

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - СОФИЯ

КАТЕДРА ПО ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

Метаболитни отклонения при захарен диабет тип 1

д-р Мина Стефанова Сердарова-Евтимова

Научен ръководител:

Чл.-кор. Проф. д-р Цветалина Иванова Танкова, дмн

**Дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен
«доктор»**

София, 2022

СЪДЪРЖАНИЕ:

Използвани съкращения.....	4
Въведение.....	7
Литературен обзор.....	9
Цел и задачи.....	58
Материал и методи.....	59
Резултати.....	74
I. Демографски и клинични характеристики на пациентите	
II. Немодифицируеми рискови фактори при ЗДТ1	
1.Пол	
2.Възраст	
3. Давност на ЗДТ1	
III. Кардио-метаболитни рискови фактори при ЗДТ1	
1.Хипергликемия	
2. Компоненти на метаболитен синдром	
2.1 Компоненти на метаболитен синдром – честота и разпределение	
2.2 Наднормено тегло и затлъстяване при ЗДТ1	
2.3 Артериална хипертония при ЗДТ1	
2.4 Дислипидемия при ЗДТ1	
2.5 Пикочна киселина при ЗДТ1	
2.6 Оформен метаболитен синдром при ЗДТ1	
2.7 Индиректни индекси за инсулинова чувствителност	
3. Други маркери за инсулинова чувствителност, нискостепенно възпаление и ендотелна функция	
4.Неалкохолна чернодробна стеатозна болест	
4.1 Сравнителен анализ в групите според наличието и степента на НАСБ.	
4.2 Сравнителен анализ между методиките за изследване на чернодробна стеатоза – транзиентна еластография (FibroScan) спрямо ехографско изследване.	

- 4.3.Честота на чернодробна стеатоза в изследваната кохорта със ЗДТ1
- 4.4.Рискови фактори за НАСБ при ЗДТ1
- 4.5.НАСБ и метаболитен синдром
- 4.6.Сравнение на изследването FibroScan с други методи за диагноза на стеатоза в рутинната практика – чернодробни ензими и индиректни индекси
- 4.7. Връзка на НАСБ с хроничните усложнения на ЗДТ1

5.Тютюнопушене

IV.Хронични усложнения при ЗДТ1

1.Връзка между хроничните усложнения и наличието на метаболитен синдром при ЗДТ1.

2.Микросъдови усложнения

- 2.1 Диабетна ретинопатия
- 2.2 Микроалбминурия
- 2.3 Диабетна периферна невропатия
- 2.4 . Диабетна автономна невропатия.

Обсъждане.....	179
Изводи.....	207
Приноси.....	210
Библиография.....	212
Публикации във връзка с дисертацията.....	254
Участия в конгреси и научни конференции във връзка с дисертацията.....	254
Научни проекти във връзка с дисертацията.....	255

Използвани съкращения

На български език

АЛАТ – Аланинаминотрансфераза
АН – артериално налягане
АСАТ - Аспартатаминотрансфераза
АФ - алкална фосфатаза
АХ – артериална хипертония
ГГТ - гамаглутамил трансфераза
ДАН - диастолично артериално налягане
ЗД – захарен диабет
ЗДТ1 - захарен диабет тип 1
ИБС – исхемична болест на сърцето
ИР – инсулинова резистентност
ИТМ – индекс на телесна маса
МетС – Метаболитен синдром
НАСБ – неалкохолна стеатозна болест
НАСХ - неалкохолен стеатохепатит
НмГТ – нормален глюкозен толеранс
ОМИ – остър миокарден инфаркт
РААС – ренин-ангиотензин-алдостеронова система
ТГ - триглицериди
САН - систолично артериално налягане
СЗО – Световната Здравна Организация
СМК - свободни мастни киселини
СС – сърдечно-съдов
ССЗ – сърдечно-съдово заболяване
СЧ – сърдечна честота
ХБЗ – хронично бъбречно заболяване
ЯМР - ядерено-магнитен резонанс

На английски език

adDIT (The Adolescent type 1 Diabetes cardio-renal Intervention Trial) – проучване за сърдечно-съдова и бъбречна функция при подрастващи със захарен диабет тип 1
ACR (albumin-to-creatinin ratio) - отношение албумин/креатинин
ADA (American Diabetes Association) – Американска Диабетна Асоциация

AGEs - крайни продукти на тъканно гликиране

AHA (American Heart Association) - Американската сърдечна асоциация

ApoA1 – аполипопротеин А1

ApoB100 – аполипопротеин В100

САСТI (Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes) Study - проучване, изследващо калцификацията на коронарните артерии при ЗДТ1

CAP (controlled attenuation parameter) – контролиран атенюиран параметър

CTLA4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Associated Protein 4) – Цитотоксичен Т-лимфоцитен асоцииран антиген 4

DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) Study – проучване относно диетични подходи за спиране развитието на артериална хипертония

DPP-4 (dipeptidyl peptidase) - дипептидил пептидаза 4

ESC (European Society of Cardiology) – Европейско дружество по кардиология

eGFR - изчислена гломерулна филтрация

EGIR (European Group of Insulin Resistance) - Европейската група за изучаване на инсулиновата резистентност

FLI (fatty liver index) – индекс за мастен черен дроб

FTO (Alpha-Ketoglutarate Dependent Dioxygenase) ген - ген, кодиращ ензима алфа-кетоглутарат-зависима диоксигеназа

GAD65 - глутамат декарбоксилаза-65

GAD65-Ab - антитела към глутамат декарбоксилаза-65

GDR (glucose disposal rate) - количеството метаболизирана глюкоза

GIP (gastric inhibitory polypeptide) - стомашен инхибиторен полипепти

GLP-1 (glucagon-like peptide-1) – глюкагоно-подобен пептид-1

GWAS (genome-wide association study) – изследване на целия геном

HDL (high-density lipoprotein) – липопротеин с висока плътност

HeFH (Heterozygous Familial Hypercholesterolemia) - фамилната хетерозиготна хиперхолестеролемия

HLA (human leukocyte antigen) – човешки левкоцитен антиген

HOMA-IR - хомеостазен модел за оценка на инсулиновата резистентност

hsCRP - високочувствителен С-реактивен протеин

HSI(hepatic steatosis index) – индекс за чернодробна стеатоза

IDF (International Diabetes Federation) – Международна Диабетна Федерация

IDS (Immunology of Diabetes Society) – Диабетно дружество по имунология

IMT (intima media thickness) – дебелина на интима медия

INS ген – инсулинов ген

IAA - инсулинови автоантитела

IA2 – тирозин фосфатаза

IA2-Ab – антитела към тирозин фосфатаза

ICA69 - антитела към островноклетъчен антиген-69

JIS (Joint Interim Statement) - съвместно становище на редица организации

LADA - latent autoimmune diabetes in adults - латентен автоимунен диабет при възрастни

LDL (low-density lipoprotein) – липопротеин с ниска плътност

Lpa - липопротеин(а)

LPL (lipoprotein lipase) - липопротеин липаза

MRI-PDFF (magnetic resonance imaging-proton density fat fraction) - ядрено-магнитен резонанс чрез мастна фракция на протонната плътност

NCEP (National Cholesterol Education Program) - Национална програма за обучение по холестерол

NICE (National Institute for Health & Care Excellence) - Национален институт за здравни грижи и високи постижения

NFS (NAFLD Fibrosis Score) – индекс за чернодробна фиброза

NIRAD (Non-Insulin Requiring Autoimmune Diabetes) – проучване за автоимунен диабет, който не изисква лечение с инсулин

NO (nitric oxide) – азотен оксид

PTPN22 ген (protein tyrosine phosphatase) – ген, кодиращ протеинова тирозин фосфатаза 22

PWV (Pulse Wave Velocity) -скорост на пулсовата вълна

SGLT-1 (sodium-glucose cotransporter-2) – натриево-глюкозен ко-транспортър 1

SGLT-2 (sodium-glucose cotransporter-2) – натриево-глюкозен ко-транспортър 2

TEDDY - The Environmental Determinants of Diabetes in the Young – проучване за влияние на факторите на околната среда върху диабета при млади индивиди

VAI (visceral adiposity index) - индекс на висцерално затлъстяване

VEGF-A - съдово-ендотелен растежен фактор-A

VLDL (very low-density lipoprotein) – липопротеин с много ниска плътност

VFA - висцерална мастна тъкан

WHO (World Health Organization) – Световна Здравна Организация

WtHR (waist to height ratio) - отношението талия към ръст

ZnT8 - цинков транспортър 8

ZnT8-Ab - антитела към цинков транспортър 8

ВЪВЕДЕНИЕ

Пандемията от захарен диабет продължава да нараства в световен мащаб. В подкрепа на това са данните от последното издание на Атласа на Международната Диабетна Федерация, според което хората със захарен диабет на възраст между 20 и 79 години към 2021 г. са почти 537 милиона в света и се очаква тази цифра прогресивно да нарастне до 643 милиона през 2030г. и до 783 милиона през 2045 година (IDF Atlas, 10 издание, 2021).

Захарен диабет тип 1 (ЗДТ1) е автоимунно заболяване, за което данните от големите епидемиологични проучвания и национални регистри в последните години показват ръст в заболяемостта. Наред с това се задълбочава пандемията от затлъстяване в световен мащаб, която засяга както общата популация, така и различни субпопулации, включително пациентите със ЗДТ1. Както диабетът, така и затлъстяването са разпознати от Световната Здравна Организация като епидемии на съвремието. С оглед нарастващата епидемия от затлъстяване, голямо внимание се обръща на всички фактори, които допринасят за развитието на повишен сърдечно-съдов риск при лица, които вече имат такъв от страна на дългогодишния захарен диабет.

През изминалото десетилетие понятието метаболитен синдром, характерно като съпътстващо захарен диабет тип 2 (ЗДТ2), се отнася във все по-голяма степен и към пациентите със ЗДТ1. За това свидетелства все по-трудното разделяне в клиничната практика на двата типа захарен диабет по фенотипни характеристики. Въпреки че захарен диабет тип 1 се характеризира като състояние на инсулинов дефицит, все по-често в тази популация се разпознава съвместното наличие и на инсулинова резистентност и характеристики на метаболитен синдром (MetS), което изисква уточняване на влиянието на тези нови фенотипни характеристики и отношението им към общия кардио-метаболитен риск при тези пациенти. Неоспорими са метаболитните промени и в тази популация в резултат на предразполагаща към наднормено тегло и затлъстяване околна среда, но наличието на наднормено телесно тегло и затлъстяване не би могло да обясни всички настъпващи отклонения. Натрупващата се информация за наличие на инсулинова резистентност и повишен сърдечно-съдов риск, включително и при индивиди с нормално телесно тегло, и при пациенти със ЗДТ1 с нормално телесно тегло, доказва влиянието на редица други фактори в единния континуум на рисков профил при тези пациенти.

Когато се разглежда лице със ЗДТ1 и компоненти на метаболитен синдром, следва да се имат предвид две отделни хронични състояния - от една страна хипергликемията, която е ултимативна при лица със ЗДТ1, а от друга – съвкупността от метаболитни отклонения, възникнали преди, едновременно или след изявата на ЗДТ1, но съществуващи в един и същ

индивид. По този начин пациентите със ЗДТ1 вече се асоциират с една хетерогенна клинична характеристика, която създава множество терапевтични предизвикателства.

Идентифицирането на пациенти със захарен диабет с повишен риск от сърдечносъдови усложнения и ранна смъртност е от решаващо значение по отношение на превенцията на тези проблеми. Клиницисти и изследователи са изправени пред задачата за установяване на ясни критерии за оценка на рисков кардио-метаболически профил при ЗДТ1 поради невъзможността чрез настоящите компоненти на метаболически синдром да се идентифицират лицата с повишен риск. Съвременните дефиниции за метаболически синдром не са подходящи за приложение при пациентите със ЗДТ1 поради факта, че всички имат отклонение в нивото на гликемията, и на базата на два от останалите критерии може да се надцени разпространението на метаболически синдром в тази популация. Освен това, широкото използване на антихипертензивни и липидопонижаващи лекарства за превенция на сърдечни и бъбречни усложнения, може да допринесе за надценяване на разпространението на повишено артериално налягане и хипертриглицеридемия като компоненти на метаболически синдром.

Въпреки всичко това, съществуват солидни данни за повишен сърдечно-съдов риск в популацията със ЗДТ1, при наличие на отклонения в метаболическите показатели. Поради ограниченията на използваните досега модели, е необходимо допълнително детайлно изследване на различни кардио-метаболически фактори и маркери, които да помогнат за изготвяне на алгоритъм за определяне на субпопулацията в риск. От практическа гледна точка изясняването на факторите, които влияят върху сърдечно-съдовия риск в допълнение към съществуващия такъв в популацията със ЗДТ1, би довело до създаване на индивидуален подход към тези пациенти, както в ежедневната клинична практика, така и при изработването на стратегии за модификация на рисковите фактори и лечението им на популационно ниво.

ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

I. Захарен диабет тип 1

1. Дефиниция и разпространение

Захарният диабет е метаболитно заболяване с хронично-прогресиращ ход, което се характеризира с хипергликемия на базата на инсулинов дефицит и/или инсулинова резистентност. Подлежащият патогенетичен дефект при захарен диабет тип 1 (ЗДТ1) е абсолютният инсулинов дефицит поради унищожаване на инсулин-продуциращите бета-клетки на панкреаса, който при 90% от случаите се дължи на автоимунен процес, и в около 10% от случаите е идиопатичен (1). ЗДТ1 представлява около 10 % от всички случаи на захарен диабет (2). Типична е изявата му в периода на детство и юношество, но почти половината от пациентите със ЗДТ1 са с изява на заболяването в зряла възраст (3).

Честотата на ЗДТ1 варира в различните региони в диапазона 7-12% от всички случаи на диабет, като според Атласа на Международната диабетна федерация се регистрират около 150 хиляди нови случая годишно при деца до 19-годишна възраст (4). Две големи епидемиологични проучвания, DIAMOND и EURODIAB съобщават за нарастваща заболеваемост от ЗДТ1 с 3.9% и 2.8% годишно, съответно в световен и европейски мащаб за 10-годишен период (5-6). По-съвременен проучване за период от 25 години (1989-2013) изследва 26 европейски центъра като потвърждава тенденцията за ръст в заболеваемостта на ЗДТ1 при деца с 3-4% годишно (7), а друго проспективно проучване с 8-годишно проследяване (2002-2012) в САЩ – с 1,8% при деца и подрастващи (8). Освен при деца, сходна тенденция за увеличаване на заболеваемостта се наблюдава и във възрастовата група на подрастващи и ранна зряла възраст (9-11). При задържане на тази тенденция, се очаква честотата на ЗДТ1 да се удвои в следващите 20 години (12). Заедно с нарастващата заболеваемост, пиковата възраст на диагнозата е изместена към по-ранна възраст през последните две десетилетия (13).

Традиционно се смята, че ЗДТ1 се проявява често в детството или юношеството и по-рядко в зряла възраст. Следователно, голям брой проучвания докладват за честотата на ЗДТ1 сред деца и юноши, докато сравнително по-малко проучвания съобщават данни за честотата на ЗДТ1 при възрастни (4). С увеличаване на възрастта на изява, клиничният ход на заболяването има тенденция към „по-леко“ протичане и по-протрахирана бета-клетъчна деструкция, което прави разграничаването между ЗДТ1 и ЗДТ2 сериозно предизвикателство. Подобни трудности се отнасят и за латентния автоимунен диабет при възрастни (LADA), който показва особености както на ЗДТ1, така и на ЗДТ2 (14). Честотата на ЗДТ1 при възрастни като цяло е по-висока при мъжете, отколкото при жените. Атласът на Международната диабетна федерация отбелязва повече от 30-кратно изменение на годишната честота на ЗДТ1 при възрастни, като процентите

варира от по-малко от 1 на 100 000 в Китай до над 30 на 100 000 в региони на Северна Европа и Източна Африка. Различията в честотата на ЗДТ1 с изява в зряла възраст отразява най-общо географските вариации на ЗДТ1 с начало в детска възраст, при което страни с висока честота при деца и юноши показват тенденция към по-висока честота на ЗДТ1 и в зряла възраст. Според системен преглед на Международната диабетна федерация на наличните данни от 1973 до 2019г в проучвания при лица на възраст ≥ 20 години, честотата на ЗДТ1 при възрастни не намалява с нарастване на възрастта и остава значителна през целия живот (4). В подкрепа на тези данни, интересен скорошен анализ на генетичен риск за ЗДТ1 в зряла възраст на Обединеното кралство (UK Biobank) прави заключение, че честотата на новопоявил се ЗДТ1 е доста стабилна в зряла възраст и че 42% от случаите на ЗДТ1 са диагностицирани при хора на възраст между 31 и 60 години (15).

2. Патогенеза

Патогенезата на ЗДТ1 се характеризира с участието на множество генетични фактори и фактори на околната среда. Въпреки че настъпва автоимунен процес, имащ за резултат загуба на бета-клетъчна маса, точната етиопатогенеза на това заболяване остава до голяма степен неясна и е обект на проучвания. Основните фактори, свързани с генетичната предразположеност към ЗДТ1, са свързани с клас II на HLA гените, като към момента са добре известни и около 60 генетични локуса извън HLA-системата (16). Наследственият риск за развитие на ЗДТ1 до голяма степен се определя от полиморфизми в рамките на HLA региона на главния комплекс на тъканната съвместимост с най-важни локуси – HLA-DR и HLA-DQ. Вариации във всеки локус определят риска на съответните хаплотипове. Така например DRB1*04:01 и DRB1*04:05 положителните хаплотипове са свързани с най-висок риск, DRB1*04:02 и DRB1*04:04 - с по-нисък риск, а DRB1*04:03 променя хаплотипа към протективен (17). Комбинацията от унаследените родителски хаплотипове определя риска от развитие на ЗДТ1 при всеки индивид. В повечето случаи този риск е кумулативен от общата сума на отделните хаплотипове, но има доказателства, че комбинацията от двата хаплотипа DR3-DQ2 и DR4-DQ8 е свързана с по-висок риск в сравнение с хомозиготното носителство на всеки един от тях. Едно проучване показва, че в населението от европейски произход генетичната предразположеност към ЗДТ1 е свързана предимно с HLA-DRB1, HLA-DQA1 и HLA-DQB1 и може да бъде сведена до три аминокиселинни позиции - две в DR β (13 и 71) и един във веригата DQ β (57), като моделът обяснява 26.9% от общата фенотипна вариация (18). Множество гени извън HLA региона, свързани с риск от развитие на ЗДТ1, са обект на проучвания като най-силно въздействие сред локусите е идентифицирано в полиморфизми на инсулиновия (INS) и RPTN22 (който кодира лимфоцит протеин тирозин фосфатаза) гени. В повечето случаи идентифицираните гени са свързани с имунна регулация или функция на β -

клетките, което подчертава значението им в патогенезата на ЗДТ1. Много от тези гени са свързани и с други автоимунни заболявания, като целиакия, системен лупус, множествена склероза и ревматоиден артрит, което подчертава споделените механизми за развитие на различни автоимунни заболявания (13).

Автоантителата, които най-често присъстват в серума на пациенти със ЗДТ1 са инсулинови антитела (IAA), антитела към глутамат декарбоксилаза-65 (GAD65), антитела към IA-2 антиген (IA-2A) и антитела към цинков транспортер 8 (ZnT8). Няколко други описани автоантитела срещу островните клетки, макар и доста редки, са антитела към антиген-69 (ICA69), към 38-kDa мембранен гликопротеин, наречен Glima и към Tetraspanin-7. Измерване на нивата на островно-специфични автоантитела в серума помага в клиничната практика за идентификация на ЗДТ1 и убедително демонстрира, че е възможно да се предскаже появата на ЗДТ1 при повечето пациенти преди появата на дисгликемия (19)(20). Скорошно пилотно проучване на българска популация възрастни индивиди със ЗДТ1 (n=160) с малка давност на заболяването демонстрира, че комбинацията от трите островноклетъчни антитела (GAD65, IA2 и ZnT8) идентифицира 99.4 % от случаите на ЗДТ1 (F=[3,3] 5.36, p = 0.021, r=0.954). В това проучване изследването на GAD 65-Ab диагностицира 90.6% от антитялопозитивните пациенти със ЗДТ1, като добавянето на IA 2-Ab като втори имунологичен маркер увеличава този процент на 94.4% (F=[2,3] 11.9, p<0.001, r=0.776), а използването на ZnT8-Ab вместо IA 2-Ab като втори имунологичен маркер, води до идентифициране на 98.8 % от случаите (F=[2,3] 34.4, p < 0.001, r=0.922) (21). Това очертава ZnT8-Ab като важен и независим диагностичен маркер, заемащ втора позиция по честота и диагностична чувствителност след GAD65-Ab (22). В случай, че присъства само едно от основните автоантитела, рискът от ЗДТ1 все още е сравнително нисък, но присъствието на две или повече автоантитела показва висока вероятност за развитие на заболяването (23). Времева рамка за развитие на ЗДТ1 при наличие на антитялопозитивност е около 20 години, през което време е възможно настъпването и на отрицателна сероконверсия, която намалява риска от клинична изява на заболяването (24).

Нарастването на честотата на ЗДТ1 в генетично стабилни популации е най-силното доказателство за основната роля на факторите на околната среда в етиологията на болестта. Значението на промените в начина на живот, съпътстващи индустриалния и икономически напредък в развитите страни, е забелязано през втората половина на XX век, което съвпада с многократното увеличение на честотата на ЗДТ1 в детска възраст (25). Огромен е броят на проучванията, предполагащи ролята на различни микробни агенти и хранителни фактори, но резултатите от тях са до голяма степен противоречиви (26). Описани са специфични зависимости на началото на заболяването със сезонното разпределение на някои вирусни инфекции – първоначално паротит и рубеола в зимните месеци, а през последните няколко

години и човешки ентеровирус (Коксаки В вирус и еховирус) с пик в късните летни месеци. Смята се, че вирусните инфекции ускоряват клиничната изява на ЗДТ1 вероятно поради повишените инсулинови нужди (27). Интересна е хипотезата, че рисковите фактори на околната среда за аутоимунитет са важни още в ранна детска възраст вкл. през феталния период. При децата, родени в средата на зимата, спадът на плацентарни майчини антитела срещу множество вируси инфекции, който обикновено се появява на около 6-месечна възраст, се случва през лятото, когато броят на циркулиращи вируси обикновено е нисък. Това предполага, че раждане в средата на зимата се явява протективен фактор за ЗДТ1 (28). Чревната микробиота се смята за друг важен фактор за развиващата се имунна система, с възможна роля в аутоимунитета, вкл. при ЗДТ1 (29). Сравнителен анализ на деца с множество островноклетъчни аутоантитела показва повишено наличие на видове *Bacteroides* в сравнение с видове *Firmicutes* спрямо здрави контроли. Други функционални анализи показват ниска населеност на бактериални видове, продуциращи бутират, който от своя страна произвежда муцин, важен за целостта на чревната лигавица, като липсата на муцин предполага развитие на повишена чревна пропускливост (30). От друга страна, голямо проучване над рисковите фактори в ранна възраст - *The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY)* – не установява намаляване на микробното разнообразие при деца със ЗДТ1 (31). Приносът на различни хранителни фактори за риска от ЗДТ1 е интензивно изследван. Например наднорменото тегло и затлъстяването, специфични хранителни компоненти (краве мляко), дефицит на витамин Д, продължителност на кърменето <6 месеца, захранването с твърди храни <4 месеца, въвеждането на глютен след 9-месечна възраст, се описват като фактори с вероятна положителна връзка за развитие на ЗДТ1, докато използването на рибено масло, съдържащо полиненаситени мастни киселини, се смята с протективна функция (13). Всъщност хипотезата за натрупване („overload hypothesis“), предполага, че всеки фактор на околната среда, който причинява прекомерен стрес на β -клетките, може да ги сенсibiliзира към имунната система и да ускори смъртта им (27). Въпреки че много от факторите, влияещи върху етиологията и патогенезата на ЗДТ1, остават неизвестни, идентифицирането на бета-клетъчните стресори би дало ценни резултати за елиминиране на рисковите фактори на околната среда с цел първична превенция и модифициране на риска от ЗДТ1.

3. LADA - латентен аутоимунен диабет при възрастни

През последните две десетилетия в диабетологията се натрупват данни, които насочват заслужено специално внимание към един нов подтип диабет и подробното му изучаване като самостоятелна клинична единица. През 1977 г. Irvine и сътр. описват за първи път пациенти със ЗДТ2, но и с островноклетъчни (ICA) антитела и инсулинова зависимост (32), докато през 1993 Tuomi и сътр. дават наименование на този вид диабет и го наричат LADA (latent autoimmune

diabetes in adults), латентен автоимунен диабет при възрастните, като откриват, че GAD65-Ab го разграничават от тип 2 диабет с по-голяма точност околното други видове антитела (33). Състоянието е известно още като „тип 1.5 диабет“, „бавно прогресиращ инсулинозависим диабет“ и „латентен диабет тип 1“ и описва най-общо хетерогенна група от пациенти, първоначално определени като ЗДТ2 поради липсата на инсулинова зависимост и кетоацидоза при изявата на заболяването, но с наличие на някое от серумните островноклетъчни антитела и бавно прогресиращо, но впоследствие неминуемо отпадане на бета-клетъчната функция.

През последните две десетилетия няколко големи мултицентрови проучвания доказват, че LADA е най-предобладаващият тип автоимунен диабет при възрастната популация, със значителна вариабилност между 2 и 12% според етническа принадлежност, географско местоположение и вид на използваните автоантитела за скрининг (34-37). Най-общо този тип преобладава в Кавказката раса, Северна Европа и в някои региони на Китай с азиатско население, в сравнение с по-слабо разпространение в афро-американска и испанска популация (38). Въпреки нарастващата му честота, както и бавната, но неминуема прогресия до бета-клетъчно изчерпване, изследванията за този тип диабет са оскъдни. LADA се позиционира в средата на спектъра между ЗДТ1 и ЗДТ2, тъй като в своята обхватност включва различна ангажираност на бета-клетъчния автоимунитет, от една страна, и на наличната инсулинова резистентност, от друга. Това определя изключителното разнообразие на клинична картина при LADA. В опит да обедини хетерогенния характер на състоянието в стандартна дефиниция, IDS (Immunology of Diabetes Society) през 2005 дефинира 3 критерия за поставяне на диагнозата: 1) късна изява на диабета, след 35-годишна възраст 2) наличие на циркулиращи островноклетъчни антитела и 3) липса на необходимост от инсулиново лечение за не по-малко от първите 6 месеца на заболяването (39). Никой от тези критерии не е категоричен, като се има предвид, че LADA е клиничен и метаболитен хибрид на ЗДТ1 и ЗДТ2. Според най-съвременните схващания възрастта, която определя демаркационната граница, както и нуждата от инсулиново лечение от самото начало на заболяването, са субективни критерии, които изискват преоценка (39).

Латентният автоимунен диабет при възрастни показва генетични, имунологични и фенотипни прилики както със ЗДТ1, така и със ЗДТ 2.

Генетични прилики

Първото мащабно геномно проучване (GWAS) дава данни за генетичните сходства между LADA, ЗДТ1, ЗДТ2, и здрави контроли без диабет. Резултатите показват по-голямо генетично сходство на LADA със ЗДТ1 по отношение на следните генетични локуси: HLA-DQB1, SH2B3, CTLA4, RPTN22, INS VNTR клас I и новооткрития PFKFB3 (40-42). От друга страна, в

относително малко проучвания, LADA се свързва с най-силния генетичен вариант на ЗДТ2 - TCF7L2, особено в случаи на наднормено тегло, както и с PFKFB3 (40,43). В световен мащаб е възприето, че LADA е генетична съвкупност на различни характерни за тип 1 и тип 2 диабет локуси, като преобладаването на генетичен заряд се асоциира и с титъра на GAD65 антитела (44).

Имунологични прилики

Още според постулатите на Витебски LADA се причислява към автоимунния диабет поради 1) наличието на имунно обусловена бета-клетъчна загуба, бавнопрогресираща, с поява на автоантитела и автореактивни Т-клетки срещу бета-клетъчни протеини; 2) съществуващата връзка със суспектни за ЗДТ1 гени от главния комплекс на тъканната съвместимост; 3) високата честота на асоциирани други автоимунни заболявания (45). Съвременната идея за тип LADA е като субтип автоимунен диабет, включен в категорията ЗДТ1 от класическата двойнсвена класификация (46). GAD65 антителата са най-използваният и чувствителен имунологичен маркер за идентифициране на LADA. Те не зависят от възрастта на изява и се съхраняват за по-продължителен период от време след начало на заболяването - 81 до 97.9% от пациентите с LADA остават GAD65-позитивни 6-12 години от начало на заболяването. За разлика от тях, останалите островноклетъчни антитела – IA-2A, IA-2, ZnT8, tetraspanin 7, се срещат по-рядко при LADA и показват негативна обратна зависимост от възрастта на изява на заболяването (19,38,47-52).

В литературата се натрупват все повече доказателства за връзката между клиничната характеристика при LADA и положителния имунологичен панел и особено титъра на антитела GAD65. Пациентите с висок титър на GAD 65 антитела са по-млади, с по-високи стойности на гликиран хемоглобин, по-нисък индекс на телесна маса (ИТМ), с ниска честота на съпътстващи компоненти на метаболитен синдром и по-висока честота на други антитела напр. IA2 и TPO, т.е те показват по-голямо сходство на протичане на заболяването както при класически ЗДТ1 (53-55,543). Пациентите с LADA, положителни за IA-2, наподобяват фенотипно ЗДТ2, имат по-висок ИТМ и достигат протрахирано необходимост от лечение с инсулин (56). Подобно влияние на антителния титър върху клиничната картина до момента е описано само за антитела GAD65. В проучването NIRAD 4 не е установена сигнификантна разлика във фенотипните прояви между ZnT8+ и ZnT8- пациенти с LADA (57). Редица проучвания показват, че прогресията към инсулиново лечение е значимо по-висока в групата пациенти с висок титър на GAD65. Liu и сътр. подчертават, че единствено високият титър GAD65 антитела показва бърза бета-клетъчна загуба при пациенти с тип LADA (58). По отношение на съпътстващи автоимунни болести. GAD65 се смятат за предиктивни маркери за автоимунитет на

щитовидната жлеза (44,54), докато IA-2 автоантителата придават висок риск за цьолиакия (49). Необходимостта от скринингово изследване на GAD65 антитела при новоткрит захарен диабет (ЗД) се потвърждава от големи епидемиологични проучвания, според които до 12% от пациентите се оказват GAD65-Ab положителни, като ранната диагноза е от първостепенно значение за започване на подходящо лечение и предотвратяване на усложнения. Според настоящите общи препоръки скрининг за LADA трябва да се обмисли при пациенти с привидно ЗДТ2, които не постигат адекватен гликемичен контрол в рамките на разумен период от време, въпреки придържане към терапия, при липса на наднормено тегло и характеристиките на MetC и имащи роднини от първа степен с други автоимунни заболявания, включително тиреоидит на Хашимото, Базедова болест, цьолиакия, ревматоиден артрит или пернициозна анемия.

Фенотипни прилики

Въпреки автоимунния характер на LADA, според натрупаните данни честотата на оформен MetC при пациентите с LADA варира от 37.3% до 74.1% (59-64) и е сигнификантно по-висока в изследваната популация с LADA в сравнение с контролна група без диабет, а в сравнение с честотата на MetC при ЗДТ1 и ЗДТ2, заема междинна позиция (62-63). Интерес представляват две големи популационни проучвания, които докладват, че наличието на наднормено тегло/затлъстяване е рисков фактор за развитие на LADA, като по този начин подчертават ролята на инсулиновата резистентност като възможен предшественик на това състояние (65). Отделни проучвания установяват сходна инсулинова резистентност при пациенти с LADA, сравнени с подбрана по ИТМ и възраст контролна група със ЗДТ2, като наличието на инсулинова резистентност предполага развитие на LADA или на ЗДТ2 с еквивалентна възможност (64,66). От друга страна проучването Action LADA 3 хвърля сянка върху тези твърдения с данните за сигнификантно по-ниска честота на компонентите на MetC при пациенти с LADA в сравнение със ЗДТ2, като определя гликемията като единствен общ компонент между ЗДТ2 и LADA (62). Проучвания върху инсулиновата резистентност показват, че пациентите с LADA са с понижена инсулинова чувствителност в сравнение със здрави контроли, но тя е сходна или по-ниска в сравнение с тази при пациенти със ЗДТ2 и е зависима от ИТМ (67-68). Макар че пациентите с LADA са по-слаби, с по-добри липидни показатели и стойности на артериално налягане, три големи проучвания – Botnia study, Freemantle study и HUNT study не отчитат разлика по отношение крайната сърдечно-съдовата заболеваемост в сравнение с пациенти със ЗДТ2 след корекция за традиционните сърдечно-съдови рискови фактори (39). Следователно LADA се свързва както с микроваскуларни, така и с макроваскуларни усложнения като ЗДТ1 и ЗДТ2.

II. Метаболитни отклонения при захарен диабет тип 1

1. Затлъстяване при захарен диабет тип 1

Към настоящия момент в литературата широко се дискутира въпросът съществува ли проблемът затлъстяване при пациентите със ЗДТ1, съществува ли причинно-следствена връзка между двете състояния, какви са основните рискови фактори за затлъстяване и какви са основните рискове от наличието на затлъстяване, както и с какви терапевтични средства се разполага при тази група пациенти.

В последното десетилетие големи епидемиологични проучвания и национални регистри отчитат висока честота на наднормено тегло и затлъстяване при ЗДТ1 - до 50%, и до 40% на оформен MetC (69-70). Данните при деца в САЩ от регистъра T1D Exchange Clinic Registry, който обхваща популация от 5 529 деца със ЗДТ1, показват честота на наднормено тегло 23%, и на затлъстяване - 13% (71-72), като тенденцията е за прогресивно нарастване на този процент (73). Друг Европейски регистър (German/Austrian DPV Registry), анализиращ 12 774 деца със ЗДТ1, докладва честота на наднормено тегло 13%, и на затлъстяване - 3% (9). Голямо проучване, обхващащо деца и подрастващи със ЗДТ1 в Германия, Австрия и САЩ, докладва дори по-висока честота на наднормено тегло - 24%, а на затлъстяване - 12% (11). Сходни са и данните от проучването SEARCH for Diabetes in Youth сред американска популация на възраст 3-19 години, които докладват честота на наднормено тегло 22.1% и на затлъстяване – 12.6 % (74). Честотата на наднормено тегло и затлъстяване е висока още към момента на диагностициране на ЗДТ1, като варира в диапазона 8-21% (75-76), а според анализ на база данни на медицинска документация на клиницисти за американска популация, обхващаща периода 2009-2011 година, тази цифра е 48% (77).

Епидемиологичните данни са сходни и при възрастната популация пациенти със ЗДТ1, като при млади възрастни честотата на наднормено тегло и затлъстяване варира според различните проучвания от 13-33% (78-79), докато във възрастовата група над 60 години достига до 35% (80). Честотата варира широко спрямо определението за затлъстяване и наднормено тегло, възрастта на изследваната популация и държавата на проучване. Освен че данните са категорични в насока пандемия от затлъстяване, големи проспективни проучвания показват задълбочаване на този проблем и трайна тенденция към прогресивно покачване на процента на затлъстяване при ЗДТ1. В проучването Pittsburgh EDC, обхващащо 20-годишен период (1987-2007), се установява увеличаване на наднорменото телесно тегло с 47% и 7-кратно покачване на процента на затлъстяване при тези пациенти (81). Друго проучване със 6-годишно проследяване също потвърждава тази тенденция, като демонстрира покачване на процента на наднормено тегло от 7.9 на 15.6% и на затлъстяване - от 3 на 6.5% (82). Честотата на затлъстяването

нараства и с напредване на възрастта (83). От друга страна Conway и сътр. установяват, че прогресията в увеличението на честотата на наднормено тегло и затлъстяване е независима от напредването на възрастта. Освен това те подчертават разрастването на проблема с по-бързи темпове при лица със ЗДТ1 отколкото в общата популация (81). Подобно на тях, лонгитудиналното проучване EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) също показва повишаване на честотата на затлъстяване от 1% (1983-1989) до 31% (2005г), което демонстрира значителна скорост на развитието му при ЗДТ1 в сравнение с общата популация (84). Предполага се, че популацията със ЗДТ1 е особено „застрашена“ от прогресивно затлъстяване поради няколко причини.

Една от вероятните причини за затлъстяване при тази група пациенти е заместителната терапия с екзогенен инсулин, като се имат предвид неговите анаболни ефекти, стимулирането на апетита, както и прекомерният прием на бързо-резорбиращи се въглехидрати за овладяване на хипогликемиите. При трайно подобряване на гликемичния контрол на фона на лечение с инсулин намалява глюкозурията и загубата на калории, което също е в основата на покачването на телесното тегло (85-87). Установена е позитивна корелация между ИТМ и инсулиновата доза на кг тегло (88), като покачването на инсулиновата доза е свързано с трикратно увеличение на риска за наднормено тегло (OR 3.38 (95% CI: 1.55–7.39), $p=0.002$) (89). Различните терапевтични схеми на приложение на инсулин са с различен ефект по отношение на телесното тегло. Големите епидемиологични проучвания - DCCT/EDIC с 6.5-годишно проследяване и Stockholm Diabetes Intervention Study със 7.5-годишно проследяване, сравняват интензифициран спрямо конвенционален режим на лечение при пациенти със ЗДТ1 и установяват покачване на теглото съответно с 4.6кг спрямо 3.7кг и на затлъстяването с 33% спрямо 19% в DCCT/EDIC (90)(91) и покачване на теглото съответно с 4.4кг спрямо 1.8кг при Stockholm Diabetes Intervention Study (92). Интензифицираният режим на лечение е свързан със 73% по-висок риск от наднормено тегло в тази популация (90-91).

Начинът на доставка на инсулина също се обсъжда като вероятна причина за покачване на теглото при тези пациенти. Подкожното аплициране води до нефизиологично разпределение на инсулина в циркулацията с хиперинсулинемия в периферното кръвообращение и хипоинсулинемия в порталната вена (93). Периферната хиперинсулинемия е причина за намалена липолиза, намалена периферна глюкозна утилизация и повишена липогенеза, докато релативно по-ниските нива на инсулин в порталното кръвообращение е свързано с повишена ендогенна глюкозна продукция, нарушена негативна обратна връзка на регулация на инсулиновата секреция, както и намалени нива на циркулиращ IGF-1. Понижените нива на серумен IGF-1 в комбинация с повишен растежен хормон и свързващ протеин за IGF (IGF-BP) са една от причините за периферна инсулинова резистентност (94).

Не е изяснен ефекта по отношение на телесното тегло при използване на инсулинова помпа като начин за доставка на инсулин. При пациенти с вече постигнат добър гликемичен контрол потенциално би могло да има допълнителни ползи, елиминирайки риска от хипогликемии и едновременно с това предотвратявайки излишния прием на бързи въглехидрати, коригиращи симптоматичните хипогликемии (95). Към момента липсват ясни клинични ползи в насока редукция на телесното тегло с администрирането на инсулин чрез подкожна продължителна инсулинова инфузия в сравнение с конвенционалните инсулинови апликации както след първата (96), така и при проследяване на десетата година от започване на инсулиновото лечение (97).

Друг клиничен фактор, който подпомага развитието на наднормено тегло при ЗДТ1 е именно прекомерният прием над препоръчителните 15 г (60 ккал) бързи въглехидрати за овладяване на симптоматична хипогликемия. Скорошни данни посочват, че въпреки тенденциите към общ спад на тежките хипогликемии с въвеждането в рутинната клинична практика на аналоговите инсулинови препарати и новите технологии за мониториране на гликемията (98)(99), наличието на ежедневни леки или значими хипогликемии и тяхната корекция с храна може сумарно да доведе до повишаване на телесното тегло с около 3 кг годишно. Лош поведенчески навик е и консумирането на по-голямо количество от необходимото за купиране на хипогликемичния епизод (100).

Съвременният стил на живот също е основен рисков фактор за наднормено тегло не само при ЗДТ2, но и при ЗДТ1. Характерно за част от пациентите е спазване на хранителен режим с повишен прием на мазнини и намален прием на въглехидрати, което води до изкуствено поддържане на релативно по-ниски дози на инжектирания инсулин. От друга страна, наред с предимствата, които имат новите инсулинови аналози, гъвкавият инсулинов режим е свързан с по-честа консумация на нездравословна висококалорийна храна с ниско съдържание на фибри и микроелементи, което води до прием на голямо количество „празни“ калории и последващо покачване на телесното тегло. Тези пациенти обичайно са с намалена физическа активност, поради страх от хипогликемии на фона на лечение с инсулин, както и при наличие на хронични усложнения на заболяването с ограничени възможности за физически натоварвания с голям интензитет (87,101-103) .

Други вероятни рискови фактори за затлъстяване при ЗДТ1 са женски пол, давност на захарния диабет, изява на заболяването през пубертета, както и хипергликемичните екскурзии, наблюдавани в хода на продължително глюкозно мониториране (104-105). Някои генетични фактори също са ангажирани в патогенезата на затлъстяването. Има данни, че деца с FTO ген,

rs9939609 алелен вариант (хомозиготен=AA или хетерозиготен=AT) са предразположени към наднормено тегло (9).

Двоен диабет

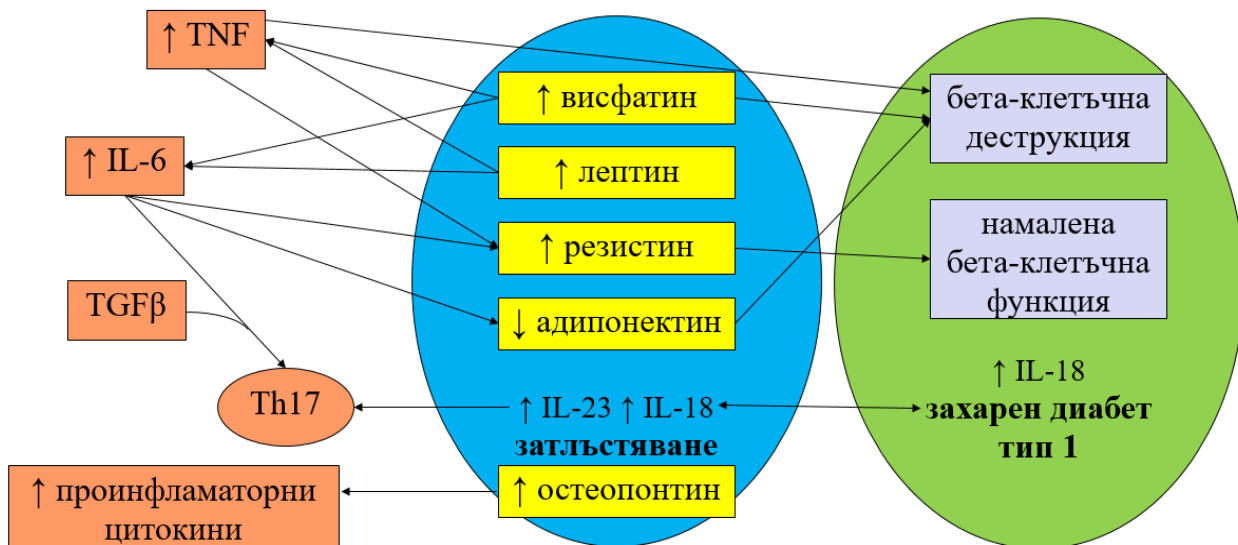
Посредством използване на хиперинсулинемична еугликемична кламп техника, която се приема за златен стандарт за оценка на инсулинова чувствителност, редица проучвания доказват наличие на инсулинова резистентност при пациенти със ЗДТ1 при сравнение със съответни по възраст, пол и индекс на телесна маса здрави контроли (106). Още през 1991г. Теуре и сътр. въвеждат понятието двоен диабет, дефинирано като съчетание от ЗДТ1 и ЗДТ2 при един и същи индивид (107). Като основен механизъм за развитие на двоен диабет се посочва наличието на инсулинова резистентност, резултат от комбинация на различни рискови фактори при тези пациенти – наличие на ЗДТ1, фамилност за ЗДТ2 и стил на живот (108). Според данните от регистъра Diabetes-Verlaufs-Dokumentation Registry, анализиращ 31 119 пациенти със ЗДТ1, честотата на двоен диабет достига 25.5% (109).

През 2009 година Wilkin и сътр. изказват друга теория за комбинацията на ЗДТ1 и ЗДТ2, според която двете състояния представляват континуум, като автоимунният процес се активира от наличието на подлежаща инсулинова резистентност и затлъстяване. Те определят ЗДТ1 и ЗДТ2 като едно и също нарушение на инсулиновата чувствителност, което се изявява на фона на различен генотип. По същество не се отрича наличието на автоимунен процес, но се поставя под въпрос неговата първична роля, като се приема, че автоимунният процес разграничава ЗДТ1 и ЗДТ2 само по бързината на изява на заболяването. Взаимодействието между инсулиновата резистентност и генетичния отговор определя възрастта, при която загубата на бета-клетки става критична (110).

В подкрепа на тази теория са някои изследвания, които показват, че по-високият ИТМ на 5-годишна възраст се свързва с по-висок риск за развитие на ЗДТ1 по-късно в детството. Децата със ЗДТ1 са по-тежки от техните здрави връстници в годината на диагностициране на заболяването. Установено е, че повишената честота на ЗДТ1 корелира със следните фактори: по-високо телесно тегло, прехранване на децата в ранна възраст, физически (инфекциозни и възпалителни процеси) и психологически стрес. Всички тези фактори правят бета-клетките на панкреаса по-чувствителни към имунна увреда с последваща апоптоза и изява на автоимунен ЗД (27,111-113). В подкрепа на относителната роля на затлъстяването за увеличаване на честота на ЗДТ1 е и голямо проучване в 26 европейски центъра, което подчертава, че за разлика от останалите европейски центрове, страни като Финландия и Норвегия, показват понижение в честотата на нововъзникнал ЗДТ1 паралелно с постигнато плато на наднорменото тегло в общата популация (7)(12).

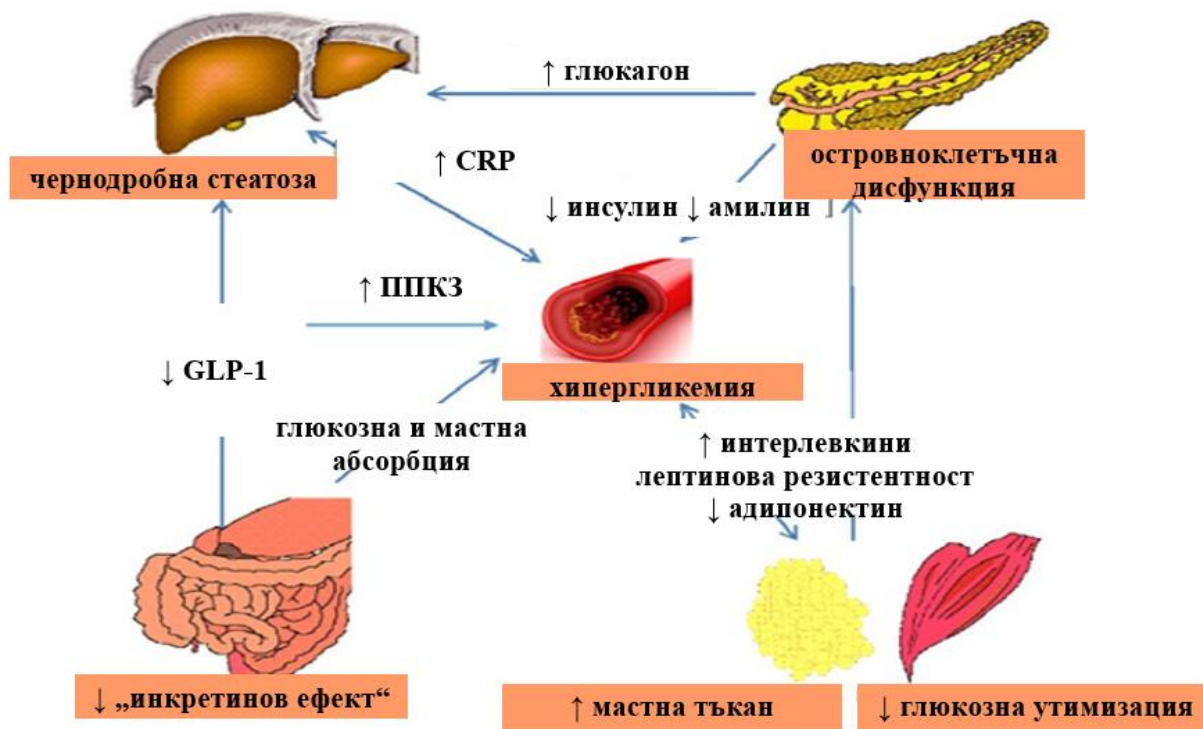
Активирането на проинфламаторния процес и патологичното действие на адипоцитокините върху функцията и морфологията на бета-клетката при двоен диабет са показани на Фигура 1. Връзката между хипергликемията, хормоналната регулация и нискостепенното възпаление при пациенти със затлъстяване и захарен диабет тип 1 е илюстрирана на Фигура 2.

Фигура 1. Патогенетични механизми при пациенти със захарен диабет тип 1 и затлъстяване.



Адаптирано по Granata M, Gomez-Ambrosi J, Barchetta I.(114)(115)(116)

Фигура 2. Връзка между хипергликемията, хормоналната регулация и нискостепенното възпаление при пациенти със затлъстяване и ЗДТ1



Адаптирано по Rizvi AA (117)

Независимо от причините, веднъж налице, наднорменото телесно тегло и затлъстяването крият здравни рискове, като лицата с двоен диабет се характеризират с наличие на инсулинова резистентност, повишени инсулинови нужди, повишен кардио-метаболически риск и повишен риск за развитие на хронични усложнения в сравнение с лица със ЗДТ1 и нормално телесно тегло (78). В скорошно проучване Parente и сътр. откриват силна независима връзка между централното затлъстяване и риска от хоспитализация и смъртност по повод на сърдечна недостатъчност при ЗДТ1 (118). Контролирането на телесното тегло при ЗДТ1 е важно поради добре известната връзка между затлъстяването и сърдечно-съдовата заболеваемост, като метаболитните отклонения, съпътстващи затлъстяването, като проинфламаторното състояние, могат да модифицират кардио-вакуларния риск при тази популация (119). Към момента няма официални препоръки за постигане и поддържане на добър гликемичен контрол и същевременно на оптимално телесно тегло, отнасящи се за популацията от ЗДТ1. Въпреки това известните към момента литературни данни дават обещаващи резултати, свързани с редуцията на телесно тегло (120).

Промяната в стила на живот има основно значение за регулирането на телесното тегло при ЗДТ1. В края на едногодишна програма, изготвена от мултидисциплинарен екип, се отчита 5-10% редуция на телесно тегло с помощта на подробен хранителен режим и ефективна стратегия за поведенчески промени (121). За разлика от препоръките при ЗДТ2, няма единно мнение за превъзходство на един хранителен режим спрямо други по отношение на лицата със

ЗДТ1, поради което общите препоръки насочват към редуциране на общия калориен внос с 25-30% и консумация на въглехидрати с нисък гликемичен индекс, високо съдържание на фибри, и избягване на рафинирани захари и свръхпреработени храни (122-124). Ограниченият прием на въглехидрати (<130 гр/ден) или кетогенната диета (<55 гр/ден) заедно с ограничаване на инсулиновите дози, доказани като ефективен начин за редукция на телесно тегло при лица със ЗДТ2, са с недостатъчна ефективност и безопасност при популация от ЗДТ1 поради риск от хипогликемия, кетоацидоза, намален глюкагонов отговор вследствие на редуцирани запаси от гликоген в черния дроб (125-126). Освен това хората със ЗДТ1 обикновено водят по-заседнал начин на живот в сравнение с хора без диабет, като главна бариера е страхът от хипогликемии (127).

Поради споменатите спецификите на тази популация и липсата на последователност към хранителни и двигателни режими, поведенческите промени имат ограничен ефект по отношение на затлъстяването при ЗДТ1. Актуален остава въпросът за търсенето на възможности за допълнително към ултимативното инсулиново лечение, което от една страна да намалява инсулиновата резистентност и редуцира инсулиновите дози като едновременно позволява поддържане на оптимален метаболитен контрол (128).

Одобрените медикаменти за редукция на тегло към настоящия момент в Европа са орлистат, налтрексон/бупропион и лираглутид 3 мг, като не са налични проучвания с тези лекарствени средства по отношение на тяхната ефективност при ЗДТ1, поради изключването на тези пациенти от основните проучвания (129). Прамлинтид е амилинов аналог, който в някои страни се използва рутинно в клиничната практика успоредно със субституиращата терапия с инсулин при пациентите със ЗДТ1. Мета-анализ от 13 проучвания показва, че добавянето на прамлинтид към лечението с инсулин води до значимо понижаване на нивото на HbA1c, обща и прандиална инсулинова доза и редукция на телесно тегло, като ефектът е дозозависим. По отношение на страничните ефекти се отчита увеличение на горно-диспептичните прояви и честотата на хипогликемиите при употребата му (130). Към настоящия момент метформин е одобрен за приложение при ЗДТ1, като според препоръките на NICE и ADA може да бъде добавен при ЗДТ1 и ИТМ >25 кг/м² (131). REMOVAL е скорошно дългосрочно проучване с 428 участници със ЗДТ1, сред които се наблюдава малка, но значима редукция на телесно тегло (-1.17 кг, 95%CI 1.66- -0.9) и освен това и редукция на дебелината на интима медия, но без промяна в нивата на HbA1c, инсулинови дози и честота на хипогликемии (132).

От наличните 6 GLP-1 рецепторни агонисти, към момента само действието на екзенатид и лираглутид са оценени в популация от ЗДТ1. Проведените до момента рандомизирани клинични проучвания с лираглутид посочват редукция на телесно тегло с 2 до 7 % или с 1.8 до

6.8 кг, като ефектът е дозо-зависим и по-добър при малка давност на захарния диабет при незначимо понижение на нивата на HbA1c (133-135). Механизмите, по които екзенатид се подрежда сред обещаващите медикаменти с допълнителни ползи при ЗДТ1, са повлияване на постпрандиалните хипергликемии, повишаване на инсулиновата чувствителност и редуция на телесно тегло (136). Противоречиво е използването на SGLT-2 инхибитори, и комбинацията от SGLT-2 и SGLT-1 инхибитори в терапията за затлъстяване при ЗДТ1, тъй като от една страна има убедителни данни за редуция в телесното тегло и подобряване на HbA1c, но от друга страна употребата им е свързана с по-висок риск от еугликемична кетоацидоза, както и симптоматични хипогликемии. Към момента в Европа разрешен за употреба в тази популация е дапаглифлозин 5 мг при ЗДТ1 и ИТМ>27 кг/м² (137). Лекарствата от групата на DPP-4 инхибиторите са с неутрален ефект по отношение на телесното тегло и на сърдечно-съдовите рискови фактори (138). В етап на разработване са няколко обещаващи медикамента, представляващи комбинация на различни инкретинови миметици като например тирзепатид (GIP и GLP-1-рецепторен агонист), комбинация от GLP1 агонист, GIP аналог и глюкагонови коагонисти/триагонисти, комбинация от семаглутид и прамлинтидов аналог (кагрилентид) и YY пептидни агонисти (139).

На таблица 1 са представени някои по-значими към момента проучвания за ефекта на оралните глюкозопонижаващи средства като допълнителна терапия на инсулиновото лечение при ЗДТ1.

Таблица 1. Проучвания, анализиращи ефекта на някои орални глюкозопонижаващи медикаменти като адювантна терапия към инсулиновото лечение при ЗДТ1.

		n	Продължителност (седмици)	Промяна в HbA1c (%)	Промяна в телесното тегло (kg)	Промяна в инсулинови те дози
Бигваниди						
REMOVAL(132)	Metformin 1000 mg	428	156	-0.13**	-1.17**	-0.05 IU/kg/ден
GLP-1 рецепторни агонисти						
Lira-1(133)	Liraglutide 1.8 mg	100	24	-0.2	-6.80*	-0.1 IU/kg/ден
ADJUNCT ONE(134)	Liraglutide 1.8 mg	1398	52	-0.2 **	-4.90 **	-5%* (ΔBL)
	Liraglutide 1.2 mg			-0.15*	-3.55**	-2% (ΔBL)
	Liraglutide 0.6 mg			-0.09*	-2.19**	+4% (ΔBL)
ADJUNCT TWO (135)	Liraglutide 1.8 mg	853	26	-0.35 **	-5.10**	0.90**
	Liraglutide 1.2 mg			-0.23**	-4.00**	0.93**
	Liraglutide 0.6 mg			-0.24**	-2.50**	0.95**
SGLT2 инхибитори						

DEPICT-1 (140)	Dapagliflozin 10 mg Dapagliflozin 5 mg	833	52	-0.36** (ΔBL) -0.33** (ΔBL)	-3.90** -2.56**	N R N R
DEPICT-2 (141)	Dapagliflozin 10 mg Dapagliflozin 5 mg	815	24	-0.42** -0.37**	-3.74% [†] -3.21% [†]	-16.71% -11.19%
EASE-1 (142)	Empagliflozin 25 mg Empagliflozin 10 mg Empagliflozin 2.5 mg	75	4	-0.53* -0.38** -0.49**	-1.90** -1.80** -1.50**	-0.07 IU/kg/ден* -0.09 IU/kg/ден* -0.08 IU/kg/ден*
EASE-2 (142)	Empagliflozin 25 mg Empagliflozin 10 mg	730	52	-0.45*** -0.39***	-3.60*** -3.20***	-12.9%*** -12.0%***
EASE-3 (142)	Empagliflozin 25 mg Empagliflozin 10 mg Empagliflozin 2.5 mg	977	26	-0.52*** -0.45*** -0.28***	-3.40*** -3.00*** -1.80***	-12.6%*** -9.5%*** -6.4%***
InTandem1 (143)	Sotagliflozin 400 mg Sotagliflozin 200 mg	793	52	-0.31** -0.25**	-4.34** -3.14**	-12.64%** -8.02**
InTandem1 (144)	Sotagliflozin 400 mg Sotagliflozin 200 mg	782	52	-0.32%* -0.21%*	-2.18** -1.98**	-8.17%** -6.26%*
InTandem1 (145)	Sotagliflozin 400 mg	1402	24	-0.46**	-2.98**	-5.3 UI/ден**
Амилинови миметици						
Whitehouse и сътр.(146)	Pramlintide 30μg или 60μg	480	52	-0.39**	NR	+2.3%* (ΔBL)
	Pramlintide 30μg или 60μg	296	29	-0.19	-1.3***(ΔBL)NR	-12% (ΔBL)
Edelman и сътр.(147)	Pramlintide 60μg или 90μg	651	52	-0.29**		NR
Ratner и сътр.(148)						
Забележки: [†] Средна промяна в процента. *p<0.05. **p<0.001. ***p<0.0001.						
Използвани съкращения: ΔBL, промяна от изходното ниво; NR, не е докладвано.						

Адаптирано по Vilarrasa и сътр. (78)

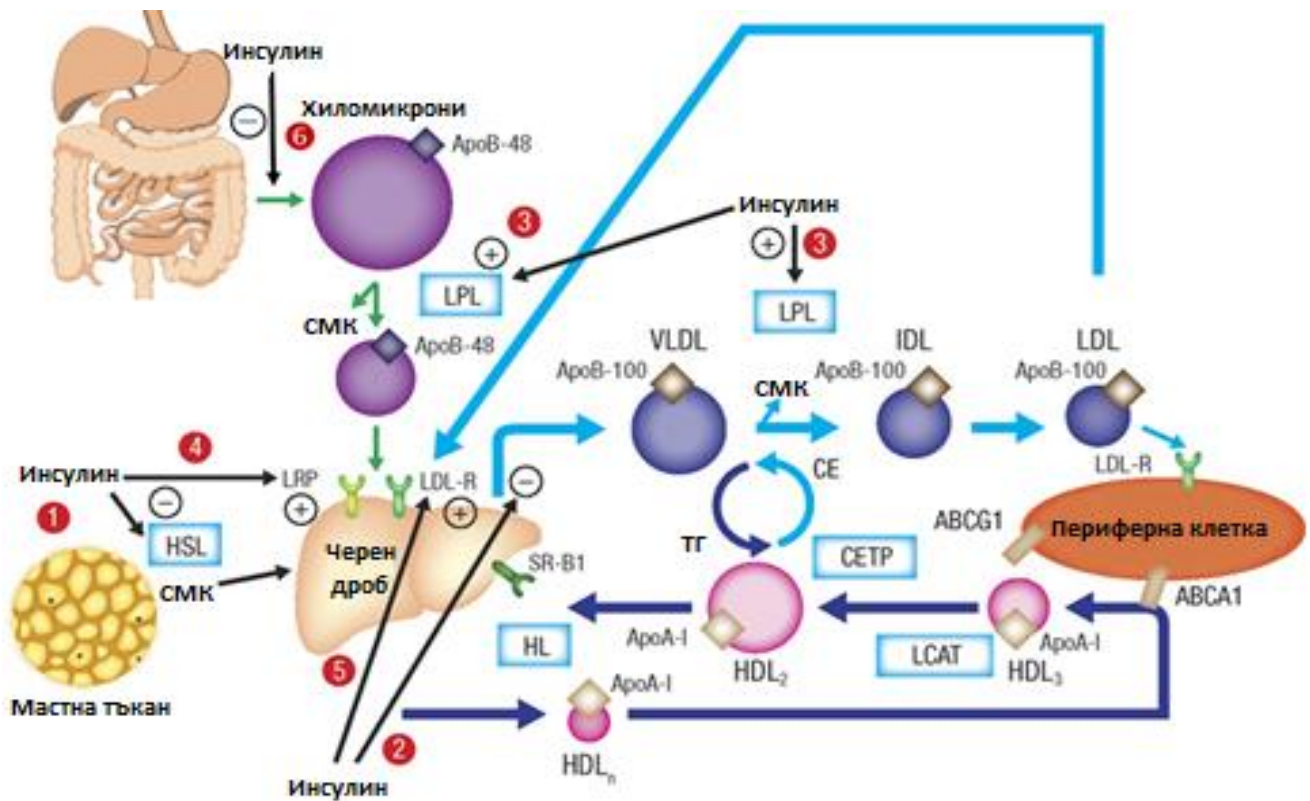
Към момента батриатричната хирургия при ЗДТ1 е разрешена при наличие на ИТМ >35 кг/м² със съпътстващи заболявания или при ИТМ >40 кг/м² (149). В литературата са налични ограничени данни от ретроспективни и обсервационни проучвания на хетерогенни по своя характер групи с малък брой пациенти със ЗДТ1 и затлъстяване, които показват данни за значима дългосрочна редуция на тегло, но при липса на ефект и дори влошаване на гликемичния контрол с непредвидими постпрандиални глюкозни флукуации и увеличаване на хипогликемичните епизоди в дългосрочен план (150-151). Въпреки противоречивите данни относно постигане на стабилен метаболитен контрол и повишения оперативен риск в тази популация, постоперативно се докладва подобрение на съпътстващите метаболитни отклонения като артериална хипертония и дислипидемия, с което се редуцира общия сърдечно-съдов риск в тази популация (152).

2. Дислипидемия при захарен диабет тип 1

Сърдечно-съдовите заболявания са водеща причина за заболяемост и смъртност сред популацията на ЗДТ1 (153). Гликемичният контрол се смята за тясно свързан със сърдечно-съдовия риск (154), но въпреки това дори при индивидите с добър контрол на ЗДТ1 (HbA1c <7.0%), смъртността от ССЗ е приблизително три пъти по-висока в сравнение с техните здрави контроли (154). Следователно други, негликемични фактори, играят роля в развитието на ССЗ и ускорена атеросклероза (119,155-156). Сред тях са и нарушенията в липопротеините, като атерогенната дислипидемия се свързва основно с промени в триглицеридите, HDL холестерол и LDL холестерол (157)(158)(159). Разбирането на основните нарушения на липопротеините изглежда е от решаващо значение за справяне със ССЗ при тази високорискова популация (159). Въпреки това, към момента научната информацията относно характеристиките на липидния профил при пациенти със ЗДТ1 в сравнение с общата популация е оскъдна и противоречива (160-162). В допълнение, фините методи за задълбочено изследване на разликите в липопротеините, а именно магнитно-резонансна спектроскопия, са използвани в малък брой проучвания, с лимитиран брой участници и показват хетерогенни резултати (163-166). Единственото проучване с голям брой участници, използващо ЯМР спектроскопия, е от преди повече от 15 години, поради което неговата представителност за съвременната популация със ЗДТ1 е разколебана (167). Генерално към момента има малко научни доказателства за извеждането на надеждни заключения относно диференциалния липопротеинов профил при ЗДТ1, особено по отношение на съвременните кохорти и използването на усъвършенствани аналитични инструменти.

Инсулинът играе важна роля в регулирането на липидния метаболизъм. Основните ефекти на инсулина върху метаболизма на липопротеините са показани на Фигура 3.

Фигура 3. Метаболизъм на човешки липопротеини и ефектите на инсулина върху метаболизма на липопротеините.



Адаптирано по Verges (168)

Инсулинът инхибира хормон-чувствителната липаза (1); инхибира производството на VLDL в черния дроб (2), активира липопротеин липазата (LPL) (3); повишава експресията на LDL рецепторния протеин (LRP) (4); повишава експресията на LDL рецептора (LDL-R) (5); инхибира производството на хиломикрони (6).

Въпреки че механизмите за възникване на дислипидемия при ЗДТ1 остават неизяснени, състоянието на инсулинов дефицит при ЗДТ1, понякога в съчетание и с инсулинова резистентност, както и подкожното приложение на инсулин, отговорно за периферната хиперинсулинемия, вероятно са основни фактори в наблюдавания процес на липидни отклонения.

Повишената сърдечно-съдова смъртност при ЗДТ1 въпреки относително нормалните стойности на стандартно използваните в клиничната практика липидни маркери, показват необходимостта от по-задълбочена качествена и количествена оценка на липидните показатели при тези пациенти. Количествените липопротеинови промени основно се свързват с влошен гликемичен контрол при ЗДТ1 (160,169-170). В проспективно проучване, включващо 895 пациенти със ЗДТ1 нивата на гликиран хемоглобин (HbA1c) са независимо свързани с LDL холестерол, не-HDL холестерол и триглицериди (169). В проучване, изследващо калцификацията на коронарните артерии при ЗДТ1 (САСТ1) всяко повишаване на HbA1c с 1% е свързано с

повишаване на нивата на LDL холестерол, HDL холестерол и триглицериди съответно с 0.103 mmol/l, 0.129 mmol/l и 0.052 mmol/l (171). Това показва, че хипергликемията е важен фактор, водещ до количествени отклонения на липидите при ЗДТ1. Данните от литературата показват, че количествени отклонения на липидите се наблюдават при пациенти със ЗДТ1, когато HbA1c е над 7,5%. В допълнение, някои количествени отклонения на липидите, като хипертриглицеридемия, се наблюдават с по-голяма честота в подгрупата пациенти на ЗДТ1 с MetC. Пациентите със ЗДТ1 и MetC показват повишен сърдечно-съдов риск в сравнение с пациенти със ЗДТ1 без MetC, а повишените плазмени триглицериди и ниските нива на HDL холестерол са независими фактори за сърдечно-съдов риск (172).

При оптимален гликемичен контрол, класическият пациент със ЗДТ1 се представя с нормални или леко понижени нива на триглицериди и LDL холестерол и нормални или повишени нива на HDL холестерол (173). Повишените нива на HDL холестерол при ЗДТ1 в сравнение с общата популация не са свързани с по-добрата им кардиопротективна роля, въпреки добрия гликемичен контрол. Солидни доказателства за независимата връзка на HDL холестерол с повишения сърдечно-съдов риск предполагат наличието на качествени и функционални изменения в този липиден параметър при ЗДТ1, придобивайки проатерогенни свойства (174-175). Качествените промени на HDL частиците при ЗДТ1 засягат основно техния протеинов състав и могат да бъдат свързани с гликиране на apoA-I, повишаване на серумен амилоид A, понижени нива в серамидите в HDL2 и HDL3 и на сфингозин-1-фосфат най-вече в HDL3 при непроменена холестеролова част (166,173,176). При възрастни лица със ЗДТ1 с ниски стойности на apoA-I протеиновата съставка към HDL холестерол се наблюдава по-изразена тенденция за развитие на сърдечно-съдова болест (177). Наскоро Gourgari и сътр. описват наличието на протеомни промени в структурата на HDL холестерол при млади възрастни със ЗДТ1 при еквивалентни концентрации на HDL холестерол спрямо здрави контролни, които са свързани с увеличение на съдържанието на серинови протеазни инхибитори (176). Причината за тези протеомни промени, както и последиците по отношение на общия сърдечно-съдов риск остават обект на проучвания. Функционалните промени на HDL холестерол също представляват голям интерес и са добре проучени поради неговата доказана антиоксидантна, противовъзпалителна и вазорелаксираща функция. При ЗДТ1 са описани промени, независими от гликемичния контрол, като напр. намален капацитет на изтичане на холестерола от HDL частиците, понижени нива в антиоксидантния капацитет, понижена активност на параоксоназата (важен антиоксидативен ензим) (178). Всички тези промени водят до циркулация на дисфункционални HDL частици и нарушават противовъзпалителните и антиоксидантни свойства, и намаляват атеропротективните способности на HDL (177,179).

LDL холестеролът е значим независим предиктор на сърдечно-съдови събития и смъртност при ЗДТ1 (157,180-181). Голямо кохортно проучване показва, че повишението на нивото на LDL холестерол дори с 1 mmol/l, е свързано с 35% до 50% по-висок риск за развитие на сърдечно-съдово заболяване (ССЗ) (157). LDL частиците осъществяват своите проатерогенни свойства чрез функционални изменения като повишено окисление, преференциално навлизане в макрофагите, водещи до формиране на пенести клетки, и редукия на ендотел-зависимата вазодилатация (173). Въпреки наличието на множество качествени промени, редица проучвания доказват, че количествената оценка на основните липидни маркери остава независимо свързана с повишения атерогенен риск при ЗДТ1. LDL-холестерол е независим прогностичен фактор за големи сърдечно-съдови събития в много проучвания, включително проучването за контрол на диабета и усложнения/епидемиология на диабетните интервенции и усложнения (DCCT/EDDIC) (180) и Шведския национален диабетен регистър (182). Ниският HDL холестерол също се свързва с риск от сърдечно-съдови заболявания в проучването за епидемиология на диабетните усложнения в Питсбърг (172) и Австралийския национален диабетен одит (183). Нивата на плазмените триглицериди са независим фактор за големи сърдечно-съдови събития в проучването DCCT/EDDIC (180). Други маркери на плазмените липиди, като apoB и съотношението apoB/apoA-I, се описват като значими предиктори за сърдечно-съдови събития при ЗДТ1 в проучването FinnDiane (184) и Шведския национален диабетен регистър (185).

Аполипопротеин В (apoB) се синтезира в черния дроб и се свързва с всяка от циркулиращите проатерогенни частици (VLDL, IDL, LDL). В шведско кохортно проучване Stettler и сътр. доказват връзката на нивата на аполипопротеин В с повишена обща и сърдечно-съдова смъртност при ЗДТ1 (186). За разлика от големия брой съществуващи проучвания за нивата на apoB при ЗДТ2 и в общата популация, ролята му при ЗДТ1 остава недоизяснена. Европейското дружество по кардиология препоръчва изследването на ApoB при обособени популации в риск, като пациенти със ЗД и със затлъстяване или MetC, като при тях може да се използва и като алтернатива на първичен скрининг вместо изследването на LDL холестерол и е препоръчително пред изследването на не-HDL холестерол (187). Директното изследване на apoB дава точна количествена оценка за общия брой циркулиращи атерогенни частици. Изследването му има предимства, тъй като не изисква гладуване преди венепункцията (количеството apoB48 хиломикрони е <1% в постпрандиална фаза) и поради това, че аналитичните методи за изследване на apoB доказано превъзхождат тези за LDL и не HDL холестерол (188). ApoB-съдържащите частици могат да се задържат в артериалната стена, особено при ендотелна дисфункция, което провокира образуването на плака. Впоследствие атеросклеротичната плака нараства на размери с привличането на нови ApoB-съдържащи частици, като това зависи както

от нивата на циркулиращи LDL и други аpоB липопротеини, така и от времето на експозиция на тези липопротеини (189). По тази причина в съвременните препоръки за първична и вторична превенция на сърдечно-съдовите заболявания се включват прицелни нива не само за LDL холестерол, но и за триглицериди, не-HDL холестерол и аpоB.

Таблица 2. Прицелни стойности за атерогенни липопротеини според категориите за сърдечно-съдов риск на Европейското дружество по кардиология и Американската диабетна асоциация.

Категории сърдечно-съдов риск	Европейско дружество по кардиология (2019г)(187)			Американска диабетна асоциация (2021г) (190)		
	LDL холестерол	Не HDL холестерол	аpоB	LDL холестерол	Не HDL холестерол	аpоB
Изключително висок				<1.4 mmol/l	<2.1 mmol/l	<0.70 g/L
Много висок	<1.4 mmol/l или редукция с $\geq 50\%$	<2.2 mmol/l	<0.65 g/L	<1.8mmol/l	<2.6 mmol/l	<0.80 g/L
Висок	<1.8mmol/l или редукция с $\geq 50\%$	<2.6 mmol/l	<0.80 g/L	<2.6 mmol/l	<3.4 mmol/l	<0.90 g/L
Умерен	<2.6 mmol/l	<3.4 mmol/l	<1.0 g/L	<2.6 mmol/l	<3.4 mmol/l	<0.90 g/L
	<p>*Нивата на триглицериди според препоръките на двете дружества са <1.7 mmol/l при всички рискови категории.</p> <p>**Състоянието ЗД автоматично категоризира пациентите в групи с умерен, висок и много висок СС-риск, поради което категорията нисък риск не присъства в таблицата.</p>					

Употребата на статини се препоръчва при пациенти със ЗДТ1 с висок, много висок или изключително висок риск. Терапията със статини има доказани ефекти и при ЗДТ1, като например в проучването Heart Protection, включващо 600 пациенти на възраст над 40 години, пациентите демонстрират понижение в СС-риск пропорционално на този при ЗДТ2 (191). Друг метанализ показва, че редукция на LDL холестерол с 1.0 mmol/l се свързва с 9% понижение на общата смъртност и 21% на големи сърдечно-съдови събития както при пациенти със ЗДТ2, така и при тези със ЗДТ1 (192). В кохортно проспективно проучване при възрастни със ЗДТ1 без подлежащо ССЗ, липидопонижаващата терапия доказано намалява общата смъртност (193). От друга страна проучването AddIT при подрастващи със ЗДТ1 потвърждава ефекта на липидопонижаващи медикаменти за редукция на LDL, но не демонстрира значима разлика в дебелината на интима медия при участниците. Към момента няма единодушно становище за ефективността и на каква възраст е необходимо започване на липидопонижаваща терапия при пациенти със ЗДТ1 (194).

Липопротеин (а) или Lp(a) е друг член на атерогенното семейство на липопротеините. Представлява LDL-частица с Apo(a)-част, ковалентно свързана с apoB компонент, с малък диаметър <70 nm, която може свободно да преминава през ендотелната бариера и подобно на LDL да бъде задържана в артериалната стена и по този начин да увеличи сърдечно-съдовия риск. Докато размерът на аполипопротеин (а) е един и същ при всички индивиди, то размерът на Lp(a) е генетично детерминиран и се различава при отделните индивиди и в различните раси. Плазмените нива на Lp(a) се определят от размера на различните му изоформи, което обяснява вариабилността при различни популации и етнически групи (195). Смята се, че механизмите, по които повишава общия сърдечно-съдов риск са свързани основно с прокоагулантните му свойства, поради сходната му с плазминоген структура, и допълнително с провъзпалителните му свойства поради големия му капацитет да пренася оксидирани фосфолипиди (196) Смята се, че Lp(a) повишава размера на атеросклеротичната плака и причинява възпаление, нестабилност и пролиферация на гладкомускулните клетки. Lp(a) прилепва в по-голяма степен към съдовата стена в сравнение с LDL-холестерола (195).

Въпреки ненапълно изяснената му физиологична роля, в последните години се натрупват убедителни данни от множество обсервационни, епидемиологични и генетични проучвания, които утвърждават значението му като независим сърдечно-съдов рисков фактор в общата популация (197-199). Мета-анализ, публикуван още през 2009г, обхващащ 126 634 участници от 36 проспективни проучвания, демонстрира връзката между повишените плазмени нива на Lp(a) и повишен риск от исхемична болест на сърцето (ИБС) и остър миокарден инфаркт (ОМИ), като всяко увеличение на Lp(a) 3.5 пъти се асоциира с 13% по-висок риск от ИБС и 10% по-висок риск за ОМИ (200). Скорошен мета-анализ на седем клинични проучвания за първична и вторична профилактика на ССЗ при общо 29000 участници демонстрира почти линейна зависимост между нивата на Lp(a) и сърдечно-съдовата заболеваемост, независимо от приема на статин или плацебо (199). Няколко проучвания определят праг на плазмени нива на Lp(a) над 80тия перцентил, кореспондиращи на 50 mg/dL (120nmol/L) за значимо повишен риск от развитие на коронарна болест на сърцето, калцификация на аортна клапа и заболяване на периферните артерии (199,201-203). Тъй като около 90% от нивото на Lp(a) е генетично детерминирано, изключително повишените нива на Lp(a) може да представляват ново наследствено липидно нарушение, свързано с изключително висок СС доживотен риск и с двукратно по-висока честота на разпространение на фамилната хетерозиготна хиперхолестеролемия (HeFH) (204).

Познанията за Lp(a) при ЗДТ1 са много ограничени (205-206). Малко проспективно проучване при възрастни със ЗДТ1 показва, че Lp(a) е предиктор за ССЗ при нива над 30 mg/dL (75nmol/l) (207). Противоречиви са данните относно връзката между нивата на Lp(a) и гликемичния

контрол. Доказано е, че плазмените нива на Lp(a) при деца със ЗДТ1 корелират с гликемичния контрол (HbA1c), показват положителна зависимост с албуминурия и кореспондират с нивата на LDL холестерол (208). Скорошно голямо кохортно проучване при 1860 възрастни лица със ЗДТ1 демонстрира Lp(a) като важен рисков фактор за макросъдови усложнения, албуминурия и калцификация на аортната клапа, а освен това разкрива и връзка между нивата на Lp(a) и метаболитния контрол на заболяването (209). Според европейските препоръки изследване на Lp(a) трябва да се обмисли поне веднъж в живота на всеки човек, за да се идентифицират индивидите с високи наследствени нива на Lp(a), които могат да имат доживотен висок СС риск, еквивалентен на този при фамилната хетерозиготна хиперхолестеролемия (187).

3. Артериална хипертония при захарен диабет тип 1

Артериалната хипертония (АХ) е често срещано метаболитно отклонение при ЗДТ1, със сложна патофизиология, но също така е добре познат рисков фактор за развитие на ССЗ (154,210), както и на други микроваскуларни диабетни усложнения (211-212) и диабетна невропатия (213). Скорошно проспективно проучване демонстрира, че артериалната ригидност е доказан предиктор и за обща смъртност при ЗДТ1 (214). Хипертонията засяга около една трета от популацията на ЗДТ1, с по-висока честота на разпространение при по-възрастни индивиди и с по-дълга продължителност на заболяването. Голям процент от хипертонията при ЗДТ1 остава скрита, като артериалното налягане (АН) се презентира в нормални стойности при рутинен преглед, докато в домашни условия и особено през нощта се наблюдават аномалии на АН както при възрастни, така и при популации на деца. Особено внимание е необходимо към тази „скрита хипертония“, както и към т.нар. „хипертония на бялата престилка“, тъй като и двете доказано повишават сърдечно-съдовия риск (215-216).

Едно от първите проучвания, които акцентират върху АХ при ЗДТ1, е изследването на усложненията при пациенти с инсулинозависим захарен диабет на Европейските центрове за диабет (EURODIAB IDDM Complications Study), със средна възраст на участниците със ЗДТ1 32,7 години и средна давност на диабета 14,7 години. От включените участници 24% са с АХ, а по-малко от половината са били на лечение за хипертония, разкриващо необходимостта от ранно откриване и интервенция при пациенти със ЗДТ1 и АХ (217). В проучването САСТ1 средната продължителност на ЗД при участниците е по-висока (23,2 години), паралелно с по-високо разпространение на хипертония (43%), спрямо контролна група, съответстваща по възраст и пол (15%)(218). Голямото клинично проучване за изследването на контрол на диабета и усложненията (DCCT) изключва пациенти с хипертония при рандомизацията. Въпреки това, участниците често са били изследвани за развитие на хипертония по време на проследяването и в продължението на DCCT (EDIC) се установява, че след 16-годишен период, 630 от 1441

участници, развиват хипертония. Въпреки че честотата на хипертонията изходно е сходна между двете сравнявани групи, по време на проучването DCCT, при участниците, които са получавали интензивно лечение, се отчита намаление на риска от есенциална хипертония с 24% по време на проследяването в проучването EDIC в сравнение с групата на конвенционално лечение. Това подчертава значението на гликемичния контрол и метаболитната памет за развитието на хипертония при хора със ЗДТ1. Въпреки това, ползите от интензивното инсулиново лечение върху честотата на хипертония е частично смекчена от по-голямото наддаване на тегло, наблюдавано в тази група. По-голяма възраст, мъжки пол, фамилна анамнеза за хипертония, по-висок ИТМ и албуминурия са независимо свързани с развитието на хипертония (219). Малко по-висока е докладваната честота в шотландско национално проучване, където 37% от изследваната популация със ЗДТ1 на възраст над 40 години са с АН над 140/90 mmHg. Допълнително, то разкрива по-ниски относителни рискове за първо СС събитие (3 пъти за жени, 2,3 пъти за мъже) и обща смъртност (2,7 пъти за жени, 2,6 пъти за мъже) при хора със ЗДТ1 в сравнение с предшестващи проучвания, въпреки че нивата остават по-високи в сравнение с общото население (220).

Има няколко различни патофизиологични механизми, заложили в развитието на АХ при ЗДТ1. Един от ключовите фактори е ендотелната дисфункция, за развитието на която има солидни доказателства при индивиди със ЗДТ1, както и нарушена ендотел-зависима вазодилатация. Хипергликемията води до вътреклетъчен оксидативен стрес и митохондриална дисфункция. Повишеното производство на кислородни радикали чрез активиране на протеин киназа С и полиолните пътища за продукция на крайни продукти на гликирането водят до намаляване на бионаличността на азотен окис (NO) и допълнително водят до нарушения в процесите на ендотелна функция и вазоконстрикция (221). Според допълнителни литературни данни хипергликемията повишава функционалната бионаличност на ангиотензин, активирайки по този начин симпатиковата нервна система и впоследствие причинявайки вазоконстрикция (222). Допълнително, повишеното натрупване на възпалителни цитокини играе решаваща роля за появата на ендотелна дисфункция при захарен диабет (223).

Втори патогенетичен елемент в този многоетапен процес е свързан с наличието на сърдечна автономна невропатия, която е доказан независим рисков фактор за развитие на хипертония при ЗДТ1 [с относителен риск 2.86 (1,54–5,32); $P < 0,001$] (224), като от друга страна и артериалната хипертония се счита за независим предиктор за развитието на сърдечна автономна невропатия (225). Сърдечната автономна невропатия се характеризира с дисбаланс между симпатиковата и парасимпатиковата активност, което в ранните етапи се изразява в симпатикова хиперактивност, водеща до натрупване на катехоламини, активиране на ренин-ангиотензиновата система (РААС) и вазоконстрикция. Крайният резултат е повишена

репликация на съдовите гладкомускулни клетки с последваща хипертрофия на съдовете и ендотелна дисфункция (226).

Други проучвания подкрепят хипотезата, че АХ е следствие на развитието на микроалбуминурия при пациенти със ЗДТ1. Хипертонията е също и добре познат рисков фактор за развитие и влошаване на съществуваща диабетна нефропатия. При нормотензивни пациенти, наличието на микроалбуминурия е свързано с повишени систолни и диастолни стойности на АН, както и със загуба на физиологичния нощен спад (227). Въпреки фундаменталните различия в патогенезата на АХ при ЗДТ2 и ЗДТ1, данни за повишаване на телесното тегло в популацията със ЗДТ1 са обезпокоителни, тъй като затлъстяването е добре известен рисков фактор за развитие на хипертония чрез инсулинова резистентност, активиране на симпатиковата нервна система, повишена РААС активност и други механизми (228). Дори механично освободените проинфламаторни адипокини от увеличената висцерална мастна тъкан, вкл. лептин и алдостерон, подпомагат развитието на системна и съдова инсулинова резистентност и възпаление, нарушена релаксация и съдова ригидност с последващо развитие на хипертония (229).

Въпреки че хипертонията засяга значителна част от индивидите със ЗДТ1, нивата на контрол на кръвното налягане са неочаквано ниски. Терапевтичните решения до голяма степен разчитат на оценката на общия СС риск, като пациентите се стратифицират въз основа на техния 10-годишен риск за възникване на първо фатално атеросклеротично събитие. Европейското дружество по кардиология е разработило алгоритъм за систематична оценка на коронарния риск (SCORE), който се основава на широк набор от кохортни данни. Индивидите със ЗД (тип 1 или 2) автоматично попадат в категориите с висок (5-10% смъртност от СС3) или много висок ($\geq 10\%$ смъртност от СС3) 10-годишен СС риск, в зависимост от наличието или липса на увреждане на прицелни органи или други основни рискови фактори, като АХ III степен. Младите пациенти със ЗДТ1 (на възраст < 35 години с кратка давност на ЗД < 10 години) без увреждане на прицелни органи или други основни рискови фактори (хипертония, дислипидемия, тютюнопушене или затлъстяване) са изключение, и могат да се класифицират с умерен риск. Системата SCORE обаче е приложима за хора на възраст ≥ 40 години, като млади пациенти със ЗДТ1, определени с умерен риск по системата SCORE, могат да бъдат прекласифицирани в групата с висок риск при наличие на субклинично артериално увреждане и по този начин да се променят терапевтичните решения. За по-правилно стратифициране на млади индивиди със ЗДТ1, е необходима по-специфична оценка на риска от СС3 с допълнителни методи, като например инструментална оценка на субклиничното артериално увреждане чрез измерване на дебелината на интима медия (ИМТ), скоростта на пулсовата вълна (PWV) и глезенно-бронхиалния индекс, както и изследване на допълнителни маркери – аровВ, Lp(a), hsCRP, триглицериди, наличие на албуминурия (187). Вероятно колебанията в

клиничната практика възникват от това, че липсват контролирани рандомизирани проучвания при ЗДТ1, на базата на които да се разработят препоръки конкретно за тази популация, а таргетните стойности за АН са екстраполирани най-често от проучвания при ЗДТ2 или общата популация. Според актуалните европейски препоръки най-общо при лица със ЗД антихипертензивно лечение трябва да се започне при кръвно налягане над 140/90 mmHg, с целеви стойности на систолно налягане от 130 mmHg и по-ниски при добра поносимост. При лица с установено ССЗ или диабетна нефропатия препоръките са за таргетни нива на систолното артериално налягане (САН) под 130 mmHg (230). Насоките, предложени от Американската сърдечна асоциация (АНА) определят наличието на хипертония като САН ≥ 130 и/или диастолно артериално налягане ≥ 80 mmHg (231).

По отношение на стратегиите за овладяване на АХ няколко проучвания отчитат позитивен ефект от промяна в начина на живот при ЗДТ1. Срезовото проучване DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) разкрива, че придържането към диетичен режим се асоциира с по-ниска честота на АХ и по-ниски стойности на диастолно налягане (232). Данните от DCCT категорично свързват наличието на наднормено тегло с повишение в систолното артериално налягане (ИТМ 31 kg/m² и ИТМ 24 kg/m² кореспондират съответно със систолно налягане 120/77 mmHg и 113/73mmHg, $p < 0.0001$) (233). От своя страна, голямо кохортно проучване с над 18 000 участници със ЗДТ1 разкрива обратна зависимост между стойностите на систолно и диастолно налягане и физическата активност (234).

Първоначалната фармакотерапия включва медикаменти от групата на инхибитори на системата ренин-ангиотензин-алдостерон, тиазидни диуретици и калциеви антагонисти (190). Употребата на АСЕ-инхибитори и АРБ блокери доминира в резултат на доказаните им положителни ефекти на ниво бъбрек, както и по отношение ползите им при налична левостранна сърдечна хипертрофия. Някои от лекарствата, използвани при ЗД, също имат малък, но доказано значим ефект върху АХ. Потенциални механизми, чрез които групата на SGLT-2 инхибиторите въздействат върху АХ са: осмотична диуреза, понижена натриева реабсорбция, загуба на тегло чрез калорийна загуба с урината, намаляване на артериалната ригидност, модулиране синтезата на азотен окис за системния оксидативен стрес (235), като те имат лимитирана употреба при ЗДТ1 поради съображения за нежелани лекарствени реакции (236). При GLP-1 рецепторните агонисти има данни от клинични проучвания за редукция на САН с 4.2 mmHg при проследяване след 24 седмици и с 3mmHg при 12-седмично проследяване (133,237). Данните към момента показват, че съществува спешна нужда от качествени рандомизирани клинични проучвания, които да дадат ясни препоръки относно необходимостта от започване на антихипертензивно лечение, оптимални цели за кръвно налягане и оптимално

антихипертензивно лечение за постигане на по-добри клинични резултати при пациентите със ЗДТ1.

4. Пикочна киселина при захарен диабет тип 1

В исторически план хиперурикемията се свързва предимно с развитието на подагра и бъбречна калкулоза, но от няколко десетилетия данните са еднопосочни за повишени нива на пикочна киселина при индивиди с АХ, затлъстяване, MetC, ЗДТ2, неалкохолна стеатозна болест на черния дроб (НАСБ) и сърдечно-съдова болест (238-239). Според някои автори хиперурикемията е „върхът“ на мултиметаболитния синдром, при който водещи са инсулин-медираните бъбречни хемодинамични нарушения. Една от пресечните точки между пикочната киселина и MetC е фруктозата. Затова и един от основните фактори за растящата тенденция към хиперурикемия е разпространението на затлъстяването и западната диета – с повишен прем на фруктозо-съдържащи захари (плодови сокове) и богати на пурины храни (240-241).

В последните години пикочната киселина се обособява като значим и, освен това, като независим фактор за повишен сърдечно-съдов риск. Редица проучвания доказват казузалната връзка между нивата на пикочна киселина и развитието на АХ в общата популация (242-244), като високите нива на пикочна киселина играят роля на предиктор за развитието на АХ (243,245). Голямо проучване при 6036 подрастващи на 12-17-годишна възраст показва, че нива на пикочна киселина >5.5 mg/dL водят до двойно повишен риск за развитие на хипертония (246). Потенциални механизми, по които хиперурикемията се свързва с развитието на АХ, са инициране на оксидативен стрес, активация на РААС системата и инхибиция на NO чрез оксиданти. Те са причина за артериоларна бъбречна болест с инфилтрация на макрофаги и Т-лимфоцити, водещи до бъбречна вазоконстрикция и исхемия (247-248). Експериментални и клинични доказателства посочват, че повишението в нивата на пикочна киселина увеличава релативния риск от развитие на есенциална хипертония в рамките на 5 години, независимо от съществуването на други рискови фактори (249). Изясняването на самостоятелната роля на хиперурикемията като предиктивен рисков фактор е затруднено, защото най-често тя е в контекста на MetC. Изучаването на пикочната киселина в спектъра на метаболитни отклонения при популация без много коморбидности, каквато е ЗДТ1, дава възможност за изследване на индивидуални механизми, които да очертаят нови пътища в патогенезата на различни усложнения.

При възрастни индивиди със ЗДТ1 се наблюдават по-ниски нива на серумна пикочна киселина в сравнение със здрави контроли (242). Предполагаема причина за базално ниските нива на пикочна киселина е наличието на интермитентна глюкозурия, която съпътства ЗД. Глюкозурията води до проксимална тубулна дисфункция и последваща урикозурия (250).

Стана известно, че инсулинът стимулира реабсорбцията на пикочна киселина чрез регулация на уратен транспортер 1, което обяснява анти-урикозуричния ефект на инсулина при състояние на диабет (251). Може да се смята, че нивата на пикочна киселина намаляват при хора със ЗД с влошаване на техния гликемичен контрол.

Въпреки тенденцията към понижаване нивата на пикочна киселина при пациенти със ЗДТ1 (252-253), има убедителни данни, че те остават значимо свързани с развитието на АХ, прогресията към хронично бъбречно заболяване (ХБЗ) и развитието на съдови усложнения при ЗДТ1 (252,254-258). В проспективно проучване Jalal и сътр. показват, че при пациенти със ЗДТ1 всяко увеличение на пикочната киселина с 1 mg/dL се свързва с 80% по-висок риск от развитие на микро- или макроалбинурия при изходна нормоалбинурия след коригиране на анализа спрямо останалите известни СС рискови фактори (257). Rosolowsky и сътр. наблюдават зависимост между високо нормални нива на пикочна киселина и развитието на диабетна нефропатия (259). В проспективен анализ с измерване на цистатин Ц в проучването The Second Joslin Kidney Study, Ficociello и сътр. изтъкват пикочната киселина като един от най-силните фактори за ранно и бързо отпадане на бъбречната функция (повече от 3.3% спад в eGFR годишно) (260). Проучването САСТІ, което цели да открие детерминанти на ранната и авансираща атеросклероза при ЗДТ1, също потвърждава, че въпреки че нивата на пикочна киселина са понижени при пациенти със ЗДТ1, то връзката между пикочна киселина и АХ по своята същност остава непроменена (242). Изследването САСТІ открива още, че рискът от прогресия на коронарната съдова болест при 6-годишно проследяване се увеличава с 30-50% за всяко повишение от 0.011 mmol/l в нивата на пикочна киселина, независимо от наличието на традиционни рискови фактори (256,261). Съвременен анализ на Lyberg и сътр. от своя страна разкрива ролята на пикочната киселина на независим предиктор на сърдечно-съдова, както и на обща смъртност заедно с прогресивна загуба на бъбречна функция като по този начин утвърждава пикочната киселина като важен маркер за стратификация на пациентите със ЗДТ1 в риск (262). Наскоро друг анализ на добре дефинирана кохорта от възрастни със ЗДТ1 от проучването DCCT/EDIC, обаче, разкрива, че нивата на серумна пикочна киселина се свързват с последващи сърдечно-съдови събития единствено при жени, поради което оформят извода, че рутинното измерване на пикочна киселина за оценка на сърдечно-съдовия риск при ЗДТ1 не е оправдано. В изследваната кохорта преобладават нормални концентрации на серумни урати, по-високи при мъжете отколкото при жените, свързани с характеристиките на MetС (263).

5. Метаболитен синдром

5.1 Определение и еволюция в дефинициите на метаболитен синдром

Метаболитният синдром (МетС) е състояние, характеризиращо се със съвкупност от множество рискови фактори (физиологични, биохимични и метаболитни) (264). Наричан още синдром Х или синдром на инсулиновата резистентност, той интегрира в определението си съвкупност или едновременна поява на няколко сърдечно-съдови рискови фактора – централно затлъстяване, системна хипертония, инсулинова резистентност, атерогенна дислипидемия (хипертриглицеридемия и понижени стойности на HDL холестерол) (265). Тези състояния са взаимосвързани и вероятно имат общ подлежащ патофизиологичен механизъм на развитие. Идеята за формулиране на понятието „метаболитен синдром“ възниква в полза на това да се идентифицират пациенти от общата популация с повишен сърдечно-съдов риск и риск от развитие на ЗДТ2, които биха имали най-голяма полза от специфични начини за превенция и терапия (начин на живот и фармакотерапия) (266-268). През годините патофизиологията на МетС е широко обсъждана и няколко експертни групи се опитват да обединят клиничните критерии за МетС в обща дефиниция, като нито една не получава единодушно признание. Първата дефиниция за МетС е предложена от Световната здравна организация (СЗО, WHO) през 1998 г, като централна патофизиологична роля и задължителен критерий заема инсулиновата резистентност (269). През 1999г. европейската група за изучаване на инсулиновата резистентност (EGIR) предлага следните промени – 1) отново инсулиновата резистентност има централна роля, но се оценява по-лесно - хиперинсулинемия на гладно > 75-ия перцентил, като по този начин може да пропусне пациенти със ЗДТ2; 2) два допълнителни критерия извън задължителната хиперинсулинемия; 3) дефиницията за затлъстяване е опростена с използване на обиколка на талията, за разлика от СЗО, където се дефинира като отношение талия/ханш или като ИТМ; 4) микроалбуминурията е премахната като критерий (270). По-късно, през 2001 г., Националната програма за обучение по холестерол (NCEP) създава дефиниция за МетС (271), подложена на ревизия през 2005 г. от Американската сърдечна асоциация и Националния институт по сърце, бял дроб и кръв (модифицирана NCEP) (272). Това е една от най-използваните дефиниции в световен план, тъй като използва леснодостъпни критерии в клиничната практика. По същото време международната диабетна федерация (IDF) издава набор от критерии, даващи предимство на затлъстяването (по централен тип) пред други фактори като напр.инсулиновата резистентност (273). То се дефинира посредством специфични норми, етнически обусловени, поради нееднаквото разпределение на мастна тъкан в различните популации. Последната актуална дефиниция от 2009 г е съвкупност от работата на няколко работни групи - Joint Interim Statement (JIS)(274) – които подчертават значимостта на всеки отделен компонент, без да приоритизират някой от тях като задължителен.

На таблица 3 са представени дефинициите за метаболитен синдром със съответните критерии.

Таблица 3. Дефиниции за метаболитен синдром.

		WHO (269)	NCEP (271)	Модифициран NCEP (272)	IDF (275)	JIS (274)
Критерии за поставяне на диагноза MetC		Наличие на ЗД или НГГ ≥ 6.1 ммол/л или ИР заедно с ≥ 2 от следните критерии:	Наличие на всеки 3 от следните 5 критерия:	Наличие на всеки 3 от следните 5 критерия:	Обиколка на талия ≥ 94 см (мъже); ≥ 80 см (жени), заедно с наличието на ≥ 2 от следните критерии:	Наличие на всеки 3 от следните 5 критерия:
Хипергликемия	Гликемия на гладно	Задължителен критерий	≥ 6.1 mmol/l	≥ 5.6 mmol/l или под терапия за хипергликемия	≥ 5.6 mmol/l или диагноза ЗД	≥ 5.6 mmol/l или диагноза ЗД
Дислипидемия	Триглицериди	>1.7 mmol/l	≥ 1.7 mmol/l	≥ 1.7 mmol/l или антилипемична Т	≥ 1.7 mmol/l или антилипемична Т	≥ 1.7 mmol/l или антилипемична Т
	HDL холестерол	$\text{♂} < 0.9$ mmol/l $\text{♀} < 1.0$ mmol/l	$\text{♂} < 1.0$ mmol/l $\text{♀} < 1.3$ mmol/l или антилипемична Т	$\text{♂} \leq 1.0$ mmol/l $\text{♀} \leq 1.3$ mmol/l или антилипемична Т	$\text{♂} < 1.0$ mmol/l $\text{♀} < 1.3$ mmol/l или антилипемична Т	$\text{♂} < 1.0$ mmol/l $\text{♀} < 1.3$ mmol/l или антилипемична Т
Хипертония	Артериално налягане	$\geq 140/90$ mmHg	$\geq 130/85$ mmHg	САН: ≥ 130 mmHg или ДАН: ≥ 85 mmHg или антихипертензивна Т	САН: ≥ 130 mmHg или ДАН: ≥ 85 mmHg или антихипертензивна Т	САН: ≥ 130 mmHg или ДАН: ≥ 85 mmHg или антихипертензивна Т
Затлъстяване	Обиколка на талиа		$\text{♂} > 102$ см $\text{♀} > 88$ см	$\text{♂} \geq 102$ см $\text{♀} \geq 88$ см	Задължителен критерий	$\text{♂} \geq 94$ см $\text{♀} \geq 80$ см
	Отношение талиа/ханш	$\text{♂} > 0.9$ $\text{♀} > 0.85$ или ИТМ > 30 кг/м ²				*етнически норми за българска популация
Други		Микроалбуминурия > 30 mg/g				

Използвани съкращения: ЗД (захарен диабет); НГГ (нарушена гликемия на гладно); ИР (инсулинова резистентност); MetC (метаболитен синдром); Т (терапия); САН (систолично артериално налягане); ДАН (диастолично артериално налягане); Адаптирано по Belete и сътр.(276)

Въпреки сходния набор от критерии, всяка дефиниция използва различни техни комбинации и прагови стойности, което води до голям вариабилитет на докладваната честота за MetC. Състоянието има социалнозначим характер и се смята за епидемия в глобален мащаб. Честотата на MetC в общата популация достига до 20-25% при възрастни, а при деца варира от 0 до 19%, докато при ЗДТ2 този процент достига 80% (277-280). Расте броят литературни източници, които посочват, че MetC не е необичайно понятие в контекста и на пациентите със ЗДТ1. Въпреки че ЗДТ1 се характеризира като състояние на инсулинов дефицит, все по-често в тази популация се разпознава съвместното присъствие на инсулинова резистентност и характеристики на MetC (108). Това изисква уточняване на влиянието на тези нови фенотипни характеристики и отношението им към общия кардио-метаболически риск в тази популация.

5.2 Честота на метаболитен синдром при популация със захарен диабет тип 1 според различните дефиниции

Честотата на MetC при ЗДТ1 варира в зависимост от характеристиките на изследваната популация, използваната дефиниция и географското разпределение. Дори при деца със ЗДТ1 този проблем е застъпен широко като честотата варира от 3.2 до 29.9% (264). Друг сравнителен анализ на дефинициите на WHO, IDF и NCEP-ATPIII докладва сходна честота на MetC при деца със ЗДТ1, съответно 10.5%, 8.5% и 13.5% при използване на трите дефиниции.

При възрастни лица със ЗДТ1 още в проучването Pittsburgh EDC cohort, със средна възраст 30.8 години, честотата на MetC варира от 8 до 21 % в зависимост от използваната дефиниция (281). Друго голямо срезово проучване ANDIAB съобщава, че близо 1/3 от възрастни пациенти със ЗДТ1 имат MetC според критериите на СЗО (282). Докладваната честота, използвайки критериите на СЗО за MetC, варира от 15 до 45% и е по-висока спрямо други критерии, вероятно поради наличието на микроалбуминурия (283-287).

Независимо от използваната дефиниция, данните са категорични относно нарастващия темп на честотата на MetC както при деца, така и при възрастни със ЗДТ1. В интензифицираното рамо на DCCT/EDIC процентът на пациентите с MetC нараства от 25.6% на 61.0% в рамките на 9-годишно проследяване спрямо покачване от 27.9% на 45.0% при конвенционалното лечение (288). Скорошен метаанализ на 27 проучвания също показва стабилна тенденция към повишаване на честотата на MetC при ЗДТ1 в световен мащаб с приблизително 5% за периода от 2015 до 2020 г спрямо предходното десетилетие (276).

Освен от определението, честотата варира и в зависимост от изследваната популация, нейното географско положение, етническият произход и възрастта на участниците със ЗДТ1. Страни

като Китай и Израел докладват по-ниска честота (7-10%), за разлика от Европейски проучвания с честота на MetC 30-40%, докато доклади от Съединените щати определят обхват от 8 до 22% (281,288-291). От друга страна, най-висока към момента е докладваната честота (около 50%) на MetC при ЗДТ1 в корейска популация (292). Тази вариабилност в разпространението се отдава на социално-икономически фактори, различен стил на живот и културно-хранителни навици, достъп до здравни грижи, както и генетична предразположеност за развитието на MetC при ЗДТ1. Голямо проучване при смесена популация от над 1600 индивиди със ЗДТ1 предполага, че наследственост на европеидна раса е свързана с по-ниски нива на HDL и повишена обиколка на талия, следователно и с по-висок риск за развитие на MetC при ЗДТ1 (293).

По отношение на половите различия, в световен мащаб метаболитният синдром се докладва с по-висока честота при жени в сравнение с мъже (25.9% спрямо 22.5%) (276).

Дефиницията на СЗО включва микроалбуминурия, което е хронично усложнение с висока честота при ЗДТ1, както и независим сърдечно-съдов рисков фактор, налагащо използването на ренопротективни средства в клиничната практика. Употребата на антихипертензивни медикаменти, в това число от групата на ACE-инхибиторите, може да доведе до надценяване на честотата на критерия AX, а от там и честотата на MetC да бъде докладвана фалшиво по-висока при възрастни. Поради това тази формулировка се смята за неподходяща при възрастни пациенти със ЗДТ1. При деца, поради ниската честота на микроалбуминурия, не се наблюдава съществена разлика в честотата на MetC при различните дефиниции (294). За по-точна при възрастни със ЗДТ1 се приема дефиницията на Световната диабетна федерация (IDF) от 2005г, при която талията е задължителен за изпълнение критерий. Дефиницията на JIS дава възможността на критериите да отговорят и пациенти със ЗДТ1 с нормална обиколка на талия, поради незадължителния характер на този критерий в сравнение с дефиницията на IDF от 2005г. По този начин дефиницията на JIS обхваща и групата пациенти, отговарящи на критериите на IDF (295).

Допълнителен фактор, който затруднява сравняването на проучвания, е и липсата на съгласие относно метода на измерване за определени критерии. Например СЗО предлага измерване на обиколката на талията в средната линия между долния ръб на последното ребро и върха на илиачния гребен, докато Националните здравни институти на САЩ (NIH) предлагат измерването ѝ в горната част на гребена на илиачната кост. Въпреки разликите, и двете измервания на обиколката на талията са доказано добри клинични маркери за кардиометаболитен риск (296).

5.3 Критичен анализ на компонентите за метаболитен синдром при захарен диабет тип 1

В популация, характеризираща се със състояние на първичен инсулинов дефицит, възникват допълнителни спорни въпроси с приложимостта и ограниченията на терминът MetC в неговата цялост. Основен проблем при дефинирането на MetC е неадекватността на критериите, когато те са отнесени към популацията от пациенти със ЗДТ1. Например, три от критериите могат да доведат до надценяване на разпространението на MetC. Първо, критерият за нарушена глюкоза на гладно е ирелевантен, тъй като се изпълнява автоматично. Въпреки че първата дефиниция на СЗО предлага няколко варианта за определяне на глюкозна дисрегулация, последващите дефиниции опростяват този критерий до нарушена гликемия на гладно. Поради наличието на флукутации в глюкозните нива и невъзможност за поддържане изцяло на нива под 6.1 (5.6) mmol/l, критерият за глюкозна дисрегулация се смята за ултимативно изпълнен. Вероятно при ЗДТ1 измерването на инсулинова резистентност като критерий би имало по-голяма тежест и точност (295).

Второ, пациентите със ЗДТ1 често се лекуват с липидопонижаващи лекарства с превантивни, а не с лечебни цели, поне първоначално. Това се дължи на по-строгите мерки на регулаторните институции, изискващи употребата им за превенция и намаляване на сърдечно-съдовия риск. При повечето изследвани пациенти със ЗДТ1 обаче е практически невъзможно да се определи дали лечението е проведено изключително по причини за първична превенция, което вероятно не трябва да се счита за критерий за MetC, или защото пациентът е достигнал прага за лечение, което наистина отговаря на критерий за MetC. От друга страна, състоянието на хронична хипергликемия води до инактивиране на редици ензими в т.ч. липопротеин липаза, което води до липидни нарушения вкл. хипертриглицеридемия.

По сходен начин третият критерий за повишено кръвно налягане е проблемен при пациенти със ЗДТ1 поради факта, че настоящите световни препоръки включват използването на антихипертензивни лекарства, насочени към ренин-ангиотензиновата система за широк кръг пациенти с цел бъбречна протекция. Ако здравните специалисти прилагат стриктно всички препоръчителни сърдечни и бъбречни превантивни фармакотерапии, най-общо всички пациенти със ЗД с давност над 15 години и/или на възраст >40 години ще изпълнят три от необходимите критерии (диабет, хипертония и дислипидемия) за определяне на MetC по повечето дефиниции, което очевидно би довело до надценяване на разпространението му в тази голяма група пациенти.

Стана известно, че пациентите със ЗДТ1 обикновено имат по-високи концентрации на HDL холестерол в сравнение с пациенти без диабет. По този начин, граничната стойност за „HDL холестерол“ в критериите за дефиниране на MetC вероятно не е актуална за тази популация и налага преоценка за пациенти със ЗДТ1 в сравнение с лица от общата популация (297).

Обиколката на талия е основен параметър, който се отчита при определяне на критериите за MetC при ЗДТ1, тъй като е надежден и най-слабо се повлиява от други фактори, и е доказан незасивим рисков фактор за инсулинова резистентност, за липидни аномалии и АХ в тази популация (295). Въпреки гореспоменатите условности и разнопосочни мнения в литературата, пациентите със ЗДТ1 са с повишен сърдечно-съдов риск (154) и диабетната общност понастоящем е оформила теза, според която откриването на компоненти на MetC би помогнала за определянето на субгрупи в тази популация с дори по-висок СС риск (283).

Клиницисти и изследователи са изправени пред труден въпрос за стойността на дефиницията MetC при пациенти със ЗДТ1. Като цяло вероятно по-правилно е да се говори за инсулинова резистентност при ЗДТ1, без да се дефинира понятие MetC поради първичния патогенетичен механизъм на инсулинов дефицит в тази популация. Пациенти със ЗДТ1, които проявяват клинични характеристики на затлъстяване, хипертония, дислипидемия, MetC, се определят с понятието „двоен диабет“. Предложени са и други потенциални характеристики на „двойния диабет“, включващи чернодробна стеатоза, тютюнопушене, фамилна анамнеза за ЗДТ2, инсулинова резистентност, оценена чрез високи инсулинови дози или ниски нива на индекси за инсулинова чувствителност, наличие на протромботично и субклинично възпалително състояние (298).

6. Маркери за нискостепенно възпаление и инсулинова резистентност – hsCRP и остеопонтин

Захарният диабет е свързан със системно и съдово възпаление и ендотелна дисфункция (299). Високочувствителният С-реактивен протеин (hsCRP) е добре известен независим възпалителен биомаркер в патогенезата на атеросклерозата. Наред с други клетъчни адхезионни молекули (CAMs), той е предполагаем детерминант на артериална ригидност и артериална хипертония (300). Поради своята точност, прецизност и стандартизация, hsCRP се приема като един от най-добрите маркери за възпаление в клиничната практика (301). Някои проучвания предполагат, че при ЗДТ1 както хипергликемията, така и острата хипогликемия предизвикват сложни съдови ефекти, участващи в активирането на провъзпалителни механизми (302).

Промените в теглото могат да променят концентрациите на hsCRP при деца със ЗДТ1 и тези промени имат важни последици за клиничната практика (303). Няколко проучвания установяват по-високите нива на hsCRP като рисков фактор за сърдечно-съдови събития при деца със затлъстяване (304), при възрастни със ЗДТ1 и ЗДТ2 (302,305), както и за прогресията на усложнения при диабет (306-307). hsCRP се счита за важна връзка между атеросклерозата, ССЗ и инсулинова резистентност (289). В 20-годишно лонгитудинално проучване, убедително се потвърждава хипотезата, че при лица със ЗДТ1 нивата на CRP корелират с артериалната хипертония като връзката не е причинно-следствена, а по-скоро двата фактора имат обща детерминанта, именно повишаването на телесно тегло (308). Проинфламаторното състояние, свързано със затлъстяването, вероятно е резултат от механичното разрастване на мастна тъкан с отделяне на цитокини. Доказано е, че повишаването на CRP зависи от степента на наддаване на тегло при пациенти със ЗДТ1 на лечение с инсулин (303). Следователно, нивата на CRP могат да послужат като допълнителен маркер за СС риск при пациенти със ЗДТ1 със затлъстяване или други компоненти на MetC.

Остеопонтин, описан за първи път преди 20 години, е известен още като фосфопротеин 1 (SPP1), уропонтин или ранен Т-лимфоцитен активатор-1, с големина 44 kDa и представлява екстрацелуларен матриксен протеин, изолиран за първи път през 1985 г. от Heingard и сътр. от минерализиран говежди костен матрикс (309). Asad Junaid и сътр. го установяват в клетъчната цитоплазма и ядро и се експресира в различни клетъчни типове и тъкани, като преостеобласти, остеобласти и остеоцити хондоцити, фибробласти, дендритни клетки, макрофаги и Т-клетки, хепатоцити, гладкомускулни клетки, скелетномускулни клетки, ендотелни клетки, вътрешно ухо, мозък, плацента и млечни жлези (310). Екстрацелуларната му форма взаимодейства с множество повърхностни клетъчни рецептори, като по този начин участва в регулацията на клетъчните процеси при биоминерализация, клетъчна миграция, тъканно ремоделиране и имунна регулация (311). Остеопонтин представлява адхезионна молекула, за която се смята, че подпомага натрупването на моноцити и макрофаги и регулира продукцията на цитокини от макрофагите, дендритните клетки и Т-клетките. Механизмът на действие е чрез стимулация на макрофагите към експресия на IL-12 и стимулация на Т-клетките за експресия на INF- γ и CD40 лиганд, което впоследствие води до експресия на IL-12 от моноцитите. По този начин остеопонтин осигурява ранна стимулация за продукцията на IL-12 в местата на възпаление (312). В последните години се подчертава и ролята му при автоимунни заболявания (313) и в усилване на възпалителния процес при редица хронични възпалителни заболявания, вкл. в развитието и прогресията на атеросклероза (314).

Интересна е ролята на остеопонтин в патогенезата на затлъстяването, инсулиновата резистентност и захарния диабет. Остеопонтин е доказано свързан с иницирането на нискостепенно възпаление в мастната тъкан, провокира повишено отделяне на цитокини и проинфламаторни фактори и допринася за развитието на инсулинова резистентност (116). Остеопонтин е подложен на повишена up-регулация в мастната тъкан при индуцирано с диета или генетично обусловено затлъстяване в експериментални условия с миши модели (315). Въпреки че се смята, че тази регулация е индуцирана от растежни фактори и цитокини, механизмите не са напълно изяснени. Samuel и сътр. наблюдават значително повишена експресия на остеопонтин от мононуклеарни клетки, инкубирани заедно с адипоцити (316). Друго проучване дава основание да се смята, че съществува зависимост между инкретиновия хормон GIP и остеопontiновата регулация в мастната тъкан. Генетичен вариант на намалена рецепторна функция за GIP се свързва с по-ниски нива на остеопontiнова експресия и повишаване на инсулиновата чувствителност при хора (317).

Подобно на експерименталните модели, проучванията при хора се фокусират върху ролята на остеопонтин при затлъстяване и ЗД. При сравняване, както на локалната експресия на остеопонтин в мастната тъкан, така и на циркулиращите му нива в кръвта, са установени значително по-високи стойности при пациенти с инсулинова резистентност, със затлъстяване, със затлъстяване и ЗД в сравнение с тези с нормално телесно тегло (115). Според скорошно проучване, пациентите със ЗДТ1 и затлъстяване или наднормено тегло са с по-висок риск за развитие на т.нар двоен диабет поради по-високи стойности на експресия на остеопонтин в сравнение с контролна група с нормално тегло (116). Повишеният остеопонтин в плазмата може да се разглежда като независим предиктор за коронарна калцификация при пациенти със ЗДТ2 с известна коронарна артериална болест (318). Остеопонтин е доказано свързан и с развитие на диабетна ретинопатия (319) и нефропатия (320) при пациенти със ЗДТ2 и диабетна нефропатия, сърдечно-съдова заболеваемост и обща смъртност при ЗДТ1(321). Asgar и сътр. определят остеопонтин като надежден модерен маркер за васкулопатия и субклинична атеросклероза при деца със ЗДТ1 (322).

7. Маркери на ендотелна дисфункция – разтворим Е-селектин, ендотелин 1 и съдово-ендотелен растежен фактор (VEGF)

Еднопосочни са данните за влиянието на ендотелната дисфункция в прякото формиране и развитие на атеросклеротични плаки. Ендотелът е чувствителен към фактори като оксидативен стрес, хипергликемия, натрупване на крайни продукти на гликирането, свободни мастни киселини (СМК), възпалителни цитокини и адипокини и се превръща в неспособен да

изпълнява протективната си функция. Чрез различни методи на оценка е доказано, че ендотелната функция е засегната в много ранни етапи на еволюцията на ЗДТ1. Тези промени предшества развитието на субклинична атеросклероза (323).

Ендотелин 1

Ендотелин-1 е 21-аминокиселинен пептид, продуциран от ендотелните клетки. Намира се в редица тъкани и се смята, че модулира съдовия тонус, клетъчната пролиферация и хормоналната продукция. Дисбалансът между повишени нива на ET-1 и понижени нива на азотен оксид, при хипергликемично-индуциран оксидативен стрес води до нарушена вазорелаксация (324). От друга страна, инсулиновата резистентност се характеризира със специфично нарушение на фосфатидилинозитол 3-киназо-зависимата сигнализация, водещо до небалансирана продукция на азотен оксид и секреция на ендотелин-1, както и до намален кръвен ток, което допълнително влошава инсулиновата чувствителност в скелетната мускулатура (325). Механизмите, лежащи в основата на повишения кардиоваскуларен риск при MetS, особено при възрастни с наднормено телесно тегло и затлъстяване, не са напълно известни. При възрастни индивиди с наднормено телесно тегло и затлъстяване, независимо от наличието на други сърдечно-съдови рискови фактори, се демонстрират значително нарушения в ендотелната вазомоторна и фибринолитична функция (326). Ендотелин-1 модулира инсулиновата сигнализация в съдовата гладкомускулна тъкан, като по този начин в условия на повишени ендотелинови нива намалената инсулинова активност в съдовете може да допринесе за сърдечно-съдови заболявания при диабет (327). Този биомаркер е обект на множество проучвания, като ролята му при ЗД и свързаните с него микросъдови и макросъдови усложнения, вкл. при ЗДТ1, продължава да се уточнява (328).

Разтворим Е-селектин

Разтворимият Е-селектин (soluble E-selectin, sE-celectin) е маркер на съдова ендотелна дисфункция и възпаление, които могат да повлияят на функционалното „втвърдяване“ на големите артерии чрез намалена наличност на азотен оксид или повишена активност на вазоконстриктори, като ендотелин-1, като и двата влияят върху съдовия гладкомускулноклетъчен тонус. В допълнение, ендотелна дисфункция и възпаление могат да доведат до пролиферация на гладкомускулни клетки и повишен синтез на структурни протеини, като напр. колаген в съдовата стена, което води до структурна твърдост на големи артерии (329). Има недостатъчно литературни данни относно връзката между разтворимите адхезионни молекули и метаболитните нарушения. Като потенциален механизъм на връзка

между Е-селектин и инсулиновата резистентност, се допуска връзка на инсулиновата резистентност с нарушено отделяне на азотен оксид от ендотелните клетки, като по този начин намаленото освобождаване на азотен оксид провокира повишена експресия на Е-селектин. Тъй като Е-селектин се експресира само от активиран ендотел, се предполага ролята му като адхезионна молекула в еволюцията на атеросклероза (330). Описани са повишени нива на Е-селектин при пациенти със ЗДТ1 и в сравнение с общата популация, като ролята им на маркери за прогноза на съдови увреждания в тази популация остава дискусабилна (331).

Съдово-ендотелен растежен фактор (VEGF)

Натрупват се данни в литературата относно съществуването на връзка между експресията на семейство съдово-ендотелни растежни фактори и развитието на МетС или негови отделни компоненти. VEGF е съдово-ендотелен растежен фактор, който индуцира миграцията и пролиферацията на ендотелните клетки, увеличава съдовия пермеабилитет и има значима роля в туморния растеж, разрастването на мастна тъкан, възрастово обусловената макулна дегенерация и диабетната ретинопатия (332). Смята се, че комуникацията между адипоцитите и ендотелните клетки се осъществява именно чрез съдовите ендотелни растежни фактори и техните рецептори. Скорошен метаанализ показва като най-силна тази зависимост именно при протеините VEGF-A, VEGF-B и VEGF-C (333). Връзката им с отделни метаболитни фактори ги прави потенциален предиктор за развитието на МетС и свързаните с него усложнения. Silha и сътр. откриват, че серумните концентрации на VEGF са по-високи при лицата с наднормено тегло и затлъстяване в сравнение със здрави контроли (334). Miyazawa-Hoshimoto и сътр. изследват задълбочено връзката между серумните нива на VEGF и натрупването на мастна тъкан, в това число и нейното разпределение, като доказват корелацията между нивата на VEGF-A и ИТМ и висцералната мастна тъкан. Те демонстрират понижаване на нивата на VEGF-A заедно с площта на висцералната мастна тъкан в резултат на терапия за затлъстяване (335). Zafar и сътр. установяват повишена експресия на VEGF-A при наличието на МетС, като субанализ показва силна връзка между експресията на VEGF-A и хипергликемията при ЗДТ1 ($p < 0.00001$), докато затлъстяването се свързва само с подвидовете VEGF-B и VEGF-C (333). По отношение на връзката с дислипидемията, Blann и сътр. сравняват здрави лица, пациенти с неусложнена дислипидемия и пациенти със съдова атеросклероза и откриват, че плазмените нива на VEGF са повишени при групата с неусложнена дислипидемия и с атеросклероза в сравнение със здравите контроли. При проследяване, нивата на VEGF и общ холестерол се понижават успоредно след започване на антилипемична терапия (336). Според редица автори големият потенциал на връзката с VEGF суперфамилията в проинфламаторните условия на

глюкотоксичност и липотоксичност при MetC се крие във възможността на тези протеини да повишават перфузията и по този начин да увеличават инсулиновата доставка в мастната тъкан и да улесняват глюкозната утилизация в таргетните органи. Този механизъм може да се окаже повратна точка в лечението на инсулиновата резистентност (337-339).

8. Индекси за инсулинова чувствителност при захарен диабет тип 1

Златен стандарт за определяне на наличието и количествена оценка на инсулиновата резистентност сред пациенти със ЗДТ1 е хиперинсулинемичната еугликемична кламп техника, която изразява количеството метаболизирана глюкоза (GDR)(340). Предвид трудното ѝ и времеемко провеждане в ежедневната практика, широко се използват индекси за определяне на инсулиновата чувствителност, базирани на достъпни клинични антропометрични и лабораторни показатели. Индиректни методи, като хомеостазния модел за оценка на инсулиновата резистентност (НОМА-IR), индексът на Matsuda и QUICKI-индекс са с доказано добра корелация спрямо златния стандарт при оценка на инсулиновата резистентност при пациенти със ЗДТ2, но тяхната употреба е ограничена, когато се отнася до лица със ЗДТ1, тъй като изискват наличие на съхранена собствена инсулинова секреция.

На базата на редица проучвания са валидирани индекси в различни популации със ЗДТ1, като някои от тях дори определят гранични стойности (cut-offs) за наличието на двоен диабет или MetC. Първият валидиран и широко използван индекс при ЗДТ1 е eGDR, при който по-ниските стойности показват по-висока степен на инсулинова резистентност (341). Той е обширно изучаван и валидиран в различни популации със ЗДТ1, включително сред големи кохорти, като тези на проучванията DCCT/EDIC и EURODIAB (172)(288). При лица със ЗДТ1 eGDR служи като предиктивен фактор за развитие на хронични усложнения като нефропатия, периферна съдова болест и коронарна съдова болест (342), и обща смъртност (342). Скорошно проучване дефинира наличието на двоен диабет при изчислен индекс eGDR <8 (343). Литературните данни посочват, че граничната стойност на индекса eGDR, предиктивна за наличие на инсулиновата резистентност, варира според етническата им принадлежност и използвания метод за оценка, и се докладва в порядъка от 5 до 9 mg/kg/min (344).

Други индекси, които показват висока специфичност и чувствителност спрямо златния стандарт на еугликемичната кламп техника в популация от лица със ЗДТ1, са отношението талия към ръст - WtHR (345), уравнение за предикция на инсулинова чувствителност – eIS (346), натурален логаритъм от GDR – lnGDR (347), отношение на триглицериди към HDL холестерол (ТГ/HDL холестерол) и индекс на висцерално затлъстяване – VAI (348).

Натуралният логаритъм от GDR (lnGDR) е индиректен индекс, предложен и разработен от Zheng и сътр. в китайска популация, на базата на демографски и метаболитни показатели, като финалната му версия включва във формулата си HbA1c, диастолно артериално налягане и отношение талия/ханш (347). Смята се, че е необходимо по-широкото му проучване и сред други етнически групи.

Индексите, които се базират основно на компоненти от липидния профил, са отношение на триглицериди към HDL холестерол (ТГ/HDL холестерол) и индекс на висцерално затлъстяване – VAI. Те показват различия по пол във връзка с индивидуалните норми на HDL холестерол и обиколката на талия при мъже и жени (348). Тези два индекса са доказали практическото си значение като предиктори за развитието на сърдечно-съдова болест в популации със и без затлъстяване (349-350). Проведени са лимитиран брой проучвания за използваемостта на VAI при възрастни пациенти със ЗДТ1, едно от които е сред полска популация от 88 лица със ЗДТ1, което не дефинира конкретна специфичност и чувствителност на този индекс за установяване на MetC (348). Уравнение за предикция на инсулинова чувствителност – eIS е разработено на базата на клинични данни от 36 лица, участващи в проучването САСТІ (351). Оригиналната формула включва показателите талия, адипонектин, дневна инсулинова доза, триглицериди и диастолно артериално налягане. Впоследствие, за удобство е създаден производен на оригиналната формула модел, който позволява изчисление без задължително изследване на адипонектин (eIS-eXA), както и модел, който не изисква изследване на гладно (eIS-nf). Данни от проучването САСТІ при проследяване посочват, че по-високи базални стойности на eIS се асоциират с понижена честота на развитие на диабетна ретинопатия, нефропатия и прогресия на коронарния атериален калциев скор (352). Скорошно проучване докладва, че отношението талия към ръст (WtHR), както и обиколката на талия в см са по-надеждни антропометрични индикатори на висцерално затлъстяване при ЗДТ1 в сравнение с ИТМ (353).

9. Неалкохолна стеатозна болест при захарен диабет тип 1

9.1 Определение и честота

Неалкохолната стеатозна болест (НСАБ) се представя като натрупване на мастни отлагания в чернодробната тъкан при липса на друго състояние, водещо до стеатоза, като хронични чернодробни заболявания (вирусен хепатит, болест на Уилсон, дефицит на алфа-1-антитрипсин), употреба на алкохол и някои медикаменти (354). Обхваща широк спектър от чернодробни нарушения, вариращи от обикновена стеатоза до неалкохолен стеатохепатит, фиброза, цироза, а в някои случаи може да прогресира и до чернодробен карцином (при 0.5-

2.6% от случаите с цирроза) (355). Чернодробен карцином може да се развие при стеатозна чернодробна болест и без наличие на цирроза, което определя това състояние като небезобидно (356). НАСБ е комплексно хетерогенно състояние с чернодробни и извънчернодробни (системни) прояви, в патогенезата на което участват редица генетични, епигенетични и фактори от околната среда (357). Натрупването на висцерална мастна тъкан и произтичащата инсулиновата резистентност допринасят за развитието на НАСБ, следователно, НАСБ традиционно се разглежда като чернодробната проява на МетС. Патолофизиологична връзка между неалкохолната стеатозна болест и инсулиновата резистентност е двупосочена (358-359).

В световен мащаб честотата на НАСБ в общата популация достига 25-30% и е често срещана при хората с диабет и затлъстяване (360). Описва се и т.нар. НАСБ при слаби индивиди (lean NAFLD) (361-362). Въпреки че класическият фенотип на лицата със ЗДТ1 е на слаби индивиди, нарастващата епидемия от затлъстяване и тясната връзка на НАСБ със затлъстяването предполага, че НАСБ вече е нарастващ проблем и в популацията от хора със ЗДТ1 (363). При ЗДТ2 нейната честота достига около 65% в зависимост от характеристиките на изследваната популация и използвания метод за диагноза (364). Когато се касае за възрастни със ЗДТ1, докладваната честота варира около 27% (19-31%), базирана на ехографски критерии, докато данните от магнитен резонанс показват честота на разпространение 8.6% (от 2.1 до 18.6%) (365-368). Единственото проучване с материал от чернодробна биопсия демонстрира честота 19.4% при кохорта от 57 участници със ЗДТ1 (363).

9.2 Патогенеза на НАСБ при ЗДТ1

Описват се някои съществени особености в патогенезата на НАСБ при ЗДТ1 спрямо тази при ЗДТ2. В основата на класическата метаболитен синдром-асоцирана стеатозна болест и при двата типа диабет е инсулиновата резистентност (ИР), която влияе директно чрез повишаване на де ново липогенезата и индиректно чрез повишаване потока на СМК вследствие на понижена периферна инхибиция на липолизата (369). Хипергликемията индуцира ИР по няколко пътища – хексозаминов път, протеин киназа С път, сорбитолов път, натрупване на крайни продукти на гликирането и пътища на оксидативен стрес. Освен това, хипергликемията, независимо от инсулинемията, доказано увеличава производството на стерол-регулаторни транскрипционни фактори (SREBP, ChREBP), отговарящи за сръхекспресията на множество липогенни гени (370), а също и повишава експресията на глюкозен транспортер GLUT2 в чернодробните клетки (371). Липидните аномалии при пациенти със ЗДТ1 също се смятат за фактор, допринасящ за развитието на НАСБ. Те обикновено се асоциират с лош метаболитен контрол и наличие на периферна хиперинсулинемия (173). Една от най-значимите разлики

между ЗДТ1 и ЗДТ2 е порталната концентрация на инсулин и неговите колебания във времето. В нормални условия, освобождаването на инсулин в порталната вена е пулсативно, при ЗДТ2 е понижено, но напълно липсва при ЗДТ1. При ЗДТ1 инсулинът се доставя периферно чрез подкожно инжектиране на инсулин, като при тези пациенти на ниво черен дроб липсва инсулинов градиент. Докато във физиологични условия инсулинът директно попада в порталното кръвообращение, при което 50-80% от инсулина се метаболизира от черния дроб (ефект на първо преминаване), то при ЗДТ1 тази променена експозиция на хепатоцитите на инсулинови концентрации може значително да промени скоростта на интрахепатално отлагане на мазнини (173). Кинетиката на доставяне на инсулин може следователно да бъде ключов фактор, водещ до стеатоза, но тези процеси изискват допълнително проучване.

Освен молекулярната основа за НАСБ, специално внимание трябва да се обърне на факторите, свързани с начина на живот. Заседналостта е важен рисков фактор за МетС синдром и физическата активност е от решаващо значение за подобряване на инсулиновата чувствителност при пациентите със ЗДТ1, постигане на гликемичен контрол и поддържане на здравословно телесно тегло. Въпреки това, нормогликемията остава трудна за контролиране по време на тренировка, и следователно много хора със ЗДТ1 не извършват продължителни физически упражнения, главно поради страх от хипогликемии (372). Основна разлика спрямо ЗДТ2 е, че хората със ЗДТ1 са по-склонни към хипогликемии. Хипогликемията трябва да се овладее чрез прием на бързодействащи въглехидрати като глюкоза, декстроза и/или фруктоза. Фруктозата е проста захар, която присъства в плодовете и меда, но също така е основен компонент на често използвани подсладители, както и на високо-фруктозен царевичен сироп (смес от фруктоза и глюкозни монозахариди). Диетична фруктоза, захароза и царевичен сироп доказано притежават особена склонност към индуциране на мастно натрупване в черния дроб (373).

9.3 НАСБ и кардио-метаболически риск

Независимо от факторите, които допринасят за появата ѝ, веднъж възникнала, стеатозата при ЗДТ1 доказано води до влошаване на гликемичния контрол, инсулинова резистентност и вероятно посредством това е свързана с по-висока честота на усложнения (365, 367-368, 374-377). Проучванията в тази област са оскъдни. В група от пациенти със ЗДТ1 и ехографски данни за стеатоза на черен дроб, Zhang и сътр. демонстрират значимо повишена дебелина на интима медия и повишена честота на каротидни плаки (28.9% спрямо 16.9%) спрямо групата без чернодробно мастно натрупване (378). Targher и колеги изследват връзката на НАСБ със ССЗ при 202 пациенти със ЗДТ1 и установяват, че лицата с диагностицирана на ехографско

изследване НАСБ (n = 111) са със забележително по-високо честота на коронарни, (10.8% срещу 1.1%), мозъчно-съдови (37.3% срещу 5.5%) и периферни артериални (24.5% срещу 2.5%) заболявания спрямо сравнена по възраст и пол група без стеатоза. В логистичния регресионен анализ, НАСБ остава независимо свързана със споменатите ССЗ, независимо от традиционните рискови фактори като възраст, пол, давност на диабета, HbA1c, тютюнопушене, систолно артериално налягане, нисък HDL холестерол, LDL холестерол, ТГ и употреба на лекарства (коригиран релативен риск 7.36, 95% CI: 1.60–34.3) (366). В друго проучване (n=343) на същата изследователска група, разглежданите пациенти със ЗДТ1 и НАСБ (n = 182) демонстрират повишена честота на коронарни (15.4% срещу 1.2%), цереброваскуларни (41.4% срещу 9.3%) и периферни артериални (29.7 срещу 6.2%) заболявания спрямо тези без стеатоза (375). НАСБ се свързва със 7.6 пъти по-висок риск за развитие на ССЗ, като отново се демонстрира независима връзка от традиционни рискови фактори. Поради крос-секционния характер на двете споменати проучвания, те не могат да докажат дефинитивна независима връзка между НАСБ и ускорена атерогенеза. В друго ретроспективно проучване при 286 лица със ЗДТ1, с около 5±2-годишно проследяване, чернодробната стеатоза повишава честотата на ССЗ 8.16 пъти (95% CI: 1,9–35,1), а при сравняване с други традиционни рискови фактори, независимата връзка между двете състояния отслабва незначително (HR: 6,73, 95% CI: 1,2–38,1)(378). В едно испанско проучване, оценяващо 100 индивиди със ЗДТ1 за наличие на субклинична атеросклероза, 12% са с регистрирана НАСБ и по-голяма дебелина на каротидната интима медия (СІМТ), при липса на разлики в калцификация на коронарната артерия или наличие на каротидни плаки. Линеиният регресионен анализ не идентифицира НАСБ като независим фактор за задебеляване на интима медия (365). Важно е да се подчертае, че всички съобщения за положителна асоциация на стеатоза на черен дроб с развитие на ССЗ идват от една изследователска група, докато единственото проучване, което се противопоставя на резултатите, е от друга изследователска група. Друг авторски колектив коментира вероятността за развитие на ССЗ, отговаряща на тежестта на хистологичната находка при НАСБ (379). От целия спектър на неалкохолна стеатозна болест, стадият на фиброза е най-силният предиктор не само за чернодробна, но и за сърдечно-съдова заболеваемост и смъртност (380). Появяват се доказателства, че дори обикновената стеатоза не е безобидно състояние, тъй като дори при отсъствието на неалкохолен стеатохепатит (НАСХ) или фиброза, НАСБ може да бъде свързана с по-висок риск от ССЗ (374). Връзката на неалкохолна стеатозна болест и кардио-метаболичен риск зависи от броя и тежестта на съпътстващите кардио-метаболични нарушения и степента на тежест на неалкохолната стеатозна болест (380). Тъй като в повечето случаи тя е асимптоматична и се среща и при индивиди с нормално телесно тегло, каквато е популацията от

хора със ЗДТ1, нейното активно търсене следва да се приоритизира. Идентифицирането на НАСБ при хора със ЗДТ1 може да помогне при стратификация на риска от ССЗ със съответните изводи за клинична приложимост.

9.4 Диагностични методи за оценка и индиректни индекси

НАСБ се дефинира при наличие на интрацелуларно мастно натрупване при повече от 5% от хепатоцитите в черния дроб (381). Златен стандарт за оценка и стадиране на патологичните промени в черния дроб остава чернодробната биопсия. Тя е единственият метод, който може да отдиференцира простата стеатоза от наличие на стеатохепатит и цироза с налични хистологични промени (балониране на хепатоцитите, възпалителни клетки, различна степен на фиброза). Въпреки всичко, чернодробната биопсия е инвазивна процедура, макар и рядко свързана с рискове от усложнения, и не може да бъде използвана като масов скрининг за наличие на стеатоза и за проследяване, поради което съвременните препоръки насочват към първоначална стратификация на риска за чернодробно увреждане с помощта на неинвазивни методики (382).

В клиничната практика най-широко използван метод за оценка, вкл. количествена, на мастното натрупване в черния дроб, е ултразвуковата диагностика. Тя оценява степента на мастна инфилтрация по ехогенността на чернодробния паренхим спрямо бъбречния паренхим, затихване на ехографския лъч и перипортална сигнализация. Представя се с висока чувствителност (84.8%) и специфичност (93.6%) при тежка и средно тежка стеатоза, но чувствителността (61-65%) на методиката значително намалява в случаите с лека степен на стеатоза при сравнение с биопсия или други образни техники (383). Друго неудобство на метода е субективност и слаба възпроизводимост на резултатите. Ехографията е най-използваният метод за оценка на стеатоза в кохортни проучвания при ЗДТ1 (363). В сравнение с общата популация обаче, допълнителен проблем при ЗДТ1, е възможното наличие на гликогенови нарушения, които поради сходната ехографска характеристика с хиперехогенност на паренхима, може да маскират стеатозните промени (384).

Транзиентната еластография с апарат FibroScan се утвърждава като стандарт в ежедневната практика във водещите гастроентерологични клиники по света. Тя дава възможност едновременно да се определи както степента на мастна инфилтрация, така и плътността на черния дроб, отговаряща на тежестта на фиброзата, която е важен критерий за прогнозата и прогресията на чернодробно заболяване (385). Подобна на магнитно-резонансната еластография, той използва степента на разпространението на ултразвукова вълна през черния

дроб. CAP (controlled attenuation parameter) дава информация както за качествена, така и за количествена мастна инфилтрация на черния дроб. CAP измерванията корелират със степента на стеатозата независимо от подлежащото чернодробно заболяване. Този метод е лесно изпълним, неболезнен, базиран на ултразвуковата методика, с висока възпроизводимост и може да се прилага за проследяване. Предимствата пред чернодробната биопсия са главно неинвазивността на методиката и приблизително 100 пъти по-голяма площ на извадката (386). Същевременно изследването доказва висока степен на корелация и статистическа значимост при сравнение на измерванията с хистологичния резултат от чернодробна биопсия ($p < 0.0001$), като по този начин е възможно да измести необходимостта от извършване на чернодробна биопсия в бъдеще (387).

Ядерено-магнитният резонанс (ЯМР), базиран на спектроскопия (MRS), или чрез мастната фракция на протонната плътност (MRI-PDFF), се счита за метод, превъзхождащ останалите неинвазивни методи за оценка на стеатоза на черния дроб, което е доказано в проучвания спрямо златния стандарт за поставяне на диагноза НАСБ - хистология на черния дроб (388). Магнитно-резонансната образна диагностика към момента се използва за изследователски или изпитателни цели, тъй като самостоятелното ѝ извършване не дава информация дали се касае за неусложнена стеатоза, стеатохепатит или фиброза (382). Скорошен мета-анализ за оценка на надеждната употреба на ЯМР за диагностициране на стеатохепатит показва, че методът е с добра обща диагностична точност (чувствителност от 76,4% до 95,3%, специфичност от 62,4% до 84,6%), но са необходими допълнителни проучвания за оценка на клиничната приложимост (389). Към настоящия момент ограничен брой проучвания използват ЯМР базирана методика за оценка на НАСБ при ЗДТ1, като общо те показват драстично по-ниска честота спрямо демонстрираната с ултразвукови изследвания. Тази дискордантност може да се дължи на различия в характеристиките на пациентите, а според някои автори - да се касае за фалшиво надценяване на честотата на НАСБ от ултразвуково изображение (390-393).

За да бъде възможен рутинен скрининг за НАСБ при големи популация, са разработени няколко индиректни индекси за изчисляване на риска от чернодробна стеатоза и фиброза. Индексът за мастен черен дроб (FLI) и индексът за чернодробната стеатоза (HSI) се основават на биохимични и антропометрични данни като аспартат трансминаза (AST), аланин трансминаза (ALT), гама-глутамил трансфераза (GGT), триглицериди (TG), ИТМ и обиколка на талията и демонстрират добра ефективност за скрининг за чернодробни стеатоза при няколко популации. Въпреки това, малко се знае относно диагностичната стойност на тези индиректни индекси при хора със ЗДТ1 (354). Много фактори могат да допринесат за

вариабилност в получените резултати, следователно и в диагностичната им стойност като предиктивни маркери, например различната етническа принадлежност, съпътстващи заболявания и начин на диагностициране. Важно е да се отбележи, че хипертриглицеридемия може да съпътства много метаболитни нарушения при ЗДТ1, като по този начин да опорочи правилната оценка поради използване на маркера във формулите за изчисление. В литературата към момента има малко данни за употребата на индиректни чернодробни индекси за фиброза като FIB-4 или NAFLD Fibrosis Score (NFS) при популция със ЗДТ1. В ретроспективен анализ на 4899 пациенти със ЗДТ1 Singh и сътр. изучават разпространението на НАСБ с помощта на HSI, а също честотата на напреднала фиброза при използване на NAFLD fibrosis score (NFS), индекс на фиброза-4 (FIB-4), индекс на съотношението към тромбоцитите (APRI) и съотношение AST/ALT. Те установяват, че на базата на HSI >36, НАСБ е налице при 71,3% от пациентите, а данни за напреднала фиброза демонстрират съответно 20,3% при NFS >0,676, 6,7%. при FIB-4 > 2,67, 2,1% при APRI > 1,5% и 22,1% при AST/ALT >1,4% (394). Редица автори докладват липса на повишение на средните стойности на AST и ALT при стеатоза на черния дроб, което ги прави ненадеждни маркери за детекция и предполага, че чернодробните ензими в референтни граници не изключват мастен черен дроб. Това налага необходимостта от по-нататъшно търсене на нови маркери и валидиране на известните диагностични възможности при популация от хора със ЗДТ1 за намирането на надеждни начини за диагноза на НАСБ.

III. Връзка на метаболитните отклонения с хронични усложнения при захарен диабет тип

1

Честотата на микросъдови усложнения бележи спад вследствие на въвеждането на интензивна инсулинова терапия, но макроваскуларните усложнения се срещат по-често, от една страна поради нарастващата паралелно честота на затлъстяване и наднормено тегло в тази популация. След откритията на DCCT, съвременният стандарт за добра клинична практика при ЗДТ1 включва интензивен контрол с интензифицирана инсулинова терапия и неколkokратно мониториране на кръвно-захарните нива за постигане на добър гликемичен контрол (395-396). Данните от DCCT дават основание да се смята, че интензифицираният инсулинов режим не е основен или единствен рисков фактор за наднорменото тегло при ЗДТ1, след като за 10-годишен период употребата на интензифициран режим се удвоява, докато ИТМ и честота на наднормено тегло/затлъстяване в изследваната популация остава непроменена (397). Това дава основание да се смята, че в дългосрочен план ползите от интензивното инсулиново лечение са незаменими в насока редуциране честотата на хронични усложнения. При проследяване за

период от над 20 години въпросът стои по различен начин и увеличаването на телесното тегло се свързва с по-висок сърдечно-съдов риск, като този риск надвишава ползите от интензифицирания режим по отношение на протекцията от микросъдови усложнения чрез добър гликемичен контрол (398).

Връзката между наличието на MetC синдром и хроничните усложнения при ЗДТ1 не се наблюдава еднозначно във всички големи епидемиологични проучвания. В няколко крос-секционни проучвания се демонстрира връзка на MetC с наличието на ретинопатия (286), нефропатия (286,399), невропатия (286,287,399) и макросъдова болест (284,287). От друга страна, други проучвания не признават предиктивната стойност на MetC в неговата цялост за развитието на хронични усложнения (285,288). Независимо от вариабилността в процента на MetC при ЗДТ1, Pambianco и сътр. подчертават в лонгитудинално проучване с 12-годишно проследяване по-голямата честота на диабетна нефропатия, сърдечно-съдова заблеваемост и смъртност при пациентите със ЗДТ1 и MetC, определен по всяка една дефиниция (281).

Редица проучвания анализират ролята на затлъстяването в развитието на хронични усложнения при пациенти със ЗДТ1, като изводът е, че индивидите със затлъстяване са с повишен риск за макросъдови и микросъдови усложнения (120,400). Повишеното телесно тегло е свързано с централно затлъстяване, инсулинова резистентност, възпаление и дислипидемия, всички от които са ключови елементи за развитие на MetC и установени рискови фактори за сърдечно-съдова болест. От друга страна, наличието на наднормено тегло от своя страна води до повишаване на инсулиновите нужди и затруднява поддържането на гликемичния контрол и оптимално телесно тегло (78). Данни от проучването на 20985 възрастни лица със ЗДТ1 от Националния шведски регистър (Swedish National Diabetes Registry) показват силна зависимост на хоспитализациите по повод сърдечна недостатъчност с наличието на затлъстяване, като докладват 1.55 и 2.90 пъти повишен риск при наличие съответно на затлъстяване I степен и II степен (401). В проспективно австралийско проучване с 501 лица, затлъстяването се очертава като основен рисков фактор за развитието както на сърдечно-съдова болест, така и на ретинопатия, въпреки липсата на разлика в HbA1c и давност на диабета в групите с различно тегло (402). Друго проучване със 176 индивиди също показва връзка на затлъстяването с развитие на диабетна ретинопатия при ЗДТ1 (403). При оценка на компонентите на MetC при 326 пациенти със ЗДТ1, на възраст между 5 и 34 години, нивата на HDL холестерол са понижени 3 пъти, а артериалната хипертония се среща с 4 пъти по-висока честота в групата с наднормено в сравнение с групата с нормално телесно тегло (291). Тези данни дават основание да се смята, че наред с гликемичния контрол, затлъстяването се превръща в основен

модифицируем рисков фактор при ЗДТ1. В ход са различни клинични проучвания, насочени към търсене на допълнителна терапия към инсулиновото лечение при автоимунен захарен диабет, с които да се постига достатъчно стабилен гликемичен контрол и благоприятен ефект върху телесното тегло и други съпътстващи метаболитни отклонения при липса на негативен ефект.

Неалкохолна стеатозна болест и микросъдови усложнения

Неубедителни са данните относно независимата роля на НАСБ за развитието на хронично бъбречно заболяване. Гломерулът е силно уязвим към действието на хипергликемията и артериалната хипертония. Нарастват доказателствата в подкрепа на хипотезата, че НАСБ и хроничното бъбречно заболяване могат да споделят общи патогенетични механизми. Метаболитните рискови фактори, както и възрастта са доказани предиктори на ХБЗ. Интересен механизъм за независима връзка предлагат Mosca и сътр., според които хранителната фруктоза, която увеличава чернодробната де ново липогенеза, но също и нивата на пикочна киселина, и следователно и уринната екскреция при хиперурикемия, което уврежда бъбречната функция (404). Сама по себе си неалкохолната стеатозна болест би могла да участва в патогенезата на ХБЗ чрез асоциираната с нея артериална хипертония, липидни аномалии, секреция на хепатокини с проатерогенни и прокоагулантни функции (405).

Targher и сътр. демонстрират значимо повишен риск за наличие на диабетна ретинопатия сред пациенти със ЗДТ1 и НАСБ (OR: 3,31, 95% CI: 1,4–7,6) спрямо контролирани по възраст и пол пациенти без чернодробно засягане (53,2% срещу 19,8%) (406). Данните за връзката между НАСБ и дисталната симетрична полиневропатия при хора с диабет са оскъдни и противоречиви. Лошият гликемичен контрол е най-силният рисков фактор за развитие на диабетна периферна невропатия, но други фактори, а именно дислипидемия, хипертония, наличие на диабетна ретинопатия, наличие на нефропатия и тютюнопушенето, също могат да допринесат за повишен риск. В кохортно проучване при 286 пациенти със ЗДТ1, Mantovani и сътр. наблюдават положителна връзка между ултразвуково диагностицирана НАСБ и наличието на дистална симетрична полиневропатия. Лицата с НАСБ са с по-високо разпространение на полиневропатия в сравнение с лицата без НАСБ (51,0% спрямо 17,1%). След корекция за традиционни рискови фактори - възраст, пол, давност на диабета, HbA1c, диабетна ретинопатия, тютюнопушене, MetC, хронично бъбречно заболяване и стенози на каротидната артерия $\geq 40\%$, тази асоциация остава непроменена (368).

Сърдечна автономна невропатия

Сърдечната автономна невропатия е сериозно усложнение на ЗД, често пренебрегвано и късно диагностицирано. Тя заслужава особено внимание, тъй като е доказан независим предиктор за сърдечно-съдова заболеваемост и ранна СС смъртност при ЗДТ1 (407). Докладваната честота на това усложнение варира от 2 до 95% при ЗДТ1 и от 25 до 75% при ЗДТ2. Причините за късното му откриване са неспецифичните начални симптоми, често свързвани с други състояния, както и липсата на удобен, достъпен и лесноизпълним скринингов метод за оценка на автономната функция.

Развитието на сърдечна автономна невропатия се свързва с промени в инервацията на сърцето и съдовете, водещи до нарушена сърдечно-съдова функция. Сърдечната автономна невропатия започва със субклинична фаза, като първото нарушение засяга вариабилитета на сърдечната честота по време на дълбоко дишане. Подобно на соматичната невропатия, при автономната първо се засягат автономните нервни влакна с най-голяма дължина, а именно *p.vagus*. Той отговаря за 70% от парасимпатиковата активност и неговото засягане се свързва с най-ранните етапи на автономна дисфункция, които се изразяват клинично с тахикардия в покой. Прогресията на това усложнение включва дисбаланс на парасимпатиковата и симпатикова активност с постепенно превалиране на симпатиковата активност и последваща левокамерна систолна и диастолна дисфункция. В прогресия се достига до симпатикова преобладаемост с клинични прояви – ортостатична хипотония, непоносимост към физически упражнения, тиха миокардна исхемия, хронично бъбречно заболяване, всички от които допринасят за значителна заболеваемост и преждевременна смъртност (408-409).

Референтният стандартен метод за диагностициране на сърдечна автономна невропатия са кардиоваскуларните рефлексни тестове по т.нар. протокол на Ewing, които изследват едновременно парасимпатиковата и симпатиковата нервна активност (410). Един от най-силните детерминанти за развитие на автономна сърдечна невропатия при ЗДТ1 е гликемичният контрол, докато при ЗДТ2 допълнителни рискови фактори са АХ, дислипидемията и затлъстяването (411). АХ е доказан основен рисков фактор за развитие на сърдечна автономна невропатия и при ЗДТ1 (412). С нарастващата честота на метаболитни нарушения при индивиди със ЗДТ1, нарастват и възможните метаболитни фактори, които както при ЗДТ2 оказват влияние за изявата и прогресията на това усложнение при ЗДТ1, следователно прогностичната им роля следва да бъде оценена.

ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Целта на настоящия дисертационен труд е да се оценят честотата и основните характеристики на метаболитни отклонения в българската популация възрастни пациенти (>18 години) със захарен диабет тип 1 (ЗДТ1).

1. Да се определи честотата на метаболитен синдром и на неговите основни компоненти в българска популация възрастни пациенти със ЗДТ1 и да се сравнят с лица с нормален глюкозен толеранс (НмГТ).
2. Да се анализират изследваните кардио-метаболитни показатели при възрастни пациенти със ЗДТ1 според наличието на метаболитен синдром, дефиниран без и с участието на критерия хипергликемия /изпълнени 3 от 4 и изпълнени 3 от 5 критерия (класическа дефиниция)/
3. Да се изследват допълнителни показатели за сърдечно-съдов риск в българска популация възрастни пациенти със ЗДТ1 - маркери за нискостепенно възпаление – hsCRP и остеоопонтин, маркери за ендотелна дисфункция – пикочна киселина, sE-селектин, ендотелин 1, VEGF, автономна функция, отношение албумин/креатинин в урина (ACR), крайни продукти на тъканното гликиране (AGEs).
4. Да се анализират изследваните кардио-метаболитни показатели при възрастни пациенти със ЗДТ1 според давността на заболяването (<5 години, 5-10 години и >10 години), възрастта (<40 години, 40-60 години и >60 години) и гликемичния контрол (добър и задоволителен - HbA1c <7.5%, интермедиерен – HbA1c 7.5-9.0% и лош HbA1c >9.0%).
5. Да се анализира наличието на чернодробна стеатоза и фиброза при възрастни пациенти със ЗДТ1 чрез използване на индиректни индекси.
6. Да се направи количествена оценка на тежестта на чернодробна стеатоза при възрастни пациенти със ЗДТ1.
7. Да се анализират кардио-метаболитни показатели и някои специфични маркери за ендотелна дисфункция и нискостепенно възпаление в селектирани подгрупи – пациенти със ЗДТ1 с MetC, ЗДТ1 без MetC, лица без ЗД с MetC, лица без диабет без MetC.
8. Да се анализира връзката между кардио-метаболитни рискови показатели и установени хронични усложнения на ЗДТ1.
9. Да се установят независими детерминанти на основните метаболитни отклонения при възрастни пациенти със ЗДТ1.

МАТЕРИАЛ

За изпълнение на поставените цели, в настоящето крос-секционно проучване са набрани 400 лица със захарен диабет тип 1, на възраст над 18 години, селектирани сред хоспитализираните в Клиника по Диабетология на УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“ – ЕАД пациенти за периода от януари 2017 до декември 2020 г. При предварителната селекция са изключени пациенти в състояние на метаболитна декомпенсация – както новооткрит ЗДТ1, така и с диабетна кетоацидоза. Диагнозата захарен диабет тип 1 е приета на базата на съвкупност от няколко фактора – типична клинична изява и ход на заболяването, доказани положителни имунологични маркери в сертифицирана лаборатория, изследвана ниска собствена инсулинова секреция; в случаите на съмнение в клиничната изява или при отрицателни имунологични маркери е проведен венозен глюкозотолерантен тест в рамките на клиничния престой с изследване на кръвна захар, С-пептид и инсулин за определяне на динамиката на ендогенната инсулинова секреция и категорично определяне на захарния диабет като тип 1.

Контролна група от 82 лица с нормален глюкозен толеранс, съответна по пол, възраст и ИТМ на група със захарен диабет тип 1 (n=82) е набрана по скринингова програма в Клиника по Диабетология след проведен орален глюкозо-толерантен тест (ОГТТ).

Таблица 4. Основни характеристики на изследваната популация със ЗДТ1 (n=400).

Брой	400
мъже/жени	155/245
средна възраст (години)	37 (30-48)
среден ИТМ (кг/м²)	23 (21-26)
средна давност на заболяването (години)	10 (4-20)
средна възраст на изява на заболяването (години)	26 (14-36)
Данните са медиана и разлика между горен и долен квантил.	

Таблица 5 . Основни характеристики на контролната група с нормален глюкозен толеранс (НмГТ) (n=82) и изследваната популация със ЗДТ1 (n=400).

Брой	82	400	
мъже/жени	30/52	155/245	p>0.05
средна възраст (години)	38 (32-49)	37 (30-48)	p>0.05
среден ИТМ (кг/м²)	26 (21-29)	23 (21-26)	p>0.05

Наличието и степента на чернодробна стеатоза е оценена чрез транзиентна еластография с FibroScan при 121 лица от групата със ЗДТ1, 42 мъже, 76 жени, на средна възраст 38 години (32-49) и средна давност на заболяването 14 години (6-23), които не са преселектирани от цялата кохорта. Всички участници в това изследване са включени на база липса на следните изключващи критерии – хипотиреоидизъм, консумация на алкохол >30 g/ден за мъже и >20g/ден за жени, други хронични чернодробни заболявания (хепатити В и С, болест на Уилсон, наследствени липодистрофии), продължително гладуване, употреба на някои медикаменти – глюкокортикоиди, метотрексат, амиодарон, тетрациклин, тамоксифен, хемотерапевтици, нуклеозидни аналози. При 3 лица провеждане на изследването не беше възможно поради анатомични особености (тесни междуребрени пространства), поради което в анализа участват 118 лица със ЗДТ1.

Разширен липиден профил (липопротеин а, аполипопротеин А1 и аполипопротеин В100) е анализиран при 286 лица със ЗДТ1 и при 68 лица със нормален глюкозен толеранс.

Маркери за нискостепенно възпаление и ендотелна дисфункция (остеопонтин, sE-селектин, ендотелин-1, VEGF-A) са анализирани при 96 лица – 36 мъже и 60 жени, на средна възраст 50 години (41-56). 48 лица със ЗДТ1 с и без наличие на MetC и 48 здрави лица, подбрани съответно по възраст, пол и ИТМ, с и без наличие на MetC.

Оценка на сърдечната автономна функция е направена при 361 лица, от които 282 от групата със ЗДТ1 и 79 от групата с НмГТ.

Всички участници в това изследване са включени на база липса на следните изключващи критерии – исхемична болест на сърцето, ритъмна патология, бременност, хипогликемия до 2 часа преди изследването, диабетна кетоацидоза или изразена хипергликемия, интеркуретна инфекция, прием на трициклични антидепресанти.

На таблица 6 са представени основните характеристики на кохортата пациенти, при които е изследвана автономната нервна функция.

Таблица 6. Основните характеристики на лицата със захарен диабет и нормален глюкозен толеранс, при които е изследвана автономна нервна функция.

	ЗДТ1	НмГТ	p
Брой	282	79	
Пол (мъже/жени)	108/174	27/52	p>0.05
Възраст (години)	37 (30-47)	38 (32-49)	p>0.05
ИТМ (кг/м²)	23.2 (20.8-26.6)	27.1±6.6	p<0.0001
НbA1c (%)	8.2 (7.2-9.6)	5.3±0.3	p<0.0001
Давност на ЗД (години)	10 (4-20)	NA	NA
Данните са средни стойности ± стандартно отклонение и медиана и разлика между горен и долен квантил.			

Всички участници в изследването са подписали информирано съгласие и са запознати с целите, методите и рисковете при вземане на участие в изследването съгласно Декларацията от Хелзинки и съобразно правилата за Добра Клинична Практика, като проучването е одобрено от Етичната комисия на Медицински Университет - София (КЕНИМУС).

МЕТОДИ

1. Анкетен метод

На всички участници е снета подробна анамнеза относно давността и изявата на захарния диабет тип 1, лечението на захарния диабет, наличието на остри и хронични усложнения на заболяването към момента, включително честота и тежест на хипогликемии, наличие на придружаващи заболявания, вкл. автоимунни, прием на медикаменти, наличие на първостепенни родственици със захарен диабет тип 2, артериална хипертония или наднормено телесно тегло/затлъстяване, наличие на родственици (първостепенни или второстепенни) с автоимунно заболяване и вида му, наличие на алергии или вредни навици (алкохол, тютюнопушене), както и информация за вида на инсулиново лечение – интензифициран режим

с подкожна инсулинова апликация или продължителна подкожна инсулинова инфузия, типа на използваните инсулинови препарати, ежедневни базални и прандиални инсулинови дози.

Контролната група участници са интервювани с въпросник – FINDRISC.

2. Физикални методи

- Изследване на антропометрични показатели – ръст (м) и тегло (кг), на базата на които е изчислен индекса на телесна маса (ИТМ) по формулата:

$$\text{ИТМ кг/м}^2 = \text{телесно тегло [кг]}/\text{ръст [м}^2\text{]} \text{ и}$$

отношение на талия към ръст (WtHR), изчислен по формулата:

$$\text{WtHR} = \text{обиколка на талия (см)}/\text{ръст (см)}$$

Обиколката на талия е измерена в сантиметри (см) на нивото на средната точка между последното гръдно ребро и върха на илиачния гребен след спокойно издишване.

- Измерване на артериалното налягане при стандартни условия със сфингоманомер – двукратно в седнало положение, в покой, с ръчен сфингоманомер с 5-минутен интервал между отделните измервания.
- Неврологичен статус – инспекция на кожата на стъпалата за наличие на суха кожа, фисури, хиперкератозни участъци, язви, деформации; изследване на усет за допит и натиск с 10 г монофиламент; усет за болка с тест за убожда; вибрационен усет с камертон на Rydel-Seiffer 128Hz, термочувствителност; перонеална мускулна слабост с екстензия на пръстите на долните крайници; и сухожилно надкостни рефлексии (коленен и ахилов).

3. Лабораторни методи

На всички участници в проучването е проведена венепункция на гладно с изолиране на биологични проби серум и плазма, част от които са съхранени при -60°C за последващи лабораторни анализи.

Биохимичните показатели са изследвани в Клинична лаборатория към Катедра по Ендокринология с аналитична система Cobas Integra 400.

- *Глюкоза* – измерена е по хексокиназен ензимен метод (Glucose HK, Roche Diagnostics), с обхват на теста 0-40 mmol/l (след допълнително разреждане 0-400 mmol/l) и аналитична чувствителност 0.03 mmol/l. Глюкозата е изследвана в серум

като епруветките с венозна кръв са центрофугирани в рамките на 5 мин след вземане на пробата, което я прави еквивалентна на измерване на плазмена глюкоза.

- *Гликиран хемоглобин (HbA1c)* – измерен е в цяла кръв. Общата хемоглобинова (Hb) концентрация е определена колориметрично, а фракцията на HbA1c е измерена по имуно-турбидиметричен метод (NGSP сертифициран) (Roche Diagnostics). Крайният резултат е изразен в процент базиран на отношението HbA1c/Hb.
- *Серумни липиди и липопротеини* – концентрацията на серумни липиди и липопротеини е измерена на гладно след 8-14-часово нощно гладуване.
 - *Общ холестерол* – определен е по ензимен колориметричен метод (CHOD/PAP) с холестерол естераза, холестерол оксидаза и 4-аминотриптамин, с обхват на теста 0-18.1 mmol/l (след допълнително разреждане 0-181 mmol/l) и аналитична чувствителност 0.009 mmol/l (Roche Diagnostics)
 - *HDL холестерол* – определен е по директен ензимен колориметричен метод (CHOD/PAP) (HDL cholesterol direct, Roche Diagnostics), с обхват на теста 0-4 mmol/l и аналитична чувствителност 0.01 mmol/l.
 - *Директен LDL холестерол* – определен е по ензимен колориметричен метод (CHOD/PAP) с холестерол естераза, холестерол оксидаза и 4-аминотриптамин, с обхват на теста 0-14.2 mmol/l (след допълнително разреждане 0-142 mmol/l) и аналитична чувствителност 0.10 mmol/l (Roche Diagnostics)
 - *Триглицериди (ТГ)* – определени са по ензимен колориметричен метод (GPO/PAP) с глицерол оксидаза и аминофеназон (Roche Diagnostics), с обхват на теста 0-10 mmol/l (след допълнително разреждане 0-100 mmol/l) и аналитична чувствителност 0.04 mmol/l.
 - *Липопротеин (а)* - определен е по имунотурбидиметричен метод (Tina-quant, Roche Diagnostics), с обхват на теста 0-200 nmol/l, (след допълнително разреждане 0-475 nmol/l), с отлична корелация с референтния ELISA метод.
 - *Аполипопротеин А1* - определен е по имунотурбидиметричен метод (Tina-quant, Roche Diagnostics), с обхват на теста 0.2-4.0 g/L (след допълнително разреждане до 6g/L) и аналитична чувствителност 0.006 g/L.
 - *Аполипопротеин В100* - определен е по имунотурбидиметричен метод (Tina-quant, Roche Diagnostics), с обхват на теста 0.2-4.0 g/L(след допълнително разреждане до 6g/L) и аналитична чувствителност 0.046 g/L.

- *hsCRP* – измерен е високочувствителен C-реактивен протеин по имунотурбидиметричен усилен от частици метод (CRP-Latex) (Roche Diagnostics), с коефициенти на вариация intra-assay <3.6% и inter-assay <11.1%, обхват на теста 0-160 mg/l (след допълнително разреждане 0-1600 mg/l)
- *Пикочна киселина* - определена е по колориметричен имуноензимен метод, с обхват на теста 0-1480 umol/L (след допълнително разреждане 0-14870 umol/L).
- *Аланинаминотрансфераза (АлАТ) и аспаратаминотрансфераза (АсАТ)* – измерени са по стандартизиран кинетичен IFCC метод без пиридоксал-фосфат, с обхват на теста 2-700 U/l (след допълнително разреждане 2-7000 U/l).
- *Гама-глутамил трансфераза (ГГТ)* - измерена е ензимен колориметричен метод с обхват на теста 3-1200 U/l (след допълнително разреждане 3-13200 U/l)
- *Алкална фосфатаза (АФ)* – измерена е по ензимен колориметричен метод, с обхват на теста 2-1200 U/l (след допълнително разреждане 2-6000 U/l)
- *Албумин* – измерен е по спектрофотометричен метод с обхват на теста 0-60 g/dL.
- *Креатинин* - определен е по колориметричен кинетичен ензимен метод по Jaffe, с обхват на теста 5-2700 umol/L.
- *Тромбоцити* - изследвани от цяла кръв при автономизирано броене чрез поточна цитометрия при изследване на *пълна кръвна картина* с хематологичен анализатор Medonic
- *Отношение албумин:креатинин (ACR)* – измерено е в средна порция първа сутрешна урина по имунотурбидиметричен метод (Roche Diagnostics). Пробата е взета сутрин преди 9.00 ч. и участниците не са извършвали тежки физически упражнения 24 часа преди изследването.
- *С-пептид* – измерен е по ензимен имуносорбентен метод (ELISA), с коефициент на вариация intra-assay <6.5% и inter-assay <9.3%, с обхват на теста 0.06-16.0 ng/ml и аналитична чувствителност 0.064 ng/ml.
- *ТСХ* – изследван е по имунорадиометричен метод (IRMA), с обхват на теста 0.02-100.00 µIU/mL.
- *Остеопонтин* – измерен е в замразен серум, съхраняван при температура -60°C, по „сандвич“ имуноензимен метод (ELISA, BioVendor), с коефициент на вариация intra-assay <4.7% и inter-assay <4.5%, с обхват на теста 0.25-16 ng/ml и аналитична чувствителност 87 pg/ml.

- *VEGF-A* (съдово-ендотелен растежен фактор-A) - измерен е в замразен серум, съхраняван при температура -60°C , по имуноензимен метод (ELISA, Cusabio), с коефициент на вариация intra-assay $<8\%$ и inter-assay $<10\%$, с обхват на теста 0.312-20 ng/ml и аналитична чувствителност <0.078 ng/ml.
- *Разтворим E-селектин* - измерен е в замразен серум, съхраняван при температура -60°C , по имуносорбентен метод (ELISA), с коефициент на вариация intra-assay $<5.4\%$ и inter-assay $<6\%$, с обхват на теста 21.0-186.0 pg/ml и аналитична чувствителност 0.3 pg/ml.
- *Ендотелин-1* – измерен е в замразен серум, съхраняван при температура -60°C , по имуносорбентен метод (ELISA), с коефициент на вариация intra-assay $<8\%$ и inter-assay $<10\%$, с обхват на теста 1.25-80 pg/ml и аналитична чувствителност <0.75 pg/ml.

Измерването на С-пептид, TSH, остеопонтин, VEGF-A (съдово-ендотелен растежен фактор-A), sE-селектин и ендотелин-1 при част от изследваната популация е осъществено в Радиоимунологична лаборатория към Катедра по Ендокринология.

4. Индиректно изчислени показатели

- **Не-HDL-холестерол е изчислен по следната формула:**

Не-HDL-холестерол = общ холестерол – HDL-холестерол (187)

Индикрентни индекси за оценка на чернодробна стеатоза и фиброза

- **FLI - (Fatty Liver Index)** е изчислен по следната формула: $(\text{FLI}) = 1 \text{ logistic } (0.953 * \ln(\text{TГ}) + 0.139 * \text{ИТМ} + 0.718 + \ln(\text{ГГТ}) + 0.053 * \text{обиколка на талия} - 15.745) * 100$ (413).
- **HSI - (Hepatic Steatosis Index)** е изчислен по следната формула: $(\text{HSI}) = 8 \times \text{АЛАТ/АСАТ} + \text{ИТМ}$ (+2, ако е ЗДТ1; + 2, ако е женски пол); оригинално тази формула се прилага при пациенти със ЗДТ2 както следва: $(\text{HSI}) = 8 \times \text{АЛАТ/АСАТ} + \text{ИТМ}$ (+2, при ЗДТ2; + 2, при женски пол) (414).
- **NFS - (NAFLD fibrosis score)** е изчислен по следната формула: $1.675 + [0.037 \times \text{възраст (години)}] + [0.094 \times \text{ИТМ (кг/м}^2)] + (1.13 \text{ при наличие на диабет}) + (0.99 \times \text{АСАТ/АЛАТ}) - [0.013 \times \text{тромбоцити (10}^9/\text{)}] - [0.66 \times \text{албумин (g/dL)}]$ (415).
- **FIB-4 - (Fibrosis-4)** е изчислен по следната формула: $[\text{възраст (години)} \times \text{АСАТ(U/L)}] / \{ \text{тромбоцити}(10^9/\text{L}) \times \text{АЛАТ (U/L)} \}^{1/2}$ (415).

- **APRI** - (отношение на АСАТ към тромбоцити) е изчислен по следната формула: АСАТ (IU/l)/ (горна граница на нормата)/ тромбоцити ($\times 10^9/l$) $\times 100$. (416) APRI score >1.5 и АСАТ/АЛАТ >1.4 се използват за обозначаване на авансирала степен на фиброза.

Индиректни индекси за инсулинова резистентност, валидирани при захарен диабет тип 1

- **eGDR** – (*estimated glucose disposal rate*) е изчислен по следната формула: $24.31 - (12.22 \times \text{WHR [отношение талия/ханш]}) - (3.29 \times \text{хипертония [определена като 0 = не, 1 = да]}) - (0.57 \times \text{HbA1c [\%]})$. Колкото по-ниски са нивата на eGDR, толкова по-висока е инсулиновата резистентност (417).
- **lnGDR** - (*натурален логаритъм от glucose disposal rate*) е изчислен по следната формула: $4.964 - 0.121 \times \text{HbA1c (\%)} - 0.012 \times \text{диастолно налягане (mmHg)} - 1.409 \times \text{WHR (отношение талия/ханш)}$. По-ниски стойности на lnGDR обозначават по-висока степен на инсулинова резистентност (347).
- **HDL/TG отношение** - е изчислено от липидния профил при разделяне на нивото на триглицериди на нивото на HDL-холестерол. По-високите нива на получената стойност определят по-висока степен на инсулинова резистентност (348)
- **VAI** – *visceral adiposity index (индекс за висцерално затлъстяване)* е изчислен по следната формула за жени = $[\text{обиколка на талия (WC)}/36.58 + (1.89 \times \text{ИТМ})] \times (\text{ТГ в mg/dl}/0.81) \times (1.52/\text{HDL-холестерол, mg/dl})$; и за мъже = $[\text{обиколка на талия (WC)}/39.68 + (1.88 \times \text{ИТМ})] \times (\text{ТГ в mmol/l}/1.03) \times (1.31/\text{HDL-холестерол в mg/dl})$ (348). По-високи нива на получената стойност определят по-висока степен на инсулинова резистентност.
- **WHtR** – *отношение на обиколка на талия към височина* – изчислява се като се раздели обиколката на талия в см на височината в см (345). По-високи нива на получената стойност определят по-висока степен на инсулинова резистентност.

5. Инструментални методи

5.1. Анализ на телесен състав

Анализът на телесен състав се осъществи по индиректен биоимпедансен метод посредством 8-точков професионален анализатор InBody 720 (Biospace, USA). Площта на висцерална мастна тъкан е изчислена в cm^2 , а общотелесната мастна маса е представена в килограми (кг) и проценти (%). Анализаторът InBody 720 използва мултичестотно широколентово измерване в диапазона 1 kHz – 1000 kHz. Общотелесната мастна маса се определя като количеството липиди, което може да се екстрахира от мастните и други клетки. Общотелесната мастна маса се изчислява индиректно като от телесното тегло се изважда свободната мастна маса.

5.2 Сърдечно-съдови рефлексни тестове

Сърдечно-съдовата автономна функция се изследва неинвазивно с автономна мониторингова система ANX-3.0 (ANSAR Medical Technologies, Inc., Philadelphia, PA), която представлява компютърен софтуер, измерващ кардио-респираторния баланс чрез времеви и честотен доменен анализ, базиран на стандартни кардиоваскуларни рефлексни тестове – дълбоко дишане (E/I ratio), маневра на Валсалва (Valsalva manœuvre) и ортостатична проба (30/15 ratio) съгласно класическия протокол на Ewing (410). Методиката позволява едновременно, независимо и неинвазивно измерване на симпатиковата и парасимпатиковата активност, използвайки спектрален анализ на респираторната активност (respiratory activity-RA) с едновременен спектрален анализ на вариабилитета на сърдечната честота, като RA се определя посредством импедансна плетизмография и ВСЧ – посредством стандартен електрокардиографски запис.

Процедурата е с продължителност около 15 минути и се състои от 6 етапа: 1) Първоначален изходен период на спокойно обикновено дишане с продължителност 5 мин, при който пациентът е в седнало положение, с изправен гръб, с горни крайници в покой до тялото и долни крайници със стъпала, опиращи в пода; диша свободно, със собствен ритъм докато не бъде инструктиран друго. Артериалното налягане се измерва от апарата 3 мин след началото на теста. 2) Период на дълбоко дишане с продължителност 1 мин, което включва 6 бавни, спокойни, дълбоки дихателни движения, всяко състоящо се от 5-секундно вдишване и 5-секундно издишване. Средната аритметична стойност на разликата в максималния и минималния R-R интервал се изчислява по време на бте дихателни цикъла. Артериалното налягане се измерва 2 сек след началото на този период. 3) Период на релаксирано нормално дишане с продължителност 1 мин. 4) Маневра на Валсалва с продължителност 1:35 мин, при който пациентът поема бързо и дълбоко въздух и го задържа, след което издиша. Пациентите изпълняват 5 пъти маневрата на Валсалва в този период. Вариабилността на сърдечната честота се определя от отношението на най-дългия към най-късия R-R интервал по време на форсирано издишване. 5) Период на релаксирано нормално дишане с продължителност 2 мин. 6) Ортостатична проба и период на изправено положение в продължение на 5 мин. Пациентът рязко променя положението си от седнало в изправено, остава изправен и диша нормално. Отговорът на сърдечната честота (30:15 ratio) се определя от отношението на най-дългия RR интервал по време на 20-40 сърдечен удар към най-късия RR интервал по време на 5-20 сърдечен удар, предизвикани от смяната на позицията. Отговорът на артериалното налягане при постурална позиция също се отчита.

Провежда се ЕКГ мониториране при 250Hz или повече, мониториране на респираторна активност при 60Hz или повече и 6-кратно измерване на артериалното налягане (еднократно при всеки тест). Времевите показатели на клиничните тестове на Ewing отразяват предимно парасимпатиковата активност като трите отношения показват повишена или намалена вариабилност на СЧ и за нормални се приемат стойности над определена за възрастта граница. Приложената методика за честотните параметри използва метода на непрекъснатата вълнова трансформация (continuous wavelet transformation) с вълна на Morlet на интервали от 4 секунди, приет от Международната Автономна Асоциация от 2007 г. Спектралният анализ е фокусиран върху нискочестотната зона от спектъра в диапазона 0.04-0.15 Hz. Основната респираторна честота (FRF) се локализира в спектъра на СЧ, което отразява центъра на честотната лента на респираторна синусова аритмия и съвпада с честотната лента на парасимпатиковия тонус. Тази зона от спектъра се означава като респираторна честотна зона (respiratory frequency area - RFa) и е мярка на парасимпатиковата активност. Останалата площ под кривата на спектъра на СЧ в нискочестотната зона отразява симпатиковия тонус. Тя се означава като нискочестотна зона (low-frequency area - LFa) и е мярка за симпатикова активност. Мерната единица е удари/мин² (bpm²).

Сърдечно-съдовите автономни рефлексни тестове са проведени сутрин между 8 и 11 ч. от един изследващ. Всички пациенти са предварително предупредени да избягват тютюнопушене, прием на кафе и алкохол поне 12 часа преди провеждане на изследването, както и да се въздържат от прием на всички медикаменти, които биха повлияли автономната нервна функция – антихипертензивни медикаменти, трициклични антидепресанти, SSRIs и интензивно физическо усилие поне 24 ч преди провеждане на изследването. Изследването за автономна невропатия не е провеждано в случаи на съпътстващата инфекция, емоционална свръхвъзбуда, при хипогликемия или значителна хипергликемия.

5.3 Кожна автофлуоресценция

Крайните продукти на гликирането са измерени по неинвазивен метод индиректно на базата на кожна автофлуоресценция на вентралната страна на предмишницата посредством апарата AGE Reader (Diagnoptics, The Netherlands).

5.4 Транзиентна еластография (ТЕ)

При 118 пациенти наличието и степента на чернодробна стеатоза и фиброза е оценено индиректно посредством транзиентна еластография със софтуер за CAP (Controlled attenuation parameter). Използван е апарат FibroScan 502 TOUCH (Echosense, France) с две сонди – М и XL.

На всички пациенти е измерена едновременно плътността в kPa, отговаряща на фиброзата и CAP в dB/m, отговарящ на стеатозата на черния дроб.

Процедурата е извършена съгласно изискванията на гладно или поне 2 часа отстояние от прием на вода и кафе. Вторични причини за чернодробна стеатоза – хепатити Б и С, болест на Уилсон, наследствени липодистрофии, продължително гладуване, някои медикаменти – глюкокортикоиди, метотрексат, амиодарон, тетрациклин, тамоксифен, хемотерапевтици, нуклеозидни аналози, както и консумация на алкохол >30 g/ден за мъже и >20g/ден за жени са възприети като изключващи критерии в процеса на набиране на участници.

Процедурата при всички участници е извършена в тиха стая, на гладно, докато пациентите лежат в легнало положение с дясна ръка, поставена над главата. За осъществяването ѝ, сондата на FibroScan се поставя в междуребрните пространства в близост до десния лоб на черния дроб и механично индуцира 50-Hz еластична вълна (shear wave), която предава безболезнена вибрация, която се разпространява през тъканта. Методът се основава на факта, че скоростта на разпространение на еластична вълна зависи от твърдостта или еластичността на средата, в която се разпространява (т.е. черния дроб). Колкото по-ригидна е чернодробната тъкан, толкова по-бързо се разпространява вълната. Всяко измерване на транзиентна еластография с контролирана вибрация (VCTE™) се анализира, за да се определи скоростта на разпространение на вълната и да се изчисли еквивалентната твърдост (stiffness) на черния дроб в kPa. Извършена е серия от най-малко 10 валидни VCTE™ измервания и средната стойност е взета за анализ. Етапите на фиброза са определени от 0 до 4 според приетите гранични стойности на базата на редица метаанализи: F0 (норма) – до 5-5.5 kPa, степен F1 – до 7 kPa, степен F2 – от 7.5 до 10 kPa, степен F3 – от 10 до 14 kPa, степен F4 >14 kPa.

Параметърът за контролирано атенюиране (CAP) измерва затихването на ултразвуковия лъч. Колкото по-изразена е чернодробната стеатоза, толкова по-отслабен е ултразвуковият сигнал. CAP score е представен в децибели на метър (dB/m) и съответства на степента на стеатоза от 0 до 3. Стойностите на CAP варират от 100 до 400 dB/m и са използвани следните гранични стойности: S0 – до 240 dB/m, S1 – от 240 до 260 dB/m, S2 – от 260 до 290 dB/m, S3 – от 290 до 400 dB/m. Измерването на плътността на черния дроб (LSM) и контролирания параметър на затихване (CAP) се извършват едновременно и осигуряват количествено измерване на чернодробната фиброза и стеатоза съответно. Всички измервания бяха прегледани от лекаря по време на процедурата за техническа точност.

5.5.Ехография на коремни органи

При 45 пациенти от групата с извършена транзитна еластография без предварителна селекция е извършено стандартно ехографско изследване на коремните органи от опитен гастроентеролог и ехографист с ултразвуков апарат Hitachi Aloka, като са използвани следните ехографски критерии за чернодробна стеатоза:

- Лека степен (1) – дифузно повишена ехогенност на чернодробния паренхим с добра видимост на диафрагмата, интрахепаталните съдове и стената на жлъчния мехур
- Умерена степен (2) – умерено повишена ехогенност на чернодробния паренхим с леко намалена видимост на диафрагмата, интрахепаталните съдове и стената на жлъчния мехур
- Тежка степен (3) – значително повишена ехогенност на чернодробния паренхим и силно намалена или липсваща видимост на диафрагмата, интрахепаталните съдове и стената на жлъчния мехур

5.6. Изследване на очни дъна

Наличието и тежестта на диабетна ретинопатия е оценено по налична медицинска информация и верифицирано след преглед от опитен офталмолог, един и същ за всички лица, посредством директна фундоскопия след дилатация на двете зеници офталмолог с фундус камера TANG TFC-01 (IDF).

6. Използвани дефиниции

6.1 Наднормено телесно тегло и затлъстяване

Индексът на телесна маса (ИТМ) е използван за разделяне на групите според телесното тегло съгласно критериите на СЗО както следва: нормално телесно тегло при ИТМ $<24.9 \text{ kg/m}^2$, наднормено телесно тегло при ИТМ $25-29.9 \text{ kg/m}^2$, затлъстяване I степен при ИТМ $30-34.9 \text{ kg/m}^2$, затлъстяване II степен при ИТМ $35-40 \text{ kg/m}^2$ и затлъстяване III степен при ИТМ $>40 \text{ kg/m}^2$ (418).

6.2. Метаболитен синдром

За дефиниране на понятието метаболитен синдром (MetS) е използвана последната актуална дефиниция от 2009 г (274) с изпълнение на 3 от 5 критерия (Таблица 3). За коректност на изложението честотата на MetS е определена поотделно с и без наличие на хипергликемия в определението, тъй като тя е автоматично изпълнен критерий при ЗДГ1. По отношение на анализа за артериалната хипертония, всички пациенти на терапия с антихипертензивни средства, действащи на РААС системата, по повод на микроалбуминурия, а не на есенциална хипертония сама по себе си, бяха предварително изключени.

6.3. Дислипидемия

Дислипидемия е дефинирана като атерогенна дислипидемия според критериите за MetC (2009) при наличие на HDL холестерол извън нормите по пол <1.0 mmol/l за мъже <1.3 mmol/l за жени и/или хипертриглицеридемия >1.7 mmol/l или прием на антилипемична терапия (274).

6.4. Бъбречно заболяване

Отношение албумин/креатинин в урината е изчислено на база изследвани албумин и креатинин в средна порция първа сутрешна урина като за патологично повишена е приета стойност >3.0 mg/mmol.

Гломерулната филтрация е изчислена на базата на изследван серумен креатинин чрез уравнението на СКД-EPI (419).

6.5. Категории на сърдечно-съдов риск

Сърдечно-съдовият риск е определен за всеки участник по класификацията на Американската диабетна асоциация (ADA) от 2020 г. (420) и на Европейското дружество по кардиология (ESC) от 2019 г. по системата SCORE (Systematic Coronary Risk Estimator), ажустирана за българска популация, систематизирани в следващата таблица (187).

Категории сърдечно-съдов риск	Европейско дружество по кардиология (2019 г.)	Американска диабетна асоциация (2021 г.)
Изключително висок риск		Пациенти с прогресивно ССЗ, вкл. нестабилна ангина, ССЗ с диабет или ХБЗ над 3 степен или фамилна хиперхолестеролемия, или анамнеза за преждевременно ССЗ (<55 г. при мъже, <65 г. при жени)
Много висок риск	Пациенти с диабет и документирано ССЗ, или увреда на краен прицелен орган*, или налична 3 или повече основни рискови фактори, или ранна изява на ЗДТ1 с дълга давност (>20 години)	- Клинично ССЗ или скорошна хоспитализация за остър коронарен синдром, каротидна или периферна васкуларна болест, или 10-годишен риск >20% - ЗД с ≥ 1 рисков фактор (и) - ХБЗ ≥ 3 степен с албуминурия - фамилна хиперхолестеролемия
Висок риск	Пациент със ЗД без увреждане на краен прицелен	- ≥ 2 рискови фактори и 10-годишен риск 10-20%

	орган, или ЗД с давност ≥ 10 години или друг допълнителен рисков фактор	- ЗД или ХБЗ ≥ 3 степен без други рискови фактори
Умерен риск	Млади пациенти (ЗДТ1 <35 години или ЗДТ2 <50 години) с давност <10 години, без други рискови фактори	<2 рискови фактори и 10-годишен риск <10%
*Увреда на краен прицелен орган = микроалбуминурия, диабетна ретинопатия или диабетна полиневропатия		

6.6. Неалкохолна стеатозна болест (НАСБ)

НАСБ е определена като обикновена чернодробна стеатоза при липса на други причини за хронична чернодробна болест, на базата на трансиентна еластография. Натрупването на мастни отлагания в чернодробните клетки е отразено посредством контролиран атенюиран параметър (CAP score), представен в децибели на метър (dB/m), отговарящ на % засегнати адипоцити от мастно натрупване както следва на таблица 7.

Таблица 7. Степени на стеатоза и кореспондиращо количество чернодробни клетки, ангажирани от мастни промени според валидирани емпирични данни на апарат FibroScan.

CAP Score	Степен на стеатоза	Общо количество черен дроб с мастни промени
150 – 248 dB/m	S0	0 – 10%
248 – 260 dB/m	S1	11% - 33%
260 – 280 dB/m	S2	34% - 66%
>280 dB/m	S3	>67%

6.7. Нормален глюкозен толеранс

Дефиниран е със стойности при проведен орален глюкозо-толерансен тест (ОГТТ) на 0 мин <6.1 mmol/l и на 120 мин <7.8 mmol/l.

6.8. Сърдечна автономна невропатия

Сърдечна автономна невропатия е определена при наличие на отклонение в поне два от трите сърдечно-съдови рефлексни тестове.

7. Статистически методи

Статистическата обработка на данните е извършена със статистически пакет SPSS версия 23.0 (SPSS, Chicago, USA). Определяне на разпределението на данните е извършено с метода на Kolmogorov-Smirnoff. Резултатите са представени като средни стойности \pm стандартно отклонение за променливите с Гаусово разпределение или медиана и разлика между горен и долен квантил за променливите с различно от нормалното разпределение. Променливите с различно от нормалното разпределение са анализирани след логаритмична трансформация.

За сравнение на постоянни променливи между групите с различна давност на захарния диабет, възраст, пол, гликемичен контрол, наличие на метаболитен синдром, наличие на хронични усложнения, както и на групите с различна степен на НАСБ е приложен еднофакторен дисперсионен анализ – One-way ANOVA – с Post Hoc анализ за множествени сравнения по метода на Bonferroni при равенство, а дисперсиите и по метода на Tamhane's T2 при неравенство на дисперсиите. За сравнение на две независими извадки с разпределение на данните, различно от нормалното, е използван непараметричен тест Mann-Whitney U. За изследване на вероятната взаимовръзка между постоянните променливи с нормално или логаритмично (ln-нормално) разпределение е използван корелационен анализ с параметричен (Pearson) коефициент и множествен линеарен регресионен модел с използване на Stepwise метод.

За изследване на връзката между променливи с различно от нормалното разпределение е приложен непараметричен (Spearman rank) коефициент. За оценка на вероятната връзка между бинарни променливи е използван логистичен регресионен анализ. При постоянните променливи, показали значима независима връзка след логистичния регресионен анализ на отделните компоненти на метаболитен синдром, както и при наличие на НАСБ, е приложен допълнително ROC анализ с определяне на площ под кривата и гранични стойности с най-добра чувствителност и специфичност за променливите. Тестът χ^2 е приложен за сравняване на разпространението на НАСБ в подгрупите според ИТМ и фамилната анамнеза за ЗДТ2. Принципен компонентен анализ е приложен за определяне на компонентни променливи за автономна невропатия, отразяващи общия вариабилитет съответно на симпатиковата и парасимпатиковата активност при покой и в хода на клиничните тестове. Във всички анализи за ниво на статистическа значимост е прието p (two-tailed) <0.05 .

РЕЗУЛТАТИ

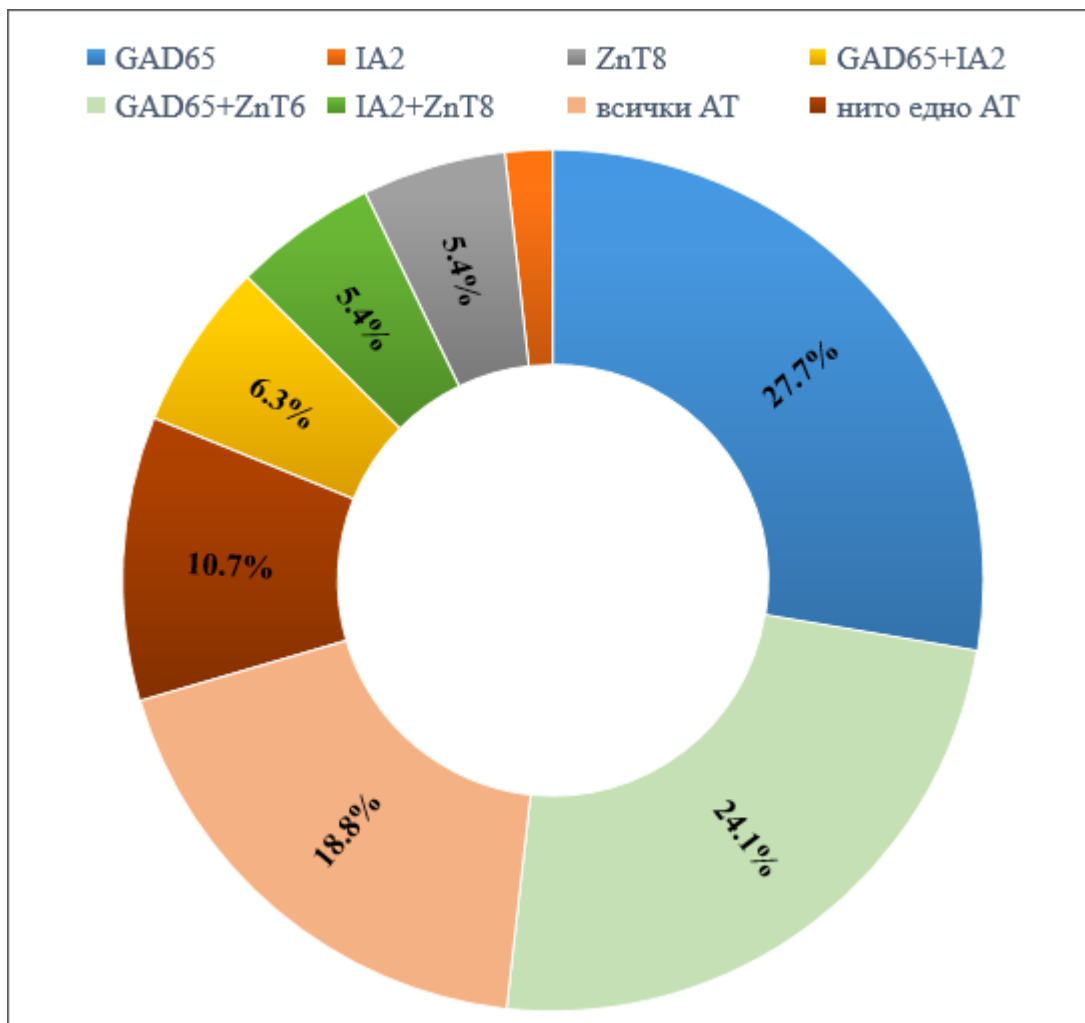
I. Демографски и клинични характеристики на пациентите

За целия период на проучването са изследвани 400 лица със захарен диабет тип 1, от които 61.3% жени (n=245) и 38.8% мъже (n=155). Средната възраст на изследваната популация е 37 години (30-48), средна възраст на изява на диабета 26 години (14-36) и средна давност на захарния диабет 10 години (4-20). Пациенти с късна изява (>35 години) на автоимунен захарен диабет (тип LADA) съставляват 28% от изследваната популация (n=112).

По отношение на фамилната анамнеза, 46.3% от изследваната кохорта имат позитивна фамилна анамнеза за ЗДТ2 и 16.8% позитивна фамилна история за артериална хипертония или наднормено тегло/затлъстяване. С най-висока честота на придружаващи автоимунни заболявания в изследваната популация е автоимунното тиреоидно заболяване - при 139 лица в рамките на автоимунен полигландуларен синдром тип ША. По отношение на фамилната история при 76 лица от изследваната кохорта се регистрат данни за автоимунитет (19.1 %), като по отношение на родственост - при 55 лица родственикът е от първи ред, при 21 лица – от втори ред, а по отношение на вида на автоимунното заболяване в семейството - 32 лица (42.1%) имат родственик със ЗДТ1, 39 лица (51.3%) имат родственик с автоимунно тиреоидно заболяване (АТЗ) и 5 лица имат фамилна анамнеза за други автоимунни заболявания (ревматоиден артрит, мултиплена склероза, витилиго).

На фигура 4 са представени всички възможни комбинации на антицялоносителство при изследван пълен панел имунологични маркери (antiGAD65, antiIA2, ZnT8) в изследвана субпопулация от 112 лица.

Фигура 4. Комбинации от антицялоносителство на имунологични маркери GAD65, IA2, ZnT8 в субпопулация от 112 лица със ЗДТ1.



Използвани съкращения: AT (антитяло);

Лечение

92.8% (n=371) от изследваната кохорта са на инсулиново лечение (подкожни инсулинови апликации или продължителна подкожна инсулинова инфузия), като от тях 326 лица (81.5%) използват аналогови инсулинови препарати и 45 лица (7.2%) използват човешки инсулинови препарати. Средната дневна доза инсулин за цялата кохорта лица със ЗДТ1 е 42 IU/ден (30-56), или 0.65 U/kg/ден (0.51-0.80). Средната доза бързодействащ инсулин – 24IU/ден (17-32) надвишава средната доза базален инсулин – 20IU/ден (13-26).

История за лечение с перорални антидиабетни средства след изява на заболяването съобщават 98 лица (24.9%) от изследваната популация.

II. Немодифицируеми рискови фактори при ЗДТ1

1. Пол

На таблица 8 са представени средните стойности, стандартното отклонение, медиана и разлика между горен и долен квартил и нивото на статистическа значимост на разликата на основните кардио-метаболитни параметри между двата пола.

Таблица 8. Разпределение на основните метаболитни параметри по пол.

Параметър	Мъже ♂	Жени ♀	p
Брой (n)	155	245	
НБА1с (%)	8.5 (7.4-9.8)	8.1 (7.2-9.5)	p>0.05
ИТМ (kg/m ²)	24.8 (22.1-27.2)	22.5 (20.5-25.6)	p<0.0001
Обиколка на талия (cm)	91 (84-99)	78 (72-87)	p<0.0001
Систолно налягане (mmHg)	120 (110-130)	115 (110-120)	p<0.0001
Диастолно налягане (mmHg)	80 (70-80)	70 (70-80)	p<0.0001
Общ холестерол (mmol/l)	4.99 (4.35-5.82)	5.00 (4.35-5.66)	p>0.05
LDL холестерол (mmol/l)	3.10 (2.43-3.72)	2.80 (2.34-3.39)	p=0.021
HDL холестерол (mmol/l)	1.32 (1.12-1.63)	1.70 (1.43-2.04)	p<0.0001
Триглицериди (mmol/l)	1.22 (1.12-1.63)	0.88 (0.66-1.18)	p<0.0001
Не-HDL холестерол (mmol/l)	3.66 (2.99-4.46)	3.22 (2.61-3.89)	p<0.0001
apoB (g/L)	1.07 (0.84-1.23)	0.94 (0.78-1.15)	p=0.037
apoA1 (g/L)	1.63±0.26	1.87±0.32	p<0.0001
Lp(a) (nmol/l)	18.4 (7.2-39.3)	17.0 (9.5-33.5)	p>0.05
Пикочна киселина (μmol/L)	272±74	216±71	p<0.0001
Данните са средни стойности ± стандартно отклонение и медиана и разлика между горен и долен квартил.			

Наблюдават се значимо по-високи нива на всички изследвани показатели при мъже със ЗДТ1 спрямо жени със ЗДТ1 (p от <0.0001 до 0.037), с изключение на нивата на общ холестерол и липопротеин(а), които не показват сигнификантна разлика при сравнителен анализ между двата пола. Следователно, мъжкият пол е свързан с развитие на рисков кардио-метаболитен профил при ЗДТ1.

2. Възраст

Изследваната кохорта със ЗДТ1 (n=400) е на средна възраст 37 години (30-48), като включва лица от 18-годишна до 77-годишна възраст. В настоящия анализ цялата кохорта е условно разделена на 3 възрастови групи – <40-годишна възраст, 40-60-годишна възраст и >60-годишна възраст. На таблица 9 е представен сравнителен анализ на основните кардио-метаболитни показатели и ниво на статистическа значимост в групите със ЗДТ1 според възрастта на участниците, разпределени в трите групи.

Таблица 9. Сравнителен анализ на основните кардио-метаболитни показатели между групите със ЗДТ1 според възрастта.

Параметри	Захарен диабет тип 1			p
	<40-годишна възраст	40-60-годишна възраст	>60-годишна възраст	
Брой (n)	233	127	40	
Пол (мъже/жени)	100/133	47/80	8/32	
lnВъзраст (години)	31 (26-35)	48 (44-52)*	66 (62-69)*#	*p<0.0001 #p<0.0001
Lnдавност (години)	8 (3-17)	14 (4-23)*	17 (7-29)**	**p=0.001 *p=0.016
Lnвъзраст на изява на ЗДТ1 (години)	20 (12-29)	36 (23-44)*	49 (39-60)*#	*p<0.0001 #p=0.001
lnHb1c (%)	8.2 (7.2-9.6)	8.4 (7.2-9.6)	8.9 (7.6-9.5)	p>0.05
lnAGEs	2.2 (1.9-2.4)	2.5 (2.3-2.8)*	2.7 (2.4-3.4)*#	*p<0.0001 #p=0.03
Индиректни индекси за инсулинова чувствителност				
Дневна доза бързодействащ инсулин (IU/ден)	24 (18-30)	24 (16-36)	19 (12-30)	p>0.05
Дневна доза бавнодействащ инсулин (IU/ден)	19 (14-24)	20 (13-28)	22 (14-27)	p>0.05
Обща доза инсулин за денонощие (IU/ден)	42 (30-54)	46 (29-59)	40 (27-58)	p>0.05
Инсулинова доза <1IU/kg (%) / >1IU/kg (%)	90.7% (195/215)/ 9.3% (20/215)	92.3% (108/117)/ 7.7% (9/117)	84.6% (336/371)/ 9.4% (35/371)	p>0.05
Инсулинова доза lnIU/kg	0.67 (0.53-0.80)	0.66 (0.49-0.80)	0.55 (0.48-0.85)	p>0.05
lneGDR	9.07 (7.71-10.02)	7.6 (5.18-9.09)**	4.68 (4.05-6.46)*	**p=0.013 *p=0.016

lnlnGDR	1.89 (1.66-2.06)	1.75 (1.56-1.97)*	1.66 (1.58-1.81)*#	*p<0.0001 # p<0.0001
lnTG/HDL raio	0.59 (0.40-1.11)	0.66 (0.42-1.04)	0.56 (0.40-0.70)	p>0.05
lnVAI index	0.93 (0.63-1.67)	1.00 (0.70-1.74)	0.95 (0.73-1.24)	p>0.05
lnWHtR	0.48 (0.44-0.53)	0.50 (0.46-0.56)*	0.54 (0.49-0.58)**	**p<0.0001 *p=0.002
Телесен състав				
lnИТМ (kg/m ²)	22.5 (20.7-25.6)	24.7 (21.5-27.3)**	25.2 (22.8-27.0)*	**p=0.009 *p=0.042
Обиколка на талия (см)	♂ 88(82-98) ♀ 76 (70-83)	♂94 (86-101) ♀80 (74-90)*	♂96 (91-101) ♀84 (77-93)**	♂ p>0.05 ♀ **p<0.0001 *p=0.001
Площ на висцерална мастна тъкан – VFA (cm ²)	63.9 (45.0-89.8)	102.7 (74.3-124.4)*	124.8 (111.1-143.0)*	*p<0.0001
lnBMR (основна обмяна) (kcal)	1443 (1271-1711)	1444 (1319-1594)	1329 (1266-1402)*#	*p=0.013 #p=0.027
lnТелесна мастна маса (кг)	14.7 (10.8-20.7)	19.4 (13.6-25.4)**	19.7 (17.5-24.4)*	**p<0.0001 *p=0.005
Телесна мастна маса (%)	23.8±9.0	27.6±9.2*	30.6±8.1**	**p<0.0001 *p=0.001
Липидни показатели				
lnОбщ холестерол (mmol/l)	4.81 (4.20-5.49)	5.23 (4.50-5.89)*	5.47 (5.47-6.27)**	**p<0.0001 *p=0.002
lnLDL холестерол (mmol/l)	2.81 (2.26-3.47)	2.99 (2.40-3.70)	3.04 (2.62-3.70)*	*p=0.024
lnHDL холестерол (mmol/l)	♂ 1.32 (1.12-1.63) ♀ 1.59 (1.36-1.91)	♂ 1.29 (1.07-1.51) ♀ 1.81 (1.55-2.14)	♂ 1.73 (1.31-2.07) ♀ 1.92 (1.51-2.30)	♂ p>0.05 ♀ p>0.05
lnТриглицериди (mmol/l)	0.91 (0.68-1.42)	1.06 (0.75-1.43)	1.01 (0.76-1.42)	p>0.05
Lnне HDL холестерол (mmol/l)	3.25 (2.55-4.00)	3.49 (2.78-4.32)*	3.45 (3.00-4.17)**	**p=0.04 *p=0.043
lnLp(a) (nmol/l)	17.1 (9.5-34.1)	18.2 (7.6-33.2)	20.4 (12.5-43.2)	p>0.05
lnApoB (g/L)	0.96 (0.81-1.17)	1.02 (0.80-1.17)	0.96 (0.86-1.15)	p>0.05
ApoA1 g/L)	1.74±0.30	1.81±0.34	1.90±0.30*	*p=0.052
Чернодробни показатели и идиректни индекси за чернодробна стеатоза и фиброза				
lnАЛАТ (U/l)	15 (11-20)	16 (12-23)	17 (11-26)	p>0.05
lnАСАТ (U/l)	16 (13-19)	17 (14-22)**	19 (15-24)*	**p=0.018 *p=0.033
lnГГТ (U/l)	12 (9-20)	18 (12-25)**	17 (12-29)*	**p=0.001 *p=0.03

InАлкална фосфатаза (U/l)	67 (54-83)	76 (61-95)**	83 (69-106)*	**p=0.006 *p=0.01
InFLI	10 (4-26)	23 (9-49)**	22 (13-41)*	**p<0.0001 *p=0.003
InHSI	33.54 (31.28-37.40)	35.61 (31.95-39.65)**	36.63 (34.46-39.11)*	**p=0.039 *p=0.062
InFIB-4	0.51 (0.40-0.67)	0.91 (0.70-1.21)*	1.31 (1.06-1.58)*#	*p<0.0001 #p<0.0001
InAPRI	0.153 (0.121-0.210)	0.178 (0.143-0.244)*	0.199 (0.138-0.269)	*p=0.023
NFS	-2.200±0.828	-1.271±0.891*	-0.502±0.784*#	*p<0.0001 #p=0.001
Маркери на бъбречна функция, артериална хипертония и възпаление				
InПикочна киселина (µmol/L)	240 (182-286)	217 (171-268)	268 (210-337)#	#p=0.017
InСистолично налягане (mmHg)	110 (110-120)	120 (110-130)*	130 (120-140)*#	*p<0.0001 #p<0.0001
InДиастолично налягане (mmHg)	70 (70-80)	80 (70-80)*	80 (70-80)	*p=0.002
InACR (mg/mmol)	0.8 (0.5-1.3)	0.9 (0.6-1.5)	1.0 (0.6-2.0)	p>0.05
Lкреатинин (umol/L)	65 (55-77)	64 (56-72)	70 (58-82)	p>0.05
IneGFR (ml/min/1.73m ³)	116 (106-124)	104 (94-109)*	85 (68-93)*#	*p<0.0001 #p<0.0001
InhsCRP (mg/L)	1.03 (0.46-2.71)	1.83 (0.85-3.22)*	1.97 (1.16-3.29)**	**p=0.02 *p=0.04
Данните са средни стойности ± стандартно отклонение и медиана и разлика между горен и долен кватил.				

Наличие на значима разлика * спрямо <40-годишна възраст; # спрямо 40-60-годишна възраст

С увеличаване на възрастта в групите със ЗДТ1 се наблюдава тенденция към линейно повишаване на количеството крайни продукти на тъканно гликиране (AGEs), докато средните стойности на HbA1c не се различават в групите с различна възраст на ЗДТ1.

По отношение на индексите за инсулинова чувствителност, стойностите на eGDR са значимо по-ниски в групата 40-60-годишна възраст и >60-годишна възраст спрямо групата <40-годишна възраст, докато нивата на WHtR са значимо по-високи в групата на 40-60-годишна възраст и >60-годишна възраст спрямо групата <40-годишна възраст.

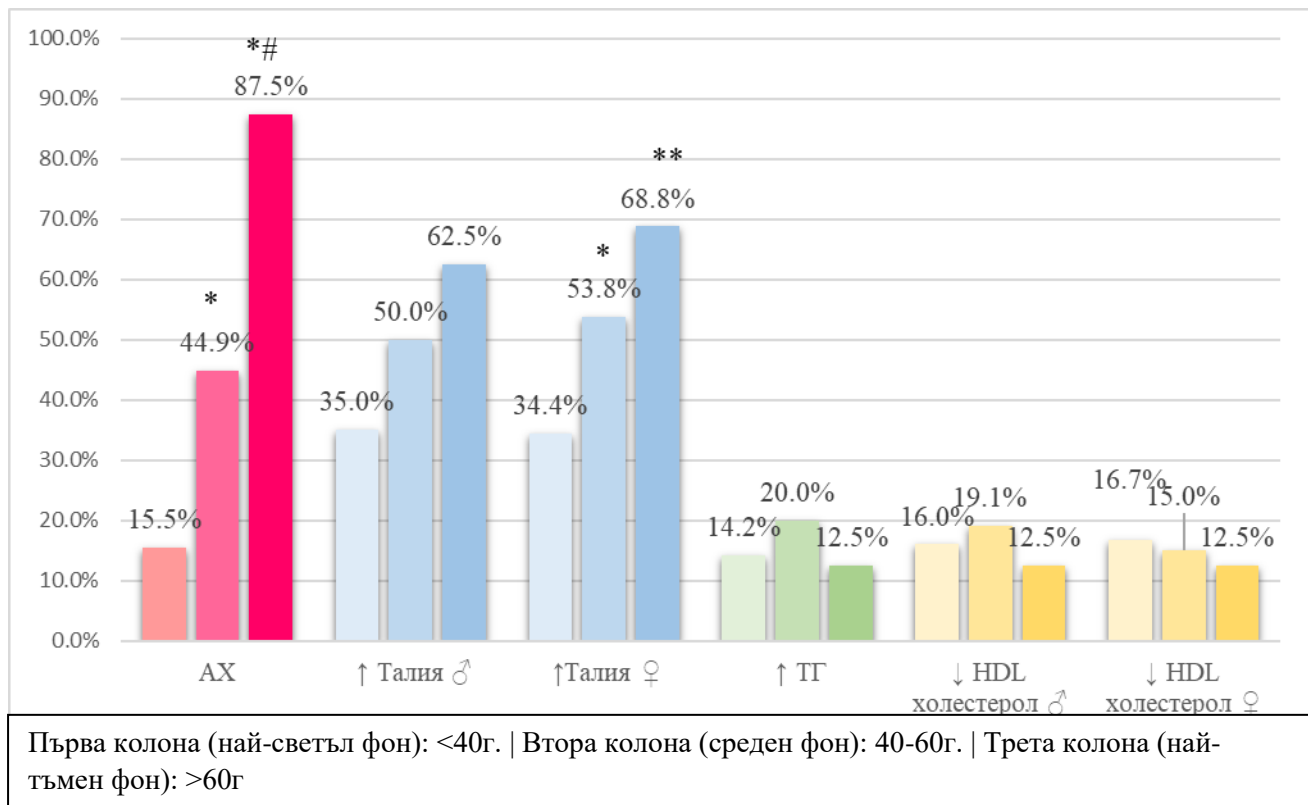
Маркерите за общотелесно и висцерално затлъстяване, чернодробните ензими АСАТ, ГГТ и АФ, нивата на общ и не-HDL холестерол и hsCRP са значимо по-високи в групите на 40-60-годишна възраст и >60-годишна възраст спрямо групата <40-годишна възраст. Основната

обмяна (BMR) е значимо понижена в групата >60-годишна възраст в сравнение с останалите 2 възрастови групи. LDL холестерол и ApoA1 са значимо по-високи в групата >60-годишна възраст в сравнение с групата <40-годишна възраст докато нивата на пикочна киселина са значимо по-високи при >60-годишна възраст в сравнение с 40-60-годишна възраст. Систолното артериално налягане и eGFR показват тенденция към съответно линейно нарастване и понижаване в групите с нарастваща възраст. Диастолното налягане е сигнификантно повишено в групата на 40-60-годишна възраст спрямо групата <40-годишна възраст.

Индиректните индекси за чернодробна стеатоза FLI и HSI са значимо по-високи в групите на 40-60-годишна възраст и >60-годишна възраст спрямо <40-годишна възраст. Маркерите за фиброза FIB-4 и NFS показват линеен растеж с възрастта, докато APRI е значимо по-висок в групата на 40-60-годишна възраст спрямо <40-годишна възраст.

На фигура 5 е показана честотата на основните компоненти на MetC в %, с изключение на гликемията, в изследваната кохортата със ЗДТ1 и ниво на статистическа значимост в трите условно дефинирани възрастови групи.

Фигура 5. Честота на основните компоненти на MetC в групите със ЗДТ1 според възрастта.

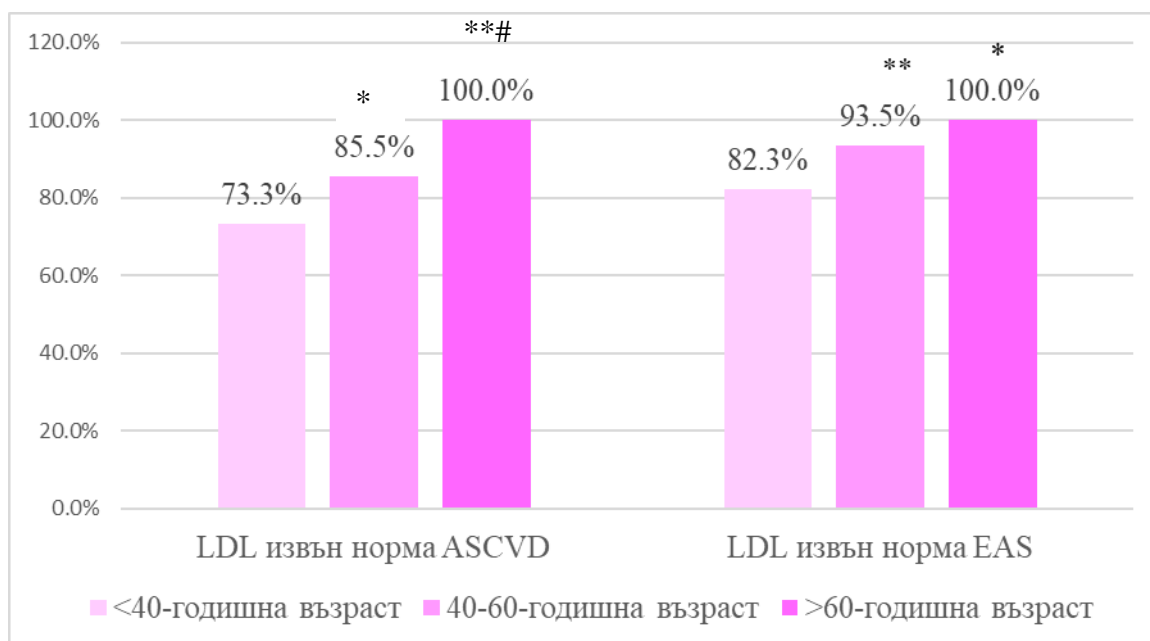


Наличие на значима разлика * спрямо <40-годишна възраст; # спрямо 40-60-годишна възраст

От изследваните компоненти на MetS, честотата на АХ нараства сигнификантно с възрастта (* $p < 0.0001$, # $p < 0.0001$). Висцералното затлъстяване, изразено с обиколка на талията, е значимо по-високо при жени със ЗДТ1 в групата с >60-годишна възраст и 40-60-годишна възраст спрямо възраст <40 години (** $p < 0.0001$, * $p = 0.006$), докато при мъже показва числено нарастване, но не достига статистическа значимост. Не се наблюдават значими разлики в нивата на триглицериди и HDL холестерол между трите възрастови групи със ЗДТ1.

На фигура 6 е представена честотата на LDL холестерол извън нормите според изчисления индивидуален сърдечно-съдов риск според Европейското дружество по кардиология и Американската диабетна асоциация асоциация в % и ниво на статистическа значимост между групите на ЗДТ1 с различна възраст.

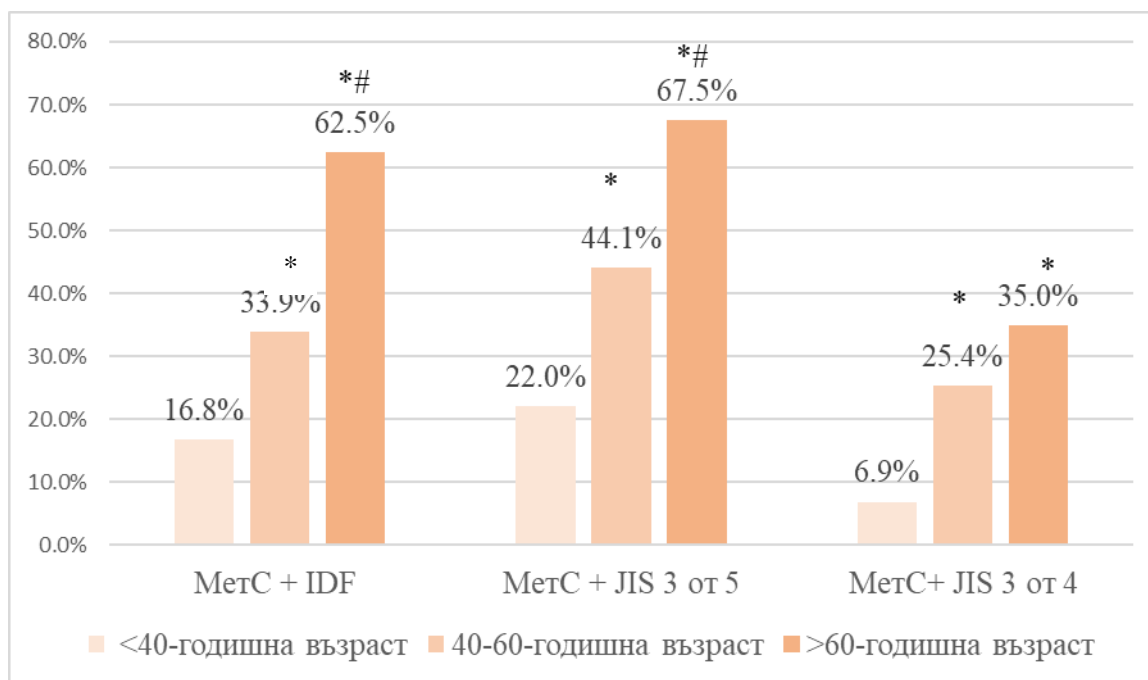
Фигура 6. Честота на отклонения в нивата на LDL холестерол според изчисления индивидуален риск в трите определени възрастови групи при ЗДТ1 (<40-годишна възраст, 40-60-годишна възраст и >60-годишна възраст)



Наличие на значима разлика * спрямо <40-годишна възраст; # спрямо 40-60-годишна възраст

Честотата на налични отклонения в нивата на LDL холестерол извън индивидуалните референтни граници показват линейно нарастване с възрастта при критериите на ASCVD (** $p < 0.0001$, * $p = 0.009$, # $p = 0.011$), докато използвайки критериите на EAS (ESC), се наблюдава статистическа значима разлика в отклоненията на LDL холестерол между <40-годишна възраст спрямо групата на 40-60-годишна възраст и >60-годишна възраст (** $p = 0.003$, * $p = 0.004$).

Фигура 7. Честота на MetC в групите със ЗДТ1 според възрастта.



Наличие на значима разлика * спрямо <40-годишна възраст; # спрямо 40-60-годишна възраст

Честотата на MetC при ЗДТ1 нараства линейно с възрастта в трите изследвани групи, независимо от използваната дефиниция на IDF (* $p < 0.0001$, # $p = 0.001$) или JIS с включена хипергликемия в определението (* $p < 0.0001$, # $p = 0.01$). При използване на дефиницията на JIS без хипергликемия, честотата на MetC е значимо по-висока в групата >60-годишна възраст и на 40-60-годишна възраст в сравнение с групата <40-годишна възраст (* $p < 0.0001$).

3. Давност на ЗДТ1

На таблица 10 е представен сравнителен анализ на основните кардио-метаболитни параметри вътрегрупово при кохорта от 400 лица със ЗДТ1, разделени по давност на заболяването (<5-годишна давност, 5-10-годишна давност и >10 годишна давност), както и спрямо контролна група с НмГТ ($n=82$).

Таблица 10. Сравнителен анализ на основни кардио-метаболитни показатели между групите със ЗДТ1 с различна давност и спрямо контролна група с НГТ.

Параметри	Нормален глюкозен толеранс	Захарен диабет тип 1			P
		<5-годишна давност	5-10-годишна давност	>10-годишна давност	
Брой (n)	82	132	78	190	
InВъзраст	38 (32-49)	35 (28-45)	36 (29-48)	40 (31-49)#	# $p=0.015$

(години)					
lnHb1c (%)	5.31 (5.04-5.59)	8.46 (6.78-9.67)*	8.18 (7.33-9.52)*	8.33 (7.35-9.56)*	*p<0.0001
lnAGEs	1.8 (1.6-2.1)	2.1 (1.9-2.4)*	2.3 (2.1-2.6)*#	2.5 (2.1-2.8)*##	*p<0.00001 ##p<0.0001 #p=0.035
Индиректни индекси за инсулинова чувствителност					
Дневна доза бързодействащ инсулин (IU/ден)		22 (12-30)	22 (16-30)	24 (18-33)	p>0.05
Дневна доза дългодействащ инсулин (IU/ден)		16 (10-24)	20 (16-24)#	20 (15-28)##	##p<0.0001 #p=0.002
Обща дневна доза инсулин (IU/ден)		32 (14-50)	44 (34-54)#	46 (35-60)##	##p<0.0001 #p=0.047
Инсулинова доза lnE/kg		0.58 (0.39-0.75)	0.65 (0.52-0.80)#	0.70 (0.57-0.84)##	##p<0.0001 #p=0.022
lnGDR		8.87 (6.96-9.95)	8.87 (7.43-9.88)	7.71 (5.38-9.37)#Δ	#p=0.004 Δp=0.024
lnlnGDR		1.87 (1.60-2.04)	1.86 (1.62-2.03)	1.79 (1.61-1.98)	p>0.05
lnTG/HDL отношение		0.52 (0.39-0.96)	0.58 (0.44-1.06)	0.64 (0.41-1.10)	p>0.05
lnVAI index		0.89 (0.62-1.44)	0.96 (0.69-1.77)	1.00 (0.69-1.74)	p>0.05
lnWHtR		0.49 (0.44-0.53)	0.49 (0.44-0.54)	0.50 (0.46-0.56)	p>0.05
Телесен състав					
lnИТМ (kg/m ²)	25.5 (21.5-28.8)	23.0 (20.7-25.9)	23.4 (21.2-26.2)	23.7 (21.2-26.7)	p>0.05
Обиколка на талия (cm)	♂93 (87-106) ♀81 (73-91)	♂91 (83-96) ♀77 (71-85)	♂88 (80-99) ♀77 (72-87)	♂92 (85-101) ♀79 (73-88)	♂p>0.05 ♀p>0.05
Площ на висцерална мастна тъкан – VFA (cm ²)	101.4 (59.7-136.3)	72.1 (51.3-109)	77 (58.9-114.3)	90.4 (54.6-118.8)	p>0.05
lnBMR (основна обмяна) (kcal)	1468 (1334-1708)	1504 (1307-1710)	1405 (1296-1681)	1391 (1270-1575)#	#p=0.033
lnТелесна мастна маса (кг)	20.2 (13.6-29.7)	14.9 (11.1-21.4)*	16.8 (12.5-22.3)	17.6 (12.4-23.0)	*p=0.004
Телесна мастна маса (%)	27.9 ± 9.0	23.6 ± 8.9*	25.7 ± 9.3	27.1 ± 9.2#	*p=0.006 #p=0.009
Липидни показатели					

InОбщ холестерол (mmol/l)	4.89 (4.11-5.59)	4.84 (4.35-5.62)	4.91 (4.26-5.51)	5.10 (4.37-5.78)	p>0.05
InLDL холестерол (mmol/l)	3.12 (2.46-3.69)	2.90 (2.35-3.60)	2.80 (2.34-3.34)	2.95 (2.41-3.60)	p>0.05
InHDL холестерол (mmol/l)	♂ 1.22 (1.09-1.45) ♀ 1.59(1.31-1.86)	♂ 1.28 (1.06-1.63) ♀ 1.65 (1.49-2.16)	♂ 1.23 (1.02-1.59) ♀ 1.75 (1.47-2.10)	♂ 1.39 (1.23-1.71) ♀ 1.72 (1.35-1.99)	♂ p>0.05 ♀ p>0.05
InТриглицериди (mmol/l)	0.83 (0.55-1.43)	0.89 (0.68-1.36)	0.98 (0.67-1.39)	1.02 (0.74-1.48)	p>0.05
Lnне-HDL холестерол (mmol/l)	3.42 (2.53-4.15)	3.27 (2.58-3.97)	3.24 (2.63-3.98)	3.44 (2.70-4.09)	p>0.05
InLp(a) (nmol/l)	13.3 (4.6-22.9)	22.2 (9.5-40.7)	17.6 (8.7-28.4)	17.0 (8.7-28.4)	p>0.05
InApoB (g/L)	0.86 (0.74-1.13)	1.01 (0.82-1.21)	0.91 (0.78-1.10)	1.00 (0.82-1.17)	p>0.05
ApoA1(g/L)	1.48±0.27	1.76±0.33*	1.76±0.34*	1.79±0.30*	*p<0.0001
Чернодробни показатели и идиректни индекси за чернодробна стеатоза и фиброза					
InАЛАТ (U/l)	14 (10-22)	16 (12-23)	15 (11-19)	15 (12-23)	p>0.05
InАСАТ (U/l)	16 (14-20)	16 (13-20)	16 (14-20)	17 (14-21)	p>0.05
InГГТ (U/l)	15 (11-25)	15 (10-23)	12 (9-18)	16 (10-26)Δ	Δp=0.003
InАлкална фосфатаза (U/l)	57 (47-69)	68 (53-88)*	68 (53-88)**	74 (61-91)#***	***p<0.0001 **p=0.027 *p=0.05 #p=0.02
InFLI	22.0 (3.0-49.0)	12 (5-40)	14 (5-33)	16 (6-39)	p>0.05
InHSI	33.93 (29.21-38.28)	34.10 (31.59-38.26)	33.96 (31.88-37.58)	35.05 (31.42-38.46)	p>0.05
InFIB-4	0.74 (0.57-0.96)	0.664 (0.452-0.977)	0.622 (0.416-0.976)	0.688 (0.490-1.042)	P>0.05
InAPRI	0.186 (0.140-0.241)	0.184 (0.126-0.248)	0.151 (0.128-0.193)	0.166 (0.131-0.216)	P>0.05
NFS	-1.434±0.918	-1.705±0.927	-1.826±1.037	-1.789±1.061	p>0.05
Маркери на бъбречна функция, артериална хипертония и възпаление					
InПикочна киселина (umol/L)	286 (230-346)	234 (171-286)*	231 (186-269)*	246 (187-288)*	*p<0.0001
InСистолно налягане (mmHg)	120 (110-125)	120 (110-120)	115 (110-120)	120 (110-125)	p>0.05
InДиастолно налягане (mmHg)	70 (70-80)	75 (70-80)	70 (70-80)	70 (70-80)	p>0.05

InACR (mg/mmol)	0.41 (0.30-0.68)	0.73 (0.50-1.10)	0.80 (0.50-1.00)	1.08 (0.60-2.10)*# Δ	* p<0.0001 # p<0.0001 Δ p<0.0001
Лкреатинин (umol/L)	64 (58-77)	64 (54-72)	64 (56-75)	67 (58-79)#	#p=0.001
IneGFR (ml/min/1.73 m ²)	108 (96-117)	113 (103-120)	111 (101-122)	105 (88-116)# Δ	# p<0.0001 Δ p=0.002
InhsCRP (mg/L)	0.94 (0.60-1.82)	1.07 (0.43-2.71)	0.96 (0.53-2.29)	1.80 (0.81-3.29) *#	* p=0.009 # p=0.009
Данните са средни стойности \pm стандартно отклонение и медиана и разлика между горен и долен квантил.					

Наличие на значима разлика * - спрямо НМГТ; # - спрямо <5-годишна давност; Δ - спрямо 5-10-годишна давност.

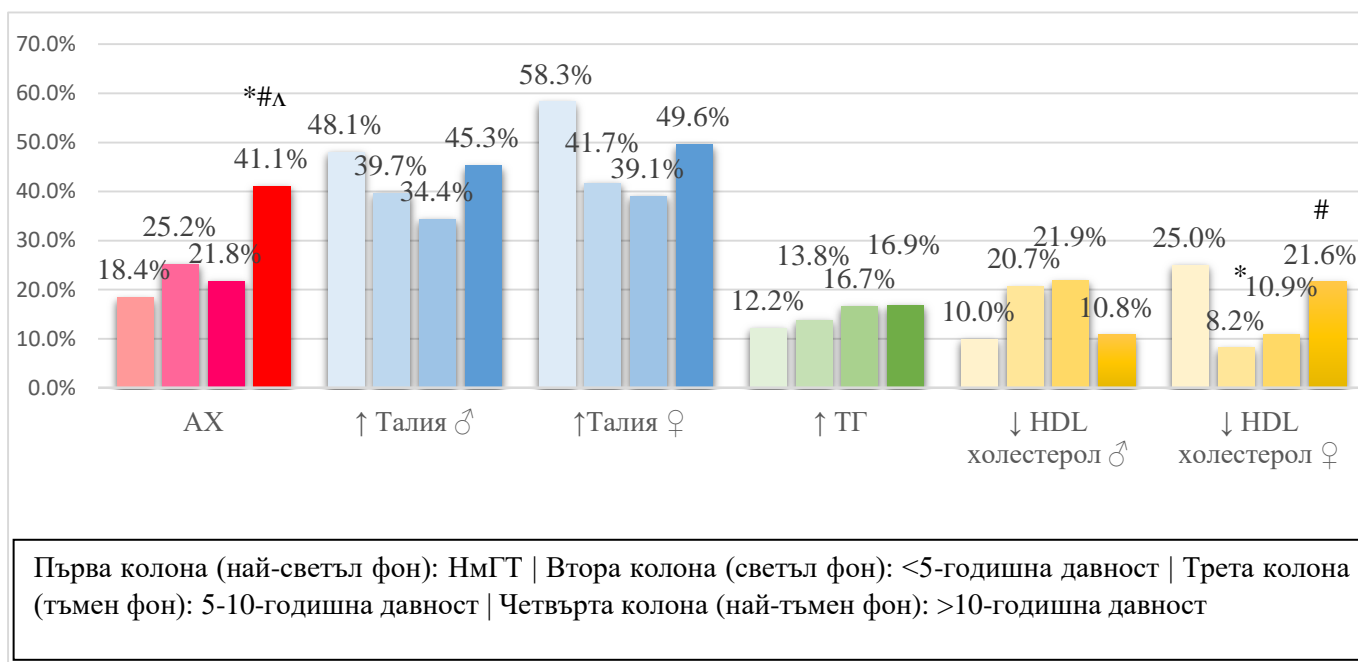
Показатели за гликемичен контрол – HbA1c и AGEs и нивата на ApoA1 и алкална фосфатаза са значимо по-високи, докато нивата на пикочна киселина са значимо по-ниски в трите групи със ЗДТ1 спрямо групата с НМГТ, независимо от давността.

Маркерите за инсулинова чувствителност за изчислени за кохортата със ЗДТ1. Наблюдава се значимо понижение на eGDR в групата с давност >10 години спрямо останалите две групи със ЗДТ1. Вътрегрупово, лицата със ЗДТ1 с давност 5-10 години и >10 години давност показват значимо по-високи нива на AGEs, както и общи и базални инсулинови нужди спрямо групата с давност <5 години. Нивата на креатинин и алкална фосфатаза са значимо по-високи при ЗДТ1 с давност >10-години спрямо <5 години.

Лицата с НМГТ и със ЗДТ1 с давност >10 години имат значимо по-висок процент телесната мастна маса в сравнение с лицата със ЗДТ1 с давност <5 години. Отношението албумин/креатинин е значимо по-високо при ЗДТ1 с давност >10-години спрямо останалите две групи ЗДТ1 и спрямо групата с НМГТ. Нивата на CRP в групата с давност >10 години са значимо повишени спрямо групата ЗДТ1 с давност <5 години и групата с НГТ.

На фигура 8 е представена честотата на артериална хипертония, хипетриглицеридемия, понижен HDL холестерол според нормите по пол и повишена обиколка на талия според нормите по пол в % и ниво на статистическа значимост в изследваната кохорта от здрави лица и лица със ЗДТ1 с различна давност на заболяването.

Фигура 8. Честота на основните компоненти на МетС според давността на ЗДТ1 и при НмГТ.

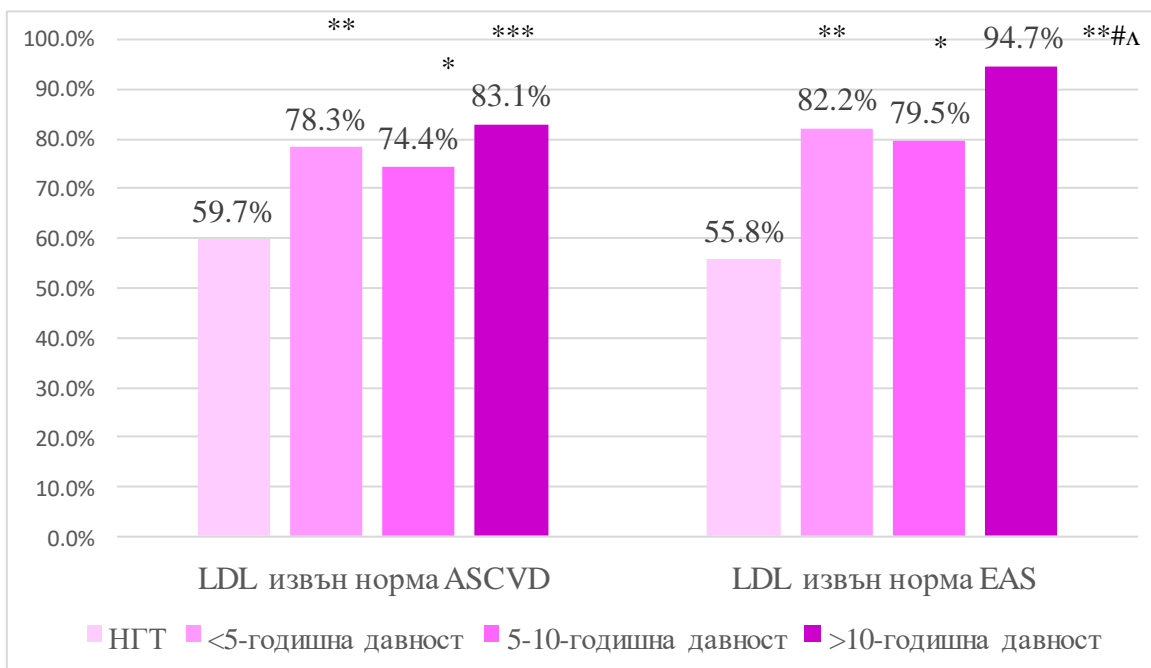


АХ (артериална хипертония); ТГ (триглицериди)

Наличие на значима разлика * - спрямо НГТ; # - спрямо <5-годишна давност; л - спрямо 5-10-годишна давност.

Артериалната хипертония показва значимо по-висока честота в групата със ЗДТ1 с давност >10 години спрямо останалите изследвани групи (*p<0.0001, #p=0.003, лp=0.0003). Отклонения в HDL холестерол значимо преобладават при жени в групата с НмГТ (*p=0.01) и в групата ЗДТ1 с давност >10 години (#p=0.015) спрямо групата ЗДТ1 с давност < 5 години.

Фигура 9. Честота на отклонения в нивата на LDL холестерол според изчисления индивидуален риск според давността на ЗДТ1 и спрямо групата с НмГТ.

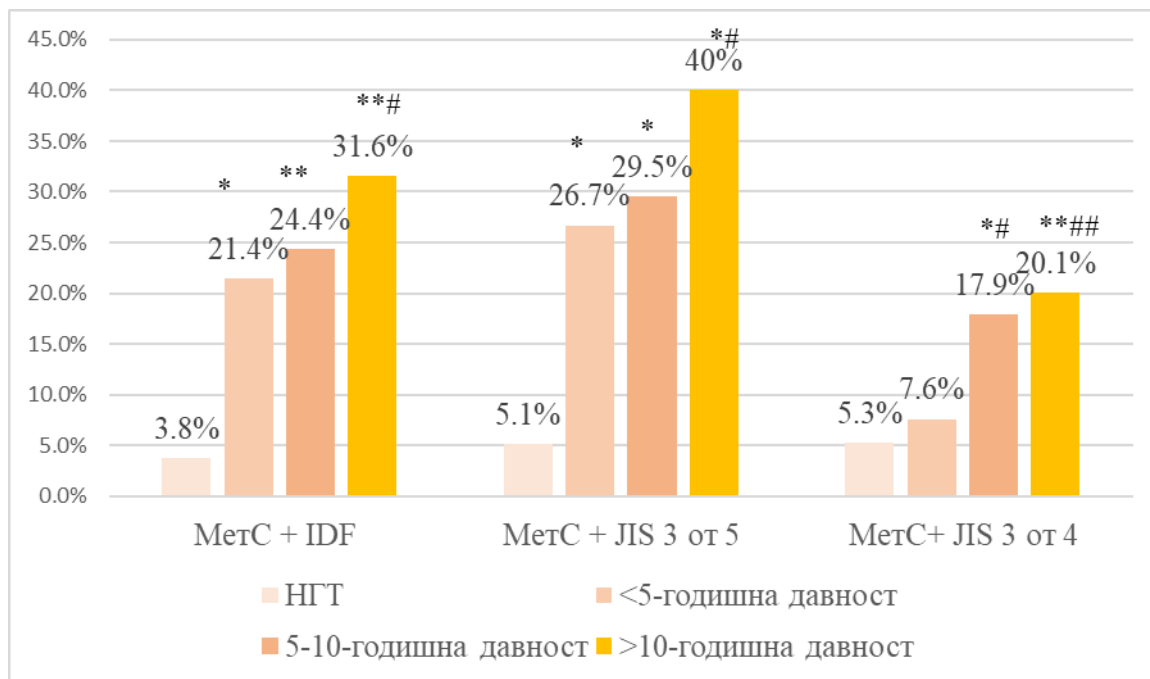


Наличие на значима разлика * - спрямо НМГТ; # - спрямо <5-годишна давност; л - спрямо 5-10-годишна давност.

Честотата на налични отклонения в нивата на LDL холестерол извън индивидуалните референтни граници е значимо по-висока в групите със ЗДТ1 спрямо групата с НМГТ по критериите на ASCVD (**p=0.001, *p=0.016, ***p<0.0001). Според критериите на EAS, се наблюдава статистическа значима разлика в отклоненията на LDL холестерол както между групите със ЗДТ1 спрямо НМГТ, независимо от давността, така и между групата с най-голяма давност на ЗДТ1 (>10 години) и останалите две групи със ЗДТ1. (**p<0.0001, *p=0.008, #p<0.0001, лp<0.0001).

На фигура 10 е представена честотата на МетС в % според дефинициите на IDF и JIS с и без наличие на хипергликемия в определението според наличието на ЗД и според давността на ЗДТ1, разделена в три групи.

Фигура 10. Честота на МетС в групите с НМГТ и ЗДТ1 с различна давност.



Наличие на значима разлика * - спрямо НМГТ; # - спрямо <5-годишна давност; л - спрямо 5-10-годишна давност.

Честотата на МетС е значимо по-висока в групите със ЗДТ1 спрямо НМГТ при използване на дефинициите с хипергликемия в определението – IDF (**p<0.0001, *p=0.001) и JIS (**p<0.0001). Освен това се наблюдава повишена честотата на МетС в групата със ЗДТ1 с давност >10 години спрямо групата със ЗДТ1 <5 години при използване на определението на IDF (#p=0.044), както и при използване на определението на JIS с хипергликемия (#p=0.014).

При елиминиране на хипергликемия от определението на JIS, честотата на MetC е по-висока в групите със ЗДТ1 с давност 5-10 години и с давност >10 години спрямо групата с НмГТ (**p=0.003,*p=0.015), както и спрямо групата със ЗДТ1 с давност <5 години (##p=0.002, #p=0.024).

III. Кардио-метаболитни рискови фактори при ЗДТ1

1.Хипергликемия

Изследваната кохорта от лица със ЗДТ1 е разделена условно на три групи според гликемичния контрол, оценен чрез HbA1c и дефинирани като група с добър или задоволителен метаболитен контрол при HbA1c <7.5%, с умерен контрол при HbA1c% от 7.5 до 9.0% и лош гликемичен контрол при HbA1c >9.0%. На таблица 11 са представени основните характеристики на участниците със ЗДТ1 при разделянето им в групи според гликемичния контрол.

Таблица 11. Основни характеристики (брой, разпределение по пол и медиана и разлика между горен и долен квантил на възраст) в групите със ЗДТ1 според гликемичния контрол – добър (HbA1c <7.5%), интермедиерен (HbA1c% от 7.5 до 9.0%) и лош (HbA1c >9.0%).

Параметри	Захарен диабет тип 1			p
	HbA1c <7.5%	HbA1c 7.5-9.0%	HbA1c >9.0%	
Брой (n)	130	121	149	
Пол (мъже/жени)	43/87	54/67	58/91	
lnВъзраст (години)	36 (29-47)	37 (31-49)	38 (30-49)	p>0.05

На таблица 12 са представени средните стойности, стандартното отклонение, медиана и разлика между горен и долен квантил и нивото на статистическа значимост на разликата в средните стойности на основните кардио-метаболитни показатели в групите със ЗДТ1 според гликемичния контрол.

Таблица 12. Сравнителен анализ на основните кардио-метаболитни показатели в групите със ЗДТ1 според гликемичния контрол.

Параметри	Захарен диабет тип 1			p
	HbA1c <7.5%	HbA1c 7.5-9.0%	HbA1c >9.0%	
Lnдавност (години)	10 (3-20)	11 (6-20)	9 (3-20)	p>0.05
lnHb1c (%)	6.72 (6.25-7.20)	8.19 (7.90-8.64)*	9.87 (9.49-11.13)*#	*p<0.0001 #p<0.0001
lnAGEs	2.2 (1.9-2.5)	2.2 (2.0-2.7)	2.4 (2.2-2.8)*#	*p<0.0001 #p=0.011
Дневна доза	22 (16-30)	22 (16-30)	24 (18-38)*	*p=0.014

бързодействащ инсулин (IU/ден)				
Дневна доза дългодействащ инсулин (IU/ден)	18 (12-24)	20 (13-25)	20 (16-28)*	*p=0.001
Обща доза инсулин за денонощие (IU/ден)	39 (26-52)	42 (32-54)	44 (32-60)*	*p<0.0001
<1E/kg (%) / >1E/kg (%)	94.2% (113/120)/5.8% (7/120)	91.4% (106/116)/8.6% (10/116)	86.7% (117/135)/13.3% (18/135)*	*p=0.045
lnE/kg	0.62 (0.45-0.78)	0.64 (0.51-0.80)	0.70 (0.57-0.86)*	*p=0.001
lnGDR	9.93 (8.60-10.4)	8.87 (6.47-9.40)*	7.34 (4.73-8.07)**#	**p<0.0001 #p<0.0001 *p=0.005
lnlnGDR	2.06 (1.95-2.16)	1.86 (1.72-1.98)*	1.56 (1.44-1.67)**#	*p<0.0001 #p<0.0001
lnTG/HDL ratio	0.48 (0.31-0.67)	0.55 (0.39-0.93)*	0.80 (0.56-1.42)**#	**p<0.0001 #p<0.0001 *p=0.025
lnVAI index	0.75 (0.51-1.08)	0.84 (0.62-1.47)	1.26 (0.91-2.17)**#	*p<0.0001 #p<0.0001
lnWHtR	0.48 (0.44-0.53)	0.49 (0.45-0.54)	0.50 (0.45-0.56)*	*p=0.046
Телесен състав				
lnITM	22.44 (20.69-25.60)	23.59 (21.39-26.24)	24.46 (21.13-27.33)*	*p=0.023
Обиколка на талия (см)	♂88 (85-96) ♀78 (72-85)	♂92 (84-101) ♀78 (72-84)	♂90 (82-99) ♀80 (73-92)*#	♂ p>0.05 ♀ *p=0.034 #p=0.02
Площ на висцерална мастна тъкан – VFA (см ²)	71.9 (52.8-104.9)	76.3 (54.3-118.4)	90.5 (54.8-118.3)	p>0.05
lnBMR (основна обмяна) (kcal)	1395 (1266-1595)	1443 (1293-1650)	1417 (1281-1664)	p>0.05
lnТелесна мастна маса (кг)	15.8 (11.4-21.8)	16.3 (11.4-21.8)	17.5 (12.6-24.5)	p>0.05
Телесна мастна маса (%)	25.1±8.9	24.8±8.6	26.8±9.9	p>0.05
Липидни показатели				
lnОбщ холестерол (mmol/l)	4.81 (4.27-5.56)	4.95 (5.67)	5.22 (4.59-6.01)*	*p=0.003
lnLDLхолестерол (mmol/l)	2.70 (2.24-3.26)	2.83 (2.30-3.51)	3.12 (2.60-3.81)*#	*p<0.0001 #p=0.006

lnHDL холестерол (mmol/l)	♂1.43 (1.20-1.70) ♀1.78 (1.47-2.11)	♂1.38 (1.23-1.74) ♀1.80 (1.49-2.04)	♂1.20 (0.96-1.54)* ♀1.59 (1.27-1.86)*#	♂*p=0.023 ♀*p=0.004 #p=0.007
lnТриглицериди (mmol/l)	0.74 (0.61-1.08)	0.97 (0.72-1.37)*	1.22 (0.91-1.67)**#	**p<0.0001 #p=0.002 *p=0.006
Lnне-HDL холестерол (mmol/l)	3.06 (2.57-3.75)	3.23 (2.62-3.97)	3.65 (3.08-4.43)*#	*p<0.0001 #p=0.003
lnLp(a) (nmol/l)	19.6 (10.3-34.0)	14.4 (7.5-25.8)	20.2 (10.2-38.5)	p>0.05
lnApoB (g/L)	0.98 (0.82-1.12)	0.91 (0.79-1.15)	1.03 (0.84-1.22)	p>0.05
ApoA1 (g/L)	1.84±0.36	1.79±0.28	1.72±0.31*	*p=0.026
Чернодробни показатели и идиректни индекси за чернодробна стеатоза и фиброза				
lnАЛТ (U/l)	15 (11-22)	15 (12-22)	16 (12-24)	p>0.05
lnАСАТ (U/l)	17 (14-21)	16 (14-20)	16 (13-20)	p>0.05
lnГГТ (U/l)	13 (10-21)	15 (10-23)	16 (10-26)*	*p=0.035
lnАлкална фосфатаза (U/l)	61 (47-79)	70 (59-89)*	78 (63-85)**#	**p<0.0001 #p=0.04 *p=0.005
lnFLI	10 (4-23)	15 (4-41)	19 (7-51)*	*p<0.0001
lnHSI	33.42 (30.97-36.51)	34.10 (31.81-37.79)	35.94 (32.31-39.35)*#	p<0.0001 #p=0.041
lnFIB-4	0.709 (0.505-1.011)	0.640 (0.461-1.016)	0.648 (0.414-1.047)	p>0.05
lnAPRI	0.188 (0.137-0.231)	0.165 (0.129-0.231)	0.151 (0.117-0.209)*	*p=0.027
NFS	-1.656±0.870	-1.862±1.105	-1.798±1.058	p>0.05
Маркери на бъбречна функция, артериална хипертония и възпаление				
lnhsCRP (g/dL)	1.25 (0.58-3.03)	1.57 (0.64-2.64)	1.33 (0.58-3.39)	p>0.05
lnПикочна киселина (umol/L)	237±70	239±76	239±84	p>0.05
lnСАН (mmHg)	120 (110-125)	120 (110-125)	120 (110-125)	p>0.05
lnДАН (mmHg)	70 (70-80)	70 (70-80)	80 (70-80)	p>0.05
lnACR (mg/mmol)	0.70 (0.50-1.10)	0.75 (0.50-1.25)	1.10 (0.70-2.08)*#	*p<0.0001 #p=0.023
lnкреатинин(umol/L)	64 (56-72)	67 (58-78)	65 (55-77)	p>0.05
lnеGFR	110 (98-117)	110 (98-118)	108 (91-120)	p>0.05
Данните са средни стойности ± стандартно отклонение и медиана и разлика между горен и долен кватил.				

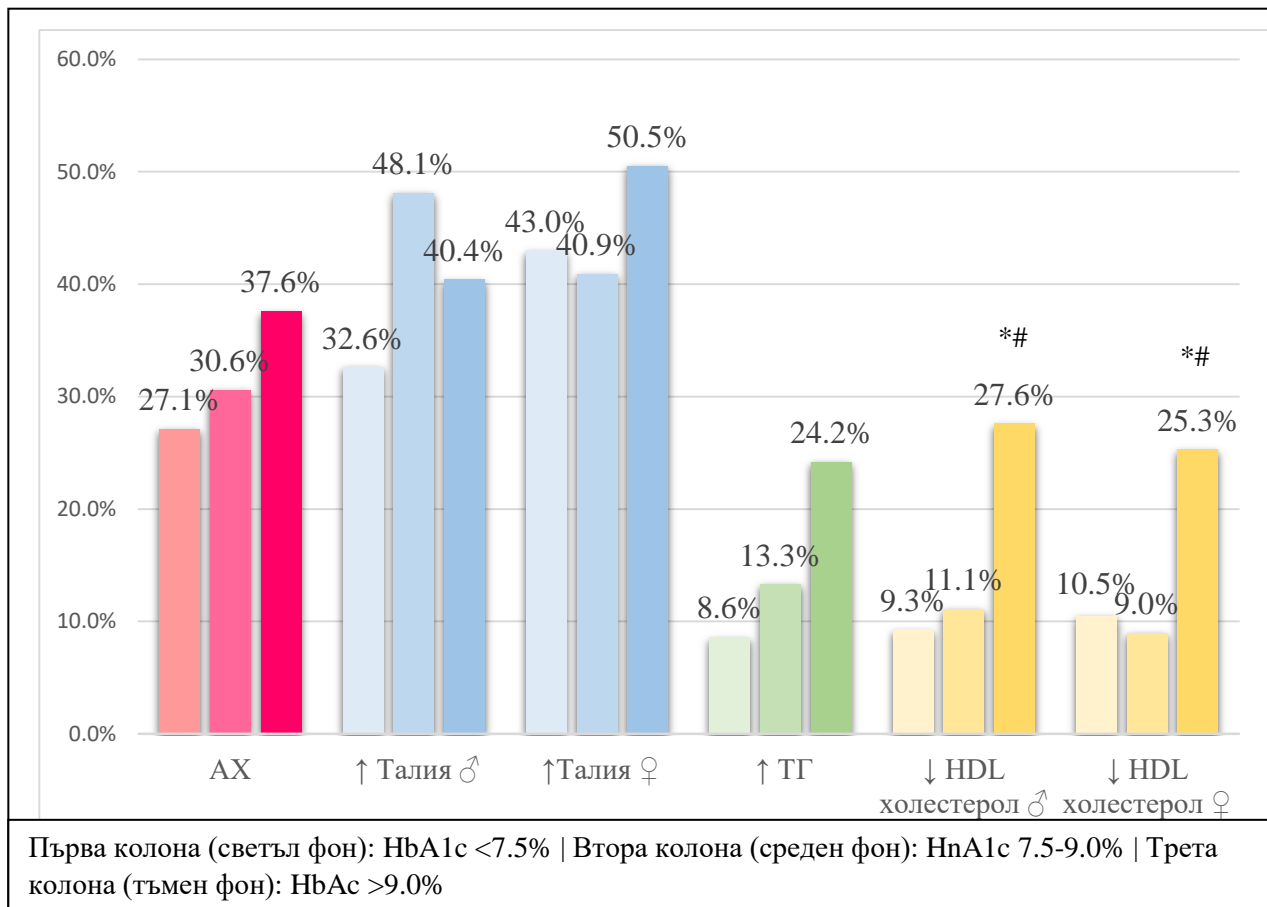
Наличие на значима разлика * - спрямо HbA1c <7.5%; # - спрямо HbA1c 7.5-9.0%.

Както дозата на бързодействащия инсулин, така и дозата на дългодействащия инсулин и общата инсулинова дневна доза, нивата на общ холестерол, HDL холестерол при мъже, ApoA1 и ГГТ, ИТМ, показателите WHtR, FLI и APRI са значимо повишени, а нивата на HDL холестерол при мъже са значимо понижени в групата с лош гликемичен контрол (HbA1c>9.0%) спрямо групата с добър контрол (HbA1c) (p от <0.0001 до 0.046).

Показателите, които показват значима разлика в групата с лош гликемичен контрол спрямо останалите две групи ЗДТ1 са LDL холестерол, HDL холестерол при жени, повишена обиколка на талия при жени, AGEs, ACR и индексите VAI и HSI (p от <0.0001 до 0.041). С влошаване на гликемичния контрол индексите за инсулинова чувствителност eGDR и lnGDR линейно се понижават, а нивата на алкална фосфатаза и отношение ТГ/HDL холестерол линейно се повишават.

На фигура 11 е представена честотата на основните метаболитни компоненти в % и ниво на статистическа значимост в изследваната кохорта със ЗДТ1, условно разделена в три групи според гликемичния контрол, оценен с нива на HbA1c (добър HbA1c<7.5%, интермедиерен HbA1c 7.5-9.0% и лош HbA1c>9.0%).

Фигура 11. Честота на основните метаболитни компоненти при ЗДТ1 според гликемичния контрол.



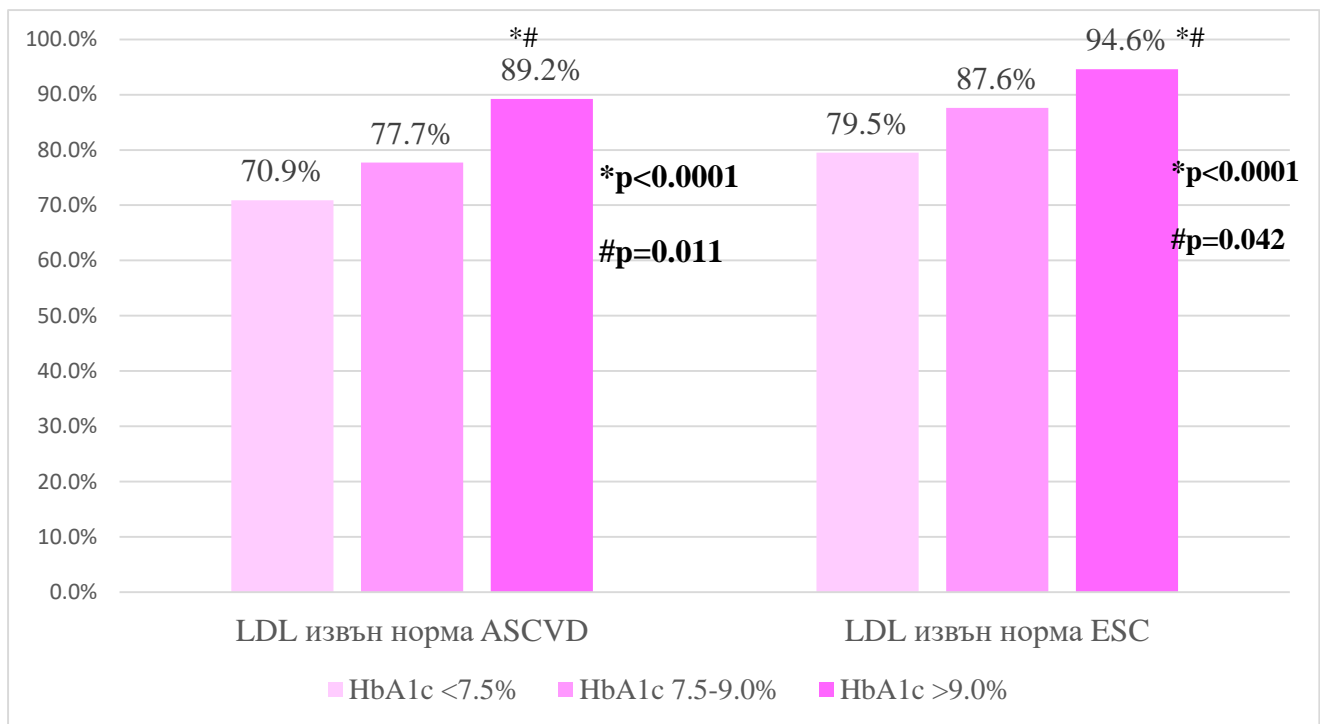
AH (артериална хипертония); ТГ (триглицериди)

Наличие на значима разлика * - спрямо HbA1c <7.5%; # - спрямо HbA1c 7.5-9.0%.

Липидните нарушения значимо преобладават в групата с лош гликемичен контрол на ЗДТ1. Хипертриглицеридемията е по-честа в групата с лош гликемичен контрол в сравнение с тази с добър (*p=0.001) и с интермедиерен (#p=0.026) гликемичен контрол. По сходен начин отклоненията в HDL холестерол са по-чести в групата с лош гликемичен контрол на ЗДТ1 спрямо тази с добър (*p=0.011) и интермедиерен (#p=0.009) контрол при жени, като тенденцията се запазва и при мъжете със ЗДТ1 (*p=0.023, #p=0.029).

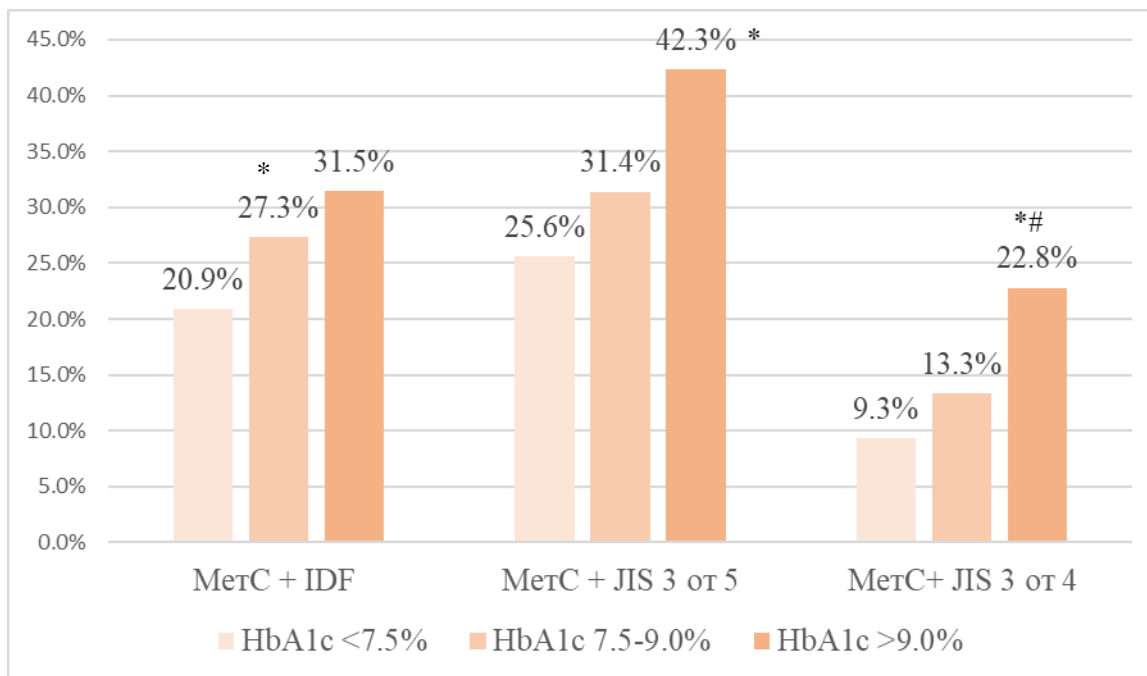
На фигура 12 е представена честотата на отклонения в LDL холестерол в % и ниво на статистическа значимост спрямо изчисления индивидуален риск при лицата от изследваната кохорта.

Фигура 12. Честота на отклонения в нивата на LDL холестерол според гликемичния контрол при ЗДТ1 (добър HbA1c <7.5%, интермедиерен HbA1c 7.5-9.0%, и лош HbA1c >9.0%)



На фигура 13 е показана честотата на метаболитен синдром в % и ниво на статистическа значимост в изследваната кохорта със ЗДТ1 в групите с добър, интермедиерен и лош гликемичен контрол.

Фигура 13. Честота на MetC при ЗДТ1 според гликемичния контрол.



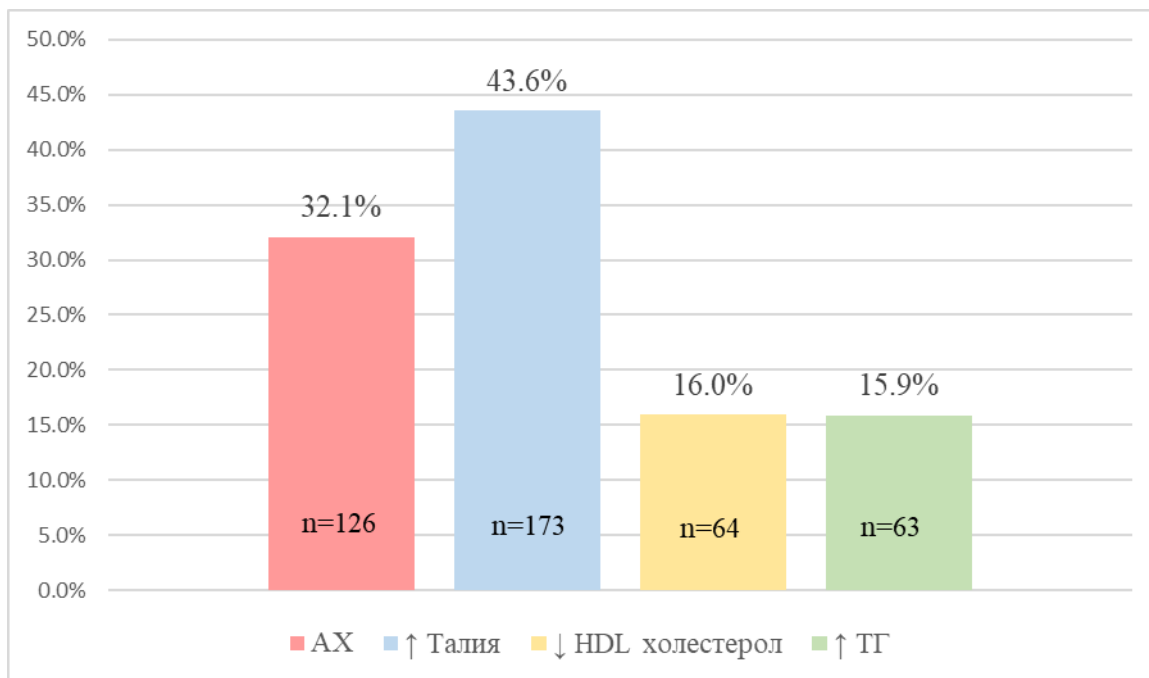
Честотата на MetC е значимо по-висока в групата с лош гликемичен контрол спрямо групата с добър гликемичен контрол както при използване на дефиницията на IDF (* $p=0.046$), така и на JIS (* $p=0.004$) при изпълнение на 3 от класическите 5 критерия. При изключване на гликемията от определението на JIS, се наблюдава значимо по-висока честота на MetC в групата с лош гликемичен контрол спрямо групата с добър (* $p=0.003$) и групата с интермедиерен контрол (# $p=0.047$).

2. Компоненти на метаболитен синдром

2.1 Компоненти на метаболитен синдром – честота и разпределение

На фигура 14 е представена честотата на основните компоненти на MetC по дефиницията на JIS в %.

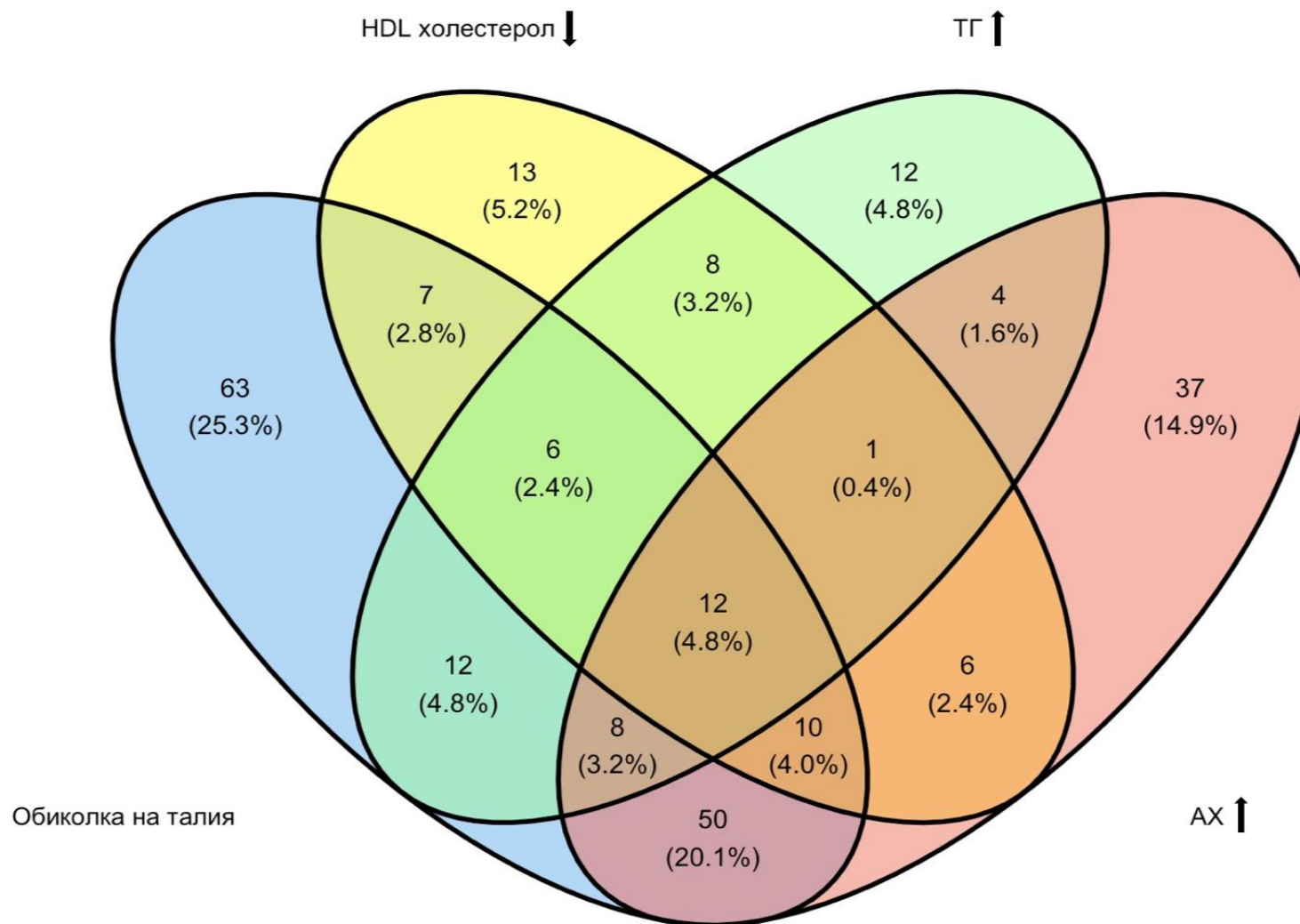
Фигура 14. Честота на основните компоненти на MetC според дефиницията на JIS.



Рисковият фактор с най-голяма честота в изследваната популация е повишената обиколка на талия, следван от артериалната хипертония. Сходна е честотата на липидните отклонения.

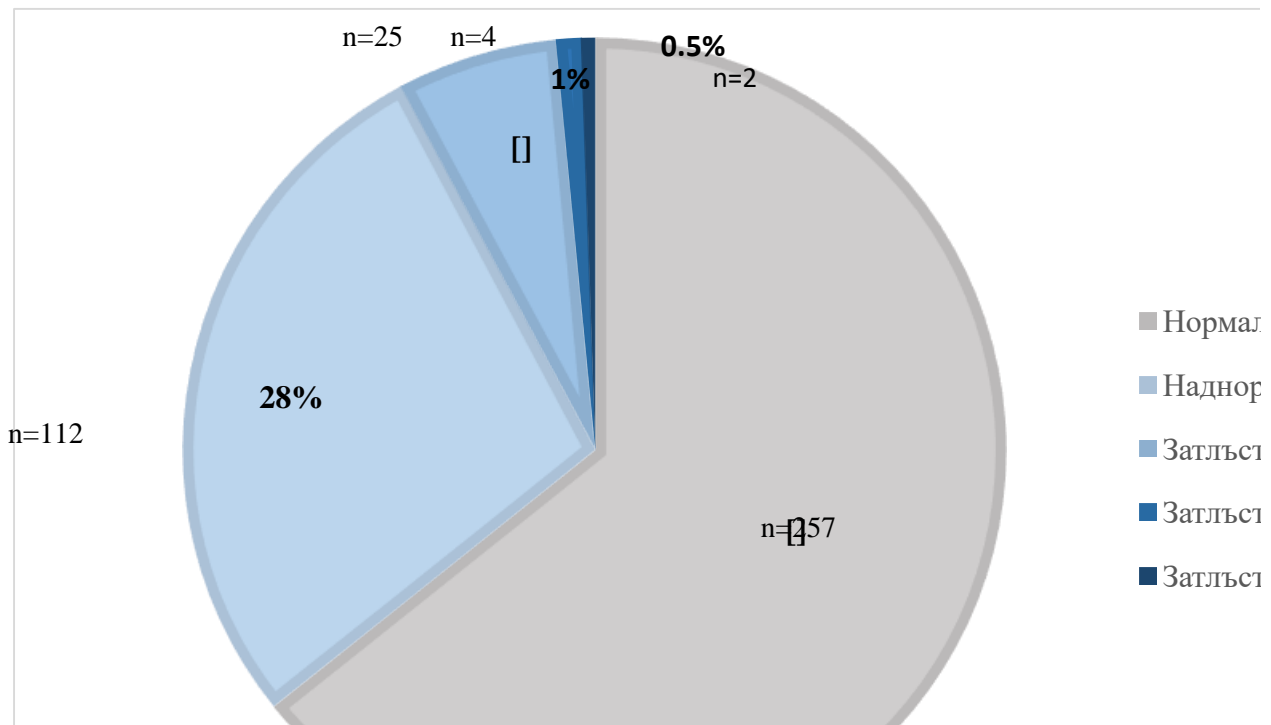
При 250 от изследваната кохорта от 400 лица със ЗДТ1 се среща поне един компонент на MetC. Най-честата комбинация от 2 критерия е тази на артериална хипертония с повишена обиколка на талията (20.1%), а най-честото съчетание от 3 фактора е на артериална хипертония, повишена обиколка на талия и понижен HDL холестерол (4.0%). Четирите критерия на MetC се срещат едновременно при 12 лица. При 145 лица не се среща нито един от критериите за MetC извън хипергликемия и не са включени в диаграмата на Вен, представена на фигура 15.

Фигура 15. Диаграма на Вен с най-честите комбинации от компоненти на МетС по дефиницията на JIS без хипергликемия.

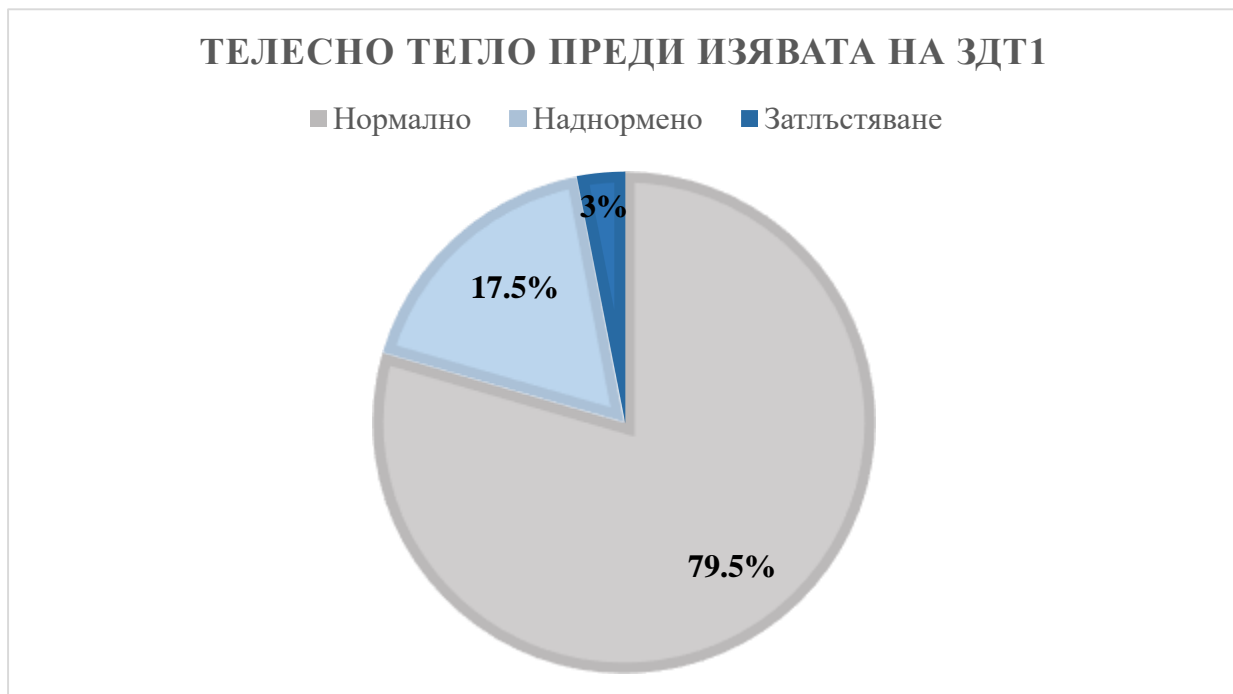


2.2 Наднормено тегло и затлъстяване при ЗДТ1

Фигура 16. Честота на наднормено тегло и затлъстяване в изследваната популация ЗДТ1 (n=400).



Фигура 17. Честота на нормално телесно тегло, наднормено телесно тегло и затлъстяване преди изява на ЗД в изследваната популация със ЗДТ1.



От изследваната кохорта със ЗДТ1, 317 лица са с нормално тегло, докато 70 лица съобщават за наличие на наднормено телесно тегло преди откриване на заболяването ЗДТ1. 12 лица докладват за наличие на затлъстяване към момента на диагностициране на ЗДТ1.

Поради фенотипа на изследваната популация със ЗДТ1 и по-ниската честота на затлъстяване в групата, в последващите анализи е използвана граница от ИТМ 25 кг/м², която определя две подгрупи: с нормално телесно тегло и с наднормено телесно тегло. На таблица 13 са представени средните стойности, стандартното отклонение, медиана и разлика между горен и долен квантил и нивото на статистическа значимост на разликата в средните стойности на основните характеристики на кардио-метаболитни параметри при ЗДТ1 в групите според телесното тегло - с нормално телесно тегло (ИТМ <25 kg/m²) и наднормено телесно тегло (ИТМ >25 kg/m²), оценено с ИТМ.

Таблица 13. Сравнителен анализ на основните кардио-метаболитни параметри в групите със ЗДТ1 според телесното тегло, оценено с ИТМ.

Параметри	ИТМ <25 кг/м ²	ИТМ >25 кг/м ²	p
Брой (n)	257 (64.8%)	143 (35.8%)	
lnВъзраст (години)	35 (28-46)	42 (33-53)	p<0.0001
lnдавност (години)	9 (3-19)	13 (4-23)	p=0.052
lnвъзраст на изява на ЗДТ1 (години)	25 (14-34)	29 (16-40)	p=0.052
lnHb1c (%)	8.2 (7.1-9.5)	8.6 (7.4-9.6)	p>0.05
lnAGEs	2.3 (2.0-2.6)	2.4 (2.1-2.8)	p=0.018
Дневна доза бързодействащ инсулин (IU/ден)	22 (16-30)	30 (19-39)	p<0.0001
Дневна доза дългодействащ инсулин (IU/ден)	18 (12-22)	25 (18-31)	p<0.0001
Обща доза инсулин за денонощие (IU/ден)	39 (27-49)	52 (36-70)	p=0.011
Телесен състав			
Обиколка на талия (см)	77 (72-84)	95 (90-103)	p<0.0001
Площ на висцерална мастна тъкан – VFA (см ²)	61.4 (46.8-78.9)	119.0 (101.2-136.4)	p<0.0001
lnBMR (основна обмяна)	1353 (1241-1531)	1572 (1372-1796)	p<0.0001
lnТелесна мастна маса (кг)	13.5 (10.1-17.4)	24.1 (20.1-30.5)	p<0.0001
lnСкелетна мускулна маса	24.7 (21.8-30.1)	30.8 (25.3-37.1)	p<0.0001
Телесна мастна маса (%)	22.5±7.8	31.1±8.9	p<0.0001
Липидни показатели			
lnОбщ холестерол (mmol/l)	4.89 (4.25-5.60)	5.23 (4.54-5.90)	p=0.005
lnLDL холестерол (mmol/l)	2.80 (2.29-3.43)	3.05 (2.54-3.77)	p=0.003

lnHDL холестерол (mmol/l)	♂ 1.40 (1.20-1.71) ♀ 1.72 (1.46-2.08)	♂ 1.26 (1.05-1.56) ♀ 1.65 (1.33-1.94)	♂ p<0.0001 ♀ p<0.0001
lnТриглицериди (mmol/l)	0.90 (0.69-1.30)	1.10 (0.75-1.70)	p<0.0001
Lnне-HDL-cholesterol (mmol/l)	3.22 (2.57-3.92)	3.63 (3.02-4.38)	p<0.0001
lnLp(a) (nmol/l)	20.9 (9.2-34.4)	14.7 (8.3-31.1)	p>0.05
lnApoB (g/L)	0.95 (0.78-1.15)	1.05 (0.86-1.24)	P=0.043
ApoA1(g/L)	1.81±0.33	1.73±0.29	P=0.031
Чернодробни показатели и идириктни индекси за чернодробна стеатоза и фиброза			
lnАЛАТ (U/l)	15 (11-20)	17 (13-24)	p=0.001
lnАСАТ (U/l)	16 (13-20)	17 (14-22)	p>0.05
lnГГТ (U/l)	14 (10-22)	18 (11-26)	p=0.002
lnАлкална фосфатаза (U/l)	69 (55-85)	80 (61-95)	p=0.011
lnFLI	7 (4-16)	41 (23-70)	p<0.0001
lnHSI	32.52 (30.49-34.37)	38.99 (36.54-42.63)	p<0.0001
lnFIB-4	0.667 (0.455-0.993)	0.663 (0.485-1.060)	p>0.05
lnAPRI	0.166 (0.129-0.225)	0.161 (0.134-0.231)	p>0.05
NFS	-1.960±0.961	-1.449±1.027	p<0.0001
Маркери на бъбречна функция, артериална хипертония и възпаление			
lnhsCRP (g/dL)	0.95 (0.45-2.47)	2.23 (1.16-3.52)	p<0.0001
lnПикочна киселина (umol/L)	224±73	263±78	p<0.0001
lnСАН (mmHg)	110 (110-120)	120 (115-130)	p<0.0001
lnДАН (mmHg)	70 (70-80)	80 (70-80)	p<0.0001
lnACR (mg/mmol)	0.8 (0.5-1.4)	0.90 (0.6-1.7)	p>0.05
Lnкреатинин (umol/L)	63 (55-73)	68 (60-80)	p=0.002
lneGFR (ml/min/1.73 m ²)	111 (99-120)	106 (91-116)	p=0.005
Данните са средни стойности ± стандартно отклонение и медиана и разлика между горен и долен квартал.			

Базалните, прандиални и общи дневни инсулинови дози, показателите за висцерално затлъстяване, липидните показатели с изключение на Lp(a), нивата на АЛАТ, ГГТ, АФ, пикочна киселина, креатинин и CRP, чернодробните индекси FLI, HSI и NFS, както и нивата на систолно и диастолно налягане са значимо по-високи в групата с наднормено телесно тегло в сравнение с групата с нормално тегло (p от <0.0001 до 0.043). Стойностите на apoA1 и eGFR са понижени в групата с ИТМ >25kg/m².

При регресионен анализ, контролиран по възраст и давност, не се установи независима връзка между изследваните кардио-метаболически параметри и наличието на наднормено телесно тегло. На таблица 14 е показана честотата на основни метаболически параметри и MetС в % в изследваната кохортата със ЗДТ1 в двете условно дефинирани групи според телесното тегло.

Таблица 14. Честота на основните метаболитни параметри и на MetC в % в групите със ЗДТ1 според телесното тегло.

Параметри	ИТМ <25 кг/м ²	ИТМ >25 кг/м ²	p
Артериална хипертония	20.2% (52/257)	53.5% (76/142)	p<0.0001
Дислипидемия MS	21.8% (56/257)	41.5% (59/142)	p<0.0001
Повишена обиколка на талия	♂ 11.1% (9/81) ♀ 24.9% (43/173)	♂ 74% (54/73) ♀ 95.7% (67/70)	♂ p<0.0001 ♀ p<0.0001
Хипертриглицеридемия	10.9% (28/256)	24.8% (35/141)	p<0.0001
Понижен HDL холестерол	♂ 14.6% (12/82) ♀ 13.1% (23/175)	♂ 19.2% (14/73) ♀ 21.7% (15/69)	♂ p>0.05 ♀ p>0.05
ЛДЛ извън норма ASCVD	76.7% (197/257)	85.6% (119/139)	p=0.036
LDL извън норма EAS	84.4% (217/257)	93.5% (130/139)	p=0.01
MetC + IDF	8.6% (22/257)	59.9% (85/142)	p<0.0001
MetC + JIS 3 от 5	17.1% (44/257)	63.4% (90/142)	p<0.0001
MetC+ JIS 3 от 4	7.8% (20/257)	29.8% (42/141)	p<0.0001

Честотата на артериална хипертония и хипертриглицеридемия, както и на оформен MetC е значимо по-висока в групата с наднормено тегло. Отклоненията в LDL холестерол значимо преобладават в групата с ИТМ >25 kg/m².

На таблица 15 е представен субанализ в групата лица със ЗДТ1 и нормално телесно тегло (ИТМ<25 kg/m²), разделена според наличие на норма или отклонение в показателя обиколка на талия според нормата по пол.

Таблица 15. Сравнителен анализ на основите кардио-метаболитни параметри между подгрупите с нормална и повишена обиколка на талия в групата от лица със ЗДТ1 и нормално телесно тегло (ИТМ <25 kg/m², n=254)

Параметри	Нормална обиколка на талия според нормите по пол	Повишена обиколка на талия според нормите по пол	p
Брой (n)	254		
	79.5% (202/254)	20.5% (52/254)	
InВъзраст (години)	34 (28-45)	39 (30-53)	p=0.008
Lпдавност (години)	9 (3-19)	10 (4-21)	p>0.05
InHb1c (%)	8.3 (7.0-9.6)	8.0 (7.2-9.2)	p>0.05
InAGEs	2.3 (2.0-2.6)	2.2 (1.9-2.5)	p>0.05
Дневна доза бързодействащ инсулин (IU/ден)	20 (15-30)	22 (18-30)	p>0.05
Дневна доза	16 (11-22)	20 (14-24)	p=0.031

дългодействащ инсулин (IU/ден)			
Обща доза инсулин за денонощие (IU/ден)	38 (26-48)	42 (33-51)	p>0.05
lnеGDR	9.2 (7.5-9.9)	8.5 (7.1-9.8)	p>0.05
lnlnGDR	1.92 (1.67-2.05)	1.94 (1.65-2.05)	p>0.05
lnTG/HDL ratio	0.53 (0.38-0.85)	0.61 (0.41-1.00)	p>0.05
lnVAI index	0.83 (0.60-1.27)	1.13 (0.76-1.82)	p=0.002
lnWHtR	0.45 (0.43-0.48)	0.52 (0.49-0.53)	p<0.0001
lnИТМ	21.32 (18.89-22.47)	23.56 (21.90-24.38)	p<0.0001
Обиколка на талия (см)	76 (71-79)	85 (82-90)	p<0.0001
Площ на висцерална мастна тъкан – VFA (cm ²)	56.5 (41.0-71.1)	89.8 (68.7-107.1)	p<0.0001
lnТелесна мастна маса (кг)	12.6 (9.7-15.0)	19.1 (16.1-21.8)	p<0.0001
Телесна мастна маса (%)	21±8	28±6	p<0.0001
lnОбщ холестерол (mmol/l)	4.87 (4.22-5.48)	5.19 (4.38-5.95)	p>0.05
lnLDL холестерол (mmol/l)	2.75 (2.25-3.38)	3.05 (2.40-3.79)	p>0.05
lnHDL холестерол (mmol/l)	♂1.45 (1.20-1.75) ♀1.73 (1.46-2.08)	♂1.22 (0.88-1.26) ♀1.64 (1.45-2.00)	♂ p=0.008 ♀ p>0.05
lnТриглицериди (mmol/l)	0.88 (0.67-1.30)	1.03 (0.74-1.35)	p>0.05
lnне-HDL холестерол (mmol/l)	3.17 (2.55-3.83)	3.47 (2.72-4.31)	p>0.05
lnLp(a) (nmol/l)	17.85 (7.70-34.18)	24.60 (18.93-42.18)	p=0.015
lnApoB (g/L)	0.94 (0.77-1.11)	1.05 (0.86-1.18)	p>0.05
ApoA1 (g/L)	1.79±0.32	1.89±0.36	p>0.05
lnАЛАТ (U/l)	14.7 (10.8-19.9)	14.9 (10.4-20.3)	p>0.05
lnАСАТ (U/l)	16.3 (13.5-19.8)	16.4 (13.3-19.6)	p>0.05
lnГГТ (U/l)	13.1 (9.7-21.0)	15.7 (10.3-23.0)	p>0.05
lnАлкална фосфатаза (U/l)	69.7 (54.0-85.6)	69.0 (55.1-79.8)	p>0.05
lnFLI	6 (3-13)	16 (10-26)	p<0.0001
lnHSI	32.13 (30.13-33.77)	34.43 (32.19-36.26)	p<0.0001
lnFIB-4	0.63 (0.45-0.89)	0.85 (0.47-1.15)	p>0.05
lnAPRI	0.163 (0.127-0.220)	0.180 (0.131-0.230)	p>0.05
NFS	-2.057±0.878	-1.605±1.211	p=0.018
lnhsCRP (g/dL)	0.84 (0.43-2.30)	1.37 (0.86-3.08)	p=0.019
lnПикочна киселина (umol/L)	223±79	226±80	p>0.05
lnСАН (mmHg)	110 (100-120)	110 (110-120)	p>0.05
lnДАН (mmHg)	70 (70-80)	70 (70-80)	p>0.05
lnACR (mg/mmol)	0.8 (0.5-1.5)	0.8 (0.5-1.3)	p>0.05

Лкреатинин (umol/L)	63 (55-74)	62 (53-71)	p>0.05
lneGFR (ml/min/1.73 m ²)	111 (101-121)	108 (93-120)	p>0.05
Артериална хипертония	18.3% (37/202)	28.8% (15/52)	p>0.05
Дислипидемия MS	19.3% (39/202)	30.8% (16/52)	p>0.05
хипертриглицеридемия	10.4% (21/201)	13.5% (7/52)	p>0.05
Понижен HDL-холестерол	♂ 11.1% (8/72) ♀ 13.1% (17/130)	♂ 44.4% (4/9) ♀ 11.6% (5/43)	♂ p=0.024 ♀ p>0.05
ЛДЛ извън норма ASCVD	75.2% (152/202)	84.6% (44/52)	p>0.05
LDL извън норма EAS	82.7% (167/202)	92.3% (48/52)	p>0.05
MetC + IDF	0% (0/202)	42.3% (22/52)	p<0.0001
MetC + JIS 3 от 5	10.9% (22/202)	42.3% (22/52)	p<0.0001
MetC+ JIS 3 от 4	3% (6/202)	26.9% (14/52)	p<0.0001

20% от пациентите със ЗДТ1 и нормално телесно тегло са с повишена обиколка на талия.

В тази субпопулация пациенти се установява значимо по-висока възраст, hsCRP, Lp(a), денонощна доза базален инсулин, повишени показатели за висцерално и общотелесно мастно натрупване. Също така при мъжете се установява понижено ниво на HDL холестерол. Индексите за стеатоза FLI, HSI, NFS и за инсулинова чувствителност също показват значима разлика.

Следователно независимо от ИТМ, обиколката на талията се явява основна детерминанта за наличието на отклонения, както на отделните метаболитни компоненти, така и за наличието на метаболитен синдром в изследваната популация пациенти със ЗД тип 1.

На таблица 16 е представен корелационен анализ по пол между обиколката на талия и основните кардио-метаболитни параметри. Анализът е контролиран по възраст и давност на ЗД.

Таблица 16. Връзка между между кардио-метаболитни показатели и повишената обиколка на талия според пола.

Параметри	Повишена обиколка на талия при жени – lнобиколка на талия		Повишена обиколка на талия при мъже - lнобиколка на талия	
	R	p	R	p
Lnдавност (години)	-0.001	0.994	-0.20	0.347
Lnвъзраст на изява на ЗДТ1	0.17	0.238	0.19	0.381
lnHb1c (%)	0.15	0.291	0.08	0.708
lnAGEs	0.15	0.291	0.06	0.792
lnбързодействащ инсулин	0.29	0.044	0.42	0.043

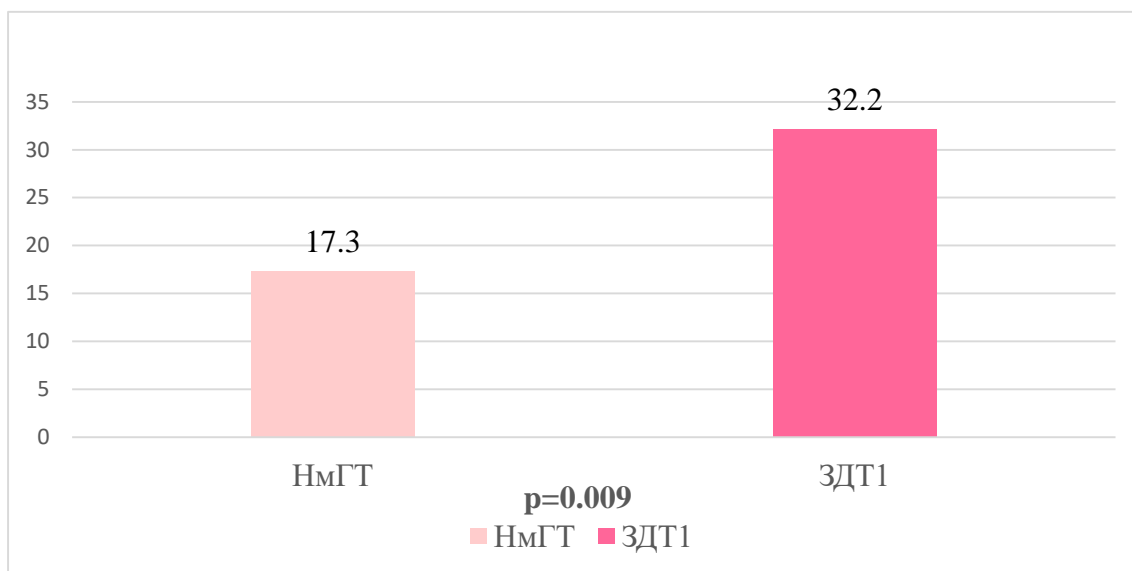
(UI/ден)				
lnДългодействащ инсулин (UI/ден)	0.29	0.041	0.43	0.038
lnОбща инсулинова доза (UI/ден)	0.33	0.020	0.48	0.018
lnИТМ (kg/m ²)	0.77	<0.0001	0.67	<0.0001
Площ на висцерална мастна тъкан – VFA (cm ²)	0.74	<0.0001	0.74	<0.0001
lnТелесна мастна маса (кг)	0.75	<0.0001	0.78	<0.0001
Телесна мастна маса (%)	0.62	<0.0001	0.75	<0.0001
lnОбщ холестерол (mmol/l)	0.06	0.705	0.20	0.339
lnLDL холестерол (mmol/l)	0.09	0.557	0.00	0.986
lnHDL холестерол (mmol/l)	-0.05	0.721	-0.054	0.801
lnТГ (mmol/l)	0.11	0.435	0.26	0.213
Lnне-HDL холестерол(mmol/l)	0.07	0.646	0.17	0.422
lnLp(a) (mmol/l)	-0.38	0.006	-0.13	0.547
lnApoB (g/L)	-0.07	0.649	0.13	0.556
ApoA1(g/L)	-0.14	0.319	0.03	0.892
lnАЛАТ (U/l)	0.20	0.157	0.28	0.191
lnАСАТ (U/l)	0.13	0.366	0.00	0.998
lnГГТ (U/l)	0.11	0.451	0.44	0.033
lnАлкална фосфатаза (U/l)	0.27	0.055	0.04	0.871
lnhsCRP (mg/L)	0.24	0.093	0.49	0.015
Пикочна киселина (umol/L)	-0.02	0.905	0.22	0.294
lnСАН (mmHg)	0.27	0.061	-0.17	0.440
lnДАН (mmHg)	0.11	0.453	0.24	0.250
lnACR (mg/mmol)	-0.10	0.490	0.15	0.475
Lnкреатинин (umol/L)	-0.10	0.486	-0.29	0.165
lnеGFR (ml/min/1.73m ²)	0.09	0.55	0.29	0.175
ln – логаритмична трансформация при ненормално разпределение на данните				

Повишената обиколка на талия се свързва значимо с дневните инсулинови дози и другите показатели на висцерално затлъстяване при двата пола. При мъже със ЗДТ1 допълнително се наблюдава връзка на талията с ГГТ и hsCRP, докато при жени със ЗДТ1 тя се свързва с нивата на Lp(a) в изследваната популация.

2.3 Артериална хипертония при ЗДТ1

На фигура 18 е представена честотата на артериална хипертония (АХ) в групата със ЗДТ1 и групата с НмГТ.

Фигура 18. Честота на артериална хипертония (АХ) в % в групите със захарен диабет тип 1 (ЗДТ1) и с нормален глюкозен толеранс (НмГТ)



На таблица 17 са представени основните характеристики на участниците със ЗДТ1 при разделянето им в групи според наличието на артериална хипертония.

Таблица 17. Основни характеристики (брой, разпределение по пол и медиана и разлика между горен и долен квантил на възраст) в групите със ЗДТ1 според наличието на артериална хипертония (АХ) - с АХ (АХ+) и без АХ (АХ -)

	АХ+	АХ-	p
Брой (n)	128	271	
Пол (мъже/жени)	55/73	100/173	
InВъзраст (години)	50 (39-61)	33 (27-41)	p<0.0001
Данните са медиана и разлика между горен и долен квантил.			

На таблица 18 са представени средните стойности, стандартното отклонение, медиана и разлика между горен и долен квантил и нивото на статистическа значимост на разликата в средните стойности и медианите на основните кардио-метаболически показатели в групите със ЗДТ1 според наличието на артериална хипертония.

Таблица 18. Сравнителен анализ на основните кардио-метаболически параметри в групите със ЗДТ1 според наличието на артериална хипертония (АХ) - с АХ (АХ+) и без АХ (АХ -)

Параметри	АХ+	АХ-	р
Lnдавност (години)	17 (5-27)	8 (3-16)	p<0.0001
Lnвъзраст на изява на ЗДТ1	33 (17-46)	24 (14-33)	p=0.001
LnHb1c (%)	8.4 (7.4-9.7)	8.2 (7.1-9.6)	p>0.05
LnAGEs	2.5 (2.3-2.9)	2.2 (1.9-2.6)	p<0.0001
Дневна доза бързодействащ инсулин (IU/ден)	24 (16-34)	24 (17-30)	p>0.05
Дневна доза дългодействащ инсулин (IU/ден)	22 (16-30)	18 (13-24)	p=0.006
Обща доза инсулин за денонощие (IU/ден)	44 (32-60)	40 (29-54)	p=0.047
Индиректни индекси на инсулинова чувствителност			
lneGDR	5.22 (4.24-6.32)	9.22 (8.11-9.98)	p<0.0001
lnlnGDR	1.66 (1.50-1.86)	1.91 (1.69-2.06)	p<0.0001
lnTG/HDL ratio	0.68 (0.44-1.21)	0.55 (0.38-0.91)	P=0.03
lnVAI index	1.08 (0.77-1.93)	0.89 (0.63-1.49)	p=0.014
lnWHtR	0.53 (0.49-0.58)	0.47 (0.44-0.52)	p<0.0001
Телесен състав			
lnИТМ	25.6 (22.9-27.8)	22.4 (20.5-24.9)	p<0.0001
Обиколка на талия (см)	♂95 (90-102) ♀84 (78-94)	♂88 (82-95) ♀76 (71-83)	p<0.0001 p<0.0001
Площ на висцерална мастна тъкан – VFA (см ²)	114 (86-134)	67 (51-98)	p<0.0001
lnBMR (основна обмяна)	1395 (1300-1634)	1427 (1269-1642)	p>0.05
lnТелесна мастна маса (кг)	20.3 (14.1-27.0)	14.9 (11.0-20.6)	p<0.0001
Телесна мастна маса (%)	29.0 ±9.7	24.0±8.5	p<0.0001
Липидни показатели			
lnОбщ холестерол (mmol/l)	5.23 (4.57-5.92)	4.89 (4.27-5.60)	p=0.002

lnLDL холестерол (mmol/l)	2.99 (2.50-3.76)	2.83 (2.30-3.49)	p=0.009
lnHDL холестерол (mmol/l)	♂1.33 (1.01-1.74) ♀1.77 (1.35-2.14)	♂1.31 (1.13-1.62) ♀ 1.68 (1.45-1.99)	♂ p>0.05 ♀ p>0.05
lnТриглицериди (mmol/l)	1.11 (0.82-1.50)	0.89 (0.69-1.37)	p=0.006
Lnне-HDL холестерол (mmol/l)	3.46 (2.97-4.37)	3.26 (2.57-3.96)	p=0.002
lnLp(a) (nmol/l)	21.05 (9.06-34.58)	16.95 (8.20-33.88)	p>0.05
lnApoB (g/L)	0.99 (0.82-1.17)	0.97 (0.81-1.17)	P>0.05
ApoA1(g/L)	1.78±0.36	1.78±0.30	p>0.05
Чернодробни показатели и индиректни индекси за чернодробна стеатоза и фиброза			
lnАЛАТ (U/l)	17 (12-25)	15 (11-20)	p=0.003
lnАСАТ (U/l)	18 (12-23)	16 (13-20)	p=0.005
lnГГТ (U/l)	19 (12-33)	12 (9-21)	p<0.0001
lnАлкална фосфатаза (U/l)	78 (64-95)	65 (54-84)	p<0.0001
lnFLI	25 (12-59)	10 (4-26)	p<0.0001
lnHSI	36.63 (33.76-40.42)	33.35 (31.05-36.88)	p<0.0001
lnFIB-4	0.95 (0.65-1.32)	0.59 (0.44-0.80)	p<0.0001
lnAPRI	0.19 (0.13-0.26)	0.16 (0.13-0.21)	p=0.013
NFS	-1.257±1.073	-2.012±0.892	p<0.0001
Маркери на бъбречна функция, артериална хипертония и възпаление			
lnhsCRP (mg/L)	2.12 (0.99-3.41)	1.09 (0.46-2.70)	p<0.0001
Пикочна киселина (umol/L)	265 ±75	225±75	p<0.0001
lnСАН (mmHg)	130 (120-140)	110 (110-120)	p<0.0001
lnДАН (mmHg)	80 (75-85)	70 (70-80)	p<0.0001
lnACR (mg/mmol)	1.1 (0.7-2.6)	0.8 (0.5-1.2)	p<0.0001
Lnкреатинин (umol/L)	68 (60-79)	63 (55-73)	p<0.0001
lneGFR (ml/min/1.73m ²)	95 (82-110)	113 (104-122)	p<0.0001
Данните са средни стойности ± стандартно отклонение и медиана и разлика между горен и долен квантил.			
ln – логаритмична трансформация при ненормално разпределение на данните			

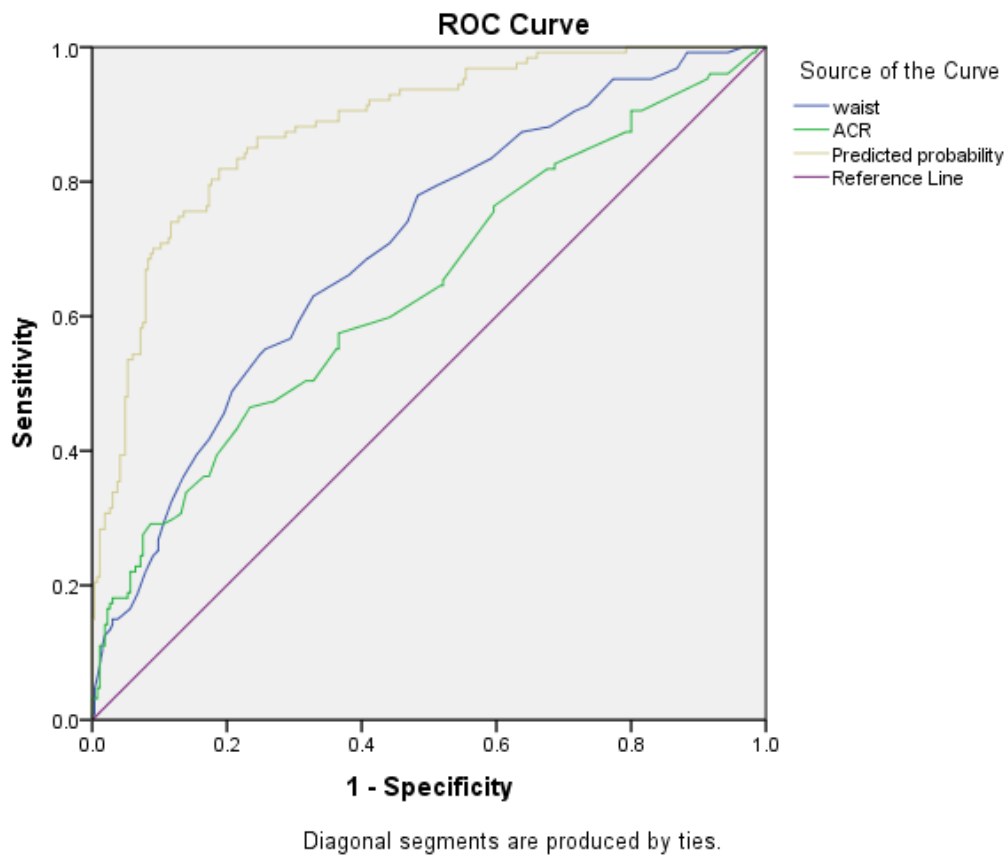
Общата и дневната доза дългодействащ екзогенен инсулин, всички индекси за инсулинова чувствителност, показателите за общотелесно и висцерално мастно натрупване, маркерите за атерогенна дислипидемия – LDL холестерол, триглицериди, не-HDL холестерол, както и общия холестерол, чернодробните показатели и индиректни индекси за стеатоза и фиброза, hsCRP, пикочна киселина и показателите за бъбречна функция (ACR, eGFR) показват значима разлика (p от <0.0001 до 0.047) при сравнение на групата със ЗДТ1 и артериална хипертония спрямо групата без АХ.

Направена е логистична регресия за оценка на вероятната връзка на кардио-метаболитните маркери и наличието на АХ. На Фигура 19 са представени ROC кривите на отделните предиктивни променливи, както и на предиктивната стойност на модела като цяло. Анализът е контролиран по възраст.

Фигура 19. Основни детерминанти на АХ при лица със ЗДТ1.

Логистична регресия метод Forward Stepwise – $X^2 = 81.543$, $p < 0.0001$, $R^2 0.362$					
Предиктивна променлива	Wald (df)	p	OR	95% CI	
lnвъзраст	49.238 (1)	<0.0001	130.50	33.47	508.78
Лотношение албумин/креатинин в урина (mg/mmol)	22.781 (1)	<0.0001	1.90	1.46	2.48
lnОбиколка на талия (cm)	17.475 (1)	<0.0001	216.0.8	17.38	2686.67

ln – логаритмична трансформация при ненормално разпределение на данните



Waist (обиколка на талия); ACR (отношение албумин/креатинин)

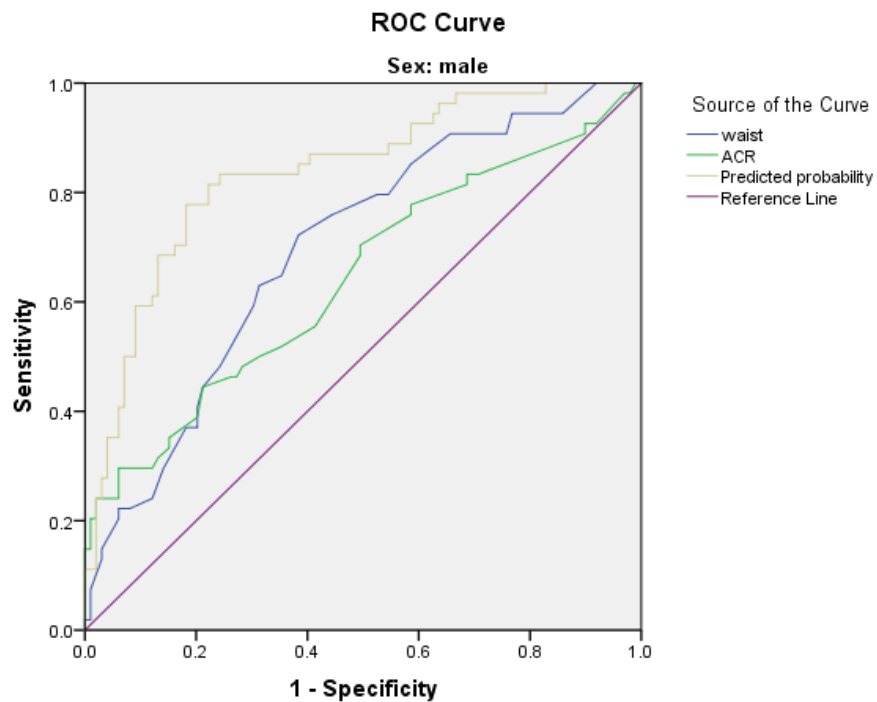
Предиктивна променлива	Площ под кривата (AUC)	Доверителен интервал (CI)	p
ACR (отношение албумин/креатинин)	0.639	0.579 – 0.699	<0.0001
Обиколка на талия (cm)	0.702	0.648 – 0.756	<0.0001
Предиктивна стойност на модела	0.881	0.846 – 0.919	<0.0001

Тъй като при единия от показателите нормите са индивидуални по пол, анализът е повторен след предварително разделяне на изследваната кохорта по пол.

На фигура 20 са представени независимите рискови фактори за наличие на АХ при мъжете в изследваната популация пациенти със ЗДТ1. Представени са площите под кривата за отделните променливи, както и за модела като цяло, установените cut-off стойности с най-добра чувствителност и специфичност за наличие на АХ и OR.

Фигура 20. Основни детерминанти на АХ при мъже със ЗДТ1.

Логистична регресия метод Forward Stepwise – $X^2 = 29.379$, $p < 0.0001$, $R^2 0.324$					
Предиктивна променлива	Wald (df)	p	OR	95% CI	
Lnвъзраст (години)	14.784 (1)	<0.0001	77.23	8.42	708.04
lnACR (отношение албумин/креатинин)	5.321 (1)	<0.0001	1.55	1.07	2.24
lnОбиколка на талия (cm)	6.227 (1)	<0.0001	270.03	3.33	21930.86
ln – логаритмична трансформация при ненормално разпределение на данните					



Diagonal segments are produced by ties.

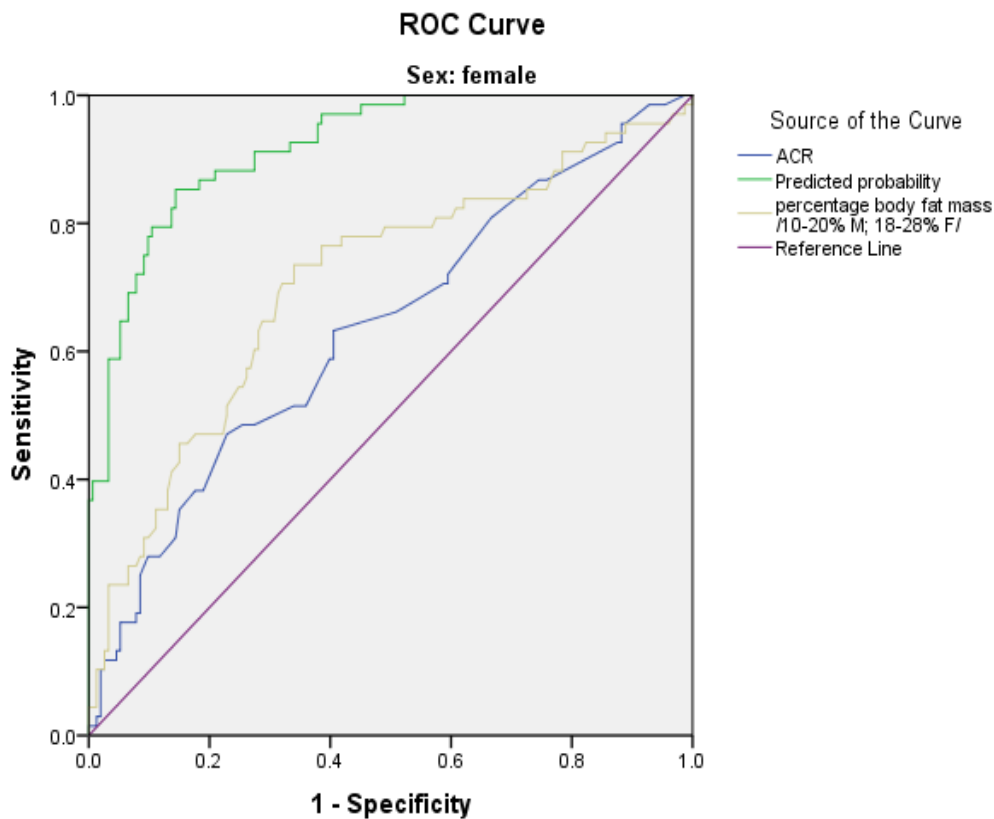
Параметър	Площ под кривата (AUC)	Доверителен интервал (CI)	p	Cut-off	Чувствителност (%)	Специфичност (%)	OR	Доверителен интервал (CI)	p
ACR (отношение албумин/креатинин)	0.642	0.547-0.737	0.004	1.0	69	50	1.389	1.045-1.846	0.014
Обиколка на талия (cm)	0.697	0.612–0.783	<0.0001	92	65	65	1.799	1.253-2.583	<0.0001
Предиктивна стойност на модела	0.836	0.769-0.904	<0.0001						

На фигура 21 са представени независимите рискови фактори за наличие на АХ при жените в изследваната популация пациенти със ЗДТ1. Представени са площите под кривата за отделните променливи, както и за модела като цяло, установените cut-off стойности с най-добра чувствителност и специфичност за наличие на АХ и OR.

Фигура 21. Основни детерминанти на АХ при жени със ЗДТ1.

Логистична регресия метод Forward Stepwise – $X^2=57.011$, $p<0.0001$, $R^2 0.418$					
Предиктивна променлива	Wald (df)	p	OR	95% CI	
Лъвзраст	31.182 (1)	<0.0001	352.88	45.02	2765.71
lnACR (отношение албумин/креатинин)	18.949 (1)	<0.0001	2.50	1.65	3.77
Телесна мастна маса (%)	9.895 (1)	0.002	1.10	1.04	1.17

In – логаритмична трансформация при ненормално разпределение на данните



Diagonal segments are produced by ties.

Предиктивна променлива	Площ под кривата (AUC)	Доверителен интервал (CI)	P	Cut-off	Чувствителност (%)	Специфичност (%)	OR	Доверителен интервал (CI)	P
ACR (отношение албумин/креатинин)	0.636	0.555-0.716	<0.0001	1.0	59	60	1.341	1.029-1.746	0.022
Телесна мастна маса (%)	0.706	0.628-0.784	<0.0001	32	69	69	1.953	1.408-2.708	<0.0001
Предиктивна стойност на модела	0.920	0.884-0.956	<0.0001				2.93	1.611-5.322	

Таблица 19. Връзка между изследваните кардио-метаболитни параметри и систолно (САН) и диастолно (ДАН) артериално налягане в групата със ЗДТ1. Анализът е контролиран за възраст.

Параметри	жени				мъже			
	lnСАН(mmHg)		lnДАН (mmHg)		lnСАН(mmHg)		lnДАН (mmHg)	
	R	p	R	p	R	p	R	p
Lnдавност (години)	0.15	0.150	-0.04	0.714	0.39	0.003	0.15	0.266
Lnвъзраст на изява на ЗДТ1 (години)	-0.14	0.186	0.02	0.867	-0.48	<0.0001	-0.27	0.039
lnHb1c (%)	0.03	0.788	0.02	0.882	-0.18	0.184	-0.01	0.921
lnAGEs	-0.05	0.646	0.00	0.999	-0.21	0.126	-0.16	0.225
lnДневна доза бързодействащ инсулин (IU/ден)	0.11	0.292	0.03	0.803	0.07	0.592	0.14	0.290
lnДневна доза дългодействащ инсулин (IU/ден)	0.08	0.411	-0.09	0.368	0.06	0.664	-0.11	0.410
lnОбща доза инсулин за денонощие (IU/ден)	0.13	0.204	-0.01	0.368	0.07	0.627	0.03	0.829
lnИТМ (kg/m ²)	0.24	0.018	0.11	0.265	0.22	0.104	0.16	0.243
lnОбиколка на талия (см)	0.20	0.047	0.11	0.270	0.30	0.026	0.17	0.216
lnПлощ на висцерална мастна тъкан – VFA (cm ²)	0.08	0.433	0.05	0.613	0.09	0.523	0.16	0.395
lnТелесна мастна маса (кг)	0.17	0.091	0.04	0.687	0.13	0.323	0.10	0.453
lnОбщ холестерол (mmol/l)	0.02	0.838	0.04	0.721	0.05	0.694	0.03	0.811
lnLDL холестерол (mmol/l)	0.03	0.777	0.07	0.473	0.05	0.732	0.01	0.968

lnHDL холестерол (mmol/l)	0.05	0.644	0.09	0.375	0.05	0.736	0.06	0.666
lnТриглицериди (mmol/l)	-0.02	0.851	-0.12	0.254	-0.01	0.931	0.00	0.978
Lnне-HDL холестерол (mmol/l)	-0.02	0.828	-0.03	0.776	0.03	0.828	0.01	0.948
lnLp(a) (nmol/l)	-0.01	0.924	0.07	0.476	-0.02	0.871	-0.13	0.320
lnApoB (g/L)	0.05	0.619	-0.03	0.744	0.05	0.729	-0.02	0.907
ApoA1 (g/L)	-0.09	0.407	-0.07	0.467	-0.03	0.836	0.05	0.729
lnАЛАТ (U/l)	0.06	0.578	0.07	0.497	0.27	0.045	0.22	0.104
lnАСАТ (U/l)	-0.06	0.581	0.03	0.751	0.22	0.095	0.23	0.089
lnГГТ (U/l)	-0.09	0.383	0.03	0.810	0.42	0.001	0.21	0.116
lnАлкална фосфатаза (U/l)	0.13	0.202	0.01	0.911	0.09	0.522	0.13	0.319
lnhsCRP (mg/L)	0.29	0.004	0.13	0.222	0.19	0.149	0.33	0.014
Пикочна киселина (umol/L)	0.12	0.256	0.01	0.929	0.24	0.077	0.12	0.365
lnACR (отношение албумин/креатинин)	0.25	0.012	0.20	0.051	0.06	0.675	0.09	0.491
Lnкреатинин (umol/L)	0.01	0.934	-0.02	0.877	0.06	0.676	0.06	0.635
lnеGFR (ml/min/1.73m ²)	-0.04	0.700	-0.01	0.919	-0.07	0.614	-0.06	0.652

Множествен регресионен анализ по метод Stepwise					
Предиктивни предиктори, контролирани по възраст (t, p)					
САН	Model		F (df)	p	R R²
мъже	възраст lnACR lnИТМ	(2.891, p=0.004)	15.446 (4,132)	<0.0001	0.565 0.319
жени	възраст lnACR	(3.764, p<0.0001)	34.116 (3,209)	<0.0001	0.573 0.329

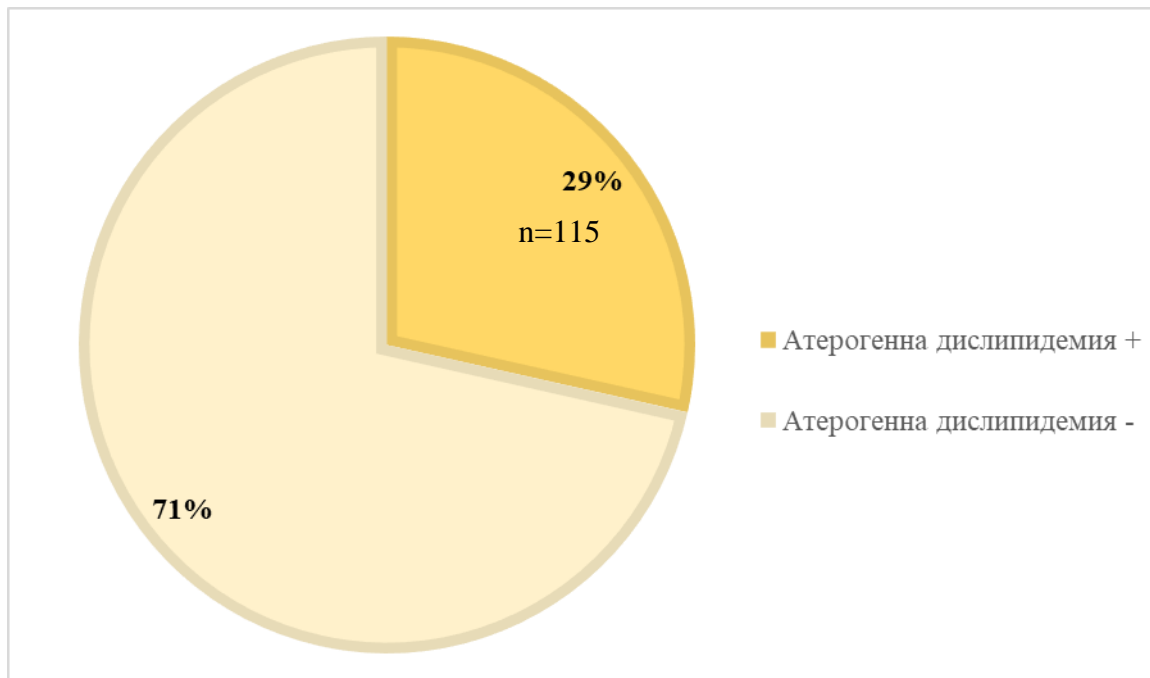
lnBMI						
Независими променливи, включени в анализа: Lnдавност, Lnвъзраст на изява на ЗД1, Lnобиколка на талия, lnИТМ, lnALAT, lnГГТ, lnhsCRP, lnACR.						
ДАН	Model		F (df)	p	R	R ²
Мъже	възраст lnhsCRP lnИТМ	(2.073, p=0.040)	11.484 (3,133)	<0.0001	0.454	0.206
Жени	възраст lnACR	(2.093, p=0.038)	6.950 (2,210)	0.002	0.237	0.056
Независими променливи, включени в анализа: Lnдавност, Lnвъзраст на изява на ЗД1, Lnобиколка на талия, lnИТМ, lnALAT, lnГГТ, lnhsCRP, lnACR.						
Данните са средни стойности ± стандартно отклонение и медиана и разлика между горен и долен квантил.						
ln – логаритмична трансформация при ненормално разпределение на данните						

Независими детерминанти за систолно артериално налягане са АСR и ИТМ, като при жени те определят 29% от неговия вариабилитет, а при мъже – 19%. Диастолното налягане е независимо свързано с АСR при жени, определящ 5% от неговия вариабилитет, докато при мъжете – с hsCRP и ИТМ, отговарящи за 21 % от неговия вариабилитет.

2.4 Дислипидемия при ЗДТ1

На фигура 22 е представена честотата на атерогенна дислипидемия в групата със ЗДТ1 според критериите, използвани в дефинициите за MetC – Триглицериди >1.7 mmol/l и/или HDL <1.0 mmol/l за мъже и <1.3 mmol/l за жени или системна антилипемична терапия.

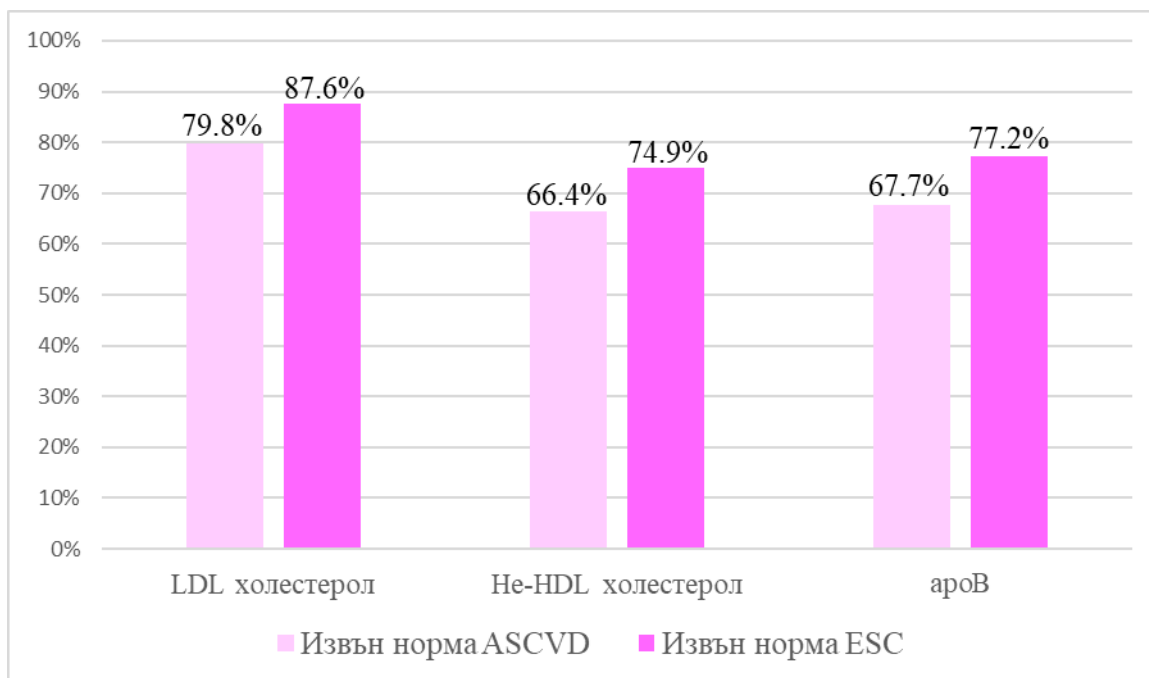
Фигура 22. Честота на атерогенна дислипидемия в % в изследваната кохорта със ЗДТ1.



Атерогенна дислипидемия според критериите за MetC се наблюдава при 115 лица от изследваната кохорта със ЗДТ1, като от тях 10.8% са на антилипемична терапия (n=43).

На фигура 23 е представена честотата на други атерогенни липидни частици, които не влизат в дефиницията за MetC (LDL холестерол, не-HDL холестерол и аполипопротеин В (apoB)) извън нормите според критериите за сърдечно-съдов риск на Американската диабетна асоциация (ADA) от 2020г (420) и на Европейското дружество по кардиология (ESC) от 2019.

Фигура 23. Честота в % на отклонения в нивата на LDL холестерол, не-HDL холестерол и аполипопротеинВ според изчисления индивидуален риск в изследваната кохорта със ЗДТ1.



На таблица 20 са представени основните характеристики на участниците със ЗДТ1 при разделянето им в групи според наличието на атерогенна дислипидемия.

Таблица 20. Основни характеристики (брой, разпределение по пол и медиана и разлика между горен и долен кватил на възраст) в групите със ЗДТ1 според наличието на атерогенна дислипидемия - с дислипидемия (дислипидемия MetC+) и без дислипидемия (дислипидемия MetC-)

	Дислипидемия MetC +	Дислипидемия MetC -	p
Брой (n)	115	284	
Пол (мъже/жени)	56/59	99/185	
lnВъзраст (години)	42 (32-52)	35 (29-47)	p=0.001

На таблица 21 са представени средните стойности, стандартното отклонение, медиана и разлика между горен и долен кватил и нивото на статистическа значимост на разликата в средните стойности и медианите на основните кардио-метаболически показатели в групите със ЗДТ1 според наличието на атерогенна дислипидемия.

Таблица 21. Сравнителен анализ на основните кардио-метаболитни компоненти в групите със ЗДТ1 според наличието на атерогенна дислипидемия - с дислипидемия (дислипидемия+) и без дислипидемия (дислипидемия -).

Параметри	Дислипидемия MetC +	Дислипидемия MetC -	p
Lnдавност (години)	14 (5-24)	9 (3-18)	p>0.05
Lnвъзраст на изява на ЗДТ1 (години)	28 (13-39)	26 (15-36)	p>0.05
lnHb1c (%)	9.17 (7.70-2.10)	8.05 (7.02-9.35)	p<0.0001
lnAGEs	2.5 (2.2-2.8)	2.2 (2.0-2.6)	p=0.001
Дневна доза бързодействащ инсулин (IU/ден)	24 (17-36)	17 (17-30)	p>0.05
Дневна доза дългодействащ инсулин (IU/ден)	23 (16-30)	18 (13-24)	p=0.001
Обща доза инсулин за денонощие (IU/ден)	44 (32-66)	42 (30-54)	p=0.01
lneGDR	6.94 (5.19-8.47)	8.96 (7.27-9.91)	p<0.0001
lnlnGDR	1.68 (1.50-1.90)	1.88 (1.65-2.04)	p<0.0001
lnTG/HDL raio	1.42 (0.82-2.28)	0.50 (0.36-0.69)	p<0.0001
lnVAI index	2.21 (1.38-3.33)	0.80 (0.57-1.11)	p<0.0001
lnWHtR	0.53 (0.48-0.58)	0.48 (0.44-0.52)	p<0.0001
lnITM	25.22 (22.93-27.83)	22.45 (20.71-25.59)	p<0.0001
Обиколка на талия (см)	♂ 96 (87-103) ♀ 84 (77-92)	♂ 88 (82-95) ♀ 77 (72-84)	♂ p<0.0001 ♀ p<0.0001
Площ на висцерална мастна тъкан – VFA (cm ²)	103.95 (74.60-128.68)	69.80 (50.90-104.15)	p<0.0001
lnТелесна мастна маса (кг)	19.75 (14.28-26.30)	15.20 (10.95-20.75)	p<0.0001
Телесна мастна маса (%)	28.50 ±9.08	24.42±9.00	p<0.0001
lnОбщ холестерол (mmol/l)	5.23 (4.43-6.39)	4.87 (4.34-5.55)	p<0.0001
lnLDL	3.20 (2.49-4.12)	2.82 (2.33-3.36)	p<0.0001

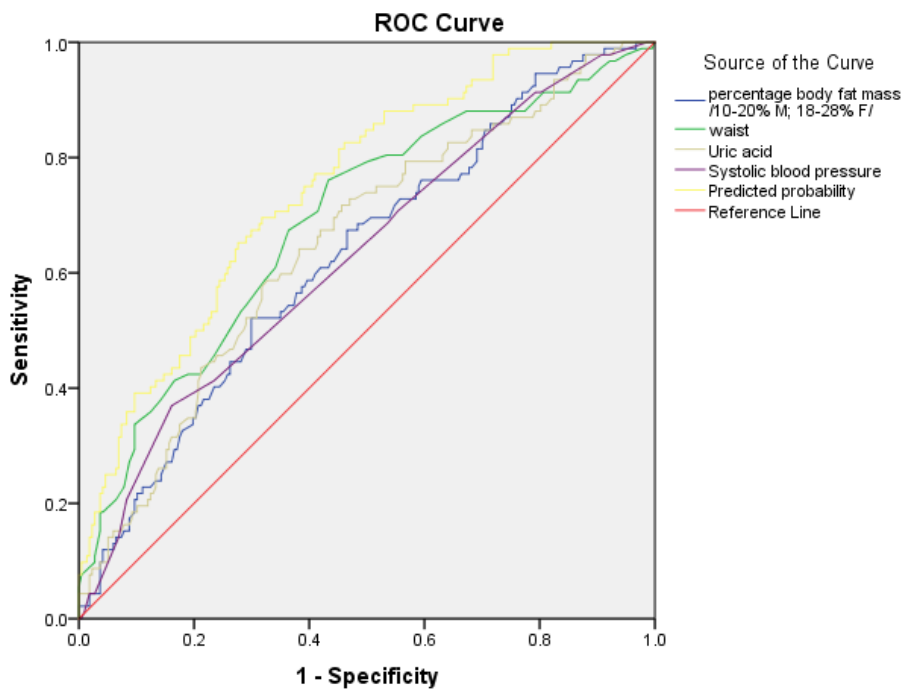
холестерол (mmol/l)			
lnHDL	♂1.05 (0.85-1.26)	♂1.49 (1.28-1.75)	♂ p<0.0001
холестерол (mmol/l)	♀1.26 (1.07-1.78)	♀1.78 (1.54-2.09)	♀ p<0.0001
lnТриглицериди (mmol/l)	1.74 (1.11-2.46)	0.84 (0.66-1.10)	p<0.0001
Lnне-HDL холестерол (mmol/l)	4.09 (3.20-4.99)	3.16 (2.57-3.80)	p<0.0001
lnLp(a) (nmol/l)	21.90 (8.25-38.98)	17.00 (9.20-30.45)	P>0.05
lnApoB (g/L)	1.13 (0.89-1.31)	0.92 (0.78-1.10)	p<0.0001
ApoA1 (g/L)	1.67±0.34	1.83±0.30	p<0.0001
lnАЛАТ (U/l)	17 (13-25)	15 (11-20)	P=0.007
lnАСАТ (U/l)	16 (14-21)	16 (13-20)	p>0.05
lnГГТ (U/l)	18 (18-17)	14 (9-21)	p<0.0001
lnАлкална фосфатаза (U/l)	80 (63-94)	67 (55-86)	p<0.0001
lnhsCRP (mg/L)	1.83 (0.75-3.37)	1.20 (0.53-2.90)	p=0.007
lnПикочна киселина (umol/L)	269±79	226±73	p<0.0001
lnСАН (mmHg)	120 (110-130)	120 (110-120)	p<0.0001
lnДАН (mmHg)	80 (70-80)	70 (70-80)	p>0.05
lnACR (mg/mmol)	1.15 (0.70-2.10)	0.80 (0.50-1.20)	p=0.004
Lnкреатинин (umol/L)	70 (61-80)	63 (55-73)	p<0.0001
lneGFR (ml/min/1.72m ²)	103 (89-115)	111 (98-120)	p<0.0001
Данните са средни стойности ± стандартно отклонение и медиана и разлика между горен и долен квартил. ln – логаритмична трансформация при ненормално разпределение на данните			

Направена е логистична регресия за оценка на вероятната връзка на кардио-метаболитните маркери и наличието на атерогенна дислипидемия. На Фигура 23 са представени ROC кривите на отделните предиктивни променливи, както и на предиктивната стойност на модела като цяло. Анализът е контролиран по възраст и гликиран хемоглобин (HbA1c).

Фигура 24. Основни детерминанти на атерогенна дислипидемия при лица със ЗДТ1.

Логистична регресия метод Forward Stepwise					
Предиктивна променлива	Wald (df)	p	OR	95% CI	
LnВъзраст (години)	0.427 (1)	p>0.05	1.393	.516	3.759
lnHbA1c (%)	12.427 (1)	p<0.0001	12.605	3.081	51.574
lnОбиколка на талия (cm)	3.259 (1)	p>0.05	8.896	.829	95.429
lnТелесна мастна маса (%)	5.207 (1)	0.022	1.040	1.006	1.077
Пикочна киселина (umol/L)	7.647 (1)	0.006	1.006	1.002	1.010
Систолно налягане (mmHg)	4.017 (1)	0.045	18.115	1.066	307.824

ln – логаритмична трансформация при ненормално разпределение на данните



Diagonal segments are produced by ties.

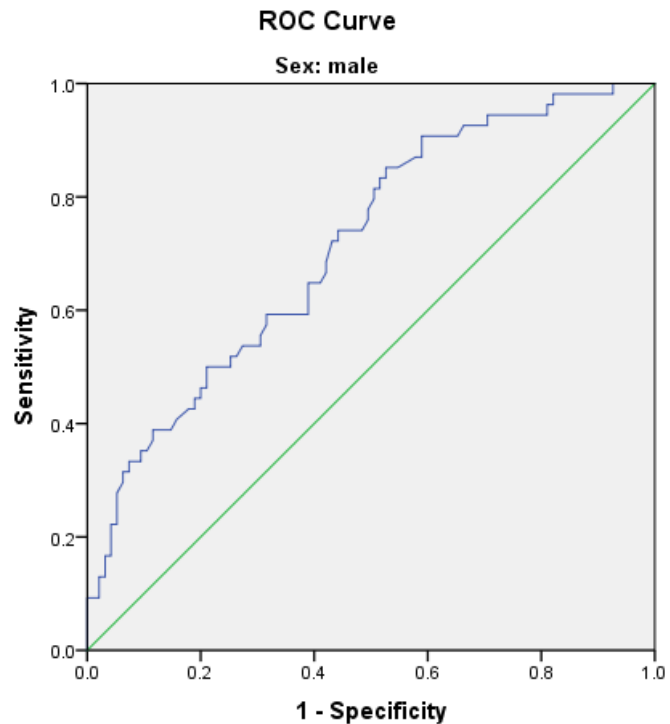
Предиктивна променлива	Площ под кривата (AUC)	Доверителен интервал (CI)	p
Общотелесна мастна маса (%)	0.629	0.562-0.695	<0.0001
Повишена обиколка на талия (cm)	0.690	0.624-0.755	<0.0001
Пикочна киселина (umol/L)	0.651	0.585-0.718	<0.0001
Систолно артериално налягане (mmHg)	0.629	0.562-0.697	<0.0001
Предиктивна стойност на модела	0.750	0.693-0.807	<0.0001

Тъй като талията участва като независим рисков фактор, поради наличието на различни норми за този показател, анализът е повторен след разделяне на кохортата по пол.

На фигура 25 са представени независимите рискови фактори за наличие на атерогенна дислипидемия при мъжете в изследваната популация пациенти със ЗДТ1. Анализът е контролиран по възраст и HbA1c. Представени са площите под кривата за отделните променливи, както и за модела като цяло, установените cut-off стойности с най-добра чувствителност и специфичност за наличие на AX и OR.

Фигура 25. Основни детерминанти на атерогенна дислипидемия при мъже със ЗДТ1.

Логистична регресия метод Forward Stepwise					
Предиктивна променлива	Wald (df)	p	OR	95% CI	
Lnвъзраст (години)	4.563 (1)	>0.05	1.234	.272	5.599
lnHbA1c (%)	16.442 (1)	0.033	9.185	1.201	70.269
lnТелесна мастна маса (%)	5.033 (1)	<0.0001	1.129	1.065	1.198
ln – логаритмична трансформация при ненормално разпределение на данните					



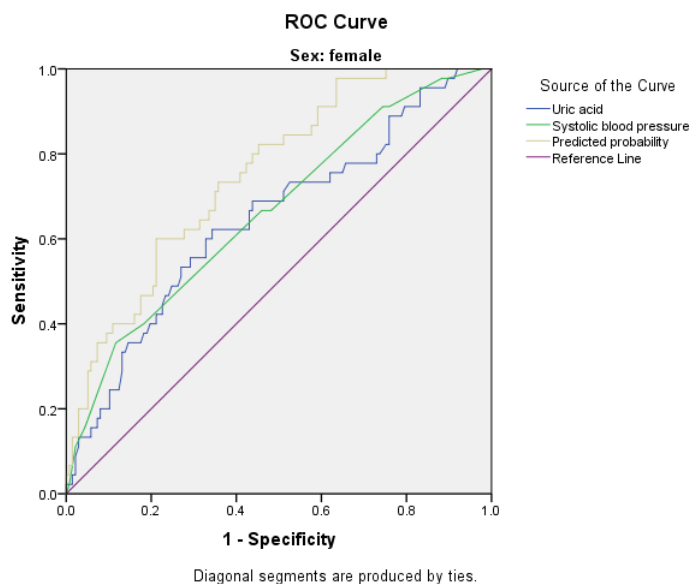
Diagonal segments are produced by ties.

Предиктивна променлива	Площ под кривата (AUC)	Доверителен интервал (CI)	p	Cut-off	Чувствителност (%)	Специфичност (%)	OR	Доверителен интервал (CI)	P
Общотелесна мастна маса (%)	0.713	0.629-0.797	<0.0001	20%	61	61	1.499	1.046-2.147	0.026

На фигура 26 са представени независимите рискови фактори за наличие на атерогенна дислипидемия при жените в изследваната популация пациенти със ЗДТ1. Анализът е контролиран по възраст и HbA1c. Представени са площите под кривата за отделните променливи, както и за модела като цяло, установените cut off стойности с най-добра чувствителност и специфичност за наличие на AX и OR.

Фигура 26. Основни детерминанти на атерогенна дислипидемия при жени със ЗДТ1.

Логистична регресия метод Forward Stepwise					
Предиктивна променлива	Wald (df)	p	OR	95% CI	
Lпвъзраст (години)	1.508 (1)	>0.05	2.233	0.620	8.049
lnHbA1c (%)	8.315 (1)	0.004	18.457	2.544	133.893
Пикочна киселина (umol/L)	6.335 (1)	0.012	1.007	1.002	1.013
Систолно налягане (mmHg)	5.464 (1)	0.019	132.764	2.202	8004.111
ln – логаритмична трансформация при ненормално разпределение на данните					

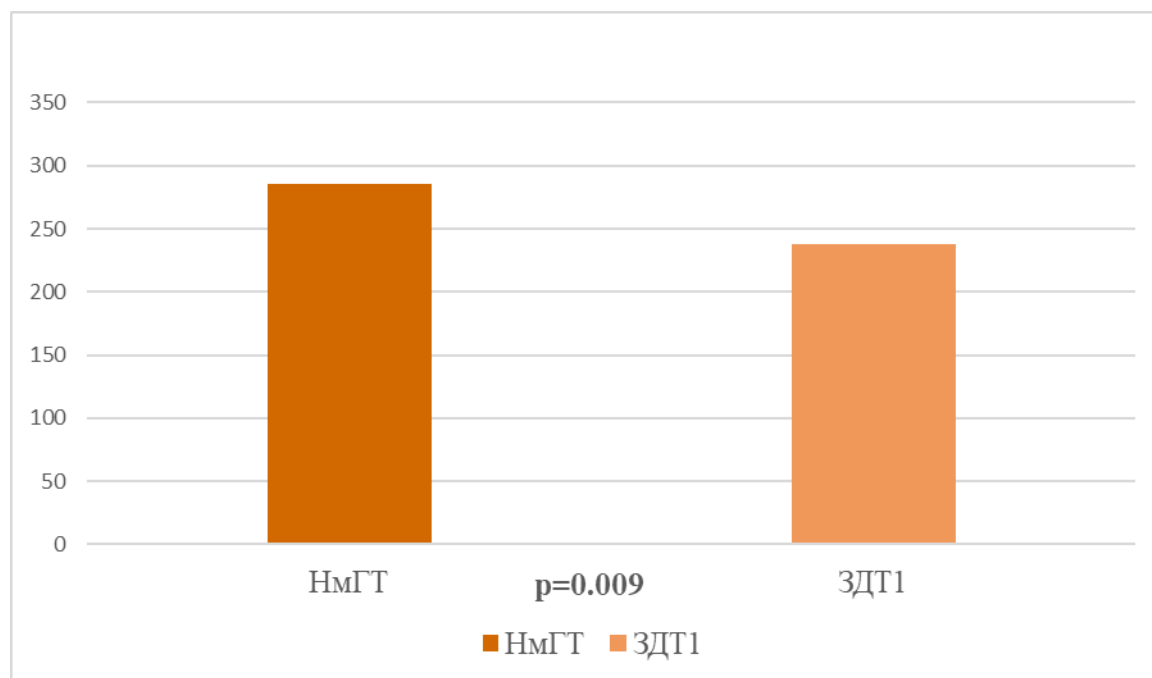


Предиктивна променлива	Площ под кривата (AUC)	Доверителен интервал (CI)	p	Cut-off	Чувствителност (%)	Специфичност (%)	OR	Доверителен интервал (CI)	P
Пикочна киселина (umol/L)	0.646	0.551-0.741	0.003	220	62	63	1.751	1.171-2.617	0.002
Систолично налягане (mmHg)	0.663	0.571-0.755	0.001	118	67	54	1.878	1.253-2.815	0.001
Предиктивна стойност на модела	0.752	0.675-0.829	<0.0001				2.671	1.665-4.285	

2.5 Пикочна киселина при ЗДТ1

Серумната пикочна киселина е изследвана при 331 от 400 пациенти със захарен диабет тип 1 и 80 лица с нормален глюкозен толеранс. На фигура 26 са представени медиани и нивото на статистическа значимост на разликата в медианите на пикочна киселина в групите с НмГТ и ЗДТ1.

Фигура 27. Сравнителен анализ на нивото на пикочна киселина в групите с НмГТ и ЗДТ1.



Нивото на пикочна киселина при ЗДТ1 е значимо по-ниско в сравнение с групата с НмГТ -238 (182-282) спрямо 286 (224-346) $\mu\text{mol/L}$.

На таблица 22 са представени основните характеристики на участниците със ЗДТ1 при разделянето им в 4 квантила според нивата на пикочна киселина: първи квантил <182 $\mu\text{mol/L}$, втори квантил 182-235 $\mu\text{mol/L}$, трети квантил 235-282 $\mu\text{mol/L}$ и четвърти квантил >282 $\mu\text{mol/L}$.

Таблица 22. Основни характеристики (брой, разпределение по пол и медиана и разлика между горен и долен квантил на възраст) в групите със ЗДТ1 според нивото на пикочна киселина.

	Серумна пикочна киселина <182 $\mu\text{mol/L}$	Серумна пикочна киселина 182-235 $\mu\text{mol/L}$	Серумна пикочна киселина 235-282 $\mu\text{mol/L}$	Серумна пикочна киселина >282 $\mu\text{mol/L}$
Брой (n)	85	81	83	82
Пол (мъже/жени)	13/72	28/53	42/41	50/32
InВъзраст (години)	38 (29-48)	37 (29-49)	38 (32-48)	37 (27-52)
Данните са медиана и разлика между горен и долен кватил				

На таблица 23 са представени средните стойности, стандартното отклонение, медиана и разлика между горен и долен кватил и нивото на статистическа значимост на разликата в средните стойности на основните кардио-метаболитни показатели в изследваната кохорта със ЗДТ1, разделена в 4 кватила според нивото на серумна пикочна киселина.

Таблица 23. Сравнителен анализ на основните кардио-метаболитни параметри в групите със ЗДТ1 според нивото на пикочна киселина

	Серумна пикочна киселина <182 $\mu\text{mol/L}$	Серумна пикочна киселина 182-235 $\mu\text{mol/L}$	Серумна пикочна киселина 235-282 $\mu\text{mol/L}$	Серумна пикочна киселина >282 $\mu\text{mol/L}$	p
Lnдавност (години)	10 (3-19)	10 (4-18)	11 (6-23)	14 (3-22)	$p>0.05$
Lnвъзраст на изява на ЗДТ1 (години)	27 (15-38)	25 (13-36)	26 (13-37)	24 (13-36)	$p>0.05$
lnHb1c (%)	8.75 (7.46-9.77)	8.19 (7.09-9.62)	8.19 (7.11-9.46)	8.26 (7.35-9.51)	$p>0.05$
lnAGEs	2.3 (2.0-2.6)	2.3 (2.0-2.7)	2.4 (2.1-2.7)	2.3 (2.0-2.7)	$p>0.05$
Дневна доза бързодействащ	24 (18-31)	23 (16-30)	24 (18-32)	30 (18-36)	$p>0.05$

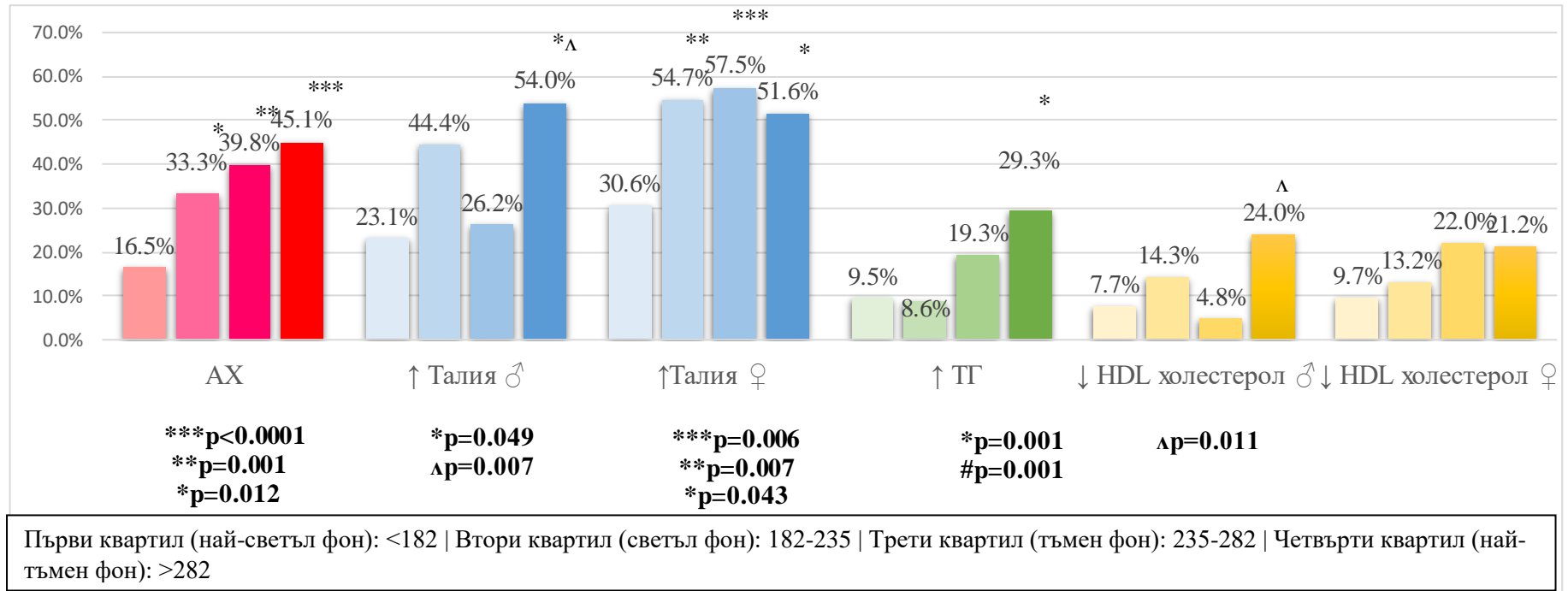
инсулин (IU/ден)					
Дневна доза дългодействащ инсулин (IU/ден)	18 (13-22)	20 (13-26)	20 (15-26)	22 (14-30)	p>0.05
Обща доза инсулин (IU/ден)	40 (29-52)	43 (30-54)	44 (32-58)	47 (32-61)	p>0.05
lnGDR	8.87 (7.54-9.79)	8.14 (6.57-9.44)	7.83 (5.45-9.51)	7.43 (4.85-9.40)	p>0.05
lnlnGDR	1.84 (1.61-2.02)	1.83 (1.62-2.00)	1.84 (1.59-2.02)	1.74 (1.62-1.96)	p>0.05
lnTG/HDL холестерол отношение	0.48 (0.33-0.85)	0.54 (0.40-0.87)	0.58 (0.43-0.92)	0.88 (0.58-1.54)*#Λ	*p<0.0001 #p=0.001 Δp=0.014
lnVAI	0.80 (0.55-1.40)	0.92 (0.62-1.39)	0.93 (0.66-1.63)	1.33 (0.89-2.61)*#Λ	*p<0.0001 #p=0.003 Δp=0.015
lnWhtR	0.46 (0.43-0.50)	0.51 (0.46-0.54)*	0.49 (0.46-0.55) **	0.51 (0.46-0.57)***	***p<0.0001 **p=0.001 *p=0.005
lnITM (kg/m ²)	22.22 (20.21-24.61)	24.50 (21.01-26.49)	23.17 (21.52-27.34)*	24.62(21.92-27.61)**	**p<0.0001 *p=0.006
Обиколка на талия (см)	76 (72-85)	85 (77-93)*	86 (78-92)**	88 (80-101)**#	**p<0.0001 *p=0.004 #p=0.028
Площ на висцерална мастна тъкан – VFA (cm ²)	64.3 (46.2-102.2)	88.0 (53.5-115.0)	84.9 (61.7-128.6)*	100.4 (66.4-121.6)*	*p=0.029
lnBMR (основна обмяна) (kcal)	1346 (1239-1501)	1402 (1299-1601)	1492 (1349-1669)*	1622 (1346-1843)**#	**p<0.0001 *p=0.006 #p=0.001
lnТелесна маса (кг)	14.9 (11.2-20.8)	18.8 (11.8-22.4)	16.0 (10.7-26.1)	17.7 (12.9-22.2)	p>0.05
Телесна маса (%)	25.8±8.9	25.8±9.3	25.7±10.2	24.8±9.4	p>0.05

InОбщ холестерол (mmol/l)	4.80 (4.29-5.60)	4.75 (4.30-5.32)	5.13 (4.38-5.86)	5.16 (4.40-5.98)	p>0.05
InLDL холестерол (mmol/l)	2.80 (2.30-3.43)	2.80 (2.20-3.31)	2.84 (2.40-3.62)	3.24 (2.53-3.75)*#	*p=0.02 #p=0.043
InHDL холестерол (mmol/l)	1.75 (1.43-2.04)	1.57 (1.31-1.83)	1.57 (1.24-1.82)	1.38 (1.12-1.63)*#Δ	*p<0.0001 #p=0.057 Δp=0.024
InТриглицериди (mmol/l)	0.84 (0.66-1.14)	0.92 (0.70-1.21)	0.97 (0.70-1.42)	1.32 (0.92-1.74)*#	*p<0.0001 #p=0.001
Lпне HDL холестерол (mmol/l)	3.17 (2.54-3.86)	3.25 (2.65-3.81)	3.37 (2.64-4.24)	3.64 (3.03-4.47)*#	*p=0.001 #p=0.005
InLp(a) (nmol/l)	14.9 (7.8-26.3)	18.4 (11.3-33.3)	17.5 (7.5-36.0)	22.9 (9.5-61.1)	p>0.05
InАpoB (g/L)	0.97 (0.72-1.15)	0.94 (0.84-1.11)	0.91 (0.81-1.16)	1.09 (0.89-1.23)*	*p=0.007
АpoA1(g/L)	1.85±0.31	1.75±0.28	1.82±0.36	1.67±0.28*	*p=0.007
InАЛАТ (U/l)	15 (10-24)	14 (11-21)	17 (11-20)	17 (13-26)	p>0.05
InАСАТ (U/l)	16 (12-20)	17 (13-20)	16 (14-20)	17 (14-23)	p>0.05
InГГТ (U/l)	15 (10-22)	13 (9-19)	15 (11-26)	18 (11-29) *#	*p=0.019 #p=0.002
InАлкална фосфатаза (U/l)	69 (54-89)	70 (55-88)	71 (59-88)	76 (61-94)	p>0.05
InFLI	6 (3-26)	13 (5-30)	15 (8-34)*	28 (12-55)**#	**p<0.0001 *p=0.001 #p=0.001
InHSI	34.05 (30.74-37.91)	34.90 (31.91-38.15)	33.89 (31.31-38.42)	35.90 (32.05-40.30)*	*p=0.034
InFIB-4	0.625 (0.455-0.893)	0.693 (0.472-1.052)	0.163 (0.131-0.213)	0.190 (0.128-0.231)	p>0.05
InAPRI	0.150 (0.117-0.206)	0.172 (0.142-0.231)	0.163 (0.131-0.213)	0.190 (0.128-0.231)	p>0.05

NFS	-2.033±1.002	-1.523±0.992*	-1.753±0.933	-1.664±1.060	*p=0.026
lnhsCRP (mg/L)	1.15 (0.46-3.38)	1.33 (0.65-3.03)	1.05 (0.46-2.70)	1.63 (0.71-2.86)	p>0.05
lnСистолно налягане (mmHg)	110 (110-120)	120 (110-125)	120 (110-125)	120 (110-130)*	*p=0.006
lnДиастолно налягане (mmHg)	70 (70-80)	70 (70-80)	80 (70-80)	75 (70-80)	p>0.05
lnACR (mg/mmol)	0.80 (0.50-1.20)	0.85 (0.50-1.48)	0.80 (0.50-1.40)	0.84 (0.50-4.13)*	*p=0.006
lnкреатинин (umol/L)	57 (50-62)	64 (51-71)*	68 (59-77)**	79 (69-92)**#Δ	**p<0.0001 #p<0.0001 Δp<0.0001 *p=0.002
lneGFR (ml/min/1.73 m²)	114 (104-126)	111 (98-120)	107 (95-114)*	97 (80-116)**#Δ	**p<0.0001 *p=0.031 #p<0.0001 Δp=0.003
<p>Данните са средни стойности ± стандартно отклонение и медиана и разлика между горен и долен квартил. ln – логаритмична трансформация при ненормално разпределение на данните Наличие на значима разлика * спрямо първи квартил <182 umol/L, # спрямо втори квартил 182-235 umol/L, Δ спрямо трети квартил 235-282 umol/L.</p>					

На фигура 28 е показана честотата на основните компоненти на метаболитен синдром в % без хипергликемия и нивото на статистическа значимост в четирите квартали на изследваната кохортата със ЗДТ1 според нивото на пикочна киселина.

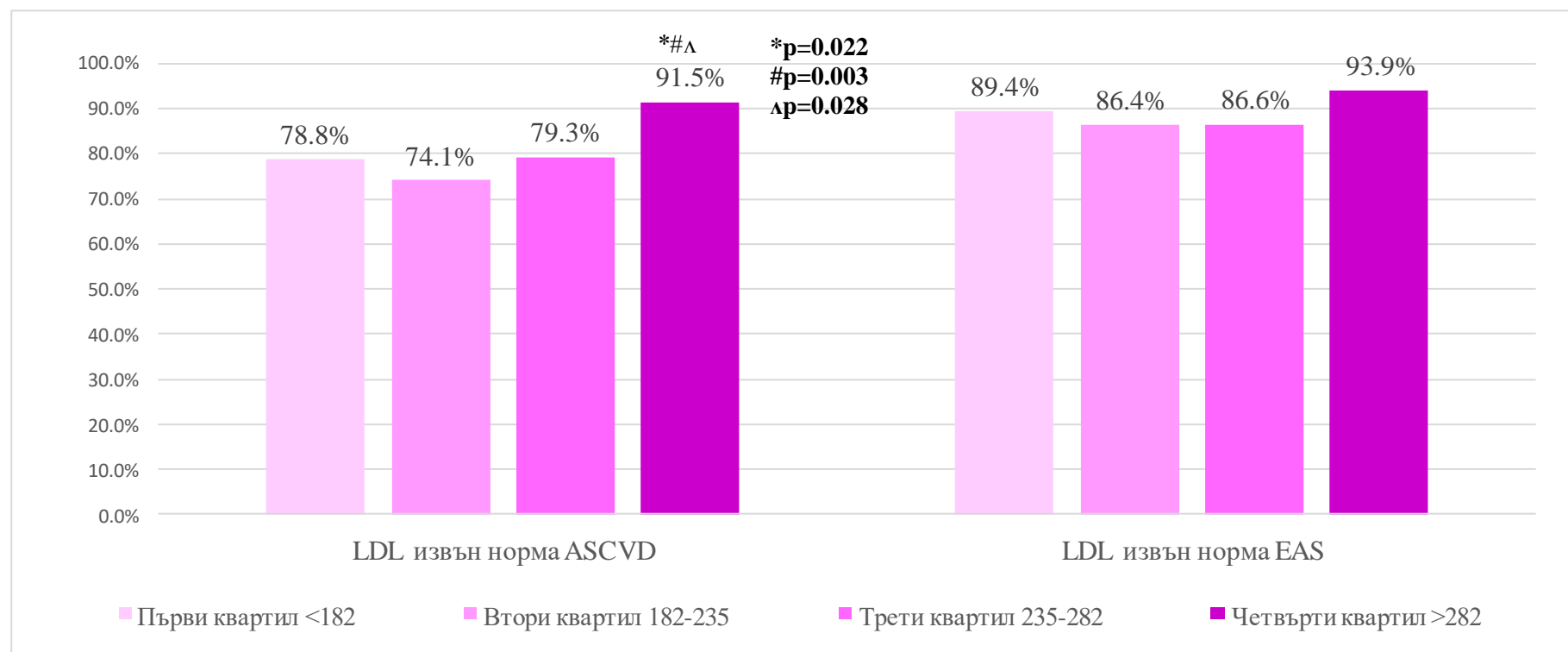
Фигура 28. Честота на основните компоненти на МетС в групите със ЗДТ1 според нивото на пикочна киселина



Наличие на значима разлика * спрямо първи квантил <182 μmol/L, # спрямо втори квантил 182-235 μmol/L, Δ спрямо трети квантил 235-282 μmol/L;

На фигура 29 е представена честотата на LDL холестерол извън нормите според изчисления индивидуален сърдечно-съдов риск според Европейското дружество по кардиология и Американската диабетна асоциация в % и нивото на статистическа значимост на изследваната кохорта от ЗДТ1, разделена в четирите квартали според нивата на серумна пикочна киселина.

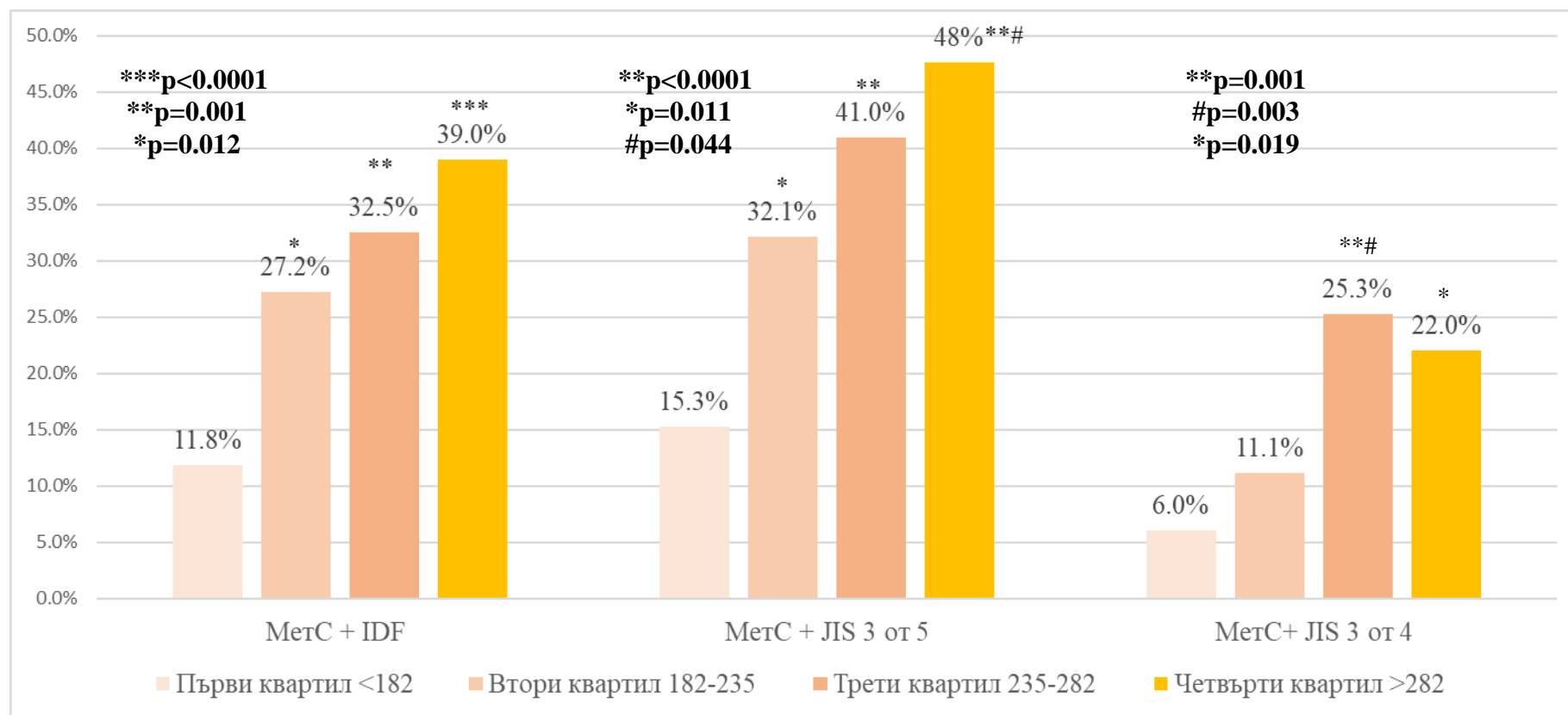
Фигура 29. Честота на отклонения в нивата на LDL холестерол според изчисления индивидуален риск в изследваната кохорта ЗДТ1 според нивото на пикочна киселина ЗДТ1.



Наличие на значима разлика * спрямо първи квантил <182 $\mu\text{mol/L}$, # спрямо втори квантил 182-235 $\mu\text{mol/L}$, Δ спрямо трети квантил 235-282 $\mu\text{mol/L}$;

На фигура 30 е показана честотата на метаболитен синдром по дефиницията на IDF, класическа дефиниция на JIS при изпълнение на 3 от 5 критерия и дефиницията на на JIS без хипергликемия в % и нивото на статистическа значимост в четирите квартали на изследваната кохортата със ЗДТ1 според нивото на пикочна киселина.

Фигура 30. Честота на MetC в групите със ЗДТ1 според нивото на пикочна киселина.



Наличие на значима разлика * спрямо първи квартал <182 $\mu\text{mol/L}$, # спрямо втори квартал 182-235 $\mu\text{mol/L}$, л спрямо трети квартал 235-282 $\mu\text{mol/L}$;

2.6 Оформен метаболитен синдром при ЗДТ1

От изследваната кохорта пациенти със ЗДТ1 134 лица отговарят на критериите за MetC по JIS според класическата дефиниция, което определя честота 33.6%. Дори при елиминиране на хипергликемията като критерий, честотата на MetC при изпълнение на 3 от 4 критерия е 15.6%.

Основните характеристики на участниците със ЗДТ1 при разделянето им в групи според наличието на оформен метаболитен синдром по дефиницията на JIS според класическото определение (изпълнение на 3 от 5 критерия) и без наличието на хипергликемия (изпълнение на 3 от 4 критерия) са представени на таблица 24.

Таблица 24. Основни характеристики (брой, разпределение по пол и медиана и разлика между горен и долен кватил на възраст) в групите със ЗДТ1 според наличието на метаболитен синдром (MetC) - с MetC (MetC+) и без MetC (MetC -).

	MetC + (JIS 3 от 5 критерия)	MetC – (JIS 3 от 5 критерия)	p	MetC + (JIS 3 от 4 критерия)	MetC - (JIS 3 от 4 критерия)	p
Брой (n)	134	265		62	336	
Пол (мъже/жени)	61/73	94/171		27/35	128/208	
lnВъзраст (години)	46 (35-56)	33 (28-44)	p<0.0001	49 (35-46)	35 (29-46)	p<0.0001

На таблица 25 са представени средните стойности, стандартното отклонение, медиана и разлика между горен и долен кватил и нивото на статистическа значимост на разликата в средните стойности и медиани на основните кардио-метаболитни показатели в групите със ЗДТ1 според наличието на оформен метаболитен синдром по дефиницията на JIS според класическото определение (изпълнение на 3 от 5 критерия) и без наличието на хипергликемия (изпълнение на 3 от 4 критерия).

Таблица 25. Сравнителен анализ на кардио-метаболитни параметри в групите със ЗДТ1 според наличието на метаболитен синдром (MetC) - с MetC (MetC+) и без MetC (MetC-).

Основни кардио-метаболически параметри	MetC + (JIS 3 от 5 критерия)	MetC – (JIS 3 от 5 критерия)	p	MetC + (JIS 3 от 4 критерия)	MetC - (JIS 3 от 5 критерия)	p
Лпдавнаост (години)	14 (5-24)	9 (3-18)	P=0.009	18 (7-30)	9 (3-18)	p=0.001
Лпвзраст на изява на ЗДТ1 (години)	30 (18-41)	24 (14-33)	p=0.011	30 (15-45)	26 (14-36)	p>0.05
lnHb1c (%)	8.83 (7.57-9.84)	8.13 (7.01-9.50)	P=0.009	9.32 (7.90-10.23)	8.19 (7.12-9.50)	p=0.05
lnAGEs	2.5 (2.2-2.9)	2.2 (2.0-2.6)	p<0.0001	2.5 (2.2-2.9)	2.3 (2.3-2.6)	p=0.001
Маркери за инсулинова чувствителност						
Дневна доза бързодействащ инсулин (IU/ден)	24 (18-30)	24 (16-30)	P=0.028	27 (16-37)	24 (17-30)	p>0.05
Дневна доза дългодействащ инсулин (IU/ден)	24 (18-30)	18 (12-24)	p<0.0001	25 (17-31)	19 (13-24)	p=0.006
Обща доза инсулин за денонощие (IU/ден)	46 (34-66)	40 (28-53)	p<0.0001	46 (34-71)	42 (30-55)	p=0.022
Еюогенен инсулин на кг телесно тегло <1E/kg (%) / >1E/kg (%)	89.5% (111/124)/ 10.5% (13/124)	91.1% (225/247)/ 9.4% (35/247)	p>0.05	89.7% (52/58)/ 10.3% (6/58)	90.7% (283/312)/ 9.3% (29/312)	p>0.05
lnE/kg	0.66 (0.53-0.81)	0.65 (0.49-0.80)	p>0.05	0.62 (0.49-0.84)	0.66 (0.51-0.80)	p>0.05
lnGDR	5.94 (4.45-7.83)	9.12 (7.94-9.95)	p<0.0001	5.31 (4.00-6.84)	8.86 (7.31-9.88)	p<0.0001
lnlnGDR	1.66 (1.50-1.87)	1.92 (1.69-2.06)	p<0.0001	1.61 (1.45-1.85)	1.87 (1.65-2.03)	p<0.0001
lnTГ/HDL холестерол отношение	1.06 (0.56-1.84)	0.51 (0.37-0.73)	p<0.0001	1.27 (0.64-2.47)	0.54 (0.38-0.86)	p<0.0001
lnVAI	1.72 (0.93-2.90)	0.82 (0.57-1.20)	p<0.0001	2.04 (1.07-3.81)	0.89 (0.63-1.42)	p<0.0001
lnWHtR	0.54 (0.50-0.59)	0.47 (0.44-0.51)	p<0.0001	0.56 (0.52-0.59)	0.48 (0.44-0.52)	p<0.0001
Показатели на телесен състав						
lnИТМ	26.2 (24.1-28.4)	22.1 (20.5-24.5)	p<0.0001	26.4 (24.2-29.0)	22.7 (20.7-25.6)	p<0.0001
Обиколка на талия (см)	94 (84-101)	78 (73-87)	p<0.0001	95 (87-102)	81 (74-90)	p<0.0001
Площ на висцерална мастна тъкан – VFA	117 (95-137)	65 (48-92)	p<0.0001	124.6 (103.3-145.2)	70.4 (51.4-102.9)	p<0.0001

(см ²)						
InBMR (основна обмяна)	1460 (1311-1740)	1405 (1257-1610)	p=0.023	1425 (1296-1766)	1413 (1279-1631)	p=0.162
InТелесна мастна маса (кг)	22.1 (16.8-28.4)	14.0 (10.5-19.5)	p<0.0001	24.1 (18.7-30.2)	15.2 (11.0-20.7)	p<0.0001
Телесна мастна маса (%)	30.3±8.6	23.2±8.6	p<0.0001	32.1±8.8	24.4±8.7	p<0.0001
Липидни показатели						
InОбщ холестерол (mmol/l)	5.26 (4.53-6.22)	4.88 (4.30-5.55)	p<0.0001	5.20 (4.56-6.41)	4.95 (4.34-5.64)	p=0.028
InLDL холестерол (mmol/l)	3.04 (2.49-3.97)	2.82 (2.30-3.41)	p<0.0001	2.97 (2.45-4.12)	2.89 (2.35-3.50)	p>0.05
InHDL холестерол (mmol/l)	1.26 (1.00-1.77)	1.63 (1.40-1.95)	p<0.0001	1.21 (0.95-1.56)	1.60 (1.33-1.94)	p<0.0001
InТриглицериди (mmol/l)	1.33 (0.92-2.11)	0.85 (0.66-1.16)	p<0.0001	1.56 (1.02-2.42)	0.92 (0.69-1.30)	p<0.0001
Lпне-HDL холестерол (mmol/l)	3.75 (3.10-4.74)	3.17 (2.54-3.84)	p<0.0001	4.01 (3.05-4.91)	3.27 (2.63-3.94)	p<0.0001
InLp(a) (nmol/l)	19.4 (8.6-33.5)	17.2 (8.9-34.3)	p>0.05	24.2 (9.0-38.8)	17.0 (8.4-31.5)	p>0.05
InApoB (g/L)	1.10 (0.88-1.26)	0.94 (0.78-1.15)	p<0.0001	1.11 (0.84-1.26)	0.96 (0.81-1.17)	p>0.05
ApoA1(g/L)	1.73±0.35	1.81±0.29	p>0.05	1.68±0.36	1.80±0.30	P=0.015
Чернодробни показатели и индиректни индекси за чернодробна стеатоза и фиброза						
InАЛАТ (U/l)	17 (12-24)	15 (11-20)	p=0.011	18 (12-24)	15 (11-21)	p=0.029
InАСАТ (U/l)	17 (14-22)	16 (14-20)	p>0.05	17 (14-23)	16 (13-20)	p>0.05
InГГТ (U/l)	19 (12-28)	14 (10-21)	p<0.0001	19 (12-32)	14 (10-22)	p=0.001
InАлкална фосфатаза (U/l)	78 (62-93)	67 (55-85)	p=0.002	77 (61-89)	70 (56-89)	p>0.05
InFLI	33 (15-70)	8 (4-21)	p<0.0001	44 (19-78)	12 (5-30)	p<0.0001
InHSI	37.53 (34.89-41.36)	33.14 (30.94-36.00)	p<0.0001	38.04 (35.47-42.03)	33.84 (31.23-37.49)	p<0.0001
InFIB-4	0.800 (0.576-1.173)	0.619 (0.450-0.874)	p<0.0001	0.789 (0.580-1.138)	0.643 (0.454-0.955)	p=0.027
InAPRI	0.180 (0.132-0.228)	0.161 (0.129-0.225)	p>0.05	0.177 (0.132-0.225)	0.165 (0.165-0.225)	p>0.05

NFS	-1.324±1.003	-1.996±0.947	p<0.0001	-1.350±0.873	-1.857±1.023	p=0.002
Специфични маркери за възпаление и ендотелна дисфункция						
lnhsCRP	2.12 (0.95-3.45)	1.09 (0.47-2.66)	p<0.0001	2.17 (0.98-3.49)	1.22 (0.53-2.90)	p=0.001
lnостеопонтин	9.9 (7.7-13.7)	11.3 (8.2-15.6)	p>0.05	9.4 (7.4-13.7)	11.0 (8.3-15.2)	p>0.05
LnVEGF-A	326 (185-495)	247 (123-412)	p>0.05	391 (223-542)	254 (127-411)	p>0.05
sE-селектин	81.26±38.71	73.91±28.60	p>0.05	92.10±48.18	72.74±26.77	p>0.05
lnендотелин	28.35 (24.83-40.35)	27.00 (19.13-32.48)	p>0.05	29.7 (26.1-40.8)	26.4 (19.1-35.4)	p>0.05
lnПикочна киселина (umol/L)	269±78	223±72	p<0.0001	280±80	231±74	p<0.0001
Артериално налягане и бъбречна функция						
lnСистолно налягане (mmHg)	120 (115-135)	110 (110-120)	p<0.0001	130 (120-140)	120 (110-120)	p<0.0001
LnДиастолно налягане (mmHg)	80 (70-80)	70 (70-80)	p<0.0001	80 (70-80)	70 (70-80)	p<0.0001
lnACR (mg/mmol)	0.94 (0.60-2.00)	0.80 (0.50-1.23)	P=0.03	1.35 (0.70-2.25)	0.80 (0.50-1.30)	P=0.009
lnкреатинин (umol/L)	69 (60-79)	63 (54-74)	p<0.0001	70 (63-80)	64 (55-74)	P=0.003
lneGFR	101 (85-114)	112 (102-121)	p<0.0001	94 (83-107)	111 (98-120)	p<0.0001
Данните са средни стойности ± стандартно отклонение и медиана и разлика между горен и долен квартил. ln – логаритмична трансформация при ненормално разпределение на данните						

Независимо от наличието на гликемия в определението за MetC, нивото на значимост между основните метаболитни параметри остава сигнификантно. Изключение правят липидните показатели LDL холестерол и apoB, които са значимо по-високи в групата на ЗДТ1 с MetC по определението на JIS с хипергликемия в сравнение с групата на ЗДТ1 без MetC.

На таблица 26 е представена честотата в % и нивото на статистическа значимост на основните метаболитни компоненти, рискови фактори за MetC и наличие на метформин в лечението в групите със ЗДТ1 според наличието на оформен метаболитен синдром по дефиницията на JIS според класическото определение (изпълнение на 3 от 5 критерия) и без наличието на хипергликемия (изпълнение на 3 от 4 критерия).

Таблица 26. Честота на компонентите и други рискови фактори за МетС в групите със ЗДТ1 според наличието на метаболитен синдром (МетС) - с МетС (МетС+) и без МетС (МетС-).

	МетС + (JIS 3 от 5 критерия)	МетС – (JIS 3 от 5 критерия)	р	МетС + (JIS 3 от 4 критерия)	МетС - (JIS 3 от 4 критерия)	р
Артериална хипертония	72.4% (97/134)	11.7% (31/265)	p<0.0001	88.7% (55/62)	21.4% (72/336)	p<0.0001
Атерогенна дислипидемия	70.1% (94/134)	7.9% (21/265)	p<0.0001	98.4% (61/62)	16.1% (54/336)	p<0.0001
Повишена обиколка на талия	79.9% (107/134)	24.8% (65/262)	p<0.0001	88.7% (55/62)	34.8% (116/333)	p<0.0001
Хипертриглицеридемия	38.8% (52/134)	4.2% (11/263)	p<0.0001	46.8% (29/62)	10.2% (34/334)	p<0.0001
Понижен HDL- холестерол	38.1% (51/134)	4.9% (13/265)	p<0.0001	48.4% (30/62)	10.1% (34/336)	p<0.0001
LDL холестерол извън норма ASCVD	91.7% (121/132)	73.9% (195/264)	p<0.0001	91.8% (56/61)	77.5% (259/334)	p=0.009
LDL холестерол извън норма EAS	96.2% (127/132)	83.3% (220/264)	p<0.0001	95.1% (58/61)	86.2% (288/334)	p=0.058
nonHDL холестерол ASCVD	90.3% (121/134)	54.3% (144/265)	p<0.0001	90.3% (56/62)	61.9% (208/336)	p<0.0001
nonHDL холестерол EAS	92.5% (124/134)	66% (175/265)	p<0.0001	91.9% (57/62)	71.7% (241/336)	p<0.0001
apoB ASCVD	81.0% (81/100)	60.9% (112/184)	p=0.001	75.6% (34/45)	66.4% (158/238)	p>0.05
apoB EAS	89% (89/100)	71.2% (131/184)	p=0.001	84.4% (38/45)	76.1% (181/238)	p>0.05
Фамилност за захарен диабет тип 2	49.3% (66/134)	44.9% (119/265)	p>0.05	54.8% (34/62)	44.6% (150/336)	p=0.09
Тютюнопушене	38.8% (52/134)	35.1% (93/265)	p>0.05	38.7% (24/62)	36.0% (121/336)	p>0.05
Метформин в терапията	25.2% (32/127)	8.4% (22/261)	p<0.0001	30.0% (18/60)	11.0% (36/327)	p<0.0001

На таблици 27, 28 и 29 е показана честотата в % на основните компоненти на MetC в норма и отклонение от нормата за систолно налягане, диастолно налягане, артериална хипертония, хипертриглицеридемия и понижен HDL холестерол и обиколка на талия, нивото на статистическа значимост и релативния риск за наличие на MetC съответно според критериите на IDF, JIS в класическия вариант с изпълнение на 3 от 5 критерия и JIS без наличието на хипергликемия с изпълнение на 3 от 4 критерия.

Таблица 27. Честота в % на основните метаболитни компоненти в норма и отклонение от нормата и релативен риск за наличие на MetC според критериите на IDF.

	Норма	Отклонение от норма	OR	Доверителен интервал CI	p
Систолно налягане	53.3% (57/107)	46.7% (50/107)	3.79	[2.63-5.47]	<0.0001
Диастолно налягане	76.6% (82/107)	23.4% (25/107)	2.97	[1.76-5.00]	<0.0001
Артериално налягане	23.4% (25/107)	76.6% (82/107)	4.87	[3.66-6.47]	<0.0001
Триглицериди	64.5% (69/107)	35.5% (38/107)	4.12	[2.62-6.48]	<0.0001
HDL холестерол	67.3% (72/107)	32.7% (35/107)	3.29	[2.12-5.11]	<0.0001
*обиколката на талия не е включена в анализа поради това, че е задължителен критерий за дефиниране на MetC според критериите на IDF					

Най-висок релативен риск за наличие на MetC в изследваната популация според критериите на IDF има артериалната хипертония, следвана непосредствено от хипертриглицеридемията.

Таблица 28. Честота в % на основните метаболитни компоненти в норма и отклонение от нормата и релативен риск за наличие на MetC според критериите на JIS (3 от 5, с наличие на хипергликемия).

	Норма	Отклонение от норма	OR	Доверителен интервал CI	p
Систолно налягане	56.0% (75/134)	44.0% (59/134)	4.32	[2.88-6.48]	<0.0001
Диастолно налягане	79.1% (106/134)	20.9% (28/134)	2.77	[1.62-4.73]	<0.0001

Артериално налягане	27.6% (37/134)	72.4% (97/134)	6.19	[4.37-8.75]	<0.0001
Триглицериди	61.2% (82/134)	38.8% (52/138)	9.28	[5.01-17.18]	<0.0001
HDL холестерол	61.9% (83/134)	38.1% (51/134)	7.76	[4.38-13.45]	<0.0001
Обиколка на талия	20.1% (27/134)	79.9% (107/134)	3.22	[2.56-4.04]	<0.0001

Според критериите на JIS, включващи диабет в определението, водещ фактор за наличие на на MetC е атерогенната дислипидемия. Най-висок относителен риск показват хипертриглицеридемията и понижените нива на HDL холестерол, следвани от артериалната хипертония.

Таблица 29. Честота в % на основните метаболитни компоненти в норма и отклонение от нормата и относителен риск за наличие на MetC според критериите на JIS (3 от 4, без наличие на хипергликемия).

	Норма	Отклонение от норма	OR	Доверителен интервал CI	p
Систолно налягане	41.9% (26/62)	58.1% (36/62)	3.90	[2.80-5.44]	<0.0001
Диастолно налягане	75.8% (47/62)	24.2% (15/62)	2.46	[1.43-4.26]	0.005
Артериално налягане	11.3% (7/62)	88.7% (55/62)	4.14	[3.31-5.18]	<0.0001
Триглицериди	53.2% (33/62)	46.8% (29/62)	4.60	[3.04-6.96]	<0.0001
HDL холестерол	51.6% (32/62)	48.4% (30/62)	4.78	[3.18-7.20]	<0.0001
Обиколка на талия	11.3% (7/62)	88.7% (55/62)	2.55	[2.15-3.02]	<0.0001

Дори при изключване на хипергликемията от критериите на JIS, резултатите отново показват най-висок относителен риск на компонентите на атерогенна дислипидемия за определяне на MetC в изследваната популация със ЗДТ1, следвани от артериалната хипертония.

2.7 Индиректни индекси за инсулинова чувствителност

Направен е анализ за предиктивната стойност на индиректните индекси за инсулинова чувствителност за наличието на MetC по класическите критерии на JIS. На таблица 30 са представени площите под кривата за всеки индекс, установените cut off стойности с най-добра чувствителност и специфичност за наличие на MetC.

Таблица 30. Индиректни индекси за идентифициране на MetC при ЗДТ1.

Индекс	Площ под кривата (AUC)	Доверителен интервал (CI)	p	Cut-off	Чувствителност (%)	Специфичност (%)
eGDR	0.822	0.775 -0. 868	<0.0001	7.7	73	77
VAI	0.771	0.719-0.823	<0.0001	1.3	61	79
WtHR	0.807	0.759-0.855	<0.0001	0.51	76	74

3. Други маркери за инсулинова чувствителност, нискостепенно възпаление и ендотелна функция

При селектирана група от 96 пациенти е направен сравнителен анализ на основни метаболитни показатели, както и на някои маркери за ендотелна дисфункция – sE селектин, ендотелин 1, VEGF-A и маркер за инсулинова чувствителност и възпаление – остеопонтин и CRP. Изследваната кохорта бе разделена на четири ясно дефинирани групи - ЗДТ1 с MetC, ЗДТ1 без MetC, НмГТ с MetC и НмГТ без MetC. Пациентите със ЗДТ1 отговарят по възраст пол и ИТМ на лицата с НмГТ.

На таблица 31 са представени основните характеристики на кохортата пациенти, при които са изследвани маркери за нискостепенно възпаление и ендотелна дисфункция.

Таблица 31. Основни характеристики на кохортата пациенти, при които са изследвани някои специфични сърдечно-съдови маркери – с нормален глюкозен толеранс без метаболитен синдром (НмГТ-MetC), нормален глюкозен толеранс с метаболитен синдром (НмГТ+MetC), захарен диабет тип 1 без метаболитен синдром (ЗДТ1-MetC) и захарен диабет тип 1 с метаболитен синдром (ЗДТ1+MetC).

	НмГТ – MetC	НмГТ + MetC	ЗДТ1 – MetC	ЗДТ1 + MetC
Брой	24	24	24	24
Възраст (години)	48.9±9.9	49.3±11.0	48.6±10.5	48.9±10.6
Пол (жени/мъже)	15/9	15/9	15/9	15/9
Давност на ЗДТ1 (години)	NA	NA	12.4±6.2	13.3±8.4
Данните са представени със средна стойност ± стандартно отклонение				

На таблици 32, 33, 34, 35 и 36 са представени средните стойности, стандартното отклонение, медиана и разлика между горен и долен квантил и нивото на статистическа значимост на разликата в средните стойности на изследваните кардио-метаболитни показатели в групите със ЗДТ1 с MetC, ЗДТ1 без MetC, НмГТ с MetC и НмГТ без MetC.

Таблица 32. Антропометрични показатели в групите със ЗДТ1 с MetC, ЗДТ1 без MetC, НмГТ с MetC и НмГТ без MetC

Параметър	НмГТ– MetC	НмГТ + MetC	ЗДТ1 - MetC	ЗДТ1 + MetC	P
-----------	------------	-------------	-------------	-------------	---

ИТМ (kg/m ²)	26.3±4.4	29.5±3.7*	25.4±4.0#	29.0±3.1 [^]	*p=0.026 vs НМГТ-МетС #p=0.002 vs НМГТ+МетС [^] p=0.009 vs ЗДТ1-МетС
Обиколка на талия (cm)	90.9±13.3	101.7±7.1*	86.3±11.3#	98.5±8.2 [^]	*p=0.003 vs НМГТ-МетС #p<0.0001 vs НМГТ+МетС [^] p<0.0001 vs ЗДТ1-МетС
Целотелесна мастна маса (kg)	30.0±9.3	36.1±7.0	27.2±8.7#	34.8±7.03 [^]	#p=0.001 vs НМГТ+МетС [^] p=0.009 vs ЗДТ1-МетС
Площ на ВМТ (cm ²)	121.9±40.6	145.7±23.2*	101.8±30.7#	136.8±27.2 [^]	*p=0.057 vs НМГТ-МетС #p<0.0001 vs НМГТ+МетС [^] p=0.001 vs ЗДТ1-МетС

Групите с и без МетС са предварително селектирани по ИТМ. Сигнификантна разлика се установява при сравнение между групите с еднакъв глюкозен толеранс. Наблюдават се значимо по-високи показатели за генерализирано и централно мастно натрупване – ИТМ, обиколка на талия, висцерална мастна маса и общотелесна мастна маса в групите с метаболитен синдром спрямо съответните им по глюкозен толеранс групи без МетС.

Таблица 33. Липидни показатели в групите със ЗДТ1 с МетС, ЗДТ1 без МетС, НМГТ с МетС и НМГТ без МетС.

Параметър	НМГТ – МетС	НМГТ + МетС	ЗДТ1 - МетС	ЗДТ1 + МетС	P
Общ холестерол (mmol/l)	5.3±0.9	5.2±1.4	5.1±0.9	5.5±1.2	p>0.05
LDL холестерол (mmol/l)	3.6±0.9	3.5±1.0	3.0±0.9	3.3±1.1	p>0.05
HDL холестерол (mmol/l)	1.3 (1.1-1.5)	1.1 (1.0-1.3)	1.8 (1.5-2.1)*##	1.4 (1.1-2.1)#	*p=0.003 vs НМГТ-МетС ##p<0.0001 vs НМГТ+МетС #p=0.014 vs НМГТ+МетС
Триглицериди (mmol/l)	1.0 (0.7-1.3)	1.3 (1.0-2.0)	0.9 (0.6-1.1)#	1.2 (1.0-2.3) [^]	#p=0.022 vs НМГТ+МетС [^] p=0.017 vs ЗДТ1-МетС
не-HDL холестерол (mmol/l)	3.9±0.9	4.0±1.3	3.3±1.0	4.0±1.3	p>0.05
Lpa (nmol/l)	6.7(4.0-21.7)	13.4(5.3-38.0)	22.4 (13.6-37.2)*	21.0 (6.5-52.1)	*p=0.016 vs НМГТ-МетС
ApoA1 (g/L)	1.4±0.2	1.3±0.3	1.8±0.2*#	1.8±0.4*#	*p<0.0001 vs НМГТ-МетС #p<0.0001 vs НМГТ+МетС
ApoB100 (g/L)	0.9±0.3	0.9±0.2	0.9±0.3	1.0±0.3	p>0.05

От изследвания класическия липиден профил не се открива значима разлика в стойностите на общ, LDL холестерол и не-HDL холестерол между групите. Нивото на HDL холестерол е по-

високо в групите със ЗДТ1 в сравнение с тези с НмГТ независимо от подразделянето им според наличието на МетС. Наличието на МетС при ЗДТ1 е свързано със сигнификантно по-високи нива на триглицериди, които са и част от определението за МетС. Наблюдават се и сигнификантно по-високи нива на триглицериди в групата с НмГТ с МетС, спрямо групата със ЗДТ 1 без МетС.

При изследване на разгърнатия липиден профил не се откриха значими разлики в нивата на липопротеин (а), АроА1, АроВ100 между групите с еднакъв глюкозен толеранс с и без МетС.

Единствено в групата със ЗДТ1 без МетС се установиха повишени нива на липопротеин (а) в сравнение с групата с НГТ без МетС. Въпреки сходната тенденция между групите със ЗДТ1 с МетС спрямо НмГТ с МетС, разликата не достига статистическа значимост.

Няма значима разлика по отношение на нивата на АпоА1 при сравнение между групите спрямо наличието или отсъствието на метаболитен синдром. Нивото на АпоА1 е по-високо в групите със ЗДТ1 спрямо групите с НмГТ с и без МетС. Не се открива статистически значима разлика в нивата на АроВ100 между четирите анализирани групи.

Таблица 34. Чернодробни показатели в групите със ЗДТ1 с МетС, ЗДТ1 без МетС, НмГТ с МетС и НмГТ без МетС.

Параметър	НмГТ – МетС	НмГТ + МетС	ЗДТ1 - МетС	ЗДТ1 + МетС	Р
АЛАТ (U/l)	17.0(12.5-26.4)	16.5 (9.9-30.3)	14.3(10.6-25.7)	16.8(14.0-19.5)	p>0.05
АСАТ (U/l)	16.0(13.8-18.8)	17.0(13.9-20.8)	16.0(13.6-20.9)	17.2(14.5-18.6)	p>0.05
ГГТ (U/l)	18.5(13.4-29.6)	19.2(15.3-26.3)	14.5(9.5-24.9)	19.3(11.5-25.5)	p>0.05
АФ (U/l)	66.1±15.3	64.8±21.6	84.4±33.3#	79.5±20.0	#p=0.05 vs НмГТ+МетС

Няма значима разлика в нивата на АЛАТ, АСАТ и ГГТ между групите. Установи се сигнификантно по-високо ниво на алкална фосфатаза в групата със ЗДТ1 спрямо групата с НмГТ и МетС.

Таблица 35. Артериално налягане, показатели на бъбречна функция, гликиран хемоглобин и крайни продукти на гликирането в групите със ЗДТ1 с МетС, ЗДТ1 без МетС, НмГТ с МетС и НмГТ без МетС.

Параметър	НмГТ – МетС	НмГТ + МетС	ЗДТ1 - МетС	ЗДТ1 + МетС	Р
Систолно налягане (mmHg)	115.6±8.6	130.0±16.2**	117.5±10.1	125.6±12.1*	**p<0.0001 vs НмГТ-МетС *p=0.031 vs НмГТ- МетС
Диастолно налягане (mmHg)	70.0 (70.0- 80.0)	80.0(75.0- 88.8)*	75.0(70.0- 80.0)	80.0(70.0- 83.75)	*p=0.047 vs НмГТ- МетС
ACR (mg/mmol)	0.5 (0.3-0.7)	0.4 (0.3-0.5)	0.8 (0.5 – 1.6)	0.9 (0.6- 1.5)*#	*p=0.024 vs НмГТ- МетС #p=0.003 vs НмГТ+МетС
eGFR (ml/min/1.7 3m ²)	95.7±12.8	100.4±18.5	102.4±13.6	93.7±16.1	p>0.05
Пикочна киселина (umol/L)	290.0±78.7	327.3±78.5	202.2±63.0*	248.6±54.5#	*p<0.0001 vs НмГТ-МетС #p=0.001 vs НГТ+МетС
AGEs	2.2±0.4	2.1±0.4	2.5±0.6	2.8±0.6#*	*p=0.003 vs НмГТ- МетС #p<0.0001 vs НмГТ+МетС
HbA1c (%)	5.5 (5.4-5.7)	5.6 (5.4-5.7)	8.7 (7.2- 9.8)*#	9.1 (8.1- 10.1) *#	*p<0.0001 vs НмГТ-МетС #p<0.0001 vs НмГТ+МетС

Систолното налягане е сигнификантно по-високо в групите с МетС спрямо групата с НмГТ без МетС, което е в унисон с дефиницията за МетС. От друга страна не се установи значима разлика между стойностите на систолно налягане при лицата със ЗДТ1, независимо от наличието на МетС. Диастолното налягане показва значима разлика в групите с НмГТ в зависимост от наличието на МетС.

Отношението албумин/креатинин е значимо по-високо в групата със ЗДТ1 и МетС спрямо групите с НмГТ с и без МетС. Няма значима разлика в нивата на изчислена гломерулна филтрация между групите.

Установи се значимо по-ниско ниво на пикочна киселина в групите със ЗДТ1 спрямо кореспондиращите им по наличие на МетС групи с НмГТ. Наличието на МетС не променя нивото на пикочна киселина в двете групи със ЗДТ1 и НмГТ.

Тъканното натрупване на крайни продукти на гликирането (AGEs) е значимо по-високо в групата със ЗДТ1 и МетС в сравнение с групите с НГТ, независимо от наличието на МетС.

Стойността на гликиран хемоглобин в групите със ЗД, независимо от наличието на MetC, е значимо по-висока в сравнение с двете групи от пациенти с НмГТ, което е очаквано и в съгласие с характеристиките и критериите за поставяне на диагноза на заболяването ЗДТ1. Не се открива статистически значима разлика при този показател между двете групи със захарен диабет с и без метаболитен синдром.

ACR и AGEs показват статистически значима разлика при наличие на MetC при ЗДТ 1 спрямо групите с НГТ.

Таблица 36. Маркери на нискостепенно възпаление и ендотелна дисфункция в групите със ЗДТ1 с MetC, ЗДТ1 без MetC, НмГТ с MetC и НмГТ без MetC.

Параметър	НмГТ – MetC	НмГТ + MetC	ЗДТ1 - MetC	ЗДТ1 + MetC	P
hsCRP (mg/l)	1.7(0.9-3.1)	1.5(1.1-2.3)	1.9(0.8-3.0)	2.9(1.1-3.8)	p>0.05
остеопонтин (ng/ml)	7.3 (6.4-8.4)	6.3(5.8-8.3)	11.2(8.2-15.5) **##	8.7(7.5-12.0)*#	**p<0.0001 vs НмГТ-MetC *p=0.016 vs НмГТ-MetC ##p<0.0001 vs НмГТ+MetC #p=0.004 vs НмГТ+MetC
VEGF-A (pg/ml)	403.1±256.0	296.9±233.9	230.9±328.8	349.2±189.6	p>0.05
Ендотелин-1 (pg/ml)	20.7(14.7-29.0)	12.6(7.5-21.3)	28.1(19.1-38.6)##	27.3(23.9-40.0)#	##p=0.002 vs НмГТ+MetC #p=0.005 vs НмГТ+MetC
sE-селектин (pg/ml)	68.9±32.2	65.4±34.8	73.1±28.6	82.0±38.5	p>0.05

Остеопонтин е значимо по-висок при ЗДТ1 спрямо групите с НГТ, независимо от наличието на MetC. Няма статистически значима разлика в нивата на остеопонтин между двете групи със ЗДТ1. Няма сигнификантна разлика в нивата на hsCRP между изследваните групи. Наблюдава се значима разлика в нивата на Ендотелин-1 в двете групи със ЗДТ1 спрямо тази с НГТ с MetC, без разлика между двете групи със ЗДТ1. Няма значима разлика в нивата на VEGF и sE-селектин между групите.

4. Неалкохолна чернодробна стеатозна болест

4.1 Сравнителен анализ в групите според наличието и степента на НАСБ.

При 121 лица от изследваната популация със ЗДТ1 е направена качествена и количествена оценка на степента на стеатоза чрез транзиентна еластография, като поради невъзможност за осъществяване на изследването (тесни междуребрени пространства), 3 лица са изключени от анализа. Изследваната кохорта от 118 лица е на средна възраст 40.6 ± 11.8 , със средна давност на ЗД 12 (5-23) години и със среден ИТМ $24 (22-27) \text{ kg/m}^2$.

Таблица 37. Основни метаболитни показатели в групите според наличието и степента на стеатоза, базирана на литературни данни за нормите на апарата FibroScan: липса на стеатоза S0 (0-248 dB/m); първа степен S1 (248-260); втора степен S2 (260-290 dB/m) и трета степен S3 (>290dB/m)

Параметър	НАСБ - S0	НАСБ +			p
		Първа степен (S1)	Втора степен (S2)	Трета степен (S3)	
брой	63	32	10	13	
Възраст (години)	39.9±11.7	41.4±12.3			p>0.05
		40.9±11.5	35.9±11.8	46.5±13.3	
Пол (мъже/жени)	19/44	23/32			p>0.05
		15/17	5/5	3/10	
Давност на ЗД (години)	8.0(4.0-22.0)	14.0(6.0-23.0)			p>0.05
		14.0(3.5-23.)	10.0(7.8-21.3)	16.0(9.5-26.0)	
25 (ОН) Витамин Д (ng/ml)	19.41±8.2	20.8±7.1			p>0.05
		21.2±8.5	No data	20.1±3.4	
Дневна доза бързодействащ инсулин (U/ден)	20(14-27)	24(15-33)			*p=0.026 vs S0 #p=0.024 vs S1
		20(14-30)	29(19-43)	36(22-49)*#	
Дневна доза дългодействащ инсулин (U/ден)	18(13-21)	25(15-35)**			**p<0.0001 vs S0 *p=0.001 vs S0
		24(14-28)	36(22-39)*	26(13-33)	
Отношение бързодействащ/дългодействащ инсулин	1.1(0.8-1.7)	1.1(0.7-1.4)			p>0.05
		0.9(0.5-1.3)	0.8(0.6-1.4)	1.4(1.2-1.6)	
Обща дневна	36±20	49±22*			**p=0.001 vs S0

инсулинова доза (U/ден)		41±18	62±15*##	60±26*#	##p=0.022 vs S1 #p=0.026 vs S1
Единици инсулин на кг телесно тегло (U/kg/ден)	0.6±0.3	0.7±0.2			p>0.05
		0.6±0.2	0.7±0.2	0.7±0.3	
Телесно тегло (kg)	65.2±12.2	75.6±14.5*			*p<0.0001 vs S0 ##p=0.005 vs S1 #p=0.027 vs S1
		69.9±12.1	83.1±8.8 *#	84.0±17.2 *##	
ИТМ (kg/m ²)	22.2 (20.7-25.3)	25.4 (23.2-28.6)**			**p<0.0001 vs S0 *p=0.002 vs S0 #p<0.0001 vs S1
		24.0 (21.6-26.0)	26.5 (25.0-28.6)*	29.5 (26.0-31.8)**#	
Обиколока на талия (cm)	81±10	91±11**			**p<0.0001 vs S0 *p=0.001 vs S0 #p<0.0001 vs S1
		86±9	94±7*	100±11**#	
Общотелесна мастна маса (kg)	15.5 (12.6-20.5)	20.3 (14.0-28.2)*			**p<0.0001 vs S0 *p=0.005 vs S0 #p<0.001 vs S1
		16.7(12.8-21.5)	19.5(14.8-32.9)	28.7(26.3-32.9) **#	
Площ на висцерална мастна тъкан (cm ²)	70.2(51.8-102.3)	100.1(71.5-125.0)*			**p<0.0001 vs S0 *p=0.008 vs S0 #p=0.001 vs S1
		76.3(59.0-108.6)	93.7(74.6-127.4)	132.0(121.0-150.6)*##	
HA1c (%)	7.7(6.7-9.4)	8.4(7.2-9.6)			p>0.05
		8.3(7.2-9.6)	8.7(7.5-9.8)	8.4(7.2-9.6)	
Отношение албумин/Креатинин (ACR)	0.8(0.5-1.5)	0.7(0.4-1.6)			p>0.05
		0.7(0.4-1.5)	0.8(0.4-1.9)	0.7(0.5-2.8)	
Гломерулна филтрация (eGFR)	110(98-118)	106(93-118)			p>0.05
		111(95-118)	107(97-121)	93(82-112)	
Общ холестерол (mmol/l)	5.1(4.4-5.8)	5.2(4.7-5.7)			p>0.05
		4.9(4.4-5.5)	5.2(5.0-5.7)	5.6(5.3-6.4)	
LDL холестерол (mmol/l)	3.2±1.1	3.2±0.7			p>0.05
		3.1±0.7	3.1±0.8	3.4±0.8	
HDL холестерол (mmol/l)	1.6(1.5-2.0)	1.5(1.1-1.8)			p>0.05
		1.6(1.3-1.9)	1.3(0.9-1.8)	1.2(0.9-1.7)	
Non-HDL Холестерол (mmol/l)	3.4 (2.6 - 4.1)	3.6 (3.2-4.2)			*p=0.022 vs S0
		3.3(3.0-3.7)	3.7(3.4-4.3)	4.2(3.8-4.7)*	
Триглицериди (mmol/l)	0.8(0.6-1.2)	1.1(0.8-2.1)*			**p<0.0001 vs S0 *p=0.001 vs S0

		1.0(0.8-1.4)	1.1(0.7-2.5)	1.3(1.0-2.6)**	
Lpa (nmol/l)	20.4(9.6-34.7)	13.4(6.9-31.1)			p>0.05
		17.8(8.4-46.8)	9.7(6.5-14.7)	14.1.3(5.9-22.3)	
ApoA1 (g/L)	1.8±0.3	1.8±0.4			p>0.05
		1.8±0.4	1.7±0.3	1.7±0.3	
ApoB (g/L)	1.0±0.3	1.1±0.2			p>0.05
		1.0±0.3	1.0±0.2	1.1±0.2	
АЛАТ (U/l)	16(11-21)	18(13-25)			p>0.05
		17(13-21)	15(12-33)	21(18-30)	
АСАТ (U/l)	16(14-19)	20(14-22)			p>0.05
		17(13-21)	17(14-20)	20(15-23)	
ГГТ (U/l)	15(10-22)	18(12-24)			*p=0.054 vs S0
		18(11-24)	14(9-18)	19(17-30)*	
АФ (U/l)	70(53-82)	73(60-99)*			*p=0.048 vs S0
		71(59-86)	82(66-96)	101(59-116)	
FLI	9(4-18)	30(15-46)* **			*** p<0.0001 vs S0 ** p=0.004 vs S0 *p=0.041 vs S0 #p=0.002 vs S1
		19(8-31)*	35(23-48) **	48(40-78) ***#	
HSI	34(32-37)	37(34-41) **			*** p<0.0001 vs S0 ** p=0.001 vs S0 *p=0.049 vs S0 #p<0.0001 vs S1
		35(33-37)	39(35-41)*	41(39-46) ***#	
FIB4	0.8(0.6-1.1)	0.7(0.5-1.1)			p>0.05
		0.7(0.5-1.1)	0.5(0.4-0.7)	0.7(0.5-1.0)	
APRI	0.17(0.14-0.22)	0.18(0.13-0.23)			p>0.05
		0.18(0.12-0.23)	0.15(0.14-0.22)	0.18(0.14-0.24)	
NFS	-1.5± 0.9	-1.6± 1.0			p>0.05
		-1.7± 1.2	-1.9± 0.5	-1.2±0.5	
AGEs	2.2(1.9-2.5)	2.4(2.1-2.6)*			*p=0.04 vs S0
		2.4(1.9-2.6)	2.2(1.9-2.6)	2.5(2.3-2.7)	
hsCRP (mg/l)	1.2(0.5-3.0)	2.0(0.7-4.0)			p=0.055
		1.9(0.6-3.8)	1.9(0.6-3.0)	3.8(1.7-5.6)	
Пикочна киселина (umol/L)	227±57	246±78			p>0.05
		242±73	238±92	264±83	
Албумин (g/dL)	45(42-46)	44(42-46)			p>0.05
		44(43-47)	46(43-48)	43(40-45)	

PLT	210(176-244)	234(204-265)			p>0.05
		236(198-281)	222(185-263)	233(216-250)	
Систолно налягане (mmHg)	118 (104 - 125)	120 (110-130)			p>0.05
		113(110-120)	120(118-130)	120(118-133)	
Диастолно налягане (mmHg)	70(70-80)	75 (70-80)			p>0.05
		70(70-80)	78(70-81)	80(68-85)	
SAP score (dB/m)	190±39	276±39*			*p<0.0001 vs S0 ##p<0.0001 vs S1 #p=0.008 vs S1 ~p=0.007 vs S2
		250±12*	288±14*#	332±31*##~	
Fibrosis score (kPa)	4.1(3.5-4.9)	4.3(3.4-5.2)			p>0.05
		4.4(3.5-5.3)	4.4(4.0-5.4)	3.4(3.3-4.5)	
Остеопонтин (ng/ml)	11.8(9.1-16.0)	9.7(7.5-13.9)*			*p=0.039 vs S0
		9.9(7.5-14.6)	8.9(6.5-10.5)	9.9(7.4-13.9)	
VEGF-A (pg/ml)	340(140-542)	324(204-451)			p>0.05
		340(232-379)	451(207-584)	223(152-599)	
Средна сърдечна честота	80± 13	83±11			P>0.05
		83± 12	86 ±11	79± 8	

Както бързодействаща, така и дългодействаща дневна инсулинова доза, общата дневна инсулинова доза, маркерите за общо и висцерално затлъстяване, нивата на триглицериди, не-HDL холестерол и алкална фосфатаза, както и крайните тъканни продукти на гликиране (AGEs) са повишени при пациенти със стеатоза (НАСБ+) в сравнение с тези без НАСБ (S0). Резултатите са в съответствие и с post-hoc анализа, сравняващ подгрупите с различни степени на НАСБ с групата без НАСБ. Нивата на остеопонтин са значимо по-ниски при пациентите със ЗДТ1 със стеатоза спрямо пациентите без стеатоза.

4.2 Сравнителен анализ между методиките за изследване на чернодробна стеатоза – транзиентна еластография (FibroScan) спрямо ехографско изследване.

При 45 лица от изследваната кохорта с FibroScan, отговарящи на различна степен на стеатоза, е проведено ехографско изследване на черен дроб за установяване наличието и степента на стеатоза.

На таблица 38 е представено разпределението на степените стеатоза, определена количествено с FibroScan спрямо наличието (стеатоза+) или не (стеатоза -) на чернодробна стеатоза на ехографско изследване на базата на на 45 лица, при които са проведени и двете изследвания

Таблица 38. Разпределение на степента на стеатоза, определена с FibroScan спрямо наличието на чернодробна стеатоза на ехографско изследване.

Ехография на черен дроб	FibroScan степен S0	FibroScan Първа степен S1	FibroScan Втора степен S2	FibroScan Трета степен S3
стеатоза + / n=13	30.8% / n=4	46.2% / n=6	15.4% /n=2	7.7% / n=1
стеатоза - / n=32	78.1% / n=25	15.6% / n=5	6.0% / n=2	0% / n=0

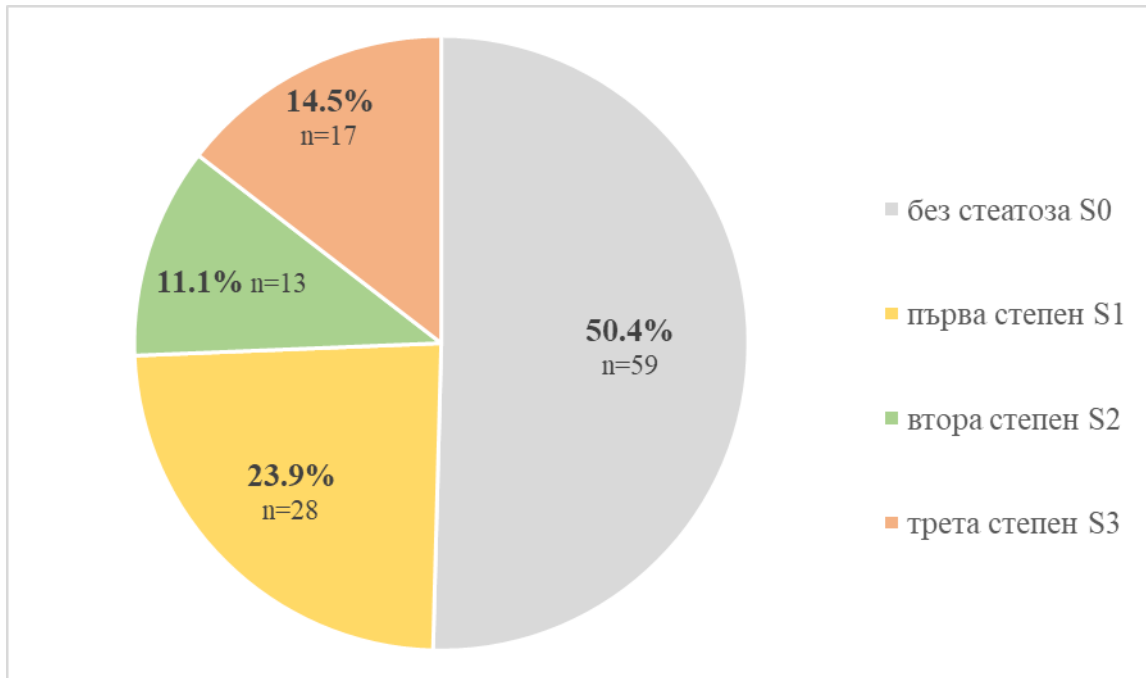
Резултатите показват наличие на 30% фалшиво положителни ехографски данни за наличие на чернодробна стеатоза спрямо количественото изследването с Fibroscan с коефициент на корелация $r=-0.45$, ($p=0.002$).

С допълнителен анализ за площ под кривата се определи гранична стойност на CAP (cut-off) за наличието на чернодробна стеатоза в изследваната популация 233 dB/m с най-добра чувствителност и специфичност съответно от 77% и 75% и коефициент на корелация $r=-0.48$, $p=0.001$, (AUC 0.782 [95% CI: 0.622-0.934], $p=0.003$), която бе използвана в следващите анализи.

4.3.Честота на чернодробна стеатоза в изследваната кохорта със ЗДТ1

Честотата на чернодробна стеатоза в изследваната кохорта ($n=118$), дефинирана с CAP >233 dB/m, е 49.5% ($n=58$). На Фигура 31 е представено разпределението на стеатоза по степени от S0 до S3.

Фигура 31. Честота на неалкохолна стеатозна болест при ЗДТ1.



4.4.Рискови фактори за НАСБ при ЗДГ1

Дългосрочният гликемичен контрол, оценен чрез HbA1c, се оказва независим рисков фактор за наличие на стеатозна чернодробна болест при изследваната популация от ЗДГ1. Наличието на HbA1c >7% увеличава 3.2 пъти относителния риск за НАСБ (OR 3.2 [95%CI: 1.34-7.85], p=0.011) с коефициент на корелацията $r=0.25$, $p=0.007$. С изключение на гликемията, кумулирането на два, три или четири от останалите компоненти на метаболитен синдром, не повишава значимо риска от НАСБ.

На таблица 39 е представен корелационен анализ между стойностите на CAP и основни кардио-метаболитни показатели. Наличието на стеатоза се дефинира с CAP >233dB/m, определена с най-добра чувствителност и специфичност за изследваната популация със ЗДГ1.

Таблица 39. Връзка между изследваните кардио-метаболитни показатели и наличието на стеатоза (CAP >233 dB/m). Анализът е контролиран по възраст, гликемичен контрол (HbA1c) и давност на ЗД.

Метаболитни показатели	CAP score	
	R	p
Обща дневна инсулинова доза (IU/ден)	0.48	<0.0001
InДневна доза бързодействащ инсулин (IU/ден)	0.41	<0.0001

lnДневна доза дългодействащ инсулин (IU/ден)	0.41	<0.0001
Телесно тегло (kg)	0.51	<0.0001
Обиколка на талия (cm)	0.54	<0.0001
lnИТМ (kg/m ²)	0.50	<0.0001
LnОбщотелесна мастна маса (kg)	0.38	<0.0001
lnПлощ на висцерална мастна тъкан VFA (cm ²)	0.40	<0.0001
Дислипидемия	-0.16	0.115
lnОбщ холестерол (mmol/l)	0.20	0.046
LDL холестерол (mmol/l)	0.12	0.244
lnHDL холестерол (mmol/l)	-0.18	0.085
lnТриглицериди (mmol/l)	0.39	<0.0001
Lnне-HDL холестерол (mmol/l)	0.26	0.010
lnLp(a) (nmol/l)	-0.08	0.421
ApoA1 (g/L)	0.02	0.887
ApoB100 (g/L)	0.22	0.034
lnALAT (U/L)	0.13	0.211
lnASAT (U/L)	0.11	0.288
lnGGT (U/L)	0.09	0.396
lnALP (U/L)	0.10	0.320
Пикочна киселина (umol/L)	0.20	0.058
lnACR (mg/mmol)	-0.22	0.031
lneGFR (ml/min/1.73 m ²)	0.10	0.324
Артериална хипертония	-0.12	0.257
LnСистолно налягане (mmHg)	0.22	0.035
LnДиастолно налягане (mmHg)	0.11	0.273
lnhsCRP (mg/L)	0.20	0.049
lnAGEs	0.19	0.068

Линеен регресионен анализ, метод	Регресионен	SEM	p	Коефициент
Stepwise forward conditional	коэффициент			на
Независими променливи, контролиран	(^B)			детерминация

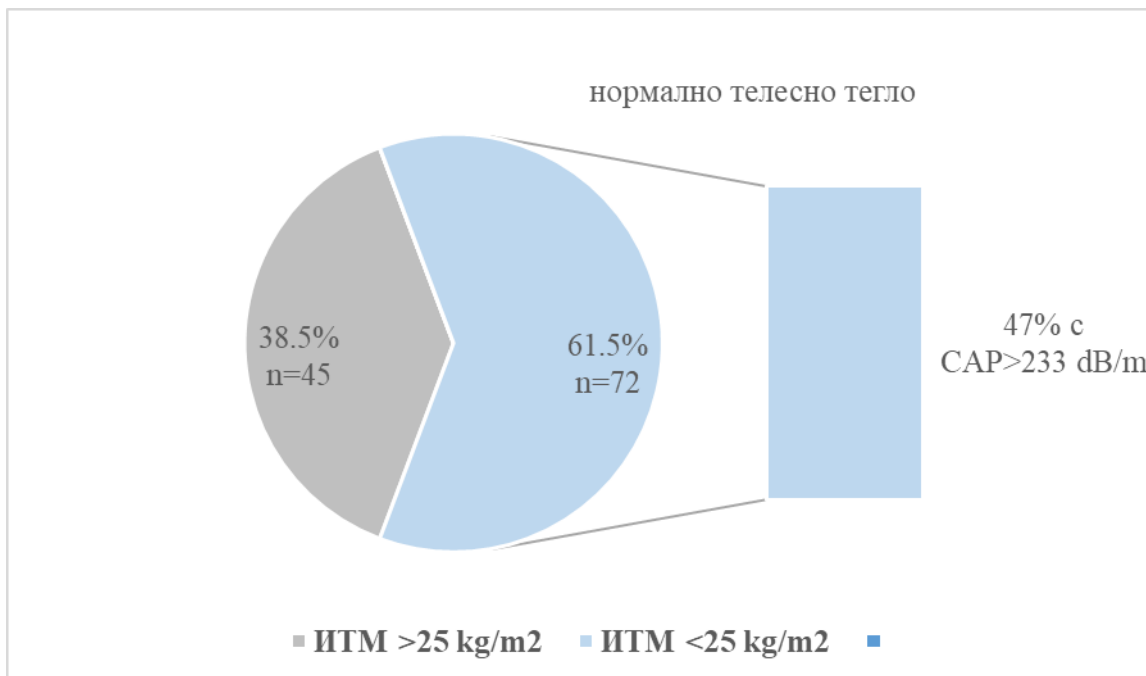
анализ по възраст, HbA1c и давност на ЗД (t, p)	(R ²)			
Жени				
Обиколка на талия	1.133	0.035	<0.0001	0.34
Мъже				
HDL холестерол	0.058	1.308	0.030	0.26
Независими променливи, включени в анализа: обща дневна инсулинова доза, дневна доза бързодействащ инсулин, дневна доза дългодействащ инсулин, телесно тегло, lnИТМ, lnобиколка на талия, lnобщотелесна мастна маса, lnПлощ на висцерална мастна тъкан, VFA, lnобщ холестерол, lnтриглицериди, lnне-HDL холестерол, ApoB100, пикочна киселина, lnhsCRP, lnотношение албумин/креатинин (ACR) и lnсистолично артериално налягане.				

При матричния анализ стойността на САР корелира с показателите за общо и висцерално затлъстяване, обща дневна инсулинова доза, lnдневна доза бързодействащ инсулин, lnдневна доза дългодействащ инсулин, нивата на общ холестерол, триглицериди, не-HDL холестерол, ApoB100, пикочна киселина, hsCRP, отношение албумин/креатинин (ACR) и систолно артериално налягане.

След логистичен регресионен анализ обиколката на талията остава единственият параметър, независимо свързан с НАСБ при жените, отговарящ за 34% от нейния вариабилитет. Допълнителен анализ за площ под кривата показва гранична стойност на обиколка на талия над **82.5 см** при жени за прогнозиране наличието на НАСБ със чувствителност 75% и специфичност 73% (AUC 0.800 [95%CI: 0.696-0.904]). Логистичния регресионен анализ определя HDL холестерол като независима детерминанта за НАСБ при мъжете, определяща 26% от нейния вариабилитет, а анализът за площ под кривата дефинира гранична стойност от **1.4 mmol.l** с чувствителност 78% и специфичност 74% (AUC 0.716 CI [0.556- 0.876]).

Допълнително изследваната кохорта е разделена според телесното тегло на нормално (ИТМ <25 kg/m²) и наднормено (ИТМ >25 kg/m²). На фигура 32 е представено разпределението на изследваните с FibroScan лица според ИТМ и честотата на стеатоза в групата с нормално телесно тегло.

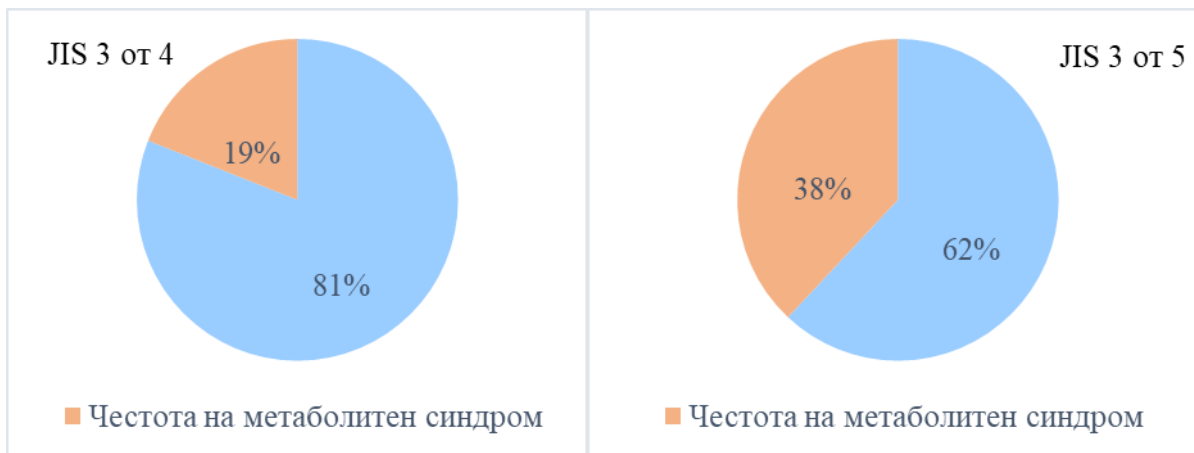
Фигура 32. Разпределение на изследваната кохорта според ИТМ (n=117) и честота на стеатоза в подгрупата с нормално телесно тегло.



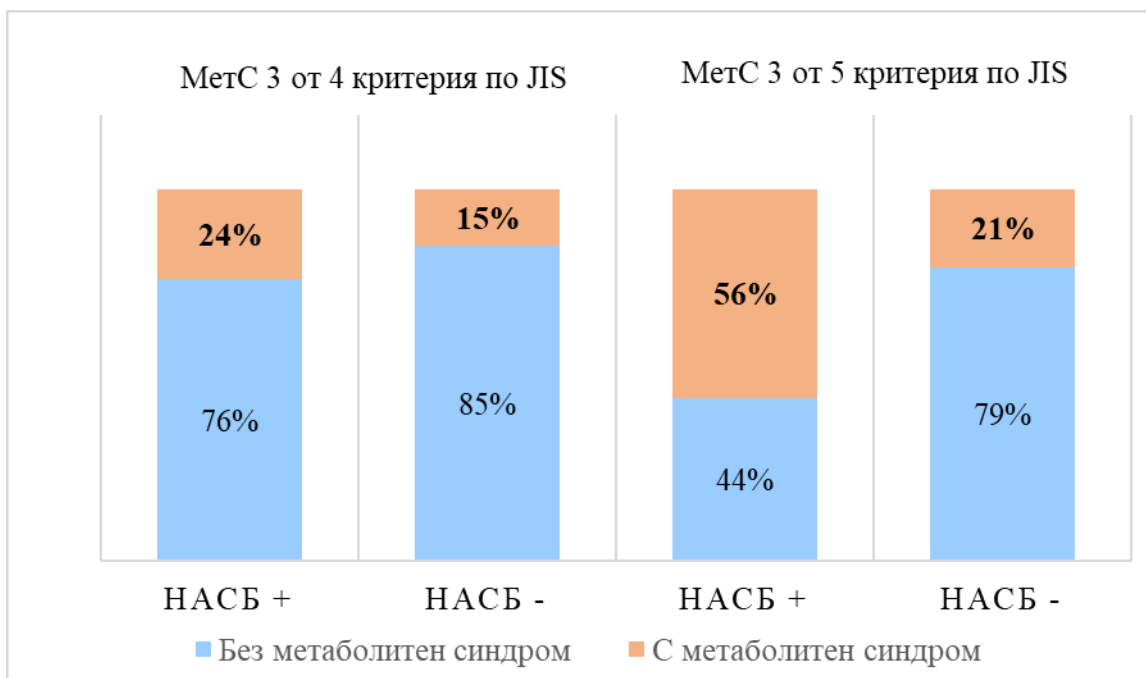
След допълнително разделяне на участниците в кохортата според телесното тегло, резултатите показват наличие на някаква степен (S1-S3) на чернодробна стеатоза при 47% (n=27) в групата със ЗДТ1 и нормално телесно тегло (ИТМ <25kg/m²). В групата със ЗДТ1 и ИТМ>25 kg/m² честотата на НАСБ е значимо по-висока 53.4% (n=31) (p=0.001). Линеен регресионен анализ разкри, че НАСБ при слаби индивиди със ЗДТ1 корелира независимо с обиколката на талия, определяща 22% от нейната вариабилност (AUC 0.729 [95% CI: 0.605 – 0.852], p=0.010), докато при пациенти със ЗДТ1 и ИТМ >25kg/m² определящ фактор за наличието на НАСБ вероятно отново е талията, но без да достига сигнификантна значимост (p=0.061). В настоящия анализ НАСБ в групата с ИТМ >25kg/m² корелира единствено с факторите, по които е контролиран анализът – гликемия (HbA1c) и давност на ЗД (AUC 0.670 (95% CI: 0.504 – 0.836).

При поданализ относно наличието на фамилна анамнеза за ЗДТ2 като рисков фактор за стеатоза при ЗДТ1, се наблюдава числена тенденция към повишаване на риска за наличие на НАСБ, която обаче не достига статистическа значимост. На фигура 33 е показана честотата на НАСБ в % (CAP >233 dB/m) в групите според наличието на ФА (фамилна анамнеза), както и в подгрупата с ИТМ >25 kg/m² спрямо наличието на ФА.

Фигура 33. Честота на НАСБ според наличието на ФА за ЗДТ2 и честота на НАСБ в подгрупата с ИТМ >25 kg/m² според наличието на ФА за ЗДТ2.



Фигура 35. Честота на метаболитен синдром според наличието на НАСБ (НАСБ+) в изследваната кохорта.



Регресионен анализ показва, че наличието на чернодробна стеатоза не води до повишаване на риска от метаболитен синдром, ако хипергликемията не е включена като критерий в определението му.

Наличието на стеатоза увеличава относителния риск за MetC по дефиниция с хипергликемия 2.1 пъти (95%CI [1.47-3.13], $p < 0.0001$).

4.6. Сравнение на изследването FibroScan с други методи за диагноза на стеатоза в рутинната практика – чернодробни ензими и индиректни индекси

На таблица 40 е представена честотата на изследваните чернодробни ензими (АЛАТ, АСАТ, ГГТ, АФ) в референтни граници спрямо степента на чернодробна стеатоза, количествено определена с FibroScan

Таблица 40. Честота на чернодробни ензими в референтни граници според степента на стеатоза (S1-S3), определена с FibroScan (НАСБ+).

Чернодробни ензими	% НАСБ + (>233 dB/m)	FibroScan първа степен S1 (233-260 dB/m)	FibroScan втора степен S2 (260-290 dB/m)	FibroScan трета степен S3 (>290 dB/m)
АЛАТ в норма	49.1%	23.6%	10.9%	14.5%
АСАТ в норма	48.7%	24.3%	10.4%	13.9%
ГГТ в норма	49.1%	24.1%	11.1%	13.9%
АФ в норма	48.0%	25.5%	10.8%	11.8%

В около 50 % от изследваната популация се наблюдават нормални нива на чернодробни ензими при наличие на инструментално диагностицирана неалкохолна стеатозна болест. Дори в по-напреднали стадии на НАСБ (S2-S3) има значителна част от пациенти с нормални чернодробни маркери.

Сравнителният анализ между индиректните индекси за стеатоза и фиброза и CAP >233 dB/m показва, че наличието на НАСБ в изследваната популация корелира най-добре с категориите на индекса FLI с коефициент на корелация $r=0.49$, $p<0.0001$, както и с индекса HSI с коефициент на корелация $r=0.34$, $p<0.0001$. Не се открива значима корелация с неинвазивните маркери за чернодробна фиброза.

На таблица 41 е показан сравнителен анализ на категориите на неинвазивните чернодробни индекси спрямо наличието на НАСБ, определена с FibroScan.

Таблица 41. Връзка на индексите за стеатоза и фиброза и техните категории с наличието на НАСБ според Fibroscan (CAP >233 dB/m).

FLI	Fibroscan CAP >233 dB/l	Fibroscan CAP <233 dB/l
1 <30	50.0%	86.4%
30 < 2 <60	34.5%	10.2%
3 >60	15.5%	3.4%
HSI	FibroScan CAP>233	FibroScan CAP<233
1 <30	6.9%	6.7%
30<2<36	32.8%	63.3%
3>36	60.3%	30.0%
FIB4	FibroScan	FibroScan

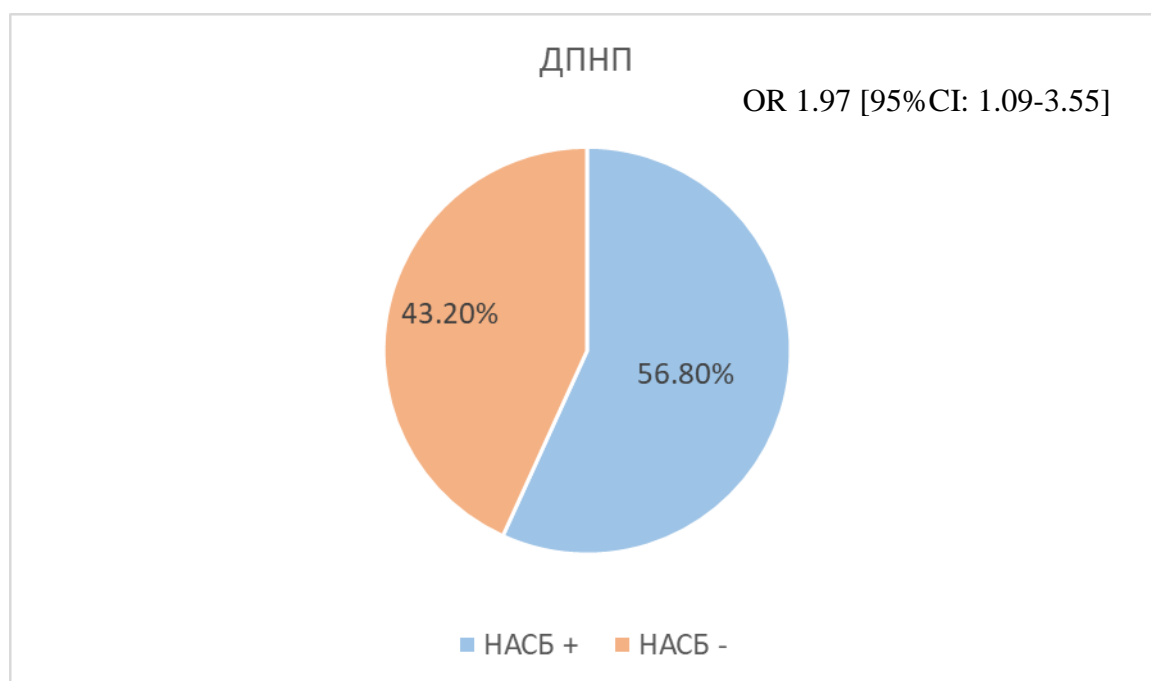
	CAP>233	CAP<233
1<1.30	90.7%	89.1%
2 /1.30 - 2.67/	9.3%	10.9%
APRI	FibroScan CAP>233	FibroScan CAP<233
1 <0.5	100%	98.2%
2 /0.5-2/	0%	1.8%
NFS	FibrScan CAP>233	FibroScan CAP<233
1 <-1.5	52.9%	44.4%
-1.5 <2 <0.67	43.1%	55.6%
3 >0.67	3.9%	0%

При регресионен анализ, категориите на FLI запазват статистическа значимост за риска от НАСБ, като анализ на площ под кривата дефинира cut-off от 18 с чувствителност 71% и специфичност 76% за идентифициране на НАСБ в изследваната популация възрастни индивиди със ЗДТ1 (AUC 0.765 [95% CI: 0.677-0.852], p<0.0001).

4.7. Връзка на НАСБ с хроничните усложнения на ЗДТ1

В изследваната кохорта микросъдовите усложнения - диабетната ретинопатия и диабетна нефропатия не корелират с наличието на стеатоза.

Фигура 36. Честота на ДПНП спрямо наличието на НАСБ (НАСБ +, CAP >233 dB/m) и относителен риск за ДПНП.



Честотата на ДПНП е значимо по-висока в групата със ЗДТ1 и НАСБ в сравнение с групата без НАСБ ($p=0.019$). Наличието на НАСБ се свързва с двукратно повишен относителен риск за диабетна полиневропатия с коефициент на корелация $r=-0.22$, $p=0.027$ (OR 1.97 [95%CI: 1.09-3.55]).

5.Тютюнопушене

Тридесет и шест процента ($n=145$) от изследваните пациенти със ЗДТ1 са пушачи, 58.9% ($n=235$) са непушачи и само 4.8% ($n=19$) бивши пушачи.

IV. Хронични усложнения при ЗДТ1

1. Връзка между хроничните усложнения и наличието на метаболитен синдром при ЗДТ1.

На таблица 42е представена честотата на микро- и макросъдовите усложнения в % и нивото на статистическа значимост в групите със ЗДТ1 според наличието на оформен метаболитен синдром (MetC+) по дефинициите на IDF, JIS в класическия вариант (изпълнение на 3 от 5 критерия) и JIS без критерий за хипергликемия (изпълнение на 3 от 4 критерия).

Таблица 42. Връзка между хроничните усложнения и наличието на метаболитен синдром при ЗДТ1.

Хронични усложнения	MetC + IDF	MetC - IDF	p	MetC + JIS 3/5	MetC - JIS 3/5	p	MetC + JIS 3/ 4	MetC - JIS 3/ 4	p
Диабетна ретинопатия	41.1% (44/107)	27.1% (79/292)	p=0.10	44.0% (59/134)	24.2% (64/265)	p<0.0001	53.2% (33/62)	26.5% (89/336)	p<0.0001
Диабетна невропатия	75.7% (81/107)	53.1% (155/292)	p<0.0001	73.6% (100/134)	51.3% (136/265)	p<0.0001	83.9% (52/62)	54.5% (183/336)	p<0.0001
Микроалбуминурия (ACR > 3.0)	17.8% (19/107)	10.3% (30/292)	p=0.057	19.4% (26/134)	8.7% (23/265)	p=0.003	25.8% (16/62)	9.8% (33/336)	p=0.001
Ишемична болест на сърцето	11.2% (12/107)	2.4% (7/292)	p=0.001	12.7% (17/134)	0.8% (2/265)	p<0.0001	17.7% (11/62)	2.4% (8/336)	p<0.0001
Централна мозъчно-съдова болест	5.6% (6/107)	0.7% (2/292)	P=0.006	6.0% (8/134)	0.0% (0/265)	p<0.0001	9.7% (6/62)	0.6% (2/336)	p<0.0001
Периферна съдова болест	0.9% (1/107)	1.7% (5/292)	p>0.05	2.2% (3/134)	1.1% (3/265)	p>0.05	4.8% (3/62)	0.9% (3/336)	p=0.051

Честотата на микро- и макросъдовите усложнения при ЗДТ1 значимо нараства в групата с метаболитен синдром, независимо от използваната дефиниция и независимо от наличието на хипергликемията като критерий в определението.

По отношение на диабетната ретинопатия, микроалбинурия и диабетна полиневропатия е направен сравнителен анализ на основни кардио-метаболитни параметри в групите със ЗДТ1 според наличието всяко усложнение. Извършена е логистична регресия за оценка на вероятната връзка на кардио-метаболитните параметри и наличието на всяко едно усложнение. Честотата на макросъдови усложнения в изследваната популация със ЗДТ1 е ниска и не би дала представителност на резултатите, поради което при тях не са извършени тези анализи.

2.Микросъдови усложнения

Честотата на диабетна ретинопатия в цялата кохорта със ЗДТ1 е 30.8%, 17.5% определена като пролиферативна и 82.5% като непролиферативна. Диабетната невропатия е с честота 59.1% (n=163), като при 39.6% е сиптоматична. При 169 лица се провежда лечение с алфа-липоева киселина (42.4%).

Микроалбинурия се регистрира при 12.3% от пациентите със ЗДТ1. Хронично бъбречно заболяване I степен се среща при 35 лица (8.8%), II степен се среща при 15 лица (3.8%) и ХБЗ Ша степен се среща при 8 лица (2.0%).

2.1 Диабетна ретинопатия

На таблица 43 са представени основните характеристики на участниците със ЗДТ1 при разделянето им в групи според наличието на диабетна ретинопатия.

Таблица 43. Основни характеристики (брой, разпределение по пол и медиана и разлика между горен и долен квартил на възраст) в групите със ЗДТ1 според наличието на диабетна ретинопатия.

	Диабетна ретинопатия +	Диабетна ретинопатия -	p
Брой (n)	123	276	
Пол (мъже/жени)	43/80	112/164	
lnВъзраст (години)	41 (31-49)	37 (29-47)	p=0.019
ln – логаритмична трансформация при ненормално разпределение на данните			

На таблица 44 са представени средните стойности, стандартното отклонение, медиана и разлика между горен и долен квартил и нивото на статистическа значимост на разликата в средните стойности на основните кардио-метаболитни показатели в групите със ЗДТ1 според наличието на диабетна ретинопатия.

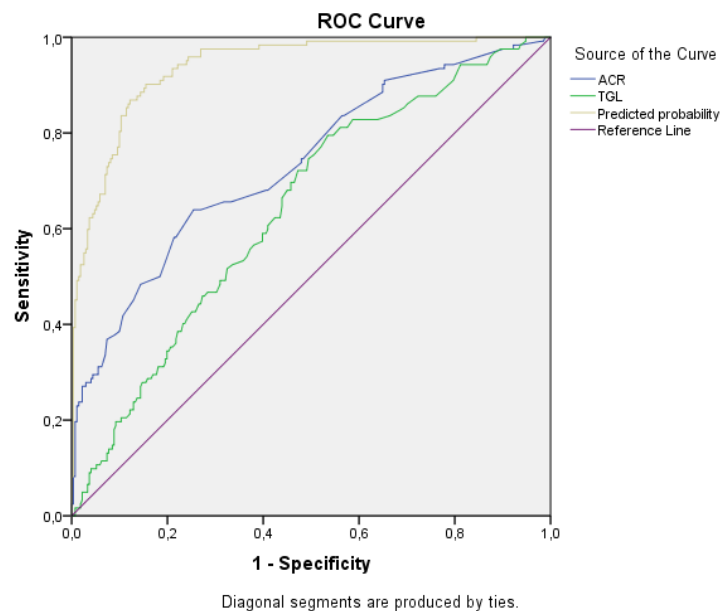
Таблица 44. Сравнителен анализ на основните кардио-метаболитни параметри в групите със ЗДТ1 според наличието на диабетна ретинопатия.

Основни кардио-метаболитни параметри	Диабетна ретинопатия +	Диабетна ретинопатия -	p
Lnдавност (години)	23 (17-29)	6 (2-12)	p<0.0001
Lnвъзраст на изява на ЗДТ1 (години)	13 (9-27)	30 (21-39)	p<0.0001
lnHb1c (%)	8.8 (7.7-9.4)	8.1 (7.0-9.5)	p=0.003
lnAGEs	2.6 (2.3-2.9)	2.2 (1.9-2.5)	p<0.0001
lnИТМ (kg/m ²)	23.9 (21.2-26.7)	23.2 (21.0-26.2)	p>0.05
Обиколка на талия (см)	84 (76-95)	83 (75-92)	p>0.05
Площ на висцерална мастна тъкан – VFA (cm ²)	91.7 (54.8-120.5)	75.9 (53.7-111.7)	p>0.05
lnТелесна мастна маса (кг)	17.4 (12.8-24.0)	16.5 (11.4-22.0)	p>0.05
Телесна мастна маса (%)	27.3 ± 9.3	24.8 ± 9.1	p=0.015
BMR основна обмяна (kcal)	1371 (1251-1573)	1452 (1300-1683)	p=0.010
lnОбщ холестерол (mmol/l)	5.11 (4.50-5.86)	4.88 (4.31-5.64)	p>0.05
lnLDL холестерол (mmol/l)	3.07 (2.44-3.69)	2.82 (2.35-3.51)	p>0.05
lnHDL холестерол (mmol/l)	1.51 (1.21-1.84)	1.57 (1.28-1.96)	p=0.051
lnТриглицериди (mmol/l)	1.12 (0.86-1.64)	0.87 (0.67-1.30)	p<0.0001
Lnне-HDL холестерол (mmol/l)	3.62 (3.00-4.23)	3.25 (2.60-3.94)	p=0.014
lnLp(a) (nmol/l)	17.0 (9.0-29.5)	18.2 (8.2-37.9)	p>0.05
lnАpoB (g/L)	1.03 (0.84-1.21)	0.95 (0.81-1.16)	p>0.05
АpoA1(g/L)	1.75±0.29	1.79±0.33	p>0.05
lnАЛАТ (U/l)	16 (11-23)	15 (12-22)	p>0.05
lnАСАТ (U/l)	17 (14-21)	16 (14-20)	p>0.05
lnГГТ (U/l)	18 (11-27)	14 (10-22)	p=0.009
lnАлкална фосфатаза (U/l)	78 (63-94)	68 (54-87)	p<0.0001
lnhsCRP (mg/l)	1.58 (0.80-3.27)	1.22 (0.53-2.90)	p=0.013
lnПикочна киселина (umol/L)	257±78	230±75	p=0.003
lnСистолно налягане (mmHg)	120 (110-130)	120 (110-120)	p=0.002
lnДиастолно налягане (mmHg)	75 (70-80)	70 (70-80)	p>0.05
lnACR (mg/mmol)	1.35 (0.70-4.90)	0.70 (0.50-1.10)	p<0.0001
lnкреатинин (umol/L)	70 (60-116)	64 (55-72)	p<0.0001
lneGFR (ml/min/1.73m ²)	98 (83-116)	112 (102-120)	p<0.0001
Данните са средни стойности ± стандартно отклонение и медиана и разлика между горен и долен квантил.			
ln – логаритмична трансформация при ненормално разпределение на данните			

На фигура 37 са представени независимите рискови фактори за наличие на диабетна ретинопатия в изследваната популация пациенти със ЗДТ1. Анализът е контролиран по възраст, давност на ЗД и HbA1c. Представени са площите под кривата за отделните променливи, както и за модела като цяло, установените cut off стойности с най-добра чувствителност и специфичност за наличие на диабетна ретинопатия и OR.

Фигура 37. Основни детерминанти на диабетна ретинопатия при ЗДТ1.

Логистична регресия метод Forward Stepwise					
Предиктивна променлива	Wald (df)	p	OR	95% CI	
Lnвъзраст (години)	1.513 (1)	0.219	0.429	0.111	1.652
Lnдавност (години)	43.269 (1)	<0.0001	33.199	11.692	94.268
lnHbA1c (%)	5.839 (1)	0.016	17.440	1.716	177.250
lnACR (отношение албумин/креатинин)	8.180 (1)	0.004	1.951	1.234	3.083
lnТриглицериди (mmol/l)	6.786 (1)	0.009	2.859	1.297	6.302
ln – логаритмична трансформация при ненормално разпределение на данните					



Предиктивни променливи	Площ под кривата (AUC)	Доверителен интервал (CI)	p	Cut-off	Чувствителност (%)	Специфичност (%)	OR	Доверителен интервал (CI)	P
ACR (mg/mmol)	0.734	0.680-0.789	<0.0001	1.1	64	74	1.866	1.500-2.323	<0.0001
Триглицериди (mmol/l)	0.643	0.585-0.700	<0.0001	1.1	57	62	1.377	1.124-1.687	0.001
Предиктивна стойност на модела	0.938	0.914-0.962	<0.0001						

2.2 Микроалбуминурия

На таблица 45 са представени основните характеристики на участниците със ЗДТ1 при разделянето им в групи според наличието на микроалбуминурия (отношение албумин/креатинин ACR>3.0).

Таблица 45. Основни характеристики (брой, разпределение по пол и медиана и разлика между горен и долен кватил на възраст) в групите със ЗДТ1 според наличието на микроалбуминурия.

	Микроалбуминурия +	Микроалбуминурия -	р
Брой (n)	49	350	
Пол (мъже)/жени)	19/30	136/214	
InВъзраст (години)	39 (31-53)	37 (29-48)	p>0.05

На таблица 46 са представени средните стойности, стандартното отклонение, медиана и разлика между горен и долен кватил и нивото на статистическа значимост на разликата в средните стойности на основните кардио-метаболитни показатели в групите със ЗДТ1 според наличието на микроалбуминурия.

Таблица 46. Сравнителен анализ на основните кардио-метаболитни параметри в групите със ЗДТ1 според наличието на микроалбуминурия

Основни кардио-метаболитни параметри	Микроалбуминурия +	Микроалбуминурия -	р
Lпдавност (години)	23 (16-30)	9 (3-18)	p<0.0001
Lпвъзраст на изява на ЗДТ1 (години)	13 (9-27)	28 (17-37)	p>0.05
InHb1c (%)	9.4 (7.7-10.4)	8.3 (7.2-9.5)	p=0.026
InAGEs	2.6 (2.3-2.9)	2.3 (2.0-2.6)	p<0.0001
InИТМ (kg/m ²)	23.0 (20.7-28.4)	23.5 (21.1-26.1)	p>0.05
Обиколка на талия (см)	86 (75-100)	83 (75-92)	p>0.05
Площ на висцерална мастна тъкан – VFA (cm ²)	76.3 (40.5-121.3)	79.1 (55.3-113.7)	p>0.05
InТелесна мастна маса (кг)	16.8 (10.7-26.3)	16.6 (12.3-22.2)	p>0.05
Телесна мастна маса (%)	26.1±10.3	25.5±9.1	p>0.05
BMR основна	1382 (1272-1618)	1420 (1284-1645)	p>0.05

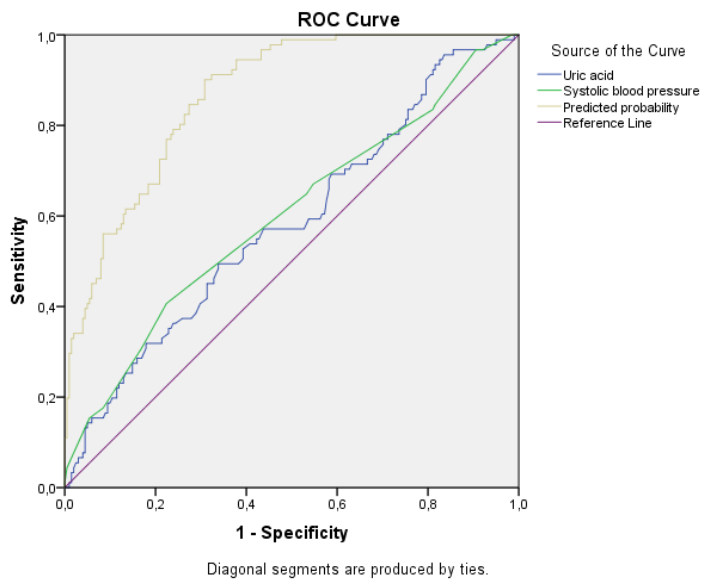
обмяна (kcal)			
lnОбщ холестерол (mmol/l)	5.27 (4.91-5.96)	4.90 (4.30-5.68)	p=0.004
lnLDL холестерол (mmol/l)	3.19 (2.63-3.70)	2.85 (2.35-3.52)	p=0.02
lnHDL холестерол (mmol/l)	1.50 (1.13-1.86)	1.57 (1.26-1.92)	p>0.05
lnТриглицериди (mmol/l)	1.35 (0.99-1.82)	0.93 (0.69-1.34)	p<0.0001
Lnне-HDL холестерол (mmol/l)	3.71 (3.22-4.43)	3.27 (2.61-4.01)	p=0.001
lnLp(a) (nmol/l)	15.9 (6.9-26.3)	17.8 (9.3-34.3)	p>0.05
lnApoB (g/L)	1.13 (0.92-1.31)	0.95 (0.81-1.16)	p=0.006
ApoA1(g/L)	1.81±0.34	1.78±0.31	p>0.05
lnАЛАТ (U/l)	16 (10-23)	15 (12-22)	p>0.05
lnАСАТ (U/l)	16 (13-21)	16 (14-20)	p>0.05
lnГГТ (U/l)	21 (13-36)	14 (10-22)	p<0.0001
lnАлкална фосфатаза (U/l)	81 (64-103)	69 (55-87)	p<0.0001
lnhsCRP (mg/l)	2.46 (0.93-3.31)	1.26 (0.56-2.90)	p=0.006
lnПикочна киселина (umol/L)	288±77	231±74	p<0.0001
lnСистолно налягане (mmHg)	125 (120-140)	120 (110-120)	p<0.0001
lnДиастолно налягане (mmHg)	80 (70-80)	70 (70-80)	p=0.002
Данните са средни стойности ± стандартно отклонение и медиана и разлика между горен и долен квантил. ln – логаритмична трансформация при ненормално разпределение на данните			

На фигура 38 са представени независимите рискови фактори за наличие на микроалбинурия в изследваната популация пациенти със ЗДТ1. Анализът е контролиран по възраст, давност на ЗД и HbA1c. Представени са площите под кривата за отделните променливи, както и за модела като цяло, установените cut-off стойности с най-добра чувствителност и специфичност за наличие на микроалбинурия и OR.

Фигура 38. Основни детерминанти на микроалбуминурия при ЗДТ1.

Логистична регресия метод Forward Stepwise					
Предиктивна променлива	Wald (df)	p	OR	95% CI	
Lnвъзраст (години)	5.657 (1)	0.017	0.123	0.022	0.692
Lnдавност (години)	8.147 (1)	0.004	2.342	1.306	4.202
LnHbA1c (%)	1.410 (1)	0.235	4.200	0.393	44.872
LnAGEs	5.462 (1)	0.019	28.250	1.715	465.406
Lnсистолично налягане (mmHg)	7.141 (1)	0.008	440.194	5.066	38248.736
Lnпикочна киселина (umol/L)	6.778 (1)	0.009	1.007	1.002	1.012

ln – логаритмична трансформация при ненормално разпределение на данните



Предиктивни променливи	Площ под кривата (AUC)	Доверителен интервал (CI)	p	Cut-off	Чувствителност (%)	Специфичност (%)	OR	Доверителен интервал (CI)	P
Пикочна киселина (umol/L)	0.584	0.513-0.655	0.021	240	57	56	2.006	1.224-3.287	0.001
Систолно налягане (mmHg)	0.599	0.527-0.671	0.007	118	65	47	2.310	1.314-4.060	<0.0001
Предиктивна стойност на модела	0.867	0.827-0.907	<0.0001						

2.3 Диабетна периферна невропатия

На таблица 47 са представени основните характеристики на участниците със ЗДТ1 при разделянето им в групи според наличието на диабетна периферна невропатия

Таблица 47. Основни характеристики (брой, разпределение по пол и медиана и разлика между горен и долен квартил на възраст) в групите със ЗДТ1 според наличието на диабетна периферна невропатия.

	Диабетна полиневропатия +	Диабетна полиневропатия -	p
Брой (n)	236	163	
Пол (мъже/жени)	82/154	73/90	
lnВъзраст (години)	41 (32-53)	33 (26-41)	p<0.0001
ln – логаритмична трансформация при ненормално разпределение на данните			

На таблица 48 са представени средните стойности, стандартното отклонение, медиана и разлика между горен и долен квартил и нивото на статистическа значимост на разликата в средните стойности на основните кардио-метаболитни показатели в групите със ЗДТ1 според наличието на диабетна периферна невропатия.

Таблица 48. Сравнителен анализ на основните кардио-метаболитни параметри в групите със ЗДТ1 според наличието на периферна диабетна невропатия.

Основни кардио-метаболитни параметри	Диабетна полиневропатия +	Диабетна полиневропатия -	p
lnдавност (години)	17 (10-24)	3 (1-7)	p<0.0001
lnвъзраст на изява на ЗДТ1 (години)	23 (12-36)	29 (21-36)	p<0.0001
lnHb1c (%)	8.4 (7.4-9.6)	8.1 (6.7-9.5)	p>0.05
lnAGEs			p<0.0001
lnИТМ (kg/m ²)	23.9 (21.6-26.4)	22.4 (20.5-26.2)	p>0.05
Обиколка на талия (см)	85 (77-94)	81 (73-91)	p=0.015
Площ на висцерална мастна тъкан – VFA (cm ²)	91.1 (61.0-120.0)	65.9 (50.3-102.1)	p=0.001
lnТелесна мастна маса (кг)	17.8 (12.7-23.0)	14.8 (10.7-21.3)	p=0.003
Телесна мастна маса (%)	27.0±9.0	23.6±9.1	p<0.0001
BMR основна	1397 (1292-1584)	1481 (1258-1740)	p=0.024

обмяна (kcal)			
lnОбщ холестерол (mmol/l)	5.11 (4.42-5.86)	4.82 (4.20-5.55)	p=0.026
lnLDL холестерол (mmol/l)	2.97 (2.44-3.60)	2.80 (2.24-3.54)	p>0.05
lnHDL холестерол (mmol/l)	1.60 (1.26-1.96)	1.56 (1.26-1.88)	p>0.05
lnТриглицериди (mmol/l)	1.05 (0.74-1.52)	0.87 (0.65-1.30)	p=0.004
Lпне-HDL холестерол (mmol/l)	3.44 (2.85-4.12)	3.22 (2.53-3.90)	p=0.027
lnLp(a) (nmol/l)	18.7 (10.1-33.7)	17.0 (8.0-34.1)	p>0.05
lnApoB (g/L)	0.97 (0.82-1.17)	0.99 (0.81-1.19)	p>0.05
ApoA1(g/L)	1.80±0.31	1.76±0.32	p>0.05
lnАЛАТ (U/l)	15 (11-23)	15 (11-22)	p>0.05
lnАСАТ (U/l)	17 (14-21)	16 (13-20)	p>0.05
lnГГТ (U/l)	16 (10-25)	13 (10-21)	p=0.04
lnАлкална фосфатаза (U/l)	74 (61-91)	64 (54-85)	p=0.001
lnhsCRP (mg/l)	1.57 (0.75-3.18)	1.00 (0.45-2.66)	p=0.012
lnПикочна киселина (umol/L)	240±75	236±81	p>0.05
lnСистолно налягане (mmHg)	120 (110-130)	120 (110-120)	p=0.001
lnДиастолно налягане (mmHg)	75 (70-80)	70 (70-80)	p>0.05
lnACR (mg/mmol)	0.92 (0.60-1.90)	0.70 (0.50-1.10)	p<0.0001
Lкреатинин (umol/L)	66 (57-78)	64 (55-74)	p=0.009
lneGFR (ml/min/1.73m²)	103 (89-116)	114 (105-121)	p<0.0001
Данните са средни стойности ± стандартно отклонение и медиана и разлика между горен и долен квантил. ln – логаритмична трансформация при ненормално разпределение на данните			

При регресионен анализ, контролиран по възраст, давност на ЗД и НВА1с не се установяват независими предиктори за ДППП от изследваните променливи.

2.4 . Диабетна автономна невропатия.

Диабетната автономна невропатия е оценена при 282 лица със ЗДТ1 и 79 лица с НМГТ.

На таблица 49 са представени основните характеристики на участниците със ЗДТ1 при разделянето им в групи според наличието на автономна диабетна невропатия.

Таблица 49. Основни характеристики (брой, разпределение по пол и медиана и разлика между горен и долен квартил на възраст) в групите със ЗДТ1 според наличието на сърдечна автономна невропатия (САН) – със САН (САН+) и без САН (САН-)

	САН+	САН-	p
Брой	66	216	
Пол (мъже/жени)	11/49	91/125	
Възраст (години)	42 (32-54)	36 (29-46)	0.001

На таблица 50 са представени средните стойности, стандартното отклонение, медиана и разлика между горен и долен квартил и нивото на статистическа значимост на разликата в средните стойности на основните кардио-метаболически показатели в групите със ЗДТ1 според наличието на автономна диабетна невропатия.

Таблица 50. Сравнителен анализ на основните кардио-метаболически параметри в групите със ЗДТ1 според наличието на автономна диабетна невропатия.

	Автономна невропатия +	Автономна невропатия -	p
Давност на ЗД (години)	22 (12-27)	7 (3-16)	<0.0001
НA1c (%)	9.0 (7.5–10.1)	8.1 (7.1-10.1)	0.006
ACR (отношение албумин/креатинин)	1.6 (0.7-5.0)	0.8 (0.5-1.2)	<0.0001
eGFR (ml/min/1.73m²)	100 (80-114)	110 (100-119)	<0.0001
eGDR	6.5 (4.8-8.1)	8.9 (7.6-9.9)	<0.0001
ИТМ (kg/m²)	24.1 (21.1-28.2)	23.0 (20.8-26.4)	0.052
Обиколка на талия (cm)	84 (76-95)	83 (75-91)	0.120
Общотелесна мастна маса (kg)	19.5 (13.1-26.4)	15.2 (10.9-21.7)	0.001
Площ на висцерална мастна тъкан – VFA (cm²)	106 (54-132)	72 (53-103)	0.026
Общ холестерол (mmol/l)	5.2 (4.4-5.7)	4.9 (4.4-5.7)	0.329

HDL холестерол (mmol/l)	1.5 (1.2-1.9)	1.6 (1.3-1.9)	0.329
LDL холестерол (mmol/l)	2.9 (2.5-3.7)	2.9 (2.4-3.6)	0.788
Триглицериди (mmol/l)	1.1 (0.8-1.7)	0.9 (0.7-1.3)	0.007
не-HDL холестерол (mmol/l)	3.5 (2.9-4.2)	3.2 (2.6-4.1)	0.219
Lp(a) (nmol/l)	23.6 (8.3-58.9)	18.2(10.1-29.8)	0.083
ApoA1 (g/L)	1.8 (1.5-2.0)	1.7 (1.5-1.9)	0.991
ApoB100 (g/L)	1.0 (0.9-1.2)	1.0 (0.8-1.2)	0.785
ALAT (U/l)	17 (12-25)	15 (11-22)	0.250
ASAT (U/l)	17 (14-21)	16 (13-20)	0.366
GGT (U/l)	18 (12-28)	15 (10-21)	0.004
ALP (U/l)	78 (63-97)	68 (55-86)	0.001
Систолно налягане (mmHg)	120 (110-131)	120 (110-120)	0.029
Диастолно налягане (mmHg)	70 (70-80)	70 (70-80)	0.513
Пикочна киселина (umol/L)	250 (212-298)	229 (180-273)	0.005
AGEs	2.5 (2.2-3.0)	2.2 (2.0-2.6)	<0.0001
CRP (mg/l)	2.0 (0.8-3.7)	1.2 (0.5-2.7)	<0.0001
Тютюнопушене	33% (22/66)	37% (79/216)	0.372

Извършен е дескриптивен анализ за оценка на вероятната връзка с ниво на статистическа значимост и относителен риск за развитие на сърдечна автоомна невропатия при наличие на отклонение в изследваните кардио-метаболитните параметри и диабетни усложнения, представен на таблица 51.

Таблица 51. Кардио-метаболитни параметри и относителен риск и ниво на значимост за наличие на доказана автономна диабетна невропатия.

Параметър	OR	p
Албинурия (ACR>3.0)	3.8 (95%CI: 2.6-5.4)	<0.0001
AGEs >2.2	1.3 (95%CI: 1.1-1.5)	<0.0001
Общотелесна мастна тъкан -над нормата по пол	1.2 (95%CI: 1.0-1.4)	0.011
Висцерална мастна тъкан – площ (VFA)	1.4 (95%CI: 1.2-1.6)	<0.0001
Систолно артериално налягане >130	1.3 (95%CI: 1.1-1.7)	0.002
Диабетна ретинопатия	3.0 (95%CI: 2.0-4.6)	<0.0001
Диабетна невропатия	4.5 (95%CI: 2.3-8.7)	<0.0001
Дислипидемия	1.9 (95%CI: 1.3-2.9)	0.002
Артериална хипертония	2.3 (95%CI: 1.6-3.5)	<0.0001
Метаболитен синдром IDF	1.7 (95%CI: 1.1-2.6)	0.017
Метаболитен синдром JIS (класическа дефиниция)	2.3 (95%CI: 1.5-3.4)	0.001
Метаболитен синдром JIS (с изключване на хипергликемията от дефиницията)	2.2 (95%CI 1.4-3.3)	<0.0001

Логистичен регресионен анализ установи, че наличието на 1 компонент на MetC увеличава риска за наличие на сърдечна автономна невропатия със 46%, $p < 0.0001$, наличието на 2 компонента увеличава риска със 71%, $p = 0.036$, като наличието на по-голям брой компоненти не оказва значимо влияние независимо дали в определението за MetC е включена гликемията.

На таблица 52 е представена взаимовръзката на кардио-метаболитните показатели и параметрите за симпатиков и парасимпатиков автономен тонус, обединени в една променлива чрез единен факторен анализ, в изследваната група със ЗДТ1. Анализът е контролиран по възраст.

Таблица 52. Корелация между кардио-метаболитните параметри и изчислен единен фактор съответно за симпатикова и парасимпатикова активност при изследваната кохорта със ЗДТ1, контролирани по възраст.

Параметри	Симпатикова активност (SNS)		Парасимпатикова активност (PSNS)	
	r	P	R	p
HbA1c (%)	-0.06	0.539	-0.24	0.006
ИТМ (kg/m²)	-0.07	0.451	-0.10	0.283
Общотелесна мастна маса (kg)	-0.13	0.161	-0.04	0.655
Общотелесна мастна маса (%)	-0.16	0.079	0.02	0.813
lnACR (отношение албумин/креатинин)	-0.06	0.521	-0.01	0.924
lneGFR (ml/min/1,73 m²)	0.02	0.812	0.08	0.388
Креатинин (umol/L)	-0.02	0.846	-0.15	0.091
lnОбиколка на талия (cm)	-0.06	0.500	-0.17	0.064
lnVFA (cm²)	0.01	0.973	0.01	0.952
lnОбщ холестерол (mmol/l)	0.08	0.389	-0.01	0.959
lnLDL холестерол (mmol/l)	0.11	0.221	-0.01	0.879
lnHDL холестерол (mmol/l)	0.09	0.320	0.08	0.363
Lnне-HDL холестерол (mmol/l)	0.04	0.652	-0.05	0.604
lnТриглицериди (mmol/l)	-0.03	0.757	-0.07	0.408
Lp(a) (nmol/l)	0.08	0.351	0.05	0.608
АpoA1 (g/L)	0.11	0.205	0.17	0.057
АpoB100 (g/L)	0.09	0.305	-0.02	0.871
lnАЛТ (U/L)	-0.03	0.773	0.04	0.688
lnАСАТ (U/L)	-0.04	0.681	-0.02	0.825
lnГГТ (U/L)	0.06	0.511	0.03	0.751
lnАлкална фосфатаза (U/L)	0.07	0.430	-0.01	0.982

lnСистолно налягане (mmHg)	0.06	0.472	-0.04	0.640		
lnДиастолно налягане (mmHg)	0.09	0.294	0.04	0.665		
lnПикочна киселина (umol/L)	0.01	0.981	-0.08	0.369		
lnAGEs	-0.21	0.019	-0.17	0.064		
lnCRP (mg/L)	-0.11	0.200	-0.16	0.081		
lnFLI	-0.01	0.934	-0.07	0.411		
lnFIB4	0.09	0.324	-0.04	0.660		
lnAPRI	0.05	0.591	-0.01	0.893		
NFS	0.10	0.290	-0.10	0.257		
Регресионен множествен анализ, метод Stepwise						
Предиктивна променлива, контролирани по пол и възраст (t, p)			F (df)	p	R	R²
SNS	Модел					
	възраст					
	lnAGEs	(-3.749, p<0.0001)	34.306 (2,218)	<0.0001	0.489	0.239
PSNS	Модел					
	възраст					
	lnAGEs	(-3.580, p<0.0001)	25.191 (2,218)	<0.0001	0.433	0.188
Независими променливи, включени в анализа, не в модела: lnОбиколка на талия, ApoA1, HbA1c. ln – логаритмична трансформация при ненормално разпределение на данните						

На таблица 53 е представена взаимовръзката на кардио-метаболитните показатели и параметрите за симпатикусов и парасимпатикусов автономен тонус, обединени в една променлива чрез единен факторен анализ, в изследваната група със НМГТ.

Таблица 53. Корелация между кардио-метаболитните параметри и изчислен единен фактор съответно за симпатикусова и парасимпатикусова активност при изследваната кохорта с НМГТ.

Параметри	Симпатикусова активност (SNS)		Парасимпатикусова активност (PSNS)	
	r	p	R	p
HbA1c (%)	0.33	0.278	0.28	0.346
ИТМ (kg/m²)	-0.03	0.919	-0.27	0.382
Общотелесна мастна маса (kg)	-0.03	0.928	-0.32	0.289
Общотелесна мастна маса (%)	-0.04	0.890	-0.29	0.341
lnACR (отношение албумин/креатинин)	-0.14	0.650	0.09	0.785
lneGFR (ml/min/1,73 m²)	-0.79	0.001	-0.07	0.822

lnКреатинин (umol/L)	0.66	0.015	0.22	0.480
Обиколка на талия (cm)	0.17	0.581	-0.31	0.297
lnVFA (cm ²)	0.05	0.880	0.02	0.945
Общ холестерол (mmol/l)	-0.16	0.606	0.53	0.06
LDL холестерол (mmol/l)	-0.14	0.643	0.56	0.052
HDL холестерол (mmol/l)	-0.16	0.614	0.06	0.836
не-HDL холестерол (mmol/l)	-0.10	0.746	0.54	0.058
lnТриглицериди (mmol/l)	0.10	0.757	0.26	0.392
lnLp(a) (nmol/l)	-0.03	0.757	0.01	0.979
ApoA1 (g/L)	-0.14	0.660	0.08	0.802
lnApoB100 (g/L)	-0.24	0.427	0.34	0.249
lnАЛАТ (U/L)	0.71	0.006	-0.02	0.939
lnАСАТ (U/L)	0.49	0.092	-0.08	0.790
lnГГТ (U/L)	0.13	0.663	0.15	0.626
lnАлкална фосфатаза (U/L)	0.32	0.287	0.33	0.264
lnСистолно налягане (mmHg)	0.27	0.378	0.20	0.507
lnДиастолно налягане (mmHg)	0.18	0.556	-0.02	0.949
Пикочна киселина (umol/L)	0.36	0.227	-0.26	0.389
lnAGEs	0.37	0.216	0.04	0.887
lnCRP (mg/L)	0.22	0.470	-0.21	0.500
lnFLI	0.29	0.335	-0.14	0.647
FIB4	-0.07	0.812	-0.07	0.823
APRI	0.40	0.172	-0.08	0.791
NFS	-0.19	0.532	-0.34	0.257

Регресионен множествен анализ, метод Stepwise						
Предиктивна променлива, контролирани по пол и възраст (t, p)		F (df)	p	R	R ²	
SNS	Модел					
	lnвъзраст	(-4.878, p<0.0001)	17.061 (2.75)	< 0.0001	0.564	0.319
	lnкреатинин	(2.665, p=0.009)				
Независими променливи, включени в анализа, не в модела: lnеGFR, lnАЛАТ.						
PSNS	Model					
	lnвъзраст	(-6.668, p<0.0001)	44.468 (1.77)	< 0.0001	0.608	0.369
Независими променливи, включени в анализа, не в модела: Общ холестерол, LDL холестерол, не-HDL холестерол.						
ln – логаритмична трансформация при ненормално разпределение на данните						

На таблица 54 е представен дескриптивен сравнителен анализ на трите клинични теста – дълбоко дишане (E/I ratio), проба на Valsalva и изправяне от седнала позиция (30:15 Ratio), нивото на статистическа значимост и относителния риск за наличие на сърдечна автономна невропатия (САН) между групите със ЗДТ1 и НмГТ.

Таблица 54. Честота в %, ниво на статистическа значимост и относителен риск за наличие на Сърдечна автономна невропатия (САН) на клиничните тестове – дълбоко дишане, проба на Валсалва и изправяне от седнала позиция при ЗДТ1 и НмГТ.

	ЗДТ1	НмГТ	OR	p
САН	23.5% (66/281)	6.3% (5/79)	1.25(95%CI: 1.14-1.37)	<0.0001
E/I Ratio	18.9% (53/281)	10.3% (8/78)		0.088
Valsalva	43.4% (122/281)	28.2% (22/78)	1.71 (95%CI: 1.09-2.66)	0.018
30:15 Ratio	26.0% (73/281)	10.3% (8/78)	2.55(95%CI: 1.28-5.07)	0.003

На таблица 55 е представен сравнителен анализ на основните параметри на автономна функция между кохортата със ЗДТ1 и групата с НмГТ.

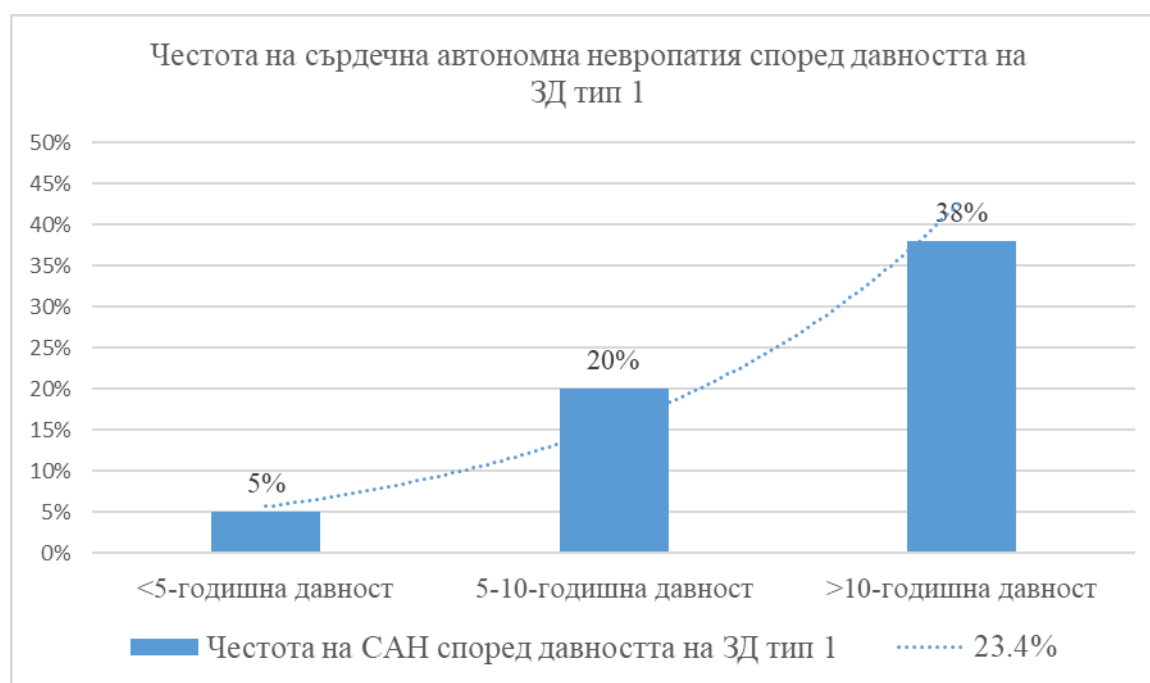
Таблица 55. Сравнителен анализ на основните параметри на автономна функция – симпатикусова (Lfa) и парасимпатикусова (Rfa) активност в покой и при функционални тестове - дълбоко дишане, проба на Валсалва и ортостатична проба между кохортата от пациенти със захарен диабет тип 1 и групата с нормален глюкозен толеранс.

Параметри	Нормален глюкозен толеранс	Захарен диабет тип 1	p
N (брой участници)	78	281	
lnLFA в покой	4.21 (2.20-7.61)	3.17 (1.24-6.18)	0.007
lnRFA в покой	1.96 (0.83-3.68)	1.25 (0.49-3.10)	0.012
lnTP в покой	5.60 (2.08-10.5)	4.53 (1.95-9.75)	0.007
lnLFARFA в покой	2.38 (1.45-3.60)	2.21 (1.35-3.78)	>0.05
lnLFA проба дълбоко дишане	1.76 (0.79-3.90)	1.59 (0.69-3.29)	>0.05
lnRFA проба дълбоко дишане	39.74 (13.57-72.22)	26.58 (7.80-61.47)	0.013
lnTP проба дълбоко дишане	38.81 (8.64-66.73)	29.52 (9.34-64.71)	0.014
lnLFARFA проба дълбоко дишане	0.05 (0.03-0.10)	0.07 (0.03-0.15)	>0.05
lnLFA проба Валсалва	32.53 (12.88-63.94)	24.38 (7.73-53.10)	0.006
lnRFA проба Валсалва	6.10 (2.51-12.96)	4.25 (1.53-10.42)	0.008
lnTP проба Валсалва	29.95 (11.19-70.88)	30.06 (10.05-64.69)	0.005
lnLFARFA Валсалва	5.76 (3.64-9.27)	5.92 (3.03-9.11)	>0.05

lnLFA след изправяне	5.85 (3.28-11.27)	3.78 (1.10-10.65)	0.003
lnRFA след изправяне	1.16 (0.61-3.64)	0.89 (0.31-2.53)	0.008
lnTP след изправяне	6.07 (1.97-13.08)	4.89 (1.57-13.91)	0.002
lnLFARFA след изправяне	3.93 (2.08-7.28)	3.82 (2.21-6.00)	>0.05
Данните са медиана и разлика между горен и долен кватил.			

На фигура 39 е показана честотата на сърдечна автономна невропатия при ЗДТ1 в групите според давността на ЗД (<5-годишна давност, 5-10-годишна давност и >10-годишна давност) и честотата като цяло в изследваната кохорта участници със ЗДТ1 в %.

Фигура 39. Честота на сърдечна автономна невропатия в изследваната кохорта със ЗДТ1 като цяло и според давността на ЗДТ1.



На таблица 56 са представени основните характеристики на изследваните за автономна функция участници ЗДТ1 при разделянето им в групи според давността на заболяването (<5-годишна давност, 5-10-годишна давност и >10-годишна давност).

Таблица 56. Основни характеристики (брой, разпределение по пол и медиана и разлика между горен и долен кватил на възраст, ИТМ и HbA1c) в групите със ЗДТ1 според давността на заболяването.

Параметър	<5-годишна давност	5-10-годишна давност	>10-годишна давност	P
-----------	--------------------	----------------------	---------------------	---

Н (брой участници)	93	56	133	
Давност на ЗД (години)	2.0 (0.6 – 4.0)	7.5 (6.3 – 10.0)*	21.0 (16.0 – 26.0)*#	* p<0.0001 #p<0.0001
Възраст (години)	35 (29-45)	36 (28-47)	39 (31-49)	p>0.05
Пол (мъже/жени)	42/51	23/33	43/90	
ИТМ (kg/m ²)	22.4 (20.6-26.1)	23.5 (20.9-26.6)	23.7 (21.2-26.7)	p>0.05
НвА1с (%)	8.1 (6.7-9.9)	8.1 (7.4 – 9.2)	8.4 (7.3-9.6)	p>0.05
Данните са медиана и разлика между горен и долен квартил.				

Наличие на статистическа значимост* спрямо < 5-годишна давност # спрямо 5-10-годишна давност

Извърши се сравнителен анализ на индексите на автономна функция - симпатичесова (LFa) и парасимпатичесова (RFa) активност в покой и в хода на клиничните тестове (дълбоко дишане, Валсалва, ортостатична проба) между групите със ЗДТ1 и НМГТ.

Таблица 57. Сравнителен анализ на основните параметри на автономна функция – симпатикусова (Lfa) и парасимпатикусова (Rfa) активност в покой и при функционални тестове - дълбоко дишане, проба на Валсалва и ортостатична проба между групите със захарен диабет тип 1 с различна давност и групата с нормален глюкозен толеранс.

Параметри	Нормален глюкозен толеранс	ЗДТ1 <5-годишна давност	ЗДТ1 5-10-годишна давност	ЗДТ1 >10-годишна давност	p
N (брой участници)	78	93	56	133	
lnLFA в покой	4.21 (2.20-7.61)	4.90 (2.40-8.05)	4.41 (2.28-6.17)	1.98 (0.76-4.28)*# Δ	*p<0.0001 спрямо НГТ #p<0.0001 спрямо ЗДТ1<5-год Δ p=0.002 спрямо ЗДТ1 5-10-год
lnRFA в покой	1.96 (0.83-3.68)	2.31 (0.84-4.51)	1.85 (0.58-3.19)	0.81 (0.30-1.77)*# Δ	*p<0.0001 спрямо НГТ #p<0.0001 спрямо ЗДТ1<5-год Δ p=0.007 спрямо ЗДТ1 5-10-год
lnTP в покой	5.60 (2.08-10.5)	8.24 (3.49-14.93)	6.48 (3.02-10.25)	2.76 (1.22-6.02)*# Δ	*p<0.0001 спрямо НГТ #p<0.0001 спрямо ЗДТ1<5-год Δ p=0.002 спрямо ЗДТ1 5-10-год
lnLFARFA в покой	2.38 (1.45-3.60)	2.18 (1.28-3.54)	2.30 (1.37-4.08)	2.28 (1.39-3.87)	p>0.05
lnLFA проба дълбоко дишане	1.76 (0.79-3.90)	2.39 (1.13-4.08)	1.88 (0.81-3.78)	1.15 (0.50-2.60)#*	#p<0.0001 спрямо ЗДТ1<5-год *p=0.029 спрямо НГТ
lnRFA проба дълбоко дишане	39.74 (13.57-72.22)	42.92 (18.59-79.05)	38.54 (11.73-64.93)	13.93 (4.87-43.81)*# Δ	*p<0.0001 спрямо НГТ #p<0.0001 спрямо ЗДТ1<5-год Δ p=0.003 спрямо ЗДТ1 5-10-год
lnTP проба дълбоко дишане	38.81 (8.64-66.73)	44.43 (21.72-80.99)	40.52 (13.38-71.76)	16.80 (6.03-48.69)*# Δ	*p=0.019 спрямо НГТ #p<0.0001 спрямо ЗДТ1<5-год Δ p=0.003 спрямо ЗДТ1 5-10-год
lnLFARFA проба дълбоко дишане	0.05 (0.03-0.10)	0.05 (0.03-0.11)	0.06 (0.03-0.12)	0.09 (0.04-0.19)*	*p=0.0001 спрямо НГТ
lnLFA проба Валсалва	32.53 (12.88-63.94)	30.60 (14.34-64.91)	34.96 (12.10-70.81)	13.56 (5.18-40.14)*# Δ	*p<0.0001 спрямо НГТ #p<0.0001 спрямо ЗДТ1<5-год Δ p=0.002 спрямо ЗДТ1 5-10-год

InRFA проба Валсалва	6.10 (2.51-12.96)	6.60 (2.98-12.85)	6.88 (1.90-12.05)	2.38 (0.89-5.31)*#Λ	*p<0.0001 спрямо НГТ #p<0.0001 спрямо ЗДТ1<5-год Δp=0.001 спрямо ЗДТ1 5-10-год
InTP проба Валсалва	29.95 (11.19-70.88)	40.46 (20.14-74.33)	52.43 (13.55-82.37)	15.27 (6.63-46.80)*#Λ	*p<0.0001 спрямо НГТ #p<0.0001 спрямо ЗДТ1<5-год Δp=0.001 спрямо ЗДТ1 5-10-год
InLFARFA Валсалва	5.76 (3.64-9.27)	5.15 (2.83-8.43)	6.43 (3.33-10.28)	6.37 (3.19-10.27)	p>0.05
InLFA след изправяне	5.85 (3.28-11.27)	5.48 (2.63-13.43)	6.71 (2.17-13.40)	2.32 (0.56-5.96)*#Λ	*p<0.0001 спрямо НГТ #p<0.0001 спрямо ЗДТ1<5-год Δp<0.001 спрямо ЗДТ1 5-10-год
InRFA след изправяне	1.16 (0.61-3.64)	1.37 (0.64-3.27)	1.43 (0.29-3.45)	0.52 (0.22-1.71)*#Λ	*p<0.0001 спрямо НГТ #p<0.0001 спрямо ЗДТ1<5-год Δp=0.01 спрямо ЗДТ1 5-10-год
InTP след изправяне	6.07 (1.97-13.08)	6.70 (3.58-18.32)	8.74 (2.52-16.14)	2.80 (0.85-8.08)*#Λ	*p<0.0001 спрямо НГТ #p<0.0001 спрямо ЗДТ1<5-год Δp<0.001 спрямо ЗДТ1 5-10-год
InLFARFA след изправяне	3.93 (2.08-7.28)	4.50 (2.21-6.04)	4.14 (2.92-6.53)	3.11 (1.73-5.47)Λ	Δp=0.03 спрямо ЗДТ1 5-10-год
Данните са медиана и разлика между горен и долен квартил. ln – логаритмична трансформация при ненормално разпределение на данните					

ОБСЪЖДАНЕ

1. Немодифицируеми кардио-метаболитни рискови фактори при ЗДТ1 – пол, възраст, давност на ЗДТ1

Пол

При сравнителен анализ на основните метаболитни параметри между двата пола при ЗДТ1, се установи, че мъжете със ЗДТ1 (n=155) имат значимо повишен ИТМ и обиколка на талия, значимо по-високи нива на всички липидни атерогенни показатели – LDL холестерол, триглицериди, не-HDL холестерол, apoB и значимо повишени нива на систолно и диастолно артериално налягане и пикочна киселина в сравнение с изследваните жени със ЗДТ1 (n=245). Стойностите на HDL-холестерол и свързаният с него ApoA1 при мъже също показват значима разлика спрямо жените със ЗДТ1. Не се установи значима разлика в нивата на HbA1c между групите със ЗДТ1 при двата пола. Следователно, мъжкият пол се оформя като рисков за неблагоприятен метаболитен профил при ЗДТ1, независимо от гликемията и давността на заболяването.

Показателят Lp(a) не показва значима разлика между двата пола, вероятно поради по-скоро силната му генетична детерминираност (204), отколкото като фактор, зависим от пола или от текущия метаболитен статус при пациентите. Липсата на полови различия на Lp(a) се потвърждава също в скорошно голямо популационно проучване 1860 лица със ЗДТ1 (209).

Възраст

Възрастта е известен основен рисков фактор за развитието на множество метаболитни нарушения, който е непроменяем. Дори за млади пациенти (<40 години) със ЗДТ1 се съобщава 5 до 10 пъти по-висок риск за развитие на сърдечно-съдово заболяване (153). За изследване на възрастта като допринасящ фактор в изграждането на общ кардио-метаболитен рисков профил при пациентите със ЗДТ1, нашата популация беше условно разделена на три възрастови групи – млада възраст под 40 години, зряла възраст от 40 до 60 години и трета възрастова група на пациенти над 60 години, като по този начин всяка една възрастова група включваше около 20-годишен период, тъй като най-младият участник в изследването е на 18-годишна възраст, а най-възрастният - на 77 години.

Наблюдава се значимо нарастване на крайните продукти на гликиране (AGEs) с напредване на възрастта, което вероятно се дължи на хроничната хипергликемия при ЗДТ1, водеща до

прогресивно натрупване на неензимно гликирани липиди или протеини във времето (421). Липсва статистически значима разлика в нивата на HbA1c между трите сравнявани групи. Все пак, трябва да се отбележи, че HbA1c е несъвършен маркер, който не отразява всички аспекти на дисгликемията като напр. глюкозни екскурзии и хипогликемии.

С нарастване на възрастта не се наблюдава значимо повишаване на абсолютните общи дневни инсулинови дози, както и на относителните дози на екзогенен инсулин към телесно тегло, използвани в практиката като маркер за определяне на инсулиновата чувствителност. В същото време сравнителният анализ на индексите за инсулинова чувствителност eGDR, lnGDR и WHtR демонстрира значимо повишаване на инсулиновата резистентност във възрастовата група 40-60-годишна възраст и групата над 60-годишна възраст спрямо младата възраст. Това вероятно се свързва с паралелното повишаване на всички показатели за общотелесна и висцерална мастна маса в двете групи с по-висока възраст спрямо групата на младата възраст. Резултатите се потвърждават от редица проучвания, описващи повишаването на телесното тегло като основен детерминант за инсулинова резистентност при ЗДТ1 (369,400). Освен това, с разрастването на мастната тъкан, се повишава площта на ендокринно действие на висцералната мастна тъкан и отделяните от нея маркери за нискостепенно възпаление (303), както се наблюдава и в настоящия анализ по отношение нивата на hsCRP.

По отношение на метаболитните компоненти се наблюдава значимо нарастване на честотата на АХ в групите, и то за сметка на значимо линейно повишаване на систолното артериално налягане с възрастта, вероятно поради физиологичното повишаване на артериалната ригидност (422). От останалите компоненти на MetC, само обиколката на талия при жени със ЗДТ1 е значимо по-висока във възрастовите групи 40-60 години и над 60-години спрямо групата на възраст <40 години. Може да се направи заключение, че независимо от гликемията, при възраст над 40 години, честотата на MetC при ЗДТ1 нараства значимо главно за сметка на повишаването на АХ, а при жени и поради паралелното повишаване на обиколката на талия. В проучването ANDIAB е установено, че телесното тегло, оценено чрез ИТМ, остава непроменено в групите на различна възраст и честотата на MetC се определя в най-голяма степен от наличието на значима разлика в честотата на АХ (282). За сравнение, в проучването DCCT честотата на MetC се повишава главно поради нарастващото затлъстяване в групите с възходяща възраст (288). Това може да се дължи на факта, че в проучването DCCT предварително са изключени участници с висок сърдечно-съдов риск, вкл. с АХ и тежка дислипидемия. За разлика от класическите маркери за атерогенна дислипидемия в определението на MetC (HDL холестерол и триглицериди), нашият сравнителен анализ показва

линейно повишаване с възрастта на честотата на LDL холестерол извън индивидуалните референтни граници, както по критериите на Американското дружество по кардиология, така и на Европейското дружество по кардиология.

Липсата на значима разлика в нивата на ACR между трите възрастови групи е атестат за подбора на пациенти в нашето проучване, където предварително бяха изключени всички лица на терапия с АСЕ-инхибитори по повод единствено на ренопротективните им свойства. По този начин бе възможно да се оцени адекватно процента на разпространение на АХ сред популацията със ЗДТ1.

Когато в определението за MetС участва хипергликемията, честотата на MetС нараства в пропорционална линейна зависимост с увеличаване на възрастта, т.е. при трите изследвани възрастови групи. Това означава, че гликемията е допълнителен рисков фактор, даващ статистически значима разлика на честотата на MetС между групата на 40-60-годишни (активна възраст) и над 60 години.

Давност на захарния диабет

Проведен е сравнителен анализ на основните кардио-метаболически параметри в групи с различна давност на захарния диабет (<5-годишна, 5-10-годишна и >10-годишна), а също и спрямо група с НМГТ, главно за да се съпоставят изследваните параметри между здрави индивиди и лицата със ЗДТ1 с малка давност на заболяването. Според литературни данни водеща за общата смъртност при ЗДТ1 е предимно СС заболяемост, като основно тя зависи от давността на ЗД, респективно възрастта на изява (153). Въпреки тенденциите към намаляване на смъртността при хората с диабет, главно поради оптимизиране на гликемичния контрол (423), фактор като възраст на изява на диабета остава водещ и немодифицируем.

Единствените метаболически фактори, които показват разлика между групата с най-голяма давност на ЗД (>10 години) спрямо останалите групи, вкл. и спрямо НМГТ, са честотата на АХ и отношението албумин/креатинин в урината. Тези открития кореспондират с литературните данни, тъй като както микроалбуминурията, така и АХ са установени независими рискови фактори за СС заболяемост и смъртност, както в общата, така и в популация на лица със ЗДТ1.

Не се наблюдава значимо нарастване на ИТМ и висцералната мастна тъкан, оценена чрез обиколка на талията и площ на висцералната мастна тъкан, в групите според давността на заболяването. Единствено процентът общотелесна мастна маса е значимо повишен в групата с най-голяма (>10 години) спрямо групата с най-малка (<5 години) давност на ЗД. Възможно е

наблюдаваната разлика да се дължи на увеличаване на подкожната мастна тъкан от локалното действие на екзогенен инсулин поради неговия липогенетичен ефект в местата на приложение, без да има засягане на висцералната мастна тъкан. В същото време можем да направим извод, че инсулиновите дози се повишават условно след 5-та година от началото на ЗДТ1, тъй като както абсолютните, така и релативните дози на екзогенен инсулин значимо се повишават при 5-10-годишна давност и >10-годишна давност на диабета спрямо групата с <5-годишна давност на заболяването. Инсулиновата чувствителност, определена с индиректния индекс eGDR, значимо намалява в групата с най-голяма давност на заболяването спрямо останалите две групи. Вероятно с нарастване на давността на заболяването, инсулиновата резистентност при ЗДТ1 се повишава и са необходими по-високи инсулинови дози за нейното преодоляване, като това не е свързано задължително с увеличаване на телесното тегло.

Липидните показатели не показват значима разлика между групите със ЗДТ1 с различна давност на заболяването, което може да означава, че давността на ЗД не е определящ фактор за дислипидемия. Добре известни са липидните нарушения във връзка с моментната хипергликемия, предложена като основен провокатор на деактивиране на ензими, отговорни за липидния метаболизъм. Единствено нивата на ApoA1 са значимо повишени при ЗДТ1 спрямо групата здрави контроли, независимо от давността на заболяването, което съвпада с литературни данни.

Честотата на оформен MetS е значимо по-висока в групата с най-голяма давност на ЗД спрямо групата с най-малка давност на ЗД, като основни компоненти със значима разлика между двете сравнявани групи са АХ и честотата на понижен HDL холестерол при жени. Добре известно е, че давността на диабета е основен определящ фактор по-скоро за развитието на хронични усложнения, като предвид крос-секционния характер на нашето проучване, не може да съдим за причинно-следствена връзка и категорично да определим давността като независим рисков фактор за макросъдови и микросъдови промени. Големи кохортни проучвания, като Framingham Heart Study, EDC study, Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetes Retinopathy (WESDR), EURODIAB IDDM Complications Study, демонстрират еднозначно, че сърдечно-съдовите събития възникват в по-ранна възраст и по-често (от 4 до 10 пъти) при лица със ЗДТ1 в сравнение с общата популация, контролирано по възраст, а също и че сърдечно-съдовите заболявания в тази популация преобладават в зависимост от възрастта на изява на заболяването, давността на заболяването и пола (424-427). Давността на заболяването е основно свързана с хроничната експозиция на хипергликемия, която за разлика от давността, е модифицируем рисков фактор.

2. Модифицируеми рискови фактори при ЗДТ1

Гликемия

Всъщност един от основните сърдечно-съдови рискови фактори при ЗДТ1, за разлика от други популации, е наличието на дългогодишна хипергликемия. Има данни, че промените на ниво ендотел възникват в много ранни етапи на дисгликемия, доказано и от български проучвания на Димова и сътр. (428). Хипергликемията се оказва с по-сериозен ефект при ЗДТ1 в сравнение със ЗДТ2, тъй като е по-продължителна (154).

Лошият метаболитен контрол ($HbA1c >9.5\%$) в нашата кохорта пациенти със ЗДТ1 се свързва с повишени дневни базални и прандиални инсулинови дози, с наличие на намалена инсулинова чувствителност, идентифицирано от всички изчислени индиректни индекси, повишен ИТМ, обиколка на талия (само при жени) и повишени нива на ГГТ и алкална фосфатаза. Хипергликемията е известен акцелератор на атеросклерозата, вероятно поради наличието на липидни отклонения. В настоящото проучване като зависими от гликемията се дискутират почти всички атерогенни липидни частици – LDL холестерол, HDL холестерол, не-HDL холестерол, които показват значимо по-високи нива в групата с лош гликемичен контрол спрямо останалите две групи с добър и умерен гликемичен контрол. Факторът, който се повишава в групите линейно с влошаване на гликемичния контрол, е нивото на триглицеридите. В литературата са описани редица данни, че количествените липидни промени при ЗДТ1 се дължат на влошения гликемичен контрол, като Lind и сътр. дори демонстрират тяхната изява при $HbA1c >7\%$ (154). Установено е, че качествени промени настъпват независимо и при условия на постигната нормогликемия. Според известно проучване, оценяващо СС риск при ЗДТ1, рискът от сърдечно-съдова смъртност се повишава двукратно при пациенти със ЗДТ1 с добър гликемичен контрол $HbA1c <6.9\%$, докато при тези с лош $>9.7\%$ рискът е десетократно по-висок (154). Проучването DCCT/EDIC категорично потвърждава ползите от поддържането на добър гликемичен контрол за намаляване на общата и сърдечно-съдова смъртност, като обяснява потенциалните причини с наличието на „метаболитна памет“ (429). Възрастта и давността на ЗД изглежда не са решаващ фактор за наличие на атерогенна дислипидемия в групите със ЗДТ1, след като не се демонстрирана значима разлика в нивата им между изследваните групи според тези два непроменяеми фактора. За разлика от тях, обаче, хипергликемията се явява основен фактор, определящ моментния атерогенен риск в един индивид със ЗДТ1, като той има ключово значение поради възможността с интензифициран режим и оптимизиран гликемичен контрол да се постигне намаляване на общия атерогенен риск. Скорошен метаанализ показва, че интензифицираният гликемичен

контрол намалява значимо вероятността за възникване на големи сърдечно-съдови събития, особено когато давността е под 10 години (430). От друга страна, нивата на ароВ, които отразяват общия брой атерогенни частици, не показват значима разлика между групите с различен гликемичен контрол, което го прави надежден самостоятелен липиден маркер, независим от гликемията, за разлика от останалите конвенционални липидни показатели. В последните европейски препоръки ароВ е дефиниран като рисков маркер с по-голяма тежест от не-HDL холестерол и присъства с дефинирани референтни стойности според изчисления индивидуален СС 10-годишен риск, вкл. при пациентите със ЗДТ1(187).

Честотата на АХ в трите изследвани групи не се различава значимо и поддържа стабилно ниво около 30%, следователно АХ вероятно участва самостоятелно от гликемията във формирането на рисков профил при пациентите със ЗДТ1. Редица съвременни проучвания демонстрират, че хроничната хипергликемията е водещ, но не единствен рисков фактор за повишена сърдечно-съдова заболяемост и смъртност (431).

Затлъстяване

Традиционно, или може да се каже в миналото, пациентите със ЗДТ1 се презентираха като фенотипно слаби хора, при които състоянието на абсолютен инсулинов дефицит, а не инсулиновата резистентност, е водещият патогенетичен механизъм за хронична хипергликемия. Нашето проучване показва висока честота на наднормено тегло и затлъстяване сред популацията от пациенти със ЗДТ1. Почти всеки втори пациент със ЗДТ1 е с повишена обиколка на талия според нормите по пол. Szadkowska и сътр. също докладват, че около 50% от популацията със ЗДТ1 са с наднормено тегло или затлъстяване (432). Настоящото изследване следва съвременните тенденции за доближаване на ИТМ на пациентите със ЗДТ1 до ИТМ на общата популация, който расте с тенденция нагоре (433). Все пак, в сравнение със скорошни големи европейски проучвания при пациенти със ЗДТ1, средният ИТМ в нашата популация остава по-нисък, с медиана 23.52 (21.13-26.37) в сравнение с докладвания от Fellingner и сътр. при австрийска кохорта със ЗДТ1 - 25.9 ± 4.2 (433), както и спрямо друго голямо германско проучване (n=31119), където медианата на ИТМ е 25.3 ± 6.1 (109).

Затлъстяването заема централна роля в развитието на кардио-метаболични усложнения, тъй като се съчетава и с други рискови фактори като АХ и дислипидемия (433). Повишената висцерална мастна тъкан и подкожна мастна тъкан в коремната област са тясно свързани с метаболични последствия и съдови усложнения (434). Още проучването Framingham разкрива, че повишението в телесното тегло определя развитието на хипертония при 26% от мъжете и

28% от жените в изследваната популация (435). Неслучайно с най-висока честота от всички изследвани метаболитни параметри в нашата популация е повишената обиколка на талия, маркер за висцерално затлъстяване. В нашето проучване честотата на АХ и дислипидемия също показват значимо по-висока честота в групата с ИТМ >25 kg/m². Наред с тях всички показатели за индиректно определяне на инсулиновата чувствителност, дневните общи инсулиновите дози, нивата на пикочна киселина и hsCRP, чернодробните ензими АЛАТ, ГГТ и алкална фосфатаза са значимо по-високи в групата на ЗДТ1 с наднормено телесно тегло. Основните рискове от наличието на повишено телесно тегло и затлъстяване за общата популация, са валидни и за ЗДТ1 и се асоциират с инсулинова резистентност и развитие на MetС, понижено качество на живот, повишена смъртност, сърдечно-съдови заболявания, остър миокарден инфаркт, злокачествени заболявания и повишена обща смъртност (81,436-439). Проучването DCCT показва, че при пациентите в интензифицираното рамо с най- изразено повишаване на телесното тегло се наблюдават и други метаболитни отклонения – липидни нарушения, артериална хипертония и атеросклероза (233,436). Още преди десетилетие, голямо проучване доказва независимата роля на затлъстяването за развитието на субклинична атеросклероза, дори при отсъствие на други метаболитни отклонения в популацията от ЗДТ1 (440). Повишеният ИТМ при лица със ЗДТ1 се асоциира с повишен кардио-метаболитен риск и предразположеност към диабетни хронични усложнения в сравнение с лица със ЗДТ1 и нормален ИТМ (120). За разлика от няколко предишни проучвания (69,286,433), не установихме данни за значимо по-висока честота на микроалбуминурия в групата с наднормено телесно тегло спрямо групата с нормално тегло.

Интересен е фактът, че групата със ЗДТ1 и ИТМ >25kg/m² не показва по-лош гликемичен контрол в сравнение с тази с нормално телесно тегло, което е в съгласие с проучването на Fellingner и сътр. (433), но в противовес с някои предходни проучвания (69,286). Групата със ЗДТ1 и наднормено тегло е с по-високи инсулинови нужди за постигане на съизмерим гликемичен контрол спрямо инсулиновите нужди на пациентите със ЗДТ1 и нормално телесно тегло и при двете проучвания. Вероятно численото увеличаване на инсулиновите дози при липса на разлика на съотношението на количеството инсулин към телесна маса, означава, че практически са необходими по-високи инсулинови дози за поддържане на оптимален гликемичен контрол при повишаване на телесното тегло. Средната доза базален инсулин, докладвана от Fellingner и сътр. е 0.65 U/kg/ден (0.51-0.80), като сходни данни показва и нашата популация с наднормено тегло и ЗДТ1 – 0.66 U/kg/ден (0.50-0.84) (433). Тъй като аплицирането на повече инсулин може да води до увеличаване на телесното тегло, това създава предпоставка

за порочен кръг в тази популация, в който наличното наднормено тегло обуславя нуждата от по-големи количества инсулин за преодоляване на наличната инсулинова резистентност, като инжектирането на екзогенен инсулин промотира повишаване на телесното тегло.

Cantley и сътр. изказват предположението, че ИТМ е функция на давността на заболяването ЗДТ1, като в тяхното проучване със 107 лица със ЗДТ1 и среден ИТМ 25.4 (22.8-30.0) демонстрират по-голяма давност на диабета в групата с ИТМ >25 kg/m² в сравнение с пациентите със ЗДТ1 с нормално тегло (343). При нашия сравнителен анализ ИТМ не се променя значимо между изследваните групи според давността на заболяването. Вероятно причините за високото тегло в тази популация се дължат и на множество фактори преди изявата на ЗДТ1. В световен мащаб се наблюдава трайна тенденция към прогресивно покачване на процента на наднормено тегло и затлъстяване и на оформен МетС при пациенти със ЗДТ1, като честотата им е висока още към момента на диагностициране на заболяването. Честотата на докладваното наличие на наднормено тегло и затлъстяване още преди изява на ЗДТ1 в нашата кохорта общо достига 20.5%, дефинирано с ИТМ >25 kg/m². Следователно нашите данни подкрепят твърдението, че екзогенният инсулин не може да бъде смятан за единствен фактор за повишаването на телесното тегло при пациенти със ЗДТ1.

Редица проучвания съобщават за наличие на метаболитни нарушения дори при нормално телесно тегло и дори сред подрастващи със ЗДТ1 с нормално телесно тегло (441). При поданализ на групата ни лица със ЗДТ1 и нормално според ИТМ телесно тегло, се установи, че 20.5% от изследваните лица са с повишена обиколка на талия според нормите по пол. Следователно, 1 на всеки 5 лица с ИТМ <25 kg/m² има неустановено висцерално затлъстяване, Поради подобна дискордантност в честотата на затлъстяване според различните методи за оценка, Parente и сътр. спекулират, че обиколката на талия е по-надежден антропометричен показател за висцерално затлъстяване при лица със ЗДТ1 в сравнение с ИТМ (353), като нашето проучване потвърждава това откритие. Cantley и сътр. също наското откриват, че 1/4 от изследваните лица със ЗДТ1 с нормално тегло са всъщност с двоен диабет, което може да се дължи на различни фактори, някои от които свързани с намалена основна обмяна, намалена физическа активност, свободна мастна маса (343). Предвид факта, че двойният диабет е доказано свързан с повишен риск от микро- и макроваскуларни усложнения, сърдечно-съдова заболеваемост и обща смъртност в сравнение с пациенти със ЗДТ1 без инсулинова резистентност (442), използването на обиколката на талия като лесно измерим маркер би помогнало да се отдели такава популация и група с пациенти, които имат по-висок сърдечно-съдов риск и които биха имали полза от таргетирани терапии, повлияващи инсулиновата

резистентност. Така затлъстяването, наред с гликемичния контрол, се превръща в модифицируем рисков фактор при ЗДТ1.

Артериална хипертония

АХ е често срещано отклонение и при пациенти със ЗДТ1, за което свидетелстват редица ранни литературни данни. Още проучването САСТ1 демонстрира повишена честота на АХ при лица със ЗДТ1 спрямо здрави контроли, сравнени по пол и възраст (43% спрямо 15%, $p < 0.001$) (218). Проучването EURODIAB разкрива, че една четвърт от изследваната популация със ЗДТ1 има стойности на артериално систолно и диастолно налягане над 140/90 mmHg (217). За разлика от тях, АХ засяга една трета от нашата кохорта (АН >130/85mmHg), превръщащи я във втори по честота метаболитен компонент след повишената обиколка на талията. Артериалната хипертония е водещ рисков фактор и в проучването FinnDiane (286). Към рисковите фактори за АХ, каквито са хроничното бъбречно заболяване и затлъстяването, при ЗДТ1 и хипергликемията показва силна корелация с риска от артериална хипертония. Тази връзка се потвърждава и от редуцията на честотата ѝ с 24% при прилагане на интензивно инсулиново лечение (219). В нашето проучване категоричната връзка между двата фактора не беше потвърдена, вероятно поради крос-секционния характер на изследването.

Както стана ясно, АХ показва пропорционално нарастване с възрастта в изследваната популация, което не е изненадващо, предвид естественото развитие на артериална ригидност с процеса на стареене, който засяга и съдовете. Затова, за да установим независими детерминанти за наличие на АХ в изследваната популация, последващите анализи между кардио-метаболитните променливи параметри бяха контролирани по възраст. Регресионният анализ дефинира отношението албумин/креатинин в урината като независим детерминант за наличие на АХ при ЗДТ1 за двата пола, като ранните бъбречни промени са известен акцелератор на хипертонията. Допълнително, при мъжете със ЗДТ1 независим детерминант се оказва повишената обиколка на талия, докато при жените процентът общотелесна мастна маса се оказва решаващ за наличието на АХ. Половите различия в телесната мастна тъкан и разпределението ѝ са добре документирани. Жените обикновено се характеризират с по-голяма телесна мастна маса и предилекционно натрупване на мастна тъкан в глутеофеморалната област, докато мъжете са по-податливи към отлагане на мазнини абдоминално, особено около коремните вътрешни органи, определяно като висцерално затлъстяване (443). В нашата кохорта, обиколка на талия за мъже над 92 см повишава относителния им риск за наличие на АХ 1.8 пъти с чувствителност 65% и специфичност 65%. Забележително е, че тази гранична

стойност е по-ниска от определената за наличие на MetC стойност от 94 см при мъже, което показва, че вероятно прагът за развитие на метаболитни отклонения в тази популация е по-нисък от този на общата популация и ЗДТ2. При жени със ЗДТ1 генерализираното затлъстяване изглежда по-решаващ фактор пред висцералното по отношение на риска за АХ, като общотелесна мастна маса над 32% повишава риска за наличие на АХ близо двукратно. Важно е да се отбележи, че дефинираната cut-off стойност за АСR от 1.0 mg/mmol е доста по-ниска от граничната стойност за определяне на микроалбуминурия, тоест промените на ниво бъбрек, водещи до развитие на АХ вероятно започват развитието си много по-рано преди клиничната изява на микроалбуминурия. Поданализът също показва силна корелация на систолното артериално налягане с ИТМ и АСR, които определят около 32% от вариабилитета при мъже и 33% от вариабилитета при жени.

В клиничната практика липсват ясни критерии за лечение на АХ при ЗДТ1, на което се дължи терапевтичната инерция по отношение на това метаболитно усложнение при ЗДТ1. В нашата кохорта само 24.5% от пациентите с установена АХ приемат антихипертензивна терапия, като осовен медикамент на първи избор са АСЕ-инхибиторите. Лимитирани са проучванията относно 10-годишния сърдечно-съдов риск и доживотен риск за развитие на сърдечно-съдова болест, както и относно ефикасността и подходящото време на започване на терапия в тази популация. Необходими са повече рандомизирани контролирани проучвания за изработване на базирани на доказателствата терапевтични стратегии. Следователно, към настоящия момент един ефективен и сигурен начин за повлияване на СС риск при ЗДТ1 е превенция на АХ чрез модифициране на рисковите фактори, установени в тази популация.

Липиден профил

Друг модифицируем сърдечно-съдов рисков фактор е дислипидемията при ЗДТ1. Повечето актуални препоръки подчертават, че решенията за лечение и интензивността на лечението се основават на оценка на сърдечно-съдовия риск в следващите 10 години, като препоръките са взаимствани на базата на резултати от проучвания при лица със ЗДТ2. Поради различния патогенетичен механизъм на двата типа ЗД, показатели които са с базално ниски нива при ЗДТ1 могат да доведат до погрешно подценяване на изчисления относителен риск за ССЗ. Вероятно младата популация от лица със ЗДТ1, при която липидните показатели се показват в нормални граници, могат да имат полза в най-голяма степен от липидопонижаващи средства за превенция отнесено към времето, в което вече ще се проявят извън референтните граници на нормата. Освен това, в нашето проучване прави впечатление високият процент на LDL

холестерол извън индивидуалните норми, определени с честота 79.8% според Американската диабетна асоциация и 87.6% според Европейското дружество по кардиология, като този показател е с отчетливо по-висока честота на отклонение в сравнение с маркерите за атерогенна дислипидемия по определението за MetC – HDL холестерол и триглицериди. Честотата на маркера apoB също показва висока тенденция да бъде извън индивидуалните норми за всеки пациент със ЗДТ1, като 193 от изследваните 285 лица имат apoB извън таргетни нива според рисковите групи на Американската диабетна асоциация, а според Европейското дружество те са 220 от изследваните 285. Като цяло критериите за таргетни нива на липидните показатели са по-строги при Европейското дружество в сравнение с тези на Американската асоциация, на което се дължи и разликата в процентните отклонения на показателите. Освен това изследването на LDL холестерол чрез ЯМР спектроскопия показва значими различия в нивата спрямо конвенционалното измерване, поради което е възможно привидно „нормалният“ липиден профил да подценява атерогенния риск при ЗДТ1. В тази връзка стремежът към по-строг контрол с по-ниски таргетни нива при обикновено изследване може да преодолее тази дискордантност в методите за анализ (444). От друга страна, Тесе и сътр. правят сравнителна оценка на СС-риск при популация от 575 възрастни участници на проучването STENO съобразно критериите на рисковия генератор SCORE за ЗДТ1. Те установяват, че 45% от пациенти със ЗДТ1 без кардиоваскуларен риск в STENO, се класифицират с висок риск според критериите на Европейското дружество по кардиология, но впоследствие не отговарят на висока сърдечно-съдовата събитийност при проследяване (445). Това показва дискордантността в определянето на необходимостта от липидопонижаващи средства и стратификация на риска при ЗДТ1 и показва, че изследването на конкретен липиден маркер в тази популация не е оправдан.

Прави впечатление, че нивата на HDL холестерол в нашата популация са по-високи в сравнение с контролната група, като това е потвърдено и от други задълбочени проучвания при ЗДТ1 и не е свързано с по-голяма протективна роля на конкретния липиден маркер. Hughes и сътр. установяват, че повишените нива на HDL холестерол при ЗДТ1 с добър гликемичен контрол се дължат на повишените нива на субфракция HDL2b (162). Въпреки нормалните или повишени стойности на HDL холестерол, доказаният СС риск при ЗДТ1 подкрепя теорията за настъпване на качествените промени в HDL холестерол в резултат на хроничната хипергликемия и оксидативен стрес, като редица проучвания показват, че тези промени са необратими, дори при възстановен добър гликемичен контрол. Допълнително при ЗДТ1 продължителността на експозиция на хипергликемията обикновено е по-дълга отколкото при

ЗДТ2, например. В нашата кохорта със ЗДТ1, атерогенните частици се проявяват като зависими до голяма степен от гликемичния контрол, като той се очертава основен модифицируем фактор за развитие на ССЗ в тази популация, както се изтъква и в проучването DCCT/EDIC (446).

Все пак като атерогенна дислипидемия в нашата кохорта бе възприета дефиницията на MetC, включваща понижен HDL холестерол и/или хипертриглицеридемия или прием на антилипемична терапия. Регресионният анализ определи пикочната киселина и систолното артериално налягане като независими фактори за наличие на атерогенна дислипидемия при жени със ЗДТ1. Известно е, че сърдечно-съдовите рискови фактори показват тенденция за „струпване“ и поява едновременно в определен момент. Множество изследователи наблюдават индивидуален праг на риска от развитие на атеросклеротична сърдечно-съдова болест. Може да кажем, че такъв праг за наличие на атерогенна дислипидемия при жени със ЗДТ1 е достигане до ниво на пикочна киселина над 220 $\mu\text{mol/L}$ и поддържане на систолно налягане над 118 mmHg. В настоящото проучване се показва независима връзка при мъже със ЗДТ1 единствено на общотелесната мастна маса като съдържанието ѝ над 20% се свързва с 1.5 пъти по-висок риск за наличие на дислипидемия. Известно е, че количеството телесна мастна маса се свързва пропорционално с количеството липиди, отделени в кръвообращението.

Пикочната киселина е друг известен компонент в метаболитните отклонения при ЗД, въпреки че не влиза в дефиницията на MetC. Интересна е ролята ѝ при ЗДТ1 в общия кардио-метаболитен риск, предвид нормалните ѝ стойности в тази популация. В нашата кохорта със ЗДТ1 също бяха отчетени нормални нива на урикемия, които са значимо по-ниски в сравнение с контролната група с НмГТ, поради което беше проведен сравнителен анализ между квартали вътрегрупово при ЗДТ1. Анализът демонстрира значимо по-високи нива на липидни показатели – LDL холестерол, триглицериди и не-HDL холестерол в четвърти квартал спрямо първи и втори квартал, а нивата на HDL холестерол, от своя страна, са значимо по-ниски в четвърти квартал спрямо останалите три квартали с по-ниски стойности на пикочна киселина. Подобна зависимост не се наблюдава отчетливо по отношение на други метаболитни параметри. С повишаване нивата на пикочна киселина нараства и честотата на MetC в четирите квартали, независимо от използваната дефиниция. Въпреки че рядко в тази популация се наблюдава хиперурикемия, то нивата на пикочна киселина все пак се явяват независим рисков фактор за дислипидемия. Те са от факторите, които са модифицируеми и могат да бъдат атакувани поотделно с цел да се намали общия сърдечно-съдов риск. При миши модели на високофруктозна диета Nakagawa и сътр. показват, че намаляването на серумните нива на пикочна киселина с препарати като алопуринол или банзобромарон предпазва от развитие на

MetC и инсулинова резистентност (447). Класическото виждане, което представя хиперурикемията като следствие на ефектите на инсулина и повишената бъбречна реабсорбция (448) отстъпва пред съвременните данни, според които наличието на повишени нива на пикочна киселина предшества други метаболитни прояви и имат прогностична роля за развитието на хиперинсулинемия и метаболитен синдром (449-450), вероятно поради вътреклетъчните й ефекти на ниво черен дроб, адипоцити и ендотелни клетки.

Все пак, като основен „виновник“ за нарастващата честота на MetC се дискутира пандемията от затлъстяване в общата популация, по този начин засягаща и отделни субпопулации, като тази със ЗДТ1. Установената в настоящото проучване честота на оформен метаболитен синдром при ЗДТ1 (33.6%) доближава докладваната преди няколко години честотата на метаболитен синдром в общата българска популация (35.7%) (451). Пациентите със ЗДТ1 се разглеждат като особено застрашени от повишаване на телесното тегло, свързано с някои особености в тяхното лечение. Връзката между инсулиновото лечение и повишаването на телесното тегло е демонстрирано още в проучването DCCT, което сравнява интензифицирания инсулинов режим спрямо конвенционалната терапия (452), а дори и 30-годишното проследяване на DCCT – EDIC демонстрира поддържане на тенденцията към повишаване на телесното тегло при тези пациенти (398,436). Сходни са данните и по отношение на честотата на MetC. В интензифицираното рамо на DCCT/EDIC процентът на пациентите с MetC нараства от 25.6% на 61.0% в рамките на 9-годишно проследяване спрямо покачване от 27.9% на 45.0% при конвенционалното лечение (288). Честотата на MetC при ЗДТ1 според различните дефиниции варира. При използването на дефиницията на JIS с хипергликемия в определението, 33.6% от нашите пациенти със ЗДТ1 отговарят на критериите за MetC. Докладваната честота е сходна с резултатите на проучването Metascreen в Италия (34%), което използва критериите на ANA-NHLBI (399), проучване на испанска популация (32%), което използва критериите на NCEP, АТРИИ (417), проучването DCCT/EDIC при американска популация (36%), което използва критериите на IDF (288) и скорошно проучване на мексиканска популация (33%), което използва същите критерии на JIS (453). Всички изследвани кохорти използват класическите дефиниции, въпреки че поради ултимативният характер на критерия за хипергликемия, честотата на MetC може да бъде преекспонирана. Нашият сравнителен анализ показва, че независимо от използването или не на хипергликемията в определението, нивата на статистическа значимост между изследваните кардио-метаболитни параметри остават сигнификантни между групите. Следователно, въпреки първостепенната роля на

хипергликемията при ЗДТ1, наличието на останали метаболитни компоненти е свързано с един и същ метаболитен профил.

Дискутабилен остава въпросът дали дефинициите за MetC успяват да отговорят напълно на поставената цел да стратифицират пациентите с повишен сърдечно-съдов риск при ЗДТ1. Една от причините е неприложимостта на всички критерии в тази популация. Докладваната честота за MetC, използвайки критериите на СЗО например, достига до 45% и като цяло е по-висока спрямо използването на други критерии, вероятно поради наличието на микроалбуминурия (283-287). По-съвременните формулировки изключват микроалбуминурията, която е и хронично усложнение в тази популация. Дефиницията на IIS обхваща и групата пациенти, отговарящи на критериите на IDF (294), поради което е подходяща за изследване на възрастни със ЗДТ1. Друг проблем е в надеждността на използване на дефиницията на MetC в неговата цялост при популация като ЗДТ1. Смята се, че по-точно е да се говори за наличие на инсулинова резистентност в тази популация или двоен диабет. Някои проучвания доказват, че сборът от отделните метаболитни компоненти е по-надежден рисков фактор от дефинирането на MetC, ако приемем, че инсулиновата резистентност лежи в основата на всяко метаболитно нарушение. В голямото международно мултиетническо проучване INTERHEART рискът от ОМИ се повишава с натрупването на повече метаболитни критерии. В тази връзка Американската Диабетна Асоциация и Европейската Асоциация за изучаване на Диабета се обединяват в становище, което гласи, че клиницистите би следвало да оценяват и третираат индивидуално всеки сърдечно-съдов рисков фактор, без да е нужно пациентът да достигне задължително 3 от 5-те критерия за MetC.

Към момента нито една от дефинициите не обхваща критерии като фамилна анамнеза за ЗДТ2, наличие на стеатозна болест или хиперурикемия, проинфламаторното и протромботично състояние, наличие на жлъчни камъни, поликистозна болест на яйчниците, обструктивна сънна апнея – фактори, доказано свързани с ролята им в комплексната оценка на общия метаболитен риск при пациентите. Въпреки това се смята, че тези компоненти са свързани и при тях действат общи патофизиологични механизми, поради което не могат да останат недиагностицирани и неклассифицирани в рисковата категория, било то дори само клинично. Търсенето на индивидуални рискови фактори и компоненти на MetC сред ЗДТ1 би помогнало за идентифицирането на такава клинично-значима рисковата група, при която таргетни терапии към подлежащата инсулинова резистентност биха намалили риска от по-нататъшно развитие на СС усложнения. Тези рискови фактори са модифицируеми и обратими чрез подходяща промяна в стила на живот или фармакотерапия.

Отношение на някои специфични маркери в популацията със ЗДТ1

В настоящия анализ е направено сравнение между пациенти със ЗДТ1 и лица с нормален глюкозен толеранс, като всички участници (96 лица) допълнително са подразделени спрямо наличието на MetC. Настоящото изследване има за цел да се определят и сравнително да се анализират нивата на отделните метаболитни фактори извън гликемията, които водят до повишен сърдечно-съдов риск при изследваните популации.

Доказано е, че индексът на телесна маса (ИТМ) сам по себе си не предоставя информация относно тъканния състав и разпределението на мастната тъкан, а някои проучвания доказват дори т.нар. „парадокс на ИТМ“, при който пациенти с доказано сърдечно-съдово заболяване, имат по-добра прогноза при наличие на по-висок ИТМ (454). Така или иначе този индекс беше елиминиран като дискутабилен фактор още при предварителната селекция на пациенти, като бе уеднаквен между групите с НмГТ с MetC и ЗДТ1 с MetC, и съответно между групите с НмГТ и ЗДТ1 без MetC. В настоящия анализ индексите за висцерално мастно натрупване - обиколка на талия и площ на висцерална мастна маса показват значими разлики между групите с еднакъв глюкозен толеранс спрямо наличието на MetC. Тези данни са потвърдени с множество проучвания през последните 30 години, които ясно доказват независимата роля на висцералното затлъстяване за сърдечно-съдова заболеваемост и смъртност (455) и следват логично от предварителната селекция на участници по ИТМ в нашето изследване.

От останалите маркери, които следват от дефиницията на MetC (274), тези, които в настоящия поданализ показват значими разлики в групите с MetC, независимо от глюкозния толеранс, са систолното и диастолното артериално налягане, и повишените нива на триглицериди. Извън дефиницията, само показателите ACR и AGEs показват статистически значима разлика при наличие на MetC при ЗДТ1 спрямо групите с НмГТ. В скорошно проучване мексиканска група научни изследователи също доказват развитие на микроалбуминурия, както и понижаване на скоростта на гломерулна филтрация при пациенти със ЗДТ1 и MetC (456). Неслучайно албуминурията фигурира в една от дефинициите за метаболитен синдром на Световната здравна организация от 1999 г (457). Повишеното тъканно натрупване на крайни продукти на гликиране (AGEs) отразява дълготрайния гликемичен контрол и участва във феномена на „метаболитна памет“ (458) като способства за развитието на усложнения и е доказан независим маркер за сърдечно-съдово заболяване при захарен диабет (459).

Няколко маркера в настоящия поданализ очертават самостоятелната роля на гликемията и свързаните с нея кардиометаболитни рискови фактори за повишения сърдечно-съдов риск. Традиционно, при изследване на стандартни липидни маркери, класическият пациент със ЗДТ1

се представя с нормални липидни нива (170,460). При качествената оценка на липидни показатели, настоящият субанализ на липопротеинови съставки показва липса на значима разлика в нивата на липопротеин (а) при сравнението на групите с MetC т.е. наличието на ЗДТ1 без MetC е независимо свързано с повишени нива на липопротеин (а), което съвпада с предходни литературните данни (461-462). Тази независима връзка е доказана и при деца със ЗДТ1 (463). В актуалните препоръки на Европейското дружество по кардиология от 2020 г се посочва, че повишените нива на липопротеин (а) са свързани с макроваскуларни усложнения, калцификация на аортната клапа и албуминурия при захарен диабет (187). Поради независимата роля на тази частица в общия атерогенен риск, изследването ѝ при ЗДТ1 е оправдано с цел верифициране на сърдечно-съдовия риск в тази популация и адекватна превенция и лечение (461).

Еднопосочни са и резултатите по отношение на нивото на apoA1, което е по-високо в групите със ЗДТ1 спрямо тези с нормален глюкозен толеранс, независимо от наличието на MetC, потвърдено и от други изследователи (464). Чрез мас-спектрометрия Jaleel и сътр. откриват повишена оксидативна увреда върху изоформи на apoA1 при пациенти със ЗДТ1 с лош гликемичен контрол, което се разглежда като потенциален подлежащ механизъм за ССЗ (465).

В поданализът също се установиха повишени нива на HDL холестерол при пациентите със ЗДТ1, независимо от наличието на MetC, което е в синхрон с предишни изследвания (176,466). Тези резултати не би следвало да бъдат тълкувани в контекста на понижен кардио-метаболически риск в тази популация, тъй като има данни, според които HDL холестеролът вероятно е неактивен спрямо oxLDL, т.е. не изпълнява протективна функция, на базата на вероятни качествени промени на частиците HDL холестерол в условията на хипергликемия, което потенцира превръщането им в проатерогенни (467-468). В проучването на Gourgar и сътр. протеомният анализ на HDL холестерола показва компонентни промени в HDL холестерола в групата на ЗДТ1 с лош гликемичен контрол, дефиниран с HbA1c >7.6% (176). Данните от настоящото проучване по отношение на интерпретацията на нивата на липидните показатели са при сходна популация пациенти със ЗДТ1 със средни стойности на HbA1c - 8.7% (7.2-9.8) и 9.1% (8.1-10.1).

Въпреки че се смята, че пикочната киселина играе ключова роля в развитието MetC (469), нашите данни от сравнителния анализ на подгрупата не потвърждават очакваното по-високо ниво при наличие на MetC. Още повече, независимо от наличието на MetC, в настоящото проучване нивото на пикочна киселина при лицата със ЗДТ1 е значимо по-ниско в сравнение с НМГТ. Данни на Bjornstad и сътр. също демонстрират понижени нива на пикочна киселина при

пациенти със ЗДТ 1 в сравнение със здрави контроли (242). На базата на наличните данни може да се спекулира, че пикочната киселина вероятно има значение като протективен фактор при ЗДТ1 и дори някои автори доказват ролята ѝ във възстановяването на ендотелната функция при ЗДТ1 (470).

Въпреки тенденцията към по-високи нива на hsCRP при пациентите със ЗДТ1, разликата не достига статистическа значимост. Като доказан маркер за нискостепенно възпаление hsCRP очаквано следва да е повишен при наличие на хипергликемия и MetC. Липсата на сигнификантност вероятно е поради сравнително малкия брой участници.

Въпреки натрупаните данни в подкрепа на практическата значимост на остеопонтин като биомаркер за сърдечно-съдов риск при ЗДТ2 (471), исхемичен мозъчен инсулт (472) и атеросклероза на каротидните артерии (473), неговата употреба не е валидирана и не се използва широко в ежедневната клинична практика, като значението му като възпалителен маркер, произхождащ от висцералната мастна тъкан, предстои да бъде изяснено (474). Нашите резултатите също потвърждават противоречивата роля на остеопонтин като нов маркер за MetC, тъй като не се открива статистически значима разлика между двете групи със ЗДТ1, както и между двете групи с нормогликемия. В настоящото проучване групите със ЗДТ1 имат значимо по-високи нива на остеопонтин спрямо кореспондиращите им по наличие на MetC групи с НмГТ. Независима връзка между високи нива на остеопонтин и ЗДТ1 се потвърждава и от друг научен колектив при деца (475). Сходни резултати предоставят Caserza и сътр., които докладват по-високи базални нива на остеопонтин при нарушена гликемия на гладно в сравнение с нормогликемия, а при проследяване на тези две групи след 1 година понижаването на серумен остеопонтин се оказва независим предиктор за подобрене в гликемичния профил (476). Потенциален механизъм за връзка между двете е предложен от Cai и сътр., които предполагат, че хипергликемията повишава експресията на остеопонтин чрез глюкозо-индуцирани процеси на ацетилиране и метилиране на хистони (477), както и от Zhang и сътр., според които хипергликемията провокира синтезата на остеопонтин чрез активация на FoxO1 (478). Тези данни подкрепят идеята, че при ЗДТ1 на преден план стои гликемията като фактор за нискостепенното възпаление в по-голяма степен от съпътстващите компоненти на MetC в техния континуум.

По отношение на изследваните ендотелни фактори, само при ендотелин-1 отчитаме повишени нива в двете групи със ЗДТ1 спрямо групата с НмГТ и MetC, което вероятно се дължи на преваляване на хипергликемично-индуцирана пред метаболитно-индуцирана ендотелна дисфункция в изследваната кохорта. Резултатите ни по отношение на VEGF-A са сходни с тези

на Zafar. и сътр., които също доказват водещо значение на хипергликемията за експресия на VEGF-A, а не на наличието на повишено телесно тегло (333). Това е изненадващо откритие, тъй като ангиогенезата е процес, характерен за една разрастваща се мастна тъкан при повишаване на телесното тегло (339). Някои автори спекулират, че вероятно в случаи на съхранена инсулинова чувствителност, затлъстяването самостоятелно не би било достатъчен стимул за експресия на VEGF-A (333). Това е възможно поради липсата на най-мощния стимул за експресия на VEGF, а именно хипоксията, каквато възниква в случай на вазоконстрикция, предизвикана в състояние на инсулинова резистентност. От друга страна, някои автори откриват значима разлика в нивата на VEGF-A, измерени в серум и в плазма, като плазмените нива се отчитат значимо по-ниски вероятно поради натрупването на VEGF в активираните тромбоцити. При нашият анализ те са измерени в серум, поради което са с добра представителност (479).

Настоящият поданализ на 4-те дефинирани подгрупи с пълно съответствие по възраст, пол и ИТМ показва, че наличието на MetC не дава сигнификантна разлика в нивата на изследваните маркери и основни сърдечно-съдови рискови фактори, като изключим критериите по дефиниция. Показателите apoA1, Lp(a) и ендотелин-1 вероятно са свързани с по-висок риск при ЗДТ1, независимо от присъствието на MetC.

Индекси за инсулинова чувствителност

Поради трудностите за провеждане на „златния стандарт“ за определяне на инсулиновата чувствителност при ЗДТ1, еугликемична кламп техника, в клиничната практика се дефинират индиректни индекси, на базата на антропометрични и биохимични показатели, като тези индекси са съпоставени в различни проучвания според златния стандарт. В групите с MetC очаквано индексите за инсулинова чувствителност eGDR и lnGDR са по-ниски, а индексите TG/HDL холестерол и VAI са по-високи в сравнение с групата без MetC, което предполага по-висока степен на инсулинова резистентност. В нашата популация с най-висока чувствителност и специфичност за откриването на оформен MetC по класическата дефиниция на JIS бяха дефинирани следните cut-off стойности – за eGDR 7.7 mg/kg/min, за VAI 1.3 и за WtHR 0.51. За сравнение, в мексиканска популация стойност на eGDR под 7.32 mg/kg/min показва 80% чувствителност за откриване и се доказва като най-чувствителния маркер от всички индекси за детекция на MetC (453). В друга испанска популация eGDR под 8.77 mg/kg/min показва 85% специфичност и 100% чувствителност (417), а в американска популация Tam и сътр. показват стойност под 5.6 mg/kg/min с по-ниска чувствителност 75% и по-ниска специфичност 71% за

определяне наличието на инсулинова резистентност (480). Ferreira-hermosillo и сътр. определят отношение на талия към ръст (WHtR) над 0.52 за дефиниране на MetC при ЗДТ1 (345), което е съпоставимо с нашите резултати.

Неалкохолна стеатозна болест

Неалкохолната стеатозна болест често присъства заедно с наличието на ЗД и MetC, както и с наднорменото тегло в един и същи индивид (481,482). Има ясни данни, че наличието на НАСБ е свързано с влошаване на гликемичния контрол (367-368,483), вероятно поради възникналата на ниво черен дроб инсулинова резистентност и трудностите за нейното преодоляване. Нашият анализ показва нуждата от повишени прандиални и базални инсулинови дози при нарастване на степента на стеатоза. В същото време, не се наблюдава значима промяна в инсулиновите дози на единица телесно тегло между изследваните групи с различни степени на стеатоза и без стеатоза. Сходно на нашите резултати, Cusi и сътр. откриват, че инсулиновите дози като абсолютни единици са по-високи при пациенти със ЗДТ1 и стеатоза, но за разлика от нашия анализ, те разкриват и повишаване на инсулиновите дози на единица телесно тегло (390). Липсата на такава зависимост в нашето проучване може да се обясни с хипотезата на Llaurodo и сътр. (484), според която поради липсата на градиент между портална и периферна хиперинсулинемия при ЗДТ1 (485), инсулиновите нужди не следва да бъдат функция на телесното тегло, както е при ЗДТ2 (486-487). Клиничните последици от това най-общо са, че при пациентите със ЗДТ1 и стеатоза са необходими по-високи общи инсулинови дози в сравнение с пациентите без стеатоза.

От друга страна въпреки липсата на сигнификантна разлика в нивата на HbA1c при сравнителен анализ между групите с и без стеатоза, допълнителният регресионен анализ, разкрива 3.2 пъти по-висок относителен риск за наличие на чернодробна стеатоза при лош моментен метаболитен контрол, отразен с HbA1c >7% . Натрупването на крайни продукти на гликиране, което отразява в по-дългосрочен план гликемичния контрол, разкрива сигнификантна разлика между групите със ЗДТ1 според наличието на стеатоза. Резултатите вероятно се дължат на т.нар. глюкозна токсичност, при която хроничната хипергликемия променя инсулиновата чувствителност в черния дроб (488-489). В условия на хипергликемия се засилва транспорта на глюкоза през GLUT2 рецепторите и по този начин се индуцира превръщането на въглехидрати в мазнини (490). Също така редица транскрипционни фактори, участващи в чернодробния метаболизъм, се активират в състояние на хипергликемия и усилват процесите в насока липогенеза (490). Може да предположим, че НАСБ се развива при

лица със ЗДТ1 при нарушена инсулинова чувствителност, вследствие на влошен метаболитен контрол. Независимо от причините за нейната поява, чернодробната стеатоза представлява клинично предизвикателство поради асоциираната хипергликемия, провокираща иницирането и прогресията на хронични усложнения (367-368) и неблагоприятен кардио-метаболитен профил при ЗДТ1 (374,378). Предвид различния патогенетичен механизъм при двата типа ЗД, някои автори смятат чернодробната стеатоза за предшественик и дори „необходим терен“ за развитието на останалите метаболитни отклонения при ЗДТ1. Възможно е черният дроб да е свързващо звено между хипергликемията и появата на останалите метаболитни отклонения при ЗДТ1. В настоящето проучване наличието на стеатоза увеличава 2.1 пъти риска за наличие на MetС по дефиниция на JIS с хипергликемия (95%CI [1.47-3.13], $p < 0.0001$).

Както генерализираното, така и висцералното затлъстяване са съпътствани от инсулинова резистентност и са основни фенотипни характеристики, свързани с НАСБ (354). Поради неизменната връзка на НАСБ с наднорменото тегло и затлъстяването, е важно е да се отбележи, че групата със ЗДТ1, при която е направено изследването транзитна еластография не е преселектирана по отношение на телесно тегло и е с медиана на ИТМ 24 (22-27) kg/m^2 . Резултатите от сравнителния биоимпедансен анализ на телесния състав разкриват, че както показателите за общо, така и за висцерално затлъстяване, са значимо по-високи при ЗДТ1 и НАСБ спрямо групата без регистрирана НАСБ, и освен това нарастват линейно с повишаване на степента на стеатоза. Връзката с тези показатели е независима от възрастта и гликемията, като по този начин подчертава ролята на тези фактори като основни детерминанти за наличието на НАСБ при възрастна популация със ЗДТ1. След разделяне на кохортата по пол, обиколката на талия се очертава като независим рисков фактор за наличието на чернодробна стеатоза при жени със ЗДТ1. Дефинира се гранична стойност от 82.5 см с най-добра специфичност и чувствителност за откриване на НАСБ. Скорошен метаанализ на 20 проучвания дефинира обиколката на талия като най-силния антропометричен предиктор на чернодробна стеатоза (491). Друго интересно проучване разкрива, че редуцията на обиколката на талията, независимо от прилагания диетичен режим, има доказани ползи в насока на превенцията на развитие на стеатозна болест (492). Важно е да се отбележи, че стойността на cut-off от 82.5 см е близка до стойността за определяне на повишена обиколка на талия според критериите на MetС при жени – 80 см, поради което може да се спекулира, че в момента на диагностициране на повишена обиколка на талия при жена със ЗДТ1, трябва да се предприемат мерки с оглед превенция от развитие на стеатозна болест и съпътстващите я усложнения.

При разделяне на изследваната кохорта според телесното тегло, анализът демонстрира отново независима връзка на НАСБ с обиколката на талия при слаби индивиди със ЗДТ1 (ИТМ <25 kg/m²)(p=0.01), докато в групата с наднормено телесно тегло (ИТМ >25 kg/m²) вероятно обиколката на талия също е определящ фактор, който обаче не достига статистическа значимост (p=0.061), може би поради по-малката представителност на извадката при разделяне на изследваната кохорта в подгрупи. При наличие на наднормено тегло, стеатозата демонстрира по-силна връзка с факторите, според които е контролиран анализът, а именно моментната гликемия, изразена с HbA1c, и възрастта.

Въпреки че по литературни данни и, както стана известно в настоящия анализ, наднорменото тегло повишава сигнификантно риска от наличие на НАСБ, може да се направи заключение, че наличието на нормално телесно тегло не елиминира риска от НАСБ при ЗДТ1, след като в изследваната група с нормално телесно тегло, наличието на стеатоза се регистрира при почти половината от участниците (46.6%). Резултатите следва да бъдат интерпретирани в контекста на броя участници, тъй като регистрирана стеатоза се среща в 27 от 72 лица със ЗДТ1 и ИТМ <25 kg/m². В литературата се натрупват все повече данни за наличието на стеатоза при слаби индивиди, обозначено в английските източници с общото понятие „lean NAFLD (493-494). Вероятна причина за него е инсулиновата резистентност дори в отсъствие на затлъстяване и диабет (495). Това още веднъж потвърждава съждението, че вероятно НАСБ е по-скоро ранен предиктор или предшества останалите метаболитни нарушения в един индивид с нормално телесно тегло, какъвто в повечето случаи е и пациентът със ЗДТ1 (496). Това означава, че при тези лица съществува инсулинова резистентност и те се намират в условия на повишен СС риск, който бива пренебрегнат в случай на използване единствено на стойностите на ИТМ и дефинитивното им квалифициране с нормално телесно тегло. Честотата на НАСБ, докладвана в настоящия анализ при слаби индивиди, е по-висока от литературни данни за общата популация – около 10% (482,497), което може да се дължи на по-малката изследвана група или на фактори, свързани с диабета, и по-специално с негативния ефект на хипергликемията. Други вероятни причини са някои особености на популацията като съвременни тенденции към нисковъглехидратна, но високопротеинова и маслена диета или застоял начин на живот, характерен при тази популация, поради страха от хипогликемични епизоди (498). Всички тези резултати потвърждават нуждата от скрининг за НАСБ при възрастни със ЗДТ1, дори при наличие на нормално телесно тегло, както и нуждата от класификация на риска с други антропометрични показатели, различни от ИТМ.

Въпреки известните данни за повишаване на честотата на НАСБ с нарастване на броя на компонентите на MetС в един индивид (499), настоящият анализ не потвърди убедителна зависимост между двете състояния в изследваната популация. Това още веднъж извежда гликемията на преден план като независим рисков фактор за развитие на стеатоза при възрастни със ЗДТ1. Независимо от причините за нейното възникване, веднъж появила се, НАСБ се отнася като независим сърдечно-съдов рисков фактор доказано и при ЗДТ1 (442), независимо от присъствието на други традиционни кардио-метаболически рискови фактори (374). Нашият анализ също демонстрира значима връзка на НАСБ с диабетната полиневропатия, подобно на откритията на други автори (368).

Една от причините това състояние да остава недооценено в клиничната практика е, че НАСБ е диагноза на изключението, асимптоматично състояние, при което рутинните чернодробни маркери не кореспондират с манифестна изява на състоянието (500). При ЗДТ1 те се очертават като ненадеждни маркери за проста стеатоза (366,501), както се потвърди и от нашето проучване, където дори при втора и трета степен на стеатоза, чернодробните ензими остават в референтни граници. Настоящото изследване демонстрира висока честота на НАСБ (49.6%) сред възрастна популация със ЗДТ1, установена посредством транзиентна еластография, като резултатите са сравними с тези на други кохорти със ЗДТ1, където чернодробната стеатоза е оценена с ултрасонография (366,502). Към настоящия момент според литературни данни са проведени само две подобни проучвания на популация със ЗДТ1 чрез транзиентна еластография, които демонстрират по-ниска честота от докладваната от нашия екип (503-504). Разликата с тези проучвания се дължи вероятно на преселекция на пациентите и дефинирането на НАСБ като фиброза, за разлика от нашият анализ, приемащ обикновената стеатоза за НАСБ. Изследваната популация със ЗДТ1 в настоящият анализ е непреселектирана и в нея преобладават ниски и умерени степени на НАСБ, като фиброза се открива в единични случаи. Това е в съгласие с литературните данни, които посочват преобладаване на фиброзни чернодробни промени при ЗДТ2 в сравнение със ЗДТ1 (364,505). Откритата висока честота на стеатоза при ЗДТ1 може да се дължи на по-висока чувствителност на метода транзиентна еластография при слаби индивиди, каквито са преобладаващо пациентите със ЗДТ1.

Граничната стойност за идентифициране на първа степен стеатоза S1 (отговаряща на засягане на 5-10% от хепатоцитите), оценена с FibroScan, варира в различните проучвания от CAP 222 до 323 dB/m (506). Дефинираната гранична стойност в настоящия анализ е 233 dB/m, показваща най-чисока чувствителност и специфичност за откриване на стеатоза спрямо сравнителен анализ с ехографско изследване като референтен метод. Данните са сходни с дефинираните

гранични стойности на Sasso и сътр. (507) и Meyer и сътр. (508) при пациенти с разнородни хронични чернодробни заболявания (съответно $CAP > 238$ dB/m и $CAP > 283$ dB/m). Друго проучване на Karlas и сътр. показва по-висока стойност на CAP 248 dB/m в различни етнически групи (509). Данни от друг български автор също утвърждават стойността от 233 dB/m като демаркационна стойност, над която се приема за налична НАСБ (510).

От друга страна класическият метод за първична оценка на наличието на стеатоза – ехографията, според нашите сравнителни данни може да пропусне около 30% от диагностицирана с FibroScan чернодробна стеатоза, което е възможно да се отдаде на висока субективност на метода (511-512). В допълнение, както беше посочено, ултразвуковата техника е по-слабо чувствителна при наличие на лека стеатоза (383), каквато е преобладаваща в изследваната популация (S1 23.9% спрямо S2 11.1% и S3 14.5%). Следователно, може да смятаме FibroScan за по-чувствителен, надежден и обективен метод за оценка на наличието и степента на НАСБ при лица със ЗДТ1.

Индиректните индекси за чернодробна стеатоза и фиброза се утвърждават все повече в различни популации със своята полезност за лесна детекция на налични чернодробни нарушения на базата на антропометрични и биохимични показатели, като надеждността им в популация със ЗДТ1 все още е обект на интензивни проучвания (413-414,513-514). В анализ на площ под кривата, индексът FLI показва стойност 18, над която чувствителността и специфичността за откриване на НАСБ е най-висока в изследваната популация (AUC 0.74). Предложената в настоящия анализ стойност е по-ниска от дефинираната гранична стойност 30 в класическата формула, изведена от Bedogni и сътр. (413), тъй като тя се съчетава със значително по-ниски чувствителност и специфичност (съответно 50% и 83%) за нашата популация. Тези несъответствия в резултатите може да се дължат на хетерогенност в характеристиките на проучваните популации.

Подобно на предшестващ анализ, нашите данни също доказват добра корелация между стойността на CAP и степените на стеатоза според FLI, както при мъже, така и при жени със ЗДТ1. В споменатото проучване наличието на стеатоза е верифицирано посредством магнитен резонанс (391). Нашето проучване допълнително откри корелация на НАСБ, определена с FibroScan, със степените на индекса HSI, което към момента не е докладвано. Singh и сътр. откриват добра използваемост на индекса HSI при лица със ЗДТ1, но в тяхното изследване не използват сравнителна референтна образна диагностика (515). Честотата на установена фиброза в изследваната популация със ЗДТ1 е ниска и индексите за чернодробна фиброза не показват значима зависимост с данните от FibroScan, което е очаквано при пациенти със ЗДТ1, където

преобладават стеатозни метаболитни промени (363). Въпреки това, нашите резултати демонстрират числено по-високи стойности на фиброзния индекс NFS, вероятно поради това, че дори само наличието на диабет дава допълнителна точка и следователно резултатите са по-високи като цяло в сравнение с другите показатели като FIB-4 (516). За разлика от нашите данни, Singh и сътр. докладват честота на фиброза 2 до 22%, базирана само на индиректни индекси, без сравнителен метод (515).

Метаболитни компоненти и хронични усложнения на ЗДТ1

Наличието на компоненти на MetC при ЗДТ1 е често и е доказано свързано с повишен риск за хронични усложнения и сърдечно-съдова заболяемост и смъртност при ЗДТ1 (69,295). В срезови проучвания MetC се свързва най-вече с повишен риск от микроваскуларни усложнения, докато в проспективните кохорти прогнозната стойност на MetC за микро- и макроваскуларни резултати е непоследователна. В нашето проучване честотата на микро- и макросъдовите усложнения при ЗДТ1 значимо нараства в групата с дефиниран MetC, независимо от използваното определение. В анализа включихме последните актуални дефиниции на IDF и JIS, както и преработената от нас дефиниция на JIS без гликемия. В няколко на брой крос-секционни проучвания също се наблюдава връзка на MetC с наличието на ретинопатия (286), нефропатия (286,399), невропатия (286-287,399) и макросъдова болест (284,287). Регресионният анализ за нашата кохорта е контролиран по възраст, давност и гликемия, които заемат основен дял в причинността на микросъдовите усложнения при ЗДТ1 (424-427). Установи се, че албуминурия с много по-ниска от докладваната в литературата прагова стойност >1.1 mg/mmol, както и ниво на триглицеридите с прагова стойност >1.1 mmol/l се оказват независими детерминанти за наличие на диабетна ретинопатия при ЗДТ1. По отношение на микроалбуминурията като независими детерминанти се отнасят наличието на пикочна киселина >240 μ mol/l и систолно артериално налягане над 118 mmHg, вероятно поради директния увреждащ ефект на двата фактора на ниво бъбрек. При изследване на детерминантите на диабетна невропатия, най-силна връзка е установена с фактора, по който е контролиран анализа, а именно гликемичния контрол. Това е логичен резултат, след като хипергликемията е доказан и водещ рисков фактор за диабетна полиневропатия. От една страна, при ЗДТ1 интензивното инсулиново лечение е водещо в намаляване честотата на развитие на микросъдови усложнения (517-518), но модифицирането на други установени рискови фактори може да допринесе за редуциране на риска от усложнения в случаи когато инсулиновото лечение се свързва с повишаване на телесното тегло и съпътстващи рискове.

Голямото проучване DCCT демонстрира по-голяма честота на MetC в рамото с интензивна схема на лечение с 4-кратни апликации на инсулин в сравнение с конвенционалната група за период от 9 години, вероятно поради покачването на телесно тегло в първата група. Въпреки това повишаване на телесното тегло, групата с интензивна терапия имат по-малка честота на хронични усложнения (5). При проследяване за период от над 20 години въпросът стои по различен начин и увеличаването на телесното тегло се свързва с по-висок сърдечно-съдов риск, като този риск надвишава ползите от интензифицирания режим по отношение на протекцията от микросъдови усложнения чрез добър гликемичен контрол (21). Все пак DCCT подчертава важноста на оптималния гликемичен контрол за предотвратяване в дългосрочен план на микросъдовите и сърдечно-съдови усложнения на ЗД, дори с цената на увеличаването на телесното тегло, като рисковете от него тепърва ще са обект на дискусия (452). Това утвърждава инсулинът в оптимални дози като фундаменталното средство за лечение на ЗДТ1, като в бъдеще адювантни модулиращи затлъстяването терапии биха се включили към редовната терапия.

Докато справянето с индивидуалните рискови фактори при пациентите със ЗДТ1 следва да бъде стандарт при тях, то допълнителната стойност на определянето дали един пациент със ЗДТ1 отговаря на критериите за MetC, би добавило полза като маркер за инсулинова резистентност. По този начин би могло да се изолира група пациенти, при които използването на терапевтични средства, повлияващи инсулиновата резистентност, е възможно да намали сърдечно-съдовия риск. Например, добавянето на метформин към терапията, доказано повлиява намаляването на инсулиновите дози, потенцираното от намалението на инсулинови дози редуциране на телесно тегло, подобрене на липидния профил, редукция на дебелината на интима медия, което предполага общ кардиопротективен ефект на този медикамент (519-520). В нашата популация около 25-30% от пациентите с оформен комплекс на MetC са на терапия с метформин, като ефектът не може да бъде оценен, поради крос-секционния характер на изследването. Burchard и сътр. също коментират положителните ефекти от 6-месечно приложение на метформин в допълнение към инсулиновото лечение при млади възрастни диабетици с наднормено тегло, както по отношение на качествени промени на атерогенни липидни фракции, каквито са гликираният LDL холестерол и триглицеридите, и вероятно вторично на тях отчетена редукция на дебелината на интима медия на общата каротидна артерия (521). Индивидуални препоръки са необходими за адресиране на съпътстващите затлъстяването проблеми при ЗДТ1 в контекста на интензифицираното инсулиново лечение. Към момента няма официални препоръки за превенция и лечение на затлъстяването при ЗДТ1, като тази тема остава гореща точка за

множество дискусии, тъй като трябва да се постигне баланс в конкуренцията за постигане на оптимален гликемичен контрол, от една страна, и редуциране на телесното тегло, от друга, за превенция на усложненията (120).

Сърдечна автономна невропатия

Като доказан независим фактор за сърдечно-съдова смъртност при ЗДТ1, специално внимание заслужава едно нередко, но пренебрегвано усложнение, каквото е сърдечната автономна невропатия (407,522). Сред нашата популация със ЗДТ1 то се среща със средна честота 23.4%, която е сравнима с предходни проучвания, използващи същия метод за диагностика (225,523). Както в нашето проучване, така и съгласно литературните данни, честотата на сърдечна автономна невропатия нараства с увеличаване на давността на ЗДТ1 (524). Големи кохортни проучвания при ЗДТ1 утвърждават основно лошия метаболитен контрол като рисков фактор за наличието на автономна сърдечна невропатия, като неговото подобрене има доказан благоприятен ефект върху предотвратяването или забавянето на поява на автономна дисфункция, за разлика от ЗДТ2 (525). Две големи епидемиологични проучвания - DCCT и EDIC, показват, че навременният интензивен гликемичен контрол намалява честотата на сърдечна автономна невропатия, а още повече, този защитен ефект персистира повече от 14 години при проследяване, вероятно поради феномена на метаболитната памет (526).

Образуването и необратимото натрупване на крайни тъкани продукти на гликирането е маркер за дългосрочния гликемичен контрол. Повишените концентрации на AGEs в тъканите дават оценка на гликемично състояние в по-дългосрочен период и показват значима зависимост, както със симпатиковата, така и с парасимпатиковата активност в кохорта със ЗДТ1. Предполага се, че AGEs могат да обяснят феномена на метаболитната хипергликемична памет и последващи усложнения (527), и са независими маркери за диабетно сърдечно-съдово заболяване (459). За разлика от тях, извършеният корелационен и последващ регресионен анализ на групата с нормален глюкозен толеранс показва единствено възрастта като независим предиктор, определящ над 30% от вариабилността, както на симпатиковата, така и на парасимпатиковата активност, което съвпада с данните за физиологичен спад на вариабилността на сърдечната честота с възрастта (528). Тъй като се предполага, че ранната интензивна терапия влияе върху образуването на AGEs, те могат да бъдат определени като един потенциален дългосрочно модифицируем рисков фактор за сърдечна автономна невропатия при възрастни със ЗДТ1 (529).

В същото време, паралелното увеличаване на затлъстяването сред хората със ЗДТ1 извежда идеята, че повече и нови метаболитни параметри ще играят роля за развитието на сърдечна автономна невропатия в тази популация. Следователно, непрекъснатото търсене на нови клинично свързани рискови фактори за сърдечна автономна невропатия може да послужи за откриването на маркери в ранните етапи на вегетативна дисфункция. Настоящият анализ определи като по-силни детерминанти останалите микросъдови усложнения на ЗД, като индивидите с диабетна ретинопатия имат 3 пъти по-висок риск, с микроалбуминурия 3.8 пъти и периферна невропатия 4.5 пъти по-висок риск за развитие на сърдечна автономна невропатия. Налични литературни данни показват, че тези три усложнения формират силен „кълъстър“ като развитието на което и да е от тях зависи от достигането на един праг за развитие на усложнения на всеки индивид със ЗДТ1, независимо от наличието на предшестващи усложнения (530).

Макар и по-слабо, се установи и влиянието на метаболитните параметри като АХ, дислипидемия, площ на висцералната мастна тъкан и систолно налягане, както и оформен MetC за наличието на това усложнение. Както общотелесната, така и висцералната мастна маса се смятат за модифицируеми рискови фактори. Редукцията на телесно тегло чрез промяна в стила на живот, диета и физическа активност, или чрез фармакотерапия, доказано забавят прогресията на сърдечна автономна невропатия (531-532). Симпатиковият тонус се повишава дори при минимално повишаване на телесното тегло, без да корелира с плазмената глюкоза, инсулин и лептин (533). Друг анализ също посочва ефектът на редукцията на телесно тегло върху повишаването на парасимпатиковата и понижаването на симпатиковата активност, подчертаващ обратимостта на сърдечната автономна невропатия (534).

АХ е основен рисков фактор за сърдечна автономна невропатия не само в нашето, но и в други проучвания сред кохорти със ЗДТ1 (225). Нашето проучване доказва също, че наличието единствено на хипертония определя с еднаква сила риска за наличие на автономна дисфункция, така както наличието на MetC по класическата дефиниция на JIS. От друга страна, чрез логистичен регресионен анализ се установи, че наличието на 1 компонент на MetC увеличава риска за наличие на сърдечна автономна невропатия със 46%, $p < 0.0001$, наличието на 2 компонента увеличава риска със 71%, $p = 0.036$, докато наличието на по-голям брой компоненти не оказва значимо влияние, независимо дали в определението за MetC е включена гликемията. Тъй като промените на сърдечната автономна функция, свързани с различни метаболитни отклонения, са докладвани дори при лица с предиабет и MetC (535-536), може да се предполага, че хипертонията и висцералното затлъстяване могат да предшестват хипергликемията като рисков фактор на автономен дисбаланс в тази популация. Тъй като все

по-голяма част от лицата със ЗДТ1 се презентират със съпътстващо наднормено тегло или АХ към момента на диагнозата ЗДТ1, то вероятно цялостният кардио-метаболитният статус при възрастни със ЗДТ1 ще бъде отговорен за автономната функция. Следователно, пациентите със ЗДТ1 и MetС или с отделен негов компонент, са изложени на повишен риск от сърдечна автономна невропатия и сърдечно-съдова смъртност. Проучването Steno-2 дава ясни доказателства относно благоприятния ефект на мултифакторното интензифицирано лечение, насочено към повечето модифицируеми сърдечно-съдови рискови фактори, които намаляват прогресията на автономна невропатия при ЗДТ2 (537). При ЗДТ1 струпуването на кардио-метаболитни рискови фактори и тяхното взаимодействие вероятно представляват допълнителен риск, поради което е нужен ранен скрининг за сърдечна автономна дисфункция при възрастни със ЗДТ1, особено тези с наличие на наднормено тегло, или на дислипидемия, или на АХ. Поради обратимостта ѝ в ранните стадии, откриването на сърдечна автономна невропатия и на рисковите фактори за развитието ѝ, е от решаващо значение за прогнозата на качеството и продължителността на живота на пациентите със ЗДТ1.

Ограничения на изследването

Поради крос-секционния характер на проучването, не бихме могли да докажем причинно-следствена връзка на установените асоциации.

За определяне на инсулиновата чувствителност не е използвана еугликемичната кламп техника поради недостъпността и неприложимостта на метода в ежедневната клинична практика, поради което инсулиновата резистентност е оценена индиректно на базата на индекси и анамнестични данни за инсулиновите нужди.

Определянето на неалкохолна стеатозна болест посредством апарат FibroScan не е верифицирано хистологично спрямо златният стандарт за откриване на стеатозна болест – чернодробна биопсия.

ИЗВОДИ

1. Метаболитен синдром според класическите критерии на IIS се наблюдава при 33.6% /при всеки трети пациент/ в изследваната българска популация възрастни пациенти със ЗДТ1. Дори при изключване на хипергликемията от определението и изпълнение на 3 от 4 критерия, честотата на метаболитен синдром остава висока – 15.6%.
2. Всеки трети пациент със ЗДТ1 е с хипертония или дислипидемия, а почти половината пациенти (43%), са с повишена обиколка на талията. Най-честата комбинация на метаболитни компоненти е хипертония и висцерално затлъстяване, която е налице при всеки 5-и пациент със ЗДТ1.
3. Метаболитните отклонения при възрастни пациенти със ЗДТ1 нарастват с възрастта, давността на заболяването и степента на гликемичен контрол, като значимо влошаване на метаболитния профил се наблюдава при възраст над 40 години, давност на захарния диабет над 10 години и гликиран хемоглобин над 9%.
4. Мъжкият пол е рисков фактор за неблагоприятен метаболитен профил при ЗДТ1, независимо от гликемията и давността на заболяването.
5. Всеки трети пациент със ЗДТ1 е с ИТМ над 25 kg/m² и това е свързано със значимо по-неблагоприятен кардио-метаболитен профил в сравнение с пациенти със ЗДТ1 с нормално телесно тегло, като промените се отнасят за почти всички изследвани показатели за телесен състав, липидни фракции, индекси на инсулинова чувствителност, чернодробни показатели, индекси за стеатоза, артериално налягане и показатели за бъбречна функция и възпаление.
6. Обиколката на талия е по-точен антропометричен показател в сравнение с ИТМ за изследваната популация пациенти със ЗДТ1, тъй като всяко пето лице с нормално телесно тегло (ИТМ <25 kg/m²) е с повишена обиколка на талията спрямо нормите по пол и етнос, и това е свързано със значимо по-неблагоприятен кардио-метаболитен профил в сравнение с пациентите с нормално тегло и обиколка на талията.
7. Дислипидемията (повишени триглицериди, понижен HDL холестерол) при възрастни лица със ЗДТ1 е свързана със степента на гликемичен контрол и не зависи от възрастта и давността на заболяването.
8. Значима част от популацията пациенти със ЗДТ1 (между 67 и 87%), показват отклонения в нивото на LDL холестерол и apoB спрямо определения индивидуален сърдечно-

съдов риск и биха останали недиагностицирани в рамките на класическото определение за MetS.

9. Независими от възрастта и гликемията детерминанти за атерогенна дислипидемия при жени със ЗДТ1 са ниво на пикочна киселина $>220 \mu\text{mol/L}$ и систолно артериално налягане $>118 \text{ mmHg}$, а при мъже със ЗДТ1 - наличие на общотелесна мастна маса $>20\%$.

10. Независими от възрастта детерминанти за артериална хипертония при мъже със ЗДТ1 са обиколка на талия $>92 \text{ cm}$ и отношение албумин/креатинин в урина $>1.0 \text{ mg/mmol}$, а при жени - общотелесна мастна маса $>32\%$ и отношение албумин/креатинин в урина $>1.0 \text{ mg/mmol}$.

11. Независими предиктивни променливи за систолно артериално налягане при давата пола пациенти със ЗДТ1 са отношението албумин/креатинин в урина и ИТМ, определящи над 30% от неговата вариабилност.

12. Половината от изследваната група пациенти със ЗДТ1 (49.5%), са с чернодробна стеатоза като НАСБ се среща с висока честота (42%) и при пациенти със ЗДТ1 с нормално телесно тегло (ИТМ $<25 \text{ kg/m}^2$).

13. Независим рисков фактор за наличие на неалкохолна чернодробна стеатозна болест при жени със ЗДТ1 е обиколка на талия $>82.5 \text{ cm}$, докато при мъже основен рисков фактор остава хипергликемията.

14. Транзиентната еластография и индиректният индекс за стеатоза FLI могат да се използват като скринингови инструменти за откриване на НАСБ при възрастни пациенти със ЗДТ1 – CAP $>233 \text{ dB/m}$ с FibroScan изглежда обещаващ диагностичен метод за количествена оценка на стеатоза при ЗДТ1, а FLI >18 може да служи като сурогатен маркер за чернодробна стеатоза, докато чернодробните ензими в граници на нормата не изключват наличието на чернодробна стеатоза.

15. Честотата на микросъдови и макросъдови усложнения при ЗДТ1 значимо нараства при наличие на MetS, независимо от участието на критерия хипергликемия в дефиницията му.

16. Независими от възрастта, давността на ЗД и гликемията рискови фактори за наличие на диабетна ретинопатия при ЗДТ1 са отношение албумин/креатинин в урината $>1.1 \text{ mg/mmol}$ и ниво на триглицериди $>1.1 \text{ mmol/l}$.

17. Независими от възрастта, давността на ЗД и гликемията рискови фактори за наличие на микроалбуминурия при ЗДТ1 са ниво на пикочна киселина $>240 \mu\text{mol/L}$ и систолно артериално налягане $>118 \text{ mmHg}$.
18. Нивото на пикочна киселина е детерминант за развитие на микроалбуминурия и дислипидемия при ЗДТ1, поради което изследването ѝ трябва да е рутинно.
19. Водещ рисков фактор за диабетна невропатия при ЗДТ1 е хипергликемията, като наличието на НАСБ повишава относителния риск за диабетна периферна невропатия 2.4 пъти.
20. Наличието на дори само 1 компонент на MetS е свързано с 46% по-висок относителен риск за сърдечна автономна невропатия.

Приноси с предимно теоретичен характер

- Настоящото проучване е първо за страната, даващо информация за честотата на метаболитни отклонения и метаболитен синдром в българска популация възрастни пациенти със ЗДТ1. Броят изследвани пациенти със ЗДТ1 в настоящия дисертационен труд позволява данните да се приемат като репрезентативни за българската популация възрастни пациенти със захарен диабет тип 1.
- Настоящото проучване е първо за страната, даващо информация за честотата на чернодробна стеатоза в българска популация възрастни пациенти със ЗДТ1 и връзката ѝ с гликемичния контрол и хроничните усложнения на заболяването.
- Получени са данни за връзката между метаболитните отклонения и хроничните усложнения на захарния диабет при възрастна популация пациенти със ЗД тип 1.
- Определените в настоящото изследване гранични стойности на изследваните кардио-метаболитни параметри, които са по-ниски от приетите за норма в общата популация, са в подкрепа на необходимостта от преоценка на критериите за дефиниране на метаболитен синдром при ЗДТ1.
- Осъществен е анализ на ролята на фактора хипергликемия в дефинирането на метаболитен синдром и свързаните с това рискове при ЗДТ1.
- Данните от настоящото изследване могат да служат като основа за бъдещи проспективни проучвания, оценяващи предиктивната роля на очертаните кардио-метаболитни рискови фактори за развитие на сърдечно-съдови заболявания и сърдечно-съдова смъртност при ЗДТ1.

Приноси с практическо-приложен характер

- Установената висока честота на метаболитни отклонения и метаболитен синдром в изследваната популация възрастни лица със ЗДТ1 показва необходимостта от рутинната им оценка в клиничната практика и идентифициране на пациентите с по-висок сърдечно-съдов риск, които се нуждаят от интензивен контрол на рисковите фактори.
- Идентифицирани са конкретни модифицируеми кардио-метаболитни рискови фактори и за първи път са определени съответните им гранични стойности, както за развитие на отделни компоненти на метаболитен синдром, така и за развитие на хронични усложнения на заболяването.

- Отдиференцирани са няколко водещи кардио-метаболически показатели в популацията възрастни пациенти със ЗДТ1, които биха могли да се проследяват редовно в клиничната практика - измерване на обиколка на талия, изследване на пикочна киселина и изследване на отношението албумин/креатинин в урина.
- Установената висока честота на чернодробна стеатоза дори при лица със ЗДТ1 с нормално телесно тегло и връзката ѝ с незадоволителен метаболитен контрол, очертава необходимостта от рутинен скрининг в популацията от възрастни пациенти със ЗДТ1.
- За първи път при български пациенти са определени индиректни индекси и техните гранични стойности за наличие на метаболитен синдром (eGDR, lnGDR, HDL/TG, VAI, WtHR) и на чернодробна стеатоза (FLI, HSI, NFS, FIB-4 и APRI), които са лесни за приложение в рутинната клинична практика.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes care*. 2021 Jan;44(Suppl 1):S15–33.
2. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet (London, England)*. 2014 Jan;383(9911):69–82.
3. Monaghan M, Helgeson V, Wiebe D. Type 1 diabetes in young adulthood. *Current diabetes reviews*. 2015;11(4):239–50.
4. Atlas I. International Diabetes Federation. Vol. 102, *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2021. 10th edition.
5. The DRG. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2006 Aug;23(8):857–66.
6. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet (London, England)*. 2009 Jun;373(9680):2027–33.
7. Patterson CC, Harjutsalo V, Rosenbauer J, Neu A, Cinek O, Skrivarhaug T, et al. Trends and cyclical variation in the incidence of childhood type 1 diabetes in 26 European centres in the 25 year period 1989-2013: a multicentre prospective registration study. *Diabetologia*. 2019 Mar;62(3):408–17.
8. Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, Dabelea D, Divers J, Isom S, Dolan L, et al. Incidence Trends of Type 1 and Type 2 Diabetes among Youths, 2002-2012. *The New England journal of medicine*. 2017 Apr;376(15):1419–29.
9. Fröhlich-Reiterer EE, Rosenbauer J, Bechtold-Dalla Pozza S, Hofer SE, Schober E, Holl RW. Predictors of increasing BMI during the course of diabetes in children and adolescents with type 1 diabetes: data from the German/Austrian DPV multicentre survey. *Archives of disease in childhood*. 2014 Aug;99(8):738–43.
10. Schwandt A, Hermann JM, Rosenbauer J, Boettcher C, Dunstheimer D, Grulich-Henn J, et al. Longitudinal Trajectories of Metabolic Control From Childhood to Young Adulthood in Type 1 Diabetes From a Large German/Austrian Registry: A Group-Based Modeling Approach. *Diabetes care*. 2017 Mar;40(3):309–16.
11. DuBose SN, Hermann JM, Tamborlane W V, Beck RW, Dost A, DiMeglio LA, et al. Obesity in Youth with Type 1 Diabetes in Germany, Austria, and the United States. *The Journal of pediatrics*. 2015 Sep;167(3):624–7.
12. Buzzetti R, Zampetti S, Pozzilli P. Impact of obesity on the increasing incidence of type 1 diabetes. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2020 Jul;22(7):1009–13.
13. Ilonen J, Lempainen J, Veijola R. The heterogeneous pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. *Nature reviews Endocrinology*. 2019 Nov;15(11):635–50.

14. Maddaloni E, Moretti C, Mignogna C, Buzzetti R. Adult-onset autoimmune diabetes in 2020: An update. *Maturitas*. 2020 Jul;137:37–44.
15. Thomas NJ, Jones SE, Weedon MN, Shields BM, Oram RA, Hattersley AT. Frequency and phenotype of type 1 diabetes in the first six decades of life: a cross-sectional, genetically stratified survival analysis from UK Biobank. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2018 Feb;6(2):122–9.
16. Robertson CC, Rich SS. Genetics of type 1 diabetes. *Current opinion in genetics & development*. 2018 Jun;50:7–16.
17. Erlich H, Valdes AM, Noble J, Carlson JA, Varney M, Concannon P, et al. HLA DR-DQ haplotypes and genotypes and type 1 diabetes risk: analysis of the type 1 diabetes genetics consortium families. *Diabetes*. 2008 Apr;57(4):1084–92.
18. Hu X, Deutsch AJ, Lenz TL, Onengut-Gumuscu S, Han B, Chen W-M, et al. Additive and interaction effects at three amino acid positions in HLA-DQ and HLA-DR molecules drive type 1 diabetes risk. *Nature genetics*. 2015 Aug;47(8):898–905.
19. Lampasona V, Liberati D. Islet Autoantibodies. *Current diabetes reports*. 2016 Jun;16(6):53.
20. Ling Q, Lu J, Li J, Xu Q, Zhu D, Bi Y. Risk of beta-cell autoimmunity presence for progression to type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Journal of autoimmunity*. 2018 Jan;86:9–18.
21. Chakarova N, Dimova R, Serdarova M, Grozeva G, Kuncheva M, Kamenov L, et al. Islet, thyroid and transglutaminase antibodies in adult Bulgarian patients with type 1 diabetes. *Endocrine*. 2020 Nov;70(2):299–306.
22. Грозева Г, Чакърова Н, Димова Р, Танкова Т АИ. Честота и диагностична стойност на антителата към цинков транспортер 8 (ZnT8) в българска популация пациенти със захарен диабет тип 1. *Ендокринология* 2017, 1, 21-31.
23. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, Simell T, Lempainen J, Steck A, et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA*. 2013 Jun;309(23):2473–9.
24. Vehik K, Lynch KF, Schatz DA, Akolkar B, Hagopian W, Rewers M, et al. Reversion of β -Cell Autoimmunity Changes Risk of Type 1 Diabetes: TEDDY Study. *Diabetes care*. 2016 Sep;39(9):1535–42.
25. Gale EAM. The rise of childhood type 1 diabetes in the 20th century. *Diabetes*. 2002 Dec;51(12):3353–61.
26. Rewers M, Ludvigsson J. Environmental risk factors for type 1 diabetes. *Lancet (London, England)*. 2016 Jun;387(10035):2340–8.
27. Dahlquist G. Can we slow the rising incidence of childhood-onset autoimmune diabetes? The overload hypothesis. *Diabetologia*. 2006 Jan;49(1):20–4.
28. Laron Z, Shamis I, Nitzan-Kaluski D, Ashkenazi I. Month of birth and subsequent development of type I diabetes (IDDM). *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*. 1999;12(3):397–402.
29. Гроздева К. Чревна микробиота, хранене, здраве и болест. *Практическа Педиатрия*.

30. Giongo A, Gano KA, Crabb DB, Mukherjee N, Novelo LL, Casella G, et al. Toward defining the autoimmune microbiome for type 1 diabetes. *The ISME journal*. 2011 Jan;5(1):82–91.
31. Vatanen T, Franzosa EA, Schwager R, Tripathi S, Arthur TD, Vehik K, et al. The human gut microbiome in early-onset type 1 diabetes from the TEDDY study. *Nature*. 2018 Oct;562(7728):589–94.
32. Irvine WJ, McCallum CJ, Gray RS, Duncan LJ. Clinical and pathogenic significance of pancreatic-islet-cell antibodies in diabetics treated with oral hypoglycaemic agents. *Lancet (London, England)*. 1977 May;1(8020):1025–7.
33. Tuomi T, Groop LC, Zimmet PZ, Rowley MJ, Knowles W, Mackay IR. Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non-insulin-dependent onset of disease. *Diabetes*. 1993 Feb;42(2):359–62.
34. Hawa MI, Kolb H, Schloot N, Beyan H, Paschou SA, Buzzetti R, et al. Adult-onset autoimmune diabetes in Europe is prevalent with a broad clinical phenotype: Action LADA 7. *Diabetes care*. 2013 Apr;36(4):908–13.
35. Maddaloni E, Lessan N, Al Tikriti A, Buzzetti R, Pozzilli P, Barakat MT. Latent Autoimmune Diabetes in Adults in the United Arab Emirates: Clinical Features and Factors Related to Insulin-Requirement. *PloS one*. 2015;10(8):e0131837.
36. Xiang Y, Huang G, Shan Z, Pan L, Luo S, Yang L, et al. Glutamic acid decarboxylase autoantibodies are dominant but insufficient to identify most Chinese with adult-onset non-insulin requiring autoimmune diabetes: LADA China study 5. *Acta diabetologica*. 2015 Dec;52(6):1121–7.
37. Buzzetti R, Tuomi T, Mauricio D, Pietropaolo M, Zhou Z, Pozzilli P, et al. Management of Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Consensus Statement From an International Expert Panel. *Diabetes*. 2020 Oct;69(10):2037–47.
38. Mishra R, Hodge KM, Cousminer DL, Leslie RD, Grant SFA. A Global Perspective of Latent Autoimmune Diabetes in Adults. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 2018 Sep;29(9):638–50.
39. Rajkumar V, Levine SN. Latent Autoimmune Diabetes. In *Treasure Island (FL)*; 2022.
40. Cousminer DL, Ahlqvist E, Mishra R, Andersen MK, Chesni A, Hawa MI, et al. First Genome-Wide Association Study of Latent Autoimmune Diabetes in Adults Reveals Novel Insights Linking Immune and Metabolic Diabetes. *Diabetes care*. 2018 Nov;41(11):2396–403.
41. Howson JMM, Rosinger S, Smyth DJ, Boehm BO, Group AS, Todd JA. Genetic Analysis of Adult-Onset Autoimmune Diabetes. 2011;60(October):2645–53.
42. Andersen MK, Lundgren V, Turunen JA, Forsblom C, Isomaa B, Groop P-H, et al. Latent autoimmune diabetes in adults differs genetically from classical type 1 diabetes diagnosed after the age of 35 years. *Diabetes care*. 2010 Sep;33(9):2062–4.
43. Hjort R, Löfvenborg JE, Ahlqvist E, Alfredsson L, Andersson T, Grill V, et al. Interaction Between Overweight and Genotypes of HLA, TCF7L2, and FTO in Relation to the Risk of Latent Autoimmune

- Diabetes in Adults and Type 2 Diabetes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2019 Oct;104(10):4815–26.
44. Buzzetti R, Di Pietro S, Giaccari A, Petrone A, Locatelli M, Suraci C, et al. High titer of autoantibodies to GAD identifies a specific phenotype of adult-onset autoimmune diabetes. *Diabetes care*. 2007 Apr;30(4):932–8.
 45. Rose NR, Bona C. Defining criteria for autoimmune diseases (Witebsky's postulates revisited). *Immunology today*. 1993 Sep;14(9):426–30.
 46. Battaglia M, Ahmed S, Anderson MS, Atkinson MA, Becker D, Bingley PJ, et al. Introducing the Endotype Concept to Address the Challenge of Disease Heterogeneity in Type 1 Diabetes. *Diabetes care*. 2020 Jan;43(1):5–12.
 47. Borg H, Gottsäter A, Fernlund P, Sundkvist G. A 12-year prospective study of the relationship between islet antibodies and beta-cell function at and after the diagnosis in patients with adult-onset diabetes. *Diabetes*. 2002 Jun;51(6):1754–62.
 48. Desai M, Cull CA, Horton VA, Christie MR, Bonifacio E, Lampasona V, et al. GAD autoantibodies and epitope reactivities persist after diagnosis in latent autoimmune diabetes in adults but do not predict disease progression: UKPDS 77. *Diabetologia*. 2007 Oct;50(10):2052–60.
 49. Xiang Y, Huang G, Zhu Y, Zuo X, Liu X, Feng Q, et al. Identification of autoimmune type 1 diabetes and multiple organ-specific autoantibodies in adult-onset non-insulin-requiring diabetes in China: A population-based multicentre nationwide survey. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2019 Apr;21(4):893–902.
 50. Tiberti C, Giordano C, Locatelli M, Bosi E, Bottazzo GF, Buzzetti R, et al. Identification of tyrosine phosphatase 2(256-760) construct as a new, sensitive marker for the detection of islet autoimmunity in type 2 diabetic patients: the non-insulin requiring autoimmune diabetes (NIRAD) study 2. *Diabetes*. 2008 May;57(5):1276–83.
 51. Achenbach P, Hawa MI, Krause S, Lampasona V, Jerram ST, Williams AJK, et al. Autoantibodies to N-terminally truncated GAD improve clinical phenotyping of individuals with adult-onset diabetes: Action LADA 12. *Diabetologia*. 2018 Jul;61(7):1644–9.
 52. Shi X, Huang G, Wang Y, Liu Z, Deng C, Li X, et al. Tetraspanin 7 autoantibodies predict progressive decline of beta cell function in individuals with LADA. *Diabetologia*. 2019 Mar;62(3):399–407.
 53. Tanaka S, Okubo M, Nagasawa K, Takizawa S. Predictive value of titer of GAD antibodies for further progression of beta cell dysfunction in slowly progressive insulin-dependent (type 1) diabetes (SPIDDM). *Diabetology International*. 2016;7(1):42–52.
 54. Zampetti S, Capizzi M, Spoletini M, Campagna G, Leto G, Cipolloni L, et al. GADA titer-related risk for organ-specific autoimmunity in LADA subjects subdivided according to gender (NIRAD study 6). *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012 Oct;97(10):3759–65.
 55. Zhou Z, Xiang Y, Ji L, Jia W, Ning G, Huang G, et al. See accompanying commentary, p. 339.

2013;62(February):543–50.

56. Buzzetti R, Spoletini M, Zampetti S, Campagna G, Marandola L, Panimolle F, et al. Tyrosine phosphatase-related islet antigen 2(256-760) autoantibodies, the only marker of islet autoimmunity that increases by increasing the degree of BMI in obese subjects with type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2015 Mar;38(3):513–20.
57. Lampasona V, Petrone A, Tiberti C, Capizzi M, Spoletini M, di Pietro S, et al. Zinc transporter 8 antibodies complement GAD and IA-2 antibodies in the identification and characterization of adult-onset autoimmune diabetes: Non Insulin Requiring Autoimmune Diabetes (NIRAD) 4. *Diabetes care*. 2010 Jan;33(1):104–8.
58. Liu B, Xiang Y, Liu Z, Zhou Z. Past, present and future of latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2020 Jan;36(1):e3205.
59. Zhou Z, Xiang Y, Ji L, Jia W, Ning G, Huang G, et al. Frequency, immunogenetics, and clinical characteristics of latent autoimmune diabetes in China (LADA China study): a nationwide, multicenter, clinic-based cross-sectional study. *Diabetes*. 2013 Feb;62(2):543–50.
60. Davis TME, Wright AD, Mehta ZM, Cull CA, Stratton IM, Bottazzo GF, et al. Islet autoantibodies in clinically diagnosed type 2 diabetes: prevalence and relationship with metabolic control (UKPDS 70). *Diabetologia*. 2005 Apr;48(4):695–702.
61. Li X, Zhou Z, Huang G, Su H, Yan X, Yang L. Metabolic syndrome in adult-onset latent autoimmune diabetes. *Metabolic syndrome and related disorders*. 2005;3(2):174–80.
62. Hawa MI, Thivolet C, Mauricio D, Alemanno I, Cipponeri E, Collier D, et al. Metabolic syndrome and autoimmune diabetes: action LADA 3. *Diabetes care*. 2009 Jan;32(1):160–4.
63. Mollo A, Hernandez M, Marsal JR, Esquerda A, Rius F, Blanco-Vaca F, et al. Latent autoimmune diabetes in adults is perched between type 1 and type 2: evidence from adults in one region of Spain. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2013 Sep;29(6):446–51.
64. Zinman B, Kahn SE, Haffner SM, O’Neill MC, Heise MA, Freed MI. Phenotypic characteristics of GAD antibody-positive recently diagnosed patients with type 2 diabetes in North America and Europe. *Diabetes*. 2004 Dec;53(12):3193–200.
65. Hjort R, Ahlqvist E, Carlsson P-O, Grill V, Groop L, Martinell M, et al. Overweight, obesity and the risk of LADA: results from a Swedish case-control study and the Norwegian HUNT Study. *Diabetologia*. 2018 Jun;61(6):1333–43.
66. Chiu HK, Tsai EC, Juneja R, Stoeber J, Brooks-Worrell B, Goel A, et al. Equivalent insulin resistance in latent autoimmune diabetes in adults (LADA) and type 2 diabetic patients. *Diabetes research and clinical practice*. 2007 Aug;77(2):237–44.
67. Tripathy D, Carlsson AL, Lehto M, Isomaa B, Tuomi T, Groop L. Insulin secretion and insulin sensitivity in diabetic subgroups: studies in the prediabetic and diabetic state. *Diabetologia*. 2000 Dec;43(12):1476–83.

68. Carlsson A, Sundkvist G, Groop L, Tuomi T. Insulin and glucagon secretion in patients with slowly progressing autoimmune diabetes (LADA). *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2000 Jan;85(1):76–80.
69. Chillarón JJ, Flores Le-Roux JA, Benaiges D, Pedro-Botet J. Type 1 diabetes, metabolic syndrome and cardiovascular risk. *Metabolism: clinical and experimental*. 2014 Feb;63(2):181–7.
70. Leroux C, Brazeau A-S, Gingras V, Desjardins K, Strychar I, Rabasa-Lhoret R. Lifestyle and cardiometabolic risk in adults with type 1 diabetes: a review. *Canadian journal of diabetes*. 2014 Feb;38(1):62–9.
71. Minges KE, Whittemore R, Weinzimer SA, Irwin ML, Redeker NS, Grey M. Correlates of overweight and obesity in 5529 adolescents with type 1 diabetes: The T1D Exchange Clinic Registry. *Diabetes research and clinical practice*. 2017 Apr;126:68–78.
72. Redondo MJ, Foster NC, Libman IM, Mehta SN, Hathway JM, Bethin KE, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in youth with type 1 diabetes and elevated body mass index. *Acta diabetologica*. 2016 Apr;53(2):271–7.
73. van Vliet M, Van der Heyden JC, Diamant M, Von Rosenstiel IA, Schindhelm RK, Aanstoot HJ, et al. Overweight is highly prevalent in children with type 1 diabetes and associates with cardiometabolic risk. *The Journal of pediatrics*. 2010 Jun;156(6):923–9.
74. Liu LL, Lawrence JM, Davis C, Liese AD, Pettitt DJ, Pihoker C, et al. Prevalence of overweight and obesity in youth with diabetes in USA: the SEARCH for Diabetes in Youth study. *Pediatric diabetes*. 2010 Feb;11(1):4–11.
75. Manyanga T, Sellers EAC, Wicklow BA, Doupe M, Fransoo R. Not as skinny as we used to think: Body mass index in children and adolescents at diagnosis of type 1 diabetes mellitus. *Journal of diabetes and its complications*. 2016 Mar;30(2):292–4.
76. Kaminski BM, Klingensmith GJ, Beck RW, Tamborlane W V, Lee J, Hassan K, et al. Body mass index at the time of diagnosis of autoimmune type 1 diabetes in children. *The Journal of pediatrics*. 2013 Apr;162(4):736-740.e1.
77. Bae JP, Lage MJ, Mo D, Nelson DR, Hoogwerf BJ. Obesity and glycemic control in patients with diabetes mellitus: Analysis of physician electronic health records in the US from 2009-2011. *Journal of diabetes and its complications*. 2016 Mar;30(2):212–20.
78. Vilarrasa N, San Jose P, Rubio MÁ, Lecube A. Obesity in Patients with Type 1 Diabetes: Links, Risks and Management Challenges. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy*. 2021;14:2807–27.
79. Semiz S, Bilgin UO, Bundak R, Bircan I. Summer camps for diabetic children: an experience in Antalya, Turkey. *Acta diabetologica*. 2000;37(4):197–200.
80. Weinstock RS, Schütz-Fuhrmann I, Connor CG, Hermann JM, Maahs DM, Schütt M, et al. Type 1 diabetes in older adults: Comparing treatments and chronic complications in the United States T1D

Exchange and the German/Austrian DPV registries. *Diabetes research and clinical practice*. 2016 Dec;122:28–37.

81. Conway B, Miller RG, Costacou T, Fried L, Kelsey S, Evans RW, et al. Adiposity and mortality in type 1 diabetes. *International journal of obesity* (2005). 2009 Jul;33(7):796–805.
82. de Vries L, Bar-Niv M, Lebenthal Y, Tenenbaum A, Shalitin S, Lazar L, et al. Changes in weight and BMI following the diagnosis of type 1 diabetes in children and adolescents. *Acta diabetologica*. 2014;51(3):395–402.
83. Miller KM, Foster NC, Beck RW, Bergenstal RM, DuBose SN, DiMeglio LA, et al. Current state of type 1 diabetes treatment in the U.S.: updated data from the T1D Exchange clinic registry. *Diabetes care*. 2015 Jun;38(6):971–8.
84. Nathan DM, Zinman B, Cleary PA, Backlund J-YC, Genuth S, Miller R, et al. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983-. *Archives of internal medicine*. 2009 Jul;169(14):1307–16.
85. Wiegand S, Raile K, Reinehr T, Hofer S, Nägele A, Rabl W, et al. Daily insulin requirement of children and adolescents with type 1 diabetes: effect of age, gender, body mass index and mode of therapy. *European journal of endocrinology*. 2008 Apr;158(4):543–9.
86. Mottalib A, Kasetty M, Mar JY, Elseaidy T, Ashrafzadeh S, Hamdy O. Weight Management in Patients with Type 1 Diabetes and Obesity. *Current diabetes reports*. 2017 Aug;17(10):92.
87. Francescato MP, Stel G, Stenner E, Geat M. Prolonged exercise in type 1 diabetes: performance of a customizable algorithm to estimate the carbohydrate supplements to minimize glycemic imbalances. *PloS one*. 2015;10(4):e0125220.
88. Reinehr T, Holl RW, Roth CL, Wiesel T, Stachow R, Wabitsch M, et al. Insulin resistance in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: relation to obesity. *Pediatric diabetes*. 2005 Mar;6(1):5–12.
89. da Costa VM, de Carvalho Padilha P, de Lima GCF, Ferreira AA, Luescher JL, Porto L, et al. Overweight among children and adolescent with type I diabetes mellitus: prevalence and associated factors. *Diabetology & metabolic syndrome*. 2016;8:39.
90. Adverse events and their association with treatment regimens in the diabetes control and complications trial. *Diabetes care*. 1995 Nov;18(11):1415–27.
91. Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *The New England journal of medicine*. 1993 Sep;329(14):977–86.
92. Reichard P, Pihl M. Mortality and treatment side-effects during long-term intensified conventional insulin treatment in the Stockholm Diabetes Intervention Study. *Diabetes*. 1994 Feb;43(2):313–7.
93. Russell-Jones D, Khan R. Insulin-associated weight gain in diabetes--causes, effects and coping

strategies. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2007 Nov;9(6):799–812.

94. Giuffrida FMA, Bulcão C, Cobas RA, Negrato CA, Gomes MB, Dib SA. Double-diabetes in a real-world sample of 2711 individuals: associated with insulin treatment or part of the heterogeneity of type 1 diabetes? *Diabetology & metabolic syndrome*. 2016;8:28.
95. Kahkoska AR, Mayer-Davis EJ, Hood KK, Maahs DM, Burger KS. Behavioural implications of traditional treatment and closed-loop automated insulin delivery systems in Type 1 diabetes: applying a cognitive restraint theory framework. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2017 Nov;34(11):1500–7.
96. Blair JC, McKay A, Ridyard C, Thornborough K, Bedson E, Peak M, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injection regimens in children and young people at diagnosis of type 1 diabetes: pragmatic randomised controlled trial and economic evaluation. *BMJ (Clinical research ed)*. 2019 Apr;365:11226.
97. Alderisio A, Bozzetto L, Franco L, Riccardi G, Rivellese AA, Annuzzi G. Long-term body weight trajectories and metabolic control in type 1 diabetes patients on insulin pump or multiple daily injections: A 10-year retrospective controlled study. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. 2019 Oct;29(10):1110–7.
98. Gubitosi-Klug RA, Braffett BH, White NH, Sherwin RS, Service FJ, Lachin JM, et al. Risk of Severe Hypoglycemia in Type 1 Diabetes Over 30 Years of Follow-up in the DCCT/EDIC Study. *Diabetes care*. 2017 Aug;40(8):1010–6.
99. Messaaoui A, Tenoutasse S, Crenier L. Flash Glucose Monitoring Accepted in Daily Life of Children and Adolescents with Type 1 Diabetes and Reduction of Severe Hypoglycemia in Real-Life Use. *Diabetes technology & therapeutics*. 2019 Jun;21(6):329–35.
100. Kahkoska AR, Watts ME, Driscoll KA, Bishop FK, Mihos P, Thomas J, et al. Understanding antagonism and synergism: A qualitative assessment of weight management in youth with Type 1 diabetes mellitus. *Obesity medicine*. 2018 Mar;9:21–31.
101. Meissner T, Wolf J, Kersting M, Fröhlich-Reiterer E, Flechtner-Mors M, Salgin B, et al. Carbohydrate intake in relation to BMI, HbA1c and lipid profile in children and adolescents with type 1 diabetes. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2014 Feb;33(1):75–8.
102. Mehta SN, Haynie DL, Higgins LA, Bucey NN, Rovner AJ, Volkening LK, et al. Emphasis on carbohydrates may negatively influence dietary patterns in youth with type 1 diabetes. *Diabetes care*. 2009 Dec;32(12):2174–6.
103. Riddell MC, Gallen IW, Smart CE, Taplin CE, Adolfsson P, Lumb AN, et al. Exercise management in type 1 diabetes: a consensus statement. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2017 May;5(5):377–90.
104. Balducci S, Sacchetti M, Haxhi J, Orlando G, D’Errico V, Fallucca S, et al. Physical exercise as therapy for type 2 diabetes mellitus. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2014 Mar;30 Suppl 1:13–23.
105. Lipsky LM, Gee B, Liu A, Nansel TR. Glycemic control and variability in association with body mass

- index and body composition over 18 months in youth with type 1 diabetes. *Diabetes research and clinical practice*. 2016 Oct;120:97–103.
106. Donga E, Dekkers OM, Corssmit EPM, Romijn JA. Insulin resistance in patients with type 1 diabetes assessed by glucose clamp studies: systematic review and meta-analysis. *European journal of endocrinology*. 2015 Jul;173(1):101–9.
 107. Teupe B, Bergis K. Epidemiological evidence for “double diabetes”. Vol. 337, *Lancet* (London, England). England; 1991. p. 361–2.
 108. Cleland SJ, Fisher BM, Colhoun HM, Sattar N, Petrie JR. Insulin resistance in type 1 diabetes: what is “double diabetes” and what are the risks? *Diabetologia*. 2013 Jul;56(7):1462–70.
 109. Merger SR, Kerner W, Stadler M, Zeyfang A, Jehle P, Müller-Korbsch M, et al. Prevalence and comorbidities of double diabetes. *Diabetes research and clinical practice*. 2016 Sep;119:48–56.
 110. Wilkin TJ. The accelerator hypothesis: a review of the evidence for insulin resistance as the basis for type I as well as type II diabetes. *International journal of obesity (2005)*. 2009 Jul;33(7):716–26.
 111. Ljungkrantz M, Ludvigsson J, Samuelsson U. Type 1 diabetes: increased height and weight gains in early childhood. *Pediatric diabetes*. 2008 Jun;9(3 Pt 2):50–6.
 112. Ferrara CT, Geyer SM, Liu Y-F, Evans-Molina C, Libman IM, Besser R, et al. Excess BMI in Childhood: A Modifiable Risk Factor for Type 1 Diabetes Development? *Diabetes care*. 2017 May;40(5):698–701.
 113. Islam ST, Srinivasan S, Craig ME. Environmental determinants of type 1 diabetes: a role for overweight and insulin resistance. *Journal of paediatrics and child health*. 2014 Nov;50(11):874–9.
 114. Granata M, Skarmoutsou E, Trovato C, Rossi GA, Mazzarino MC, D’Amico F. Obesity, Type 1 Diabetes, and Psoriasis: An Autoimmune Triple Flip. *Pathobiology : journal of immunopathology, molecular and cellular biology*. 2017;84(2):71–9.
 115. Gómez-Ambrosi J, Catalán V, Ramírez B, Rodríguez A, Colina I, Silva C, et al. Plasma osteopontin levels and expression in adipose tissue are increased in obesity. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007 Sep;92(9):3719–27.
 116. Barchetta I, Alessandri C, Bertocchini L, Cimini FA, Taverniti L, Di Franco M, et al. Increased circulating osteopontin levels in adult patients with type 1 diabetes mellitus and association with dysmetabolic profile. *European journal of endocrinology*. 2016 Feb;174(2):187–92.
 117. Rizvi AA. The evolving role of bariatric surgery in patients with type 1 diabetes and obesity. *Integrative obesity and diabetes*. 2016;2(2):195–9.
 118. Parente EB, Harjutsalo V, Forsblom C, Groop P-H. The impact of central obesity on the risk of hospitalization or death due to heart failure in type 1 diabetes: a 16-year cohort study. *Cardiovascular diabetology*. 2021 Jul;20(1):153.
 119. de Ferranti SD, de Boer IH, Fonseca V, Fox CS, Golden SH, Lavie CJ, et al. Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association and American

- Diabetes Association. *Diabetes care*. 2014 Oct;37(10):2843–63.
120. Corbin KD, Driscoll KA, Pratley RE, Smith SR, Maahs DM, Mayer-Davis EJ. Obesity in Type 1 Diabetes: Pathophysiology, Clinical Impact, and Mechanisms. *Endocrine reviews*. 2018 Oct;39(5):629–63.
 121. Mottalib A, Tomah S, Hafida S, Elseaidy T, Kasetty M, Ashrafzadeh S, et al. Intensive multidisciplinary weight management in patients with type 1 diabetes and obesity: A one-year retrospective matched cohort study. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2019 Jan;21(1):37–42.
 122. Facilitating Behavior Change and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes care*. 2021 Jan;44(Suppl 1):S53–72.
 123. Ballesteros Pomar MD, Vilarrasa García N, Rubio Herrera MÁ, Barahona MJ, Bueno M, Caixàs A, et al. The SEEN comprehensive clinical survey of adult obesity: Executive summary. *Endocrinologia, diabetes y nutricion*. 2021 Feb;68(2):130–6.
 124. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes care*. 2021 Jan;44(Suppl 1):S180–99.
 125. Scott SN, Anderson L, Morton JP, Wagenmakers AJM, Riddell MC. Carbohydrate Restriction in Type 1 Diabetes: A Realistic Therapy for Improved Glycaemic Control and Athletic Performance? *Nutrients*. 2019 May;11(5).
 126. Ranjan A, Schmidt S, Damm-Frydenberg C, Steineck I, Clausen TR, Holst JJ, et al. Low-Carbohydrate Diet Impairs the Effect of Glucagon in the Treatment of Insulin-Induced Mild Hypoglycemia: A Randomized Crossover Study. *Diabetes care*. 2017 Jan;40(1):132–5.
 127. Roberts AJ, Taplin CE, Isom S, Divers J, Saydah S, Jensen ET, et al. Association between fear of hypoglycemia and physical activity in youth with type 1 diabetes: The SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatric diabetes*. 2020 Nov;21(7):1277–84.
 128. Otto-Buczowska E, Jainta N. Pharmacological Treatment in Diabetes Mellitus Type 1 - Insulin and What Else? *International journal of endocrinology and metabolism*. 2018 Jan;16(1):e13008.
 129. Durrer Schutz D, Busetto L, Dicker D, Farpour-Lambert N, Pryke R, Toplak H, et al. European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care. *Obesity facts*. 2019;12(1):40–66.
 130. Qiao Y-C, Ling W, Pan Y-H, Chen Y-L, Zhou D, Huang Y-M, et al. Efficacy and safety of pramlintide injection adjunct to insulin therapy in patients with type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017 Sep;8(39):66504–15.
 131. Bjornstad P, Cree-Green M, Baumgartner A, Coe G, Reyes YG, Schäfer M, et al. Achieving ADA/ISPAD clinical guideline goals is associated with higher insulin sensitivity and cardiopulmonary fitness in adolescents with type 1 diabetes: Results from RESistance to InSulin in Type 1 ANd Type 2 diabetes (RESISTANT) and Effects of METfor. *Pediatric diabetes*. 2018 May;19(3):436–42.
 132. Petrie JR, Chaturvedi N, Ford I, Brouwers MCGJ, Greenlaw N, Tillin T, et al. Cardiovascular and

- metabolic effects of metformin in patients with type 1 diabetes (REMOVAL): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2017 Aug;5(8):597–609.
133. Dejgaard TF, Frandsen CS, Hansen TS, Almdal T, Urhammer S, Pedersen-Bjergaard U, et al. Efficacy and safety of liraglutide for overweight adult patients with type 1 diabetes and insufficient glycaemic control (Lira-1): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2016 Mar;4(3):221–32.
 134. Mathieu C, Zinman B, Hemmingsson JU, Woo V, Colman P, Christiansen E, et al. Efficacy and Safety of Liraglutide Added to Insulin Treatment in Type 1 Diabetes: The ADJUNCT ONE Treat-To-Target Randomized Trial. *Diabetes care*. 2016 Oct;39(10):1702–10.
 135. Ahrén B, Hirsch IB, Pieber TR, Mathieu C, Gómez-Peralta F, Hansen TK, et al. Efficacy and Safety of Liraglutide Added to Capped Insulin Treatment in Subjects With Type 1 Diabetes: The ADJUNCT TWO Randomized Trial. *Diabetes care*. 2016 Oct;39(10):1693–701.
 136. Jiang L-L, Wang S-Q, Ding B, Zhu J, Jing T, Ye L, et al. The effects of add-on exenatide to insulin on glycemic variability and hypoglycemia in patients with type 1 diabetes mellitus. *Journal of endocrinological investigation*. 2018 May;41(5):539–47.
 137. Bayona Cebada A, Nattero-Chávez L, Alonso Díaz S, Escobar-Morreale HF, Luque-Ramírez M. Efficacy and Safety of SGLT2 Inhibitors in Type 1 Diabetes After the Introduction of an Off-Label Use Protocol for Clinical Practice. *Diabetes technology & therapeutics*. 2020 Mar;22(3):208–15.
 138. Griffin KJ, Thompson PA, Gottschalk M, Kyllö JH, Rabinovitch A. Combination therapy with sitagliptin and lansoprazole in patients with recent-onset type 1 diabetes (REPAIR-T1D): 12-month results of a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2014 Sep;2(9):710–8.
 139. Holst JJ, Rosenkilde MM. GIP as a Therapeutic Target in Diabetes and Obesity: Insight From Incretin Co-agonists. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2020 Aug;105(8):e2710-6.
 140. Dandona P, Mathieu C, Phillip M, Hansen L, Tschöpe D, Thorén F, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Patients With Inadequately Controlled Type 1 Diabetes: The DEPICT-1 52-Week Study. *Diabetes care*. 2018 Dec;41(12):2552–9.
 141. Mathieu C, Dandona P, Gillard P, Senior P, Hasslacher C, Araki E, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Patients With Inadequately Controlled Type 1 Diabetes (the DEPICT-2 Study): 24-Week Results From a Randomized Controlled Trial. *Diabetes care*. 2018 Sep;41(9):1938–46.
 142. Pieber TR, Famulla S, Eilbracht J, Cescutti J, Soleymanlou N, Johansen OE, et al. Empagliflozin as adjunct to insulin in patients with type 1 diabetes: a 4-week, randomized, placebo-controlled trial (EASE-1). *Diabetes, obesity & metabolism*. 2015 Oct;17(10):928–35.
 143. Buse JB, Garg SK, Rosenstock J, Bailey TS, Banks P, Bode BW, et al. Sotagliflozin in Combination With Optimized Insulin Therapy in Adults With Type 1 Diabetes: The North American inTandem1 Study. *Diabetes care*. 2018 Sep;41(9):1970–80.

144. Danne T, Cariou B, Banks P, Brandle M, Brath H, Franek E, et al. HbA(1c) and Hypoglycemia Reductions at 24 and 52 Weeks With Sotagliflozin in Combination With Insulin in Adults With Type 1 Diabetes: The European inTandem2 Study. *Diabetes care*. 2018 Sep;41(9):1981–90.
145. Garg SK, Henry RR, Banks P, Buse JB, Davies MJ, Fulcher GR, et al. Effects of Sotagliflozin Added to Insulin in Patients with Type 1 Diabetes. *The New England journal of medicine*. 2017 Dec;377(24):2337–48.
146. Whitehouse F, Kruger DF, Fineman M, Shen L, Ruggles JA, Maggs DG, et al. A randomized study and open-label extension evaluating the long-term efficacy of pramlintide as an adjunct to insulin therapy in type 1 diabetes. *Diabetes care*. 2002 Apr;25(4):724–30.
147. Edelman S, Garg S, Frias J, Maggs D, Wang Y, Zhang B, et al. A double-blind, placebo-controlled trial assessing pramlintide treatment in the setting of intensive insulin therapy in type 1 diabetes. *Diabetes care*. 2006 Oct;29(10):2189–95.
148. Ratner RE, Dickey R, Fineman M, Maggs DG, Shen L, Strobel SA, et al. Amylin replacement with pramlintide as an adjunct to insulin therapy improves long-term glycaemic and weight control in Type 1 diabetes mellitus: a 1-year, randomized controlled trial. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2004 Nov;21(11):1204–12.
149. De Luca M, Angrisani L, Himpens J, Busetto L, Scopinaro N, Weiner R, et al. Indications for Surgery for Obesity and Weight-Related Diseases: Position Statements from the International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO). *Obesity surgery*. 2016 Aug;26(8):1659–96.
150. Faucher P, Poitou C, Carette C, Tezenas du Montcel S, Barsamian C, Touati E, et al. Bariatric Surgery in Obese Patients with Type 1 Diabetes: Effects on Weight Loss and Metabolic Control. *Obesity surgery*. 2016 Oct;26(10):2370–8.
151. Korakas E, Kountouri A, Raptis A, Kokkinos A, Lambadiari V. Bariatric Surgery and Type 1 Diabetes: Unanswered Questions. *Frontiers in endocrinology*. 2020;11:525909.
152. Vilarrasa N, Rubio MA, Miñambres I, Flores L, Caixàs A, Ciudin A, et al. Long-Term Outcomes in Patients with Morbid Obesity and Type 1 Diabetes Undergoing Bariatric Surgery. *Obesity surgery*. 2017 Apr;27(4):856–63.
153. Rawshani A, Sattar N, Franzén S, Rawshani A, Hattersley AT, Svensson A-M, et al. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet (London, England)*. 2018 Aug;392(10146):477–86.
154. Lind M, Svensson A-M, Kosiborod M, Gudbjörnsdóttir S, Pivodic A, Wedel H, et al. Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2014 Nov;371(21):1972–82.
155. Amor AJ, Vinagre I, Valverde M, Pané A, Urquizu X, Meler E, et al. Preeclampsia Is Associated With Increased Preclinical Carotid Atherosclerosis in Women With Type 1 Diabetes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2020 Jan;105(1).

156. Carbonell M, Castelblanco E, Valldeperas X, Betriu À, Traveset A, Granado-Casas M, et al. Diabetic retinopathy is associated with the presence and burden of subclinical carotid atherosclerosis in type 1 diabetes. *Cardiovascular diabetology*. 2018 May;17(1):66.
157. Rawshani A, Rawshani A, Sattar N, Franzén S, McGuire DK, Eliasson B, et al. Relative Prognostic Importance and Optimal Levels of Risk Factors for Mortality and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2019 Apr;139(16):1900–12.
158. Vaisar T, Kanter JE, Wimberger J, Irwin AD, Gauthier J, Wolfson E, et al. High Concentration of Medium-Sized HDL Particles and Enrichment in HDL Paraoxonase 1 Associate With Protection From Vascular Complications in People With Long-standing Type 1 Diabetes. *Diabetes care*. 2020 Jan;43(1):178–86.
159. Bebu I, Braffett BH, Orchard TJ, Lorenzi GM, Lachin JM. Mediation of the Effect of Glycemia on the Risk of CVD Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study. *Diabetes care*. 2019 Jul;42(7):1284–9.
160. Lipid and lipoprotein levels in patients with IDDM diabetes control and complication. Trial experience. The DCCT Research Group. *Diabetes care*. 1992 Jul;15(7):886–94.
161. Maahs DM, Hokanson JE, Wang H, Kinney GL, Snell-Bergeon JK, East A, et al. Lipoprotein subfraction cholesterol distribution is proatherogenic in women with type 1 diabetes and insulin resistance. *Diabetes*. 2010 Jul;59(7):1771–9.
162. Hughes TA, Calderon RM, Diaz S, Mendez AJ, Goldberg RB. Lipoprotein composition in patients with type 1 diabetes mellitus: Impact of lipases and adipokines. *Journal of diabetes and its complications*. 2016;30(4):657–68.
163. Brugnara L, Mallol R, Ribalta J, Vinaixa M, Murillo S, Casserras T, et al. Improving Assessment of Lipoprotein Profile in Type 1 Diabetes by 1H NMR Spectroscopy. *PloS one*. 2015;10(8):e0136348.
164. Bervoets L, Massa G, Guedens W, Louis E, Noben J-P, Adriaenssens P. Metabolic profiling of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents: a case-control study. *Diabetology & metabolic syndrome*. 2017;9:48.
165. Llauradó G, Amigó N, Cano A, Ballesta S, Albert L, Mazarico I, et al. Specific Nuclear Magnetic Resonance Lipoprotein Subclass Profiles and Central Arterial Stiffness in Type 1 Diabetes Mellitus: A Case Control Study. *Journal of clinical medicine*. 2019 Nov;8(11).
166. Gourgari E, Playford MP, Campia U, Dey AK, Cogen F, Gubb-Weiser S, et al. Low cholesterol efflux capacity and abnormal lipoprotein particles in youth with type 1 diabetes: a case control study. *Cardiovascular diabetology*. 2018 Dec;17(1):158.
167. Colhoun HM, Otvos JD, Rubens MB, Taskinen MR, Underwood SR, Fuller JH. Lipoprotein subclasses and particle sizes and their relationship with coronary artery calcification in men and women with and without type 1 diabetes. *Diabetes*. 2002 Jun;51(6):1949–56.
168. Vergès B. Dyslipidemia in Type 1 Diabetes: A Masked Danger. *Trends in endocrinology and metabolism*:

- TEM. 2020 Jun;31(6):422–34.
169. Marcovecchio ML, Dalton RN, Prevost AT, Acerini CL, Barrett TG, Cooper JD, et al. Prevalence of abnormal lipid profiles and the relationship with the development of microalbuminuria in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes care*. 2009 Apr;32(4):658–63.
 170. Guy J, Ogden L, Wadwa RP, Hamman RF, Mayer-Davis EJ, Liese AD, et al. Lipid and lipoprotein profiles in youth with and without type 1 diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth case-control study. *Diabetes care*. 2009 Mar;32(3):416–20.
 171. Maahs DM, Ogden LG, Dabelea D, Snell-Bergeon JK, Daniels SR, Hamman RF, et al. Association of glycaemia with lipids in adults with type 1 diabetes: modification by dyslipidaemia medication. *Diabetologia*. 2010 Dec;53(12):2518–25.
 172. Orchard TJ, Olson JC, Erbey JR, Williams K, Forrest KY-Z, Smithline Kinder L, et al. Insulin resistance-related factors, but not glycemia, predict coronary artery disease in type 1 diabetes: 10-year follow-up data from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes care*. 2003 May;26(5):1374–9.
 173. Vergès B. Dyslipidemia in Type 1 Diabetes: A Masked Danger. *Trends in Endocrinology and Metabolism* [Internet]. 2020;31(6):422–34. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2020.01.015>
 174. Hero C, Svensson A-M, Gidlund P, Gudbjörnsdottir S, Eliasson B, Eeg-Olofsson K. LDL cholesterol is not a good marker of cardiovascular risk in Type 1 diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2016 Mar;33(3):316–23.
 175. Soedamah-Muthu SS, Vergouwe Y, Costacou T, Miller RG, Zgibor J, Chaturvedi N, et al. Predicting major outcomes in type 1 diabetes: a model development and validation study. *Diabetologia*. 2014 Nov;57(11):2304–14.
 176. Gourgari E, Ma J, Playford MP, Mehta NN, Goldman R, Remaley AT, et al. Proteomic alterations of HDL in youth with type 1 diabetes and their associations with glycemic control: a case-control study. *Cardiovascular diabetology*. 2019 Mar;18(1):43.
 177. Groop P-H, Thomas MC, Rosengård-Bärlund M, Mills V, Rönnback M, Thomas S, et al. HDL composition predicts new-onset cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *Diabetes care*. 2007 Oct;30(10):2706–7.
 178. Manjunatha S, Distelmaier K, Dasari S, Carter RE, Kudva YC, Nair KS. Functional and proteomic alterations of plasma high density lipoproteins in type 1 diabetes mellitus. *Metabolism: clinical and experimental*. 2016 Sep;65(9):1421–31.
 179. Birner-Gruenberger R, Schittmayer M, Holzer M, Marsche G. Understanding high-density lipoprotein function in disease: recent advances in proteomics unravel the complexity of its composition and biology. *Progress in lipid research*. 2014 Oct;56:36–46.
 180. Risk Factors for Cardiovascular Disease in Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2016 May;65(5):1370–9.
 181. Miller RG, Costacou T, Orchard TJ. Risk Factor Modeling for Cardiovascular Disease in Type 1

- Diabetes in the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications (EDC) Study: A Comparison With the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications. *Diabetes*. 2019 Feb;68(2):409–19.
182. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Eliasson B, Svensson A-M, Miftaraj M, et al. Range of Risk Factor Levels: Control, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2017 Apr;135(16):1522–31.
 183. Pease A, Earnest A, Ranasinha S, Nanayakkara N, Liew D, Wischer N, et al. Burden of cardiovascular risk factors and disease among patients with type 1 diabetes: results of the Australian National Diabetes Audit (ANDA). *Cardiovascular diabetology*. 2018 Jun;17(1):77.
 184. Tolonen N, Forsblom C, Mäkinen V-P, Harjutsalo V, Gordin D, Feodoroff M, et al. Different lipid variables predict incident coronary artery disease in patients with type 1 diabetes with or without diabetic nephropathy: the FinnDiane study. *Diabetes care*. 2014 Aug;37(8):2374–82.
 185. Cederholm J, Eeg-Olofsson K, Eliasson B, Zethelius B, Gudbjörnsdóttir S. A new model for 5-year risk of cardiovascular disease in Type 1 diabetes; from the Swedish National Diabetes Register (NDR). *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2011 Oct;28(10):1213–20.
 186. Stettler C, Suter Y, Allemann S, Zwahlen M, Christ ER, Diem P. Apolipoprotein B as a long-term predictor of mortality in type 1 diabetes mellitus: a 15-year follow up. *Journal of internal medicine*. 2006 Sep;260(3):272–80.
 187. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European heart journal*. 2020 Jan;41(1):111–88.
 188. Langlois MR, Nordestgaard BG, Langsted A, Chapman MJ, Aakre KM, Baum H, et al. Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: consensus-based recommendations from EAS and EFLM. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2020 Mar;58(4):496–517.
 189. Ference BA, Graham I, Tokgozoglu L, Catapano AL. Impact of Lipids on Cardiovascular Health: JACC Health Promotion Series. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018 Sep;72(10):1141–56.
 190. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes care*. 2021 Jan;44(Suppl 1):S125–50.
 191. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2003 Jun;361(9374):2005–16.
 192. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet (London, England)*. 2008 Jan;371(9607):117–25.
 193. Hero C, Rawshani A, Svensson A-M, Franzén S, Eliasson B, Eeg-Olofsson K, et al. Association Between Use of Lipid-Lowering Therapy and Cardiovascular Diseases and Death in Individuals With

Type 1 Diabetes. *Diabetes care*. 2016 Jun;39(6):996–1003.

194. Marcovecchio ML, Chiesa ST, Bond S, Daneman D, Dawson S, Donaghue KC, et al. ACE Inhibitors and Statins in Adolescents with Type 1 Diabetes. *The New England journal of medicine*. 2017 Nov;377(18):1733–45.
195. Kamstrup PR. Lipoprotein(a) and Cardiovascular Disease. *Clinical chemistry*. 2021 Jan;67(1):154–66.
196. Boffa MB, Koschinsky ML. Oxidized phospholipids as a unifying theory for lipoprotein(a) and cardiovascular disease. *Nature reviews Cardiology*. 2019 May;16(5):305–18.
197. Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology. *Journal of lipid research*. 2016 Nov;57(11):1953–75.
198. Saleheen D, Haycock PC, Zhao W, Rasheed A, Taleb A, Imran A, et al. Apolipoprotein(a) isoform size, lipoprotein(a) concentration, and coronary artery disease: a mendelian randomisation analysis. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2017 Jul;5(7):524–33.
199. Willeit P, Ridker PM, Nestel PJ, Simes J, Tonkin AM, Pedersen TR, et al. Baseline and on-statin treatment lipoprotein(a) levels for prediction of cardiovascular events: individual patient-data meta-analysis of statin outcome trials. *Lancet (London, England)*. 2018 Oct;392(10155):1311–20.
200. Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, Di Angelantonio E, Thompson A, White IR, et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA*. 2009 Jul;302(4):412–23.
201. Afshar M, Kamstrup PR, Williams K, Sniderman AD, Nordestgaard BG, Thanassoulis G. Estimating the Population Impact of Lp(a) Lowering on the Incidence of Myocardial Infarction and Aortic Stenosis- Brief Report. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2016 Dec;36(12):2421–3.
202. Guan W, Cao J, Steffen BT, Post WS, Stein JH, Tattersall MC, et al. Race is a key variable in assigning lipoprotein(a) cutoff values for coronary heart disease risk assessment: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2015 Apr;35(4):996–1001.
203. Laschkolnig A, Kollerits B, Lamina C, Meisinger C, Rantner B, Stadler M, et al. Lipoprotein (a) concentrations, apolipoprotein (a) phenotypes, and peripheral arterial disease in three independent cohorts. *Cardiovascular research*. 2014 Jul;103(1):28–36.
204. Burgess S, Ference BA, Staley JR, Freitag DF, Mason AM, Nielsen SF, et al. Association of LPA Variants With Risk of Coronary Disease and the Implications for Lipoprotein(a)-Lowering Therapies: A Mendelian Randomization Analysis. *JAMA cardiology*. 2018 Jul;3(7):619–27.
205. Jin J-L, Cao Y-X, Zhang H-W, Sun D, Hua Q, Li Y-F, et al. Lipoprotein(a) and Cardiovascular Outcomes in Patients With Coronary Artery Disease and Prediabetes or Diabetes. *Diabetes care*. 2019 Jul;42(7):1312–8.
206. Lan NSR, Chan DC, Pang J, Fegan PG, Yeap BB, Rankin JM, et al. Lipoprotein(a) in Patients With Type 2 Diabetes and Premature Coronary Artery Disease in the Coronary Care Unit. *Heart, lung & circulation*. 2021 May;30(5):734–40.

207. Kollerits B, Auinger M, Reisig V, Kästenbauer T, Lingenhel A, Irsigler K, et al. Lipoprotein(a) as a predictor of cardiovascular disease in a prospectively followed cohort of patients with type 1 diabetes. *Diabetes care*. 2006 Jul;29(7):1661–3.
208. Foster C, Rahman AKMF, Ashraf AP. Lipoprotein(a) Concentrations Correlate With LDL-C in Children With Type 1 and 2 Diabetes. *Journal of the Endocrine Society*. 2021 Nov;5(11):bvab138.
209. Littmann K, Wodaje T, Alvarsson M, Bottai M, Eriksson M, Parini P, et al. The Association of Lipoprotein(a) Plasma Levels With Prevalence of Cardiovascular Disease and Metabolic Control Status in Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes care*. 2020 Aug;43(8):1851–8.
210. Larsson SC, Wallin A, Håkansson N, Stackelberg O, Bäck M, Wolk A. Type 1 and type 2 diabetes mellitus and incidence of seven cardiovascular diseases. *International journal of cardiology*. 2018 Jul;262:66–70.
211. Gallego PH, Craig ME, Hing S, Donaghue KC. Role of blood pressure in development of early retinopathy in adolescents with type 1 diabetes: prospective cohort study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2008 Aug;337:a918.
212. Raile K, Galler A, Hofer S, Herbst A, Dunstheimer D, Busch P, et al. Diabetic nephropathy in 27,805 children, adolescents, and adults with type 1 diabetes: effect of diabetes duration, A1C, hypertension, dyslipidemia, diabetes onset, and sex. *Diabetes care*. 2007 Oct;30(10):2523–8.
213. Ponirakis G, Petropoulos IN, Alam U, Ferdousi M, Asghar O, Marshall A, et al. Hypertension Contributes to Neuropathy in Patients With Type 1 Diabetes. *American journal of hypertension*. 2019 Jul;32(8):796–803.
214. Tynjälä A, Forsblom C, Harjutsalo V, Groop P-H, Gordin D. Arterial Stiffness Predicts Mortality in Individuals With Type 1 Diabetes. *Diabetes care*. 2020 Sep;43(9):2266–71.
215. Stergiou GS, Asayama K, Thijs L, Kollias A, Niiranen TJ, Hozawa A, et al. Prognosis of white-coat and masked hypertension: International Database of HOme blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2014 Apr;63(4):675–82.
216. Homhuan W, Poomthavorn P, Paksi W, Khlairit P, Nongnuch A, Pirojsakul K. Masked hypertension and its associations with glycemic variability metrics in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2021 Feb;36(2):379–86.
217. Collado-Mesa F, Colhoun HM, Stevens LK, Boavida J, Ferriss JB, Karamanos B, et al. Prevalence and management of hypertension in type 1 diabetes mellitus in Europe: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 1999 Jan;16(1):41–8.
218. Maahs DM, Kinney GL, Wadwa P, Snell-Bergeon JK, Dabelea D, Hokanson J, et al. Hypertension prevalence, awareness, treatment, and control in an adult type 1 diabetes population and a comparable general population. *Diabetes care*. 2005 Feb;28(2):301–6.
219. de Boer IH, Kestenbaum B, Rue TC, Steffes MW, Cleary PA, Molitch ME, et al. Insulin therapy,

- hyperglycemia, and hypertension in type 1 diabetes mellitus. *Archives of internal medicine*. 2008 Sep;168(17):1867–73.
220. Livingstone SJ, Looker HC, Hothersall EJ, Wild SH, Lindsay RS, Chalmers J, et al. Risk of cardiovascular disease and total mortality in adults with type 1 diabetes: Scottish registry linkage study. *PLoS medicine*. 2012;9(10):e1001321.
 221. Fiorentino TV, Prioletta A, Zuo P, Folli F. Hyperglycemia-induced oxidative stress and its role in diabetes mellitus related cardiovascular diseases. *Current pharmaceutical design*. 2013;19(32):5695–703.
 222. Bagi Z, Feher A, Cassuto J, Akula K, Labinskyy N, Kaley G, et al. Increased availability of angiotensin AT 1 receptors leads to sustained arterial constriction to angiotensin II in diabetes - role for Rho-kinase activation. *British journal of pharmacology*. 2011 Jul;163(5):1059–68.
 223. Sochett E, Noone D, Grattan M, Slorach C, Moineddin R, Elia Y, et al. Relationship between serum inflammatory markers and vascular function in a cohort of adolescents with type 1 diabetes. *Cytokine*. 2017 Nov;99:233–9.
 224. Ayad F, Belhadj M, Pariés J, Attali JR, Valensi P. Association between cardiac autonomic neuropathy and hypertension and its potential influence on diabetic complications. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2010 Jul;27(7):804–11.
 225. Witte DR, Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SEM, Kempner P, Fuller JH. Risk factors for cardiac autonomic neuropathy in type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2005 Jan;48(1):164–71.
 226. Brook RD, Julius S. Autonomic imbalance, hypertension, and cardiovascular risk. *American journal of hypertension*. 2000 Jun;13(6 Pt 2):112S-122S.
 227. Lithovius R, Harjutsalo V, Mutter S, Gordin D, Forsblom C, Groop P-H. Resistant Hypertension and Risk of Adverse Events in Individuals With Type 1 Diabetes: A Nationwide Prospective Study. *Diabetes care*. 2020 Aug;43(8):1885–92.
 228. Koenen M, Hill MA, Cohen P, Sowers JR. Obesity, Adipose Tissue and Vascular Dysfunction. *Circulation research*. 2021 Apr;128(7):951–68.
 229. Huby A-C, Antonova G, Groenendyk J, Gomez-Sanchez CE, Bollag WB, Filosa JA, et al. Adipocyte-Derived Hormone Leptin Is a Direct Regulator of Aldosterone Secretion, Which Promotes Endothelial Dysfunction and Cardiac Fibrosis. *Circulation*. 2015 Dec;132(22):2134–45.
 230. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial . *Journal of hypertension*. 2018 Oct;36(10):1953–2041.
 231. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DEJ, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A

- Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task . Circulation. 2018 Oct;138(17):e426–83.
232. Günther ALB, Liese AD, Bell RA, Dabelea D, Lawrence JM, Rodriguez BL, et al. Association between the dietary approaches to hypertension diet and hypertension in youth with diabetes mellitus. Hypertension (Dallas, Tex : 1979). 2009 Jan;53(1):6–12.
 233. Purnell JQ, Hokanson JE, Marcovina SM, Steffes MW, Cleary PA, Brunzell JD. Effect of excessive weight gain with intensive therapy of type 1 diabetes on lipid levels and blood pressure: results from the DCCT. Diabetes Control and Complications Trial. JAMA. 1998 Jul;280(2):140–6.
 234. Bohn B, Herbst A, Pfeifer M, Krakow D, Zimny S, Kopp F, et al. Impact of Physical Activity on Glycemic Control and Prevalence of Cardiovascular Risk Factors in Adults With Type 1 Diabetes: A Cross-sectional Multicenter Study of 18,028 Patients. Diabetes care. 2015 Aug;38(8):1536–43.
 235. Sanidas EA, Papadopoulos DP, Hatziagelaki E, Grassos C, Velliou M, Barbetseas J. Sodium Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors Across the Spectrum of Hypertension. American journal of hypertension. 2020 Mar;33(3):207–13.
 236. Taylor SI, Blau JE, Rother KI, Beitelshes AL. SGLT2 inhibitors as adjunctive therapy for type 1 diabetes: balancing benefits and risks. The lancet Diabetes & endocrinology. 2019 Dec;7(12):949–58.
 237. Kuhadiya ND, Dhindsa S, Ghanim H, Mehta A, Makdissi A, Batra M, et al. Addition of Liraglutide to Insulin in Patients With Type 1 Diabetes: A Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial of 12 Weeks. Diabetes care. 2016 Jun;39(6):1027–35.
 238. Borghi C, Agabiti-Rosei E, Johnson RJ, Kielstein JT, Lurbe E, Mancia G, et al. Hyperuricaemia and gout in cardiovascular, metabolic and kidney disease. European journal of internal medicine. 2020 Oct;80:1–11.
 239. P, Ганчева. Подагра и сърдечно-съдов риск. Дисертационен труд. София. 2015;
 240. Johnson RJ, Sautin YY, Oliver WJ, Roncal C, Mu W, Gabriela Sanchez-Lozada L, et al. Lessons from comparative physiology: could uric acid represent a physiologic alarm signal gone awry in western society? Journal of comparative physiology B, Biochemical, systemic, and environmental physiology. 2009 Jan;179(1):67–76.
 241. Choi JWJ, Ford ES, Gao X, Choi HK. Sugar-sweetened soft drinks, diet soft drinks, and serum uric acid level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Arthritis and rheumatism. 2008 Jan;59(1):109–16.
 242. Bjornstad P, Paul Wadwa R, Sirota JC, Snell-Bergeon JK, McFann K, Rewers M, et al. Serum uric acid and hypertension in adults: a paradoxical relationship in type 1 diabetes. Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn). 2014 Apr;16(4):283–8.
 243. Mellen PB, Bleyer AJ, Erlinger TP, Evans GW, Nieto FJ, Wagenknecht LE, et al. Serum uric acid predicts incident hypertension in a biethnic cohort: the atherosclerosis risk in communities study. Hypertension (Dallas, Tex : 1979). 2006 Dec;48(6):1037–42.

244. Alper ABJ, Chen W, Yau L, Srinivasan SR, Berenson GS, Hamm LL. Childhood uric acid predicts adult blood pressure: the Bogalusa Heart Study. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2005 Jan;45(1):34–8.
245. Perlstein TS, Gumieniak O, Williams GH, Sparrow D, Vokonas PS, Gaziano M, et al. Uric acid and the development of hypertension: the normative aging study. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2006 Dec;48(6):1031–6.
246. Loeffler LF, Navas-Acien A, Brady TM, Miller ER 3rd, Fadrowski JJ. Uric acid level and elevated blood pressure in US adolescents: National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2006. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2012 Apr;59(4):811–7.
247. Rodriguez-Iturbe B, Johnson RJ. The role of renal microvascular disease and interstitial inflammation in salt-sensitive hypertension. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 2010 Oct;33(10):975–80.
248. Feig DI, Madero M, Jalal DI, Sanchez-Lozada LG, Johnson RJ. Uric acid and the origins of hypertension. *The Journal of pediatrics*. 2013 May;162(5):896–902.
249. Feig DI, Kang D-H, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *The New England journal of medicine*. 2008 Oct;359(17):1811–21.
250. Rodríguez G, Soriano LC, Choi HK. Impact of diabetes against the future risk of developing gout. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010 Dec;69(12):2090–4.
251. Toyoki D, Shibata S, Kuribayashi-Okuma E, Xu N, Ishizawa K, Hosoyamada M, et al. Insulin stimulates uric acid reabsorption via regulating urate transporter 1 and ATP-binding cassette subfamily G member 2. *American journal of physiology Renal physiology*. 2017 Sep;313(3):F826–34.
252. Erdberg A, Boner G, van Dyk DJ, Carel R. Urine uric acid excretion in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Nephron*. 1992;60(2):134–7.
253. Nan H, Dong Y, Gao W, Tuomilehto J, Qiao Q. Diabetes associated with a low serum uric acid level in a general Chinese population. *Diabetes research and clinical practice*. 2007 Apr;76(1):68–74.
254. Kanbay M, Yilmaz MI, Sonmez A, Solak Y, Saglam M, Cakir E, et al. Serum uric acid independently predicts cardiovascular events in advanced nephropathy. *American journal of nephrology*. 2012;36(4):324–31.
255. Maahs DM, Caramori L, Cherney DZI, Galecki AT, Gao C, Jalal D, et al. Uric acid lowering to prevent kidney function loss in diabetes: the preventing early renal function loss (PERL) allopurinol study. *Current diabetes reports*. 2013 Aug;13(4):550–9.
256. Rodrigues TC, Maahs DM, Johnson RJ, Jalal DI, Kinney GL, Rivard C, et al. Serum uric acid predicts progression of subclinical coronary atherosclerosis in individuals without renal disease. *Diabetes care*. 2010 Nov;33(11):2471–3.
257. Jalal DI, Rivard CJ, Johnson RJ, Maahs DM, McFann K, Rewers M, et al. Serum uric acid levels predict the development of albuminuria over 6 years in patients with type 1 diabetes: findings from the Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official*

publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2010 Jun;25(6):1865–9.

258. Hovind P, Rossing P, Tarnow L, Johnson RJ, Parving H-H. Serum uric acid as a predictor for development of diabetic nephropathy in type 1 diabetes: an inception cohort study. *Diabetes*. 2009 Jul;58(7):1668–71.
259. Rosolowsky ET, Ficociello LH, Maselli NJ, Niewczas MA, Binns AL, Roshan B, et al. High-normal serum uric acid is associated with impaired glomerular filtration rate in nonproteinuric patients with type 1 diabetes. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2008 May;3(3):706–13.
260. Ficociello LH, Rosolowsky ET, Niewczas MA, Maselli NJ, Weinberg JM, Aschengrau A, et al. High-normal serum uric acid increases risk of early progressive renal function loss in type 1 diabetes: results of a 6-year follow-up. *Diabetes care*. 2010 Jun;33(6):1337–43.
261. Bjornstad P, Maahs DM, Rivard CJ, Pyle L, Rewers M, Johnson RJ, et al. Serum uric acid predicts vascular complications in adults with type 1 diabetes: the coronary artery calcification in type 1 diabetes study. *Acta diabetologica*. 2014 Oct;51(5):783–91.
262. Pilemann-Lyberg S, Hansen TW, Tofte N, Winther SA, Theilade S, Ahluwalia TS, et al. Uric Acid Is an Independent Risk Factor for Decline in Kidney Function, Cardiovascular Events, and Mortality in Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes care*. 2019 Jun;42(6):1088–94.
263. Jenkins AJ, Braffett BH, Basu A, Bebu I, Dagogo-Jack S, Orchard TJ, et al. Serum urate and cardiovascular events in the DCCT/EDIC study. *Scientific reports*. 2021 Jul;11(1):14182.
264. Grabia M, Markiewicz-Żukowska R, Socha K. Prevalence of Metabolic Syndrome in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus and Possibilities of Prevention and Treatment: A Systematic Review. *Nutrients*. 2021 May;13(6).
265. McCracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clinics in dermatology*. 2018;36(1):14–20.
266. Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP. Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia*. 1991 Jun;34(6):416–22.
267. Bonora E, Targher G, Formentini G, Calcaterra F, Lombardi S, Marini F, et al. The Metabolic Syndrome is an independent predictor of cardiovascular disease in Type 2 diabetic subjects. Prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2004 Jan;21(1):52–8.
268. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissén M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes care*. 2001 Apr;24(4):683–9.
269. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 1998 Jul;15(7):539–53.

270. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Vol. 16, *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. England; 1999. p. 442–3.
271. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002 Dec;106(25):3143–421.
272. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005 Oct;112(17):2735–52.
273. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2006 May;23(5):469–80.
274. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International. *Circulation*. 2009 Oct;120(16):1640–5.
275. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome - A new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabetic Medicine*. 2006;23(5):469–80.
276. Belete R, Ataro Z, Abdu A, Sheleme M. Global prevalence of metabolic syndrome among patients with type I diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetology & metabolic syndrome*. 2021 Mar;13(1):25.
277. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes research and clinical practice*. 2022 Jan;183:109119.
278. Ranasinghe P, Mathangasinghe Y, Jayawardena R, Hills AP, Misra A. Prevalence and trends of metabolic syndrome among adults in the asia-pacific region: a systematic review. *BMC public health*. 2017 Jan;17(1):101.
279. do Vale Moreira NC, Hussain A, Bhowmik B, Mdala I, Siddiquee T, Fernandes VO, et al. Prevalence of Metabolic Syndrome by different definitions, and its association with type 2 diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular disease risk in Brazil. *Diabetes & metabolic syndrome*. 2020;14(5):1217–24.
280. Friend A, Craig L, Turner S. The prevalence of metabolic syndrome in children: a systematic review of the literature. *Metabolic syndrome and related disorders*. 2013 Apr;11(2):71–80.
281. Pambianco G, Costacou T, Orchard TJ. The prediction of major outcomes of type 1 diabetes: a 12-year prospective evaluation of three separate definitions of the metabolic syndrome and their components and estimated glucose disposal rate: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications. *Diabetes care*. 2007 May;30(5):1248–54.

282. Lee AS, Twigg SM, Flack JR. Metabolic syndrome in type 1 diabetes and its association with diabetes complications. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2021 Feb;38(2):e14376.
283. Gingras V, Leroux C, Fortin A, Legault L, Rabasa-Lhoret R. Predictors of cardiovascular risk among patients with type 1 diabetes: A critical analysis of the metabolic syndrome and its components. *Diabetes and Metabolism [Internet]*. 2017;43(3):217–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2016.10.007>
284. McGill M, Molyneaux L, Twigg SM, Yue DK. The metabolic syndrome in type 1 diabetes: does it exist and does it matter? *Journal of diabetes and its complications*. 2008;22(1):18–23.
285. Davis TME, Bruce DG, Davis WA. Prevalence and prognostic implications of the metabolic syndrome in community-based patients with type 1 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetes research and clinical practice*. 2007 Dec;78(3):412–7.
286. Thorn LM, Forsblom C, Fagerudd J, Thomas MC, Pettersson-Fernholm K, Saraheimo M, et al. Metabolic syndrome in type 1 diabetes: association with diabetic nephropathy and glycemic control (the FinnDiane study). *Diabetes care*. 2005 Aug;28(8):2019–24.
287. Ghosh S, Collier A, Hair M, Malik I, Elhadd T. Metabolic syndrome in type 1 diabetes. *International Journal of Diabetes Mellitus [Internet]*. 2010;2(1):38–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijdm.2009.10.005>
288. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and complication risk in type 1 diabetes: “double diabetes” in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes care*. 2007 Mar;30(3):707–12.
289. Timar R, Timar B, Degeratu D, Serafinceanu C, Oancea C. Metabolic syndrome, adiponectin and proinflammatory status in patients with type 1 diabetes mellitus. *The Journal of international medical research*. 2014 Oct;42(5):1131–8.
290. Huo L, Ji L, Deng W, Shaw JE, Zhang P, Zhao F, et al. Age distribution and metabolic disorders in people with Type 1 diabetes in Beijing and Shantou, China: a cross-sectional study. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2018 Jun;35(6):721–8.
291. Pinhas-Hamiel O, Levek-Motola N, Kaidar K, Boyko V, Tisch E, Mazor-Aronovitch K, et al. Prevalence of overweight, obesity and metabolic syndrome components in children, adolescents and young adults with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2015 Jan;31(1):76–84.
292. Lee Y Bin, Han K, Kim B, Jin SM, Lee SE, Jun JE, et al. High Proportion of Adult Cases and Prevalence of Metabolic Syndrome in Type 1 Diabetes Mellitus Population in Korea: A Nationwide Study. *Diabetes & metabolism journal*. 2019 Feb;43(1):76–89.
293. Barros BS V, Santos DC, Melo LGN, Pizarro MH, Muniz LH, Silva DA, et al. Genomic ancestry and metabolic syndrome in individuals with type 1 diabetes from an admixed population: a multicentre, cross-sectional study in Brazil. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2021

Feb;38(2):e14400.

294. Yayıcı Köken Ö, Kara C, Can Yılmaz G, Aydın HM. Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome in Children with Type 1 Diabetes: A Comparative Assessment Based on Criteria Established by the International Diabetes Federation, World Health Organisation and National Cholesterol Education Program. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2020 Mar;12(1):55–62.
295. Gingras V, Leroux C, Fortin A, Legault L, Rabasa-Lhoret R. Predictors of cardiovascular risk among patients with type 1 diabetes: A critical analysis of the metabolic syndrome and its components. *Diabetes & metabolism*. 2017 Jun;43(3):217–22.
296. Ross R, Berentzen T, Bradshaw AJ, Janssen I, Kahn HS, Katzmarzyk PT, et al. Does the relationship between waist circumference, morbidity and mortality depend on measurement protocol for waist circumference? *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2008 Jul;9(4):312–25.
297. Perseghin G, Lattuada G, De Cobelli F, Esposito A, Costantino F, Canu T, et al. Reduced intrahepatic fat content is associated with increased whole-body lipid oxidation in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2005 Dec;48(12):2615–21.
298. Cleland SJ. Cardiovascular risk in double diabetes mellitus--when two worlds collide. *Nature reviews Endocrinology*. 2012 Apr;8(8):476–85.
299. Kilpatrick ES, Keevil BG, Jagger C, Spooner RJ, Small M. Determinants of raised C-reactive protein concentration in type 1 diabetes. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 2000 Apr;93(4):231–6.
300. Stefanadi E, Tousoulis D, Androulakis ES, Papageorgiou N, Charakida M, Siasos G, et al. Inflammatory markers in essential hypertension: potential clinical implications. *Current vascular pharmacology*. 2010 Jul;8(4):509–16.
301. Roberts WL. CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: laboratory tests available to assess inflammation--performance and standardization: a background paper. Vol. 110, *Circulation*. United States; 2004. p. e572-6.
302. Balamir I, Ates I, Topcuoglu C, Turhan T. Association of Endocan, Ischemia-Modified Albumin, and hsCRP Levels With Endothelial Dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus. *Angiology*. 2018 Aug;69(7):609–16.
303. Schaumberg DA, Glynn RJ, Jenkins AJ, Lyons TJ, Rifai N, Manson JE, et al. Effect of intensive glycemic control on levels of markers of inflammation in type 1 diabetes mellitus in the diabetes control and complications trial. *Circulation*. 2005 May;111(19):2446–53.
304. Navarro P, de Dios O, Gavela-Pérez T, Jois A, Garcés C, Soriano-Guillén L. High-Sensitivity C-Reactive Protein and Leptin Levels Related to Body Mass Index Changes Throughout Childhood. *The Journal of pediatrics*. 2016 Nov;178:178–82.

305. Karantza M V, Mittelman SD, Dorey F, Samie S, Kaiserman K, Halvorson M, et al. Relationship of highly sensitive C-reactive protein and lipid levels in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatric diabetes*. 2008 Apr;9(2):122–6.
306. Hansen TK, Forsblom C, Saraheimo M, Thorn L, Wadén J, Høyem P, et al. Association between mannose-binding lectin, high-sensitivity C-reactive protein and the progression of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2010 Jul;53(7):1517–24.
307. Muni RH, Kohly RP, Lee EQ, Manson JE, Semba RD, Schaumberg DA. Prospective study of inflammatory biomarkers and risk of diabetic retinopathy in the diabetes control and complications trial. *JAMA ophthalmology*. 2013 Apr;131(4):514–21.
308. Ferreira I, Hovind P, Schalkwijk CG, Parving H-H, Stehouwer CDA, Rossing P. Biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction as predictors of pulse pressure and incident hypertension in type 1 diabetes: a 20 year life-course study in an inception cohort. *Diabetologia*. 2018 Jan;61(1):231–41.
309. Franzén A, Heinegård D. Isolation and characterization of two sialoproteins present only in bone calcified matrix. *The Biochemical journal*. 1985 Dec;232(3):715–24.
310. Junaid A, Moon MC, Harding GEJ, Zahradka P. Osteopontin localizes to the nucleus of 293 cells and associates with polo-like kinase-1. *American journal of physiology Cell physiology*. 2007 Feb;292(2):C919-26.
311. Scatena M, Liaw L, Giachelli CM. Osteopontin: a multifunctional molecule regulating chronic inflammation and vascular disease. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2007 Nov;27(11):2302–9.
312. Ashkar S, Weber GF, Panoutsakopoulou V, Sanchirico ME, Jansson M, Zawaideh S, et al. Eta-1 (osteopontin): an early component of type-1 (cell-mediated) immunity. *Science (New York, NY)*. 2000 Feb;287(5454):860–4.
313. Clemente N, Raineri D, Cappellano G, Boggio E, Favero F, Soluri MF, et al. Osteopontin Bridging Innate and Adaptive Immunity in Autoimmune Diseases. *Journal of immunology research*. 2016;2016:7675437.
314. Hirota S, Imakita M, Kohri K, Ito A, Morii E, Adachi S, et al. Expression of osteopontin messenger RNA by macrophages in atherosclerotic plaques. A possible association with calcification. *The American journal of pathology*. 1993 Oct;143(4):1003–8.
315. Kiefer FW, Zeyda M, Todoric J, Huber J, Geyeregger R, Weichhart T, et al. Osteopontin expression in human and murine obesity: extensive local up-regulation in adipose tissue but minimal systemic alterations. *Endocrinology*. 2008 Mar;149(3):1350–7.
316. Samuvel DJ, Sundararaj KP, Li Y, Lopes-Virella MF, Huang Y. Adipocyte-mononuclear cell interaction, Toll-like receptor 4 activation, and high glucose synergistically up-regulate osteopontin expression via an interleukin 6-mediated mechanism. *The Journal of biological chemistry*. 2010 Feb;285(6):3916–27.

317. Ahlqvist E, Osmark P, Kuulasmaa T, Pilgaard K, Omar B, Brøns C, et al. Link between GIP and osteopontin in adipose tissue and insulin resistance. *Diabetes*. 2013 Jun;62(6):2088–94.
318. Berezin AE, Kremzer AA. Circulating osteopontin as a marker of early coronary vascular calcification in type two diabetes mellitus patients with known asymptomatic coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2013 Aug;229(2):475–81.
319. Kase S, Yokoi M, Saito W, Furudate N, Ohgami K, Kitamura M, et al. Increased osteopontin levels in the vitreous of patients with diabetic retinopathy. *Ophthalmic research*. 2007;39(3):143–7.
320. Yamaguchi H, Igarashi M, Hirata A, Tsuchiya H, Sugiyama K, Morita Y, et al. Progression of diabetic nephropathy enhances the plasma osteopontin level in type 2 diabetic patients. *Endocrine journal*. 2004 Oct;51(5):499–504.
321. Gordin D, Forsblom C, Panduru NM, Thomas MC, Bjerre M, Soro-Paavonen A, et al. Osteopontin is a strong predictor of incipient diabetic nephropathy, cardiovascular disease, and all-cause mortality in patients with type 1 diabetes. *Diabetes care*. 2014 Sep;37(9):2593–600.
322. Abo El-Asrar M, Ismail EAR, Thabet RA, Kamel AS, NehmedAllah S. Osteopontin as a marker of vasculopathy in pediatric patients with type 1 diabetes mellitus: Relation to vascular structure. *Pediatric diabetes*. 2018 Apr;
323. Joshua IG, Zhang Q, Falcone JC, Bratcher AP, Rodriguez WE, Tyagi SC. Mechanisms of endothelial dysfunction with development of type 1 diabetes mellitus: role of insulin and C-peptide. *Journal of cellular biochemistry*. 2005 Dec;96(6):1149–56.
324. Marasciulo FL, Montagnani M, Potenza MA. Endothelin-1: the yin and yang on vascular function. *Current medicinal chemistry*. 2006;13(14):1655–65.
325. Jenkins HN, Rivera-Gonzalez O, Gibert Y, Speed JS. Endothelin-1 in the pathophysiology of obesity and insulin resistance. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2020 Dec;21(12):e13086.
326. Weil BR, Westby CM, Van Guilder GP, Greiner JJ, Stauffer BL, DeSouza CA. Enhanced endothelin-1 system activity with overweight and obesity. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2011 Sep;301(3):H689-95.
327. Jiang ZY, Zhou QL, Chatterjee A, Feener EP, Myers MGJ, White MF, et al. Endothelin-1 modulates insulin signaling through phosphatidylinositol 3-kinase pathway in vascular smooth muscle cells. *Diabetes*. 1999 May;48(5):1120–30.
328. Nocuń-Wasilewska K, Zwolińska D, Zubkiewicz-Kucharska A, Polak-Jonkisz D. Evaluation of Vascular Endothelial Function in Children with Type 1 Diabetes Mellitus. *Journal of clinical medicine*. 2021 Oct;10(21).
329. Schalkwijk CG, Stehouwer CDA. Vascular complications in diabetes mellitus: the role of endothelial dysfunction. *Clinical science (London, England : 1979)*. 2005 Aug;109(2):143–59.
330. Erbe D V, Wolitzky BA, Presta LG, Norton CR, Ramos RJ, Burns DK, et al. Identification of an E-

selectin region critical for carbohydrate recognition and cell adhesion. *The Journal of cell biology*. 1992 Oct;119(1):215–27.

331. Fathollahi A, Massoud A, Amirzargar AA, Aghili B, Nasli Esfahani E, Rezaei N. sICAM-1, sVCAM-1 and sE-Selectin Levels in Type 1 Diabetes. *Fetal and pediatric pathology*. 2018 Feb;37(1):69–73.
332. Mazidi M, Rezaie P, Kengne AP, Stathopoulou MG, Azimi-Nezhad M, Siest S. VEGF, the underlying factor for metabolic syndrome; fact or fiction? *Diabetes & metabolic syndrome*. 2017 Nov;11 Suppl 1:S61–4.
333. Zafar MI, Mills K, Ye X, Blakely B, Min J, Kong W, et al. Association between the expression of vascular endothelial growth factors and metabolic syndrome or its components: a systematic review and meta-analysis. *Diabetology & metabolic syndrome*. 2018;10:62.
334. Silha J V, Krsek M, Sucharda P, Murphy LJ. Angiogenic factors are elevated in overweight and obese individuals. *International journal of obesity (2005)*. 2005 Nov;29(11):1308–14.
335. Miyazawa-Hoshimoto S, Takahashi K, Bujo H, Hashimoto N, Saito Y. Elevated serum vascular endothelial growth factor is associated with visceral fat accumulation in human obese subjects. *Diabetologia*. 2003 Nov;46(11):1483–8.
336. Blann AD, Belgore FM, Constans J, Conri C, Lip GY. Plasma vascular endothelial growth factor and its receptor Flt-1 in patients with hyperlipidemia and atherosclerosis and the effects of fluvastatin or fenofibrate. *The American journal of cardiology*. 2001 May;87(10):1160–3.
337. Zafar MI, Zheng J, Kong W, Ye X, Gou L, Regmi A, et al. The role of vascular endothelial growth factor-B in metabolic homeostasis: current evidence. *Bioscience reports*. 2017 Aug;37(4).
338. Rafii S, Carmeliet P. VEGF-B Improves Metabolic Health through Vascular Pruning of Fat. *Cell metabolism*. 2016 Apr;23(4):571–3.
339. Elias I, Franckhauser S, Ferré T, Vilà L, Tafuro S, Muñoz S, et al. Adipose tissue overexpression of vascular endothelial growth factor protects against diet-induced obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2012 Jul;61(7):1801–13.
340. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *The American journal of physiology*. 1979 Sep;237(3):E214-23.
341. Williams K V, Erbey JR, Becker D, Arslanian S, Orchard TJ. Can clinical factors estimate insulin resistance in type 1 diabetes? *Diabetes*. 2000 Apr;49(4):626–32.
342. Nyström T, Holzmann MJ, Eliasson B, Svensson A-M, Sartipy U. Estimated glucose disposal rate predicts mortality in adults with type 1 diabetes. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2018 Mar;20(3):556–63.
343. Cantley NW, Lonnen K, Kyrou I, Tahrani AA, Kahal H. The association between overweight/obesity and double diabetes in adults with type 1 diabetes; a cross-sectional study. *BMC endocrine disorders*. 2021 Sep;21(1):187.
344. Šimonienė D, Platūkiene A, Prakapienė E, Radzevičienė L, Veličkienė D. Insulin Resistance in Type 1

Diabetes Mellitus and Its Association with Patient's Micro- and Macrovascular Complications, Sex Hormones, and Other Clinical Data. *Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders*. 2020 Jan;11(1):161–74.

345. Ferreira-Hermosillo A, Ramírez-Rentería C, Mendoza-Zubieta V, Molina-Ayala MA. Utility of the waist-to-height ratio, waist circumference and body mass index in the screening of metabolic syndrome in adult patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetology & metabolic syndrome*. 2014 Mar;6(1):32.
346. Duca LM, Maahs DM, Schauer IE, Bergman BC, Nadeau KJ, Bjornstad P, et al. Development and Validation of a Method to Estimate Insulin Sensitivity in Patients With and Without Type 1 Diabetes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2016 Feb;101(2):686–95.
347. Zheng X, Huang B, Luo S, Yang D, Bao W, Li J, et al. A new model to estimate insulin resistance via clinical parameters in adults with type 1 diabetes. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2017 May;33(4).
348. Uruska A, Zozulinska-Ziolkiewicz D, Niedzwiecki P, Pietrzak M, Wierusz-Wysocka B. TG/HDL-C ratio and visceral adiposity index may be useful in assessment of insulin resistance in adults with type 1 diabetes in clinical practice. *Journal of clinical lipidology*. 2018;12(3):734–40.
349. Di Bonito P, Moio N, Scilla C, Cavuto L, Sibilio G, Sanguigno E, et al. Usefulness of the high triglyceride-to-HDL cholesterol ratio to identify cardiometabolic risk factors and preclinical signs of organ damage in outpatient children. *Diabetes care*. 2012 Jan;35(1):158–62.
350. Amato MC, Giordano C, Galia M, Criscimanna A, Vitabile S, Midiri M, et al. Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes care*. 2010 Apr;33(4):920–2.
351. Schauer IE, Snell-Bergeon JK, Bergman BC, Maahs DM, Kretowski A, Eckel RH, et al. Insulin resistance, defective insulin-mediated fatty acid suppression, and coronary artery calcification in subjects with and without type 1 diabetes: The CACTI study. *Diabetes*. 2011 Jan;60(1):306–14.
352. Bjornstad P, Maahs DM, Duca LM, Pyle L, Rewers M, Johnson RJ, et al. Estimated insulin sensitivity predicts incident micro- and macrovascular complications in adults with type 1 diabetes over 6 years: the coronary artery calcification in type 1 diabetes study. *Journal of diabetes and its complications*. 2016;30(4):586–90.
353. Parente EB, Mutter S, Harjutsalo V, Ahola AJ, Forsblom C, Groop P-H. Waist-height ratio and waist are the best estimators of visceral fat in type 1 diabetes. *Scientific reports*. 2020 Oct;10(1):18575.
354. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of hepatology*. 2016 Jun;64(6):1388–402.
355. Huang DQ, El-Serag HB, Loomba R. Global epidemiology of NAFLD-related HCC: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2021 Apr;18(4):223–38.
356. Orzi LA, Sanduzzi-Zamparelli M, Caballol B, Sapena V, Colucci N, Torres F, et al. Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review,

- Meta-analysis, and Meta-regression. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2022 Feb;20(2):283-292.e10.
357. Rosato V, Masarone M, Dallio M, Federico A, Aglitti A, Persico M. NAFLD and Extra-Hepatic Comorbidities: Current Evidence on a Multi-Organ Metabolic Syndrome. *International journal of environmental research and public health*. 2019 Sep;16(18).
358. Gastaldelli A, Cusi K. From NASH to diabetes and from diabetes to NASH: Mechanisms and treatment options. *JHEP reports : innovation in hepatology*. 2019 Oct;1(4):312–28.
359. Yki-Järvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2014 Nov;2(11):901–10.
360. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2018 Jan;15(1):11–20.
361. Francque S, Wong VW-S. NAFLD in lean individuals: not a benign disease. *Gut*. 2022 Feb;71(2):234–6.
362. Ren T-Y, Fan J-G. What are the clinical settings and outcomes of lean NAFLD? *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2021 May;18(5):289–90.
363. de Vries M, Westerink J, Kaasjager KHAH, de Valk HW. Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2020 Dec;105(12):3842–53.
364. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, Paik JM, Srishord M, Fukui N, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Journal of hepatology*. 2019 Oct;71(4):793–801.
365. Serra-Planas E, Aguilera E, Castro L, Rodríguez R, Salinas I, Lucas A, et al. Low prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 1 diabetes is associated with decreased subclinical cardiovascular disease. *Journal of diabetes*. 2017 Dec;9(12):1065–72.
366. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Zoppini G, Pichiri I, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *Journal of hepatology*. 2010 Oct;53(4):713–8.
367. Targher G, Mantovani A, Pichiri I, Mingolla L, Cavalieri V, Mantovani W, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of chronic kidney disease in patients with type 1 diabetes. *Diabetes care*. 2014 Jun;37(6):1729–36.
368. Mantovani A, Rigolon R, Mingolla L, Pichiri I, Cavalieri V, Salvotelli L, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an increased prevalence of distal symmetric polyneuropathy in adult patients with type 1 diabetes. *Journal of diabetes and its complications*. 2017 Jun;31(6):1021–6.
369. Kaul K, Apostolopoulou M, Roden M. Insulin resistance in type 1 diabetes mellitus. *Metabolism: clinical and experimental*. 2015 Dec;64(12):1629–39.

370. Xu X, So J-S, Park J-G, Lee A-H. Transcriptional control of hepatic lipid metabolism by SREBP and ChREBP. *Seminars in liver disease*. 2013 Nov;33(4):301–11.
371. Chadt A, Al-Hasani H. Glucose transporters in adipose tissue, liver, and skeletal muscle in metabolic health and disease. *Pflugers Archiv : European journal of physiology*. 2020 Sep;472(9):1273–98.
372. Colberg SR, Laan R, Dassau E, Kerr D. Physical activity and type 1 diabetes: time for a rewire? *Journal of diabetes science and technology*. 2015 May;9(3):609–18.
373. Alwahsh SM, Gebhardt R. Dietary fructose as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Archives of toxicology*. 2017 Apr;91(4):1545–63.
374. Mantovani A, Mingolla L, Rigolon R, Pichiri I, Cavalieri V, Zoppini G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of cardiovascular disease in adult patients with type 1 diabetes. *International journal of cardiology*. 2016 Dec;225:387–91.
375. Targher G, Pichiri I, Zoppini G, Trombetta M, Bonora E. Increased prevalence of cardiovascular disease in Type 1 diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of endocrinological investigation*. 2012 May;35(5):535–40.
376. Bulum T, Kolarić B, Duvnjak L, Duvnjak M. Nonalcoholic fatty liver disease markers are associated with insulin resistance in type 1 diabetes. *Digestive diseases and sciences*. 2011 Dec;56(12):3655–63.
377. Popa SG, Simion AM, Soare M, Arcomita D. Insulin resistance and hepatic steatosis in type 1 diabetes mellitus and their association with diabetic chronic complications. *Minerva endocrinologica*. 2020 Oct;
378. Zhang L, Guo K, Lu J, Zhao F, Yu H, Han J, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease is Associated with Increased Carotid Intima-Media Thickness in Type 1 Diabetic Patients. *Scientific reports*. 2016 May;6:26805.
379. Wu S, Wu F, Ding Y, Hou J, Bi J, Zhang Z. Association of non-alcoholic fatty liver disease with major adverse cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Scientific reports*. 2016 Sep;6:33386.
380. Kasper P, Martin A, Lang S, Kütting F, Goeser T, Demir M, et al. NAFLD and cardiovascular diseases: a clinical review. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2021 Jul;110(7):921–37.
381. Makri E, Goulas A, Polyzos SA. Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis and Emerging Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Archives of medical research*. 2021 Jan;52(1):25–37.
382. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2018 Jan;67(1):328–57.
383. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, Guallar E, et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2011 Sep;54(3):1082–90.
384. Sumida Y, Yoneda M. Glycogen Hepatopathy: An Under-recognized Hepatic Complication of

- Uncontrolled Type 1 Diabetes Mellitus. Vol. 57, Internal medicine (Tokyo, Japan). 2018. p. 1063–4.
385. Балабанска Р. Как да разберем имаме ли стеатоза на черния дроб? GP news. Брой 4 (25:22–2.
386. Mikolasevic I, Orlic L, Franjic N, Hauser G, Stimac D, Milic S. Transient elastography (FibroScan(®)) with controlled attenuation parameter in the assessment of liver steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease - Where do we stand? World journal of gastroenterology. 2016 Aug;22(32):7236–51.
387. Pu K, Wang Y, Bai S, Wei H, Zhou Y, Fan J, et al. Diagnostic accuracy of controlled attenuation parameter (CAP) as a non-invasive test for steatosis in suspected non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. BMC gastroenterology. 2019 Apr;19(1):51.
388. Castera L, Friedrich-Rust M, Loomba R. Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Gastroenterology. 2019 Apr;156(5):1264-1281.e4.
389. Kim T-H, Jeong C-W, Jun HY, Lee C, Noh S, Kim JE, et al. Accuracy of proton magnetic resonance for diagnosing non-alcoholic steatohepatitis: a meta-analysis. Scientific reports. 2019 Oct;9(1):15002.
390. Cusi K, Sanyal AJ, Zhang S, Hartman ML, Bue-Valleskey JM, Hoogwerf BJ, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) prevalence and its metabolic associations in patients with type 1 diabetes and type 2 diabetes. Diabetes, obesity & metabolism. 2017 Nov;19(11):1630–4.
391. Sviklāne L, Olmane E, Dzērve Z, Kupčs K, Pīrāgs V, Sokolovska J. Fatty liver index and hepatic steatosis index for prediction of non-alcoholic fatty liver disease in type 1 diabetes. Journal of gastroenterology and hepatology. 2018 Jan;33(1):270–6.
392. Petit J-M, Pedro L, Guiu B, Duvillard L, Bouillet B, Jooste V, et al. Type 1 diabetes is not associated with an increased prevalence of hepatic steatosis. Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association. 2015 Dec;32(12):1648–51.
393. Regnell SE, Peterson P, Trinh L, Broberg P, Leander P, Lernmark Å, et al. Magnetic resonance imaging reveals altered distribution of hepatic fat in children with type 1 diabetes compared to controls. Metabolism: clinical and experimental. 2015 Aug;64(8):872–8.
394. Singh A, Le P, Lopez R, Alkhouri N. The utility of noninvasive scores in assessing the prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis in type 1 diabetic patients. Hepatology international. 2018 Jan;12(1):37–43.
395. Проф. Д-р Цветалина Танкова Д. No Title. Захарен диабет. 2013;
396. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes care. 2021 Jan;44(Suppl 1):S111–24.
397. Baskaran C, Volkening LK, Diaz M, Laffel LM. A decade of temporal trends in overweight/obesity in youth with type 1 diabetes after the Diabetes Control and Complications Trial. Pediatric diabetes. 2015 Jun;16(4):263–70.
398. Purnell JQ, Braffett BH, Zinman B, Gubitosi-Klug RA, Sivitz W, Bantle JP, et al. Impact of Excessive Weight Gain on Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: Results From the Diabetes Control and

Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. *Diabetes care*. 2017 Dec;40(12):1756–62.

399. Bonadonna RC, Cucinotta D, Fedele D, Riccardi G, Tiengo A. The metabolic syndrome is a risk indicator of microvascular and macrovascular complications in diabetes: results from Metascreen, a multicenter diabetes clinic-based survey. *Diabetes care*. 2006 Dec;29(12):2701–7.
400. Polsky S, Ellis SL. Obesity, insulin resistance, and type 1 diabetes mellitus. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*. 2015 Aug;22(4):277–82.
401. Vestberg D, Rosengren A, Olsson M, Gudbjörnsdóttir S, Svensson A-M, Lind M. Relationship between overweight and obesity with hospitalization for heart failure in 20,985 patients with type 1 diabetes: a population-based study from the Swedish National Diabetes Registry. *Diabetes care*. 2013 Sep;36(9):2857–61.
402. Price SA, Gorelik A, Furlanos S, Colman PG, Wentworth JM. Obesity is associated with retinopathy and macrovascular disease in type 1 diabetes. *Obesity research & clinical practice*. 2014;8(2):e178-82.
403. Kaštelan S, Salopek Rabatić J, Tomić M, Gverović Antunica A, Ljubić S, Kaštelan H, et al. Body mass index and retinopathy in type 1 diabetic patients. *International journal of endocrinology*. 2014;2014:387919.
404. Mosca A, Nobili V, De Vito R, Crudele A, Scorletti E, Villani A, et al. Serum uric acid concentrations and fructose consumption are independently associated with NASH in children and adolescents. *Journal of hepatology*. 2017 May;66(5):1031–6.
405. Byrne CD, Targher G. NAFLD as a driver of chronic kidney disease. *Journal of hepatology*. 2020 Apr;72(4):785–801.
406. Targher G, Bertolini L, Chonchol M, Rodella S, Zoppini G, Lippi G, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased prevalence of chronic kidney disease and retinopathy in type 1 diabetic patients. *Diabetologia*. 2010 Jul;53(7):1341–8.
407. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes care*. 2003 Jun;26(6):1895–901.
408. Piya MK, Shivu GN, Tahrani A, Dubb K, Abozguia K, Phan TT, et al. Abnormal left ventricular torsion and cardiac autonomic dysfunction in subjects with type 1 diabetes mellitus. *Metabolism: clinical and experimental*. 2011 Aug;60(8):1115–21.
409. Fisher VL, Tahrani AA. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus: Current perspectives. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2017;10:419–34.
410. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. Assessment of cardiovascular effects in diabetic autonomic neuropathy and prognostic implications. *Annals of internal medicine*. 1980 Feb;92(2 Pt 2):308–11.
411. Spallone V. Update on the Impact, Diagnosis and Management of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Diabetes: What Is Defined, What Is New, and What Is Unmet. *Diabetes & metabolism*

journal. 2019 Feb;43(1):3–30.

412. Witte DR, Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SEM, Kempler P, Fuller JH. Risk factors for cardiac autonomic neuropathy in type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2005;48(1):164–71.
413. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC gastroenterology*. 2006 Nov;6:33.
414. Lee J-H, Kim D, Kim HJ, Lee C-H, Yang JI, Kim W, et al. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2010 Jul;42(7):503–8.
415. McPherson S, Stewart SF, Henderson E, Burt AD, Day CP. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*. 2010 Sep;59(9):1265–9.
416. Wai C-T, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2003 Aug;38(2):518–26.
417. Chillarón JJ, Goday A, Flores-Le-Roux JA, Benaiges D, Carrera MJ, Puig J, et al. Estimated glucose disposal rate in assessment of the metabolic syndrome and microvascular complications in patients with type 1 diabetes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009 Sep;94(9):3530–4.
418. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. Vol. 894, World Health Organization technical report series. Switzerland; 2000.
419. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *The New England journal of medicine*. 2012 Jul;367(1):20–9.
420. Handelsman Y, Jellinger PS, Guerin CK, Bloomgarden ZT, Brinton EA, Budoff MJ, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease Algorithm - 2020 Executive Summary. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2020 Oct;26(10):1196–224.
421. Kuzan A. Toxicity of advanced glycation end products (Review). *Biomedical reports*. 2021 May;14(5):46.
422. Boutouyrie P, Chowienczyk P, Humphrey JD, Mitchell GF. Arterial Stiffness and Cardiovascular Risk in Hypertension. *Circulation research*. 2021 Apr;128(7):864–86.
423. Chen L, Islam RM, Wang J, Hird TR, Pavkov ME, Gregg EW, et al. A systematic review of trends in all-cause mortality among people with diabetes. *Diabetologia*. 2020 Sep;63(9):1718–35.
424. Secrest AM, Becker DJ, Kelsey SF, Laporte RE, Orchard TJ. Cause-specific mortality trends in a large

- population-based cohort with long-standing childhood-onset type 1 diabetes. *Diabetes*. 2010 Dec;59(12):3216–22.
425. Krolewski AS, Kosinski EJ, Warram JH, Leland OS, Busick EJ, Asmal AC, et al. Magnitude and determinants of coronary artery disease in juvenile-onset, insulin-dependent diabetes mellitus. *The American journal of cardiology*. 1987 Apr;59(8):750–5.
426. Moss SE, Klein R, Klein BE. Cause-specific mortality in a population-based study of diabetes. *American journal of public health*. 1991 Sep;81(9):1158–62.
427. Orchard TJ, Stevens LK, Forrest KY, Fuller JH. Cardiovascular disease in insulin dependent diabetes mellitus: similar rates but different risk factors in the US compared with Europe. *International journal of epidemiology*. 1998 Dec;27(6):976–83.
428. Dimova R, Tankova T, Kirilov G, Chakarova N, Grozeva G, Dakovska L. Endothelial and Autonomic Dysfunction at Early Stages of Glucose Intolerance and in Metabolic Syndrome. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et métabolisme*. 2020 Jan;52(1):39–48.
429. Nathan DM, Cleary PA, Backlund J-YC, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2005 Dec;353(25):2643–53.
430. Prattichizzo F, de Candia P, De Nigris V, Nicolucci A, Ceriello A. Legacy effect of intensive glucose control on major adverse cardiovascular outcome: Systematic review and meta-analyses of trials according to different scenarios. *Metabolism: clinical and experimental*. 2020 Sep;110:154308.
431. Colom C, Rull A, Sanchez-Quesada JL, Pérez A. Cardiovascular Disease in Type 1 Diabetes Mellitus: Epidemiology and Management of Cardiovascular Risk. *Journal of clinical medicine*. 2021 Apr;10(8).
432. Szadkowska A, Madej A, Ziółkowska K, Szymańska M, Jeziorny K, Mianowska B, et al. Gender and Age - Dependent effect of type 1 diabetes on obesity and altered body composition in young adults. *Annals of agricultural and environmental medicine : AAEM*. 2015;22(1):124–8.
433. Fellingner P, Fuchs D, Wolf P, Heinze G, Luger A, Krebs M, et al. Overweight and obesity in type 1 diabetes equal those of the general population. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2019 Feb;131(3–4):55–60.
434. Karpe F, Pinnick KE. Biology of upper-body and lower-body adipose tissue--link to whole-body phenotypes. *Nature reviews Endocrinology*. 2015 Feb;11(2):90–100.
435. Schmieder RE, Messerli FH. Does obesity influence early target organ damage in hypertensive patients? *Circulation*. 1993 May;87(5):1482–8.
436. Purnell JQ, Zinman B, Brunzell JD. The effect of excess weight gain with intensive diabetes mellitus treatment on cardiovascular disease risk factors and atherosclerosis in type 1 diabetes mellitus: results from the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interven. *Circulation*. 2013 Jan;127(2):180–7.

437. Silverstein J, Cheng P, Ruedy KJ, Kollman C, Beck RW, Klingensmith GJ, et al. Depressive Symptoms in Youth With Type 1 or Type 2 Diabetes: Results of the Pediatric Diabetes Consortium Screening Assessment of Depression in Diabetes Study. *Diabetes care*. 2015 Dec;38(12):2341–3.
438. Harding JL, Shaw JE, Peeters A, Cartensen B, Magliano DJ. Cancer risk among people with type 1 and type 2 diabetes: disentangling true associations, detection bias, and reverse causation. *Diabetes care*. 2015 Feb;38(2):264–70.
439. Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, Lee A, et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *The New England journal of medicine*. 2017 Jul;377(1):13–27.
440. Rodrigues TC, Veyna AM, Haarhues MD, Kinney GL, Rewers M, Snell-Bergeon JK. Obesity and coronary artery calcium in diabetes: the Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes (CACTI) study. *Diabetes technology & therapeutics*. 2011 Oct;13(10):991–6.
441. Castro-Correia C, Santos-Silva R, Pinheiro M, Costa C, Fontoura M. Metabolic risk factors in adolescent girls with type 1 diabetes. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*. 2018 Jun;31(6):631–5.
442. Kietsiriroje N, Pearson S, Campbell M, Ariëns RAS, Ajjan RA. Double diabetes: A distinct high-risk group? *Diabetes, obesity & metabolism*. 2019 Dec;21(12):2609–18.
443. Gerdts E, Regitz-Zagrosek V. Sex differences in cardiometabolic disorders. *Nature medicine*. 2019 Nov;25(11):1657–66.
444. Amor AJ, Castelblanco E, Hernández M, Gimenez M, Granado-Casas M, Blanco J, et al. Advanced lipoprotein profile disturbances in type 1 diabetes mellitus: a focus on LDL particles. *Cardiovascular diabetology*. 2020 Aug;19(1):126.
445. Tecce N, Masulli M, Lupoli R, Della Pepa G, Bozzetto L, Palmisano L, et al. Evaluation of cardiovascular risk in adults with type 1 diabetes: poor concordance between the 2019 ESC risk classification and 10-year cardiovascular risk prediction according to the Steno Type 1 Risk Engine. *Cardiovascular diabetology*. 2020 Oct;19(1):166.
446. Bebu I, Schade D, Braffett B, Kosiborod M, Lopes-Virella M, Soliman EZ, et al. Risk Factors for First and Subsequent CVD Events in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study. *Diabetes care*. 2020 Apr;43(4):867–74.
447. Nakagawa T, Hu H, Zharikov S, Tuttle KR, Short RA, Glushakova O, et al. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *American journal of physiology Renal physiology*. 2006 Mar;290(3):F625–31.
448. Muscelli E, Natali A, Bianchi S, Bigazzi R, Galvan AQ, Sironi AM, et al. Effect of insulin on renal sodium and uric acid handling in essential hypertension. *American journal of hypertension*. 1996 Aug;9(8):746–52.
449. Bhole V, Choi JWJ, Kim SW, de Vera M, Choi H. Serum uric acid levels and the risk of type 2 diabetes:

- a prospective study. *The American journal of medicine*. 2010 Oct;123(10):957–61.
450. Sui X, Church TS, Meriwether RA, Lobelo F, Blair SN. Uric acid and the development of metabolic syndrome in women and men. *Metabolism: clinical and experimental*. 2008 Jun;57(6):845–52.
451. Борисова, Анна-Мария И., Шинков, Александър Д., Влахов, Йордан Д., Даковска, Лилия Н., Тодоров ТЦ. Метаболитен синдром в българската популация през 2012 година. *спЕндокринология*. 2015;Брой: 3/20.
452. Weight gain associated with intensive therapy in the diabetes control and complications trial. The DCCT Research Group. *Diabetes care*. 1988;11(7):567–73.
453. Ferreira-Hermosillo A, Ibarra-Salce R, Rodríguez-Malacara J, Molina-Ayala MA. Comparison of indirect markers of insulin resistance in adult patients with Double Diabetes. *BMC endocrine disorders*. 2020 Jun;20(1):87.
454. Antonopoulos AS, Tousoulis D. The molecular mechanisms of obesity paradox. *Cardiovascular research*. 2017 Jul;113(9):1074–86.
455. Neeland IJ, Ross R, Després J-P, Matsuzawa Y, Yamashita S, Shai I, et al. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2019 Sep;7(9):715–25.
456. Uribe-Wiechers AC, Janka-Zires M, Almeda-Valdés P, López-Gutiérrez J, Gómez-Pérez FJ. Albuminuria and Glomerular Filtration Rate in Individuals with Type 1 Diabetes Mellitus: Contribution of Metabolic Syndrome. *Revista de investigacion clinica; organo del Hospital de Enfermedades de la Nutricion*. 2015;67(4):266–72.
457. WHO_NCD_NCS_99.2.pdf.
458. Brownlee M. Glycation products and the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetes care*. 1992 Dec;15(12):1835–43.
459. Prasad A, Bekker P, Tsimikas S. Advanced glycation end products and diabetic cardiovascular disease. *Cardiology in review*. 2012;20(4):177–83.
460. Miettinen TA, Gylling H, Tuominen J, Simonen P, Koivisto V. Low synthesis and high absorption of cholesterol characterize type 1 diabetes. *Diabetes care*. 2004 Jan;27(1):53–8.
461. Tell S, Nadeau KJ, Eckel RH. Lipid management for cardiovascular risk reduction in type 1 diabetes. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*. 2020 Aug;27(4):207–14.
462. Ramirez LC, Arauz-Pacheco C, Lackner C, Albright G, Adams B V, Raskin P. Lipoprotein (a) levels in diabetes mellitus: relationship to metabolic control. *Annals of internal medicine*. 1992 Jul;117(1):42–7.
463. Hamilton L, McNeal C, Wilson D. Type 1 diabetes mellitus, familial hypercholesterolemia, and elevated lipoprotein (a). Vol. 33, *Proceedings (Baylor University. Medical Center)*. 2020. p. 398–400.
464. Serban V, Dabelea D, Deutsch G, Pataki C, Dan I. Apolipoprotein (a) concentrations in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Romanian journal of internal medicine = Revue roumaine de medecine interne*. 1995;33(1–2):77–83.

465. Jaleel A, Henderson GC, Madden BJ, Klaus KA, Morse DM, Gopala S, et al. Identification of de novo synthesized and relatively older proteins: accelerated oxidative damage to de novo synthesized apolipoprotein A-1 in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2010 Oct;59(10):2366–74.
466. Calderon RM, Diaz S, Szeto A, Llinas JA, Hughes TA, Mendez AJ, et al. Elevated Lipoprotein Lipase Activity Does Not Account for the Association Between Adiponectin and HDL in Type 1 Diabetes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2015 Jul;100(7):2581–8.
467. Hedrick CC, Thorpe SR, Fu MX, Harper CM, Yoo J, Kim SM, et al. Glycation impairs high-density lipoprotein function. *Diabetologia*. 2000 Mar;43(3):312–20.
468. Orchard TJ. Dyslipoproteinemia and diabetes. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 1990 Jun;19(2):361–80.
469. Kanbay M, Jensen T, Solak Y, Le M, Roncal-Jimenez C, Rivard C, et al. Uric acid in metabolic syndrome: From an innocent bystander to a central player. *European journal of internal medicine*. 2016 Apr;29:3–8.
470. Waring WS, McKnight JA, Webb DJ, Maxwell SRJ. Uric acid restores endothelial function in patients with type 1 diabetes and regular smokers. *Diabetes*. 2006 Nov;55(11):3127–32.
471. van der Leeuw J, Beulens JWJ, van Dieren S, Schalkwijk CG, Glatz JFC, Hofker MH, et al. Novel Biomarkers to Improve the Prediction of Cardiovascular Event Risk in Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of the American Heart Association*. 2016 May;5(6).
472. Carbone F, Vuilleumier N, Burger F, Roversi G, Tamborino C, Casetta I, et al. Serum osteopontin levels are upregulated and predict disability after an ischaemic stroke. *European journal of clinical investigation*. 2015 Jun;45(6):579–86.
473. Carbone F, Rigamonti F, Burger F, Roth A, Bertolotto M, Spinella G, et al. Serum levels of osteopontin predict major adverse cardiovascular events in patients with severe carotid artery stenosis. *International journal of cardiology*. 2018 Mar;255:195–9.
474. Kahles F, Findeisen HM, Bruemmer D. Osteopontin: A novel regulator at the cross roads of inflammation, obesity and diabetes. *Molecular metabolism*. 2014 Jul;3(4):384–93.
475. Talat MA, Sherief LM, El-Saadany HF, Rass AA, Saleh RM, Sakr MMH. The Role of Osteopontin in the Pathogenesis and Complications of Type 1 Diabetes Mellitus in Children. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2016 Dec;8(4):399–404.
476. Caserza L, Casula M, Elia E, Bonaventura A, Liberale L, Bertolotto M, et al. Serum osteopontin predicts glycaemic profile improvement in metabolic syndrome: A pilot study. *European journal of clinical investigation*. 2021 Mar;51(3):e13403.
477. Cai M, Bompada P, Atac D, Laakso M, Groop L, De Marinis Y. Epigenetic regulation of glucose-stimulated osteopontin (OPN) expression in diabetic kidney. *Biochemical and biophysical research communications*. 2016 Jan;469(1):108–13.
478. Zhang Q, Wang C, Tang Y, Zhu Q, Li Y, Chen H, et al. High glucose upregulates osteopontin

expression by FoxO1 activation in macrophages. *The Journal of endocrinology*. 2019 Aug;242(2):51–64.

479. Hanefeld M, Appelt D, Engelmann K, Sandner D, Bornstein SR, Ganz X, et al. Serum and Plasma Levels of Vascular Endothelial Growth Factors in Relation to Quality of Glucose Control, Biomarkers of Inflammation, and Diabetic Nephropathy. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et métabolisme*. 2016 Aug;48(8):529–34.
480. Tam CS, Xie W, Johnson WD, Cefalu WT, Redman LM, Ravussin E. Defining insulin resistance from hyperinsulinemic-euglycemic clamps. *Diabetes care*. 2012 Jul;35(7):1605–10.
481. Calzadilla Bertot L, Adams LA. The Natural Course of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *International journal of molecular sciences*. 2016 May;17(5).
482. Younossi ZM, Stepanova M, Negro F, Hallaji S, Younossi Y, Lam B, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals in the United States. *Medicine*. 2012 Nov;91(6):319–27.
483. Stadler M, Bollow E, Fritsch M, Kerner W, Schuetz-Fuhrmann I, Krakow D, et al. Prevalence of elevated liver enzymes in adults with type 1 diabetes: A multicentre analysis of the German/Austrian DPV database. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2017 Aug;19(8):1171–8.
484. Llauradó G, Sevastianova K, Sädevirta S, Hakkarainen A, Lundbom N, Orho-Melander M, et al. Liver fat content and hepatic insulin sensitivity in overweight patients with type 1 diabetes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2015 Feb;100(2):607–16.
485. Hother-Nielsen O, Schmitz O, Bak J, Beck-Nielsen H. Enhanced hepatic insulin sensitivity, but peripheral insulin resistance in patients with type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia*. 1987 Nov;30(11):834–40.
486. Yki-Järvinen H, Kauppinen-Mäkelin R, Tiikkainen M, Vähätalo M, Virtamo H, Nikkilä K, et al. Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LANMET study. *Diabetologia*. 2006 Mar;49(3):442–51.
487. Kotronen A, Yki-Järvinen H. Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2008 Jan;28(1):27–38.
488. Gastaldelli A, Cusi K, Pettiti M, Hardies J, Miyazaki Y, Berria R, et al. Relationship between hepatic/visceral fat and hepatic insulin resistance in nondiabetic and type 2 diabetic subjects. *Gastroenterology*. 2007 Aug;133(2):496–506.
489. Kotronen A, Juurinen L, Tiikkainen M, Vehkavaara S, Yki-Järvinen H. Increased liver fat, impaired insulin clearance, and hepatic and adipose tissue insulin resistance in type 2 diabetes. *Gastroenterology*. 2008 Jul;135(1):122–30.
490. Im S-S, Kang S-Y, Kim S-Y, Kim H-I, Kim J-W, Kim K-S, et al. Glucose-stimulated upregulation of GLUT2 gene is mediated by sterol response element-binding protein-1c in the hepatocytes. *Diabetes*. 2005 Jun;54(6):1684–91.
491. Pang Q, Zhang J-Y, Song S-D, Qu K, Xu X-S, Liu S-S, et al. Central obesity and nonalcoholic fatty liver

disease risk after adjusting for body mass index. *World journal of gastroenterology*. 2015 Feb;21(5):1650–62.

492. Ghaemi A, Hosseini N, Osati S, Naghizadeh MM, Dehghan A, Ehrampoush E, et al. Waist circumference is a mediator of dietary pattern in Non-alcoholic fatty liver disease. *Scientific reports*. 2018 Mar;8(1):4788.
493. Kalia HS, Gaglio PJ. The Prevalence and Pathobiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients of Different Races or Ethnicities. *Clinics in liver disease*. 2016 May;20(2):215–24.
494. Feldman A, Eder SK, Felder TK, Kedenko L, Paulweber B, Stadlmayr A, et al. Clinical and Metabolic Characterization of Lean Caucasian Subjects With Non-alcoholic Fatty Liver. *The American journal of gastroenterology*. 2017 Jan;112(1):102–10.
495. Bugianesi E, Gastaldelli A, Vanni E, Gambino R, Cassader M, Baldi S, et al. Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms. *Diabetologia*. 2005 Apr;48(4):634–42.
496. Kim HJ, Kim HJ, Lee KE, Kim DJ, Kim SK, Ahn CW, et al. Metabolic significance of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese, nondiabetic adults. *Archives of internal medicine*. 2004 Oct;164(19):2169–75.
497. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2004 Dec;40(6):1387–95.
498. Satapathy SK, Sanyal AJ. Epidemiology and Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Seminars in liver disease*. 2015 Aug;35(3):221–35.
499. Kanwar P, Kowdley K V. The Metabolic Syndrome and Its Influence on Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clinics in liver disease*. 2016 May;20(2):225–43.
500. Patel V, Sanyal AJ, Sterling R. Clinical Presentation and Patient Evaluation in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clinics in liver disease*. 2016 May;20(2):277–92.
501. Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E, Andreoletti M, Colli A, Vanni E, et al. Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2008 Sep;48(3):792–8.
502. Targher G, Pichiri I, Zoppini G, Trombetta M, Bonora E. Increased prevalence of chronic kidney disease in patients with Type 1 diabetes and non-alcoholic fatty liver. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2012 Feb;29(2):220–6.
503. Marjot T, Sbardella E, Moolla A, Hazlehurst JM, Tan GD, Ainsworth M, et al. Prevalence and severity of non-alcoholic fatty liver disease are underestimated in clinical practice: impact of a dedicated screening approach at a large university teaching hospital. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2018 Jan;35(1):89–98.
504. de Lédighen V, Vergniol J, Gonzalez C, Foucher J, Maury E, Chemineau L, et al. Screening for liver

fibrosis by using FibroScan(®) and FibroTest in patients with diabetes. Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver. 2012 May;44(5):413–8.

505. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* (Baltimore, Md). 2016 Jul;64(1):73–84.
506. Zhang X, Wong GL-H, Wong VW-S. Application of transient elastography in nonalcoholic fatty liver disease. *Clinical and molecular hepatology*. 2020 Apr;26(2):128–41.
507. Sasso M, Beaugrand M, de Ledinghen V, Douvin C, Marcellin P, Poupon R, et al. Controlled attenuation parameter (CAP): a novel VCTE™ guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis: preliminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease from various causes. *Ultrasound in medicine & biology*. 2010 Nov;36(11):1825–35.
508. Myers RP, Pollett A, Kirsch R, Pomier-Layrargues G, Beaton M, Levstik M, et al. Controlled Attenuation Parameter (CAP): a noninvasive method for the detection of hepatic steatosis based on transient elastography. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2012 Jul;32(6):902–10.
509. Karlas T, Petroff D, Sasso M, Fan J-G, Mi Y-Q, de Lédighen V, et al. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *Journal of hepatology*. 2017 May;66(5):1022–30.
510. Балабанска Р. No Title. Дисертационен труд “Чернодробна стеатоза и неалкохолен стеатохепатит - клинична оценка и приложение на транзиентна еластография (FibroScan).” 2021;
511. Dasarathy S, Dasarathy J, Khiyami A, Joseph R, Lopez R, McCullough AJ. Validity of real time ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis: a prospective study. *Journal of hepatology*. 2009 Dec;51(6):1061–7.
512. van Werven JR, Marsman HA, Nederveen AJ, Smits NJ, ten Kate FJ, van Gulik TM, et al. Assessment of hepatic steatosis in patients undergoing liver resection: comparison of US, CT, T1-weighted dual-echo MR imaging, and point-resolved 1H MR spectroscopy. *Radiology*. 2010 Jul;256(1):159–68.
513. Koehler EM, Schouten JNL, Hansen BE, Hofman A, Stricker BH, Janssen HLA. External validation of the fatty liver index for identifying nonalcoholic fatty liver disease in a population-based study. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2013 Sep;11(9):1201–4.
514. Kahl S, Straßburger K, Nowotny B, Livingstone R, Klüppelholz B, Keßel K, et al. Comparison of liver fat indices for the diagnosis of hepatic steatosis and insulin resistance. *PLoS one*. 2014;9(4):e94059.
515. Singh A. The utility of noninvasive scores in assessing the prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis in type 1 diabetic patients. *Hepatology International [Internet]*. 2018;0123456789. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12072-017-9840-z>

516. Mertens J, Van Gaal LF, Francque SM, De Block C. NAFLD in type 1 diabetes: overrated or underappreciated? Therapeutic advances in endocrinology and metabolism. 2021;12:20420188211055556.
517. Pambianco G, Costacou T, Ellis D, Becker DJ, Klein R, Orchard TJ. The 30-year natural history of type 1 diabetes complications: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study experience. *Diabetes*. 2006 May;55(5):1463–9.
518. Orchard TJ, Nathan DM, Zinman B, Cleary P, Brillon D, Backlund J-YC, et al. Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality. *JAMA*. 2015 Jan;313(1):45–53.
519. Priya G, Kalra S. A Review of Insulin Resistance in Type 1 Diabetes: Is There a Place for Adjunctive Metformin? *Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders*. 2018 Feb;9(1):349–61.
520. Petrie JR, Chaturvedi N, Ford I, Hramiak I, Hughes AD, Jenkins AJ, et al. Metformin in adults with type 1 diabetes: Design and methods of REducing with MetfOrmin Vascular Adverse Lesions (REMOVAL): An international multicentre trial. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2017 Apr;19(4):509–16.
521. Burchardt P, Zawada A, Kaczmarek J, Marcinkanec J, Wysocki H, Wierusz-Wysocka B, et al. Association between adjunctive metformin therapy in young type 1 diabetes patients with excess body fat and reduction of carotid intima-media thickness. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 2016 Aug;126(7–8):514–20.
522. Orchard TJ, LLOYD CE, Maser RE, Kuller LH. Why does diabetic autonomic neuropathy predict IDDM mortality? An analysis from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes research and clinical practice*. 1996 Oct;34 Suppl:S165-71.
523. Stella P, Ellis D, Maser RE, Orchard TJ. Cardiovascular autonomic neuropathy (expiration and inspiration ratio) in type 1 diabetes. Incidence and predictors. *Journal of diabetes and its complications*. 2000;14(1):1–6.
524. Tannus LRM, Drummond KRG, Clemente EL da S, da Matta M de FB, Gomes MB. Predictors of cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 1 diabetes. *Frontiers in endocrinology*. 2014;5:191.
525. Callaghan BC, Hur J, Feldman EL. Diabetic neuropathy: one disease or two? Current opinion in neurology. 2012 Oct;25(5):536–41.
526. Pop-Busui R, Herman WH, Feldman EL, Low PA, Martin CL, Cleary PA, et al. DCCT and EDIC studies in type 1 diabetes: lessons for diabetic neuropathy regarding metabolic memory and natural history. *Current diabetes reports*. 2010 Aug;10(4):276–82.
527. Brownlee M. Glycation products and the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetes Care*. 1992;15(12):1835–43.
528. Hayano J, Ohashi K, Yoshida Y, Yuda E, Nakamura T, Kiyono K, et al. Increase in random component of heart rate variability coinciding with developmental and degenerative stages of life. *Physiological*

measurement. 2018 May;39(5):54004.

529. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes care*. 2003 May;26(5):1553–79.
530. Bjerg L, Hulman A, Charles M, Jørgensen ME, Witte DR. Clustering of microvascular complications in Type 1 diabetes mellitus. *Journal of diabetes and its complications*. 2018 Apr;32(4):393–9.
531. Carnethon MR, Prineas RJ, Temprosa M, Zhang Z-M, Uwaifo G, Molitch ME. The association among autonomic nervous system function, incident diabetes, and intervention arm in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes care*. 2006 Apr;29(4):914–9.
532. Hansen CS, Frandsen CS, Fleischer J, Vistisen D, Holst JJ, Tarnow L, et al. Liraglutide-Induced Weight Loss May be Affected by Autonomic Regulation in Type 1 Diabetes. *Frontiers in endocrinology*. 2019;10:242.
533. Grassi G, Biffi A, Seravalle G, Trevano FQ, Dell’Oro R, Corrao G, et al. Sympathetic Neural Overdrive in the Obese and Overweight State. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2019 Aug;74(2):349–58.
534. Costa J, Moreira A, Moreira P, Delgado L, Silva D. Effects of weight changes in the autonomic nervous system: A systematic review and meta-analysis. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2019 Feb;38(1):110–26.
535. Dimova R, Chakarova N, Grozeva G, Tankova T. The relationship between endogenous secretory RAGE and cardiac autonomic function in prediabetes. *International journal of clinical practice*. 2021 Nov;75(11):e14769.
536. Ziegler D, Voss A, Rathmann W, Strom A, Perz S, Roden M, et al. Increased prevalence of cardiac autonomic dysfunction at different degrees of glucose intolerance in the general population: the KORA S4 survey. *Diabetologia*. 2015 May;58(5):1118–28.
537. Oellgaard J, Gæde P, Rossing P, Rørth R, Køber L, Parving H-H, et al. Reduced risk of heart failure with intensified multifactorial intervention in individuals with type 2 diabetes and microalbuminuria: 21 years of follow-up in the randomised Steno-2 study. *Diabetologia*. 2018 Aug;61(8):1724–33.

Публикации във връзка с дисертационния труд

1. Serdarova M, Dimova R, Chakarova N, Grozeva G, Todorova A, Tsarkova P, Marinova C, Popov D, Mateva L, Tankova T, Metabolic determinants of NAFLD in adults with type 1 diabetes, *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2022 Apr;186:109819. doi: 10.1016/j.diabres.2022.109819. Epub 2022 Mar 3. PMID: 35248654. **IF 8.18**
2. Serdarova M, Dimova R, Chakarova N, Grozeva G, Todorova A, Tankova T, Relationship between cardiac autonomic neuropathy and cardio-metabolic risk profile in adults with type 1 diabetes, *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2021 Apr;174:108721. doi: 10.1016/j.diabres.2021.108721. Epub 2021 Feb 25. PMID: 33640411. **IF 8.18**
3. Chakarova N, Dimova R, Serdarova M, Grozeva G, Kuncheva M, Kamenov L, Tankova T. Islet, thyroid and transglutaminase antibodies in adult Bulgarian patients with type 1 diabetes, *Endocrine*. 2020 Nov;70(2):299-306. doi: 10.1007/s12020-020-02395-1. Epub 2020 Jun 27. PMID: 32594378. **IF 3.296**
4. Сердарова М., Затлъстяване и кардио-метаболически риск при захарен диабет тип 1 – съвременни аспекти и терапевтични възможности, *Ендокринология*, 2018г;:1:14-26

Участия в национални и международни научни форуми

1. R. Dimova-Draganova, N. Chakarova, M. **Serdarova**, C. Marinova, L.Mateva, D. Popov, S. Del Prato, T. Tankova, “Main determinants of NAFLD based on fibroscan in early stages of glucose intolerance”, EASD, Poster Session 57th Annual meeting EASD 2021, Short Oral Discussion –,– виртуална устна презентация
2. Чакърова Н, Димова Р, **Сердарова М**, Грозева Г, Ц. Танкова. Автоимунно тиреоидно заболяване при възрастна популация пациенти със захарен диабет тип 1 – данни на един специализиран център. III-и Специализиран Научен Симпозиум „Редки заболявания на щитовидната жлеза и калциево-фосфорната обмяна“, 2020 - виртуална устна презентация.
3. **М. Сердарова**, Цв. Танкова, Р. Димова, Н. Чакърова, А. Тодорова, П. Царкова. „Честота на основните компоненти на метаболически синдром при възрастни лица със захарен диабет тип 1“, 11ти Национален конгрес по ендокринология с постер на тема:, гр. Пловдив, България, 11-13 октомври, 2018 г – постер

4. **M. Serdarova**, T. Tankova, R. Dimova, N. Chakarova, A. Todorova, C. Marinova, L. Mateva, D. Popov. „Risk for non-alcoholic fatty liver disease in type 1 diabetes” 17ти Международен конгрес по медицински науки за студенти и млади лекари – International Congress of Medical Sciences, гр. София, България, 10-13 май, 2018 г – устна презентация
5. **M. Serdarova**. T. Tankova. G. Grozeva, N. Chakarova, R. Dimova. “Successful management of insulin allergy with continuous subcutaneous insulin infusion CSII: a case study report”,16ти Международен конгрес по медицински науки за студенти и млади лекари - International Congress of Medical Sciences, гр. София, България, 11-14 май, 2017 г – устна презентация

Научни проекти, свързани с дисертационния труд

1. Изследователски проект, Конкурс „Млад изследовател“ 2018г на тема: „Изследване на сърдечно-съдови рискови маркери при пациенти със захарен диабет тип 1 с и без метаболитен синдром“, Договор №Д-120/2018г.