МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

КЛИНИЧЕН ЦЕНТЪР ПО БЕЛОДРОБНИ БОЛЕСТИ

Д-р Евгени Витков Меков

ВИТАМИН D ДЕФИЦИТ И НЕДОСТАТЪЧНОСТ, ЗАХАРЕН ДИАБЕТ И МЕТАБОЛИТЕН СИНДРОМ ПРИ ХОСПИТАЛИЗИРАНИ ПАЦИЕНТИ С ХОББ: ЧЕСТОТА И ЗАВИСИМОСТИ

АВТОРЕФЕРАТ

на ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“

Научна специалност 03.01.17 – Белодробни болести

Научен ръководител:

Доц. д-р Янина Георгиева Славова-Маринова, дм

София, 2015 г.

Дисертационният труд съдържа 115 страници и е онагледен с 16 фигури и 25 таблици. Библиографията обхваща 315 литературни източника, от които 8 са на кирилица и 307 на латиница.

Официалната защита на дисертационния труд ще се състои на 09.12.2015 г. от 13:30 ч. в Aula Maxima на УМБАЛ „Света Екатерина“ ЕАД, гр. София, бул. „Пенчо Славейков” №52А пред научно жури в състав:

1. доц. д-р Янина Георгиева Славова-Маринова, дм
2. проф. д-р Даниела Стоичкова Петрова, дм
3. проф. д-р Димитър Георгиев Попов, дм
4. доц. д-р Диана Петкова Господинова–Вълкова, дм
5. проф. д-р Елисавета Димитрова Петрова, дмн

Материалите по защитата на дисертационния труд са на разположение в КЦББ, СБАЛББ „Св. София”, бул. „Акад. Иван Гешов”№19, както и на интернет страницата на МУ-София: http://career.mu-sofia.bg/.

СЪДЪРЖАНИЕ

СПИСЪК НА ИЗПОЛЗВАНИТЕ СЪКРАЩЕНИЯ 4

ВЪВЕДЕНИЕ 5

ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ 7

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ 8

РЕЗУЛТАТИ 17

Характеристики на извадката 17

1. Витамин D дефицит и недостатъчност 19

2. ЗД 27

3. МС 34

ДИСКУСИЯ 41

1. Витамин D дефицит и недостатъчност 41

2. ЗД 47

3. МС 55

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 63

ИЗВОДИ 66

СПИСЪК НА ИЗПОЛЗВАНИТЕ СЪКРАЩЕНИЯ

1,25(OH)2D – 1,25-дихидроксивитамин D
25(OH)D – 25-хидроксивитамин D
ВЕД – върхов експираторен дебит
ЗД – захарен диабет тип 2
КС - кортикостероиди
МС – метаболитен синдром
ОГТТ – орален глюкозотолерантен тест
ФВК – форсиран витален капацитет
ФЕО1 – форсиран експираторен обем за първата секунда
ХОББ – хронична обструктивна белодробна болест
BAI - Body Adiposity Index, индекс на телесни мазнини
BMI - Body Mass Index, индекс на телесна маса
CAT – COPD Assessment Test
GOLD - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – глобална инициатива за хронична обструктивна белодробна болест
HbA1c – гликиран хемоглобин
IGF-I - инсулиноподобен растежен фактор I
MMP – матриксна металопротеиназа
mMRC - Modified Medical Research Council Dyspnea scale, скала на задуха
TGF - трансформиращ растежен фактор
TNF – тумор некрозис фактор
VDR – витамин D рецептор

ВЪВЕДЕНИЕ

Хроничната обструктивна белодробна болест (ХОББ) е предотвратимо и изискващо лечение заболяване със значими извънбелодробни нарушения, които могат да допринесат за тежестта й при отделния пациент. Честотата й варира между 10-25% при хора над 40 години, а към 2030 г. се очаква да бъде четвърта причина за смъртност в световен мащаб.

Извънбелодробните коморбидности са чести и значими при пациенти с ХОББ и оказват влияние върху тежестта на симптомите, броя на екзацербациите, хоспитализациите и смъртността. Те могат да се дължат на общи рискови фактори (напр. тютюнопушене) или да бъдат следствие от заболяването (напр. намалена физическа активност). Витамин D дефицит и недостатъчност, захарен диабет тип 2 (ЗД) и метаболитен синдром (МС) се срещат по-често при пациенти с ХОББ в сравнение с общата популация.

Витамин D играе основна роля за калциевата обмяна и костната минерализация, но притежава и редица извънкалциемични функции като антибактериална, имуномодулираща, противовъзпалителна, антипролиферативна и др. Поради това витамин D статусът е от особено значение при пациенти с хронично възпаление и повишен риск от дихателни инфекции, каквито са тези с хронична обструктивна белодробна болест. Недостигът и дефицитът на витамин D са често срещани при пациенти с ХОББ - според различните проучвания честотата им варира между 31-77%. Витамин D дефицитът утежнява протичането на ХОББ поради риск от развитие на остеопороза и вертебрални фрактури, повишена възприемчивост към инфекции, задълбочаване на хроничния възпалителен процес и ремоделиране на белодробната тъкан, всяко от които влошава белодробната функция. В допълнение той участва в патофизиологията на някои придружаващи заболявания при ХОББ като мускулна дисфункция, сърдечносъдови заболявания, ЗД, МС и карцином.

МС и ЗД са често срещани заболявания и са водеща причина за болестност и смъртност в световен мащаб. Те възникват най-често при хора със затлъстяване и инсулинова резистентност и предразполагат към сърдечносъдова патология. Освен това наличието им може да влоши качеството на живот и белодробната функция. И двете заболявания възникват по-често при пациенти с ХОББ, споделяйки общи рискови фактори като влияние оказват още лечението и естествения ход на ХОББ.

Съществуващите данни за честотата на витамин D дефицит и недостатъчност, ЗД и МС при пациенти с ХОББ показват голяма разлика между отделните проучвания. Не е напълно ясно и как те влияят върху различни показатели при тези пациенти (качество на живот, честота на екзацербации и хоспитализации, белодробна функция). Не на последно място, липсват достатъчно данни за оценка на валидността на резултатите в определени подгрупи пациенти, каквито са пациентите с ХОББ, хоспитализирани поради екзацербация.

Усилено се търсят субгрупи и фенотипове при ХОББ на базата на определени характеристики, които да осигурят по-точна прогноза или отговор към терапията. Поради по-горе изложените причини, настоящият дисертационен труд се посвещава на изследването на честотата и зависимостите на витамин D дефицит и недостатъчност, захарен диабет и метаболитен синдром при хоспитализирани пациенти с ХОББ.

ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

Целта на настоящата работа е да се определи честотата на витамин D дефицит и недостатъчност, захарен диабет тип 2 и метаболитен синдром при хоспитализирани поради екзацербация пациенти с ХОББ, както и да се изследват корелации между тях, а също и такива с демографски особености на пациентите, начин на живот, качество на живот, честота на екзацербациите, продължителност на болничния престой и спирометричните показатели.

Задачи:

1. Да се проучат при пациенти с ХОББ, хоспитализирани поради екзацербация демографски показатели (пол, възраст), начин на живот, качество на живот, честота на екзацербации, спирометрични показатели.
2. Да се проведат лабораторни изследвания за наличие на витамин D дефицит и недостатъчност, ЗД и МС при пациенти с ХОББ, хоспитализирани поради екзацербация.
3. Да се определи честотата на витамин D дефицит и недостатъчност, ЗД и МС при пациенти с ХОББ, хоспитализирани поради екзацербация.
4. Да се потърсят корелации между витамин D дефицит и недостатъчност, ЗД и МС с начин на живот, качество на живот, честота на екзацербациите, продължителност на болничния престой и спирометричните показатели.
5. Да се определи влиянието на витамин D дефицит и недостатъчност, ЗД и МС върху протичането на ХОББ при тези пациенти.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Общо 152 пациента с ХОББ, хоспитализирани поради екзацербация са изследвани за наличие на витамин D дефицит и недостатъчност, ЗД и МС, използвайки широко приети критерии за:

- Наличие на витамин D дефицит: 25(OH)D <25 nmol/L; витамин D недостатъчност: 25(OH)D 25-50 nmol/L; достатъчно ниво на витамин D: >50 nmol/L;
- Наличие на ЗД: кръвна глюкоза на гладно >7.0 mmol/L ИЛИ кръвна глюкоза на втори час >11.1 mmol/L при провеждане на орален глюкозотолерантен тест (ОГТТ) ИЛИ гликиран хемоглобин (HbA1c) >6.5% ИЛИ прием на антидиабетни средства;
- Наличие на предиабет: кръвна глюкоза на гладно 5.6-6.9 mmol/L ИЛИ кръвна глюкоза на втори час 7.8-11.0 mmol/L при провеждане на ОГТТ ИЛИ HbA1c 5.7-6.4%;
- Наличие на МС: наличие на поне 3 от следните 5 критерия: 1. Обиколка на талията >102 см за мъже или >88 см за жени; 2. Триглицериди >1.7 mmol/L (или на терапия); 3. HDL <1.0 mmol/L за мъже или <1.3 mmol/L за жени (или на терапия); 4. Повишено артериално налягане: систолно ≥130 и/или диастолно ≥85 mm Hg (или на терапия); 5. Кръвна глюкоза на гладно >5,5 mmol/L (или на терапия).

Диагнозата ХОББ е установена съгласно критериите на GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease). Събрани са данните за възраст, пол, пушачески статус, брой пакетогодини, фрактури, терапия за артериална хипертония (АХ), терапия за ЗД, лечение за ХОББ, брой на екзацербациите в последната година. Събрана е анамнестична информация за наличието на карцином. Всички пациенти попълниха CAT въпросник и mMRC скала и проведоха пре- и постбронходилататорна спирометрия. Стойностите на

артериалното налягане бяха измерени, използвайки насоките на AHA (American Heart Association). Наличие на АХ е прието и при прием на антихипертензивни средства.

Включващите критерии бяха наличие на постбронходилататорна обструкция от спирометрията, определена като отношение ФЕО1/ФВК <0.70. Всички участници в проучването подписаха информирано съгласие.

Изключващи критерии бяха липса на съдействие с процедурите по проучването (непопълнени въпросници, липса на медицинска и/или демографска информация, липса на спирометрия, липса на лабораторни изследвания) или отношение ФЕО1/ФВК >0.70 след приложение на бронходилататор.

Пушачески статус

Всеки участник е класифициран в три групи според пушаческия статус:

Непушач – ако никога не е пушил или е пушил < 100 цигари през целия живот до момента.

Бивш пушач – изпушени >100 цигари през целия живот до момента, но в момента не пуши.

Настоящ пушач – изпушени >100 цигари през целия живот до момента и продължава да пуши.

Изчислени са пакетогодините на бившите и настоящите пушачи по следната формула:

Брой пакетогодини = (години пушене) x (кутии цигари дневно)

Антропометрични показатели

Измерени бяха ръстът и телесното тегло на всички пациенти. Пациентите бяха с леки дрехи и без обувки. Изчислен беше индексът на телесната маса (BMI) чрез разделяне теглото (кг) на ръста в метри на втора степен:

BMI = тегло (кг) / ръст^2 (м^2)

Всички пациенти бяха класифицирани според BMI както следва:

- поднормено тегло – BMI <18,5
- нормално тегло – BMI между 18,5 – 24,99
- наднормено тегло – BMI между 25 – 29,99
- затлъстяване – BMI >30.

Обиколката на талията беше измерена според WHO STEPS протокола на приблизително средната точка между долния ръб на последното палпируемо ребро и горния ръб на илиачната кост. Измерванията бяха извършени с точност до 1 см. Обиколката на ханша беше измерена в най-широката част на седалището. Изчислен беше BAI (Body Adiposity Index) по формулата:

Обиколка на ханша / (Височина X √Височина) – 18

Извърши се класифициране на пациентите в съответсвие със стойностите на BAI по табл. 1:

Класификация според BAI за жени				
Възраст (години)	Поднормено тегло	Нормално тегло	Наднормено тегло	Затлъстяване
40 - 59	под 23%	23 - 35%	35 – 41%	над 41%
>60	под 25%	25 - 38%	38 – 43%	над 43%
Класификация според BAI за мъже				
Възраст (години)	Поднормено тегло	Нормално тегло	Наднормено тегло	Затлъстяване
40 - 59	под 11%	11 - 23%	23 – 29%	над 29%
>60	под 13%	13 - 25%	25 – 31%	над 31%

Табл. 1. Класификация на пациентите според BAI за мъже и жени.

Екзацербации на ХОББ

Събрана е информация за броя на *тежките* екзацербации (хоспитализации), както и за броя на *умерените* екзацербации (прием на антибиотично лечение и/или системни кортикостероиди поради влошаване на

белодробната симптоматика без хоспитализация) в последната година. Изведен е общият брой на тежките и умерените екзацербации. Отразена е продължителността на настоящия болничен престой.

Качество на живот

Качеството на живот беше оценено с mMRC скала и CAT (COPD Assessment Test) въпросник. Отговорено беше на всички възникнали въпроси като беше обяснено, че няма правилни и грешни отговори. Пациентите бяха класифицирани според GOLD като такива с по-малко симптоми (CAT <10) и задух (mMRC 0-1) и с повече симптоми (CAT ≥10) и задух (mMRC ≥2). Тъй като всички пациенти са хоспитализирани поради екзацербация, те представляват само група C (висок риск, малко симптоми) и група D (висок риск, много симптоми) пациенти по GOLD.

MMRC скала на задуха

Участниците в проучването бяха помолени да попълнят mMRC скала на задуха (табл. 2) като отбележат при какви усилия получават задух.

Скала на задуха (диспнея) (mMRC)

Моля, отбележете степента, която най-много съответства на Вашето състояние:

Тежест	Степен на задуха според физическата активност
0	Нямам задух освен при тежко физическо натоварване.
1	Задух при бързо ходене или при леко изкачване.
2	Ходя по-бавно от връстниците си на равен терен поради задух или трябва да спирам поради задух при ходене с присъщата ми бързина.
3	Спирам поради задух след около 100 м или след

	няколко минути при ходене на равно.
4	Не мога да напускам дома поради задух или задух при обличане/съблича не.

Табл. 2. mMRC скала на задуха

CAT (COPD Assessment Test) въпросник

CAT въпросникът съдържа 8 въпроса, на които пациентът отговаря сам (фиг. 1). Въпросите са под формата на две противоположни твърдения с 6-степенна скала между тях (от 0 до 5). Всяка степен отговаря на една точка. Общият брой точки се сумира. Максималният брой точки е 40.

Вашето име:

Днешна дата:

Какво е състоянието на Вашата ХОББ (хронична обструктивна белодробна болест)? Направете теста за оценка на ХОББ (COPD Assessment Test™, CAT)

Този въпросник ще помогне на Вас и Вашия здравен специалист да измерите влиянието, което ХОББ (хронична обструктивна белодробна болест) оказва върху Вашето здраве и ежедневие. Вашите отговори и точките от теста могат да се използват от Вас и Вашия здравен специалист да помогнат за подобряване контрола върху Вашата ХОББ и получаване на най-голяма полза от лечението.

За всяка от точките по-долу поставете знак X в кутийката, която най-добре описва състоянието Ви в момента. Не забравяйте да изберете само по един отговор на всеки въпрос.

Пример: много съм щастлив(а) ⓪ ⓧ ② ③ ④ ⑤ Много съм тъжен(на)

Никога не кашлям	⓪ ① ② ③ ④ ⑤	Кашлям непрекъснато	
Изобщо нямам храчки в гърдите си	⓪ ① ② ③ ④ ⑤	Целите ми гърди са пълни с храчки	
Изобщо не чувствам стягане в гърдите	⓪ ① ② ③ ④ ⑤	Чувствам голямо стягане в гърдите	
Когато вървя по нагорнище или изкачвам един етаж стълби, не се задъхвам	⓪ ① ② ③ ④ ⑤	Когато вървя по нагорнище или изкачвам един етаж стълби, се задъхвам много	
Не съм ограничен(а) в извършването на каквито и било дейности у дома	⓪ ① ② ③ ④ ⑤	Много съм ограничен(а) в извършването на дейности у дома	
Уверен(а) съм, когато излизам от дома си, въпреки състоянието на белите ми дробове	⓪ ① ② ③ ④ ⑤	Никак не съм уверен(а) , когато излизам от дома си, поради състоянието на белите ми дробове	
Спя спокойно	⓪ ① ② ③ ④ ⑤	Не спя спокойно поради състоянието на белите ми дробове	
Имам много енергия	⓪ ① ② ③ ④ ⑤	Изобщо нямам енергия	

COPD Assessment Test™ и логото CAT са запазена марка на GlaxoSmithKline
© GlaxoSmithKline. Всички права запазени.

ОБЩ БРОЙ ТОЧКИ

Фиг. 1. CAT въпросник

Лабораторни изследвания

На всеки пациент е взета венозна кръв след 12-часово гладуване. Кръвните проби са взети възможно най-близо преди дехоспитализацията (обичайно на шести и седми ден). Изследвани са кръвна глюкоза, триглицериди (TG), HDL холестерол, LDL холестерол, общ холестерол с помощта на анализатор Roche COBAS INTEGRA® 400 plus и методи: ензимен референтен метод с хексокиназа за кръвна глюкоза и ензимен колориметричен анализ за останалите параметри. Витамин D е измерен чрез Elecsys 2010 (Roche) и електрохемилуминисцентен имуноанализ (ECLIA). Гликираният хемоглобин (HbA1c) е измерен чрез NycoCard device and боронат-афинитетна хроматография. При пациенти без данни за ЗД е проведен ОГТТ със 75 г глюкоза и взета венозна кръв допълнително на първи и втори час.

Спирометрия

Спирометрията беше осъществена чрез MiniSpir® New спирометър (MIR - Medical International Research, Italy), софтуер WinspiroPRO®, версия 5.8.0. Пациентите бяха инструктирани да се въздържат от краткодействащи β2-агонисти поне 6 часа, дългодействащи β2-агонисти поне 12 часа, дългодействащи холинолитици поне 24 часа и краткодействащи холинолитици поне 12 часа преди спирометрията. Постбронходилататорната спирометрия беше осъществена 15-30 минути след инхалация на 400 mcg Salbutamol в съответсвие с препоръките на ERS/ATS. Измерени бяха пре- и постбронходилататорните стойности на: ФВК (форсиран витален капацитет), ФЕО1 (форсиран експираторен обем за първата секунда), ФЕО1/ФВК отношение, ФЕО6 (форсиран експираторен обем за шест секунди, ФЕО1/ФЕО6 отношение, ВЕД (върхов експираторен дебит), ФЕД (среден форсиран експираторен дебит 25-75%), ФЕО3 (форсиран експираторен обем за три секунди), ФЕО3/ФВК отношение. Измерени бяха и отношението пост-/пребронходилататорни стойности (Δ стойностите). Бяха

използвани предвидени стойности по GLI (GLI-2012 – Global Lungs Initiative). Обструкцията беше класифицирана според тежестта на ограничението на въздушния поток съобразно постбронходилататорния ФЕО1 както следва: лека (≥80% от предвидения); умерена (80>ФЕО1≥50% от предвидения); тежка (50%>ФЕО1≥30% от предвидения); много тежка (<30% от предвидения). Изследванията бяха проведени от един и същ изследовател.

Статистически методи

Статистическият анализ се осъществи с програма за статистическа обработка SPSS, версия 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Интервалните променливи са представени като средна стойност ± стандартно отклонение и 95% доверителен интервал (95%CI), а ординалните променливи – като проценти. Хи-квадрат методът (Chi-square test) беше използван за определяне на връзка между ординалните променливи. Интервалните променливи бяха изследвани за нормалност чрез тестът на Shapiro-Wilk. За променливи с нормално разпределение, различията между групи бяха изследвани с independent-samples T test за 2 групи и с analysis of variance (ANOVA) за повече от 2 групи. Тестът на Mann-Whitney U беше използван за променливи без нормално разпределение за оценка на различия между 2 групи, а тестът на Kruskal-Wallis – за променливи без нормално разпределение с повече от 2 групи.

Определени са еднопроменливи коефициенти на линейна корелация по Pearson. Корелационният коефициент r може да приема стойности между 0 и -1 при обратно пропорционална връзка и между 0 и +1 при права.

Оценка на силата на взаимовръзката между два признака чрез коефициента на корелация r е:

- Ако r е под 0,30 – слаба корелация
- Ако r е между 0,30 и 0,50 – умерена корелация
- Ако r е между 0,50 и 0,70 – значителна корелация

- Ако r е между 0,70 и 0,90 – силна корелация
- Ако r е над 0,90 – много силна корелация

Извърши се регресионен анализ за комплексна оценка на независимия ефект на отделни признаци върху дадена непрекъсната променлива.

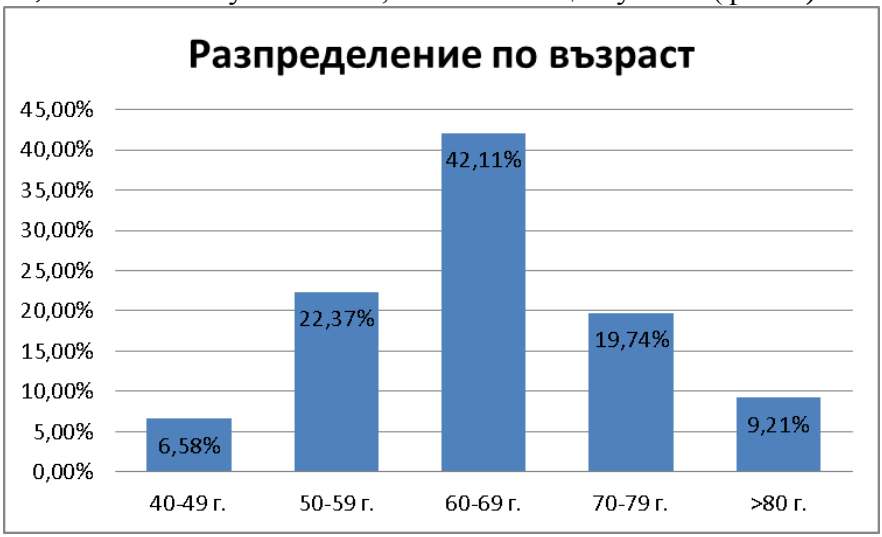
За ниво на значимост (p-value) е приета стойност 0.05.

Всички участници подписаха информирано съгласие за участие. Проучването е одобрено от Комисията по Етика на научните изследвания в Медицински университет – София (КЕНИМУС).

РЕЗУЛТАТИ

Характеристики на извадката

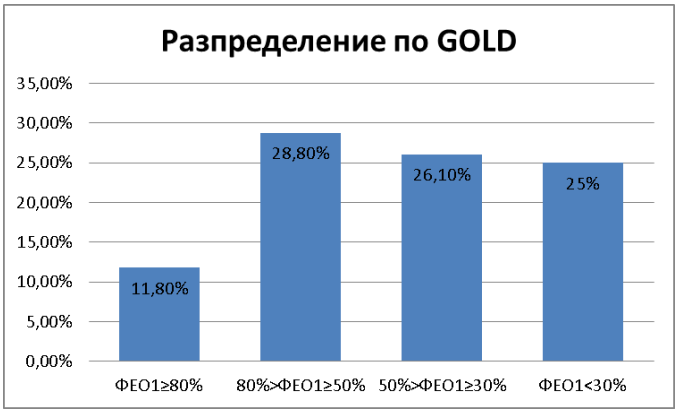
Общо 152 пациента с ХОББ, хоспитализирани поради екзацербация са изследвани в Университетска Специализирана Белодробна Болница за Активно Лечение по Белодробни Болести „Света София“, София, България. Средната възраст на пациентите в това проучване беше 65,1±9,9 години. Разпределението по възраст е дадено на фиг. 2. 71,1% (108/152) бяха мъже, 28,9% (44/152) бяха жени (фиг. 3); средната стойност на постбронходилататорния ФЕО1 беше 55,34 ±19,5%. Разпределението по групи спрямо GOLD е дадено на фиг. 4. 15,8% от пациентите са били непушачи, 57,9% - бивши пушачи и 26,3% - настоящи пушачи (фиг. 5).



Фиг. 2. Разпределение по възраст



Фиг. 3. Разпределение по пол



Фиг. 4. Разпределение по GOLD



Фиг. 5. Разпределение по пушачески статус

1. Витамин D дефицит и недостатъчност

1.1. Честота

83,6% (127/152) от пациентите имаха намалени нива на витамин D. 42,8% (65/152) имаха витамин D недостатъчност и 40,8% (62/152) имаха витамин D дефицит. Средната стойност на 25(OH)D беше 31,97±17,8 nmol/L (95%CI 29.12–34,68); средното ниво на витамин D при мъжете беше 34,95 nmol/l (95%CI 31,46-38,43), при жените - 24,65 nmol/l (95%CI 21,16-28,25). Средната стойност на витамин D при жените е значимо по-ниска (p=0.003) (табл. 3). Витамин D дефицитът и недостатъчността са значимо по-чести при жени (97,7% срещу 77,8%; p=0.003) (табл. 4). Само 16,4% (25/152) от пациентите имат достатъчно ниво на витамин D. Бинарна логистична регресия показва odds ratio 12.286 за наличие на хиповитаминоза D при жени в сравнение с мъже.

Табл. 3. Средна стойност на витамин D в зависимост от различни фактори

Фактор	Средна стойност на витамин D, nmol/l	N	P стойност
Всички пациенти	31,97	152	
Пол			**P=0.003**
Мъже	34,95	108	
Жени	24,65	44	
Пушачески статус			P=0.667
Непушач	33,78	24	
Бивш	32,55	88	
Настоящ	29,61	40	
ЗД			P=0.951
Да	31,89	53	
Не	32,01	99	
МС			P=0.860
Да	32,11	38	
Не	31,92	114	
Артериална хипертония			P=0.516

Да	31,40	105	
Не	33,25	47	
mMRC – негрупирани			**P=0.016**
mMRC 0	39,17	14	
mMRC 1	36,65	39	
mMRC 2	32,13	51	
mMRC 3	26,16	47	
mMRC 4	14,04	1	
mMRC – 0,1 срещу ≥2			**P=0.008**
mMRC 0 или 1	37,31	53	
mMRC ≥2	29,11	99	
CAT – негрупирани			P=0.109
CAT 0-9	39,86	25	
CAT 10-19	31,85	72	
CAT 20-29	29,81	43	
CAT ≥30	24,01	12	
CAT 0-9 срещу ≥10			P=0.061
CAT 0-9	39,86	25	
CAT ≥10	30,42	127	
ФЕО1 – стадий по GOLD			P=0.055
ФЕО1 <30%	29,43	16	
ФЕО1 30-50%	25,97	46	
ФЕО1 50-80%	35,58	73	
ФЕО1 >80%	35,09	17	
ФЕО1 - >50% срещу <50%			**P=0.004**
ФЕО1 >50%	35,49	90	
ФЕО1 <50%	26,86	62	

Табл. 4. Витамин D статус в зависимост от различни фактори

витамин D	% пациенти с витамин D >50 nmol/l	% пациенти с витамин D 25-50 nmol/l	% пациенти с витамин D <50 nmol/l	P стойност
Всички	16,4	42,8	40,8	
Пол				
Мъже	22,2	43,5	34,3	**P=0.003**

Жени	2,3	40,9	56,8	
Пушачески статус				
Непушач	20,8	45,8	33,3	P=0.809
Бивш	17,0	43,2	39,8	
Настоящ	12,5	40,0	47,5	
Артериална хипертония				
Да	15,2	42,9	41,9	P=0.816
Не	19,1	42,6	38,3	
ЗД				
Да	17	43,4	39,6	P=0.976
Не	16,2	42,4	41,4	
МС				
Да	18,4	42,1	39,5	P=0.929
Не	15,8	43,0	41,2	
BMI				
Поднормено тегло	0	28,6	71,4	P=0.094
Нормално тегло	12,5	39,6	47,9	
Наднормено тегло	23,6	50,9	25,5	
Затлъстяване	14,3	38,1	47,6	
BAI				
Поднормено тегло	0	43,8	56,3	**P=0.031**
Нормално тегло	11,1	38,1	50,8	
Наднормено тегло	28,9	44,4	26,7	
Затлъстяване	17,9	50	32,1	

1.2. Зависимости с начина на живот

Настоящото проучване не намира статистически значима разлика в честотата на хиповитаминоза D в зависимост от пушаческия статус (p=0.809) (табл. 4). Въпреки това намалено ниво на витамин D се среща по-често при настоящи пушачи (87,5%). Средната стойност на витамин D

не се различава статистически значимо в зависимост от пушаческия статус (p=0.667) (табл. 3).

Това проучване не намира значима разлика в нивата на витамин D в зависимост от сезона (януари-март; април-юни, юли-септември, октомври-декември; p=0.196).

Нивата на витамин D не се различават в зависимост от пушаческия статус и сезоните.

1.3. Зависимости с наличието на коморбидности

Това проучване не намира разлика в честотата на артериалната хипертония, ЗД и МС в зависимост от витамин D статуса при използване на гранична стойност 50 nmol/L и 25 nmol/L (табл. 4). Средната стойност на витамин D не се различава значимо в зависимост от наличието на ЗД, МС или артериална хипертония (табл. 3). Това проучване не намира корелация между нивото на витамин D в зависимост от промяната на BMI и BAI (съответно p=0.361 и p=0.573). Витамин D статусът обаче се различава между различните категории BAI с най-голяма честота на витамин D>50 nmol/L в групата с наднормено тегло (28,9%) и най-ниска – в групата с поднормено тегло (0%) (табл. 4).

Броят на фрактурите е статистически значимо по-голям при пациенти с витамин D <50 nmol/L в сравнение с пациенти с витамин D >50 nmol/L (0,73 срещу 0,24, p=0.007). Настоящото проучване не открива разлика между броя на фрактурите при пациенти с ФЕО1 <50%, сравнени с пациенти с ФЕО1 >50% (0,69 срещу 0,63), както и в зависимост от стадия по GOLD (p=0.68).

Наличието на карцином не показва връзка с наличието на хиповитаминоза D (p=0.313). Всички участници с анамнеза за карцином (n=5, 3,9%) обаче са в групата с хиповитаминоза D.

В това проучване бинарна и мултиномиална регресия не показва наличието на изследваните коморбидности като рисков фактор за витамин D дефицит (всички p>0.05). Линеарна регресия също не показва наличието на

коморбидности като рисков фактор за намалено ниво на витамин D.

BAI е по-добър показател за наличието на хиповитаминоза D от BMI. Наличието на артериална хипертония, ЗД или МС не е рисков фактор за намалено ниво на витамин D. Пациенти с хиповитаминоза D имат по-голям брой фрактури.

1.4. Зависимости с броя на екзацербациите и продължителността на болничния престой

Настоящото проучване не намира разлика в броя на умерените, тежките и всички екзацербации в зависимост от витамин D статуса (табл. 5, $p>0.05$ за всички). Продължителността на болничния престой при пациенти с витамин D дефицит е по-голяма в сравнение с пациенти с витамин D >25 nmol/L (7,76 срещу 7,34 дни, $p=0.03$) (табл. 5).

Линеарният регресионен анализ не показва зависимост между броя на умерените и всичките екзацербации дори след приравняване (всички $p>0.05$). Броят на тежките екзацербации оказват негативно влияние върху нивото на витамин D ($R=0.162$, $r^2=0.026$, $p=0.046$, $B=-2.749$), което се запазва след приравняване по пол и пакетогодини ($B=-2.756$, 95%CI -5.32; -0.193).

Табл. 5. Среден брой на тежки, умерени и всички екзацербации за предшестващата година и продължителност на настоящия болничен престой в зависимост от витамин D статуса.

	витамин D				
	<25 nmol/l	25-50 nmol/l	>50 nmol/l	<50 nmol/l	>25 nmol/l
Умерени екзацербации	0,61 (0,43-0,81)	0,78 (0,54-1,06)	0,64 (0,35-1,00)	0,70 (0,55-0,86)	0,74 (0,55-0,97)
Тежки екзацербации	2,02 (1,72-	1,80 (1,58-	1,64 (1,33-	1,91 (1,72-	1,76 (1,58-

	2,35)	2,05)	2,00)	2,09)	1,96)
Всички екзацербации	2,63 (2,32-2,96)	2,58 (2,26-2,93)	2,28 (1,89-2,70)	2,61 (2,38-2,83)	2,50 (2,25-2,79)
Болничен престой (в дни)	**7,76 (7,42-8,14)**	7,31 (7,07-7,54)	7,44 (6,94-8,04)	7,53 (7,33-7,74)	**7,34 (7,13-7,59)**

1.5. Зависимости с качеството на живот

Нашето проучване показва статистически значима разлика между концентрацията на витамин D при пациенти с по-малко симптоми (mMRC 0 или 1) в сравнение с пациенти с повече симптоми (mMRC ≥2) (средна стойност 37,3 nmol/L срещу 29,1 nmol/L, p=0.008), т.е. намаленото ниво на витамин D се свързва с повече симптоми. При сравняване на пациенти с CAT 0-9 спрямо тези с CAT ≥10 не се открива статистически значима разлика, но има тенденция за такава (p=0.061, средна стойност 39,9 nmol/L срещу 30,4 nmol/L) (табл. 3). Усреднените стойности на отговорите на отделните въпроси и общия CAT сбор не се различават статистически значимо при пациенти с хиповитаминоза D (<50 nmol/L) спрямо пациенти с витамин D >50 nmol/L). Средните стойности на трети и шести въпрос обаче се различават статистически значимо при пациенти с витамин D дефицит (<25 nmol/L) спрямо пациенти с витамин D >25 nmol/L (табл. 6, p=0.035 и p=0.028 съответно).

Линеарен регресионен анализ показва общия CAT сбор като рисков фактор за намалено ниво на витамин D (R=0.183, r^2=0.034, p=0.024, B=-0.416), дори след приравняване по възраст, пол, пушачески статус и пакетогодини (B=-0.380, 95%CI -0.731;-0.028). mMRC скалата е по-добър показателн за нивата на витамин D от CAT сбора (R=0.265, r^2=0.070, p=0.001, B=-4.817) дори след приравняване по възраст, пол, пушачески статус и пакетогодини (B=-4.414; 95% CI -7.223;-1.606).

Табл. 6. Средна CAT стойност на всеки въпрос и като сбор в зависимост от витамин D

Витамин D	Средна CAT стойност	N	P стойност
>25nmol/l	CAT1 2,12	90	P=0.739
<25nmol/l	CAT1 2,11	62	
>25nmol/l	CAT2 1,92	90	P=0.251
<25nmol/l	CAT2 2,18	62	
>25nmol/l	CAT3 2,47	90	**P=0.035**
<25nmol/l	CAT3 2,92	62	
>25nmol/l	CAT4 3,46	90	P=0.16
<25nmol/l	CAT4 3,74	62	
>25nmol/l	CAT5 1,23	90	P=0.18
<25nmol/l	CAT5 1,48	62	
>25nmol/l	CAT6 1,37	90	**P=0.028**
<25nmol/l	CAT6 1,89	62	
>25nmol/l	CAT7 1,58	90	P=0.524
<25nmol/l	CAT7 1,42	62	
>25nmol/l	CAT8 2,67	90	P=0.391
<25nmol/l	CAT8 2,84	62	
>25nmol/l	Общ сбор CAT 16,81	90	P=0.17
<25nmol/l	Общ сбор CAT 18,58	62	

1.6. Зависимости с белодробната функция

Настоящото проучване намира разлика между ФВК, ФЕО1, ФЕО6, ФЕД2575 и ФЕО3, но не и между ФЕО1/ФВК отношението (p=0.15) и ВЕД (p=0.055) при пациенти с хиповитаминоза, сравнено с пациенти с витамин D >50 nmol/L (табл. 7). Не се намират статистически значими разлики в спирометричните показатели при сравняване на пациентите с витамин D дефицит и пациентите с витамин D >25 nmol/L.

Само 4,8% (3/62) от пациентите с ФЕО1 <50% имат витамин D >50 nmol/L в сравнение с 24,4% (22/90) от пациентите с ФЕО1 >50% (p=0.002). Такава разлика не се намира при използване на гранична стойност 25 nmol/L (54.1% срещу 62.6%, p=0.294).

Средната стойност на витамин D не достигна статистически значима разлика между GOLD стадийте (p=0.055), но такава се наблюдава при сравняването ѝ между пациентите с ФЕО1 >50% и тези с ФЕО1 <50% (35,49 срещу 26,86 nmol/L, p=0.004) (табл. 3).

Линеарен регресионен анализ показва намалената белодробна функция като рисков фактор за ниски нива на витамин D. Намаленият ФЕО1 е рисков фактор за витамин D дефицит (R=0.238, r^2=0,057, p=0.003, B=0.217) като това се запазва дори след приравняване по възраст, пол, пушачески статус и брой пакетогодини (B=0.226, 95% CI 0.088-0.365). Бинарна логистична регресия показва odds ratio 6.164 за риск от хиповитаминоза при ФЕО1 <50%.

Табл. 7. Средни стойности на спирометричните показатели в зависимост от витамин D

Витамин D	Средна стойност	N	P стойност
>50 nmol/l	FEV1 62,80%	25	**P=0.036**
<50 nmol/l	FEV1 53,87%	127	
>50 nmol/l	FVC 86,72%	25	**P=0.024**
<50 nmol/l	FVC 76,83%	127	
>50 nmol/l	FEV1/FVC 0,56	25	P=0.15
<50 nmol/l	FEV1/FVC 0,54	127	
>50 nmol/l	FEV6 80,00%	25	**P=0.026**
<50 nmol/l	FEV6 71,11%	127	
>50 nmol/l	FEV1/FEV6 0,61	25	P=0.163
<50 nmol/l	FEV1/FEV6 0,58	127	
>50 nmol/l	PEF 63,48%	25	P=0.055
<50 nmol/l	PEF 54,39%	127	
>50 nmol/l	FEF2575 49,00%	25	**P=0.005**
<50 nmol/l	FEF2575 37,52%	127	
>50 nmol/l	FEV3 73,40%	25	**P=0.032**
<50 nmol/l	FEV3 64,47%	127	
>50 nmol/l	FEV3/FVC 0,84	25	P=0.18
<50 nmol/l	FEV3/FVC 0,82	127	

2. ЗД

2.1. Честота

13,2% (20/152) от пациентите приемат антидиабетни медикаменти. Други 21,7% (33/152) имат данни за новооткрит ЗД, а 30,9% (47/152) имат предиабет. Само 34,2% (52/152) от пациентите в това проучване нямат ЗД или предиабет. 37% (40/108) от мъжете имат ЗД срещу 29,5% (13/44) от жените, но тази разлика не достига статистическа значимост (p=0.379) (табл. 8). Рискът за наличие на ЗД при пациенти с ХОББ, хоспитализирани поради екзацербация в сравнение с неподбрана българска популация (odds ratio), е 3.44 (95%CI 2.38-4.97).

Табл. 8. Честота на ЗД и предиабет в зависимост от различни фактори

	% ЗД	P стойност	% предиабет	P стойност
Всички пациенти	34,9		30,9	
Пол				
Мъже	37,0	P=0.379	34,3	P=0.163
Жени	29,5		22,7	
Пушачески статус				
Непушач	29,2	**P=0.003**	37,5	P=0.510
Бивш	45,5		27,3	
Настоящ	15,0		35,0	
Артериална хипертония				
Да	41,9	**P=0.007**	27,6	P=0.188
Не	19,1		38,3	
Витамин D статус				
>50 nmol/l	36,0	P=0.976	21,3	P=0.281
25-50 nmol/l	35,4		33,8	
<25 nmol/l	33,9		24,2	
МС				
Да	52,6	**P=0.008**	26,3	P=0.478
Не	28,9		32,5	
ВМІ				

Поднормено тегло	0	P=0.097	42,9	P=0.427
Нормално тегло	29,2		35,4	
Наднормено тегло	43,6		32,7	
Затлъстяване	35,7		21,4	
BAI				
Поднормено тегло	31,3	P=0.311	18,8	P=0.534
Нормално тегло	30,2		30,2	
Наднормено тегло	33,3		37,8	
Затлъстяване	50,0		28,6	
Качество на живот				
CAT 0-9	28,0	P=0.430	32,0	P=0.898
CAT ≥10	36,2		30,7	
mMRC 0 или 1	30,2	P=0.376	30,2	P=0.886
mMRC ≥2	37,4		31,3	
ФЕО1				
ФЕО1>50%	36,3	P=0.659	30,8	P=0.961
ФЕО1<50%	32,8		31,1	

91% от пациентите с новооткрит диабет и 75,5% от всички пациенти със ЗД имат HbA1c ≥6,5%, което го прави най-сензитивния маркер. Изпълнените критерии за ЗД (при всички и при пациенти с новоокрит ЗД) са показани на табл. 9.

Табл. 9. Честота на изпълнените критерии за ЗД (при всички и при новооткрит)

	Всички пациенти със ЗД	Пациенти с новооткрит ЗД
Кръвна глюкоза 0’ ≥7,0 mmol/l	24,5% (n=13)	15,2% (n=5)
Кръвна глюкоза 120’ ≥11,1 mmol/l	37,7% (n=20)	60,6% (n=20)
HbA1c ≥6,5%	75,5% (n=40)	90,9% (n=30)
Прием на антидиабетни средства	37,7% (n=20)	-

Пациентите със ЗД са по-възрастни (средна възраст 68,4 срещу 63,3 години, p=0.002), включително пациентите с

новооткрит ЗД (68,1 срещу 63,3 години, p=0.013). Пациентите с предиабет не се различават по възраст от пациентите без нарушение във въглехидратния метаболизъм (средна възраст 65,2 срещу 61,6 години, p=0.068).

2.2. Зависимости с начина на живот

Настоящото проучване не намира значима разлика в честотата на ЗД и предиабет при непушачи, сравнено с пушачи (бивши и настоящи). Честотата на настоящите пушачи обаче е по-висока при пациенти без ЗД (34,3 срещу 11,3%), докато честотата на бившите пушачи е по-ниска (48,5% срещу 75,5%, p=0.003). Броят на пакетогодините не се различава значимо в зависимост от наличието на ЗД (p=0.626).

Гликемичният контрол (HbA1c) при пациенти със ЗД не се различава между сезоните (p=0.196). Лечението с инхалаторни кортикостероиди не е свързано с повишена честота на ЗД и предиабет (p=0.742 и p=0.283 съответно).

2.3. Зависимости с наличието на коморбидности

Настоящото проучване не открива разлика в концентрацията на витамин D в зависимост от наличието на ЗД (31,89 срещу 32,01 nmol/L, p=0.951). Наличието на ЗД също така не оказва влияние и на витамин D статуса (p=0.976) (табл. 8).

Броят на фрактурите не се различава значимо в зависимост от наличието на ЗД (p=0.401) или предиабет (p=0.673). Наличието на поне една фрактура също не се различава значимо в зависимост от наличието на ЗД (p=0.396) или предиабет (p=1.0).

Настоящото проучване показва статистически значима зависимост между наличието на ЗД и МС (p=0.008). 37,7% (20/53) от пациентите със ЗД имат и МС. При пациентите със ЗД се наблюдава по-често артериална хипертония (p=0.007). 83% (44/53 от пациентите със ЗД имат и артериална

хипертония, сравнено с 61,6% от пациентите без ЗД. BMI и BAI не се различават значимо в зависимост от наличиетона ЗД (p=0.138 и p=0.078 съответно). Също така не се наблюдава разлика в честотата на ЗД в различните групи на BMI и BAI (p=0.097 и p=0.311).

Наличието на карцином не показва връзка с наличието на ЗД. Парадоксално, всички пациенти с анамнеза за карцином (n=5) са без ЗД.

Извърши се логистичен регресионен анализ за определяне наличието на ЗД в зависимост от наличието на други коморбидности. Наличието на МС подобрява модела (chi square = 6.818, p=0.009 с df=1). Nagelkerke's R2 = 0.060 показва слаба корелация. Odds ratio е 2,73. Наличието на артериална хипертония е свързано с подобни резултати (chi square = 7.025, p=0.008 с df=1, Nagelkerke's R2 = 0.070, odds ratio 3.046). Витамин D статусът не подобрява модела. ЗД е рисков фактор за наличие на артериална хипертония (odds ratio 3.046, p=0.005).

2.4. Зависимости с броя на екзацербациите и продължителността на болничния престой

Настоящото проучване открива значима разлика в броя на тежките екзацербации и продължителността на болничния престой в зависимост от наличието на ЗД (табл. 10, p=0.003 и p=0.006 съответно). Рискът за тежка екзацербация и увеличена продължителност на болничния престой допълнително се увеличава при новооткрит (нелекуван) ЗД (p=0.001 и p=0.026 съответно). Пациентите с известен диабет (на лечение) нямат увеличен брой на умерените, тежките и общия брой екзацербации (всички p>0.05), но имат увеличен болничен престой (p=0.039). Наличието на предиабет не е свързано с повишен риск от екзацербация и увеличен болничен престой (табл. 10, всички p>0.05).

Нивото на триглицериди и кръвната глюкоза, както и останалите компоненти на МС или МС като цяло не е рисков фактор за екзацербация (всички p>0.05).

Табл. 10. Среден брой на тежки, умерени и всички екзацербации за предшестващата година и продължителност на настоящия болничен престой в зависимост от наличието на ЗД или предиабет.

	ЗД				
	Всички пациенти със ЗД	Новооткрит ЗД	Известен ЗД	Пре-диабет	Без ЗД
Умерени екзацербации	0,64 (0,40-0,92)	0,52 (0,30-0,74)	0,85 (0,35-1,52)	0,53 (0,36-0,70)	0,72 (0,56-0,89)
Тежки екзацербации	**2,13 (1,88-2,44)**	**2,24 (1,93-2,56)**	1,95 (1,47-2,45)	1,81 (1,52-2,12)	**1,72 (1,51-1,93)**
Всички екзацербации	2,77 (2,44-3,15)	2,76 (2,42-3,11)	2,80 (2,08-3,56)	2,34 (2,02-2,71)	2,43 (2,21-2,68)
Болничен престой (в дни)	**7,85 (7,53-8,24)**	**7,97 (7,48-8,57)**	**7,65 (7,29-8,00)**	7,38 (7,12-7,67)	**7,33 (7,11-7,57)**

Линеарен регресионен анализ ясно показва наличието на ЗД като рисков фактор за хоспитализация (R=0.189, r^2=0.036, p=0.020, B=0.415, 95%CI 0.067-0.762) и удължен болничен престой (R=0.196, r^2=0.039, p=0.015, B=0.516, 95%CI 0.1-0.931).

2.5. Зависимости с качеството на живот

Настоящото проучване не открива разлика в качеството на живот, измерено чрез mMRC скалата и CAT въпросника в зависимост от наличието на ЗД или предиабет (табл. 11). Честотата на ЗД не се различава статистически значимо между пациентите с по-малко симптоми (CAT 0-9) и

задух (mMRC 0 или 1) и пациентите с повече симптоми (CAT ≥10) и задух (mMRC ≥2) (всички p>0.05) (табл. 8).

Табл. 11. Средна CAT стойност на всеки въпрос и като сбор в зависимост от наличието на ЗД

ЗД	Средна CAT стойност	N	P стойност
Не	CAT1 2,10	99	P=0.947
Да	CAT1 2,15	53	
Не	CAT2 1,97	99	P=0.502
Да	CAT2 2,13	53	
Не	CAT3 2,56	99	P=0.262
Да	CAT3 2,83	53	
Не	CAT4 3,51	99	P=0.229
Да	CAT4 3,70	53	
Не	CAT5 1,24	99	P=0.277
Да	CAT5 1,51	53	
Не	CAT6 1,48	99	P=0.310
Да	CAT6 1,75	53	
Не	CAT7 1,46	99	P=0.681
Да	CAT7 1,60	53	
Не	CAT8 2,63	99	P=0.171
Да	CAT8 2,94	53	
Не	Общ сбор CAT 16,95	99	P=0.230
Да	Общ сбор CAT 18,62	53	

Регресионният анализ също отхвърля наличието на ЗД като рисков фактор за влошено качество на живот (всички p>0.05).

2.6. Зависимости с белодробната функция

Настоящото проучване не намира разлика във ФВК, ФЕО1, ФЕО6, ВЕД, ФЕД2575 и ФЕО3 в зависимост от наличието на ЗД. Разликата по отношение на ФВК е почти сигнификантна (p=0.051). Поради това статистически значима разлика се наблюдава в ФЕО1/ФВК и ФЕО1/ФЕО6

отношенията (p=0.013 и p=0.033 съответно) (табл. 12). Наличието на предиабет не е свързано с нарушена белодробна функция (всички p>0.05). Въпреки това налице е слаба отрицателна зависимост между HbA1c и ФВК (p=0.041, r=-0.166).

Табл. 12. Средни стойности на спирометричните показатели в зависимост от наличието на ЗД

ЗД	Средна стойност	N	P стойност
Не	ФЕО1 55,52%	99	P=0.882
Да	ФЕО1 55,02%	53	
Не	ФВК 81,58%	99	P=0.051
Да	ФВК 72,62%	53	
Не	ФЕО1/ФВК 0,52	99	**P=0.013**
Да	ФЕО1/ФВК 0,57	53	
Не	ФЕО6 74,80%	99	P=0.165
Да	ФЕО6 68,42%	53	
Не	ФЕО1/ФЕО6 0,57	99	**P=0.033**
Да	ФЕО1/ФЕО6 0,61	53	
Не	ВЕД 56,66%	99	P=0.688
Да	ВЕД 54,43%	53	
Не	ФЕД2575 37,96%	99	P=0.112
Да	ФЕД2575 42,11%	53	
Не	ФЕО3 67,29%	99	P=0.466
Да	ФЕО3 63,42%	53	
Не	ФЕО3/ФВК 0,81	99	P=0.067
Да	ФЕО3/ФВК 0,84	53	

Новооткритият (нелекуваният) ЗД е свързан със сигнификантно намален ФВК (68,48 срещу 81,58%, p=0.008) и ФЕО6 (64,09 срещу 74,80%, p=0.027) в сравнение с пациенти без ЗД. Регресионният анализ показва наличието на ЗД като рисков фактор за намален ФВК (R=0.195, r2=0.038, p=0.016, B=-8.953; 95%CI -16.214;-1.692).

Няма разлика в честотата на ЗД при пациенти с ФЕО1 <50%, сравнено с пациенти с ФЕО1 >50% (p=0.659) или в зависимост от GOLD стадия (p=0.861) (табл. 8).

3. МС

3.1. Честота

С МС са 25,0% (38/152) от пациентите. 23,1% (25/108) от мъжете имат МС срещу 29,5% (13/44) от жените, но тази разлика не достига статистическа значимост (p=0.409) (табл. 13). Средната възраст на пациентите не се различава в зависимост от наличието на МС (64,5 срещу 65,3 години, p=0.688). Рискът за наличие на МС при пациенти с ХОББ, хоспитализирани поради екзацербация в сравнение с неподбрана българска популация (odds ratio), е 0.41 (95%CI 0.28-0.61, p<0.0005).

Табл. 13. Честота на МС в зависимост от различни фактори

	% МС	P стойност
Всички пациенти	25,0	
Пол		
Мъже	23,1	P=0.409
Жени	29,5	
Пушачески статус		
Непушач	25,0	P=0.678
Бивш	27,3	
Настоящ	20,0	
Артериална хипертония		
Да	35,2	**P<0.0005**
Не	2,1	
Витамин D статус		
>50 nmol/l	24,2	P=0.929
25-50 nmol/l	24,6	
<25 nmol/l	28,0	
ЗД		
Да	37,7	**P=0.008**
Не	18,2	
BMI		
Поднормено тегло	0	**P<0.0005**
Нормално тегло	0	

Наднормено тегло	27,3	
Затлъстяване	54,8	
BAI		
Поднормено тегло	0	**P=0.001**
Нормално тегло	17,5	
Наднормено тегло	28,9	
Затлъстяване	50,0	
Качество на живот		
CAT 0-9	16,0	P=0.256
CAT ≥10	26,8	
mMRC 0 или 1	18,9	P=0.201
mMRC ≥2	28,3	
ФЕО1		
ФЕО1≥50%	21,3	P=0.390
ФЕО1<50%	27,5	
ФЕО1≥80%	11,8	P=0.852
80%>ФЕО1≥50%	28,8	
50%>ФЕО1≥30%	26,1	
ФЕО1<30%	25,0	

Изпълнените критерии за МС (при всички и при пациентите с МС) са показани в табл. 14. Почти всички (37/38) пациенти с МС в това проучване имат артериална хипертония. На второ място с най-голяма честота е увеличена обиколка на талията (33/38). Броят на изпълнените критерии при всички пациенти е даден на табл. 15.

Табл. 14. Честота на изпълнените критерии за МС

Критерии за МС	Всички пациенти (n=152)	МС (n=38)	Без МС (n=114)	Точност на показа-теля
Повишено кръвно налягане: систолно ≥130 и/или диастолно ≥85 mm Hg (или на	69,1% (n=105)	97,4% (n=37)	59,6% (n=68)	54,6%

терапия)				
Увеличена обиколка на талията: >102 cm при мъже, >88 cm при жени	28,3% (n=43)	86,8% (n=33)	8,8% (n=10)	90,1%
Триглицериди >1,7 mmol/L (или на терапия)	29,6% (n=45)	60,5% (n=23)	19,3% (n=22)	75,7%
Кръвна глюкоза на гладно >5,5 mmol/L (или на терапия)	34,2% (n=52)	65,8% (n=25)	23,7% (n=27)	73,7%
HDL <1.0 mmol/L при мъже, <1.3 mmol/L при жени (или на терапия)	15,8% (n=24)	39.5% (n=15)	7,9% (n=9)	78,9%

Таблица 15. Брой на изпълнените критерии за МС при всички пациенти

Брой изпълнени критерии	%	n
0	13,8	21
1	33,6	51
2	27,6	42
3	13,2	20
4	10,5	16
5	1,3	2

3.2. Зависимости с начина на живот

Настоящото проучване не намира значима разлика в честотата на МС в зависимост от пушаческия статус (p=0.678) и броя на пакетогодините (p=0.682).

Лечението с инхалаторни кортикостероиди не е рисков фактор за МС (p=0.899). Нивото на кръвната глюкоза на гладно не показва корелация с употребата на инхалаторни кортикостероиди (p=0.837).

3.3. Зависимости с наличието на коморбидности

Настоящото проучване не открива значима разлика в нивата на витамин D в зависимост от наличието на МС (32,11 срещу 31,92 nmol/l, p=0.860). Наличието на МС не е свързано и с витамин D статуса (p=0.929) (табл. 13).

Броят на фрактурите не се различава статистически значимо в зависимост от наличието на МС (p=0.443), както и наличието на поне една фрактура (p=0.511).

Наличието на МС корелира с наличието на ЗД (p=0.008). 52,6% (20/38) от пациентите с МС имат и ЗД. BMI и BAI се различават значимо в зависимост от наличието на МС – 32,51 срещу 25,58, p<0.0005 за BMI и 31,01 срещу 25,58, p<0.0005 за BAI. Също така е налице значима разлика в честотата на МС между BMI и BAI групите (табл. 13). Трябва да се отбележи, че няма пациент с МС и BMI <25 (табл. 13).

Наличието на карцином не показва връзка с наличието на МС. Трима от участниците без МС (2,6%) са с анамнеза за карцином срещу двама (5,3%) от участниците с МС (p=0.431).

Линеарният регресионен анализ показва наличието на МС като рисков фактор за повишен BMI (R=0.542, r^2=0.293, p<0.0005, B=6.928, 95%CI 5.193-8.662) и BAI (R=0.406, r^2=0.165, p<0.0005, B=5.423, 95%CI 3.455-7.392).

Извърши се логистичен регресионен анализ за определяне наличието на МС в зависимост от наличието на други коморбидности. Наличието на ЗД подобрява модела (chi square = 6.818, p=0.009 с df=1). Nagelkerke's R2 = 0.065 показва слаба корелация. Odds ratio е 2,73. Витамин D статусът не подобрява модела (p>0.05).

3.4. Зависимости с броя на екзацербациите и продължителността на болничния престой

Настоящото проучване открива значима разлика в общия брой на екзацербациите в зависимост от наличието на МС (табл. 16, p=0.015). Броят на тежките и умерените

екзацербации обаче по отделно, както и продължителността на болничния престой не достигат статистическа значимост (p=0.130, p=0.188 и p=0.553 съответно).

Нивото на триглицериди и кръвната глюкоза в настоящото проучване не показват зависимост с броя на екзацербациите (всички p>0.05).

Табл. 16. Среден брой на тежки, умерени и всички екзацербации за предшестващата година и продължителност на настоящия болничен престой в зависимост от наличието на МС.

	Без МС	МС
Умерени екзацербации	0,61 (0,49-0,76)	0,92 (0,59-1,34)
Тежки екзацербации	1,79 (1,61-1,97)	2,08 (1,71-2,50)
Всички екзацербации	**2,40 (2,19-2,61)**	**3,00 (2,56-3,52)**
Болничен престой (в дни)	7,47 (7,24-7,70)	7,63 (7,28-8,05)

Линеарният регресионен анализ показва наличието на МС като рисков фактор за увеличена честота на екзацербации (R=0.207, r^2=0.043, p=0.01, B=0.596, 95%CI 0.143-1.050). От компонентите на МС наличието на артериална хипертония е най-силният рисков фактор за екзацербация (R=0.228, r^2=0.052, p=0.005, B=0.615, 95%CI 0.192-1.038).

3.5. Зависимости с качеството на живот

Наличието на МС е свързано със значимо по-лошо качество на живот, измерено чрез първи (кашлица) и седми (сън) въпрос на CAT въпросника (p=0.002 и p=0.001 съответно), а също и като общ сбор на CAT въпросника (p=0.017) (табл 11). Честотата на МС не се различава значимо между пациентите с по-малко симптоми (CAT 0-9) и задух (mMRC 0 или 1) в сравнение с пациентите с повече симптоми (CAT ≥10) или задух (mMRC ≥2) (всички p>0.05) (табл. 13).

Табл. 17. Средна CAT стойност на всеки въпрос и като сбор в зависимост от наличието на МС

МС	Средна CAT стойност	N	P стойност
Не	CAT1 1,95	114	**P=0.002**
Да	CAT1 2,63	38	
Не	CAT2 1,92	114	P=0.063
Да	CAT2 2,34	38	
Не	CAT3 2,54	114	P=0.092
Да	CAT3 2,97	38	
Не	CAT4 3,52	114	P=0.361
Да	CAT4 3,74	38	
Не	CAT5 1,23	114	P=0.198
Да	CAT5 1,66	38	
Не	CAT6 1,54	114	P=0.695
Да	CAT6 1,68	38	
Не	CAT7 1,28	114	**P=0.001**
Да	CAT7 2,21	38	
Не	CAT8 2,62	114	P=0.068
Да	CAT8 3,08	38	
Не	Общ сбор CAT 16,61	114	**P=0.017**
Да	Общ сбор CAT 20,32	38	

Регресионните анализи показват МС като рисков фактор за влошено качество на живот, измерено чрез общия сбор на CAT въпросника (R=0.205, r^2=0.042, p=0.011, B=3.711, 95%CI 0.859-6,562). Наличието на МС също влошава кашлицата и съня – първи (R=0.285, r^2=0.081, p<0.0005, B=0.684, 95%CI 0.313-1.055) и седми (R=0.268, r^2=0.072, p=0.001, B=0.930, 95%CI 0.390-1.470) CAT въпроси.

3.6. Зависимости с белодробната функция

Настоящото проучване не намира разлика във ФВК, ФЕО1, ФЕО1/ФВК, ФЕО6, ФЕО1/ФЕО6, ВЕД, ФЕД2575 и ФЕО3 в зависимост от нличието на МС. Трябва обаче да се отбележи тенденцията за ФВК и ФЕО1/ФВК отношението (p=0.094 и p=0.091 съответно). Поради тази причина се наблюдава значима разлика в отношението ФЕО3/ФВК (p=0.033) (табл. 18).

Табл. 18. Средни стойности на спирометричните показатели в зависимост от наличието на МС

МС	Средна стойност	N	P стойност
Не	ФЕО1 55,56%	114	P=0.811
Да	ФЕО1 54,68%	38	
Не	ФВК 80,46%	114	P=0.094
Да	ФВК 72,45%	38	
Не	ФЕО1/ФВК 0,53	114	P=0.091
Да	ФЕО1/ФВК 0,57	38	
Не	ФЕО6 73,89%	114	P=0.277
Да	ФЕО6 68,63%	38	
Не	ФЕО1/ФЕО6 0,57	114	P=0.107
Да	ФЕО1/ФЕО6 0,61	38	
Не	ВЕД 55,62%	114	P=0.735
Да	ВЕД 56,66%	38	
Не	ФЕД2575 38,89%	114	P=0.316
Да	ФЕД2575 40,95%	38	
Не	ФЕО3 66,62%	114	P=0.601
Да	ФЕО3 63,89%	38	
Не	ФЕО3/ФВК 0,81	114	**P=0.033**
Да	ФЕО3/ФВК 0,85	38	

Регресионният анализ също отхвърля МС като рисков фактор за влошена белодробна функция (всички p>0.05). Въпреки това някои от компонентите на МС са свързани с влшоена белодробна функция като най-голямо влияние оказва HDL върху ФВК (R=0.183, r^2=0.033, p=0.024, B=-8.517, 95%CI -15.904;-1.130) и ФЕО1 (R=0.251, r^2=0.063, p=0.001, B=-10.391, 95%CI -16.865;-3.918). Повишеното ниво на кръвната глюкоза на гладно е свързана с увеличено отношение ФЕО1/ФВК (R=0.186, r^2=0.035, p=0.022, B=1.238, 95%CI 0.183-2.294).

Няма разлика в честотата на МС при пациенти с ФЕО1 <50%, сравнено с пациенти с ФЕО1 >50% (p=0.390) или в зависимост от стадия по GOLD (p=0.852) (табл. 13).

ДИСКУСИЯ

1. Витамин D дефицит и недостатъчност

1.1. Честота

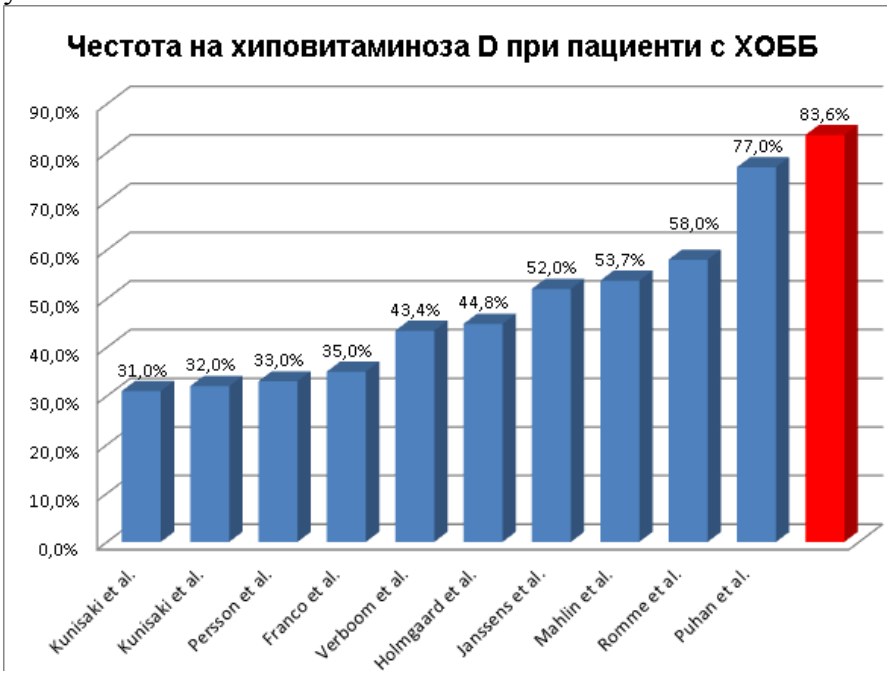
Съществуващите проучвания показват честота на хиповитаминоза D при пациенти с ХОББ между 31-77%. В четири проучвания честотата е близка и сравнително ниска - 31-35%. В други пет проучвания честотата се движи между 43,4 и 58%. Настоящото проучване намира най-високата честота на хиповитаминоза D в сравнение с предишните проучвания, като резултатите са най-близки до тези на *Puhan et al* (фиг. 6). Честотата и тежестта на витамин D дефицит и недостатъчност са значимо по-високи в сравнение с неподбрана българска популация (средна стойност 38,65 nmol/L). Средните стойности на витамин D са ниски при пациенти с ХОББ – варират от 38,7 до 64 nmol/L. Настоящото проучване показва, че те са още по-ниски при пациенти, хоспитализирани поради екзацербация (фиг. 7). Честотата на хиповитаминоза D е висока в България (75,8%) и е още по-висока при пациенти с ХОББ, хоспитализирани поради екзацербация (83,6%).

Тези резултати могат да се обяснят с разлики в начина на живот между популациите в различните проучвания (дейности на открито, защита на кожата, излагане на слънце и т.н.). Напр. употребата на витамин D добавки и суплементацията в храни и напитки е много по-честа в други страни, отколкото е в България. Не на последно място, пациентите в това проучване са хоспитализирани поради екзацербация и представляват най-тежката субгрупа пациенти с ХОББ.

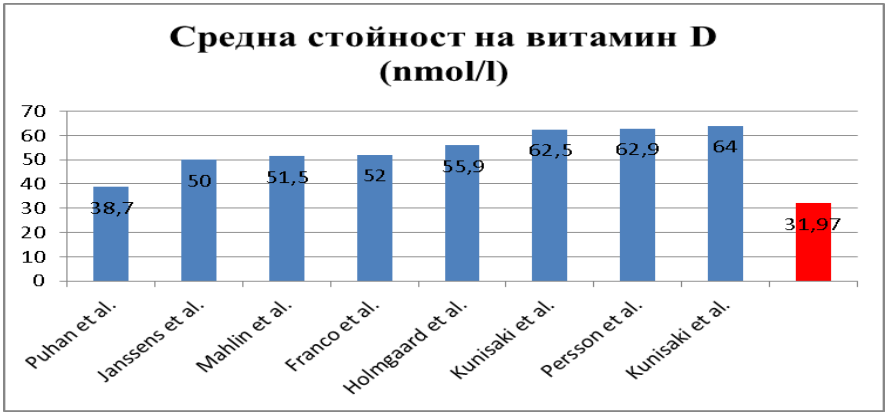
Пациентите с ХОББ, хоспитализирани поради екзацербация са рискова група за витамин D дефицит и недостатъчност и при тях трябва да се обмисли профилактика.

Според експертен комитет ежедневен прием на 600 IU осигурява достатъчно ниво на витамин D при 97,5% от хората

на възраст до 70 г. При възраст над 70 г. се препоръчва 800 IU дневно. Тези препоръки са за общата популация. При пациенти с ХОББ, които провеждат лечение с КС, е необходимо приложение на по-високи дози витамин D поради увеличения катаболизъм.



Фиг. 6. Честота на хиповитаминоза D при пациенти с ХОББ



Фиг. 7. Средна стойност на витамин D при пациенти с ХОББ

1.2. Зависимости с начина на живот

Има доказателства, че тютюнопушенето е рисков фактор за витамин D дефицит, но нашето проучване не открива значима разлика между честотата и тежестта на хиповитаминоза D в зависимост от пушаческия статус. Въпреки това намалено ниво на витамин D се среща по-често при настоящи пушачи (87,5%).

Според настоящите проучвания концентрацията на витамин D е различна през летния и зимния сезон. Нашето проучване обаче не открива разлика в нивата на витамин D в зависимост от сезоните, което е в подкрепа на изказаното предположение, че пациентите с ХОББ вероятно прекарват по-малко време на открито като последица от ограничената белодробна функция.

1.3. Зависимости с наличието на коморбидности

ХОББ е заболяване, което засяга основно белите дробове, но се характеризира със системно възпаление и редица извънбелодробни прояви. Само 1/3 от пациентите с ХОББ умират от дихателна недостатъчност. Основна причина за смърт е белодробен карцином и сърдечно-съдови усложнения. Дефицитът на витамин D е свързан и с артериалната хипертония и застойната сърдечна недостатъчност.

Проучването NHANES III показва обратна зависимост между концентрацията на витамин D и наличието на ЗД. Витамин D дефицитът увеличава инсулиновата резистентност, намалява инсулиновия синтез и е рисков фактор за МС и ЗД. Затлъстяването е рисков фактор за витамин D дефицит не само при пациенти с ХОББ поради намалената бионаличност на 25(OH)D, който е депозиран в мастната тъкан. Липсата на зависимост между витамин D със ЗД и МС в това проучване може да се обясни със значителна тежест на ХОББ, определяща напреднало заболяване при тези

пациенти, преживели тежка екзацербация, при което е характерно висока честота на ЗД и ниска честота на МС.

Ниското ниво на витамин D е свързано с намалена костна плътност при пациенти с ХОББ, а данните от проучването NHANES III показват зависимост между белодробната обструкция и остеопорозата. Открита е позитивна зависимост между тежестта на ХОББ и броя на фрактурите, но настоящото проучване не открива разлика между броя на фрактурите при пациенти с ФЕО1 <50%, сравнени с пациенти с ФЕО1 >50% (0,69 срещу 0,63), както и в зависимост от стадия по GOLD. Броят на фрактурите в това проучване обаче е значимо по-голям при пациенти с витамин D <50 nmol/L в сравнение с пациенти с витамин D >50 nmol/L.

Почти всички жени с тежка ХОББ имат остеопения, а 33% от тях – остеопороза. Рискът за остеопения и остеопороза при мъжете е по-нисък от този при жените, но все пак трикратно повишен в сравнение с общата популация (11% от мъжете имат остеопороза, 60% - остеопения). Кифосколиозата в следствие на остеопороза ограничава движението на ребрата и функцията на инспираторните мускули и води до намаляване на ФЕО1 и ФВК. Витамин D може да предотврати остеопорозата и патологичните фрактури.

Витамин D участва в клетъчната пролиферация, диференциация и апоптоза на нормални и туморни клетки. Ниската му концентрация се свързва с увеличен риск за развитие на карцином. Наличието на карцином в настоящото проучване не показва зависимост с наличието на хиповитаминоза D. Всички участници с анамнеза за карцином обаче са в групата с хиповитаминоза D.

1.4. Зависимости с броя на екзацербациите и продължителността на болничния престой

Намаленото ниво на витамин D може да допринесе за възникване на дихателна инфекция и колонизация на дихателната система, особено при пациенти с ХОББ, което увеличава риска от хоспитализация и влошава протичането на

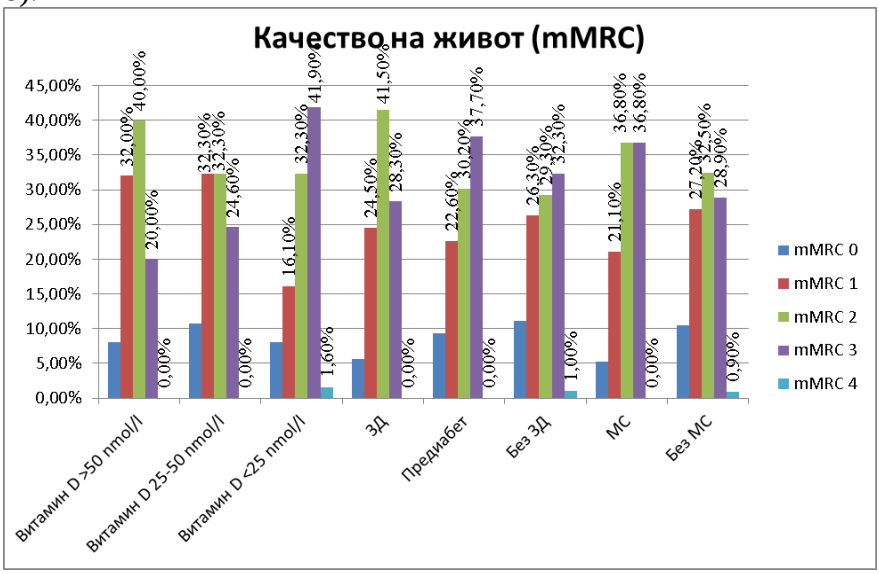
болестта. Резултатите от проучването NHANES III показват обратна зависимост между нивото на витамин D и честотата на инфекциите на горните дихателни пътища при пациенти с бронхиална астма. Подобна тенденция се наблюдава и при пациентите с ХОББ, но тя не достига статистическа значимост. Според друго проучване пациентите с витамин D дефицит (<25 nmol/L) имат най-висок риск от екзацербация (2,2±5,3 екзацербации на година), поради което някои клиницисти го използват като показател за риск от екзацербация. Трябва да се отбележи, че в проучване на *Puhan et al.* не се намира връзка между витамин D и честотата на екзацербациите и смъртността. Проспективни проучвания също не намират връзка между броя на екзацербациите, честотата на риновирусна инфекция от една страна и нивото на витамин D при пациенти с ХОББ. Според проучване на *Kunisaki et al.* няма зависимост между концентрацията на витамин D и времето до поява на първата екзацербация, както и с честотата на екзацербациите.

Настоящото проучване намира слаба зависимост между броя на тежките екзацербации и нивото на витамин D, потвърждавайки участието му в имунитета, но оказвайки по-малко влияние при пациенти с ХОББ, хоспитализирани поради екзацербация, вероятно поради по-честите екзацербации на тази група пациенти и замъгляване на ефекта. От друга страна витами D дефицитът увеличава статистически значимо болничния престой, което може да се приеме като показател за по-голяма тежест на екзацербацията.

1.5. Зависимости с качеството на живот

Настоящото проучване показва разлика в концентрацията на витамин D при пациенти с по-малко симптоми (mMRC 0 или 1) в сравнение с пациенти с повече симптоми (mMRC ≥2), което потвърждава резултатите от други проучвания относно зависимостта между намалено ниво на витамин D и влошено качество на живот. Тази зависимост се наблюдава и при трети и шести въпрос на CAT

въпросника, но не достига статистическа значимост при сравняване на общия CAT резултат. Витамин D дефицитът е най-силният рисков фактор за влошено качество на живот, измерено чрез mMRC скалата, в сравнение със ЗД и МС (фиг. 8).



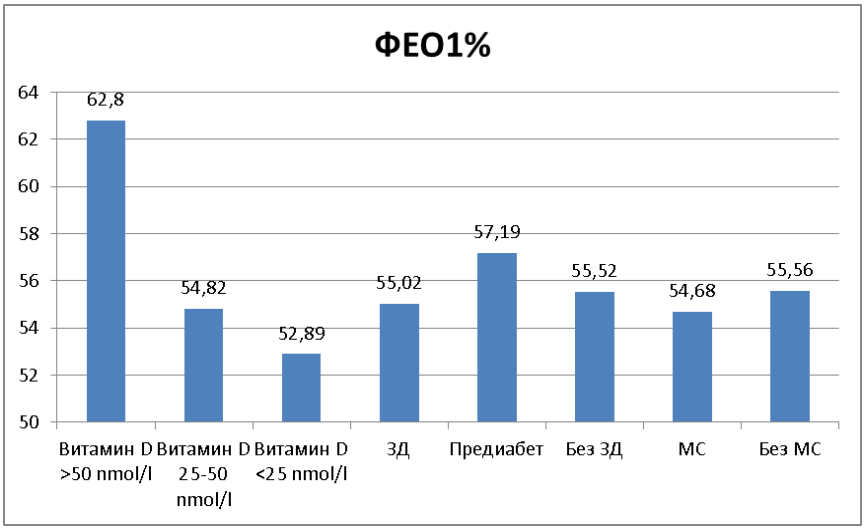
Фиг. 8. Качество на живот в зависимост от наличието на коморбидни състояния (mMRC скала)

Линеарният регресионен анализ показва влошеното качество на живот (измерено чрез CAT въпросник и mMRC скала) като рисков фактор за намалено ниво на витамин D като mMRC скалата е с по-точен маркер за това.

1.6. Зависимости с белодробната функция

Някои проучвания откриват положителна връзка между концентрацията на витамин D и белодробната функция, докато други не потвърждават тези резултати. Резултатите от проучването NHANES III открива силна зависимост между нивото на витамин D и белодробната функция (ФВК и ФЕО1), но не и със степента на бронхиална обструкция (ФЕО1/ФВК).

Настоящото проучване показва статистически значима разлика в спирометричните показатели в зависимост от витамин D статуса, както и връзка между намалено ниво на витамин D и влошена белодробна функция, потвърждавайки мнозинството от проведените до момента проучвания. Хиповитаминоза D е най-силният рисков фактор за влошена белодробна функция в сравнение със ЗД и МС (фиг. 9).



Фиг. 9. Средна стойност на ФЕО1 (%) в зависимост от наличието на коморбидни състояния

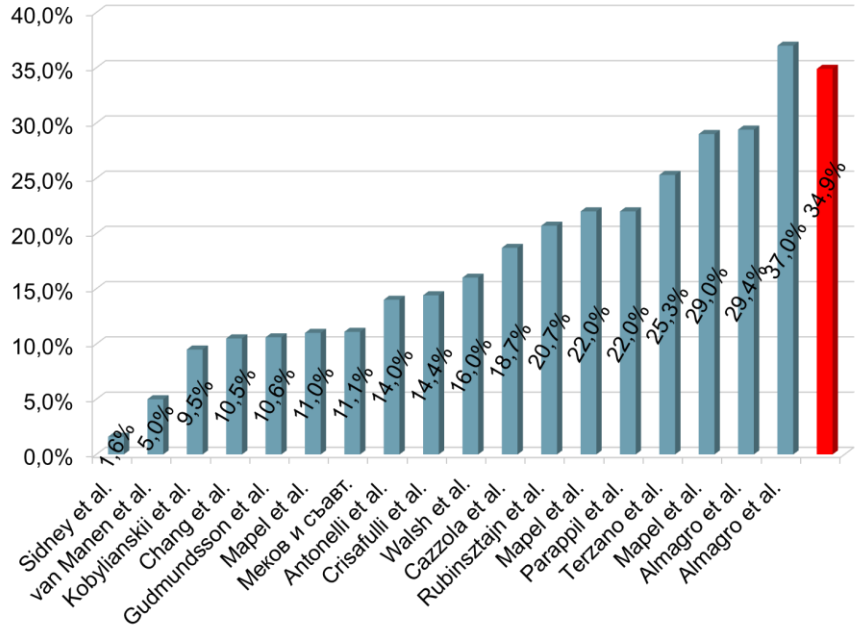
Витамин D статусът корелира със спирометричните показатели. Намаленото ниво на витамин D е свързано с влошена белодробна функция.

2. ЗД

2.1. Честота

Съществуващите проучвания показват честота на ЗД при пациенти с ХОББ между 2-37%. Настоящото проучване относително намира висока честота на ЗД – 34,9% (фиг. 10). Честотата на ЗД и предиабет в това проучване е значимо по-висока в сравнение с неподбрана българска популация -

12,8% и 5,6% съответно при хора над 45 години. Рискът за наличие на ЗД при пациенти с ХОББ, хоспитализирани поради екзацербация в сравнение с неподбрана българска популация (odds ratio), е 3.44 (95%CI 2.38-4.97), което е повече от описания в наличните проучвания (табл. 3). Честотата на ЗД е висока в България (12,8%) и е още по-висока при пациенти с ХОББ, хоспитализирани поради екзацербация (34,9%).



Фиг. 10. Честота на ЗД при пациенти с ХОББ

При сравняване на резултатите по анамнестични данни с друго проучване в България, което изследва честотата на ЗД при пациенти с ХОББ се установяват сходни резултати – 11,1% срещу 13,2%. При провеждане обаче на лабораторни изследвания честотата на ЗД се покачва почти трикратно. Това показва нуждата от активно търсене на заболяването.

91% от пациентите с новооткрит ЗД имат HbA1c ≥6,5%, което показва продължителна хипергликемия.

Тези резултати могат да се обяснят с разлики между популациите в различните проучвания (физическа активност, хранителен режим, начин на живот и т.н.). Напр. България е с по-ниски доходи от страните в Западна Европа, което може да окаже влияние върху хранителните особености и изборът на лечение. На второ място, честотата зависи от изборът на критерии за диагностика на ЗД. Настоящото проучване използва всички възможни критерии, което прави недиагностицирането на ЗД съмнително. Не на последно място, пациентите в това проучване са хоспитализирани поради екзацербация и представляват най-тежката субгрупа пациенти с ХОББ.

Пациентите с ХОББ, хоспитализирани поради екзацербация са рискова група за ЗД и предиабет и при тях трябва да се обмисли скрининг. HbA1c има най-висока сензитивност.

2.2. Зависимости с начина на живот

Според едно проучване рискът за развитие на ЗД при пушачи е 30-40% по-висок в сравнение с непушачи като той нараства с броя на пакетогодините. Настоящото проучване не намира значима разлика в честотата на ЗД и предиабет при непушачи, сравнено с пушачи (бивши и настоящи). Честотата на настоящите пушачи обаче е по-висока при пациенти без ЗД. Броят на пакетогодините не се различава значимо в зависимост от наличието на ЗД. Тези резултати могат да се обяснят с влиянието на тютюнопушенето като основен рисков фактор за ХОББ и замъглявайки влиянието върху ЗД. Също така промени в начина на живот (спиране на тютюнопушенето) при наличие на двете заболявания могат да бъдат обсъждани.

Лечението с инхалаторни кортикостероиди не е свързано с повишена честота на ЗД и предиабет, потвърждавайки резултатите от други автори.

Гликемичният контрол (HbA1c) при пациенти със ЗД не се различава между сезоните за разлика от резултатите на други автори, вероятно поради намалената разлика във физическата активност като последица от ограничената белодробна функция.

Повечето от пациентите със ЗД в това проучване са бивши пушачи. Гликемичният контрол не се различава между сезоните.

2.3. Зависимости с наличието на коморбидности

ХОББ е заболяване, което засяга основно белите дробове, но се характеризира със системно възпаление и редица извънбелодробни прояви. Само 1/3 от пациентите с ХОББ умират от дихателна недостатъчност. Основна причина за смърт са сърдечно-съдови усложнения и белодробен карцином.

Голяма част от пациентите с ХОББ имат витамин D дефицит и недостатъчност. Освен в метаболизма на калций и фосфор, витамин D участва в патогенезата на много заболявания, включително при ЗД, тъй като оказва влияние върху секрецията и функцията на инсулина. Наличието на ЗД в това проучване не е рисков фактор за витамин D дефицит и недостатъчност, а нивата на витамин D не се различават значимо в зависимост от наличието на ЗД. Това може да се обясни с голямата честота както на витамин D дефицит и недостатъчност, така и по отношение на ЗД, което може да означава изявено вече заболяване (ЗД) при наличен риск, т.е. улеснено възникване на заболяването при тези пациенти с ХОББ, хоспитализирани поради екзацербация.

Два големи обзора показват увеличен риск от фрактури при пациенти със ЗД. Въпреки общите рискови фактори, които потенцират остеопорозата при пациенти със ЗД, МС и ХОББ, ЗД е независим рисков фактор. Въпреки това в настоящото проучване броя на фрактурите и наличието на поне една фрактура не се различава значимо в зависимост от наличието на ЗД или предиабет. Това може да се обясни с

намаляване на физическата активност (напр. в следствие на дихателното ограничение) и снижаване на риска от падане и фрактура при тази група от пациенти, хоспитализирани поради екзацербация.

При голяма част от пациентите със ЗД е налице и МС, но обратното невинаги е вярно. Настоящото проучване показва подобна зависимост между наличието на ЗД и МС - 37,7% от пациентите със ЗД имат и МС. При пациентите със ЗД се наблюдава по-често и артериална хипертония - 83%. BMI и BAI не се различават значимо в зависимост от наличието на ЗД. Също така не се наблюдава разлика в честотата на ЗД в различните групи на BMI и BAI, т.е. не могат да насочат към наличие на ЗД.

Увеличената гликемия на гладно и наличието на ЗД са независими рискови фактори за възникването на тумор като риска нараства с нарастването на гликемията. В настоящото проучване наличието на карцином не показва зависимост с наличието на ЗД. Парадоксално, всички пациенти с анамнеза за карцином (n=5) са без ЗД. Причина за това би могла да бъде значителното влошаване на състоянието на пациентите като резултат от наличието на поне три заболявания едновременно (ХОББ, ЗД, карцином), което да доведе до отказ от участие в проучването.

Наличието на ЗД е свързано с наличието на МС и артериална хипертония, но не и с концентрацията на витамин D и витамин D статуса, броя на фрактурите, наличието на карцином, BMI и BAI.

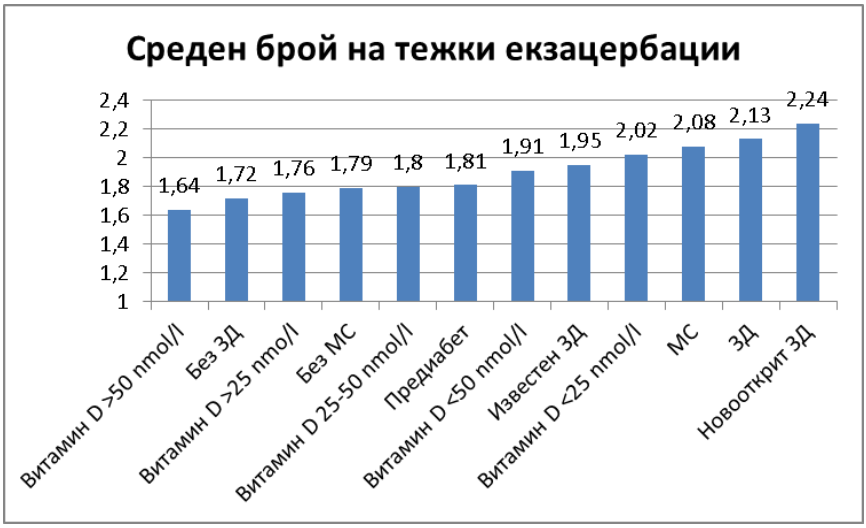
2.4. Зависимости с броя на екзацербациите и продължителността на болничния престой

Хипергликемията води до повишена концентрация на глюкоза в тъканите и бронхиален аспират, където може да улесни възникването на инфекция чрез усилване на бактериалния растеж и чрез улесняване на взаимодействието на бактериалния причинител с дихателния епител. Също така

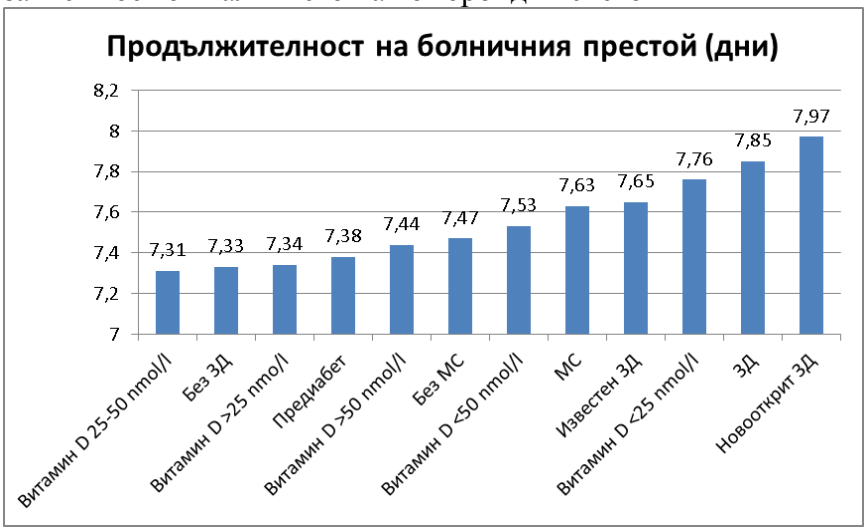
хипергликемията нарушава вродения и придобития имунитет като подтиска отговорът на макроорганизма към инфекция.

В редица проучвания наличието на ЗД увеличава както риска от екзацербация почти двукратно, така и риска от хоспитализация и се свързва с по-тежки екзацербации, които могат да удължат болничния престой. В проучване на *Bayliss et al.* обаче не се установява влияние на ЗД върху честотата на екзацербациите.

Настоящото проучване открива значима разлика в броя на тежките екзацербации и продължителността на болничния престой в зависимост от наличието на ЗД, което потвърждава мнозинството от проведените до момента проучвания. Рискът за тежка екзацербация и увеличена продължителност на болничния престой допълнително се увеличава при новооткрит (нелекуван) ЗД, докато пациентите с известен диабет (на лечение) нямат увеличен брой на умерените, тежките и общия брой екзацербации, но имат увеличен болничен престой. Наличието на ЗД е най-силният рисков фактор за тежка екзацербация и за удължен болничен престой в сравнение с витамин D дефицит и недостатъчност и МС (фиг. 11, фиг. 12). Това показва важността за активно търсене на заболяването. Наличието на предиабет не е свързано с повишен риск от екзацербация и увеличен болничен престой.



Фиг. 11. Среден брой на тежки екзацербации в зависимост от наличието на коморбидни състояния



Фиг. 12. Продължителност на болничния престой в зависимост от наличието на коморбидни състояния

Нивото на триглицериди и кръвната глюкоза в настоящото проучване не показват зависимост с броя на

екзацербациите, описана от други автори, както и останалите компоненти на МС или МС като цяло (всички p>0.05).

ЗД е свързан с увеличен брой на тежките екзацербации и по-дълъг болничен престой. Този риск е допълнително повишен при новооткрит (нелекуван) ЗД.

2.5. Зависимости с качеството на живот

Настоящото проучване не открива разлика в качеството на живот в зависимост от наличието на ЗД или предиабет. Честотата на ЗД не се различава статистически значимо между пациентите с по-малко симптоми и задух и пациентите с повече симптоми и задух. Тези резултати се различават от данните за влошено качество на живот при пациенти със ЗД и могат да се обяснят с по-голямото отрицателно въздействие на ХОББ (напр. физическо ограничение поради задух) при тази група от хоспитализирани поради екзацербация пациенти и намаляване на ефекта при пациентите, имащи и двете заболявания.

Наличието на ЗД в това проучване не е свързано с влошено качество на живот.

2.6. Зависимости с белодробната функция

ХОББ се характеризира с бронхиална обструкция, която не е напълно обратима. ЗД е свързан с намалени белодробни обеми. Големи епидемиологични проучвания намират връзка между белодробните обеми и продължителността на ЗД и наличието на усложнения.

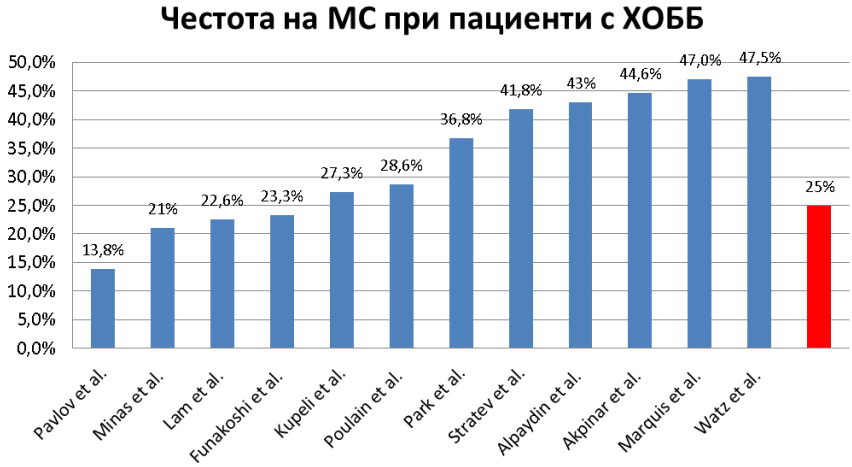
Новооткритият (нелекуваният) ЗД е свързан със сигнификантно намален ФВК и ФЕО6 в сравнение с пациенти без ЗД. Няма разлика в честотата на ЗД при пациенти с ФЕО1 <50%, сравнено с пациенти с ФЕО1 >50% или в зависимост от GOLD стадия. Тези данни показват влиянието на ЗД върху белодробната функция и склонността му към вариабилни (вкл. рестриктивни) нарушения чрез намаляване на ФВК.

Настоящото проучване не намира статистически значима разлика в белодробните обеми в зависимост от наличието на ЗД, въпреки почти сигнификантните стойности за ФВК. Статистически значима разлика се наблюдава във ФЕО1/ФВК и ФЕО1/ФЕО6 отношенията. Налице е също така слаба отрицателна зависимост между HbA1c и ФВК, а регресионният анализ показва наличието на ЗД като рисков фактор за намален ФВК. Наличието на ЗД в това проучване не е свързано с влошена белодробна функция. Новооткритият ЗД е свързан с намален ФВК.

3. МС

3.1. Честота

Съществуващите проучвания показват честота на МС при пациенти с ХОББ между 21-53%. Настоящото проучване намира съпоставима честота на МС в сравнение с предишните проучвания (фиг. 13). Честотата на МС в това проучване е значимо по-ниска в сравнение с неподбрана българска популация (44,6% при хора над 45 години). Рискът за наличие на МС при пациенти с ХОББ, хоспитализирани поради екзацербация в сравнение с неподбрана българска популация (odds ratio), е 0.41 (95%CI 0.28-0.61), което се различава от описания в наличните проучвания. Честотата на МС е висока в България (44,6%), но е намалена при пациенти с ХОББ, хоспитализирани поради екзацербация (25,0%).



Фиг. 13. Честота на МС при пациенти с ХОББ

Две български проучвания изследват честотата на МС при пациенти с ХОББ. Епидемиологично проучване, проведено в България при пациенти с ХОББ (n=3598) съобщава за честота на МС 13,8%. Тези резултати значително се различават от другите, вероятно поради използването на различни критерии за МС (наличие на ЗД, BMI>30 и артериално налягане >140/90 mmHg), което прави сравняването на резултатите неуместно. По-скорошно проучване показва честота на МС 41,8% при пациенти с ХОББ (n=141) в сравнение с 39% при контролна група (n=103). При това проучване обаче не е налице случаен подбор на пациентите (изключващ критерий е наличие на ЗД, пациентите с ХОББ са на възраст 49-79 г, докато контролната група е 35-65 г.). То обаче използва сходни критерии за МС и при сравняване на резултатите настоящото проучване показва значимо по-ниска честота на МС.

Почти всички (37/38) пациенти с МС в настоящото проучване имат артериална хипертония. На второ място с най-голяма честота е увеличена обиколка на талията (33/38). Артериалната хипертония е с най-висока чувствителност, но не е специфичен маркер. Увеличената обиколка на талията е с

най-голяма точност (дефинирана като сбор от истински позитивни и негативни случаи, разделени на общия брой случаи).

Тези резултати могат да се обяснят с разлики между популациите в различните проучвания (физическа активност, хранителен режим, начин на живот и т.н.). Напр. България е с по-ниски доходи от страните в Западна Европа, което може да окаже влияние върху хранителните особености и изборът на лечение. В допълнение, пациентите в това проучване са хоспитализирани поради екзацербация и представляват най-тежката субгрупа пациенти с ХОББ. Като се има предвид по-високата честота на МС в ранните стадий на ХОББ и намаляването й с прогресията на заболяването, това предполага напреднало заболяване при пациентите с ХОББ, хоспитализирани поради екзацербация.

Честотата на МС при пациенти с ХОББ, хоспитализирани поради екзацербация е ниска, което предполага напреднало заболяване при тези пациенти.

3.2. Зависимости с начина на живот

Според проучването NHANES III пушачите са рискова група за развитие на МС в сравнение с непушачите като рискът нараства правопропорционално на броя на пакетогодините дори след приравняване. Настоящото проучване не намира значима разлика в честотата на МС в зависимост от пушаческия статус и броя на пакетогодините. Тези резултати могат да се обяснят със значението на тютюнопушенето като основен рисков фактор за ХОББ и замъгляване на ефекта за развитие на МС. В допълнение никотинът подтиска апетита и може да понижи теглото, намалявайки честотата на МС. Като друга причина, хоспитализираните пациенти с ХОББ са предимно пациенти с напреднало заболяване и предразположени към кахексия и загуба на мускулна тъкан. Не на последно място, промяна в начина на живот (прекратяване на тютюнопушенето) при

наличие на двете заболявания може да бъде обсъждана, което да промени честотата на МС.

Лечението с инхалаторни кортикостероиди не е рисков фактор за МС, подобно на данните при ЗД. Нивото на кръвната глюкоза на гладно не показва корелация с употребата на инхалаторни кортикостероиди.

Честотата на МС не показва връзка с пушаческия статус и лечението с инхалаторни кортикостероиди.

3.3. Зависимости с наличието на коморбидности

Огромната част от пациентите с ХОББ имат витамин D дефицит. Освен ролята му в метаболизма на калций и фосфор, витамин D участва и в патогенезата на редица заболявания, включително при МС основно поради засягане секрецията и функцията на инсулина. Настоящото проучване обаче не открива значима разлика в нивата на витамин D в зависимост от наличието на МС. Наличието на МС не е свързано и с витамин D статуса.

Няма проучвания, които да изследват връзката между остеопороза и МС при пациенти с ХОББ. Двете заболявания обаче имат общи рискови фактори като тютюнопушене, намалена физическа активност и лечение с кортикостероиди. Някои от компонентите на МС (артериална хипертония, повишени триглицериди, намален HDL холестерол) са рискови фактори за ниска костна плътност. Системното възпаление при МС играе роля в патогенезата при остеопороза. От друга страна проучванията, които изследват връзката между наличието на МС и остеопороза показват разнопосочни резултати, вероятно поради протективния ефект на затлъстяването. Броят на фрактурите обаче в настоящото проучванене се различава статистически значимо в зависимост от наличието на МС. Наличието на поне една фрактура също не показва разлика в зависимост от МС.

Наличието на МС корелира с наличието на ЗД като 52,6% от пациентите с МС имат и ЗД. BMI и BAI се различават значимо в зависимост от наличието на МС. Също

така е налице значима разлика в честотата на МС между BMI и BAI групите. Трябва да се отбележи, че няма пациент с МС и BMI <25.
Линеарният регресионен анализ показва наличието на МС като рисков фактор за повишен BMI и BAI.

МС е рисков фактор за развитие на туморни процеси. Затлъстяването увеличава риска от тумори, най-вероятно поради увеличаване на свободни мастни киселини, което води до инсулинова резистентност, хиперинсулинемия и увеличен IGF-I, който играе важно място в туморогенезата. Като друга причина се посочва намалената протективна роля на адипонектина при затлъстяване. Наличието на карцином в настоящото проучване не показва връзка с наличието на МС. Въпреки това честотата на тумори при пациентите с МС е по-висока (5,3%) в сравнение с тези без МС - 2,6%.

Наличието на МС е свързано с наличие на ЗД, по-висок BMI и BAI, но не е свързано с нивото на витамин D, витамин D статуса, броя на фрактурите и наличие на карцином.

3.4. Зависимости с броя на екзацербациите и продължителността на болничния престой

Хипергликемията е свързана с повишена концентрация на глюкоза в тъканите и бронхиален аспират, където може да улесни възникването на инфекция чрез усилване на бактериалния растеж и чрез улесняване на взаимодействието на бактериалния причинител с дихателния епител. Също така хипергликемията нарушава вродения и придобития имунитет като подтиска отговорът на макроорганизма към инфекция.

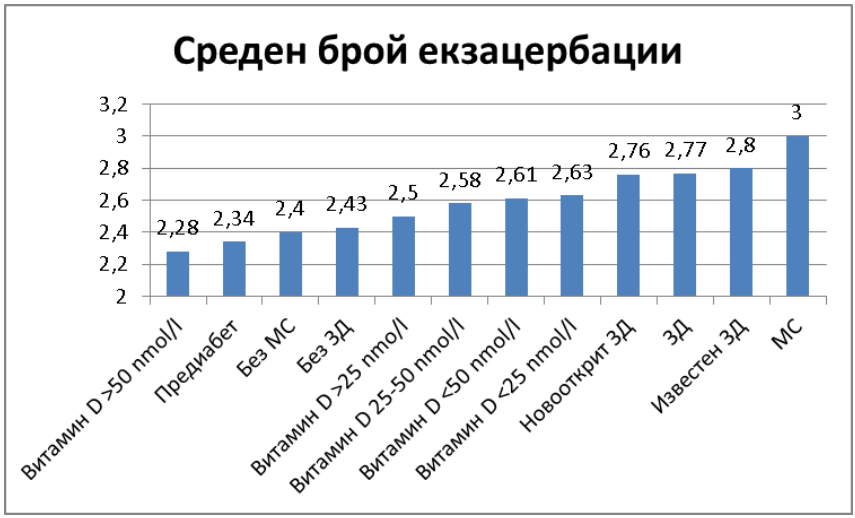
Наличието на МС при пациенти с ХОББ увеличава честотата на екзацербациите (2,4 срещу 0,7) и продължителността им – 7,5 срещу 5,0 дни според Kupeli et al. и 8 срещу 5,5 дни според Abdelghaffar et al.

Настоящото проучване открива значима разлика в общия брой на екзацербациите в зависимост от наличието на МС, което потвърждава резултатите от проведените до момента проучвания. Броят на тежките и умерените

екзацербации обаче по отделно, както и продължителността на болничния престой не достигат статистическа значимост.

Нивото на триглицериди и кръвната глюкоза в настоящото проучване не показват зависимост с броя на екзацербациите, описана от други автори.

Линеарният регресионен анализ показва наличието на МС като рисков фактор за увеличена честота на екзацербации като от компонентите на МС наличието на артериална хипертония е най-силният рисков фактор за екзацербация. Наличието на МС е най-големият рисков фактор за екзацербация в сравнение с витамин D дефицит и недостатъчност и ЗД (фиг. 14).



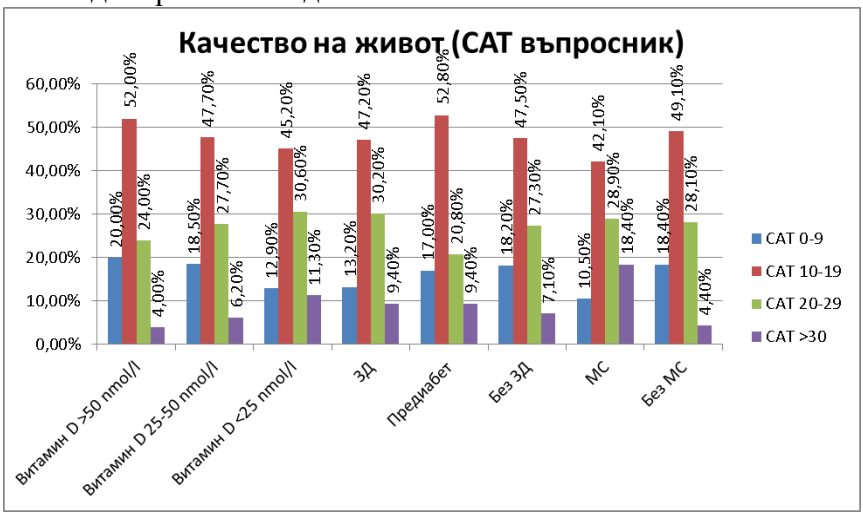
Фиг. 14. Среден брой на екзацербации в зависимост от наличието на коморбидни състояния.

МС е свързан с увеличен общ брой на екзацербациите, но не и с по-дълъг болничен престой.

3.5. Зависимости с качеството на живот

Наличието на МС е свързано със значимо по-лошо качество на живот, измерено чрез първи (кашлица) и седми

(сън) въпрос на CAT въпросника, а също и като общ сбор на CAT въпросника. МС е най-силният рисков фактор за влошено качество на живот в сравнение с витамин D дефицит и недостатъчност и ЗД (фиг. 15). Това потвърждава данните за влошено качество на живот при пациенти с МС като показва в кои аспекти влияе най-силно при пациенти с ХОББ, хоспитализирани поради екзацербация. Въпреки това честотата на МС не се различава значимо между пациентите с по-малко симптоми (CAT 0-9) и задух (mMRC 0 или 1) в сравнение с пациентите с повече симптоми (CAT ≥10) или задух (mMRC ≥2). Тези смесени резултати могат да се обяснят с по-голямото отрицателно влияние на ХОББ върху качеството на живот в сравнение с това на МС (физическа ограниченост поради задух) подобно на резултатите при ЗД и по този начин намалявайки влиянието му при пациенти, които имат едновременно и двете заболявания.



Фиг. 15. Качество на живот в зависимост от наличието на коморбидни състояния (CAT въпросник)

Регресионните анализи показват МС като рисков фактор за влошено качество на живот, измерено чрез общия

сбор на CAT въпросника. Наличието на МС също влошава кашлицата и съня – първи и седми CAT въпроси.

В това проучване наличието на МС е свързано с влошено качество на живот, измерено чрез CAT въпросника.

3.6. Зависимости с белодробната функция

ХОББ се характеризира с бронхиална обструкция, която не е напълно обратима. МС е свързан с намалени белодробни обеми. Трябва да се отбележи, че други проучвания обаче не намират връзка между белодробната функция и наличието на МС.

Настоящото проучване не намира разлика във ФВК, ФЕО1, ФЕО1/ФВК, ФЕО6, ФЕО1/ФЕО6, ВЕД, ФЕД2575 и ФЕО3 в зависимост от нличието на МС, но при тенденция за ФВК и ФЕО1/ФВК отношението, което вероятно води до статистически значима разлика в отношението ФЕО3/ФВК.

Регресионният анализ също отхвърля МС като рисков фактор за влошена белодробна функция. Въпреки това някои от компонентите на МС са свързани с влошоена белодробна функция като най-голямо влияние оказва HDL върху ФВК и ФЕО1. Кръвната глюкоза на гладно е свързана с увеличено отношение ФЕО1/ФВК, вероятно поради отрицателния му ефект върху ФВК.

Няма разлика в честотата на МС при пациенти с ФЕО1 <50%, сравнено с пациенти с ФЕО1 >50% или в зависимост от стадия по GOLD.

МС в настоящото проучване не е свързан с влошена белодробна функция. Честотата на МС не се различава в зависимост от стадия по GOLD.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Извънбелодробните коморбидности са чести и значими при пациенти с ХОББ и оказват влияние върху тежестта на симптомите, броя на екзацербациите, хоспитализациите, качеството на живот и белодробната функция.

Пациентите с ХОББ, хоспитализирани поради екзацербация могат да представляват отделен фенотип със свои особености на протичане – фенотип на „тежкия екзацербатор“. На табл. 19 са обобщени получените резултати за влиянието на витамин D дефицит и недостатъчност, ЗД и МС върху протичането на ХОББ.

Честотата на витамин D дефицит и недостатъчност и ЗД при пациенти с ХОББ, хоспитализирани поради екзацербация е висока, а тази на МС - ниска. Витамин D дефицит и недостатъчност се наблюдава по-често при жени. МС също е по-чест при жени, докато ЗД е по-чест при мъже, но и в двата случая разликата не е статистически значима. Честотата на хиповитаминоза D и МС не се различава в зависимост от пушаческия статус. Бившите пушачи имат по-висока честота на ЗД. Лечението с инхалаторни кортикостероиди не оказва влияние върху честотата и на трите заболявания.

Налице е корелация между наличието на ЗД и МС. Витамин D статусът и нивото на витамин D не показват зависимост с наличието на МС и ЗД. BAI е по-точен предиктор за хиповитаминоза D, докато BMI – за МС. Броят на преживените фрактури корелира с хиповитаминоза D.

Наличието на ЗД е свързано с по-висока честота на тежки екзацербации и по-дълъг болничен престой. Витамин D дефицитът е рисков фактор за удължен болничен престой, докато МС е свързан с по-висока честота на екзацербациите.

Намаленото ниво на витамин D и наличието на МС са свързани с влошено качество на живот като mMRC корелира по-добре с нивото на витамин D, докато CAT въпросникът – с

МС. Наличието на ЗД не оказва влияние върху качеството на живот.

Намаленото ниво на витамин D е свързано с влошена белодробна функция. Наличието на МС или ЗД не е свързано с влошена белодробна функция, но новооткритият ЗД е свързан с намален ФВК.

Това проучване повдига въпроса за класифицирането на пациентите с ХОББ, хоспитализирани поради екзацербация в отделен фенотип (фенотип на „тежкия екзацербатор“) с неговите особености на протичане.

Табл. 19. Влияние на витамин D дефицит и недостатъчност, ЗД и МС върху протичането на ХОББ.

Показател	Витамин D дефицит и недостатъчност	Захарен диабет тип 2	Метаболитен синдром
Честота	Висока	Висока	Ниска
Начин на живот	Вероятно оказват влияние (намалена физическата активност)	Вероятно води до отказ от тютюнопушене (по-висока честота при бивши пушачи)	Не оказва значимо влияние
Коморбидности	Не оказват влияние	По-висока честота на МС и артериална хипертония	По-висока честота на ЗД
Брой екзацербации	Не оказват влияние	Увеличава честотата на хоспитализациите	Увеличава броя на екзацербации
Продължителност на болничния престой	Витамин D дефицитът е свързан с увеличен болничен престой	Увеличава продължителността на болничния престой	Не оказва значимо влияние

Качество на живот	Влошава качеството на живот (mMRC скала)	Не оказва значимо влияние	Влошава качество-то на живот (CAT въпрос-ник)
Белодробна функция	Влошава белодробната функция	Новооткритият ЗД е свързан с намалена белодробна функция (ФВК)	Не оказва значимо влияние

ИЗВОДИ

1. Пациенти с ХОББ, хоспитализирани поради екзацербация са с висока честота на витамин D дефицит и недостатъчност, както и на ЗД и с ниска честота на МС.
2. По-дълъг е болничният престой при пациенти със ЗД, както и при тези с витамин D дефицит.
3. По-чести са тежките екзацербации при пациенти със ЗД. По-чести са екзацербациите при пациенти с МС.
4. Намаленото ниво на витамин D и наличието на МС са свързани с влошено качество на живот като mMRC корелира по-добре с нивото на витамин D, докато CAT въпросникът – с МС.
5. Намаленото ниво на витамин D е свързано с повишена честота на преживените фрактури. Наличието на ЗД е свързано с наличието на МС и артериална хипертония.
6. Намаленото ниво на витамин D е свързано с влошена белодробна функция. Новооткритият ЗД е свързан с намален ФВК.

ПРИНОСИ

Приноси с научно-теоретичен характер

1. Проучването е първото в България и едно от малкото в световната литература, които се фокусират върху особености на протичането на ХОББ при пациенти, хоспитализирани поради екзацербация.
2. Проучването е първото в Източна Европа, което изследва нивата на витамин D при пациенти с ХОББ.
3. Изследвани са честотата на коморбидни състояния и е оценена корелацията им с демографски показатели, начин на живот, качество на живот, честота на екзацербации и спирометрични показатели при пациенти с ХОББ, хоспитализирани поради екзацербация.
4. Анализирани са рисковите фактори за наличие на коморбидни състояния при пациенти с ХОББ, хоспитализирани поради екзацербация.
5. Изследвана е степента на влияние на коморбидни състояния върху качество на живот, честота на екзацербации и спирометрични показатели.

Приноси с научно-приложен характер

1. Въз основа на резултатите се предлага профилактика с витамин D при пациенти с ХОББ, хоспитализирани поради екзацербация.
2. Въз основа на резултатите се предлага скрининг за ЗД при пациенти с ХОББ, хоспитализирани поради екзацербация.

ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ ПО ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИЯТА

Публикации

1. Mekov E, Slavova Y, Genova M, Tsakova A, Kostadinov D, Minchev D, Marinova D, Boyanov M. Diabetes Mellitus Type 2 in Hospitalized COPD Patients: Impact on Comorbidities and Exacerbations. C. R. Acad. Bulg. Sci. 2015;68(9):1191-98 (**IF=0.284**).
2. Mekov E, Slavova Y, Tsakova A, Genova M, Kostadinov D, Minchev D, Marinova D. Metabolic syndrome in hospitalized patients with chronic obstructive pulmonary disease. PeerJ 2015;3:e1068 **(Halved IF=2.112)**.
3. Mekov E, Slavova Y, Genova M, Tsakova A, Kostadinov D, Minchev D, Marinova D, Boyanov M. Diabetes mellitus type 2 in hospitalized COPD patients. C. R. Acad. Bulg. Sci. 2015;68(8):1079-86 **(IF=0.284)**.
4. Mekov E, Slavova Y, Tsakova A, Genova M, Kostadinov D, Minchev D, Marinova D, Tafradjiiska M. Vitamin D deficiency and insufficiency in hospitalized COPD patients. PLoS ONE 2015;10(6):e0129080 **(IF=3.234, SCOPUS citations: 1**).
5. Mekov E, Slavova Y. Diabetes mellitus and metabolic syndrome in COPD – part 3: consequences. Thoracic medicine 2014;6(4):23-36.
6. Mekov E, Slavova Y. Vitamin D deficiency and insufficiency in patients with COPD – a systematic review. Thoracic medicine 2014;6(2):18-32.
7. Mekov E, Slavova Y. Diabetes mellitus and metabolic syndrome in COPD – part 2: pathophysiology. Thoracic medicine 2014;6(1):8-21.
8. Mekov E, Slavova Y. Diabetes mellitus and metabolic syndrome in COPD – part 1: introduction and epidemiology. Thoracic medicine 2013;5(4):6-18.

Участия в международни форуми, резюмета, публикувани в списания с импакт фактор

1. Mekov E, Slavova Y, Hadjieva S, Tsakova A, Genova M. Metabolic syndrome in patients with COPD admitted for exacerbation: Preliminary data. Eur Respir J 2014;44:Suppl 58, P4103 [**IF=7.636**]
2. Mekov E, Slavova Y, Genova M, Hadjieva S, Tsakova A. Diabetes mellitus type 2 in patients with COPD admitted for exacerbation: Preliminary data. Eur Respir J 2014;44:Suppl 58, P4102 [**IF=7.636**]
3. Mekov E, Slavova Y, Tsakova A, Genova M, Kostadinov D, Minchev D, Marinova D, Tafradjiiska M. Vitamin D status in COPD patients admitted for exacerbation. Eur Respir J 2015;46:Suppl 59, PA4075 [**IF=7.636**]

Участия в български форуми

1. Mekov E, Slavova Y, Tsakova A, Genova M, Hadjieva S. Prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency, diabetes mellitus and metabolic syndrome in patients with COPD admitted for exacerbation: preliminary data. Fifth Congress of the Bulgarian Respiratory Society 2014;1:59.
2. Mekov E, Slavova Y, Tsakova A, Genova M, Hadjieva S. Relationship between vitamin D status, diabetes mellitus, metabolic syndrome and COPD in patients with COPD admitted for exacerbation: preliminary data. Fifth Congress of the Bulgarian Respiratory Society 2014;1:53. (трета награда за най-добра устна презентация)

Авторски проекти, свързани с дисертацията

„Честота на витамин Д дефицит, метаболитен синдром и захарен диабет тип 2 при пациенти с ХОББ", Договор № 15-Д/ 2014, Проект № 22-Д/ 2014 от конкурса „Млад изследовател 2014".