на обучение	Пенсионер	Друго	
Група участници	Т13Д	Брой	11	72	15	8	3	9	6	124
		%	8,9%	58,1%	12,1%	6,5%	2,4%	7,3%	4,8%	100,0%
		Група участници								
	Контроли	Брой	4	49	1	0	3	0	2	59
		%	6,8%	83,1%	1,7%	0,0%	5,1%	0,0%	3,4%	100,0%
		Група участници								
Общо		Брой	15	121	16	8	6	9	8	183
		%	8,2%	66,1%	8,7%	4,4%	3,3%	4,9%	4,4%	100,0%
		Група участници								

4.5.5. Професионална заетост на участниците

При лицата от групата на Т13Д и контролите се наблюдават известни различия в типа професионална/социална дейност, която те изпълняват. (табл. 23)

Табл. 23. Разпределение на лицата с Т13Д според професионална/социална дейност.

Група участници	Домакин/ Домакиня	Работа на пълен работен ден	Почасова работа	Безработен	Студент, редовна форма на обучение	Пенсионер	Друго
Т13Д	11 (8,9%)	72 (58,1%)	15 (12,1%)	8 (6,5%)	3 (2,4%)	9 (7,3%)	6 (4,8%)
Контроли	4 (6,8%)	49 (83,1%)	1 (1,7%)	0 (0,0%)	3 (5,1%)	0 (0,0%)	2 (3,4%)

Cramer's V тест: $p=0,006$

Лицата с Т13Д са по-често на непълен работен ден или не работят или са безработни. Макар и рядко, само в 7%, получават пенсия с призната нетрудоспособност. Участниците в контролната група основно, в над 80% от случаите, работят на пълен работен ден.

4.5.6 Обсъждане

Физическата активност има множество известни благоприятни ефекти, доказани в общото население. Нашата кохорта от болни с Т13Д показват сходна тенденция относно физическата активност в контролната група.

До момента литературата включва много проучвания, които се фокусират върху повишаване на разбирането ни за физическата активност при възрастни с Т23Д (Casey и съавт., 2010). Прави впечатление, обаче, че проучванията насочени към уточняване на ФА при Т13Д са ограничени (Lascar и съавт., 2014; Brazeau и съавт., 2008). Освен това, изводите от тях са насочени към проблеми, които са валидни за общото население и с които да се обясни защо лицата с Т13Д не се ангажират с физическа активност (Collado-Mesa и съавт., 1999; Muntner и съавт., 2018; Zhou и съавт., 2021). Трябва да признаем, че някои от тези проблеми са общи и за други категории хронични заболявания, популацията на Т13Д е уникална, като се има предвид изискването за управление на гликемията и физическата активност чрез употреба на инсулин.

Относно хранителните навици, настоящото проучване разкри, че както пациентите с Т13Д, така и контролите не следват българските диетични насоки за консумация на енергия и макронутриенти. Въпреки това лицата с Т13Д показват някои благоприятни тенденции в сравнение с контролите. Приемът на мазнини е висок при пациенти с Т13Д, но дори още по-високи при контролите. Подобни заключения са изведени и в предишни проучвания върху диетата на пациенти с Т13Д от юношеството (Ewers и съавт., 2019; Jaacks и съавт., 2015).

Приемът на фибри също е по-нисък от препоръчания в нашето проучване. Нито пациентите, нито контролите отговарят на българското изискване от 25 g фибри на ден, както и плътност на фибрите (12,6 g фибри на 1000 kcal), което е в съгласие с предишни обсервационни изследвания (Soedamah-Muthu и съавт., 2013). Средният прием на протеини на участниците остава в препоръчителния диапазон като процент енергия, но е значително по-висок като абсолютен прием в грамове.

По отношение на тютюнопушенето и консумацията на алкохол се установяват лоши тенденции както при диабетиците, така и при лицата без диабет, като дори по отношение на алкохол лицата с Т13Д показват склонност за по-лош контрол на алкохолната консумация. При положение, че рискът от развитие на ССЗ е значително по-висок при възрастни със захарен диабет в сравнение с възрастни без захарен диабет, а тютюнопушенето може да увеличи този риск (Haire-Joshu и съавт., 1999), контролът върху този фактор на начина на живот при диабетици би следвало да е далеч по-стриктен. Доказано е, че тютюнопушенето увеличава риска от преждевременна смъртност и микроваскуларни и макроваскуларни усложнения при възрастни със захарен диабет (Moу и съавт., 1990; Suarez и съавт., 1984). Нашите резултати са сходни с данните от Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS), където разпространението на тютюнопушенето при млади възрастни със захарен диабет е подобно на разпространението в общата популация (Ford и съавт., 2004).

Според Европейските препоръки от 2021 г. горната безопасна граница на алкохолна консумация е около 100 г чист алкохол на седмица. В други части на света, обаче, границите са определени по друг начин, което прави сложно провеждането на добра корелация между отделните данни, свързани с алкохолната консумация. Някои доказателства сочат, че умерената консумация на алкохол може да има благоприятно дългосрочно въздействие върху хода на диабета. При проведен мета-анализ, изследващ болни само с Т23Д, е установено, че нивата на коронарна болест на сърцето и коронарна сърдечна смъртност са значително по-ниски в сравнение с тези при въздържателите (Korpes и съавт., 2006). От друга страна, обаче, е доказано, че алкохолът може да доведе до епизоди на хипогликемия (Richardson и съавт., 2005), а контролът на диабета може да бъде отрицателно повлиян дори от малки количества алкохол (Cox и съавт., 1996).

В нашата извадка от пациенти с Т13Д се установяват по-добри резултати в нивата на триглицериди и HDL-холестерола при високо образованите пациенти с Т13Д. Най-вероятно тези резултати са свързани с по-високата им хранителна

култура, по-добро заплащане и възможността за по-широк достъп до разнообразно и пълноценно хранене. В подкрепа на това твърдение установихме и обратна корелация между стойностите на ИТМ и образованието. Освен по-доброто разбиране на проблемите, свързани с хроничното заболяване, по-високата образователна степен предполага и по-големи финансови възможности за поддържане на теглото в нормални граници.

Заетостта е основен източник на доходи, но играе и важна роля в социалната адаптация на индивида в обществото и може да има различни психологични влияния върху отделния човек и семейството му. Редовната професионална заетост е важна за физическото, психично и социално здраве на всеки един човек и липсата на професионална реализация се явява важен рисков фактор за развитие на множество хронични заболявания, включително и на ССЗ. В нашето изследване установихме, че участниците с Т1ЗД по-рядко са на пълен работен ден, а по-често от контролите са неработещи – домакини, безработни или с пенсия или пък работят на непълен работен ден. Тези резултати потвърждават фактът, че хроничните заболявания, каквото е Т1ЗД, се възприемат недобре от обществото и това пречи на социалната и професионална реализация на диабетиците още в най-ранна възраст. Освен това, това води до получаване на по-ниски доходи, което е фактор за непълноценно хранене, каквото наблюдаваме при нашите болни и до проблеми с лечението и закупуване на медикаменти.

При проведено проучване на възрастни с Т1ЗД и Т2ЗД (McCarthy и съавт., 2021), се установява, че 65% са работели на пълен работен ден, като 87% са били с Т2ЗД. Но само 33% са определили работната си способност като отлична. Друго проучване включва 297 болни с Т1ЗД, попълнили он-лайн въпросник относно връзката между диабет-асоцирания дистрес и резултатите от работата им (Cook и съавт., 2021). Анализът на резултатите показва, че по-високите нива на диабет-асоцииран дистрес са свързани с по-високи нива на прегаряне и по-ниско ниво на удовлетворение от работата. Освен това, за всеки от съответните резултати специфичен аспект на диабетния дистрес обяснява вариацията в резултата над и отвъд изискванията на работата и контрола във времето. За прегарянето емоционалният аспект на диабетен дистрес (напр. чувството за самота с диабет) е най-важен. Обратно, социалният аспект (напр. притеснение за реакции) е силно свързан с удовлетворението от работата.

4.6. Глобален сърдечно-съдов риск

4.6.1. Рискови фактори при изследваната група

Разгледани са броят рискови фактори за ССЗ при двете групи – Т13Д и контроли.

Като рискови фактори (освен ЗД) са определени: наличие на хипертония (АН>140/90 или известна АХ или прием на антихипертензивни медикаменти); дислипидемия (ТГ>1,7 или LDL-хол >3 ммол/л или HDL-хол <1 за мъже или <1,2 ммол/л за жени); абдоминално затлъстяване (ОТ>94 см за мъже или >80 см за жени); тютюнопушене в момента; физическа активност (умерена или значима физическа активност през последните 7 дни).

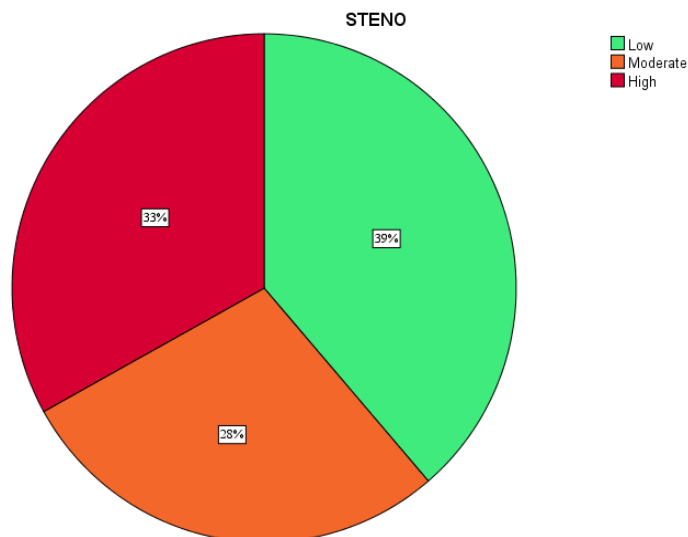
Поне един допълнителен рисков фактор имат общо 114 (92%) от болните с Т13Д и 53 (90%) от контролите или 164 (91%) от всички участници, $p=0,638$.

Два рискови фактори имат 81 (65,3%) от Т13Д и 33 (56%) от контроли или общо 114 (62,3%) от участниците, $p=0,221$. Три допълнителни рискови фактори имат 46 (37,1%) от Т13Д и 20 (33,9%) от контролите или общо 66 (36,1%) от всички участници, $p=0,674$ (фиг. 18).

4.6.2. Глобален сърдечно-съдов риск

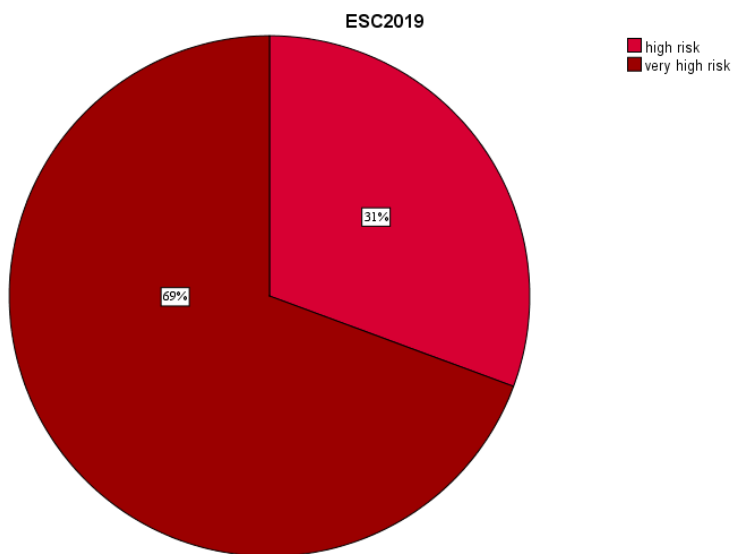
Глобалният сърдечно-съдов риск е оценен по 2 различни начина: при пациенти с Т13Д е изчислен 10-годишен риск от всякакви сърдечно-съдови инциденти според Steno Type 1 Risk Engine, който е специфичен за пациенти с Т13Д (фиг. 16), както и чрез рискова оценка според актуални препоръки на ESC/EASD 2019 за оценка на глобален СС риск (фиг. 17). При всички участници е оценен 10-годишен риск от всякакви СС инциденти според коригираният Фрамингамски рисков скор (D'Agostino и съавт., 2008). Направено е и сравнение на резултатите и чрез модификация ефект на данните от КАКС.

Фиг. 16. Разпределение на болните с Т13Д според Стено-2 рисковия профил.



Steno Type 1 Risk Engine оценява нисък риск при 39% от пациентите с Т13Д, умерен при 28% и висок при 33%.

Фиг. 17. Разпределение на жените с Т13Д според ESC/EASD препоръките.



Насоките на ESC установиха, че всички пациенти, независимо от пола, са или с висок, 39% и 31% съответно за мъже и жени, или с много висок риск - 61% и 69%.

Двата метода за характеризиране на риска (Steno Type 1 Risk Engine и ESC/EASD) не корелират добре – 38,7% от хората с Т13Д, които имат висок и много висок риск според ESC/EASD, са с нисък риск според ST1RE (табл. 24).

Табл. 24. Корелация на двата метода на оценка на СС риск (Steno Type 1 Risk Engine и ESC/EASD).

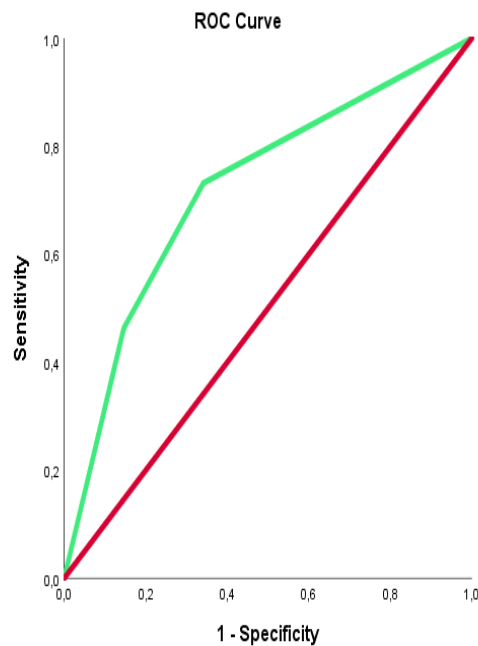
			ESC2019		Общо
			Висок риск	Много висок риск	
ST1 RE	Нисък	Брой	22	26	48
		% STENO	45,8%	54,2%	100,0%
		% ESC2019	57,9%	30,2%	38,7%
		% Общо	17,7%	21,0%	38,7%
	Умерен	Брой	13	22	35
		% STENO	37,1%	62,9%	100,0%
		% ESC2019	34,2%	25,6%	28,2%
		% Общо	10,5%	17,7%	28,2%
	Висок	Брой	3	38	41
		% STENO	7,3%	92,7%	100,0%
		% ESC2019	7,9%	44,2%	33,1%
		% Общо	2,4%	30,6%	33,1%
Общо		Брой	38	86	124
		% STENO	30,6%	69,4%	100,0%
		% ESC2019	100,0%	100,0%	100,0%
		% Общо	30,6%	69,4%	100,0%

Формалното статистическо тестване установява незадоволително съгласие между двата метода за оценка на глобалния ССР – показател на Cohen kappa=0,059, p=0,229. Изчисленият Intraclass Correlation Coefficient (ICC) е също нисък – 0,276, 95%CI 0,110-0,429, макар да е статистически значим (p<0,0001).

Според нашите данни, КАКС е значително по-висок при пациенти с Т13Д в сравнение със здравите контроли – средно 191,88±42,88 (SE) срещу 18,83±7,19 (SE), p=0,38 (непараметричен Kolmogorov–Smirnov test). Повече участници с Т13Д имат КАКС>0 – 47,2% отколкото в контролната група – 27,6%, p=0,001. По този начин, 43,9% от болните с Т13Д, които са имали умерен и висок риск според ST1RE, нямат коронарен калций (имат КАКС=0) и могат да бъдат прекласифицирани в група с по-нисък риск. Съгласието между КАКС и Steno Type 1 Risk Engine е умерено – показател α на Кронбах 0,628, вътрешнокласов коефициент на корелация 0,457, p<0,0001.

Добавянето на КАКС към модела за оценка на клиничния риск подобрява диагностичната точност, с площ под кривата (AUC) 0,72, 95% CI 0,61-0,84, p<0,0001 (фиг. 18).

Фиг. 18. Крива на оператора (ROC) и площ под кривата (AUC) за добавената стойност на КАКС при оценка на СС риск, оценен базисно с помощта на Steno Type 1 Risk Engine.



Още по-голям е модифициращият ефект на КАКС върху риска от ССЗ при лица с Т13Д, ако се използват критериите на ESC за класификация на рисковите групи. Общо, 65 участници със ЗД (53,8%) имат КАКС=0 и, следователно, трябва да преминат в по-ниската категория на риска – от висок в умерен и от много висок във висок.

4.6.3. Обсъждане

Голяма част от пациентите с Т13Д в нашата група имат и допълнителни рискови фактори. Близко две трети имат други 2 РФ за развитие на ССЗ, а над една трета са с три или повече. За съжаление, същата рискова характеристика се наблюдава и в контролната група и не намираме съществена разлика между участниците с и без Т13Д. Това е обезпокоителна тенденция за населението на България в млада и средна възраст, тъй като няма да промени съществено бъдещата заболяемост и смъртност от ССЗ. А нашата страна и сега е сред първенците в света по тази негативна здравна статистика. Още по-обезпокоително е, че голяма част от тези рискови фактори са свързани с начина на живот и са до голяма степен модифицируеми. Резултатите не са благоприятни и в Японско проспективно проучване от 2019 г., в което са анализирани РФ за ССЗ на почти 300 хиляди индивида със и без ЗД (Yamada-Narada и съавт., 2019). От 207 286 лица без ЗД, 26,3%, 39,6% и 29,0% са били с един, два и три РФ, докато от 13 608 лица със ЗД, 26,7%, 36,4%, 23,8 % и 6,1% са били с един, два,

три и четири РФ. И при двете групи, най-високите проценти на постигане на целите са тези за два рисков фактора.

Steno Type 1 Risk Engine е валидиран специфичен за T13Д инструмент, използван за оценка на 10-годишен риск за бъдещи СС събития (фатални и нефатални). Моделът за прогнозиране се основава на десет променливи (възраст, пол, продължителност на диабета, тютюнопушене, САН, LDL-холестерол, HbA1c, eGFR, албуминурия и ниво на физическа активност).

Проучената от нас популация на болни с продължителна давност на T13Д, но все още без изяви на ССЗ, може да се счита за подходяща целева популация при оценката на риска от сърдечно-съдови заболявания. Въпреки липсата на клинично ССЗ, профилът на кардиометаболичния риск е под оптималния, като голяма част от участниците показват неадекватен контрол на традиционните рискови фактори.

Резултатите от нашето проучване са близки с резултатите от друго скорошно изследване на кохорта с T13Д без известни ССЗ и дълга давност (Helleputte и съавт., 2022). В нашата изследвана популация 33% са с висок риск по STENO (т.е. $\geq 20\%$), докато в сходното изследване около 25% от пациентите са имали висок риск. При тях 37% от пациентите все още са били в групата с нисък риск, докато при нашите участници с T13Д това са 39%.

Както и в нашето проучване, така и в това на Helleputte et. al, въз основа на критериите на ESC за 2019 г., много голяма част (81,5%) от пациентите са класифицирани като много висок риск от ССЗ – при нас това са 69%, а в тяхното проучване 81,5%. По този начин нашите данни показват както хетерогенността в ССР, така и несъответствието между ESC критериите и STENO резултата, както е докладвано и преди (Тессе и съавт., 2020). Това показва нуждата от усъвършенстване на класификацията на СС риск при T13Д. Докато критериите на ESC – първоначално предназначени за оценка на прогнозата при пациенти с T23Д, могат да надценят ССР при някои пациенти с T13Д, STENO резултатът предоставя по-сложна оценка на ССР. STENO се е показал вече като високоефективен модел за прогнозиране на СС събития, позволяващ клинично прилагане (Vistisen и съавт., 2016). Освен това, две по-скорошни проучвания показаха, че STENO резултатът идентифицира индивиди с T13Д със субклинична атеросклероза и е свързан с честотата на сърдечно-съдови събития (Viñals и съавт., 2020; Boscari и съавт., 2020).

Трябва да се отбележи, че въпреки че са асимптоматични, болните с дългогодишен T13Д имат по-висок КАКС (Budoff и съавт., 2007; Detrano и

съавт., 2008) от съответните контроли, което предполага по-висок риск за бъдещи коронарни инциденти при тях. Съществува умерено съгласие между прогнозирането на клиничния риск и КАКС категориите при пациенти с Т13Д. Добавянето на КАКС допълнително помага при прекласифицирането на хора с Т13Д, което може да помогне за навременна и необходима профилактика на ССЗ. Доказателствата от Мултиетническото изследване на атеросклерозата също показват, че КАКС измерването може значително да помогне за прекласифицирането на тези в риск (Polonsky и съавт., 2010).

5. ИЗВОДИ

1. САН е значително по-високо при пациенти с Т13Д в сравнение с техните здрави връстници, независимо от пола.
2. Разпространението на АХ е по-високо при пациенти с диабет с продължителна давност дори в по-млада възраст.
3. Контролът на АН е далеч от оптимален в тази сравнително млада популация, което изисква по-агресивно управление за предотвратяване на ССЗ.
4. Пациентите с Т13Д с продължителна давност на заболяването показват сходен липиден профил като здравите им контроли. Дислипидемията е честа в тази сравнително млада популация.
5. Участниците с дислипидемия имат по-високи нива на САН и на ДАН, независимо дали са с Т13Д или без. Комбинацията от тези два фактора има адитивен ефект за развитие на ранна атеросклероза.
6. При пациентите с Т13Д по-често се открива инсулинова резистентност спрямо здравите им контроли.
7. ЕМТ като маркер за висцерално затлъстяване е паралел на липидния профил на участниците в проучването. ЕМТ корелира много добре с ВМТ на корема, оценена по метода DEXA и антропометрично. Същата връзка, обаче, не се открива с категориите на КАКС.
8. При оценка на ИТМ, установихме че пациентите с Т13Д са по-склонни да бъдат с наднормено тегло, но по-малко са със затлъстяване, отколкото контролите. По отношение на абдоминалното затлъстяване, оценено по различни начини, не се откри разлика между двете групи.
9. САН и ДАН очаквано нарастват с повишаване на ИТМ и на коремната обиколка, независимо от наличието на Т13Д.
10. Васкуларната възраст при пациенти с Т13Д е по-голяма от хронологичната в сравнение с контролната група. При оценка на скоростта на каротидно-феморалата пулсова вълна, обаче, не се откри разлика между двете групи.
11. В двете изследвани групи се наблюдават висок процент на заседнал начин на живот и липса на следване на българските диетични насоки за консумация на енергия и макронутриенти. Диабетиците показват по-голяма склонност за употреба на алкохол. Разпространението на тютюнопушенето при млади възрастни със захарен диабет е високо и е подобно на разпространението в общата популация.

12. Пациентите с Т13Д са носители на голям брой допълнителни рискови фактори, които повишават още повече риска от развитие на ССЗ. Но разпространението на тези рискови фактори като брой не се отличава значимо от общото за градското население на България на сравнително млада възраст.
13. Методите за оценка на глобалния риск от ССЗ при Т13Д (Steno Type 1 Risk Engine и препоръките на ESC/EASD от 2019г.) не корелират добре.
14. Пациентите с дългосрочен Т13Д имат по-висок КАКС от контролите, което предполага по-висок риск от ССЗ при тях. Съществува умерено съгласие между прогнозирането на клиничния риск и категориите КАКС при пациенти с Т13Д. Добавянето на КАКС допълнително помага за рекласификацията на болните с Т13Д.

6. ПРИНОСИ

6.1. Приноси с оригинален характер:

1. За първи път у нас се определи сърдечно-съдовият риск при дългогодишен тип 1 захарен диабет чрез мултидисциплинарен подход.
2. За първи път се проведе корелация на ЕМТ като маркер за висцерално затлъстяване с липидния профил и с ВМТ на пациенти с дългогодишна давност на Т13Д в България.
3. За първи път се изледва глобалния ССР при лица с Т13Д и се валидира приложимостта на комплексния рисков скор Steno Type 1 Risk Engine за нашата популация от хора с дългогодишен тип 1 захарен диабет. Получените резултати могат да се приложат за превенция на ранното инвалидизиране, свързано с макроангиопатия, както и за интегриране на успешни превантивни практики в бъдещия Национален диабетен план на страната.
4. За първи път в известаната ни родна литература се използват нови методи за оценка на инсулинова резистентност и чувствителност при лица с Т13Д.

6.2. Приноси с потвърдителен характер:

1. Конкретизирана се проблемите свързани с артериалното налягане и разпространението на артериална хипертония при пациенти с дългогодишна давност на Т13Д.
2. Потвърди се широкото разпространение на неблагоприятни характеристики на начина на живот сред сравнително млади хора у нас – непълноценно хранене, консумация на тютюневи изделия и алкохол и др., включително и при високорискови лица, каквито са тези с Т13Д.
3. Потвърди се възможността за допълнителна прекласификация на сърдечно-съдовия риск при болните с Т13Д чрез използване на КАКС.

7. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лицата с Т13Д в млада и средна възраст имат наличие на множество рискови фактори за развитие на ССЗ в сравнение с техни връстници без глюкозно нарушение. Съдовата им възраст е значително по-висока от хронологичната и предразполага за ранна атеросклероза. Това налага започване на ранна и многофакторна профилактика от по-млада възраст, за да се избегнат или отложат инциденти от ССЗ. От друга страна, въвеждането на съвременни образни методи и нови биомаркери в стратификацията на риска от ССЗ биха помогнали за по-прецизното диференциране и индивидуализиране на риска с цел по-точно насочване на превантивните мерки към тези с наистина висок и много висок СС риск.

8. СПИСЪК С ПУБЛИКАЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

8.1. Реферирани пълнотекстови публикации

- **Tatyana Chalakova**, Yoto Yotov, Kaloyan Tzotchev, Sonya Galcheva, Boyan Balev, Yana Bocheva, Natalya Usheva, Violeta Iotova. (2021). Type 1 diabetes mellitus-risk factor for cardiovascular disease morbidity and mortality. *Current Diabetes Reviews*, 17(1), 37-54. doi:10.2174/1573399816666200511004205
- Elitsa Hadzhieva, Mila Boyadzhieva, Violeta Iotova, Sonya Galcheva, Kaloyan Tsochev, **Tatiana Chalykova**, Yoto Yotov, Boyan Balev, Yana Bocheva, Nataliya Usheva, Ruzha Pancheva (2019). Mortality in childhood-onset type 1 diabetes. *Scripta Scientifica Medica*, 51(1), 9-15. doi: 10.14748/ssm.v51i1.5913

8.2. Нереферирани пълнотекстови публикации

- Kaloyan Tsochev, Violeta Iotova, **Tatyana Chalakova**, Yoto Yotov, Yana Bocheva, Gergana Chausheva, Mila Boyadzhieva, Samar El Shemeri, Nataliya Usheva (2021). The role of education and its link to metabolic control in patients with type 1 diabetes mellitus with long duration. *Journal of the Union of Scientists-Varna. Medicine and Ecology Series*, 26(1). doi : 10.14748/isuvsme.v26i1.8168

8.3. Реферирани доклади

- **Tatyana Chalakova**, Yoto Yotov, Kaloyan Tsochev, Yana Bocheva, Violeta Iotova, Natalya Usheva, Sonya Galcheva, Georgi Valchev. Risk Of Cardiovascular Diseases In People With Type 1 Diabetes Mellitus, *Journal of Hypertension*: April 2021 - Volume 39 - Issue - p e177-e178 doi: 10.1097/01.hjh.0000746392.58396.1b
- **Tatyana Chalakova**, Kaloyan Tsochev, Yana Bocheva, Gergana Chausheva, Georgi Valchev, Natalya Usheva, Violeta Iotova, Yoto Yotov. Lipid profile of patients with type 1 diabetes mellitus with long duration, *Atherosclerosis* 2022 – Volume 355 – p e118-e119 doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2022.06.578
- **Tatiana Chalakova**, Kaloyan Tsochev, Yoto Yotov, Yana Bocheva, Georgi Valchev, Natalya usheva, Violeta Iotova. Arterial hypertension in patients with long duration type 1 diabetes mellitus, *Journal of Hypertension*: June 2022 – Volume 40 – Issue – p e184 doi: 10.1097/01.hjh.0000837276.72944.7b

9. БЛАГОДАРНОСТИ

Благодарна съм за помощта на научния ми ръководител проф. д-р Йото Йотов, д.м. за непрекъснатата подкрепа, огромната помощ в обработката на данните и напътствия при оформлението на дисертационния труд.

Благодаря на проф. д-р Виолета Йотова, д.м.н. за доверието, подкрепата и ценните насоки.

Благодаря на д-р Калоян Цочев за усърдния труд, помощта и подкрепата.

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

Благодаря на всички мои учители в кардиологията.

И не на последно място искам да благодаря на моето семейство и близки за оказаните подкрепа, разбиране и търпение.

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