

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО ПЕДИАТРИЯ

д-р Олга Тошкова Славчева – Проданова

КОСТНО ЗДРАВЕ ПРИ ДЕЦА И ЮНОШИ СЪС ЗАХАРЕН ДИАБЕТ ТИП 1

АВТОРЕФЕРАТ
на дисертационен труд
за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“
Научна специалност: „Педиатрия“

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ:
Доц. Д-р Радка Савова Христова, дм

НАУЧНО ЖУРИ В СЪСТАВ:

Проф. Д-р Стефан Недев Стефанов, дм
Доц. Д-р Маргарита Алексиева Аршинкова, дм
Доц. Д-р Нарцис Нисим Калева-Ходжева, кмн
Доц. Д-р Живка Бонева Асьова, дм
Доц. Д-р Пламен Радоев Попиванов, дм

София, 2024 г.

Дисератционният труд е разработен върху 215 стандартни страници и включва 37 фигури, 51 таблици и едно приложение. Библиографията включва 363 източника, от които 13 на кирилица и 350 на латиница.

Авторът работи в клиника по Ендокринология и метаболитни заболявания към Специализирана болница за активно лечение по детски болести „Проф. Иван Митев“ гр. София.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита на Катедрен съвет към Катедрата по Педиатрия, Медицински Университет – София.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 05.04.2024г. от 14.00 часа в Аудиторията на СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“ гр.София, бул.“Акад. Иван Гешов“ №11.

Материалите по защитата са на разположение в Деловодството на Катедра по Педиатрия и в Отдел Наука на Медицински Факултет, Медицински Университет – София.

Автор: д-р Олга Тошкова Славчева – Проданова
Заглавие: Костно здраве при деца и юноши със захарен диабет тип 1
Област на висше образование: „Здравеопазване и спорт”, шифър 7.
Професионално направление: „Медицина”, шифър 7.1.
Научна специалност: „Педиатрия”, (шифър 03.01.50)

*Забележка: Броят и поредният номер на таблиците и фигурите в автореферата не съответства на тези в пълния текст на дисертацията.

СЪДЪРЖАНИЕ

I. УВОД 6

II. ЦЕЛ 8

III. ЗАДАЧИ 8

IV. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ 10

1. Материал 10

2. Методи 11

V. РЕЗУЛТАТИ 15

1. По задача 1 15

2. По задача 2 19

3. По задача 3 20

4. По задача 4 23

5. По задача 5 33

6. По задача 6 54

7. По задача 7 87

VI. ОБСЪЖДАНЕ 64

VII. ИЗВОДИ 88

VIII. ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД 89

IX. ПУБЛИКАЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД 90

X. БЛАГОДАРНОСТИ 91

XI. SUMMARY 92

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

БДЕ – Българско дружество по ендокринология

ЗД – захарен диабет

ЗДТ1 – захарен диабет тип 1

ЗДТ2 – захарен диабет тип 2

КАТ – компютърна аксиална томография

кАФ – костна алкална фосфатаза

КМП – костна минерална плътност

кКМП – кортикална костна минерална плътност

КМС – костно минерално съдържание

ПКМ – пикова костна маса

25(OH) витамин D, 25(OH)D – 25 хидрокси витамин D

AGEs – advanced glycation end-products, крайни продукти на гликозилирането

BHI – Bone Health Index, Индекс на костно здраве

BHI SDS – Bone Health Index Standard Deviation Score, стандартно отклонение за индекса на костно здраве

BMI – Body Mass Index, индекс на телесна маса

Ca/Cr – calcium creatinine ratio, съотношение калций към креатинин

CDC – Center for Disease Control and Prevention, Център за контрол и превенция на заболяванията

DXA – dual-energy X-ray absorptiometry, двойно-енергийна рентгенова абсорбциометрия

DXR – Digital X-ray Radiogrammetry,дигитална рентгенова радиограмметрия

GFR – Glomerular Filtration Rate, скорост на гломерулна филтрация

GH – growth hormone, растежен хормон

IGF-1 – Insulin –like Growth Factor-1, инсулиноподобен растежен фактор - 1

ISPAD – International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, Международно дружество по детски и юношески диабет

pQCT – peripheral quantitative computer tomography, периферна количествена компютърна аксиална томография

PTH – Parathyroid hormone, паратхормон

SD – standard deviation, стандартно отклонение

SDS – standard deviation– standard deviation, индекс на стандартно отклонение

I. УВОД

Захарният диабет (ЗД) представлява сложно метаболитно разстройство, характеризиращо се с хронична хипергликемия, която е резултат от дефект в инсулиновата секреция, инсулиновото действие или и двете. Неадекватната инсулинова секреция води до недостатъчност на инсулиновото действие върху прицелните тъкани и последващи нарушения във въглехидратния, белтъчния и липидния метаболизъм.

Захарният диабет тип 1 (ЗДТ1) е едно от най-често срещаните хронични заболявания в детска възраст. В повече от 90% от случаите при децата той е с доказана автоимунна генеза, определяща абсолютен инсулинов дефицит и необходимост от незабавно заместително лечение.

През 2017 година 0,2% от населението на Земята под 20 годишна възраст страда от диабет, това са над 1,1 млн души, като всяка година се откриват около 80 хил нови случаи или приблизително 3% годишно увеличение. Заболеваемостта в България също нараства от 6/100 000 през 80-те години на 9,4/100 000 в периода 1990-1999 г.

В прединсулиновата ера диагнозата захарен диабет е била равнозначна на смъртен изход при децата за кратък период от време. Напредъкът на технологиите в инсулиновото лечение и цялостната грижа за диабетно болните позволяват значително удължаване на продължителността на живот на тези пациенти, доближаваща се до тази на останалата популация. Въпреки това, със своя нелечим хронично-дегенеративен ход ЗД както при деца, така и при възрастни все още води до редица късни хронични усложнения, включително засягащи и костната система, които са предмет на особено интензивно изучаване и търсене на терапевтични решения през последните години.

За пръв път преди повече от 65 год в трудовете на Albright и Reifenstein захарният диабет с лош метаболитен контрол е свързан със загуба на костна маса и остеопороза.

През последните десетилетия фокусът на вниманието на специалистите вече не е само върху „спешните", краткотрайни аспекти на хроничните заболявания при деца, но и върху оценката, профилактиката и лечението на средно- и дългосрочните им усложнения. През 50-те и 60-те години на XX век се въвежда и понятието „диабетна остеопения". При пациентите със ЗДТ1 са наблюдавани редица нарушения като: намалена

костна минерална плътност (КМП), промени в костната структура и размери, потисната костна обмяна, нарушено възстановяване на костта след фрактури.

Редица трансверзални и проспективни проучвания, обхващащи огромна кохорта от пациенти категорично показват, че ЗДТ1 е свързан с повишен риск от фрактури на която и да е част от скелета, както при мъже, така и при жени. Само рискът от бедрени фрактури при тези пациенти е 6 пъти по-висок в сравнение със здрави контроли. Нещо повече – повишеният фрактурен риск е налице още от детска възраст. Това е факт с голямо социално значение, имайки предвид увеличаващата се честота на новозаболели от ЗДТ1, както и здравните последици и смъртността от бедрените фрактури.

Проучванията на костното здраве традиционно се фокусират върху костната загуба с възрастта, но не по-малко важни са факторите, формиращи костното здраве в ранните етапи на живота и осигуряващи оптимални условия за натрупване на пикова костна маса (ПКМ). Така преди повече от 40 год, остеопорозата е наречена „педиатрично заболяване с изява в късната възраст“. Създаден е математически модел за определяне на относителното влияние върху фрактурния риск на три показателя: ПКМ, менопауза и костна загуба с възрастта. Чрез него е изчислено, че увеличение на ПКМ с 10% би отложило началото на остеопорозата с 13 години, докато 10%-но увеличение на възрастта на настъпване на менопауза или 10%-но намаление на възрастовата костна загуба, би отложило началото на остеопорозата само с 2 години. Този теоретичен анализ показва, че вероятно най-важният фактор за превенцията на остеопорозата е именно достигането на оптимална ПКМ.

Все още обаче не са изяснени всички фактори на патогенезата на костното засягане при тези пациенти. Изследванията в световен мащаб показват разнопосочни резултати, както по отношение на костната минерална плътност (КМП), така и на маркерите на костна обмяна. До голяма степен това се дължи на факта, че се обхващат хетерогенни популации от деца и юноши, намиращи се на различен етап от пубертетното си развитие и съответно от натрупването на ПКМ, с различен метаболитен контрол и продължителност на заболяването.

За разлика от останалите усложнения на ЗДТ1, за костното засягане не съществуват единни стандарти за скрининг и лечение както при възрастни, така и при деца. Всичко това налага изработване на стратегии за своевременен скрининг и профилактика на костните изменения още при пациентите в педиатричната възрастова група. Необходими са още проучвания,

включително проспективни и интервенционални, които да спомогнат за изясняване на сложната патогенеза на костното засягане при ЗДТ1, както и за оценка на методите за превенция и терапия.

II. ЦЕЛ

Целта на разработката е:

1. Да се изследват показателите на костната обмяна и структура, определящи костното здраве при пациенти със ЗДТ1.
2. Да се изготвят препоръки за скрининг и превенция на костните нарушения при тях.

III. ЗАДАЧИ

За изпълнението на така определените цели се поставиха следните задачи:

1. Да се определят антропометричните показатели - ръст, тегло, BMI, степен на пубертетно развитие на включените в проучването деца и юноши със ЗДТ1 и здрави контроли и да се изчислят SDS (стандартни отклонения) за числените показатели.

2. Да се анализират основните клинични характеристики на захарния диабет-възраст на заболяване, давност на диабета, инсулинова доза.

3. Да се установи средното ниво на гликемичен контрол, както актуален към датата на изследване, така и ретроспективен чрез осреднена стойност от неколкократни измервания през предходните 1-3 години.

4. Да се изследват показателите на костната и калциево-фосфорната обмяна.

4.1. Да се определят нивата на основни показатели на костния метаболизъм и калциево-фосфорната обмяна:

- маркери за костно формиране – остеокалцин, костна АФ (кАФ), IGF-1
- маркер за костно разграждане – бета крос лапс
- калций, фосфор, магнезий, PTH, 25(OH)витамин D

4.2. Да се изчислят SDS за показателите, които показват зависимост от пола и възрастта – остеокалцин, бета крос лапс, кАФ и IGF-1.

4.3. Да се изследва калциурията в 24-часова урина при пациентите, чиято възраст позволява това.

4.4. Да се изчисли дневния калциев прием на пациентите с помощта на специално разработен въпросник.

5. Да се анализират зависимостите на показателите за костен метаболизъм и калциево-фосфорна обмяна.

5.1. Взаимовръзките на изследваните показатели.

5.2. Зависимости от: антропометричните данни, степен на пубертетно развитие, пол.

5.3. Зависимост от специфични за ЗДТ1 фактори: възраст на заболяване, давност, метаболитен контрол и инсулинова доза.

6. Да се определи и анализира кортикалната костна плътност при ЗДТ1 чрез софтуерната програма BoneXpert® и изчисляване на Индекс за костно здраве (Bone Health Index, BHI) чрез:

6.1. Рентгенография на недоминантна ръка за определяне на костна възраст.

6.2.Обработване на полученото изображение от програмата BoneXpert и определяне на КМП на метакарпалните кости чрез автоматично изчисления индекс на костно здраве (BHI, Bone Health Index).

6.3. Изчисляване на стандартни отклонения (SDS) за всяка стойност на ВНІ, въз основа на наличната референтна база данни в програмата.

6.4. Да се потърсят зависимости на ВНІ от: степен на пубертетно развитие, пол, показатели на калцивео-фосфорна обмяна и костен метаболизъм и някои специфични за ЗДТ1 фактори: давност, възраст при изява на заболяването, гликемичен контрол, инсулинова доза.

7. Да се определят рисковите фактори, компрометиращи костното здраве при пациентите и да се изработят препоръки за скрининг и профилактика.

IV. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

1. Материал

Проучването представлява трансверзално изследване на посочените показатели при група пациенти със захарен диабет тип 1 и 70 контроли без установени заболявания, засягащи костната обмяна. Взети са кръвни проби и антропометрични показатели на общо 256 деца и юноши, хоспитализирани в отделението по диабет на СБАЛДБ „Проф Иван Митев" гр.София за периода 2011-2014г, от тях в проучването са включени 189 пациента.

Критерии за включване: потвърдена диагноза захарен диабет тип 1, основаваща се на клиничните и лабораторни критерии на ISPAD.

Критерии за изключване: наличие на микроваскуларни усложнения; асоциирано с диабета заболяване, повлияващо костния метаболизъм; друг тип диабет освен тип 1.

От изследването отпаднаха 67 пациенти, за които в последствие се установиха асоциирани заболявания, повлияващи костния метаболизъм /целиакия и болести на щитовидната жлеза/, както и пациент с моногенен диабет.

Контролната група се състои от 70 деца и подрастващи, хоспитализирани в СБАЛДБ и УМБАЛСМ „Н.И.Пирогов" по повод на състояния, неповлияващи костната им обмяна.

Критерии за включване на контроли – възраст от 1 до 18г; липса на хронично заболяване.

Критерии за изключване на контроли: заболяване или прием на медикаменти, повлияващи костната обмяна.

2. Методи

2.1. Анамнеза и физикален статус

2.2. Антропометрични измервания

- **Ръст**
- **Тегло**
- **BMI (Body Mass Index)** – изчислен е по стандартната формула:BMI = телесна маса (кг)/ръст^2 (m^2)

Оценката на измерените антропометрични параметри се направи въз основа на български нормативи на Станимирова и сътр. (277) и стандартите на Центъра за контрол и првенция на заболяванията (CDC) (278).

2.3. Документален метод

За 145 от пациентите бе открита и въведена информация и за предишни измервания на HbA1c от предходните 1-3 години.

2.4. Интервю за оценка на хранителния внос на калций

При 17 от изследваните пациенти се проведе интервю, базирано на метода на припомняне на диетата през последните 24 часа (24-hour recall method) (279). Участниците бяха помолени да си припомнят всички консумирани продукти, вкл. напитки, през последните 24 часа. Необходимо условие е предходният ден да е типичен за тяхната диета. Включени са всички напитки/ястия, консумирани от периода след събуждане до полунощ на съответния ден. Съдържанието на калций в приетата храна бе изчислено според Български държавен стандарт за всеки пациент поотделно (280).

2.5. Лабораторни изследвания

Параклиничните изследвания са извършени в клиничните и хормонални лаборатории на СБАЛДБ, УМБАЛ „Александровска” и Лаборатория Синево гр. София.

Биологичният материал от кръв и урина е взет според правилата и изискванията на добрата лабораторна практика, свързани с предварителната подготовка на пациента, условията на вземане, транспорт, съхранение и приготвяне на биологичния материал за изследване.

Изследването на показателите за костно формиране – остеокалцин, кАФ, както и на PTH, IGF-1, 25(OH)витамин D и показателя за костно разграждане – бета крос лапс се реализира по научно-изследователски проекти: Грант Договор № 55/2011 г., Проект №60/2011г., Млад изследовател Договор № 10-Д/2012 г., Проект № 21-Д/2012 и Млад изследовател Договор №14 - Д/2013 г., Проект № 28 – Д/ 2013г, финансирани от МУ- гр.София.

Серумно ниво на остеокалцин, бета крос лапс, PTH, 25(OH)витамин D
Изследванията са извършени с електрохемилуминисцентен имунотест за имунологичен анализатор Cobas e 411 на фирма Roche.

Серумно ниво на IGF-1
Извършено с имунологичен тест ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) за имунологичен анализатор COBAS 411 на фирма Roche.

Серумното ниво на кАФ е определено чрез колориметричен метод анализатор Integra 400 на фирма Roche.

Прецизността на резултатите наложи спазването на изискванията за добра лабораторна практика с използване на двойни проби. За по-голяма коректност и достоверност при интерпретацията на резултатите, за зависещите от пола и възрастта показатели бе възможно да бъдат изчислени и SDS (Standard Deviation Score) - сравнение с нормите за съответния пол и възраст, както на контролите, така и на пациентите. Използвани бяха референтните стойности на Rauchenzauner и сътр. (281) за следните показатели: остеокалцин, бета крос лапс, кАФ и IGF-1, като същите бяха получени чрез лична кореспонденция на дисертанта с автора. Ползваната биохимична методика в настоящото проучване не разполага с референтни стойности в зависимост от възрастта.

2.6. Дигитален/компютърен метод

При 65 деца и юноши със ЗДТ1 бе направена рентгенография на недоминантна ръка, записана на електронен носител. Получените изображения бяха обработени от програмата BoneXpert® (версия 2.0.0.6,

Visiana, Дания) за определяне на костна възраст и кортикална костна минерална плътност (кКМП) на метакарпалните кости чрез автоматично изчисления индекс на костно здраве (BHI, Bone Health Index). За част от пациентите не бе възможно изчисление на BHI SDS, поради възрастовите ограничения на референтната база данни.

Програмата BoneXpert се базира на автоматичен, независим от ротацията на ръката анализ на общо на 13 кости: радиус, улна и 2., 3. и 4. метакарпална кост. Чрез този метод може да бъде измерено количеството кортикална костна тъкан в метакарпалните кости - BHI. Изчислението на този индекс се основава на измерването на кортикалната дебелина -T на три междинни метакарпални кости. При дигиталната радиограмметрия програмата BoneXpert извършва едновременно 100 независими измервания на „области представляващи интерес“ от метакарпалните кости, като по този начин осигурява многократно по-голяма прецизност от стария мануален метод. Настоящият метод на BHI обединява някои от изпозваните в миналото формули и се изчислява на базата на следното уравнение: $BHI = \pi T(1-T/W)/(LW)^{0.33}$, където T е кортикална дебелина (Thickness), W е метакарпална ширина (Width), а L – дължина (Length). Замисълът на тази формула е да се осигури оптимална компенсация на изключително изменчивите размери и пропорции при децата. Програмата изчислява и SDS за всяка стойност на BHI, сравнявайки ги със здрави контроли от същата възраст и пол. Референтните стойности са разработени на базата на голяма кохорта здрави деца (n=2398) и корелират с пола и костната възраст. Точността на метода (coefficient of variation, CV) е 1,4% за възраст 10 год, а за дадена костна възраст – 7,5%, което съответства на 0,19 BHI SDS. Програмата автоматично отхвърля образа, ако костите не са реконструирани правилно или рентгенографията е некачествена. Необходимо условие е и възрастта на изследваните да бъде от 2,5 до 17 год за мъжкия пол и от 2 до 15 год за женския (119).

2.7. Статистически методи

Данните от проучването са обработени със софтуерни статистически пакети SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) версия 25.0 и EXCEL for Windows. Резултатите са описани чрез таблици, графики и числови показатели за структура, честота, средни стойности, корелационни коефициенти.

При анализа на резултатите са приложени следните тестове:

1. Дескриптивна статистика
   - средна аритметична, медиана (Mean, Median) – мерки за оценка на централната тенденция;
   - стандартно отклонение (SD) – мярка за оценка на разсейването;
   - честотни таблици - абсолютни честоти (n) – броят на единиците в отделно взета група; относителни честоти (%) – броят на единиците в отделно взета група отнесен към общия брой единици в съвкупността;
2. Непараметричен тест на Колмогоров-Смирнов при една извадка (One-Sample Kolmogorov-Smirnov test) - за проверка на формата на честотното разпределение. Най-често проверката е спрямо формата на нормалното разпределение.
3. Непараметрични тестове - на Ман-Уитни (Mann-Whitney test), Pearson‘ χ^2 - test, Mann-Whitney, Kruscal-Wallis H-test.
4. Рангов корелационен коефициент на Спирмън (Spearman's rho) – за проверка на хипотези за наличие на линейна зависимост между количествени признаци с разпределение различно от нормалното.
5. Параметрични тестове за проверка на хипотези при нормално и близко до нормалното разпределение на случаите - t – test, ANOVA с post hoc tests.
6. Нелинеен еднофакторен регресионен анализ – за търсене на зависимост между количествени признаци.
7. Множествен линеен регресионен анализ - за търсене на линейна зависимост между един зависим и няколко независими количествени признаци, както и за количествена оценка на влиянието на установените предиктори.

За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза бе прието $p<0.05$.

V. РЕЗУЛТАТИ

1. Обща характеристика и антропометрични показатели на изследваните пациенти и здрави контроли

1.1. Разпределение по възраст и пол

Средната възраст на изследваната група пациенти със ЗДТ1 (n=189) е 11,9 ±3,91 години, без значими различия между двата пола: момчета -11,53 ±4,14 години, момичета - 12,21 ± 3,67 години, p>0,05.

Контролната група се състои от 70 здрави деца и подрастващи на средна възраст 9,86 ±4,60години, също без значими възрастови различия между двата пола: 8,68 ±4,15 години и 11,13 ±4,79години съответно за мъжки и женски пол, p>0.05.

Половото съотношение на изследваните пациенти е приблизително 1:1 – 51% са от женски пол (n=96), а 49% - от мъжки (n=93). При контролната група разпределението е много сходно – 50% (n=35) за женския пол и 50% (n=35) за мъжкия.

Възрастовата характеристика на изследваните пациенти съответства на установената за педиатричните пациенти със ЗДТ1 в България (149). Най-голям дял съставят пациентите във възрастовата група 10-14години – около 40%, най-малък - групата 0-4години – 3,7%, останалите пациенти са разпределени съответно – 22% в групата 5-9 години и 34,3% групата 15-18години.

1.2. Разпределение по степен на пубертетно развитие

1.2.1. Пациенти

Оценката на пубертетното развитие е извършена според стадиите, определени от J Tanner. На табл. 1. е показано разпределението на изследваната група пациенти според пола, степента на пубертетно развитие и средната им възраст. Най-голям дял се пада на предпубертетната група (n=52, 27,51%), докато пациентите в останалите стадии на пубертетното си развитие са равномерно разпределени.

Таблица 1. Разпределение на изследваните деца и юноши със ЗДТ 1 по степени на физиологична зрялост, пол и средна възраст

Степени на полово развитие, Tanner	Брой (момчета:момичета)	Средна възраст (години)
1 (предпубертет)	52 (32:20)	6,97 ± 1,86
2	35 (20:15)	10,67 ± 1,31
3	29 (11:18)	12,67 ± 1,23
4	38 (15:23)	14,51±1,09
5 (завършен пубертет)	34 (15:19)	17,13 ± 0,73

1.2.2. Контролна група

Разпределението на контролите по пубертетно развитие е сходно - с най-голям брой в предпубертетната група (n=42, 60%). Най-малък е броят деца в групата с пубертетно развитие 3ст по Танер (n=3, 4.29%), останалите групи показват сравнително равномерно разпределение.

Таблица 2. Разпределение на изследваните контроли деца и юноши по степени на физиологична зрялост, пол, възраст

Степени на полово развитие	Брой (момчета:момичета)	Средна възраст (години)
1 (предпубертет)	42 (25:17)	4,06± 2,56
2	7 (3:4)	9,79±0,98
3	3 (2:1)	12,9 ± 2,35
4	13 (4:9)	14,71±1,38
5 (завършен пубертет)	5 (1:4)	15,5 ± 1,91

1.3. Антропометрични показатели

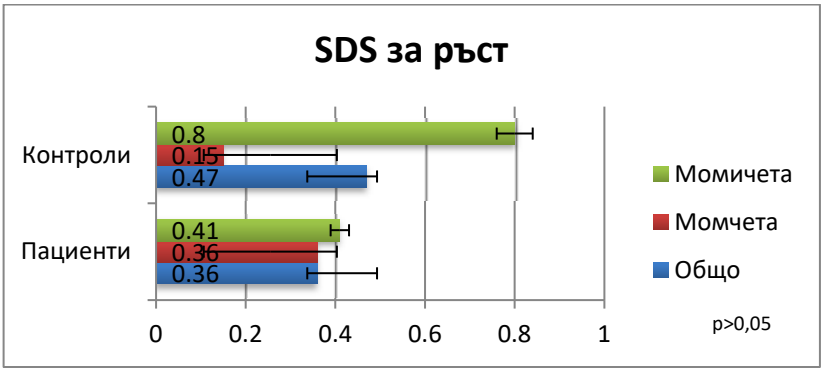
За всяко дете на базата на направените измервания бе изчислен индивидуален SDS (индекс на стандартно отклонение) за ръст, тегло и индекс

на телесна маса (Body mass index, BMI). С цел оценка на растежа на пациентите спрямо български и световни стандарти бяха използвани две нормативни бази данни - българска - на Надежда Станимирова и сътр. (277) и международна - на Центъра за контрол и првенция на заболяванията (CDC) (278). За норма се приемат резултати в рамките на +/- 2 SDS от средната стойност за съответната възраст и пол (277).

1.3.1. Разпределение на изследваните пациенти и контроли по показателя ръст

Средните стойности на SDS за ръст при изследваните пациенти са в рамките на средните за български деца (+0,36 SDS ± 1,09). При контролите също няма значими отклонения от референтните нива – български и международни. На фиг. 1 се вижда, че макар пациентите да показват тенденция за по-нисък ръст, стойностите при тях са в рамките на две стандартни отклонения от средните и не се различават значимо от тези при контролите.

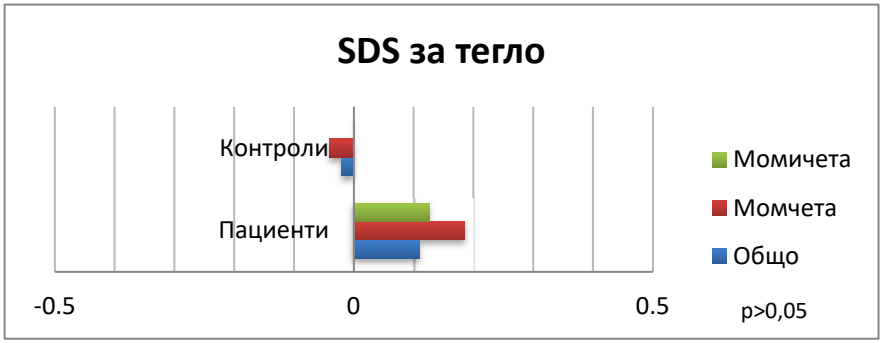
Фигура 1. Разпределение на средните SDS за ръст при пациенти и контроли според българската референтна база данни (Станимирова и сътр)



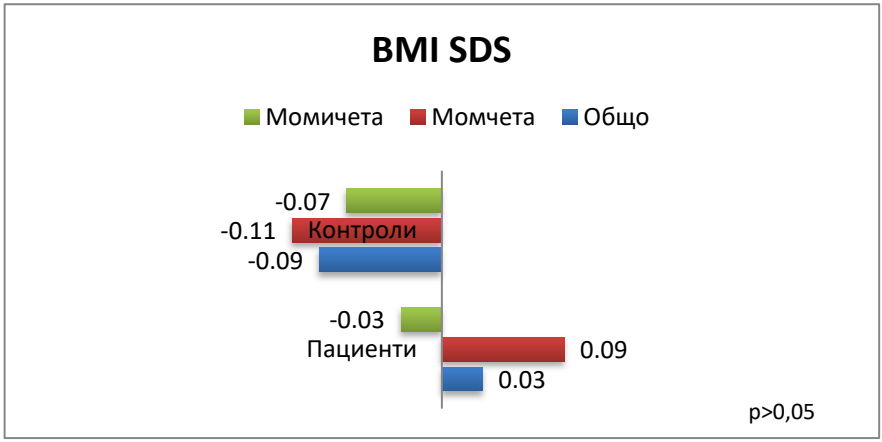
1.3.2. Разпределение на изследваните пациенти и контроли според показателите за тегло и индекс на телесна маса (Body Mass Index, BMI)

Средните стойности на SDS за тегло при изследваните пациенти и контроли са в рамките на референтните според българските и международни норми.

Фигура 2. Разпределение на средните SDS за тегло на изследваните пациенти (Станимирова и сътр)



Фигура 3. Разпределение на средните BMI SDS при пациенти и контроли



Поради възрастово- специфичните норми за BMI са изчислени индексите на стандартни отклонения (SDS) за този показател спрямо международни норми, поради липса на български такива. В нашето проучване, независимо от наблюдаваната в световен мащаб тенденция за увеличаване честотата на наднорменото тегло и затлъстяването сред пациентите със ЗДТ1,

не се установяват статистически значими различия в SDS на теглото и BMI SDS спрямо контролите. Стойностите са в рамките на 0,5 SDS от средните (Фиг. 3).

Таблица 3. Разпределение на пациентите според BMI и давност на заболяването

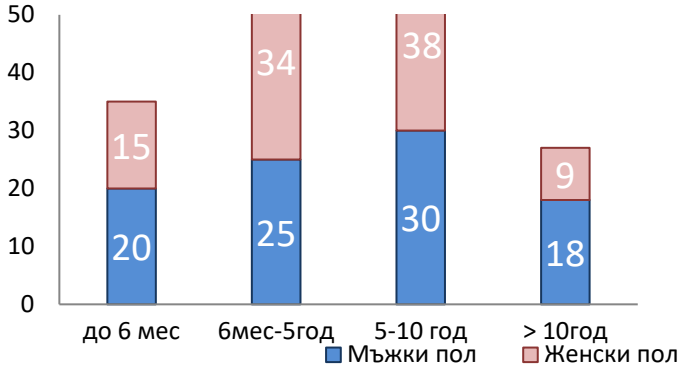
	< 6 месеца	6 мес-5год.	5-10 год.	>10 год.
Средна продължителност (години)	0,02±0,09	2,72±1,48	6,99±1,32	12,43±1,9
Средна стойност на BMI SDS	-0,86±1,3 [a] (n=34)	0,17±1,19[bc] (n=60)	0,41±0,90[bc] (n=66)	-0,09±0,64 [b] (n=28)

* - еднаквите букви по хоризонталите указват липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p<0,05$)

Пациентите с новооткрит ЗДТ1са разпределени в отделна група поради тенденцията към катаболни процеси при изявата на заболяването и съответно по-ниските стойности на BMI SDS. Въпреки това, при всички групи средните стойности на BMI SDS са в рамките на ±2 стандартни отклонения от средните за съответната възраст и пол (табл.3).

1.4. Разпределение на изследваните пациенти по давност на ЗДТ1

Фигура 4. Разпределение на пациентите по пол и давност на заболяването



Средната давност на заболяването в общата група е 5,15 год ±4,20 (0 до 16,5 год), медиана 5,03 год. При изключване на пациентите с новооткрит ЗДТ1 средната давност става 6,32год ±3,78 (n=154), от 0,54 до 16,5год. Най-голям е делът на тези с давност 5-10г – 35,9%, сходен, но малко по-нисък е този на пациентите с продължителност 6мес-5год – 31%. Най-малко са пациентите с най-голяма давност на заболяването (>10г) – 14%, докато тези с новооткрит (n=35) представляват 19,1% от всички изследвани (фиг. 4)

1.5. Разпределение на пациентите според нивото на гликемичния контрол

Свързани с живота на еритроцитите, стойностите на HbA1c, особено до третия месец след установяването на ЗДТ1 отразяват предклиничния стадий на декомпенсация и повишените нива не отразяват реално резултата от започнатото инсулинолечение. При изключване на групата с давност до 6 месеца средната стойност на актуалния HbA1c (n=147) намалява значимо - **9,12 ±1,64**%, p<0,001**,** без разлика между двата пола.

За момента общоприетият показател за оценка на нивото на гликемичен контрол при пациентите със захарен диабет е HbA1c:

а/ добър гликемичен контрол - HbA1c< 7,5% (58 mmol/mol) и

б/ незадоволителен гликемичен контрол - HbA1c ≥ 7.5% (58 mmol/mol).

Таблица 4. Обща характеристика на пациентите според нивото на ретроспективния HbA1c

Групи HbA1c	**Брой** (♂:♀)	**HbA1c (%)** ♂ X±SD	**HbA1c (%)** ♀ X±SD	**Общ HbA1c (%)** X±SD	**Възраст (год.)** X±SD	**Давност (год.)** X±SD	**Инсулинова доза (Е/кг)** X±SD
<7,5%	24 (11:13)	6,86 ±0,42	6,94 ±0,31	6,90 ±0,36	9,83 ±3,54	3,78 ±2,69	0,87±0,2
≥ 7,5%	121 (57:64)	9,32 ±1,10	9,16 ±1,30	9,28 ±1,18	12, 23 ±3,88	5,39 ±4,38	0,99±0,29
p		<0,01**	<0,01**	<0,01**	<0,05*	<0,05*	<0,05*

Таргетните нива съответстват на препоръките на ISPAD (Международно дружество по детски и юношески диабет) от 2014г. Средният актуален към датата на изследването HbA1c на всички пациетни (n=189) е **9,59%** ±1,95, като за момичета е 9,63%±1,99, а за момчета – 9,56%±1,91, p>0,05.

При значителна част от пациентите с давност над 6 месеца (n=145, 94,16%) беше възможно получаване на ретроспективни данни за проследения по време на диспансерното наблюдение HbA1c, изследван през 3 – 6 месечни интервали (Табл.4) с оглед по-достоверната представа за дълготрайния гликемичен контрол. Изчислената средна стойност на ретроспективния HbA1c е **8,95%±1,36**, достоверно по-нисък спрямо актуалния за групата с давност на диабета над 6 месеца **9,12% ±1,64**, p<0,01.

1.6. Разпределение на пациентите според метаболитния контрол и давността на заболяването

Всички пациенти с давност на ЗДТ1 повече от 6 месеца бяха разпределени в три подгрупи според продължителността на заболяването:
1) 6 месеца – 5 години;
2) 5-10 години;
3) Над 10 години.

Фигура 5. Разпределение на нивата на настоящия и ретроспективен HbA1c според продължителността на заболяването

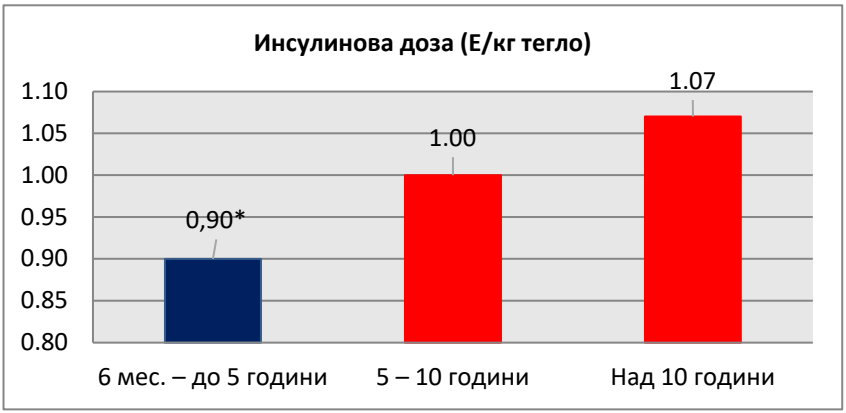


И за двете изчислени стойности на HbA1c (настоящ и ретроспективен), се наблюдава увеличение на стойностите с нарастване продължителността на заболяването. Давността на ЗДТ1 влошава нивата на HbA1c по причини, свързани с изчерпването на остатъчната инсулинова секреция, пубертетната физиологична инсулинова резистентност и поведенчески проблеми от страна на подрастващите, свързани с дието- и инсулинолечението, видно от фиг 5.

1.7. Средна дневна инсулинова доза на пациентите

Средната актуална инсулинова доза в общата група (n=173), изчислена на килограм телесна маса е 0,95±0,27 Е/кг (0,35 - 1,78) с медиана 0,94 Е/кг. Пациентите с добър контрол имат и значимо по-ниска инсулинова доза спрямо телесната маса- 0,87±0,20Е/кг срещу 0,99 ±0,29Е/кг в другата група, p<0,05).

Фигура 6. Средни нива на инсулиновата доза (Е/кг) според продължителността на заболяването



Инсулиновата доза на килограм тегло показва нарастване с давността на заболяването (фиг. 6).

1.8. Оценка на бъбречна функция (GFR) при изследваните пациенти и контроли

Двете групи (деца с диабет и контроли) не се различават значимо по отношение на този показател. Средното ниво при пациентите е 113,19±20,9

ml/min/1,73m2, а при контролите - 113,35±16,16ml/min/1,73m2, p>0,05, т.е. на този етап можем да изключим негативното влияние на заболяването върху бъбречната функция и съответно – върху изследваните метаболитни и хормонални показатели.

2. Общи характеристики на костната обмяна при изследваните пациенти и контроли

2.1. Средни стойности на изчислените SDS за изследваните костни маркери при пациенти и контроли

Нивата на костните маркери остеокалцин, бета крос лапс, кАФ и IGF-1 показват зависимост от възрастта и пола, ето защо в анализа са включени техните индекси на стандартни отклонения (SDS). Това позволява по-прецизно сравняване на тези показатели.

Таблица 5. Сравнителен анализ на изчислените SDS при контроли и пациенти

Показатели	Контроли			Пациенти			P
	n	$\overline{X}$	SD	n	$\overline{X}$	SD	
IGF-1 SDS	43	0,02	1,92	107	-0,44	2,37	0,290
Остеокалцин SDS	50	2,24	0,85	133	1,66	0,92	**<0,001****
Бета крос лапс SDS	52	-0,74	0,76	175	-1,02	0,75	**<0,019***
кАФ SDS	30	-0,51	0,87	75	-0,17	1,82	0,337

При сравнителния анализ на индексите на стандартни отклонения се установяват сигнификантни различия не само за маркера за костно формиране **остеокалцин SDS**, но и за този за костно разграждане – **бета крос лапс SDS**. И за двата показателя стойностите при пациенти са значително по-ниски спрямо контролите (табл.5).

3. Характеристики на калциево-фосфорната обмяна при пациенти и контроли

Проведен е анализ на абсолютните стойности на посочените показатели поради унифицираните (без възрастови разлики) референтни стойности при деца и юноши.

3.1. Серумни нива на калций и фосфор при пациенти и контроли

В нашето проучване установихме значимо по-ниски нива на общия калций при изследваните пациенти в сравнение със здравите контроли – 2,36±0,13mmol/L срещу 2,41±0,11mmol/L, p<0,05 (Табл.6). Стойностите за йонизирания калций и на фосфора не се различават при децата с диабет спрямо контролите.

Таблица 6. Средни нива на серумен калций, йонизиран калций и фосфор при пациенти и контроли

Показатели	Контроли			Пациенти			P
	n	$\overline{X}$	SD	n	$\overline{X}$	SD	
Общ калций (mmol/L)	50	2,41	0,11	170	2,36	0,13	**<0,05***
Йонизиран калций (mmol/L)	33	1,27	0,06	157	1,24	0,06	>0,05
Фосфор (mmol/L)	47	1,65	0,23	158	1,64	0,27	>0,05

3.1.1. Зависимости на серумните нива на калций и фосфор от маркерите за костна обмяна

Изчислени бяха корелационни корефициенти с изследваните костни маркери, видни от Табл.7:

Таблица 7. Корелационна зависимост на серумния калций и фосфор от изследваните костни маркери при пациенти

Показатели	Общ калций	Фосфор
Остеокалцин	0,233*	0,44**
Бета крос лапс	0,087	0,43**
IGF-1	-0,027	0,079
PTH	-0,121	-0,016
25(OH)витамин D	0,354**	0,22*
кАФ	0,361**	0,213

* - p<0,05, ** - p<0,01

3.2. Серумно ниво на магнезий при пациенти и контроли

При пациентите средното ниво на серумния магнезий е значително по-ниско от това на контролите- 0,82 ±0,06 mmol/L срещу 0,85 ±0,05 mmol/L, p<0.01. (Табл.8)

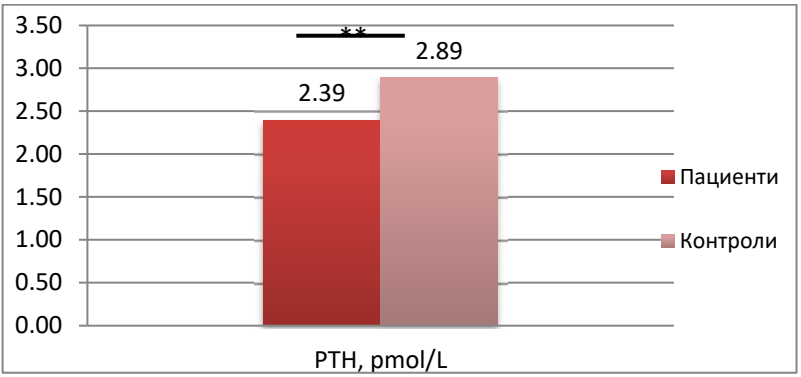
Таблица 8. Средни нива на серумен магнезий при пациенти и контроли

Магнезий, mmol/l	Контроли (n=23)	Пациенти (n=113)	P
	$\overline{X}$	$\overline{X}$	
Средно ниво	0,85	0,82	**<0,001**
Медиана	0,86	0,82	>0,05
Минимална стойност	0,75	0,66	>0,05
Максимална стойност	0,96	0,97	>0,05

3.3. Нива на PTH при пациенти и контроли

Сравнителният анализ показва значимо по-ниски нива на PTH при пациентите - съответно 2,39 pmol/L±0,98 срещу 2,89 pmol/L ±1,09 при контролната група, p=0,005. (фиг.7)

Фигура 7. Средни нива на PTH при пациенти и контроли



Фигура 8. Разпределение на пациентите според средните нива на паратхормон



Нивата на PTH при всички изследвани контроли и при 94% от пациентите (n=116) са в референтни граници (1,18 до 7 pmol/L). От останалите - при седем пациента са налице стойности под долна референтна граница, при

един - долногранична, а наднормена стойност е установена също при един пациент (Фиг.8)

3.4. Стойности на 24-часова калциурия и нейните зависимости при изследваните пациенти

При 94 пациенти бе събрана 24-часова урина за оценка на калциуриятa чрез изчисляване на съотношението калций (mmol/L)/креатинин (mmol/L) със средно ниво 0,47 ±0,46 mmol/mmol (0-3,2 mmol/mmol, медиана - 0,30 mmol/mmol). При приблизително една четвърт от тях (24%, n=23) се установи хиперкалциурия със средна стойност на Ca/Cr 1,08±0,59 mmol/mmol, докато в групата с нормокалциурия средната стойност е 0,28 mmol/mol±0,13, p<0,0001. (фиг.9)

Фигура 9. Разпределение на пациентите според стойностите за калциурия



При анализ на двете подгрупи се вижда, че те имат сходни общи характеристки, като полово съотношение и средна възраст.(Табл.9) Значими различия се установяват по отношение на съществения за ЗД фактор - гликемичен контрол, като в групата с хиперкалциурия HbA1c е значимо по-висок 10,06%±2,08 срещу 9,23±1,53, p<0,05. Значими са различията и по отношение на средната продължителност на заболяването – тя е по-малка в групата с хиперкалциурия – 3,39год±3,59 срещу 6,11год±4,01, p<0,001. В тази група преобладават пациентите с новооткрит ЗД (35%, n=8), също толкова са

с давност на заболяването по-голяма от 5 години (5,09 до 11,9 год), за разлика от групата с нормокалциурия, където също осем пациента са с новооткрит ЗД, но те представляват само 11% от групата. Останалите са с давност от 1,09 до 16,5 год.

Таблица 9. Характеристики на пациентите с хиперкалциурия и нормокалциурия

	Хиперкалциурия	Нормокалциурия
Средна възраст, год	11,2 ± 4,41	12,49 ±3,54
Средна продължителност на ЗДТ1, год	3,39 ± 3,59**	6,11±4,01**
Пациенти с давност на ЗД <1год	35% (n=8)	11% (n=8)
HbA1c (%)	10,06 ± 2,08*	9,23±1,53*
Серумен калций, (mmol/L)	2,37 ± 0,10	2,37±0,13
Йонизиран калций, (mmol/L)	1,26 ± 0,05	1,24±0,06
Фософор (mmol/L)	1,60±0,26**	1,68±0,25**
Магнезий (mmol/L)	0,82±0,05	0,82±0,06
PTH (pmol/L)	2,16 ± 0,91	2,52±1,06
25(OH)vitD (nmol/L)	66,69±21,61	72,75±28,92
GFR,ml/min/1,73 m2	119,77±18,21	112,21±19,83

**p<0,01, *p<0,05

Както се вижда от Табл. 9, по отношение на показателите на калциево-фосфорната обмяна – общ и йонизиран калций, фософор, магнезий, PTH и 25(OH)витамин D, между двете групи се наблюдават значими различия само по отношение нивото на серумния фосфор.. Няма разлики и по отношение на бъбречната функция на двете групи – стойностите на GFR са сходни.

Таблица 10. Корелационен анализ на калциурията с някои характеристики на ЗДТ1

Показатели	Калциурия
Ретроспективен HbA1c	-0,093
Инсулинова доза	0,122
Давност на ЗДТ1	**-0,355****

При проведения корелационен анализ с клиничните характеристики на ЗДТ1 значима негативна корелция установихме само с продължителността на заболяването (r=-0,36, p<0,01), но не и с нивата на ретроспективния гликемичен контрол и инсулиновата доза. (Табл. 10)

При провеждане на такъв анализ с костните маркери, установихме значима негативна зависимост на калциурията само с остеокалцин и неговия SDS. Налице е и почти линейна зависимост на калциурията със серумното ниво на калций r=0,970, p=0,004. (Табл.11)

Таблица 11. Корелационен анализ на калциурията с изследваните костни маркери, техните SDS и серумните електролити при пациентите

Показатели	Калциурия
Остеокалцин	**-0,254***
Бета крос лапс	-0,103
IGF-1	-0,191
PTH	-0,170
25(OH)витамин D	0,038
кАФ	0,165
IGF-1 SDS	0,107
Остеокалцин SDS	**-0,250***
кАФ SDS	-0,058
Бета крос лапс SDS	-0,056
Серумен калций	0,970*
Фосфор	-0,164

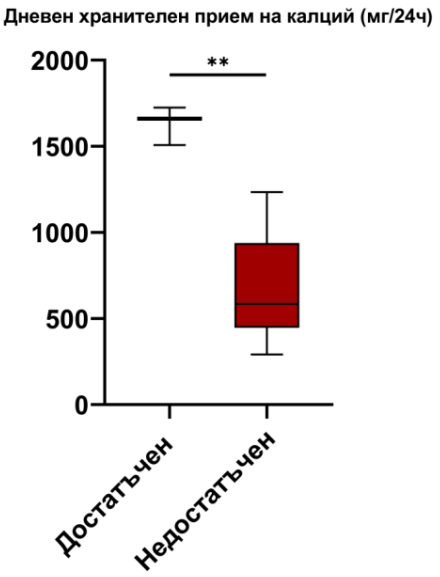
***p<0,05**

3.5. Изследване на на дневния калциев прием

При 17 пациента бе проведено интервю, базирано на т.нар. 24-hour recall метод.

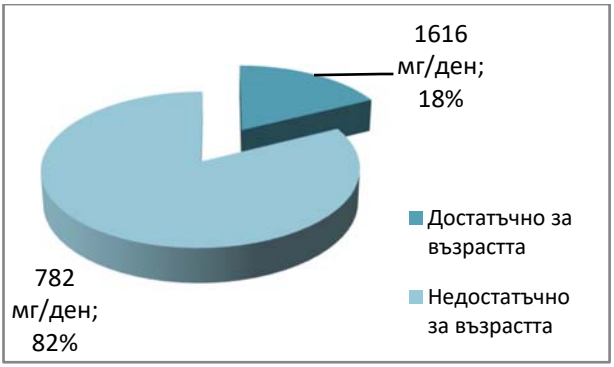
Както се вижда от фиг.10, повечето пациенти имат значително по-нисък дневен алиментарен внос на калций, съгласно препоръките на Българско дружество по ендокринология (БДЕ) (280). За възрастовата група 9-18 години е 1300мг/ден, а за деца под 8 години – 800мг/ден. Средният дневен прием на калций при интервюираните пациенти е 851,53±459,35mg, при средна възраст – 14,69±2,81 години. Най-ниската стойност е 290,72 mg за девойка на 17,98год., а най-високата – 1724,8 mg за младеж на 16,31год. Всички интервюирани пациенти са на възраст от 7,9 до 17,9г.

Фигура 10. Среден дневен хранителен прием на калций при изследваните пациенти



От всички интервюирани пациенти само трима (18%) имат адекватен за възрастта си калциев прием (Фиг.11) Болшинството (82%) не отговарят на критериите за адекватен калциев внос. Средният дневен прием на калций при пациентите в групата, отговаряща на препоръките на БДЕ е 1616 ±296,15 мг, а на тези с поднормен – 782 ±292,62 мг, $p<0,0001$.

Фигура 11. Относителен дял на пациентите с достатъчен и недостатъчен дневен калциев прием



3.6. Серумни нива на 25(OH)витамин D

Друг съществен фактор за регулацията на калциево-фосфорната обмяна е 25(OH)витамин D. При анализа на данните са използвани референтните стойности, възприети от БДЕ за оценка на витамин D статуса (283):

- Препоръчително нормално ниво ≥20 ng/mL (≥50 nmol/L)
- Недостатъчност – при ниво между 10-19 ng/mL (25 - 49 nmol/L)
- Дефицит - при ниво < 10 ng/mL (<25 nmol/L)

Средните стойности на 25(OH)витамин D при изследваните пациенти и контроли се намират в рамките на препоръчителните, без значими различия между двете групи. (Табл.12)

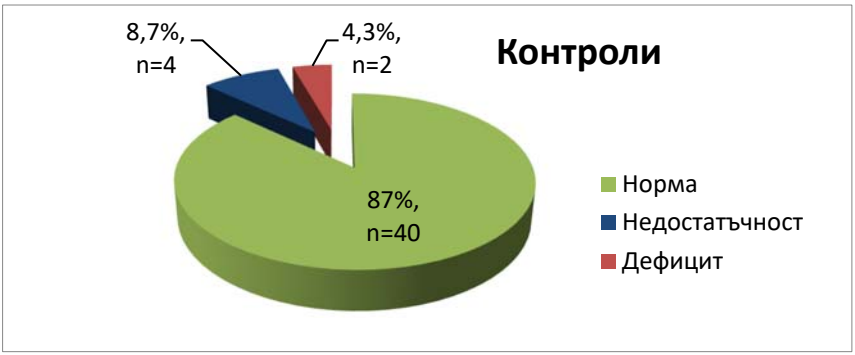
Таблица 12. Ниво на 25(OH)витамин D при пациенти и контроли

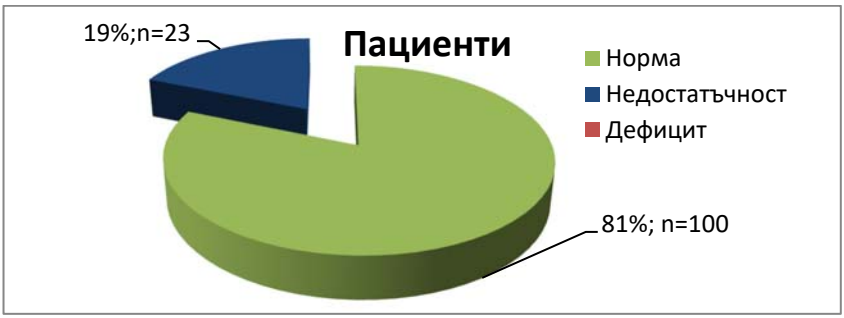
	n	Средна стойност (nmol/L)	Медиана (nmol/L)	Минимална стойност (nmol/L)	Максимална стойност (nmol/L)	SD	p
Контроли	46	76.87	73,87	14,47	175,75	32,34	0,17
Пациенти	123	71,61	68,27	29,22	175	26,49	

3.6.1. Разпределение на изследваните пациенти и контроли според статуса на витамин D

В групата на пациентите се наблюдава нормално ниво в 81% (n=100) и недостатъчно такова в 19% (n=23). Както се вижда от фиг.12, сходна част от здравите контроли имат нормални нива на 25(OH)витамин D – 87% (n=40), докато тези с недостатъчни нива представляват по-малка част в сравнение с пациентите – 8.7% (n=4). При трима (4.3%) от здравите контроли се наблюдава дефицит на витамин D. При интерпретацията на резултатите следва да се има предвид и още един фактор – сезонността. При пациентите 43% от пробите (n=56) са взети в период на активно слънчево греене (май-септември), в сравнение с 37% при контролите (n=18), което би могло да обясни установения дефицит при контролната група.

Фигура 12. Разпределение на пациенти и контроли според витамин D статуса





4. Анализ на взаимовръзките на изследваните костни маркери - абсолютни стойности при пациенти и контроли

4.1. Пациенти

Таблица 13. Корелационен анализ между изследваните костни маркери (абсолютни стойности) при пациентите

		Остео-калцин	кАФ	IGF-1	25(OH)D	PTH	Бета крос лапс
Остеокалцин	r p n	-	**,71(**)** **,000** **29**	,066 ,615 60	,120 ,184 123	**,197(*)** **,029** **123**	**,72(**)** **,000** **133**
кАФ	r p n	**,710(**)** **,000** **29**	-	- ,025 ,857 53	-,389 ,100 19	,190 ,437 19	**,373(**)** **,001** **71**
IGF-1	r p n	,066 ,615 60	-,025 ,857 53	-	,079 ,583 50	,038 ,793 51	-,071 ,478 102
25(OH)D	r p n	,120 ,184 123	-,389 ,100 19	,079 ,583 50	-	**-,25(**)** **,006** **123**	**-,20(*)** **,024** **123**
PTH	r p n	**,197(*)** **,029** **123**	,190 ,437 19	,038 ,793 51	**-,245(**)** **,006** **123**	-	**,259(**)** **,004** **123**
Бета крос лапс	r p n	**,719(**)** **,000** **133**	**,373(**)** **,001** **71**	- ,071 ,478 102	**-,203(*)** **,024** **123**	**,259(**)** **,004** **123**	-

Множественият корелационен анализ при **пациентите**, показан на Табл. 13, показва много силни положителни корелации между стойностите на **остеокалцин** с нивата на другия маркер за костно формиране кАФ, както и с тези на маркера за костно разграждане бета крос лапс. Значима, макар и по-слаба корелация е налице и с нивото на PTH. Другите два маркера – **кАФ и PTH** също показват значима корелация с маркера за костно разграждане бета

крос лапс. Стойностите на **PTH** имат и негативна корелация с нивото на 25(OH)витамин D. От своя страна, освен гореизброените корелации, **бета крос лапс** показва и значима негативна такава с нивото на 25(OH)витамин D.

4.2. Контроли

Таблица 14. Корелационен анализ между изследваните костни маркери (абсолютни стойности) при контролите

		Остеокалцин	кАФ	IGF-1	25(OH)D	PTH	Бета крос лапс
Остеокалцин	r p n	-	,612 ,060 10	-,409 ,053 23	-,083 ,577 48	-,002 ,992 44	**,783(**)** **,000** **50**
кАФ	r p n	,612 ,060 10	-	,100 ,634 25	,248 ,338 17	-,800 ,200 4	**,400(*)** **,035** **28**
IGF-1	r p n	-,409 ,053 23	,100 ,634 25	-	-,320 ,085 30	,192 ,445 18	,062 ,698 41
25(OH)D	r p n	-,083 ,577 48	,248 ,338 17	-,320 ,085 30	-	**-,530(**)** **,000** **44**	-,172 ,206 56
PTH	r p n	-,002 ,992 44	- ,800 ,200 4	,192 ,445 18	**-,530(**)** **,000** **44**	-	-,092 ,553 44
Бета крос лапс	r p n	**,783(**)** **,000** **50**	**,400(*)** **,035** **28**	,062 ,698 41	-,172 ,206 56	-,092 ,553 44	-

При **контролите** установяваме сходни значими корелации, показано на Табл. 14. Налице е положителна корелация между нивото на остеокалцин и бета крос лапс, между кАФ и бета крос лапс, както и негативна такава между нивото на PTH и 25(OH)витамин D.

Нашето проучване не установи значими корелации на абсолютните стойности на IGF-1 с другите изследвани маркери на костния обмен както при пациенти, така и при контроли.

5. Зависимост на костните маркери от антропометричните показатели и пубертетното развитие при пациенти и контроли

5.1. Влияние на антропометричните показатели – ръст, тегло, BMI при пациентите

В таблица 15 са показани корелационните коефициенти между антропометричните показатели (абсолютни стойности) и изследваните костни маркери, както и тяхната значимост.

Таблица 15. Корелационен анализ на нивата на костните маркери (абсолютни стойности) с антропометричните показатели при пациенти

		Ръст	Тегло	BMI
Остеокалцин	r	-,115	-,140	-,130
	p	0,187	0,107	,134
	n	133	133	133
кАФ	r	**-,361****	**-,380 ****	**-,243***
	p	**,001**	**,001**	**,036**
	n	**75**	**75**	**75**
IGF-1	r	**,450****	**,450****	**416****
	p	**,000**	**,000**	**,000**
	n	**107**	**107**	**107**
25(OH)D	r	,066	,052	,048
	p	,469	,567	,598
	n	123	123	123
PTH	r	,125	,103	,035
	p	,167	,256	,697
	n	124	124	124
Бета крос лапс	r	**-,153***	**-,246****	**-,306****
	p	**,043**	**,001**	**,000**
	n	**175**	**175**	**175**

5.2. Вляние на пубертетния стадий

С цел по-голяма достоверност на резултатите и улесняване на интерпретацията, всички изследвани деца бяха разпределени в три големи групи според степента на пубертетното си развитие: предпубертет (Танер 1ст), начален (Танер 2-3ст) и късен пубертет (Танер 4-5ст). Както при пациентите, така и при контролите всички разглеждани показатели показват значими различия между отделните пубертетни подгрупи.

При всички изследвани показатели се наблюдава тенденция за най-високи стойности в пубертетен стадий 2-3 и по-ниски в другите две групи – предпубертетна и късен пубертет.

При контролите значими се установяват между предпубертетната група и късно пубертетната по отношение на абсолютните стойности на бета крос лапс, остеокалцин, IGF-1, бета крос лапс SDS, IGF-1 SDS. Разлики между предпубертет и ранен пубертет се установяват по отношение на бета крос лапс SDS и IGF-1 SDS.

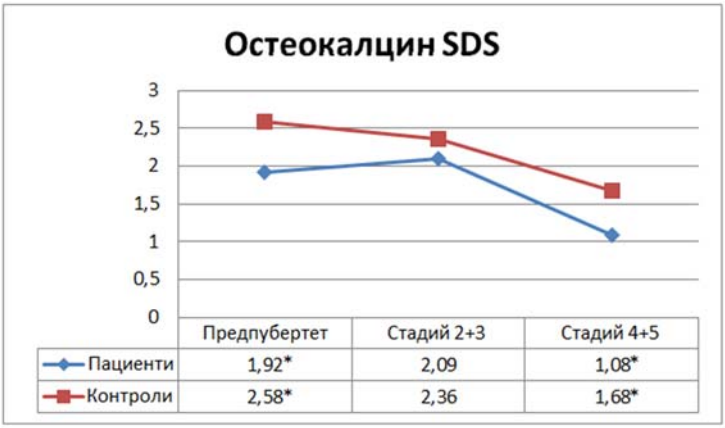
5.2.1. SDS стойности на костните маркери според пубертетния стадий

Разглеждат се групите, разделени на предпубертетни, начален пубертет (2+3ст) и напреднал пубертет (4+5ст).

Остеокалцин SDS

При физиологични условия нивата на костните маркери се променят, следвайки периодите на активен растеж. За остеокалцин SDS значими различия между пациенти и контроли се наблюдават между предпубертетната група и тази с напреднал пубертет. Кривите при двете групи следват еднакъв ход с най-високи нива в предпубертетната група и най-ниски в тази с напреднал пубертет. Във всички стадии пациентите показват тенденция за по-ниски нива на остеокалцин SDS спрямо контролите. (Фиг.13)

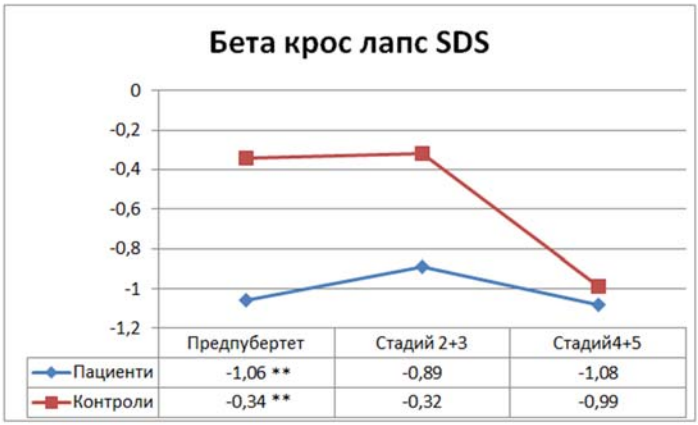
Фигура 13. Средни нива на остеокалцин SDS в зависимост от пубертетния стадий при пациенти и контроли



*p<0,05

Бета крос лапс SDS

Фигура 14. Средни нива на бета крос лапс SDS в зависимост от пубертетния стадий при пациенти и контроли



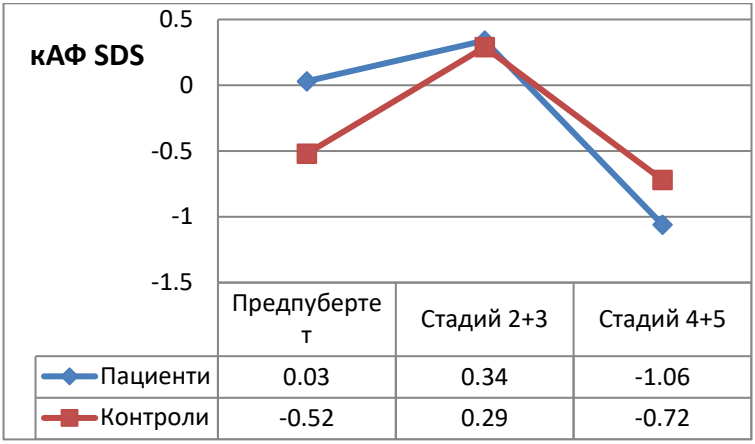
**p<0,001

Средните нива на бета крос лапс SDS при пациенти и контроли се различават значимо само в предпубертетната група, като и тук, при пациентите те са значимо по-ниски.Разликите между контроли и пациенти намаляват и са незначими при останалите две подгрупи (фиг. 14).

кАФ SDS

За кАФ SDS кривите на пациентите и контролите са сходни с възходящо рамо и пик в ранната фаза на пубертетно развитие (P2-3) и най-ниски нива в късните пубертетна фаза, без значими различия между пациенти и контроли (фиг. 15).

Фигура 15. Средни нива на кАФ SDS в зависимост от пубертетния стадий при пациенти и контроли



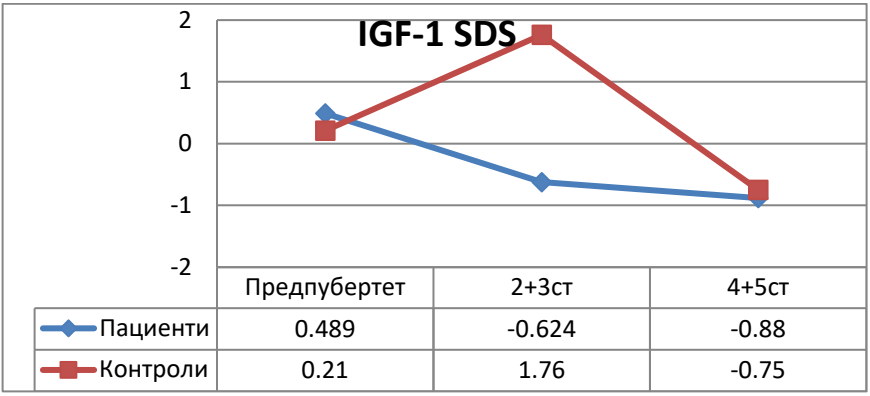
	Предпубертет	Стадий 2+3	Стадий 4+5
Пациенти	0.03	0.34	-1.06
Контроли	-0.52	0.29	-0.72

p>0,05

IGF-1 SDS

При **IGF-1 SDS** също се вижда сходна динамикапри пациенти и контроли – най-високи стойности се отчитат в началото на пубертета, с постепенно намаляване и достигане на най-ниски стойности след завършването му, без значими различия между двете групи (фиг. 16)

Фигура 16. Средни нива на IGF1 SDS в зависимост от пубертетния стадий при пациенти и контроли



	Предпубертет	2+3ст	4+5ст
Пациенти	0.489	-0.624	-0.88
Контроли	0.21	1.76	-0.75

p>0,05

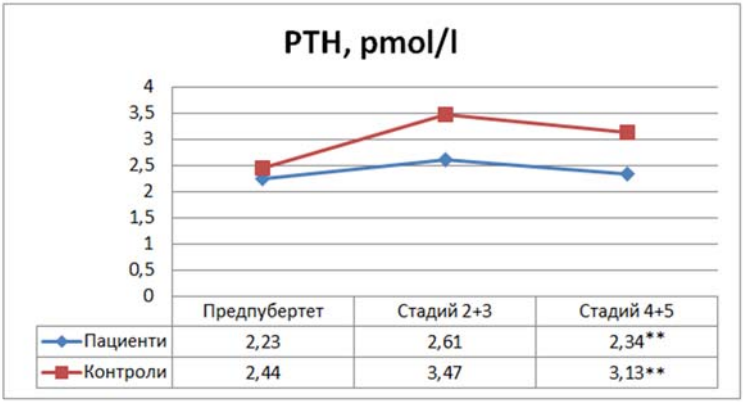
Паратхормон (PTH)

За нивата на PTH се вижда, че най-високи са стойностите в групата с ранен пубертет (2+3ст), а най-ниски – в групата на напреднал пубертет. Динамиката е по-ясно изразена при контролите, докато при пациентите кривата е почти плоска, значими са различията между подгрупите с напреднал пубертет (4+5ст) (фиг.17).

25(OH)витамин D

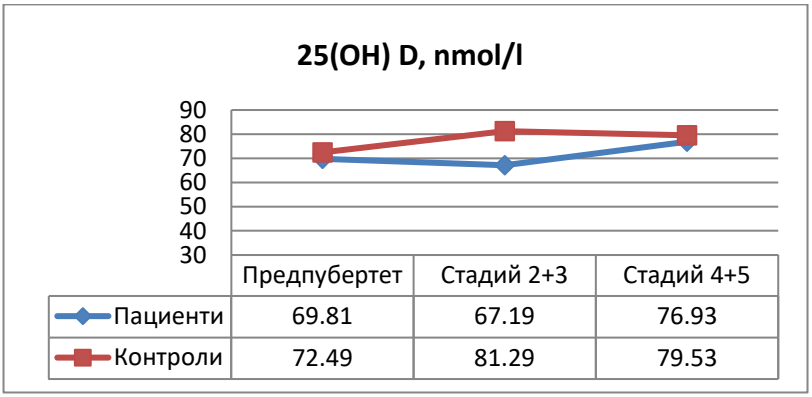
Кривите на разпределение при пациенти и контроли са сходни, с равен ход, без установени значими различия. (Фиг.18)

Фигура 17. Средни нива на PTH в зависимост от пубертетния стадий при пациенти и контроли



p<0,01**

Фигура 18. Средни нива на 25(OH)витамин D в зависимост от пубертетния стадий при пациенти и контроли



p>0,05

6. Влияние на ЗДТ1 върху нивата на костните маркери

6.1. Костни маркери и продължителност на ЗДТ1

6.1.1. Корелационен анализ

В нашето проучване не установяваме значима корелация между нивата на изследваните маркери и продължителността на ЗДТ1 в общата група пациенти (Табл. 16).

Таблица 16. Зависимости между продължителността на ЗДТ1 и нивата на изследваните костни маркери

Давност на ЗДТ1	Бета крос лапс	Бета крос лапс SDS	Остео калцин	Остео калцин SDS	кАФ	кАФ SDS	IGF-1	IGF-1 SDS	25 (OH) D	PTH
r	-0,130	0,0006	0,068	0,028	-0,043	-0,015	0,149	-0,143	0,125	0,050
n	175	175	133	133	75	75	107	107	123	124
p	0,09	0,99	0,44	0,57	0,71	0,90	0,13	0,14	0,17	0,58

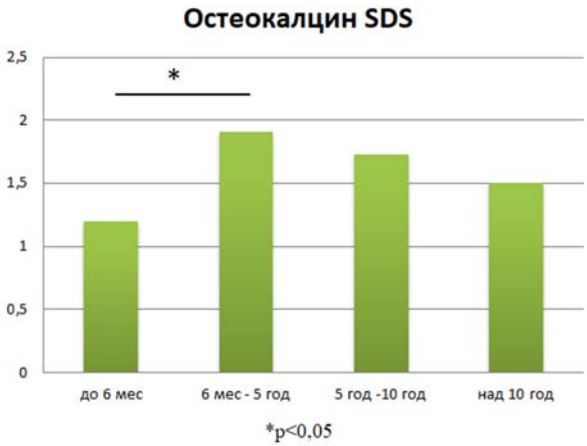
6.1.2. Разпределение на костните маркери според продължителността на ЗДТ1

За да се избегне влиянието на възрастта върху нивата на костните маркери, сравнителният анализ на подгрупите по давност на ЗДТ1 включва само изчислените SDS. Така най-ниски стойности за **остеокалцин SDS** се установяват в групата с новооткрит диабет, а най-високи – в групата с продължителност 6 мес-5год. След този период стойностите му се понижават и показват стабилизиране в групите с продължителност 5-10г и >10г. Различията са сигнификантни между групата с новооткрит ЗДТ1 и тази с продължителност на заболяването – от 6 мес до 5 год (фиг. 19).

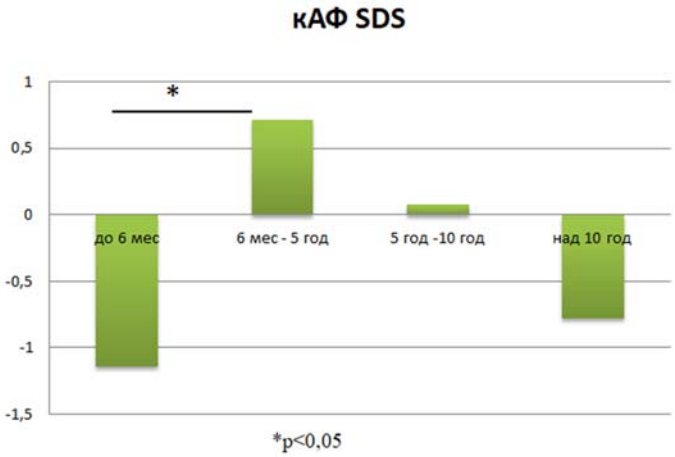
По отношение на **кАФ SDS,** най-ниски стойности отново се наблюдават в групата с новооткрит ЗДТ1, под средните са и нивата в групата с най-голяма продължителност. Най-високи стойности и за този показател се

наблюдават в групата с продължителност 6месеца-5години. Сигнификантни са разликите между новооткрит ЗДТ1 и такъв с продължителност до 5 години (Фиг.20).

Фигура 19. Разпределение на стойностите на остеокалцин SDS по групи според продължителността на заболяването

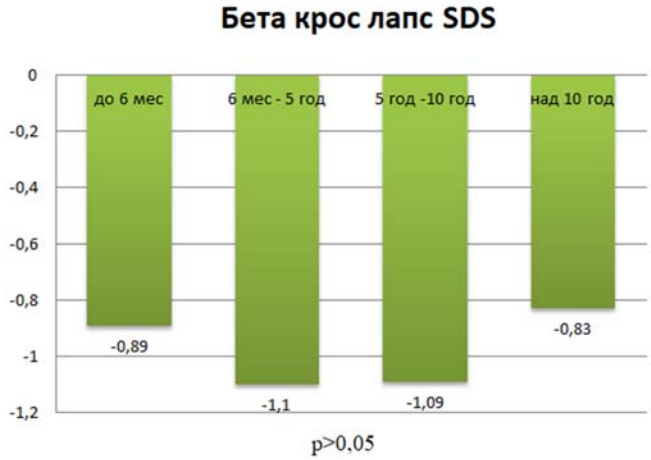


Фигура 20. Разпределение на стойностите на SDS за кАФ според продължителността на заболяването



Обратно на остеокалцин и кАФ най-ниски стойности на **бета крос лапс SDS** се наблюдават при пациентите със средна продължителност на заболяването – до 5 год, както и в групата с давност на заболяването 5-10г, а най-високи – в тази с най-голяма продължителност на ЗД (фиг.21).

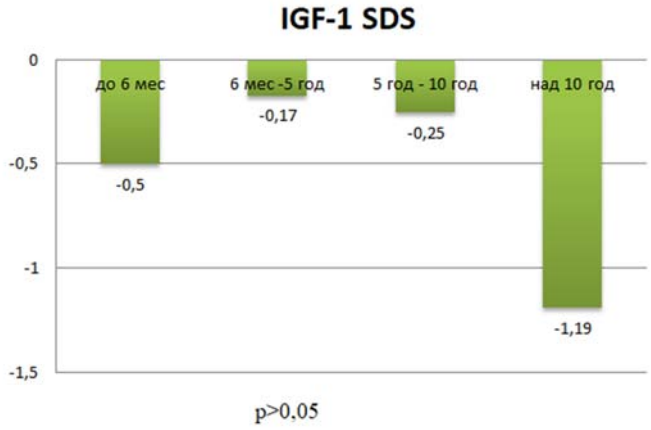
Фигура 21. Разпределение на стойностите на бета крос лапс SDS по групи според продължителността на заболяването, p>0,05 за всички подгрупи



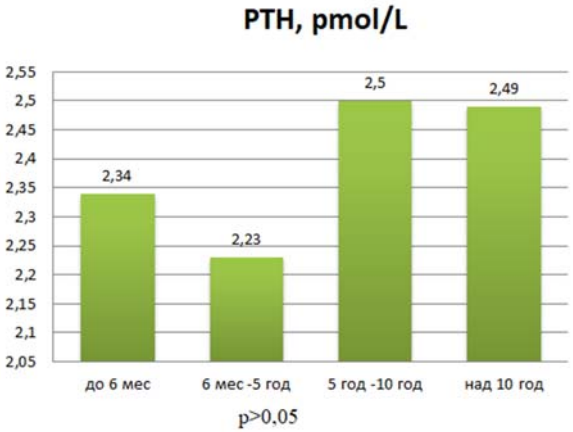
По отношение на **IGF-1 SDS** се вижда, че във всички подгрупи средните стойности са с отрицателен знак сравнени със съответната възраст и пол, като не се установяват значими различия между подгрупите с различна продължителност на диабета.

Динамиката в стойностите на IGF-1 SDS показва паралелен ход с тази на маркерите за костно формиране – остеокалцин SDS и кАФ SDS (фиг.22), но разликата между нито една от групите не достига значимост.

Фигура 22. Разпределение на стойностите на IGF-1 SDS според продължителността на заболяването



Фигура 23. Разпределение на стойностите на PTH според продължителността на заболяването

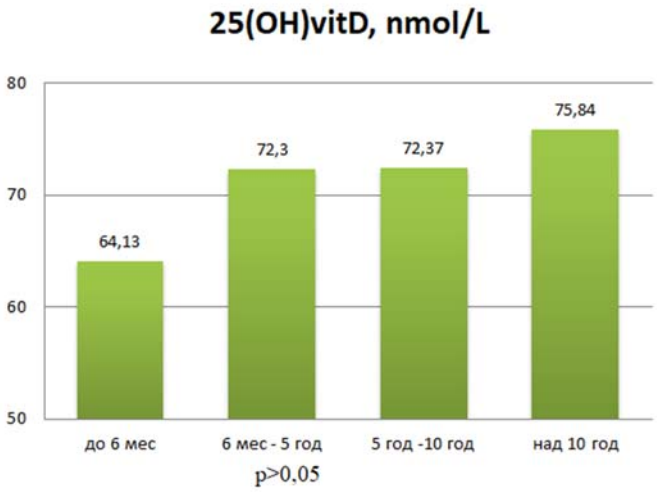


Нивото на **PTH** – показател, който не показва зависимост от възрастта при здрави деца, е най-ниско в групата с продължителност 6 мес-5год и съвпада с по-високите стойности на показателите за костно формиране в тази

подгрупа. В подгрупите с продължителност над 5 и над 10 год се наблюдават най-високи стойности, но без статистически значими различия между отделните подгрупи (p>0.05). (фиг.23)

По отношение нивата на 25(OH)витамин D наблюдаваме тенденция за най-ниски стойности в групата с новооткрит ЗД, с постепенно увеличение с нарастване продължителността на заболяването. Най-високи са в групата с най-голяма продължителност >10год (фиг.24).

Фигура 24. Разпределение на стойностите 25(OH)витамин D според продължителността на заболяването



6.2. Костни маркери и гликемичен контрол - настоящ и ретроспективен

6.2.1. Корелационен анализ

В табл. 17 е представен корелационен анализ на изследваните костни маркери за общата група пациенти с гликемичния контрол (актуален и ретроспективен HbA1c).

Таблица 17. Корелационна зависимост на изследваните костни маркери от HbA1c (настоящ и ретроспективен)

		Ретроспективен HbA1c	Настоящ HbA1c
Бета-крос лапс	r	**-,290****	**-,221****
	p	**0,001**	**,004**
	n	**137**	**171**
Бета крос лапс SDS	r	**-,222****	**-,1703***
	p	**0,009**	**0,03**
	n	**137**	**171**
Остеокалцин	r	**-,268****	**-,355****
	P	**,006**	**,000**
	n	**104**	**130**
Остеокалцин SDS	r	**-0,376****	**-0,194***
	P	**<0,001**	**<0,05**
	n	**104**	**171**
кАФ	r	**-,354***	**-,253***
	p	**,012**	**,029**
	n	**50**	**73**
кАФ SDS	r	**-,3815****	**-,289***
	p	**0,0068**	**0,013**
	n	**49**	**73**
IGF-1	r	,104	-,142
	p	,362	,153
	n	79	103
IGF-1 SDS	r	-,074	**-,207***
	p	0,505	**0,036**
	n	83	**103**
25(OH)D	r	,085	-,094
	p	,401	,308
	n	100	120
PTH	r	-,054	-,119
	p	,592	,195
	n	101	121

Установява се негативна значима корелация между HbA1c, както актуален, така и ретроспективен и нивата на: бета крос лапс, бета крос лапс SDS, остеокалцин, остеокалцин SDS, кАФ и кАФ SDS, а също така и на актуалния HbA1c с нивата на IGF-1 SDS. По отношение на останалите изследвани показатели: IGF-1 в абсолютна стойност, 25(OH)витамин D и PTH, не се открива зависимост от HbA1c – ретроспективен или актуален.

6.2.2. Сравнителен анализ на костните маркери между пациенти с добър и незадоволителен гликемичен контрол

Общата група пациенти бе разделена на две според нивото на ретроспективния HbA1c – такива със задоволителен контрол (HbA1c<7,5%) и пациенти с незадоволителен контрол (HbA1c>7,5%). Проведе се сравнителен анализ на двете групи по отношение на основните метаболитни показатели (Табл. 18).

Установиха се значими различия между двете групи по отношение на два от показателите за костно формиране – кАФ и остеокалцин SDS. И за двата показателя стойностите в групата с добър гликемичен контрол са по-високи. Значими са и различията по отношение на средната дневната инсулиновата доза, изчислена на килограм телесна маса – тя е по-висока при пациентите с незадоволителен метаболитен контрол. По отношение на всички останали показатели двете групи не се различават значимо.

Табица 18. Сравнителен анализ на метаболитните маркери (Mann-Whitney test) между групите с добър и незадоволителен HbA1c, p>0,05

Показател	Групи - HbA1c	N	Средно	SD	p
Бета-крос лапс (ng/ml)	<7.5	21	1,07	0,39	0,09
	>7.5	116	1,00	0,55	
Остеокалцин (ng/ml)	<7.5	22	76,18	24,55	0,08
	>7.5	87	62,91	33,36	
кАФ (µg/L)	**<7.5**	**6**	**90,93**	**18,42**	**0,017***
	>7.5	**45**	**60,16**	**31,41**	
IGF-1 (ng/ml)	<7.5	8	318,13	169,00	0,396
	>7.5	75	264,12	153,21	
25 (OH) VitD (nmol/L)	<7.5	18	66,05	18,72	0,361
	>7.5	83	73,98	26,89	
PTH (pmol/L)	<7.5	18	2,32	0,84	0,664
	>7.5	85	2,48	1,05	
IGF-1 SDS	<7.5	8	0,77	1,65	0,165
	>7.5	75	-0,62	2,56	
Остеокалцин SDS	**<7.5**	**22**	**1,95**	**0,68**	**0,04***
	>7.5	**87**	**1,70**	**0,91**	
Бета крос лапс SDS	<7.5	6	1,14	0,73	0,088
	>7.5	43	0,08	1,61	
кАФ SDS	<7.5	21	-1,02	0,56	0,693
	>7.5	116	-1,04	0,76	
Ca (mmol/L)	<7.5	21	2.40	0,13	0,08
	>7.5	149	2.35	0,13	
Йонизиран калций (mmol/L)	<7.5	20	1.24	0,07	0,09
	>7.5	137	1.24	0,06	
Фосфор (mmol/L)	<7.5	18	1,59	0,34	0,27
	>7.5	140	1,65	0,26	
Mg (mmol/L)	<7.5	19	0,84	0,06	0,14
	>7.5	94	0,81	0,06	
Калциурия, Ca/креатинин	<7.5	12	0,35	0,23	0,32
	>7.5	82	0,49	0,48	
Инсулинова доза, Е/кг/ден	**<7.5**	**22**	**0,87**	**0,21**	**0,05***
	>7.5	**152**	**0,99**	**0,28**	

6.3. Влияние на възрастта при начало на ЗДТ1 върху нивата на някои костни маркери

6.3.1. Корелационен анализ

За маркерите с установена значима разлика между пациенти и контроли (остеокалцин, бета крос лапс и техните SDS) бе проведен корелационен анализ за влиянието на възрастта при начало на заболяването, значима негативна корелация се установява единствено с абсолютните стойности на остеокалцин.

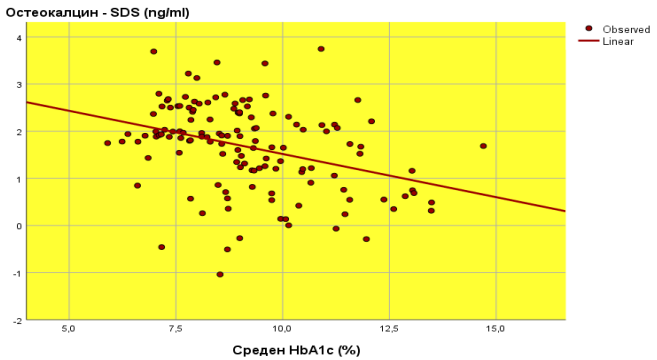
6.3.2. Регресионен анализ

Проведеният регресионен анализ показа, че съществуващата зависимост на остеокалцин - SDS от HbA1c се описва най-добре от следното линейно регресионно уравнение:

Остеокалцин - SDS = -0,183Среден HbA1c + 3,347

От уравнението и фигура 25 се вижда, че увеличението на HbA1c с 1% води до средностатистическо намаление на остеокалцин SDS с около 0,18.

Фигура 25. Зависимост на остеокалцин SDS от HbA1c



Проведеният регресионен анализ показа, че не съществува зависимост на остеокалцин SDS от инсулиновата доза.

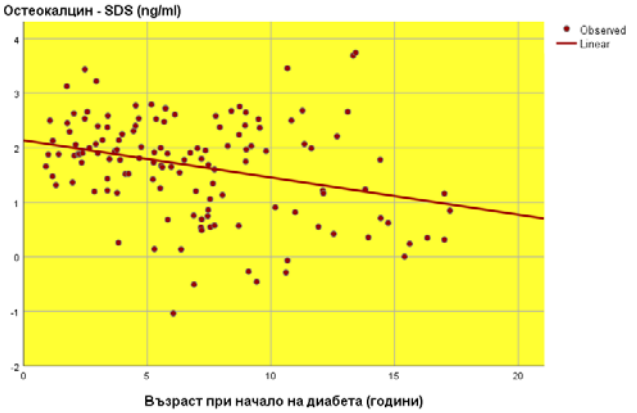
Установи се и зависимост (R2=0,090, p<0,001) на остеокалцин SDS от възрастта при начало на диабета, която се описва най-добре от линейно регресионно уравнение със следните параметри:

Остеокалцин SDS = -0,068Възраст при начало на диабета + 2,135

От уравнението и фигура 26 се вижда, че увеличението на възрастта при начало на диабета с една година води до средностатистическо намаление на остеокалцин SDS с около 0,07.

Проведеният регресионен анализ установи, че не съществува зависимост (p>0,05) на остеокалцин SDS от продължителността на диабета.

Фигура 26.Зависимост на остеокалцин SDS от възрастта при начало на диабета



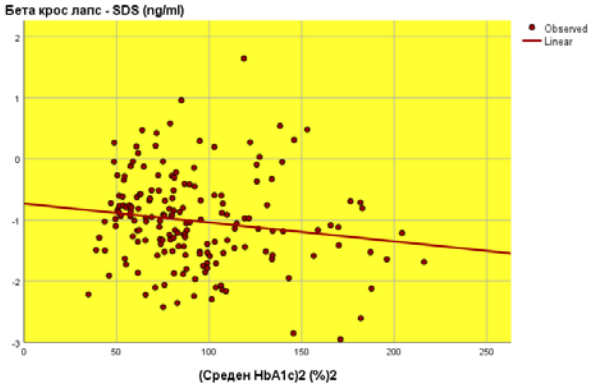
Бета крос лапс SDS

Проведеният регресионен анализ показа, че съществува зависимост (R2=0,024, p<0,001) на бета крос лапс SDS единствено от HbA1c, която се описва най-добре от следното квадратично регресионно уравнение:

Бета крос лапс SDS = -0,003(Среден HbA1c)2 - 0,731

От него и фигура 27 се вижда, че увеличението на HbA1c с 1% води до средностатистическо намаление на бета крос лапс SDS с около 0,003 ng/ml.

Фигура 27. Зависимост на бета крос лапс SDS от среден HbA1c



6.3.3. Множествен регресионен анализ

Проведеният множествен линеен регресионен анализ (процедура Backward) показа, че съществува зависимост (R2=0,231, p <0,001) на остеокалцин SDS от изследваните предиктивни фактори, която на стъпка 2 се описва от регресионно уравнение със следните параметри:

Остеокалцин SDS = 3,961 – 0,086Възраст при начало на диабета – 0,152Среден HbA1c - 0,064Продължителност на диабета

От стандартизираните коефициенти β (табл. 19) се вижда, че най-голямо влияние върху остеокалцин SDS оказва възрастта при начало на диабета, следвана от средния HbA1c. Най-слабо е влиянието на продължителността на заболяването. Получените стойности на нестандартизираните коефициенти дават информация относно това, че:

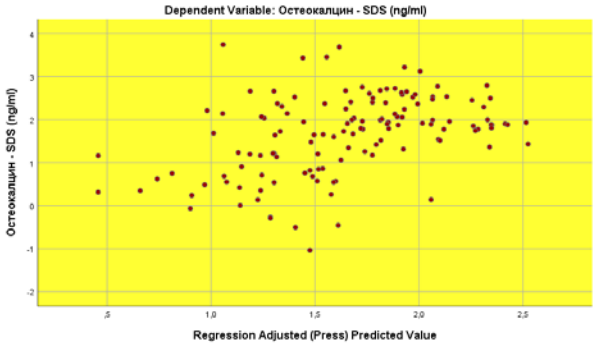
- Увеличението на възрастта при начало на диабета с 1 година води до средностатистическо позитивиране на остеокалцин - SDS с около 0,086 ng/ml;
- Увеличението на средния HbA1c с 1% води до средностатистическо намаление на остеокалцин SDS с около 0,152 ng/ml;
- Увеличението на продължителността на диабета с 1 година води до средностатистическо намаление на остеокалцин - SDS с около 0,064 ng/ml.

Стойността на коефициента на детерминация (R2) 0,231 означава, че според изследвания модел трите показателя определят около 23% от вариациите на остеокалцин SDS. Умерената сила на модела се наблюдава и на диаграмата на разсейване между реалните и предиктирани стойности на остеокалцин SDS (фиг. 28).

Таблица 19. Регресионни коефициенти на множествения регресионен модел между остеокалцин SDS и изследваните предиктивни фактори

Стъпка	Предиктори	Нестандар-тизирани коефициенти		Стандар-тизирани коефициенти	P
		B	Std. Error	β	
2	(Constant)	3,961	0,425		<0,001
	Възраст при начало на диабета (год.)	-0,086	0,022	-0,377	<0,001
	Среден HbA1c	-0,152	0,042	-0,299	<0,001
	Продължителност на диабета (год.)	-0,064	0,021	-0,283	0,003

Фигура 28. Диаграма на разсейване между реалните и предиктирани стойности на остеокалцин SDS



Бета крос лапс SDS

Проведеният множествен линеен регресионен анализ (процедура Backward) показа, че съществува зависимост (R2=0,044, p=0,027) на бета крос лапс SDS от изследваните предиктивни фактори, която на стъпка 3 се описва от регресионно уравнение със следните параметри:

Бета крос лапс SDS = -0,531 – 0,073Среден HbA1c + 0,028Възраст при начало на диабета

От стандартизираните коефициенти β (табл. 20) се вижда, че по-голямо влияние върху бета крос лапс SDS оказва средния HbA1c, следван от възрастта при начало на диабета. Получените стойности на нестандартизираните коефициенти дават информация относно това, че:

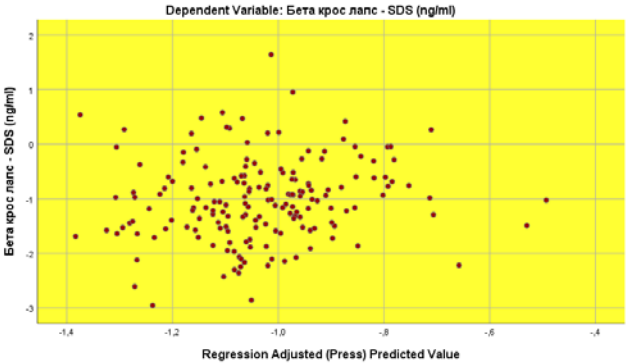
- Увеличението на средния HbA1c с 1% води до средностатистическо намаление на бета крос лапс SDS с около 0,073 ng/ml;
- Увеличението на възрастта при начало на диабета с 1 година води до средностатистическо увеличение на бета крос лапс SDS с около 0,028 ng/ml.

Таблица 20. Регресионни коефициенти на множественя регресионен модел между бета крос лапс SDS и изследваните предиктивни фактори

Стъпка	Предиктори	Нестандартизирани коефициенти		Стандартизирани коефициенти	P
		B	Std. Error	β	
3	(Constant)	-0,531	0,292		0,071
	Среден HbA1c	-0,073	0,031	-0,188	0,020
	Възраст при начало на диабета (год.)	0,028	0,014	0,156	0,052

Стойността на коефициента на детерминация (R^2) 0,044 означава, че според изследвания модел двата показателя определят около 4% от вариациите на бета крос лапс SDS. Неголямата сила на модела се наблюдава и на диаграмата на разсейване между реалните и предиктирани стойности на бета крос лапс SDS (фиг. 29).

Фигура 29. Диаграма на разсейване между реалните и предиктирани стойности на бета крос лапс SDS



7. Структурни характеристики на костта, измерени чрез дигитална рентгенова радиограмметрия (DXR) при пациентите

7.1. Обща характеристика на изследваните пациенти

- ✓ При 65 пациента бе направена рентегнография на недоминантна ръка за определяне на костна възраст. Получените рентгенографски образи бяха обработени с помощта на програмата BoneXpert® и бе определен Bone Health Index (BHI). При 11 пациента не бе невъзможно изчисление на BHI SDS поради ограничения възрастов интервал на работа на програмата.
- ✓ Средната възраст на изследваните пациенти е 11,23год ±3,89, като на тези от женски пол (n=27) е 11,16год ±3,48, а на тези от мъжки (n=38) – 11,28год±4,20, p>0,05.
- ✓ Средната продължителност на заболяването в общата група е 5,23год ±3,76.
- ✓ Разпределение по давност на ЗДТ1: с новооткрит ЗДТ1 (до 6 мес) - 16,67% (n=9), с продължителност 6 мес -5 год - 25,93%(n=14), с продължителност 5-10 год - 42,59% (n=23) и тези с продължителност над 10год – 14,81% (n=8).
- ✓ Средна стойност на HbA1c в общата група е 9,7% ±1,84

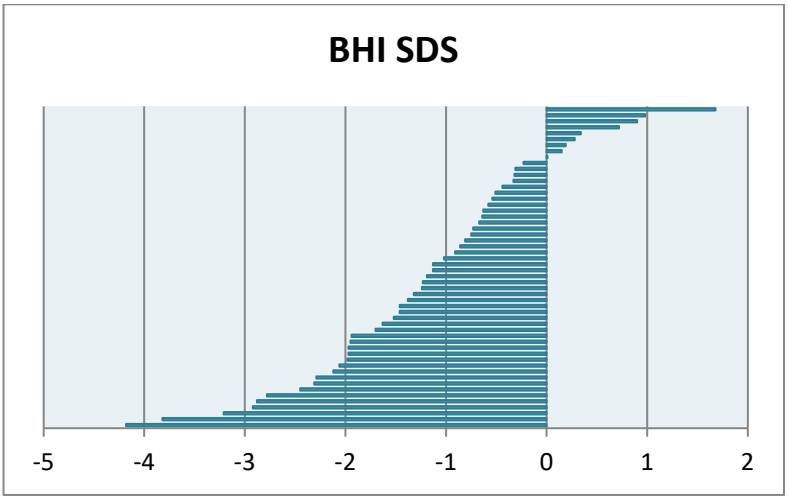
7.2. Определяне на костната възраст на изследваните пациенти

При 65 пациента костната възраст бе изчислена, както мануално, така и от програмата BoneXpert. Средната стойност на определената мануално костна възраст е 11,50год ±4,24, а на автоматично анализираната от програмата – 11,11 год±4,42, p>0,05. Средната разлика между двете е 0,39 год. При 27,78% (n=15) от всички изследвани пациенти се наблюдава изоставане на костната възраст от хронологичната с повече от 1 год и при толкова 27,78% (n=15) се наблюдава избързване с повече от 1 год. Това означава, че при повече от половината изследвани пациенти (55,56%) се наблюдават отклонения в костното съзряване спрямо хронологичната възраст.

7.3. Характеристика на изследваните пациенти според стойностите на BHI SDS

Средната стойност на BHI SDS в общата група е -1,15±1,19 (n=54), медиана -1,13, минимална стойност -4,18, максимална стойност 1,68. Както се вижда и от фиг.30 при 83,33% (n=45) от всички изследвани пациенти стойностите на BHI SDS са под средните за съответния пол и възраст.

Фигура 30. Разпределение на стойностите на BHI SDS при изследваните пациенти



За сигнификантно понижени възприехме нива на BHI SDS под две стандартни отклонения от средното. При 20,37% (n=11) от всички изследвани се наблюдават значимо понижени нива със средна стойност на BHI SDS -2,82±0,69. При останалите пациенти (n=43) средното ниво на BHI SDS е също с негативен знак- (-0,73±0,87).(фиг.32)

7.4. Характеристики на пациентите с понижени и нормални стойности на BHI SDS

Въз основа на получените стойности за BHI SDS всички пациенти се разпределиха в две подгрупи: такива със значимо понижени нива – повече от две стандартни отклонения под средното ниво и такива с нива в рамките на референтните (±2 SDS).

Таблица 21. Обща характеристика на пациентите с понижен и нормален BHI SDS

	BHI SDS ≤ 2SD	**BHI SDS ± 2SD**
Средна възраст (год)	10,19±3,5	10,25±3,5
Пол (жени:мъже)	6:5	16:27
Тегло SDS	-0,513±1,147	-0,031±0,784
Ръст SDS	-0,619±1,743	0,172±1,133
BMI (кг/м^2)	17,04±2,46	17,61±2,17
Средна продължителност на ЗДТ1 (год)	6,65±3,37	4,86±3,8
Дневна инсулинова доза (Е/кг)	0,87±0,18	0,89±0,29
HbA1c % (mmol/mol)	10 (89,5)	9,55 (80,9)
Средна стойност на BHI SDS	**-2,82±0,69**	**-0,73±0,87 ****
Средна костна възраст BoneXpert (год)	9,12±3,25	9,96±3,72
Средно изоставане на хронологичната възраст (год)	-1,07±1,68	-0,29±1,32

** p<0,001

При сравнителен анализ на двете подгрупи не се наблюдават значими различия по отношение на редица общи характеристики като възраст, средна продължителност на заболяването, както и по антропометричните показатели – ръст, тегло и BMI. Двете подгрупи са сходни и по дневна инсулинова доза, ниво на метаболитен контрол и костна възраст, изчислена от програмата

BoneXpert. Не се установява значимо различие между хронологичната и изчислената костна възраст за всички изследвани. (Табл.21)

7.4.1. Калциево-фосфорна обмяна и костни маркери при пациентите с нормален и понижен BHI SDS

При сравнителен анализ на метаболитните показатели между двете подгрупи се установяват значими раличия по отношение на калциево-фосфорната обмяна. (Табл.22)

Таблица 22. Метаболитни показатели при пациентите с понижен и нормален BHI SDS

	BHI SDS ≤ 2SD	**BHI SDS ± 2SD**
Калций (mmol/L)	2,42±0,15	2,39±0,10
Йонизиран калций (mmol/L)	**1,30±0,04**	**1,26±0,05***
Фосфор (mmol/L)	**1,50±0,29**	**1,71±0,28***
Магнезий (mmol/L)	**0,78±0,05**	**0,83±0,06***
TSH (mU/L)	2,76±1,5	2,32±1,1
Калциурия (Ca/Cr)	0,33±0,10 (n=4)	0,39±0,27 (n=27)
GFR (ml/min/1,73 m2)	125,27±28,1	114,46±16,63
Бета крос лапс (ng/ml)	**0,76±0,33**	**1,17±0,47 ***
Бета крос лапс SDS	-1,47±0,67	-0,96±0,71
Остеокалцин (ng/ml)	**49,02±14,07**	**75,91±32,08***
Остеокалцин SDS	**0,46±0,41**	**1,04±0,69***
IGF-1 (ng/ml)	184,19±166,22	244,51±164,96
25(OH)витамин D (nmol/L)	66,87±19,01 (n=9)	71,21±21,73 (n=33)
PTH (pmol/L)	2,24±0,77	2,35±0,70
IGF-1 SDS	-2,07±4,31	-0,15±2,20
Дневен прием на калций (mg)	**344,50**	**1404,97±360,67 ***

*p<0,05

В подгрупата с понижена кортикална плътност са налице **по-ниски стойности на серумния фосфор** и **магнезий**, както и **по-високи такива на йонизирания калций** на фона на **значително по-нисък калциев прием** с храната. В тази група се наблюдава и тенденция за по-ниски нива на PTH и 25(OH)витаминD. Следва да се има предвид и силната зависимост на нивото на 25(OH)D от сезонността - около 63% от пробите в подгрупата с нисък BHI SDS са взети през период на значително слънчево греене (май-септември) в сравнение с 42% от пробите в другата подгрупа.

По отношение на маркерите за костен метаболизъм значими различия се установяват за маркера за костна резорбция **бета крос лапс** и този за костно формиране- **остеокалцин**, както и **остеокалцин SDS**. В подгрупата с намалена кортикална плътност стойностите са **значимо по-ниски**, показващи понижен като цяло костен обмен. IGF-1 показва тенденция за по-ниски стойности в подгрупата с намален BHI SDS.

Таблица 23. Корелационен анализ на влиянието на ЗДТ1 върху BHI и BHI SDS

Показатели	BHI SDS	BHI
Настоящ HbA1c	-0,180	-0,118
Инсулинова доза (само при децата с еволюция на диабета ≥5 години)	-0,122	**0,367****
Възраст при начало на диабета	**0,307***	**0,484****
Давност на диабета	**-0,284***	0,225

*p<0,05; **p<0,01

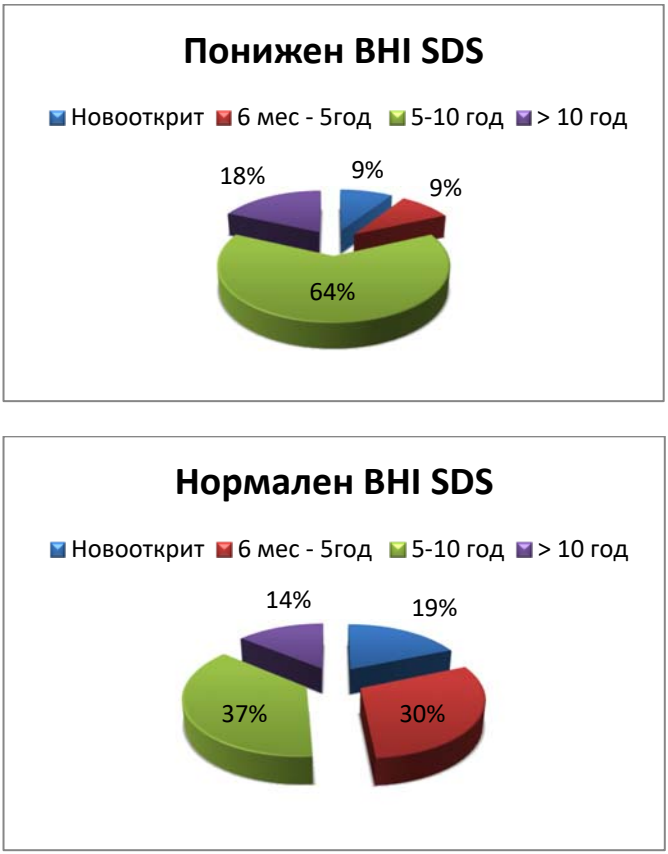
7.5. Зависимост от продължителността на ЗДТ1

В нашето проучване установяваме, че продължителността на заболяването оказва влияние върху стойностите на BHI SDS, съответно – върху кортикалната КМП. В общата група пациенти е налице сигнификантна негативна корелация между BHI SDS и продължителността на заболяването (Табл.23).

Въпреки липсата на значими различия, в подгрупата с понижен BHI SDS е налице тенденция за по-голяма продължителност на ЗДТ1 - 6,65 год±3,37 (0-13,3 год) срещу 4,86 год±3,8 (0-12,2). (Табл.22) В тази група има

само един пациент с новооткрит ЗД, а най-голям е делът на пациенти с давност 5-10 год (63,64%), както се вижда и от фиг.31.

Фигура 31. Разпределение на пациентите с понижен BHI SDS според давността на ЗДТ1



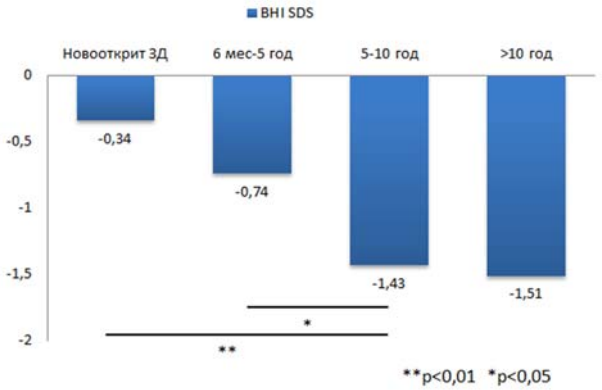
В подгрупата с нормални стойности на BHI SDS новооткритите случаи са 8 (18,6%), тези с продължителност 6 мес-5 год са 13 (30,23%), най-голям е делът с давност 5-10 год -37,21% (n=16), пациентите с продължителност >10 год са 6 (13,95%), като най-голямата давност на

заболяването е 12,28 год. И в двете подгрупи най-голям е делът на пациентите с продължителност на заболяването 5-10 год.

7.5.1. Разпределение на стойностите на BHI SDS според продължителността на заболяването

При сравнителен анализ на стойностите на BHI SDS в отделните подгрупи по давност се наблюдава понижение с увеличаване на продължителността на заболяването. Значими са различията между групата с новооткрит ЗД и тази с давност 5-10г, както и между групата с продължителност 6мес-5 год и тази с 5-10г. Така колкото по-голяма е давността на ЗДТ1, толкова по-малка е кортикалната дебелина на пациентите, сравнена с тази при здрави контроли. (фиг.32)

Фигура 32 Разпределение на средните стойности на BHI SDS според продължителността на заболяването



7.6. Влияние на възрастта при изява на ЗДТ1 върху стойностите на BHI SDS

Възрастта при началото на заболяването също се оказва важен фактор за формирането на кортикалната кост. В общата група се установяват значими положителни корелации и с двата показателя – BHI и BHI SDS. (Табл. 48)

В подгрупата с понижен BHI SDS всички пациенти (72,73%) без трима, са развили заболяването изключително рано – още преди 4-год възраст. От останалите единият е с новооткрит ЗДТ1 и е на 4,24 год, другите двама са развили заболяването съответно на 7,44 и 8,04 год възраст- преди началото на пубертетното си развитие и са от женски пол. В групата с нормален BHI SDS, делът на пациентите, развили заболяването преди 4 год възраст е близо 2 пъти по-малък – 39,53% (n=17). Средната възраст при начало на заболяването в групата с понижен BHI SDS е 3,54 год±2,39 срещу 5,39 год±3,32 в другата, p=0,08.

8. Статистически анализ на факторите, определящи BHI и BHI SDS

Проведеният множествен линеен регресионен анализ (процедура Backward) показа, че съществува зависимост (R^2=0,556, p <0,001) на BHI от изследваните предиктивни фактори, която на стъпка 3 се описва от регресионно уравнение със следните параметри:

BHI = 2,949 + 0,156Възраст при началото на диабета + 0,106Продължителност на диабета

От стандартизираните коефициенти β (табл. 24) се вижда, че по-голямо влияние върху BHI оказва възрастта при начало на диабета, следвана от продължителността на диабета. Получените стойности на нестандартизираните коефициенти дават информация относно това, че:

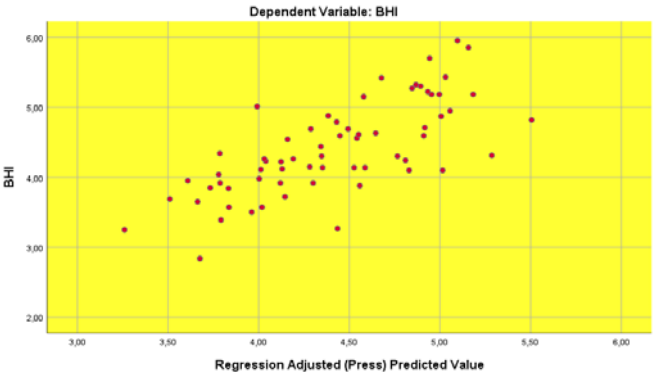
- Увеличението на възрастта при начало на диабета с 1 година води до средностатистическо увеличение на BHI с около 0,156 негови единици;
- Увеличението на продължителността на диабета с 1 година води до средностатистическо увеличение на BHI с около 0,106 негови единици.

Стойността на коефициента на детерминация (R^2) 0,556 означава, че според изследвания модел двата показателя определят около 56% от вариациите на BHI. Изразената сила на модела се наблюдава и на диаграмата на разсейване между реалните и предиктирани стойности на BHI (фиг. 33).

Таблица 24. Регресионни коефициенти на множествения регресионен модел между BHI и изследваните предиктивни фактори

Стъпка	Предиктори	Нестандартизирани коефициенти		Стандартизирани коефициенти	P
		B	Std. Error	β	
3	(Constant)	2,949	0,186		<0,001
	Възраст при началото на диабета (год.)	0,156	0,020	0,777	<0,001
	Продължителност на диабета (год.)	0,106	0,016	0,650	<0,001

Фигура 33. Диаграма на разсейване между реалните и предиктирани стойности на BHI



BHI – SDS

Проведеният множествен линеен регресионен анализ (процедура Backward) показа, че съществува зависимост (R^2=0,064, p=0,048) на BHI – SDS от изследваните предиктивни фактори, която на стъпка 4 се описва от регресионно уравнение със следните параметри:

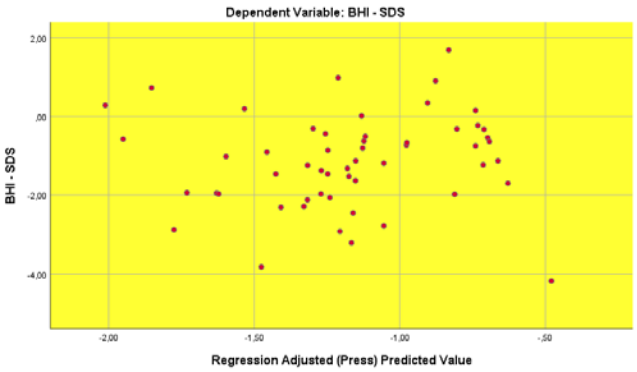
BHI - SDS = -0,689 – 0,092Продължителност на диабета

Получената стойност на нестандартизирания коефициент дава информация относно това, че увеличението на продължителността на диабета с 1 година води до средностатистическо намаление на BHI - SDS с около 0,092 единици. (Табл.25)

Таблица 25. Регресионни коефициенти на множествения регресионен модел между BHI – SDS и изследваните предиктивни фактори

Стъпка	Предиктори	Нестандартизирани коефициенти		Стандартизирани коефициенти	P
		B	Std. Error	β	
4	(Constant)	-0,689	0,283		0,019
	Продължителност на диабета (години)	-0,092	0,045	-0,290	0,048

Фигура 34. Диаграма на разсейване между реалните и предиктирани стойности на BHI – SDS



Стойността на коефициента на детерминация (R^2) 0,048 означава, че според изследвания модел продължителността на диабета определя около 5% от вариациите на BHI - SDS. Малката сила на модела се наблюдава и на диаграмата на разсейване между реалните и предиктирани стойности на BHI – SDS (фиг. 34).

VI. ОБСЪЖДАНЕ

1. Възрастово-полова характеристика и антропометрични показатели

Изоставането в **растежа и развитието** на децата със ЗДТ1 са характерни черти на инсулиновия дефицит. При изследваните при нас деца средните стойности на SDS за ръст и тегло са в рамките на едно стандартно отклонение от средните за български деца и референтните стойности на CDC. Незначими са и разликите спрямо контролите. Можем да твърдим, че в изследваната от нас група няма деца с тежък предхождащ инсулинов дефицит и такива със синдром на Mauriac. Половото разпределение в нашата кохорта съответства на съотношението мъже:жени при тип 1 ЗД в световната база данни. Симетрична е и извадката при контролите.

Увеличаването на честотата на затлъстяването в световен мащаб поради факторите на "обезогенната" околна среда (дисбаланс между физическа активност и калориен прием, стрес) задължава проследяване и на пациентите с Т1ЗД, които живеят в същата среда. Въпреки липсата на значими различия между пациенти и контроли, в нашето проучване установяваме нарастване на BMI SDS с увеличаване продължителността на заболяването, подобно на голямо мултицентрово проучване от последните години. Наличието на ЗДТ1 и неговото лечение като цяло предразполагат към наднормено телесно тегло поради няколко специфични фактора – допълнителен въглехидратен прием понякога, за корекция на хипогликемия, но и контролиран въглехидратен прием за сметка на белтъчини и мазнини, хроничното излагане на периферните тъкани на хиперинсулинемия при подкожно въвеждане на инсулин с недостиг на същия в порталните пространства. Степента на затлъстяване е свързана с полови различия според Maffeis и сътр с превалиране на момичетата над момчетата, което влияе на някои от костните маркери. В нашето проучване не установяваме значими различия по отношение на BMI SDS между двата пола, както при пациенти, така и при контроли.

2. Анализ на маркерите за костен метаболизъм

Остеокалцинът е основен показател на костното формиране и един от най-изследваните костни маркери при пациенти със ЗДТ1. Установените от нас значимо по-ниски нива при пациентите, се потвърждават от проучвания - както при възрастни, така и при деца и подрастващи със ЗДТ1, които единодушно установяват значимо по-ниски стойности за остеокалцина в сравнение със здрави контроли. По-ниски нива на остеокалцин се откриват дори при деца с новооткрит захарен диабет, предпубертетни деца и такива в ремисия и добре контролирано заболяване и предполагат потисната остеобластна функция още от самото начало на заболяването.

По отношение на маркера за костна резорбция бета крос лапс също намираме по-ниски стойности при пациентите. Резултатите в световната литература не са еднопосочни. Систематичен обзор на Madsen и сътр, обхващащ 26 проучвания, изследващи нивата на костните маркери при педиатрични пациенти със ЗДТ1, потвърждава значимо понижени стойности на остеокалцин, докато подобен извод за бета крос лапс не може да се направи поради липса на достатъчно данни.

По-ниските стойности и на показателя за костна резорбция бета крос лапс в нашето проучване показват наличие и на потисната остеокластна функция, т.е. наличието на заболяване засяга едновременно функцията на двата основи типа клетки в костта. Еднопосочните изменения в нивата на маркера за костно формиране – остеокалцин и този за костна резорбция – бета крос лапс, показват еднакво засягане на двата основни процеса на костна обмяна при пациентите със ЗДТ1, т.е. наблюденията ни потвърждават хипотезата за потисната костна обмяна при пациентите със ЗДТ1.

Нашите резултати за нивата на костните маркери потвърждават, че костният обмен при пациентите със ЗДТ1 може бъде нарушен още от детската възраст. В дългосрочен план това би могло да доведе до нарушения в костната микроархитектоника и съответно до по-висок фрактурен риск.

При физиологични условия процесите на костно формиране и резорбция са тясно свързани и биохимичните маркери се изменят в синхрон. Съществува мнение, че наблюдаваното понижение в нивата на едни костни маркери при ЗД, без да е съпътствано от подобни промени в нивата на други,

като например кАФ, е изява на специфичен дефект на дисоциация на процесите в костната обмяна. Потиснатите костно формиране и резорбция на фона на интактна минерализация вероятно са израз на компенсаторен механизъм, насочен към поддържане и дори повишаване на КМП. Важно е да се има предвид, че костната обмяна в детска възраст, за разлика от тази при възрастни, включва три процеса – ремоделиране, моделиране и елонгация. И в трите процеса активни участници са остеобластите и остеокластите, ето защо интерпретацията при специфичната група на педиатричните пациенти е затруднена.

2.1. Анализ на зависимостта на нивата на костните маркери от антропометричните показатели

Нашите резултати показват значима положителна връзка на IGF-1 с ръста, теглото и съответно с BMI, но и негативна такава на два от изследваните маркери - за костна резорбция - бета крос лапс и за кАФ. По отношение на остеокалцин, не наблюдаваме значими зависимости с антропометричните показатели при пациентите, за разлика от тях в групата на контролите се установява негативна корелация на остеокалцин с тези показатели. При контролите се запазват корелациите на кАФ и IGF-1, но не се наблюдава такава за бета крос лапс. Маркерите на костна обмяна, както и костната маса са тясно свързани с растежа. Хормоналните фактори допълват синергичното си действие с нарастването на телесната маса и хранителния статус и спомагат за натрупване на костната плътност. Установена е положителна корелация между КМП и BMI. В подкрепа на това е и костната загуба, наблюдавана при пациенти с анорексия. Енергийният хранителен прием показва значима корелация с костното натрупване при здрави момичета.

Систематичен обзор на Foresta и сътр, публикуван през 2017г, изследва връзката на остеокалцин с антропометричните показатели при здрави възрастни индивиди и обхваща 28 проучвания. Изводите са в синхрон с нашите резултати за контролите и потвърждават наличие на значима негативна корелация на нивото на остеокалцин с BMI. Авторите намират обяснения в ролята на остеокалцина за инсулиновата секреция и чувствителност. Индивиди с по-висок BMI (обезитет) имат и по-ниско ниво на остеокалцин, поради наличната инсулинова резистентност, вкл. на ниво остеобласти, която е резултат от действие на различни фактори като:

проинфаламторни цитокини, лептин и адипонектин. Липсата на подобни зависимости в групата на пациентите със ЗДТ1, които вече имат значително по-ниско ниво на остеокалцин, предполага по-силно негативно влияние на самото заболяване с нарушена регулация на взимодействието костен-енергиен метаболизъм.

Възможни причини за наблюдаваната от нас негативна корелация на нивото на кАФ с антропометричните показатели при пациентите са известно „изоставане“ в процеса на минерализация на вече новосформираната кост, както и наличие на дефект в костната минерализация свързан с влиянието на специфични за ЗДТ1 фактори.

2.2. Анализ на зависимостите между костните маркери при изследваните деца и юноши

Установените значими положителни корелации между костните маркери в групата на пациентите (остеокалцин и кАФ; остеокалцин и бета крос лапс;остеокалцин и РТН) показват запазен синергизъм по отношение на двата процеса на костната обмяна. Подобни корелации се установяват и при контролите, което показва, че заболяването не е променило тези взаимовръзки. Важно е да се отбележат и съхранените взаимовръзки между РТН и 25(ОН) витамин D в групата на пациентите.

Установените от нас сходни значими корелации между костните маркери в групите на пациентите и на контролите показват една и съща (физиологична) закономерност на протичащите процеси на костната обмяна, както при децата с диабет, така и при здравите деца.

2.3. Анализ на данните за костните маркери в зависимост от пубертетния стадий

Физиологичните процеси на скелетния растеж и пубертетното съзряване са свързани с процеси на интензивна костна обмяна и предизвикват значими изменения в стойностите на всички костни маркери. Пубертетът е важен и независим фактор, определящ нивата на костните маркери. В нашето проучване значима зависимост от пубертетното развитие при пациентите се наблюдава за **остеокалцин, бета крос лапс, кАФ и IGF-1, т.е. за всички изследвани показатели без 25(OH)витамин D и PTH.** При контролите тази зависимост е налице само за **остеокалцин и IGF-1**, най-вероятно поради по-малкия брой изследвани. Нивата на изследваните костни маркери при

пациенти и контроли следват сходна крива с напредване на пубертетното съзряване. Пикови нива на всички маркери за костна обмяна (остеокалцин, кАФ и бета крос лапс) се наблюдават в групата с пубертетен растежен скок (2+3 ст по Танер), т.е. кривата на костните маркери е паралелна на растежната крива. Въпреки едновременното увличение на маркера за костна резорбция, това е период, в който преобладават процесите на костно моделиране и изграждане на нова кост. След него нивата на костните маркери спадат и постепенно достигат стойностите при възрастни. Така установената от нас динамика на стойностите при изследваните пациенти и контроли следва физиологичната.

От друга страна, въпреки сходната динамика в нивата на костните маркери спрямо пубертетното развитие, всички стойности при пациентите показват обща тенденция да бъдат по-ниски от тези при контролите. Тези резултати са в синхрон с редица подобни проучвания от последните години. Наблюдаваните изменения са значими, независимо от добрия гликемичен контрол и сравнително малката продължителност на заболяването.

При децата с диабет **IGF-1**, както и при останалите костни маркери, е с по-ниски нива при всички пубертетни подгрупи, което е потвърждение на данните от Munoz MT и сътр. Въпреки нарастването на абсолютните стойности на IGF-1 в хода на ускорения линеарен растеж при децата с диабет, недостатъчния му физиологичен отговор се отчита със засилване на отрицателния знак на IGF-1 SDS спрямо предпубертетната група. Ниските нива на IGF-1 се свързват не само с потисната остеобластна функция, но и с наличие на редица съдови усложения като микроалбуминурия и ретинопатия. Според Janssen JA и сътр. ранният и по-продължителен във времето спад в нивата на IGF-1 води до недостатъчен протективен ефект за развитие на ангиопатия в таргетните тъкани. Освен това по-ниските нива на IGF-1 корелират с наличието на фрактури при пациентите с диабет и биха могли да играят ролята на потенциален предиктор. Вероятна причина за наблюдаваната от нас динамика е по-силното влияние на ЗДТ1 и характерния за това заболяване дефицит на IGF-1, чието ниво спада още повече с увеличаване давността и/или влошаване на гликемичния контрол на заболяването. Въпреки, че в нашето проучване не установяваме корелация на костните

маркери с давността, налице е значима негативна корелация с гликемичния контрол.

Динамиката в стойностите на **PTH** следва логиката на промените в нивата на останалите показатели. Това вероятно са компенсаторни изменения, свързани с повишените изисквания на изключително активната костна обмяна в разгара на пубертета в 2.-3.ст по Танер. Установените от нас изменения в нивата на PTH са сходна с тези при здрави деца и показват пикови стойности по време на пубертетния растежен скок с постепенен спад след това.

При здрави индивиди пубертетният растежен скок е и времето на максимална концентрация на серумния 25(OH) витамин D, за да може да се подсигури максимална калциева абсорбция за нарастналите скелетни нужди през този период. В нашето проучване установяваме най-ниски стойности на 25(OH)витамин D именно в тази подгрупа с най-активен костен метаболизъм. Въпреки това те не се различават значимо от съответните нива в групата на контролите. Като цяло стойностите на **25(OH)витамин D** в нашето проучване не показват значими колебания и остават стабилни при всички изследвани при преминаване през различните стадии на пубертетното съзряване от една страна, както и без значими различия между пациенти и контроли от друга. Вероятно въздействието на други фактори, като екзогенен внос, сезон оказват по-голямо въздействие.

В заключение – нашите резултати показват запазена динамика на стойностите на костните маркери по пубертетни стадии, на фона на по-ниски нива в сравнение със здрави контроли. Освен това наличието на силни позитивни корелации между маркерите за костно формиране и за костно разграждане и при двата пола показва паралелен отговор на костната обмяна по време на пубертета.

3. Анализ на калциево-фосфорна обмяна при изследваните деца и юноши

Нашите изследвания за общата група пациенти със ЗДТ1 показват значимо по-ниско ниво на серумния калций в сравнение със здравите контроли и с това потвърждават наличните литературни данни. От друга страна разликите за йонизирания калций и серумния фосфор са несигнификантни.

Възможна причина е зависимостта на йонизирания калций от pH на кръвта, което при пациените със ЗДТ1 и лош контрол е с тенденция към метаболитна ацидоза. Тя „маскира“ хипокалциемията – при изразходване на бикарбонатните йони се освобождава свързаният с тях калций и се повишава нивото на свободния – йонизиран калций.

` Проведеният от нас корелационен анализ на серумния калций установи положителни зависимости с нивата на маркерите за костно формиране: остеокалцин, кАФ и 25(OH) витамин D. Това отново потвърждава потиснатото костно формиране при децата и подрастващите със ЗДТ1.

Извършената от нас оценка на хранителния прием на калций при пациентите със ЗДТ1 установява значително по-нисък такъв от препоръчителния за съответната възраст и пол при 82% от изследваните. Подобни са резултатите и на Maggio и сътр., които за сходни на нашата група пациенти установяват, че близо 92% от тях не приемат препоръчителното дневно количество калций. Вероятна причина за по-ниският серумен калций е намалената консумация на млечни продукти с цел редуциране на количеството въглехидрати и мазнини в менюто. В нашето проучване не са включени пациенти с данни за хранителни разстройства, които се срещат сравнително често при ЗДТ1. При проведения корелационен анализ установихме значима положителна корелация на калциевия прием с маркерите за костно формиране - остеокалцин, кАФ, както и с нивото на 25(OH)витамин D. Това е логична връзка и също потвърждава липсата на декупелуване в процесите на костна обмяна при изследваните пациенти.

Освен недостатъчния алиментарен внос, друга причина за по-ниското ниво на серумния калций при изследваните от нас пациенти, би могла да бъде и повишената загуба на калций с урината. В нашето изследване установяваме честота на калциурията, сходна с тази в проучване на Weber и сътр. от последните няколко години – 24%. За разлика от тяхното изследване, установяващо силна позитивна корелация между хипергликемията (HbA1c и глюкозурия) и уринния калций, ние не откриваме такава зависимост с нивото на HbA1c. В нашето изследване не сме включили данни за гликемията. Въпреки липсата на значима корелация, установяваме значимо по-високо ниво на HbA1c в групата с хиперкалциурия в сравнение с тази с нормокалциурия. Важно е да се отбележи, че изследваните от нас пациенти са със съхранена бъбречна функция, установено както чрез серумните нива на азотните тела, така и чрез нормални нива на микроалбуминурия и изчислен GFR (Glomerular

Filtration Rate, GFR), който не се различава значимо от средния GFR в групата на контролите.

Що се отнася до останалите фактори на заболяването (инсулинова доза и давност) установяваме негативна корелация на калциурията само с продължителността му. Това се потвърждава и от факта, че средната давност на заболяването е значимо по-малка при пациентите с хиперкалциурия. В тази група е по-голям делът на пациенти с новооткрит ЗДТ1 (давност < 1 год) – 35% срещу 11% в другата група. Вероятна причина е характерната за пациентите с новооткрито заболяване хипергликемия във връзка с адаптиране дозите на новозапочнатото инсулинолечение.

От изследваните костни маркери единствено остеокалцинът показва значима негативна корелация с калциурията. Вероятно по-ниският темп на костообразуване е свързан с по-голяма загуба на калций с урината. Поради трансверзалния характер на проучването е трудно да се предполага причинно-следствена връзка между тези два фактора.

При здрави индивиди промените в серумния **PTH** отразяват флуктуациите в нивата на калциемията по време на растежа. В нашето изследване значимо по-ниските стойности на серумния калций при пациентите, противно на очакванията, не са съпроводени от компенсаторно повишение на серумния **паратхормон.** Нещо повече - при седем пациента (5%) се установяват поднормени нива - средно 1,02±0,20 pmol/L. При тях средното ниво на калция е значимо по-високо спрямо това на пациентите с PTH в референтни граници. Тези резултати се потвърждават и при редица други проучвания, както при възрастни, така и при педиатрични пациенти със ЗДТ1. Авторите откриват най-ниски стойности на PTH при пациентите с глюкозурия и най-голяма продължителност на ЗД. Закономерно те се характеризират и с по-висока уринна екскреция на калций. Така е и в нашето проучване – стойността на съотношението Ca/Cr е значимо по-висока при пациентите с най-ниски нива на PTH. По отношение на давността на заболяването - само трима пациенти имат продължителност под 2 години, останалите са с по-голяма давност - над 5 години, включително един пациент с давност 10,72 год. Не се открива корелация с нивото на HbA1c, както и значими различия с останалите пациенти по отношение на гликемичния

контрол - както ретроспективния, така и актуалния. Въпреки това стойностите на дългогодишния HbA1c в групата с нисък PTH са по-високи. Би могло да се спекулира, че по-високите нива на серумния калций, наблюдавани в групата с понижен PTH са причина за силно потиснатата му секреция. Влиянието на витамин D не би могло да бъде определящ фактор, тъй като нивата на 25(OH)витамин D и в двете групи са в референтни граници, като при тези с нисък PTH са незначително по-ниски. От друга страна значимата калциурия при тези пациенти би могла да е резултат от дългогодишен влошен метаболитен контрол.

Съществуват два възможни патогенетични механизма за по-ниското ниво на PTH - единият е свързан с ефекта на хипергликемията върху физиологичната му функция, а другият - с ролята на серумния магнезий. Установена е връзка между нивото на гликемия и това на PTH - повишеният орален прием на глюкоза и съответно хипергликемията потискат секрецията на PTH при постменопаузални жени без ЗД. Paula и сътр също констатират по-ниски нива на PTH, както и нарушения в секрецията му при пациентите с лош метаболитен контрол. След стимулация изследваните от тях пациенти показват по-нисък отговор на PTH, отколкото би се очаквало за поддържане на хомеостазата в подобни ситуации. Това състояние се означава като функционален хипопаратиреоидизъм и се смята, че допринася за наблюдавания при ЗДТ1 понижен костен обмен. Като вероятна причина се сочи промяната в чувствителността на CaSR (calcium sensing receptor), която е свързана с характерната за тези пациенти хипомагнезиемия. **Магнезият** има пряко отношение, както към секрецията, така и към действието на PTH. Остро възникналата хипомагнезиемия стимулира секрецията на PTH, докато хроничната има обратен ефект и води до хипопаратиреоидизъм. Хипомагнезиемията е свързана и с нарушения в действието на PTH върху таргетните клетки, вероятно чрез функционални нарушения в аденилатциклазната система.

Ниското серумно ниво на магнезия е често срещано при пациентите със ЗДТ1, като именно наличието на ЗДТ1 се счита за една от най-честите причини за вторична хипомагнезиемия. В подкрепа на това са и нашите резултати. Изследваните от нас пациенти показват значимо по-ниски нива на магнезий от контролите, въпреки че и при двете групи стойностите му са в референтни граници. Освен това при пациентите с по-ниски нива на PTH е налице тенденция за по-ниски стойности на магнезиемията. По-ниски нива на

РТН и магнезий при деца и юноши със ЗДТ1 установяват и Tsentidis и сътр.в скорошно трансверзално проучване.

Етиологията на хипомагнезиемията е многофакторна, но вероятно най-значимият фактор отново е хипергликемията, водеща до осмотична диуреза и съответно до загуба на магнезий с урината. Следва да се има предвид, че тъй като магнезият е предимно вътреклетъчен йон, нормалното му серумно ниво не изключва намален вътреклетъчен магнезий. В своето проучване Lima и сътр.установяват, че само вътреклетъчното ниво на магнезия корелира с метаболитния контрол. Все още липсват проучвания за педиатричната популация.

Лабораторната констелация при ЗДТ1 не е толкова ясно отграничена и лесна за интерпретация. Намаленото ниво на калциемията по време на костното изграждане през детството и юношеството се счита за един от механизмите на костно увреждане при това заболяване. В нашето проучване потвърждаваме засягането на калциево-фосфорната обмяна при пациенти със ЗДТ1 още в детска възраст. Смятаме, че наблюдаваното от нас в общата група по-ниско ниво на РТН, на фона на значимо по-ниските стойности на серумен калций и магнезий, се дължи именно на т.нар. функционален хипопаратиреоидизъм и показва нарушена регулация на секрецията на РТН при пациентите с лош метаболитен контрол. От друга страна ниската степен на задръжка на калций в организма би могла да е резултат от невъзможността на скелета да използва калция поради потиснатото костно формиране. Допълнителен негативен фактор е и значително пониженият алиментарен внос на калций при тези пациенти.

4. Анализ на витамин D статуса при изследваните пациенти и контроли

Проучването ни на нивата на 25(OH)витамин D при педиатрични пациенти със ЗДТ1 е първо за нашата страна. Ние не намираме сигнификантно понижени нива на 25(OH)витамин D при изследваните пациенти, въпреки набелязаната тенденция. По-голямата част от изследваните от нас деца – пациенти и контроли – съответно 81% при пациенти и 87% при контроли, имат стойности на 25(OH)витамин D в препоръчваните от БДЕ референтни граници. В групата на пациентите няма нито един с дефицит на 25(OH)витамин D за разлика от тази на контролите (4,3%, n=2), но двойно повече пациенти имат

недостатъчно ниво на витамин D (19% срещу 8,7% съответно). Поради изразената зависимост на нивото на 25(OH)витамин D от сезонността, следва да се има предвид, че по-големият брой проби от пациенти са взети в период на активно слънчево греене (43% срещу 37% при контролите), по-малкият брой контроли, както и факта,че това са хоспитализирани деца. Възможно е тяхното ниво на 25(OH)витамин D да е по-ниско от това на общата детска популация. Като цяло броят на пациенти и контроли с нарушения в нивото на витамин D е сходен.

Противоречиви са данните в световната литература за влиянието на ЗД върху нивата на 25(OH)витамин D. Ние не установяваме значими корелации, както с нивото на HbA1c, така и с продължителността на заболяването .Вероятна причина за липса на корелация с метаболитния контрол е фактът, че и двата параметъра отразяват временно метаболитно състояние и са обект на различни регулаторни механизми.

Важен фактор е и хетерогенността на изследваните пациенти по отношение на еволюцията на заболяването. При разглеждане на подгрупите по давност, в групата с новооткрит ЗДТ1 се наблюдават най-ниските нива на 25(OH)витамин D, което е в съгласие с теорията за евентуалната му роля при отключване на заболяването, свързан с фенкцията на имунната система. По-ниските нива на 25(OH)витамин D при новооткрития ЗДТ1 биха могли да са резултат от отдавна установения директен ефект на ацидозата - чрез понижена активност на 1α-хидроксилазата и/или намалено ниво на вит D-свързващия протеин.

Въпреки наличието на хронично заболяване, изследваните от нас деца и подрастващи от една страна показват средни нива на 25(OH)витамин D в рамките на препоръчителните от БДЕ, а от друга – имат сходно със здравите контроли разпределение по отношение на витамин D статуса си, без значими различия между двете групи.

5. Анализ на влиянието на някои фактори, свързани със ЗДТ1, върху нивата на костните маркери

5.1. Влияние на гликемичния контрол – ретроспекитвен и настоящ- върху нивата на костните маркери

Въпросът за зависимостта на костните маркери от различните фактори, свързани със ЗДТ1 (давност, метаболитен контрол, инсулинова доза), все още

не е намерил еднозначен отговор. Установената и от нашето проучване нарушена костна обмяна при пациентите със ЗДТ1 прави проблема за определящите я фактори още по-съществен и належащ. При интерпретацията следва да се има предвид трансверзалният характер на изследването.

В нашето проучване използваме данните за ретроспективния (дългогодишния) гликемичен контрол, което прави резултатите по-достоверни. Тъй като HbA1c е краткосрочен показател за нивото на гликемията, дългосрочният, кумулативен гликемичен контрол през целия живот е по-добър индикатор за фрактурния риск. Трайният добър метаболитен контрол е от значение за правилното и оптимално протичане на костните метаболитни процеси и съответно за прогнозиране на вероятни нарушения в костната обмяна. Само актуалният HbA1c не дава реална представа за дълготрайния ефект на гликемичния контрол върху костните обменни процеси.

Ние установяваме негативно влияние на гликемичния контрол върху нивата на бета крос лапс, остеокалцин и кАФ, техните SDS, както и IGF-1 SDS, т.е. както върху показателите за костно формиране, така и върху тези за костна резорбция. Интересен е фактът, че корелациите са сигнификантни, както за настоящия, така и за дългогодишния метаболитен контрол (с изключение на IGF-1 SDS – само за настоящ). Подобна негативна корелация (по отношение на остеокалцин и бета крос лапс) с метаболитния контрол установяват и Maggio и сътр. Изследваните от тях пациенти са със задоволителен гликемичен контрол - HbA1c 7.89% ± 0.69.

Тези зависимости предполагат, че по-високите стойности на изчислените за костните маркери SDS са свързани с по-ниски или близки до нормата нива на HbA1c. Това означава по-активна костна обмяна при по-нисък, т.е. по-физиологичен HbA1c. Възможно е роля да играе и повишената инсулинова чувствителност - резултат от директното действие на костните маркери (бета крос лапс остеокалцина). Широко дискутиран е положителният ефект на остеокалцина върху инсулиновата синтеза, секреция и чувствителност. При интензивна костна резорбция се увеличава навлизането от костния матрикс в кръвообращението на некарбоксилиран остеокалцин. Именно той е хормонално активен и подобрява инсулиновата синтеза, секреция и чувствителност на периферните тъкани. От това би следвало пациентите с по-високи нива на остеокалцин да имат по-добър метаболитен контрол (по-нисък HbA1c), както е в нашето проучване.

Наблюдаваната от нас негативна корелация на костните маркери с гликемичния контрол би могла да обясни, поне отчасти, установените най-ниски стойности в подгрупата с новооткрит ЗДТ1. Негативната корелация предполага нарушения в костната обмяна при високи нива на кръвната захар, което се потвърждава от факта, че пациентите с лош метаболитен контрол имат по-висока честота на фрактури от тези с добър. Влошените качествени характеристики на костта при хистоморфологични изследавния също подкрепя ролята на лошия гликемичен контрол в сравнение с добрия такъв.

В нашето проучване разпределихме всички изследвани пациенти в две подгрупи според нивото на дългогодишния гликемичен контрол – добър HbA1c <7,5% и незадоволителен HbA1c >7,5%. При по-детайлно разглеждане на влиянието на метаболитния контрол, зависимостта от HbA1c се запазва в групата с лош метаболитен контрол за: остеокалцин, бета крос лапс и бета крос лапс SDS, но се губи за другия маркер за костно формиране – кАФ. Интересен е фактът, че в групата с добър гликемичен контрол негативната зависимост от HbA1c се губи за всички маркери. Това вероятно означава протичане на костния метаболизъм в оптимални граници при близка до нормалната гликемия.

При сравнителен анализ на всички изследвани костни маркери и метаболитни показатели при двете подгрупи значими различия има само за кАФ – при пациентите с лош контрол стойностите са по-ниски. Това е в синхрон с предишно проучване на Chiarelli сътр., което предполага дефект в линеарния растеж на тези пациенти. Бихме могли да спекулираме, че в хода на заболяването с влошаване на метаболитния контрол се засягат различни аспекти от костния метаболизъм. При добър контрол продължителността влияе негативно главно върху костното формиране, докато при влошаване на контрола, с увеличаване давността на заболяването, се нарушава основно процеса на костна минерализация. Това става посредством други, все още недокрай изяснени механизми – натрупване на AGEs, оксидативен стрес и др.

Резултатите от нашето проучване при деца и подрастващи със ЗДТ1 показват еднопосочно негативно влияние на лошия гликемичен контрол върху костната обмяна. Потиснато е както костното формиране и минерализация, така и костната резорбция. Промените се задълбочават с увеличаване на продължителността на заболяването.

5.2. Влияние на продължителността на ЗДТ1 върху нивата на костните маркери

5.2.1.Зависимости и динамика на стойностите на костните маркери според продължителността на ЗДТ1

В общата група пациенти ние не установяваме значима корелация на нивата на костните маркери и техните SDS с продължителността на заболяването. При по-детайлен анализ по подгрупи по давност се установява единствено значима негативна корелация на SDS за остеокалцин в групата 6 мес – 5год. С увеличаване на давносттта, тази зависимост става несигнификантна. Следва да се отбележи, че подобни негативни корелации се наблюдават и в другите подгрупи, но за „грубите данни“, т.е. за абсолютните стойности на бета крос лапс, остеокалцин и кАФ. Вероятно това се дължи на естествената еволюция на тези маркери, а не на влиянието на ЗДТ1.

Причините за липса на корелация на изчислените SDS следва да се търсят в по-силното влияние на други фактори, като адипозно отлагане костния мозък с нарушена диференциация на остеобластите, натрупване на AGEs и оксидативен стрес, нарушаващи нормалния метаболизъм на остеоцити и остеокласти.

При анализа на динамиката по подгрупи установяваме, че нивата на повечето маркери за костно формиране (остеокалцин SDS, кАФ SDS, 25(OH)витамин D) са най-ниски при пациентите с новооткрит ЗД – давност до 6 мес, т.е. костното формиране е най-силно потиснато в началото на заболяването. Подобно на нашите резултати Pater A и сътр. установяват намалени остеокалцин и бета крос лапс при диагнозата, които се нормализират след 3 и 12 месеца съответно, паралелно със значимо понижение на HbA1c- от 11,3% до 5,9%.

Наблюдаваната от нас динамика в нивата на кАФ SDS следва тази на остеокалцин SDS – най-ниски са в групата с новооткрит, а най-високи – в групата с давност 6мес – 5 год. Вероятна причина за установените по-ниски нива и на двата показателя (остеокалцин и кАФ) при дебют на заболяването са тежкият инсулинов дефцит и свързаните с него хипергликемия и по-ниски нива на IGF-1, предхождащи с поне няколко седмици изявата му. Сходна е и динамиката в нивата на IGF-1 SDS, като във всички подгрупи те са под средните за съответната възраст и пол. Най-ниски са IGF-1 SDS в подгрупата

с новооткрит ЗД и в тази с давност над 10 години, а най-високи – в подгрупата с давност 6мес- 5год. Вероятна причина за по-ниските изходни нива на IGF-1 е инсулинопенията, наподобяваща състояние на тежко хронично гладуване с потисната пряка стимулация на костната обмяна, съответно - нива на останалите показатели за костно формиране от IGF-1, което води до по-стойности и при тях. Това се потвърждава и в проучването на Dills и сътр.. Те установяват водеща роля за по-ниските нива на IGF-1 на влошения метаболитен контрол – установява се директна негативна корелация с нивото на гликирания хемоглобин. Такава корелация установяваме и ние, но само за настоящия метаболитен контрол. В тяхното изследване на четвъртата година от поставяне на диагнозата, разликата с началните стойности на IGF-1 отново е несгнификантна. В нашето изследване тенденцията за спад в нивата на IGF-1 се запазва и след петата година, като най-ниски нива се наблюдават в подгрупата с най-голяма продължителност на заболяването. Вероятен определящ фактор е спадът в нивото на ендогенния инсулин, имайки предвид че синтезата на IGF-1 е особено чувствителна към нивото на инсулинемията в порталната вена.

Резултатите за динамиката в нивата на маркера за костна резорбция бета крос лапс са противоположни на тези за маркерите на костно формиране. Най-високи нива (най-ниски стойности на SDS) наблюдаваме при пациентите с новооткрит ЗД и тези най-голяма давност на заболяването (>10год). В тези групи е най-активна костната резорбция. Най-ниски са нивата в подгрупата с давност 6 мес – 5 год, т.е. най-потисната е костната резорбция след постигане на подобрен контрол и адекватно инсулиново насищане. Тази подгрупа се характеризира и с най-активните процеси на костно формиране. Така в първите 5 години след установяване на заболяването се отчита повишена, компенсираща метаболитна активност на костното формиране за сметка на костната резорбция. Най-вероятно това е свързано с нормализиране на глюкозния метаболизъм и анаболния остеогенен ефект на инсулина, медииран от повишеното ниво на IGF-1. Така всички изследвани показатели за костно формиране (остеокалцин SDS, кАФ SDS и IGF-1 SDS) показват увеличение и съответно най-високи стойности в групата с най-малка давност на заболяването, като същевременно стойностите на бета крос лапс SDS са силно потиснати.

Стойностите на PTH и 25(OH)витамин D правят изключение от общо наблюдаваната тенденция за спад в нивата на костните маркери след петата

година на заболяването – най-високи стойности са налице в подгрупите с най-голяма давност. Вероятно това са компенсаторни изменения, целящи осигуряване на оптимално ниво на серумния калций за костната обмяна. По отношение на PTH най-ниска стойност се наблюдава в групата с най-интензивни процеси на костообразуване – с продължителност до 5 год. Това най-вероятно е свързано с оптималното нивото на калциемията, което води до потискане на секрецията му. Предполага се, че това начално компенсиране на метаболитните изменения след диагнозата е краткотрайно и нарушенията в калциево-фосфорната обмяна, свързани най-вече с хипокалциемията и хиперкалциурията, в крайна сметка водят до стимулиране, макар и неефективно, на секрецията на PTH. Алкално-киселинното равновесие също следва да се има предвид при интерпретацията на резултатите за някои биохимични показатели особено при новооткрит ЗДТ1. Проучване при деца показва, че по-ниските нива на 25(OH)витамин D при дебюта на заболяването са свързани с ацидемията и се повишават с нормализирането на pH.Това се потвърждава и от нашето проучване, при което най-ниските нива на 25(OH)витамин D се наблюдават в групата с новооткрит ЗД – до 6мес, макар че разликата остава несигнификантна.

Предполагаме, че наблюдаваната от нас динамика в нивтаа костните маркери се дължи на компенсаторни механизми, целящи положителен баланс на костната обмяна след започване на адекватна инсулинова терапия. С увеличаване продължителността на заболяването (давност над 5 години), обаче отново е налице тенденция за спад в стойностите на всички костни маркери. Влиянието на пубертета и физиологичната еволюция в стойностите на костните маркери са избегнати чрез използване на SDS, което доказва независимото негативно влияние на ЗД. Тези изменения са най-вероятно сързани с влошаване на метаболитния контрол при навлизане в пубертетната възраст с характерните за нея физиологична инсулинова резистентност и поведенчески особености – пропускане на инсулинови апликации и нарушения в хранителния режим. Влияние оказват и други фактори, като: натрупване на AGEs, кумулиращия ефект на оксидативния стрес и хипергликемията директно върху прогениторните клетки в костния мозък, появата на микро- и макроваскуларни усложнения и др., които пряко или косвено влошават костната обмяна.

Shanbhogue и сътр. предлагат двуфазов модел на костното увреждане при ЗДТ1 - през първата фаза, в периода около поставяне на диагнозата, е

налице бърза костна загуба, която постепенно се забавя и спира през следващите години. Втората фаза започва с началото на микроваскуларните увреждания и се характеризира с по-нататъшно понижение на КМП и съответно – на костните маркери. Установените от нас изменения в динамиката на костните маркери са много сходни с посочения модел. Получените от нас резултати за повишение на нивата на маркерите за костообразуване в първите 5 години от началото на заболяването и съпътстващото понижение на маркера за костно разграждане ни дават допълнително основание да смятаме, че при изследваните пациенти няма декуплиране на процесите на костно формиране и костно разграждане, т.е. регулацията им вероятно не е засегната от наличното заболяване.

6. Структурни характеристики на костта при деца и подрастващи със ЗДТ1 и анализ на зависимостите им

До момента в световната литература липсват данни за провеждане на DXR сред рисковата популация на педиатричните пациенти със ЗДТ1. В нашето проучване установяваме, че близо 83% от изследваните пациенти имат BHI SDS под средното за съответния пол и възраст, като сигнификантно понижение (<-2SDS) на кортикалната костна минерална плътност (кКМП) е налице при 20,37% от всички изследвани. Болшинството проучвания, базирани на конвенционална радиограмметрия са от края на XX век. Поради тази причина част от нашите резултати са сравнени с изследвания с голяма давност, използващи обаче сходни индекси за оценка на кортикалната плътност. Повечето по-ранни проучвания установяват понижена костна плътност при пациентите със ЗДТ1 в сравнение със здрави контроли. В тези изследвания понижението на костната плътност, най-общо, е около едно стандартно отклонение под средното за съответната възраст и пол, което е съпоставимо и с установеното от нас средно ниво на BHI SDS -1,15 (-4,18 до 1,68). Всички посочени проучвания са публикувани преди данните от историческото проучване DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) (202), което отрежда безспорната централна роля на хроничната хипе[да се изстрие (202)]о развитие на диабетните удложнения, както и знач[да се изстрие (202)]я контрол и интензифицираното лечение за предотвратяване на същите.

Нашите резултати са в синхрон и с тези на Frazer и сътр.– проучване, също публикувано преди данните от DCCT и показват, че въпреки съвременната интензифицирана инсулинотерапия, честотата на костните изменения при пациентите с незадоволителен контрол е доста сходна с тази отпреди 30 години. Ние не установяваме полова предиспозиция към костна загуба – съотношението женски:мъжки пол в групата с намалена кортикална дебелина е приблизително 1:1 (6:5).

При разглеждане на двете подгрупи пациенти – с понижен и с нормален BHI SDS, ние не установяваме значими разлики в общите, вкл. антропометрични характеристики – давност, ниво на HbA1c, инсулинова доза, ръст, тегло и BMI. При сравнителен анализ на метаболитните параметри обаче, откриваме редица значителни различия. Те засягат калциево-фосфорната обмяна и маркерите на костния метаболизъм – остеокалцин и бета крос лапс. В подгрупата с нисък BHI SDS, както нивата на маркера за костно разграждане бета крос лапс (абсолютни стойности), така и тези на маркера за костно формиране – остеокалцин (абсолютни стойности) са значимо по-ниски. При сравнение на SDS за тези показатели, се запазва единствено разликата за остеокалцин и неговият SDS, предполагайки по-тежко засягане на костното формиране. Вероятно значение има подобреният през последните години метаболитен контрол при всички пациенти с това заболяване.

Значими различия откриваме по отношение на серумния магнезий. По-ниските нива на магнезий в общата група изследвани пациенти са налице и при пациентите, изследвани за BHI, нещо повече – нивото на серумния магнезий е значимо по-ниско при тези с понижен BHI SDS в сравнение с тези с нормален. Според нас това потвърждава вероятната роля на магнезия за натрупване на костната плътност при тази специфична група. Изследване на Carpenter и сътр. при здрави предпубертетни момичета посочва магнезия като важен фактор, определящ костната маса и дори препоръва допълнителен прием на магнезий с цел подобряване на костното натрупване.

Противно на очакванията, пациентите с по-нисък BHI SDS имат значително по-високо ниво на йонизиран калций, на фона на по-ниски серумен фосфор и магнезий. Не установяваме значими различия между пациентите с понижен и нормален BHI SDS по отношение на останалите важни за калциево-фосфорната обмяна фактори – PTH и 25(OH)витамин D. Вероятна причина е потисната костна обмяна, изразена чрез значимо по-

ниските нива на бета крос лапс и остеокалцин и невъзможността за пълно утилизиране на серумния калций. По отношение нивото на серумния калций, би могла да се дискутира уместността на най-широко разпространеният лабораторен метод за изследване, тъй като той не отчита влиянието на pH. Ето защо цялостното изясняване на измененията в калциево-фосфорния метаболизъм при ЗДТ1 изисква бъдещи задълбочени проучвания.

В световната литература все още няма единно становище за относителното влияние на специфични за ЗДТ1 характеристики, като възраст при изява на заболяването, продължителност, гликемичен контрол, инсулинов режим и наличие на микроваскуларни усложнения върху костната плътност . В нашето проучване **не установяваме корелация между BHI SDS и метаболитния контрол**.

Важно е да се отбележи хомогенността на изследваните от нас пациенти по отношение на лошия метаболитен контрол – средният им HbA1c е 9,7% (82 mmol/mol), сравним с този на високорисковата за усложнения група на конвенционално инсулинолечение от DCCT. Важността на добрия метаболитен контрол се потвърждава от скорошно проучване на Maddaloni и сътр., което показва, че пациентите с 50-годишна давност на заболяването и добър метаболитен контрол (медалисти) нямат по-висок фрактурен риск и дори показват сходен със здрави контроли Z-score на КМП.

По отношение на зависимостта на BHI SDS от другия фундаментален фактор на ЗД - **продължителността**, **ние установихме значима негативна корелация**, т.е. с увеличаване продължителността на заболяването намалява кортикалната плътност.

Обсъжда се и друг фактор – възрастта при изявата на ЗДТ1. В нашето проучване установяваме, че пациентите с **начало на заболяването в ранна детска възраст** имат значимо по-ниски стойности на BHI SDS, в сравнение с тези с по-късна изява. Промените в костната плътност са налице рано в хода на заболяването, още преди началото на пубертета. Над 70% от пациентите в подгрупата с намалена кортикална плътност са развили заболяването изключително рано – преди навършване на 4год възраст. Нашите резултати се потвърждават и от голям метаанализ, който показва значението на възрастта при изява на ЗДТ1 за костната минерална плътност. Пациените с начало на заболяването преди 20-годишна възраст, имат значимо по-ниска КМП.Костната загуба при тези пациенти показва, че промените в костната обмяна възникват сравнително рано в хода на заболяването. Gunczler и сътр.

установяват понижена лумбална КМП при деца само няколко месеца след началото на заболяването.Hough и сътр, които също използват радиограмметрията, открива по-значителна костна загуба (14% срещу 7%) при пациенти с дебют на заболяването в по-ранна възраст (преди 20 год възраст), в сравнение с тези след 25 год възраст. Развитието на остеопенията при тези пациенти съвпада с клиничното начало на заболяването, като след период от 3-5 год се наблюдава стабилизиране на костната маса. В нашето проучване делът на пациентите с по-голяма продължителност на заболяването е значително по-голям в групата с понижена кКМП, в сравнение с тази с нормална кКМП (63.64% и 37.21% съответно). Средната продължителност на заболяването при пациентите с понижена кортикална КМП е по-голяма – 6,65год±3,37 срещу 4,86год±3,8, p>0,05. Несъмнена роля при изява на заболяването в ранна възраст играе и невъзможността за достигане на пикова костна маса.По-ранната възраст на диагноза е с предиктивна стойност по отношение на по-ниското ниво на IGF-1, по-високата уринна екскреция на магнезий и намалена плътност на кортикалната кост (измерена на тибия).

При разглеждане на подгрупите по давност в нашето проучване най-големи разлики в нивото на BHI SDS установяваме между пациентите с новооткрит ЗДТ1 и тези със сравнително малка продължителност (група 6мес – 5год) – аналогично на динамиката в нивата на костните маркери. Липсата на значими различия между средните нива на BHI SDS в групата с новооткрит ЗДТ1 и тази с продължителност над 10 години най-вероятно се дължи на по-малкия брой пациенти. Важно е да се отбележи, че именно между тези две групи се наблюдават и най-значими различия по отношение на костните маркери в общата група. За разлика от наблюдаваното там повишение на маркерите за костообразуване в групата с давност 6мес-5год, при нивата на BHI SDS тенденцията е към непрекъснат спад с увеличаване продължителността на заболяването. Лонгитудиналното проследяване на тези пациенти би дало ценна информация за еволюцията на измененията, особено при подобряване на метаболитния контрол.

Така нашите резултати установяват, че **продължителността** на ЗДТ1, както и ранната възраст при поставяне на диагнозата са важни фактори за натрупването на костна плътност. Близо 49% от вариабилността на BHI се определя от тези два показателя. Многофакторният регресионен анализ потвърждава влиянието на тези фактора върху костната плътност, като определя възрастта при изявата му като по-значим.

6.1. Изводи

В нашето проучване установяваме намалена кКМП, изразена чрез BHI SDS при 20,37% от всички изследвани пациенти с лош метаболитен контрол. Изявата на ЗДТ1 в по-ранна възраст, както и по-голямата продължителност на заболяването оказват независим негативен ефект върху натрупването на КМП при тези пациенти. Установената от нас липса на корелация на BHI SDS с нивата на костните маркери и с HbA1c от една страна, както и липсата на значими различия в нивото на гликемичния контрол при пациентите с понижен и тези с нормален BHI, най-вероятно са свързани с факта, че метаболитните параметри отразяват моментното състояние на костната обмяна, докато костната плътност е по-стабилен във времето фактор. В подкрепа на това е и фактът, че откриваме асоциация на HbA1c с костните маркери в общата група изследвани пациенти. Предполага се и влиянието и на други фактори, като натрупване на AGEs, оксидативен стрес и др, чието действие се кумулира с времето. Вероятно измененията в костната плътност се повлияват по-бавно и/или индиректно, роля играе и развитието на микроваскуларни усложнения, които действат трайно и променят костната структура. Бъдещо изследване на група пациенти с вече налични усложнения и сравнителен анализ с пациенти с дългогодишен добър метаболитен контрол би могло да даде отговор на този въпрос.

Методът на BHI SDS е полезен и чувствителен за откриване на нарушения в костното здраве при хронично болни деца. Той дава възможност за анализ на евентуалните отклонения с възможни насоки за патогенетичните им механизми. Този метод би могъл да спомогне за откриване на нарушения в костното здраве и при необходимост, пациентите да бъдат насочвани към допълнителни изследвания, включително DXA, както и за евнтуални последващи терапевтични мерки, т.е. би могъл да се използва като скринингов метод.

Необходими са лонгитудинални проучвания за проследяване на промените в BHI SDS, както и за оценка на евентуални интервенции – подобрен метаболитен контрол, прием на витамин D, физически упражения и др, както и дали е налице корелация с фрактурния риск в тази рискова популация.

Костна възраст

Определянето на костна възраст намира широко приложение в оценката на съзряването на даден индивид, за проследяване на динамиката ѝ, както и за предсказване на окончателния ръст. Чрез използване на програмата BoneXpert се преодоляват редица негативи на мануалното ѝ определяне. При повече от половината пациенти (55.56%) има установени значими различия между костната и хронологичната възраст. Вероятни причини са на първо място лошия метаболитен контрол, индивидуални/генетични особености, възраст при началото на пубертета и актуален пубертетен статус.

7. Препоръки за скрининг и превенция на костни нарушения при деца и подрастващи със ЗДТ1

Въз основа на прегледа на литературата и на нашите собствени резултати изработихме следните препоръки за скрининг и превенция на костните нарушения при деца и подрастващи със ЗДТ1, показани схематично и на фигура 37:

фигура 35

1. Рискови пациенти, подходящи за скрининг:

- ✓ С начало на ЗДТ1 в предпубертетния период
- ✓ С давност на заболяването над 5 години
- ✓ Лош гликемичен контрол (HbA1c> 9%)
- ✓ Наличие на микроваскуларни усложнения (ретинопатия, невропатия, нефропатия)
- ✓ Съпътстващи заболявания като целиакия, хипо-/хипертиреоидизъм
- ✓ Анамнеза за предхождаща фрактура
- ✓ Фамилност за остеопороза

2. Скрининговите изследвания следва да включват:

- ✓ Оценка на хранителния прием
- ✓ Показателите на калциево-фосфорната обмяна – серумно ниво на калций, фосфор, магнезий, PTH

- ✓ Ниво на 25(OH)витамин D
- ✓ Маркери на костна обмяна - костна АФ, остеокалцин, бета крос лапс
- ✓ Калциурия
- ✓ Дигитална рентгенова радиграмметрия за определяне Индекса на костно здраве (BHI) и неговият SDS

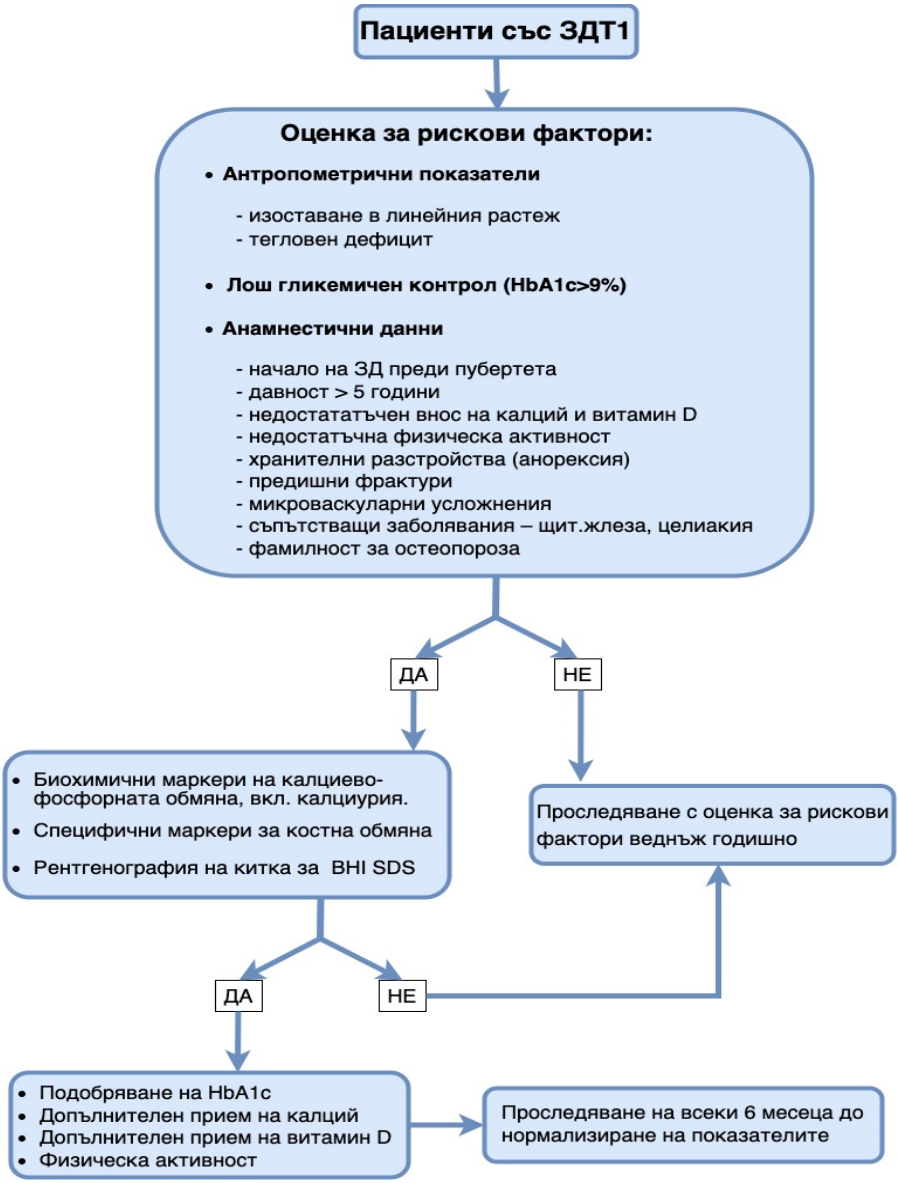
3. Препоръки за превенция на костните изменения

- ✓ Поддържане на добър метаболитен контрол
- ✓ Осигуряване на оптимален хранителен внос – достатъчно калций, протеини
- ✓ Редовна физическа активност
- ✓ Прекарване на достатъчно време на открито през летните месеци
- ✓ Суплементация с витамин D при установен дефицит
- ✓ Избягване на рискови фактори като тютюнопушене, прием на алкохол и др.

4. Проследяване на посочените показатели веднъж на 6 месеца при наличие на значими отклонения или веднъж годишно при липса на такива (Фиг.37)

фигура 35

Фигура 35. Алгоритъм за скрининг и превенция на костно засягане при деца и подрастващи със ЗДТ1



VII. ОБЩИ ИЗВОДИ

1. Захарният диабет с начало в детската възраст се отразява неблагоприятно върху костното здраве – костни маркери и костна плътност.

2. Захарният диабет потиска едновременно двата основни процеса на костната обмяна - костното формиране и костната резорбция.

3. Пациентите с незадоволителен гликемичен контрол имат по-изразено потискане на костното формиране в сравнение с тези с добър такъв.

4. Калциево-фосфорната обмяна при деца и подрастващи със захарен диабет също е засегната независимо от статуса на витамин D.

5. Рисковите фактори за засягане на костното здраве при деца със ЗДТ1 са:

- Незадоволителен метаболитен контрол.
- По-малка възраст на изява на захарния диабет.
- По-голяма продължителност на заболяването.
- Недостатъчен алиментарен внос на калций.

6. Необходимо е въвеждане на скрининг за установяване на костно засягане при пациентите със ЗДТ1, който да започне от детска възраст.

7. Софтуерната програма BoneXpert е нов, лесно достъпен и безвреден метод за образна диагностика на костни промени при деца и подрастващи със ЗДТ1.

VIII. ПРИНОСИ

1. Приноси с оригинален характер:

- Това е първото комплексно проучване на костното здраве при деца и подрастващи със ЗДТ1 в България.

- За първи път в световната литература се използва софтуерната програма BoneXpert за оценка на костното здраве на деца и подрастващи със ЗДТ1.

- Установи се значението на ранното начало на ЗДТ1 като независим фактор, засягащ негативно кортикалната костна плътност.

- Изработени бяха препоръки за скрининг и превенция на нарушено костно здраве при рисковите деца и подрастващи със ЗДТ1.

2. Приноси с потвърдителен характер и практическа насоченост:

- Едно от малкото комплексни проучвания до момента, които изследват едновременно голям брой костни маркери заедно с показателите на калциево-фосфорната обмяна при деца със ЗДТ1.

- Постигна се прецизиране и подобрение достоверността на резултатите чрез приложение на индексите за стандартни отклонения (SDS) на зависимите от пола и възрастта показатели.

- Не се установиха значими отклонения във витамин D статуса при деца и подрастващи със ЗДТ1 в сравнение със здрави контроли.

- Потвърди се риска за нарушено костно здраве и при децата и подрастващите със ЗДТ1 чрез засягане на:
    - Маркерите за костна обмяна.
    - Показателите на калциево-фосфорната обмяна.
    - Кортикалната костна минерална плътност.

- Потвърди се негативното влияние на незадоволителния гликемичен контрол и продължителността на заболяването и върху костното здраве на деца и подрастващи със ЗДТ1.

- Проучването фокусира вниманието върху контролирането на калциевия прием с храната при децата и подрастващите със ЗДТ1.

- Разкрива се необходимостта от провеждане на скрининг за костни усложнения при децата и подрастващите със ЗДТ1.

IX. ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ПРОЯВИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДОКТОРСКИЯ ТРУД

1. Slavcheva-Prodanova O, Konstantinova M, Tsakova A, Savova R, Archinkova M. Vitamin D Status of Pediatric Patients with Type 1 Diabetes Mellitus. InProceedings of the Bulgarian Academy of Sciences 2022 Sep 30 Vol. 75, No. 9, pp. 1356-1363.

2. Славчева – Проданова О. Дигиталната рентгенова радиограмметрия (Digital X-ray Radiogrammetry, DXR) - нов и достъпен метод за скрининг на костното здраве в детската възраст. Педиатрия, 2023, 4:2-5.

3. Славчева О. Промени в костния метаболизъм при захарен диабет. Практическа педиатрия, 2011, 11: 6-8.

Slavcheva-Prodanova O, Savova R, Archinkova M, Konstantinova M. Bone turnover markers in newly diagnosed children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. 60th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) (Vol. 95, No. 2, p. 53), 15-17th September 2022,Rome, Italy.

O.Slavcheva-Prodanova. Bone Health in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus.5th BNSPE Meeting 11-12th November 2021, Sofia, Bulgaria.

X. БЛАГОДАРНОСТИ

Най-искрено благодаря на:

- Проф. Д-р Мая Константинова, дмн – за дадената ми възможност да започна тази работа, разбирането, търпението и най-вече, че не загуби вяра в мен през всичките тези години

- Доц.Д-р Радка Савова, дм – за доверието, търпението и неоценимата помощ, с която тази работа бе доведена до завършек

- Д-р Аделина Цакова за подкрепата и помощта в съвместната ни работа

- Родителите на децата с диабет и на самите деца - истински герои във всекидневната борба с това нелеко заболяване

- Екипа на клиника по Ендокринология и всички колеги от СБАЛДБ за подкрепата, която ми оказаха в дългогодишната ни съвместна работа в грижите за нашите пациенти

- На моето семейство и най-вече на съпруга ми Деян и децата ми - Ана и Теодор, за любовта, подкрепата и разбирането!

XI. SUMMARY

There is growing evidence for bone health impairment in patients with type 1 diabetes which is already present in pediatric age. This leads to lower quality of life, more treatment costs and shorter life expectancy. Crucial moment is the time of attainment of peak bone mass. At the same time this is a window of opportunity for these patients to improve their bone health. Currently there are no official guildlines for screening and treatment of this specific group of patients.

In our cross sectional study we evaluated bone health parameters of 189 patients and 70 controls. We included both metabolic and imaging methods. This is the first study of this kind in Bulgaria. We found that diabetes mellitus simultaneously inhibits the two major processes of bone metabolism - bone formation and bone resorption and patients with inadequate glycemic control have more pronounced suppression of bone formation than those with good control. Calcium-phosphorous metabolism in children and adolescents with diabetes mellitus is also affected regardless of vitamin D status. Risk factors for bone health impairment in children with diabetes mellitus type 1 are:

- Inadequate metabolic control.

- Younger age of onset of diabetes mellitus.

- Greater duration of the disease.

- Insufficient alimentary calcium intake.

There is a need to incorporate screening for bone involvement in everyday care for these patients. The BoneXpert software program is a new, easily accessible and harmless method for imaging bone changes in children and adolescents with diabetes mellitus type 1.