

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - СОФИЯ**  
**КАТЕДРА ПО ЕНДОКРИНОЛОГИЯ**

д-р Мина Стефанова Сердарова-Евтимова

**МЕТАБОЛИТНИ ОТКЛОНЕНИЯ ПРИ ЗАХАРЕН**  
**ДИАБЕТ ТИП 1**

**АВТОРЕФЕРАТ**

на дисертационен труд  
за присъждане на образователна и научна степен «доктор»

Научен ръководител: Проф. д-р Цветалина Танкова, дмн

Научно жури:

Доц. Д-р Атанаска Еленкова, дм

Доц. Д-р Александър Шинков, дм

Проф. Д-р Мария Орбецова, дм

Доц. Д-р Мила Бояджиева, дм

Доц. Д-р Катя Тодорова, дм

София, 2022

**Дисертационният труд съдържа 255 стандартни машинописни страници и е онагледен с 57 таблици и 39 фигури. Библиографската справка съдържа 537 литературни източника.**

**Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита от учебно-научния съвет към Катедра по Ендокринология, Медицински университет – София, на заседание, проведено на 28.07.2022г.**

**Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 17.11.2022г от 12.00 часа в учебната зала на УСБАЛЕ „Акад.Ив.Пенчев“ в сградата на СБАЛАГ „Майчин дом“, ул.“Здраве“ №2, етаж 11.**

**Материалите по защитата на дисертационния труд са публикувани на интернет страницата на Медицински Университет – София,**

## **СЪДЪРЖАНИЕ:**

<b>Използвани съкращения.....</b>	<b>4</b>
<b>Въведение.....</b>	<b>5</b>
<b>Цел и задачи.....</b>	<b>8</b>
<b>Материал и методи.....</b>	<b>9</b>
<b>Резултати.....</b>	<b>23</b>
<b>Обсъждане.....</b>	<b>63</b>
<b>Изводи.....</b>	<b>77</b>
<b>Приноси.....</b>	<b>80</b>
<b>Публикации във връзка с дисертацията.....</b>	<b>82</b>
<b>Научни проекти във връзка с дисертацията.....</b>	<b>82</b>
<b>Участия в конгреси и научни конференции във връзка с дисертацията.....</b>	<b>83</b>
<b>Благодарности.....</b>	<b>84</b>

## **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  
ЗДТ1 - захарен диабет тип 1  
ЗДТ2 – захарен диабет тип 2  
ИТМ – индекс на телесна маса  
МетС – Метаболитен синдром  
НАСБ – неалкохолна стеатозна болест  
НмГТ – нормален глюкозен толеранс  
ТГ - триглицериди  
САН - систолично артериално налягане  
СЗО – Световната Здравна Организация  
СС – сърдечно-съдов

### **На английски език:**

ACR (albumin-to-creatinin ratio) - отношение албумин/креатинин  
ADA (American Diabetes Association) – Американска Диабетна Асоциация  
AGEs - крайни продукти на тъканно гликиране  
АроА1 – аполипопротеин А1  
АроВ100 – аполипопротеин В100  
CAP (controlled attenuation parameter) – контролиран атеноиран параметър  
ESC (European Society of Cardiology) – Европейско дружество по кардология  
eGFR - изчислена гломерулна филтрация  
FLI (fatty liver index) – индекс за мастен черен дроб  
GDR (glucose disposal rate) - количеството метаболизирана глюкоза  
HDL (high-density lipoprotein) – липопротеин с висока плътност  
hsCRP - високочувствителен С-реактивен протеин  
HSI (hepatic steatosis index) – индекс за чернодробна стеатоза  
IDF (International Diabetes Federation) – Международна Диабетна Федерация  
JIS (Joint Interim Statement) - съвместно становище на редица организации  
LDL (low-density lipoprotein) – липопротеин с ниска плътност  
Lpa - липопротеин(a)  
VEGF-A - съдово-ендотелен растежен фактор-А  
VFA - висцерална мастна тъкан  
WHO (World Health Organization) – Световна Здравна Организация  
WtHR (waist to height ratio) - отношението талия към ръст

## 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 заболеваемостта. 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 съвременното. 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 ЗДТ1 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 MetC, 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-метаболитен профил при ЗДТ1 поради невъзможността чрез настоящите компоненти на MetC да идентифицират лицата с повишен риск. Съвременните дефиниции за MetC 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 MetC 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 MetC.

Въпреки всичко това, съществуват солидни данни за повишен сърдечно-съдов риск в популацията със ЗДТ1, при наличие на отклонения в метаболитните показатели. Поради ограниченията на използваните досега модели, е необходимо допълнително детайлно изследване на различни кардио-метаболитни 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 ежедневно клинична практика, така и при изработването на стратегии за модификация на рисковите фактори и лечението им на популационно ниво.

## 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 MetC 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 MetC, дефиниран без и с участието на критерия хиперглицемия /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 MetС, ЗДТ1 без MetС, лица без ЗД с MetС, лица без диабет без MetС.
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 м.януари 2017 до м.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 1.** Основни характеристики на изследваната популация със ЗДТ1 (n=400).

<b>Брой</b>	400
<b>мъже/жени</b>	155/245
<b>средна възраст (години)</b>	37 (30-48)
<b>среден ИТМ (кг/м<sup>2</sup>)</b>	23 (21-26)
<b>средна давност на заболяването (години)</b>	10 (4-20)
<b>средна възраст на изява на заболяването (години)</b>	26 (14-36)
Данните са медиана и разлика между горен и долен кватил.	

**Таблица 2.** Основни характеристики на контролната група с нормален глюкозен толеранс (НМГТ) (n=82)

<b>Брой</b>	82
<b>мъже/жени</b>	30/52
<b>средна възраст (години)</b>	38 (32-49)
<b>среден ИТМ (кг/м<sup>2</sup>)</b>	26 (21-29)

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.

**Таблица 3.** Основните характеристики на лицата със ЗДТ1 и НмГТ, при които е изследвана автономна нервна функция.

	<b>ЗДТ1</b>	<b>НмГТ</b>
<b>Брой</b>	282	79
<b>Пол (мъже/жени)</b>	108/174	27/52
<b>Възраст (години)</b>	37 (30-47)	38 (32-49)
<b>ИТМ (кг/м<sup>2</sup>)</b>	23.2 (20.8-26.6)	27.1±6.6
<b>НbA1c (%)</b>	8.2 (7.2-9.6)	5.3±0.3
<b>Давност на ЗД (години)</b>	10 (4-20)	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

- анамнеза относно давността, изявата и лечението на ЗДТ1, наличие на остри и хронични усложнения, честота и тежест на хипогликемии, наличие на придружаващи заболявания, вкл. автоимунни, наличие на родственици (първостепенни или второстепенни) с автоимунно заболяване и вида му, наличие на първостепенни родственици със ЗДТ2, АХ или наднормено телесно тегло/затлъстяване, прием на медикаменти.
- Контролната група участници са интервювани с въпросник – FINDRISC.

### 2. Физикални методи

- Изследване на антропометрични показатели – ръст (м), тегло (кг) и обиколка на талия (см), и изчисляване на индекс на телесна маса (ИТМ) по формулата:

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

и отношение на талия към ръст (WtHR) по формулата:

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

- Измерване на артериалното налягане при стандартни условия със сфингоманомер – двукратно в седнало положение.
- 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; сухожилно надкостни рефлекс.

### 3. Лабораторни методи

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.
- *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).
- *Серумни липиди и липопротеини* – *Общ холестерол* е определен 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) (Roche Diagnostics). *HDL холестерол* и *LDL холестерол* са определени по директен ензимен колориметричен метод (CHOD/PAP) (Roche Diagnostics). *Триглицериди (TG)* са определени по ензимен колориметричен метод (GPO/PAP) с глицерол оксидаза и аминокфеназон (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 (a)* е определен по имунотурбидиметричен метод (Tina-quant, Roche Diagnostics), с обхват на теста 0-200 nmol/l, (след допълнително разреждане 0-475 nmol/l). *Аполипопротеин A1* и *Аполипопротеин B100* са определени по имунотурбидиметричен метод (Tina-quant, Roche Diagnostics), с обхват на теста 0.2-4.0 g/L (след допълнително разреждане до 6g/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 имуноензимен метод, с обхват на теста 0-1480 umol/L (след допълнително разреждане 0-14870 umol/L).
- *Чернодробни ензими* - АлАТ и АсАТ са измерени по кинетичен IFCC метод без пиридоксал-фосфат, с обхват на теста 2-700 U/l (след допълнително разреждане 2-7000 U/l), ГГТ - по ензимен колориметричен метод с обхват на теста 3-1200 U/l (след допълнително разреждане 3-13200 U/l), алкална фосфатаза - 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 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 μU/mL.
- *Остеопонтин* – измерен е 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-А) - измерен е 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 Е-селектин* - измерен е 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 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.

Остеопонтин, VEGF-A, sE-селектин и ендотелин-1 са измерени в замразен серум, съхраняван при температура -60°C. Измерването на С-пептид, TSH, остеопонтин, VEGF-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

#### *Индиректни индекси за оценка на чернодробна стеатоза и фиброза*

- **FLI - (Fatty Liver Index)** е изчислен по следната формула:  $(FLI) = 1 \text{ logistic } (0.953 * \ln(TG) + 0.139 * ИТМ + 0.718 + \ln(GGT) + 0.053 * \text{обиколка на талия} - 15.745) * 100$
- **HSI - (Hepatic Steatosis Index)** е изчислен по следната формула:  $(HSI) = 8 \times \text{АЛАТ/АСАТ} + ИТМ (+2, \text{ ако е ЗДТ1}; + 2, \text{ ако е женски пол});$
- **NFS - (NAFLD fibrosis score)** е изчислен по следната формула:  $1.675 + [0.037 \times \text{възраст (години)}] + [0.094 \times ИТМ (кг/м^2)] + (1.13 \text{ при наличие на диабет}) + (0.99 \times \text{АСАТ/АЛАТ}) - [0.013 \times \text{тромбоцити (109/)}] - [0.66 \times \text{албумин (g/dL)}]$



- **FIB-4 - (Fibrosis-4)** е изчислен по следната формула: [възраст (години) x АСАТ(U/L)/{тромбоцити( $10^9/L$ ) x АЛАТ (U/L)] 1/2}
- **APRI** - (отношение на АСАТ към тромбоцити) е изчислен по следната формула: АСАТ (IU/l)/ (горна граница на нормата)/ тромбоцити ( $\times 10^9/l$ ) x 100

### *Индиректни индекси за инсулинова резистентност, валидирани при ЗДТ*

- **eGDR – (estimated glucose disposal rate)** е изчислен по следната формула:  $24.31 - (12.22 \times \text{WHR [отношение талия/ханш]}) - (3.29 \times \text{хипертония [определена като 0 = не, 1 = да]}) - (0.57 \times \text{HbA1c [\%]})$ .
- **lnGDR - (натурален логаритъм от glucose disposal rate)** е изчислен по следната формула:  $4.964 - 0.121 \times \text{HbA1c (\%)} - 0.012 \times \text{диастолно налягане (mmHg)} - 1.409 \times \text{WHR (отношение талия/ханш)}$
- **HDL/TG отношение** - е изчислено от липидния профил при разделяне на нивото на триглицериди на нивото на HDL-холестерол.
- **VAI – visceral adiposity index (индекс за висцерално затлъстяване)** е изчислен по следната формула за жени = [обиколка на талия (WC)/36.58 + (1.89 \* ИТМ)] \* (ТГ в mg/dl/0.81) \* (1.52/HDL-холестерол, mg/dl); и за мъже = [обиколка на талия (WC)/39.68 + (1.88\*ИТМ)] \* (ТГ в mmol/l/1.03) \* (1.31/HDL-холестерол в mg/dl)

## **5. Инструментални методи**

- **Анализ на телесен състав** с измерване на общотелесна мастна маса [% и кг] и площ на висцерална мастна тъкан [ $\text{cm}^2$ ] посредством професионален анализатор InBody 720 (Biospace, USA), използващ 8-точков мултичестотен биоимпедансен анализ.

- **Сърдечно-съдови рефлексни тестове** за оценка на сърдечно-съдовата автономна функция посредством автономна мониторингова система ANX-3.0 (ANSAR Medical Technologies, Inc., Philadelphia, PA, USA). Анализирани са времевите и честотните параметри 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. Всички показатели са изчислени чрез прилагане на стандартни кардиоваскуларни рефлексни тестове – дълбоко дишане (E/I ratio), маневра на Валсалва (Valsalva maneuver) и ортостатична проба (30/15 ratio) съгласно класическия протокол на Ewing.

Сърдечно-съдовите автономни рефлексни тестове са проведени сутрин между 8 и 11 ч. Всички пациенти са предварително предупредени да избягват тютюнопушене, прием на кафе и алкохол поне 12 часа преди провеждане на изследването, както и прием на антихипертензивни медикаменти, трициклични антидепресанти, SSRIs и интензивно физическо усилие поне 24 ч преди провеждане на изследването.

- **Кожна автофлуоресценция** с ултравиолетова светлина за неинвазивно определяне на тъканното натрупване на крайни продукти на гликирането с апарат AGE Reader (Diagnoptics, The Netherlands).
- **Транзиентна еластография (TE)** за оценка наличието и степента на чернодробна стеатоза и фиброза при 118 пациенти с апарат FibroScan 502 TOUCH (Echosense, France). Поставена в междуребрните пространства в близост до десния лоб на черния дроб, сондата на FibroScan механично индуцира 50-Hz еластична вълна (shear wave), която предава безболезнена вибрация, разпространяваща се през тъканта. Скоростта на разпространение на еластична вълна зависи от твърдостта или еластичността на средата и

отразява плътността на черния дроб в kPa, отговаряща количествено на фиброзата. Параметърът за контролирано атеноиране (CAP score) от своя страна измерва затихването на ултразвуковия лъч в dB/m и съответства на степента на стеатоза. Колкото по-изразена е чернодробната стеатоза, толкова по-отслабен е ултразвуковият сигнал. Процедурата е извършена на гладно. Вторични причини за чернодробна стеатоза – хепатити Б и С, болест на Уилсон, наследствени липодистрофии, продължително гладуване, някои медикаменти, както и консумация на алкохол (>30 g/ден за мъже и >20g/ден за жени) са изключващи критерии при набиране на участниците.

- **Ехография на коремни органи** е извършена при 45 пациенти от групата с извършена транзиентна еластография без предварителна селекция, от опитен гастроентеролог, с ултразвуков апарат Hitachi Aloka, като наличието на чернодробна стеатоза е определено по стандартни ехографски критерии.
- **Директна фундоскопия** за изследване на очни дъна след дилатация на двете зеници офталмолог с фундус камера TANG TFC-01 (IDF).

## **6. Използвани дефиниции**

- **Наднормено телесно тегло и затлъстяване** – определени са съгласно критериите на СЗО според индекса на телесна маса (ИТМ).
- **Метаболитен синдром** – определен е съгласно последната актуална дефиниция на съвместното становище на редица организации от 2009 г.
- **Дислипидемия** – дефинирана е като атерогенна дислипидемия според критериите за MetC (2009) при HDL холестерол <1.0 mmol/l за мъже <1.3 mmol/l за жени и/или хипертриглицеридемия >1.7 mmol/l или прием на антилипемична терапия.
- **Отношение албумин/креатинин** в урината - изчислено е на база изследвани албумин и креатинин в средна порция първа сутрешна урина като за патологично повишена е приета стойност >3.0 mg/mmol.

## • Категории на сърдечно-съдов риск

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

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 $\geq 1$ рисков фактор (и) - ХБЗ $\geq 3$ степен с албинурия - фамилна хиперхолестеролемия
Висок риск	Пациент със ЗД без увреждане на краен прицелен орган, или ЗД с давност $\geq 10$ години или друг допълнителен рисков фактор	- $\geq 2$ рискови фактори и 10-годишен риск 10-20% - ЗД или ХБЗ $\geq 3$ 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 = микроалбинурия, диабетна ретинопатия или диабетна полиневропатия		

- **Неалкохолна стеатозна болест (НАСБ)** - определена е като обикновена чернодробна стеатоза на базата на ТЕ с FibroScan. Натрупването на мастни отлагания в чернодробните клетки е отразено посредством CAP score, отговарящ на % засегнати адипоцити от мастно натрупване.

**Таблица 4.** Степени на стеатоза и съответно количество хепатоцити с мастни промени според валидирани емпирични данни на 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%

- **Нормален глюкозен толеранс** - дефиниран е със стойности при проведен ОГТТ на 0 мин <6.1 mmol/l и на 120 мин <7.8 mmol/l.
- **Сърдечна автономна невропатия** – определена е 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 или медиана и разлика между горен и долен квантил. Променливите с различно от нормалното разпределение са анализирани след логаритмична трансформация.

За сравнение на постоянни променливи между групите с различна давност на ЗД, възраст, пол, гликемичен контрол, наличие на MetC, 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 и по метода на Tamane's T2 при неравенство на дисперсиите. За сравнение на две независими извадки с различно от нормалното разпределение на данните, е използван непараметричен тест Mann-Whitney U. За изследване на вероятната взаимовръзка между постоянни променливи с нормално или логаритмично (ln-нормално) разпределение е използван корелационен анализ с параметричен (Pearson), а за 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 MetC, 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  $\chi^2$  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 ЗДТ1, 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 е 26 години (14-36) и средна давност на захарния диабет е 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% - за АХ 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 IIIA. По отношение на фамилната история при 76 лица се регистрират данни за автоимунитет (19.1%), като според родствеността - при 55 лица родственикът е от първи ред, при 21 лица – от втори ред, а според вида автоимунно заболяване - 32 лица (42.1%) имат родственик със ЗДТ1, 39 лица (51.3%) - с автоимунно тиреоидно заболяване (АТЗ) и 5 лица – с други автоимунни заболявания (ревматоиден артрит, мултиплена склероза, витилиго).

92.8% (n=371) от лицата със ЗДТ1 са на инсулиново лечение, като 326 лица (81.5%) използват аналогови и 45 лица (7.2%) човешки инсулинови препарати. Средната дневна доза инсулин 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

Таблица 5. Разпределение на основните метаболитни параметри по пол.

Параметър	Мъже ♂	Жени ♀	p
Брой (n)	<b>155</b>	<b>245</b>	
НБА1с (%)	8.5 (7.4-9.8)	8.1 (7.2-9.5)	p>0.05
ИТМ (kg/m <sup>2</sup> )	24.8 (22.1-27.2)	22.5 (20.5-25.6)	<b>p&lt;0.0001</b>
Обиколка на талия (cm)	91 (84-99)	78 (72-87)	<b>p&lt;0.0001</b>
Систолно налягане (mmHg)	120 (110-130)	115 (110-120)	<b>p&lt;0.0001</b>
Диастолно налягане (mmHg)	80 (70-80)	70 (70-80)	<b>p&lt;0.0001</b>
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)	<b>p=0.021</b>
HDL холестерол (mmol/l)	1.32 (1.12-1.63)	1.70 (1.43-2.04)	<b>p&lt;0.0001</b>
Триглицериди (mmol/l)	1.22 (1.12-1.63)	0.88 (0.66-1.18)	<b>p&lt;0.0001</b>
Не-HDL холестерол (mmol/l)	3.66 (2.99-4.46)	3.22 (2.61-3.89)	<b>p&lt;0.0001</b>
apoB (g/L)	1.07 (0.84-1.23)	0.94 (0.78-1.15)	<b>p=0.037</b>
apoA1 (g/L)	1.63±0.26	1.87±0.32	<b>p&lt;0.0001</b>
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	<b>p&lt;0.0001</b>
Данните са средни стойности ± стандартно отклонение и медиана и разлика между горен и долен кватил.			

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(a).



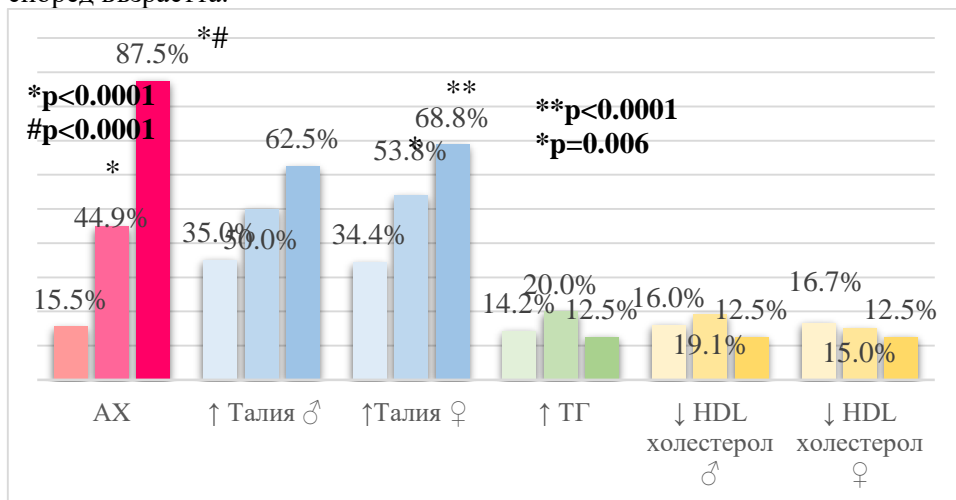
## 2. Възраст

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 фигура 1 е представена честотата на основните компоненти на MetC в изследваната кохорта със ЗДТ1, с изключение на гликемията, както и нива на статистическа значимост между трите условно дефинирани възрастови групи.

**Фигура 1.** Честота на основните компоненти на MetC в % в групите със ЗДТ1 според възрастта.

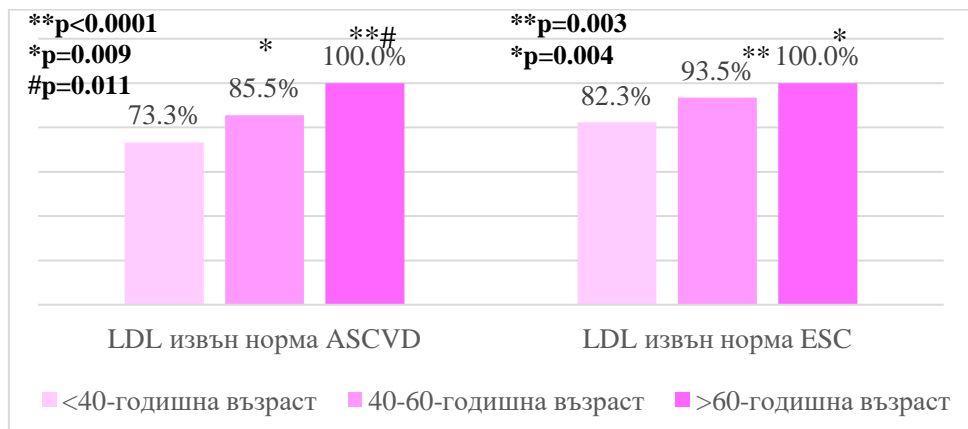


Значаима разлика \* спрямо <40-годишна; # спрямо 40-60-годишна възраст

От изследваните компоненти на MetC, честотата на AX нараства сигнификантно с възрастта. 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, докато при мъже показва числено нарастване, но не достига статистическа значимост.

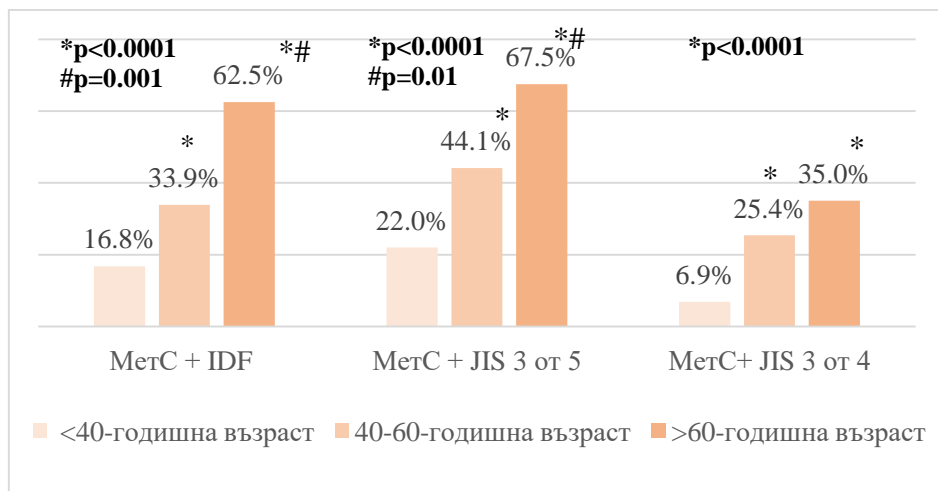
На фигура 2 и фигура 3 са представени съответно честотата на LDL холестерол извън нормите според изчисления индивидуален сърдечно-съдов риск според ESC и ADA и честотата на MetC в изследваната кохортата със ЗДТ1.

**Фигура 2.** Честота на отклонения в нивата на LDL холестерол според изчисления индивидуален риск в трите възрастови групи със ЗДТ1.



Значима разлика \* спрямо <40-годишна и # спрямо 40-60-годишна възраст

**Фигура 3.** Честота на MetC в групите със ЗДТ1 според възрастта.

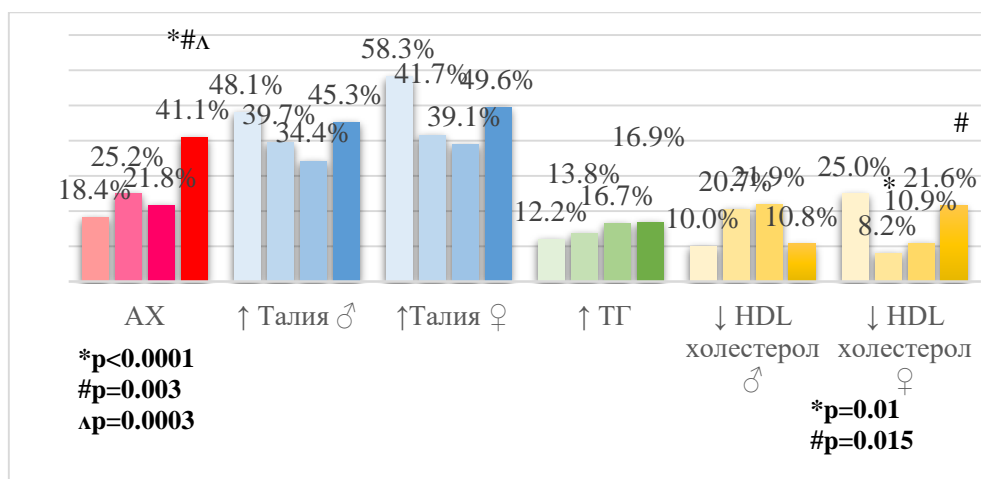


Значима разлика \* спрямо <40-годишна и # спрямо 40-60-годишна възраст

### 3. Давност на ЗДТ1

Лицата със ЗДТ1 са разделени условно в три групи според давността на заболяването (<5-годишна, 5-10-годишна и >10 годишна давност). На фигура 4 е представена честотата на основните компоненти на МетС в %, без хипергликемия, и ниво на статистическа значимост в изследваната кохорта от здрави лица и лица със ЗДТ1 с различна давност на заболяването.

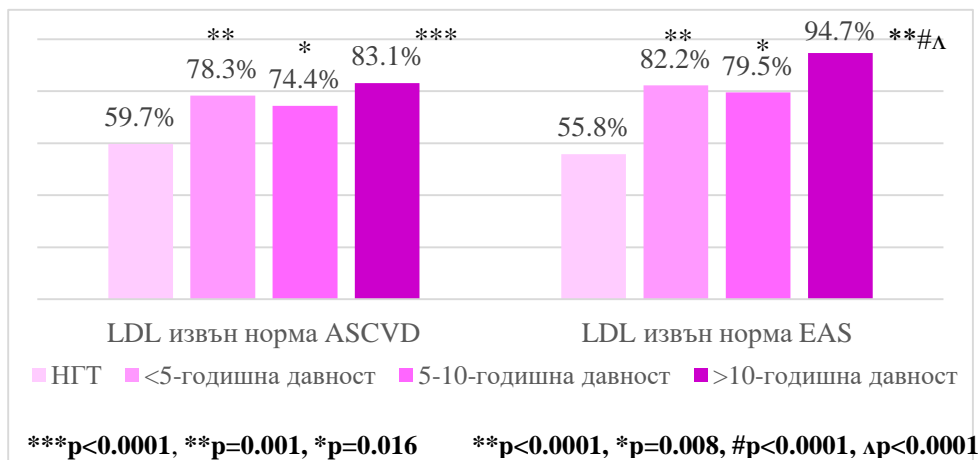
**Фигура 4.** Честота на основните компоненти на МетС според давността на ЗДТ1 и при НмГТ.



Значима разлика \* - спрямо НмГТ; # - спрямо <5-годишна давност; λ - спрямо 5-10-годишна давност.

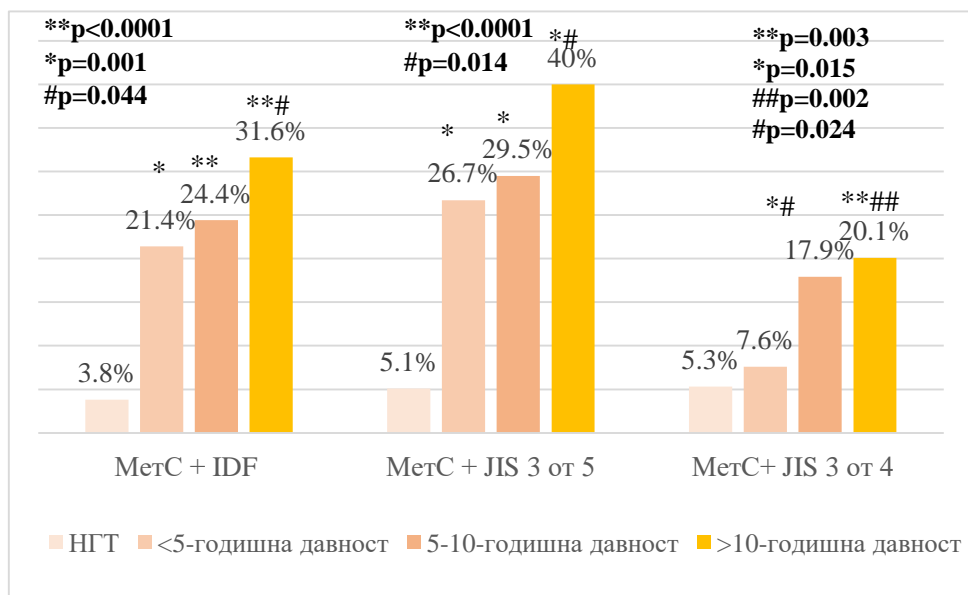
На фигура 4 и фигура 5 са представени отклонения в нивата на LDL холестерол и честота на МетС в % в групите с НмГТ и ЗДТ1 с различна давност.

**Фигура 4.** Честота на отклонения в нивата на LDL холестерол според изчисления индивидуален риск според давността на ЗДТ1 и спрямо групата с НмГТ.



На фигура 5 е представена честотата на MetS 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 5.** Честота на MetS в групите с НМГТ и ЗДТ1 с различна давност.



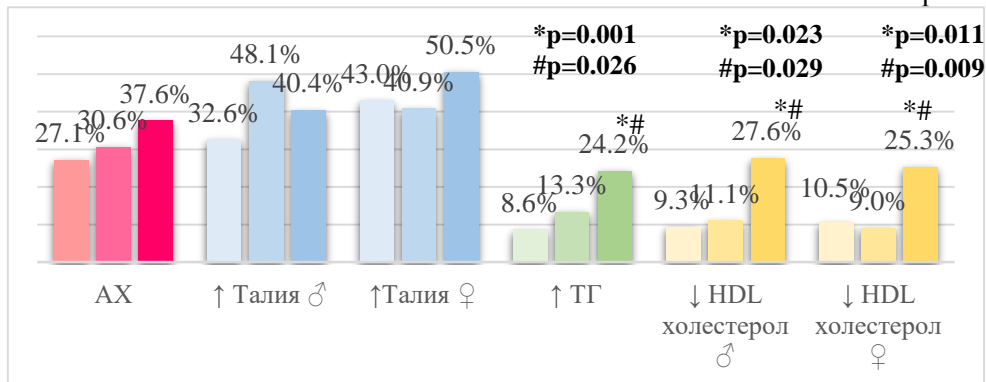
Наличие на значима разлика \* - спрямо НГТ; # - спрямо <5-годишна давност; Δ - спрямо 5-10-годишна давност.

### III. Кардио-метаболитни рискови фактори при ЗДТ1

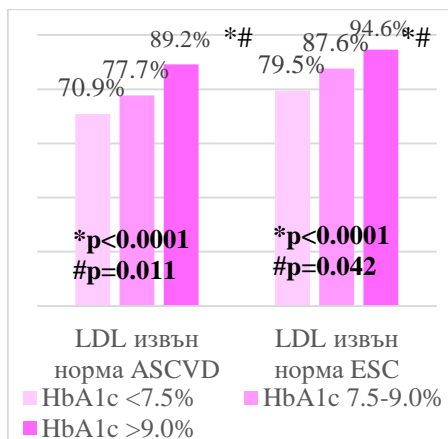
#### 1. Хипергликемия

Честотата на основните метаболитни компоненти, на отклонения в нивата на LDL холестерол и на MetC 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%) са представени съответно на фигура 6, фигура 7 и фигура 8.

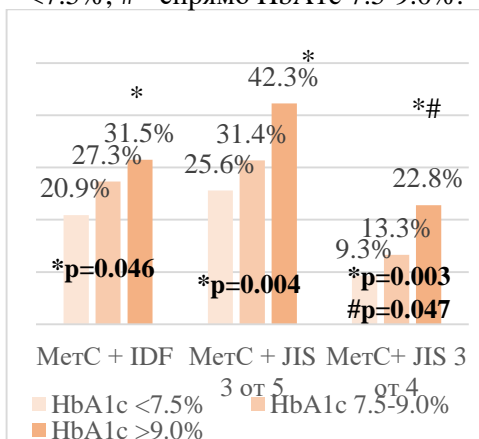
**Фигура 6.** Честота на основните метаболитни компоненти при ЗДТ1 според гликемичния контрол.



**Фигура 7.** Честота на отклонения в нивата на LDL холестерол според гликемичния контрол при ЗДТ1.



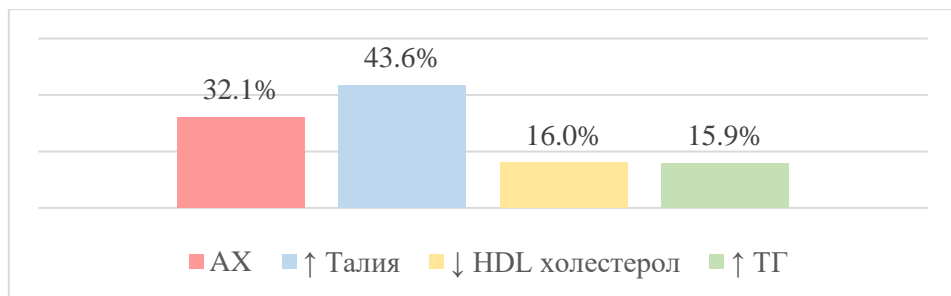
**Фигура 8.** Честота на MetC при ЗДТ1 според гликемичния контрол. Значима разлика \* - спрямо HbA1c <7.5%; # - спрямо HbA1c 7.5-9.0%.



## 2. Компоненти на метаболитен синдром

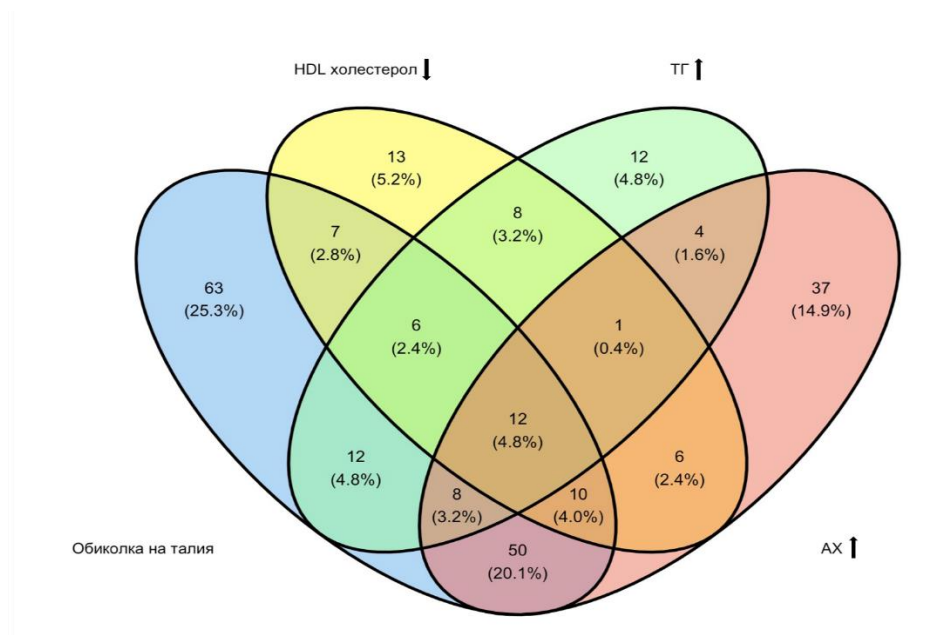
На фигура 9 и фигура 10 са представени честотата и най-честите комбинации на основните компоненти на MetC по дефиницията на JIS в %.

**Фигура 9.** Честота на основните компоненти на MetC без хипергликемия.



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

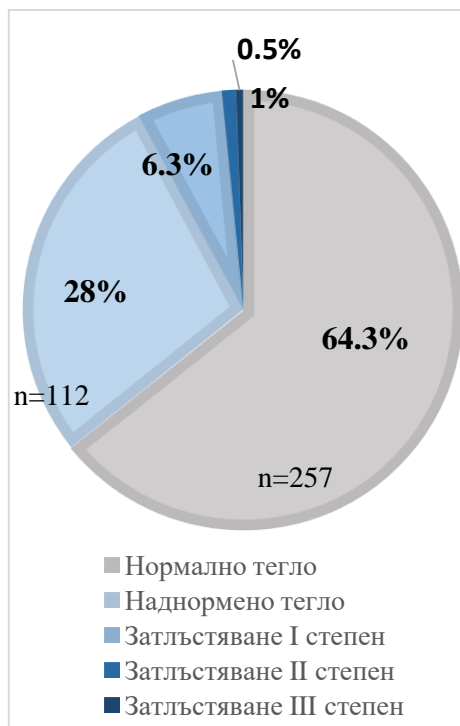
**Фигура 10.** Диаграма на Вен с най-честите комбинации от компоненти на MetC по дефиницията на JIS без хипергликемия.



При 250 от изследваната кохорта от 400 лица със ЗДТ1 се среща поне един компонент на МетС. 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 МетС се срещат едновременно при 12 лица. При 145 лица не се среща нито един от критериите за МетС извън хипергликемия и не са включени в диаграмата на Вен.

## 2.1 Наднормено тегло и затлъстяване при ЗДТ1

**Фигура 11.** Честота на наднормено тегло и затлъстяване в изследваната популация ЗДТ1 (n=400).



**Фигура 12.** Честота на нормално телесно тегло, наднормено телесно тегло и затлъстяване преди изява 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/м<sup>2</sup>, която определя две подгрупи: с нормално телесно тегло и с наднормено телесно тегло. На таблица 6 и таблица 7 са представени съответно средните стойности, стандартното отклонение, медиана и разлика между горен и долен кватил и нивото на статистическа значимост на разликата в средните стойности на основни кардио-метаболитни параметри при ЗДТ1 в групите според телесното тегло - нормално (ИТМ <25 kg/m<sup>2</sup>) и наднормено (ИТМ >25 kg/m<sup>2</sup>), оценено с ИТМ и между подгрупите с нормална и повишена обиколка на талия в групата от лица със ЗДТ1 и нормално телесно тегло (ИТМ <25 kg/m<sup>2</sup>, n=254).

**Таблица 6.** Сравнителен анализ на основни кардио-метаболитни параметри в групите със ЗДТ1 според телесното тегло, оценено с ИТМ.

Параметри	ИТМ <25 кг/м <sup>2</sup>	ИТМ >25 кг/м <sup>2</sup>	p
Брой (n)	257 (64.8%)	143 (35.8%)	
lnВъзраст (години)	35 (28-46)	42 (33-53)	<b>p&lt;0.0001</b>
Lnдавност (години)	9 (3-19)	13 (4-23)	<b>p=0.052</b>
Lnвъзраст на изява на ЗДТ1 (години)	25 (14-34)	29 (16-40)	<b>p=0.052</b>
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)	<b>p=0.018</b>
Обща доза инсулин за денонощие (IU/ден)	39 (27-49)	52 (36-70)	<b>p=0.011</b>
<b>Телесен състав</b>			
Обиколка на талия (см)	77 (72-84)	95 (90-103)	<b>p&lt;0.0001</b>
Площ на висцерална мастна тъкан – VFA (см <sup>2</sup> )	61.4 (46.8-78.9)	119.0 (101.2-136.4)	<b>p&lt;0.0001</b>
lnТелесна мастна маса (кг)	13.5 (10.1-17.4)	24.1 (20.1-30.5)	<b>p&lt;0.0001</b>



lnСкелетна мускулна маса	24.7 (21.8-30.1)	30.8 (25.3-37.1)	<b>p&lt;0.0001</b>
Телесна мастна маса (%)	22.5±7.8	31.1±8.9	<b>p&lt;0.0001</b>
<b>Липидни показатели</b>			
lnОбщ холестерол (mmol/l)	4.89 (4.25-5.60)	5.23 (4.54-5.90)	<b>p=0.005</b>
lnLDL холестерол (mmol/l)	2.80 (2.29-3.43)	3.05 (2.54-3.77)	<b>p=0.003</b>
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)	♂ <b>p&lt;0.0001</b> ♀ <b>p&lt;0.0001</b>
lnТриглицериди (mmol/l)	0.90 (0.69-1.30)	1.10 (0.75-1.70)	<b>p&lt;0.0001</b>
Lnне-HDL-cholesterol (mmol/l)	3.22 (2.57-3.92)	3.63 (3.02-4.38)	<b>p&lt;0.0001</b>
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)	<b>P=0.043</b>
ApoA1(g/L)	1.81±0.33	1.73±0.29	<b>P=0.031</b>
<b>Чернодробни показатели и идиректни индекси за чернодробна стеатоза и фиброза</b>			
lnАЛАТ (U/l)	15 (11-20)	17 (13-24)	<b>p=0.001</b>
lnАСАТ (U/l)	16 (13-20)	17 (14-22)	p>0.05
lnГГТ (U/l)	14 (10-22)	18 (11-26)	<b>p=0.002</b>
lnАлкална фосфатаза (U/l)	69 (55-85)	80 (61-95)	<b>p=0.011</b>
<b>Маркери на бъбречна функция, артериална хипертония и възпаление</b>			
lnhsCRP (g/dL)	0.95 (0.45-2.47)	2.23 (1.16-3.52)	<b>p&lt;0.0001</b>
lnПикочна киселина (umol/L)	224±73	263±78	<b>p&lt;0.0001</b>
lnСАН (mmHg)	110 (110-120)	120 (115-130)	<b>p&lt;0.0001</b>
lnДАН (mmHg)	70 (70-80)	80 (70-80)	<b>p&lt;0.0001</b>
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)	<b>p=0.002</b>
lneGFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	111 (99-120)	106 (91-116)	<b>p=0.005</b>
Данните са средни стойности ± стандартно отклонение и медиана и разлика между горен и долен квартил.			

**Таблица 7.** 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/m<sup>2</sup>, 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)	<b>20.5%</b> (52/254)	
lnВъзраст (години)	34 (28-45)	39 (30-53)	<b>p=0.008</b>
lnдавност (години)	9 (3-19)	10 (4-21)	p>0.05
lnHb1c (%)	8.3 (7.0-9.6)	8.0 (7.2-9.2)	p>0.05
lnAGEs	2.3 (2.0-2.6)	2.2 (1.9-2.5)	p>0.05
Обща доза инсулин за денонощие (IU/ден)	38 (26-48)	42 (33-51)	p>0.05
lnWHR	0.45 (0.43-0.48)	0.52 (0.49-0.53)	<b>p&lt;0.0001</b>
lnИТМ	21.32 (18.89-22.47)	23.56 (21.90-24.38)	<b>p&lt;0.0001</b>
Обиколка на талия (см)	76 (71-79)	85 (82-90)	<b>p&lt;0.0001</b>
Площ на висцерална мастна тъкан – VFA (см <sup>2</sup> )	56.5 (41.0-71.1)	89.8 (68.7-107.1)	<b>p&lt;0.0001</b>
lnТелесна мастна маса (кг)	12.6 (9.7-15.0)	19.1 (16.1-21.8)	<b>p&lt;0.0001</b>
Телесна мастна маса (%)	21±8	28±6	<b>p&lt;0.0001</b>
<b>Липидни показатели</b>			
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

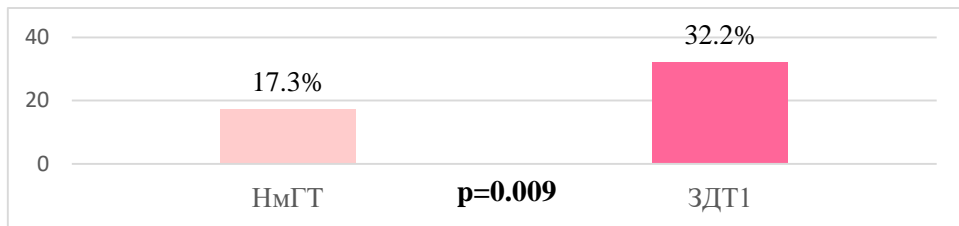
lnHDL холестерол (mmol/l)	♂1.45 (1.20-1.75) ♀1.73 (1.46-2.08)	♂1.22 (0.88-1.26) ♀1.64 (1.45-2.00)	♂ <b>p=0.008</b>  ♀ p>0.05
lnТриглицериди (mmol/l)	0.88 (0.67-1.30)	1.03 (0.74-1.35)	p>0.05
Lnне-HDL холестерол (mmol/l)	3.17 (2.55-3.83)	3.47 (2.72-4.31)	p>0.05
lnLp(a) (nmol/l)	17.85 (7.70-34.18)	24.60 (18.93-42.18)	<b>p=0.015</b>
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
NFS	-2.057±0.878	-1.605±1.211	<b>p=0.018</b>
lnhsCRP (g/dL)	0.84 (0.43-2.30)	1.37 (0.86-3.08)	<b>p=0.019</b>
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
Lnкреатинин (umol/L)	63 (55-74)	62 (53-71)	p>0.05
lnеGFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	111 (101-121)	108 (93-120)	p>0.05

20% от пациентите със ЗДГ1 и нормално телесно тегло са с повишена обиколка на талия. Следователно независимо от ИТМ, обиколката на талията се явява основна детерминанта за наличието на отклонения в изследваната популация пациенти със ЗД тип 1.

## 2.2 Артериална хипертония при ЗДТ1

На фигура 11 е представена честотата на АХ в групите със ЗДТ1 и НМГТ.

**Фигура 11.** Честота на АХ в % в групите със ЗДТ1 и НМГТ.



Сравнителен анализ на основните кардио-метаболитни параметри между групата със ЗДТ1 и артериална хипертония (n=128) спрямо групата без АХ (n=271) показва значима разлика в 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, hSCRП, пикочна киселина и показателите за бъбречна функция (ACR, eGFR) (p от <0.0001 до 0.047).

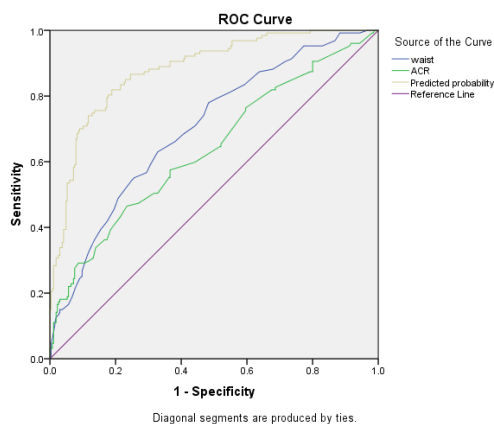
Чрез логистична регресия се оцени вероятната връзка на кардио-метаболитните маркери и наличието на АХ. ROC кривите на отделните предиктивни променливи, както и на предиктивната стойност на модела като цяло са представени на Фигура 12. Анализът е контролиран по възраст.

Тъй като при единия от показателите нормите са индивидуални по пол, анализът е повторен след предварително разделяне на изследваната кохорта по пол и са 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 13 и фигура 14).

**Фигура 12.** Основни детерминанти на АХ при лица със ЗДТ1.

<b>Логистична регресия метод Forward Stepwise – <math>X^2 = 81.543</math>, <math>p &lt; 0.0001</math>, <math>R^2 0.362</math></b>					
<b>Предиктивна променлива</b>	<b>Wald (df)</b>	<b>p</b>	<b>OR</b>	<b>95% CI</b>	
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



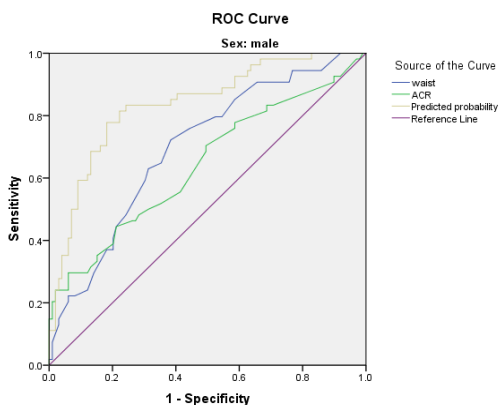
Waist (обиколка на талия); ACR (отношение албумин/креатинин)

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

**Фигура 13.** 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 (см)	6.227 (1)	<0.0001	270.03	3.33	21930.86

ln – логаритмична трансформация при ненормално разпределение на данните



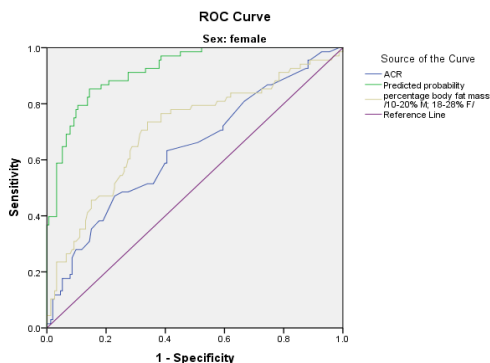
Diagonal segments are produced by ties.

Параметър	AUC	CI	p	Cut-off	Чувствителност (%)	Специфичност (%)	OR	CI	p
ACR (отношение е албумин/креатинин)	0.642	0.547-0.737	<b>0.004</b>	1.0	69	50	1.389	1.045-1.846	0.014
Обиколка на талия (см)	0.697	0.612-0.783	<b>&lt;0.0001</b>	92	65	65	1.799	1.253-2.583	<0.0001
Предиктивна стойност на модела	0.836	0.769-0.904	<b>&lt;0.0001</b>						

**Фигура 14.** 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	
Lnвъзраст	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

ln – логаритмична трансформация при ненормално разпределение на данните



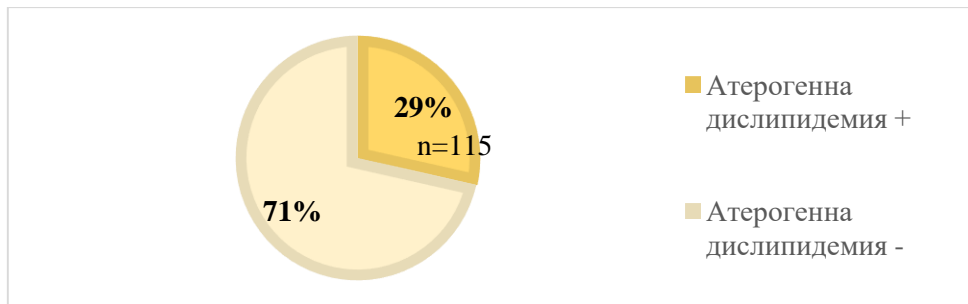
Diagonal segments are produced by ties.

Параметър	AUC	CI	p	Cut-off	Чувствителност (%)	Специфичност (%)	OR	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	

### 2.3 Дислипидемия при ЗДТ1

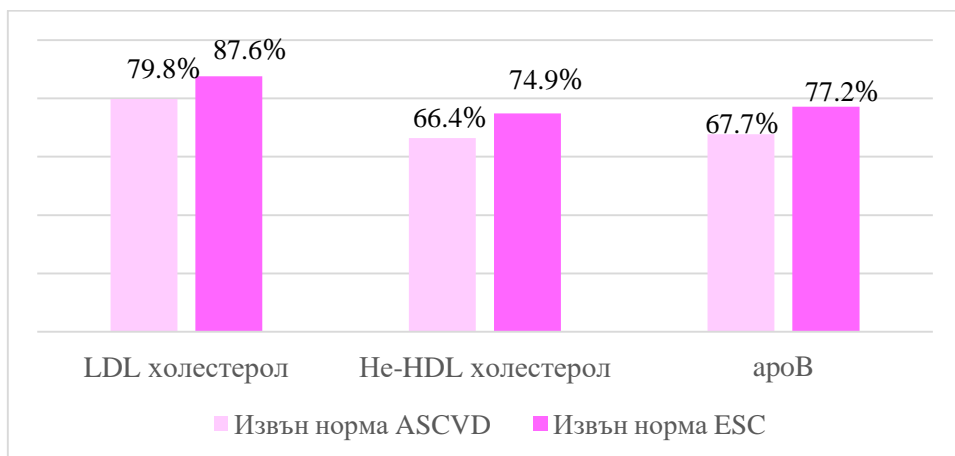
Атерогенна дислипидемия според критериите за MetC се наблюдава при 115 лица от изследваната кохорта със ЗДТ1 (фигура 14), като от тях 10.8% са на антилипемична терапия (n=43).

**Фигура 14.** Честота на атерогенна дислипидемия в % при ЗДТ1.



На фигура 15 е представена честотата на отклонения при други атерогенни липидни частици, които не влизат в дефиницията за MetC (LDL холестерол, не-HDL холестерол и аполипопротеин В (apoB)) според критериите за сърдечно-съдов риск на ADA от 2020г и на ESC от 2019.

**Фигура 15.** Честота на отклонения в % в нивата на LDL холестерол, не-HDL холестерол и аполипопротеин В според изчисления индивидуален риск в изследваната кохорта със ЗДТ1.

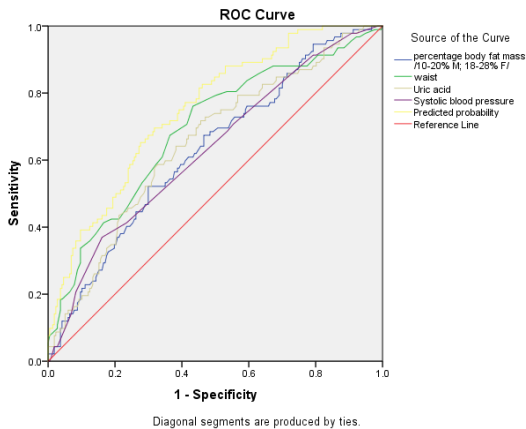




Сравнителен анализ на основните кардио-метаболитни параметри между групата със ЗДТ1 и атерогенна дислипидемия (n=115) спрямо групата без атерогенна дислипидемия (n=284) показва значима разлика в маркерите за гликемичен контрол (HbA1c, AGEs), общата и дневната доза дългодействащ екзогенен инсулин, всички индекси за инсулинова чувствителност, показателите за общотелесно и висцерално мастно натрупване, чернодробните показатели АлаТ, ГГТ и АФ, hSCRP, пикочна киселина и показателите за бъбречна функция (ACR, eGFR) и систолното артериално налягане (p от <0.0001 до 0.007). Чрез логистична регресия се оцени вероятната връзка на кардио-метаболитните маркери и наличието на атерогенна дислипидемия. ROC кривите на отделните предиктивни променливи и на модела като цяло са представени на Фигура 16. Анализът е контролиран по възраст и гликиран хемоглобин (HbA1c).

**Фигура 16.** 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					



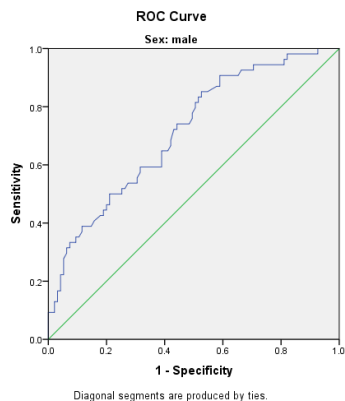
Предиктивна променлива	Площ под кривата (AUC)	Доверителен интервал (CI)	p
Общотелесна мастна маса (%)	0.629	0.562-0.695	<0.0001
Повишена обиколка на талия (cm)	0.690	0.624-0.755	<0.0001
Пикочна киселина (umol/L)	0.651	0.585-0.718	<0.0001
Систолно артериално налягане (mmHg)	0.629	0.562-0.697	<0.0001
Предиктивна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

Тъй като обиколката на талията участва като независим рисков фактор, поради наличието на различни норми за този показател, анализът е повторен след разделяне на кохортата по пол. 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 атерогенна дислипидемия и OR, съответно при мъже и жени със ЗДТ1 на фигура 17 и фигура 18. Анализът е контролиран по възраст и HbA1c.

**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

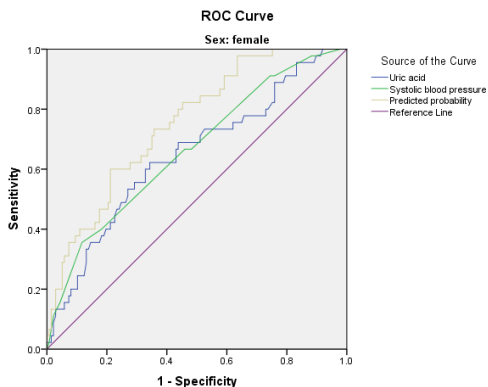


Предиктивна променлива	AUC	CI	p	Cut-off	Чувствителност(%)	Специфичност (%)	OR	CI	P
Общотелесна мастна маса (%)	0.713	0.629-0.797	<b>&lt;0.0001</b>	<b>20%</b>	61	61	1.499	1.046-2.147	<b>0.026</b>

**Фигура 18.** Основни детерминанти на атерогенна дислипидемия при жени със ЗДТ1.

Логистична регресия метод Forward Stepwise					
Предиктивна променлива	Wald (df)	p	OR	95% CI	
Лъвзраст (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

In – логаритмична трансформация при ненормално разпределение на данните



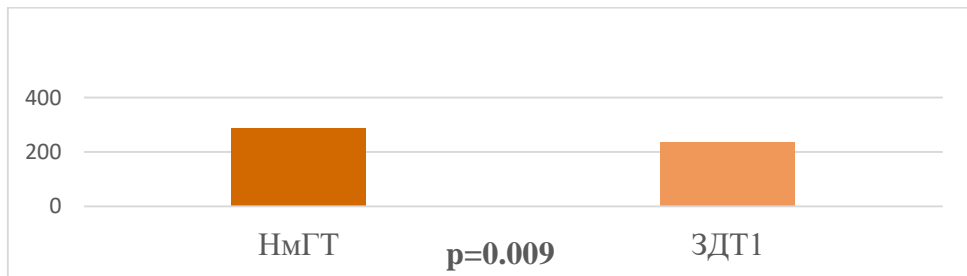
Diagonal segments are produced by ties.

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

## 2.4 Пикочна киселина при ЗДТ1

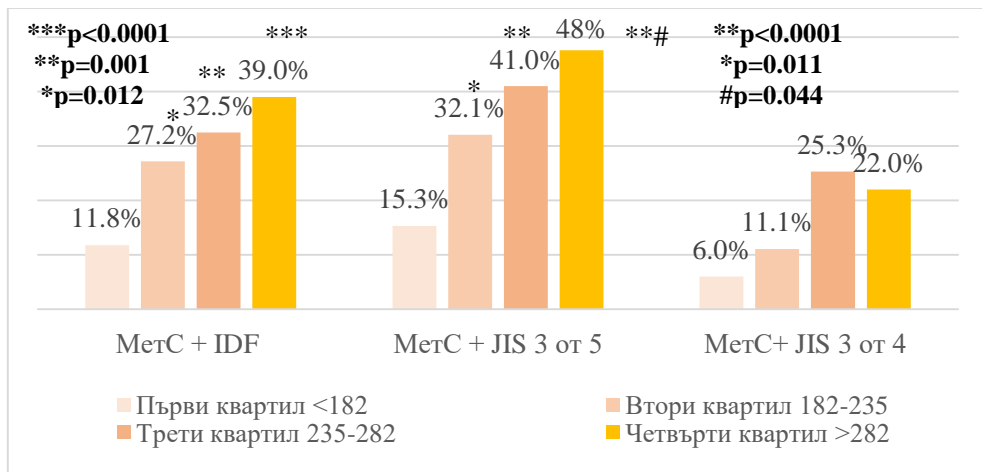
Серумната пикочна киселина е изследвана при 331 лица със ЗДТ1 и 80 лица с НмГТ. Нивото ѝ при ЗДТ1 е значимо по-ниско в сравнение с групата с НмГТ -238 (182-282) спрямо 286 (224-346)  $\mu\text{mol/L}$  (фигура 19).

**Фигура 19.** Сравнителен анализ на нивото на пикочна киселина в групите с НмГТ и ЗДТ1.



Участниците със ЗДТ1 са условно разделени в 4 квартали според нивата ѝ. На фигура 20 е показана честотата на MetC по дефиницията на IDF, класическа дефиниция на JIS при изпълнение на 3 от 5 критерия и дефиницията на JIS без хипергликемия в % и нивото на статистическа значимост в четирите квартали на кохортата със ЗДТ1.

**Фигура 20.** Честота на MetC при ЗДТ1 според нивото на пикочна киселина.

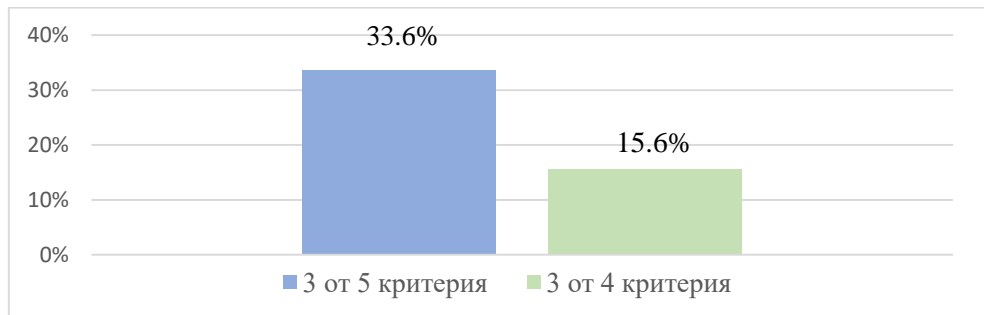


Наличие на значима разлика \* спрямо първи квартил <182  $\mu\text{mol/L}$ , # спрямо втори квартил 182-235  $\mu\text{mol/L}$ , л спрямо трети квартил 235-282  $\mu\text{mol/L}$ ;

## 2.5 Оформен метаболитен синдром при ЗДТ1

От изследваната кохорта пациенти със ЗДТ1 134 лица отговарят на критериите за MetC по JIS според класическата дефиниция, а дори при елиминиране на хипергликемията като критерий, честотата на MetC е висока.

**Фигура 21.** Честота на оформен MetC с и без хипергликемия според дефиницията на JIS.



На таблица 8 са представени средните стойности, стандартното отклонение, медиана и разлика между горен и долен квантил и нивото на статистическа значимост на разликата на основните кардио-метаболични показатели в групите със ЗДТ1 според наличието на оформен MetC 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 8.** Сравнителен анализ на кардио-метаболични параметри в групите със ЗДТ1 според наличието на MetC - с MetC (MetC+) и без MetC (MetC-).

Основни метаболитни параметри	MetC + JIS 3 от 5	MetC - JIS 3 от 5	p	MetC + JIS 3 от 4	MetC - JIS 3 от 5	p
Лддавност (години)	14 (5-24)	9 (3-18)	<b>P=0.009</b>	18 (7-30)	9 (3-18)	<b>p=0.001</b>
lnAGEs	2.5 (2.2-2.9)	2.2 (2.0-2.6)	<b>p&lt;0.0001</b>	2.5 (2.2-2.9)	2.3 (2.3-2.6)	<b>p=0.001</b>
lnhsCRP	2.12 (0.95-3.45)	1.09 (0.47-2.66)	<b>p&lt;0.0001</b>	2.17 (0.98-3.49)	1.22 (0.53-2.90)	<b>p=0.001</b>

Основни метаболитни параметри	MetC + JIS 3 от 5	MetC – JIS 3 от 5	p	MetC + JIS 3 от 4	MetC - JIS 3 от 5	p
<b>Маркери за инсулинова чувствителност</b>						
Обща доза инсулин за денонощие (IU/ден)	46 (34-66)	40 (28-53)	<b>p&lt;0.0001</b>	46 (34-71)	42 (30-55)	<b>p=0.022</b>
lnGDR	5.94 (4.45-7.83)	9.12 (7.94-9.95)	<b>p&lt;0.0001</b>	5.31 (4.00-6.84)	8.86 (7.31-9.88)	<b>p&lt;0.0001</b>
lnТГ/HDL холестерол отношение	1.06 (0.56-1.84)	0.51 (0.37-0.73)	<b>p&lt;0.0001</b>	1.27 (0.64-2.47)	0.54 (0.38-0.86)	<b>p&lt;0.0001</b>
lnVAI	1.72 (0.93-2.90)	0.82 (0.57-1.20)	<b>p&lt;0.0001</b>	2.04 (1.07-3.81)	0.89 (0.63-1.42)	<b>p&lt;0.0001</b>
lnWHtR	0.54 (0.50-0.59)	0.47 (0.44-0.51)	<b>p&lt;0.0001</b>	0.56 (0.52-0.59)	0.48 (0.44-0.52)	<b>p&lt;0.0001</b>
<b>Показатели на телесен състав</b>						
lnITM	26.2 (24.1-28.4)	22.1 (20.5-24.5)	<b>p&lt;0.0001</b>	26.4 (24.2-29.0)	22.7 (20.7-25.6)	<b>p&lt;0.0001</b>
Обиколка на талия (см)	94 (84-101)	78 (73-87)	<b>p&lt;0.0001</b>	95 (87-102)	81 (74-90)	<b>p&lt;0.0001</b>
Площ на висцерална мастна тъкан – VFA (cm <sup>2</sup> )	117 (95-137)	65 (48-92)	<b>p&lt;0.0001</b>	124.6 (103.3-145.2)	70.4 (51.4-102.9)	<b>p&lt;0.0001</b>
Телесна мастна маса (%)	30.3±8.6	23.2±8.6	<b>p&lt;0.0001</b>	32.1±8.8	24.4±8.7	<b>p&lt;0.0001</b>
<b>Липидни показатели</b>						
lnОбщ холестерол (mmol/l)	5.26 (4.53-6.22)	4.88 (4.30-5.55)	<b>p&lt;0.0001</b>	5.20 (4.56-6.41)	4.95 (4.34-5.64)	<b>p=0.028</b>
lnLDL холестерол (mmol/l)	3.04 (2.49-3.97)	2.82 (2.30-3.41)	<b>p&lt;0.0001</b>	2.97 (2.45-4.12)	2.89 (2.35-3.50)	p>0.05
lnHDL холестерол (mmol/l)	1.26 (1.00-1.77)	1.63 (1.40-1.95)	<b>p&lt;0.0001</b>	1.21 (0.95-1.56)	1.60 (1.33-1.94)	<b>p&lt;0.0001</b>

InТриглицери ди (mmol/l)	1.33 (0.92- 2.11)	0.85 (0.66- 1.16)	<b>p&lt;0.00 01</b>	1.56 (1.02- 2.42)	0.92 (0.69- 1.30)	<b>p&lt;0.00 01</b>
Lпне-HDL холестерол (mmol/l)	3.75 (3.10- 4.74)	3.17 (2.54- 3.84)	<b>p&lt;0.00 01</b>	4.01 (3.05- 4.91)	3.27 (2.63- 3.94)	<b>p&lt;0.00 01</b>
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)	<b>p&lt;0.00 01</b>	1.11 (0.84- 1.26)	0.96 (0.81- 1.17)	p>0.05
ApoA1(g/L)	1.73±0.3 5	1.81±0.29	p>0.05	1.68±0.36	1.80±0.30	<b>P=0.01 5</b>
<b>Специфични маркери за възпаление и ендотелна дисфункция</b>						
InhsCRP	2.12 (0.95- 3.45)	1.09 (0.47- 2.66)	<b>p&lt;0.00 01</b>	2.17 (0.98- 3.49)	1.22 (0.53- 2.90)	<b>p=0.00 1</b>
InПикочна киселина (umol/L)	269±78	223±72	<b>p&lt;0.00 01</b>	280±80	231±74	<b>p&lt;0.00 01</b>
<b>Артериално налягане и бъбречна функция</b>						
InСистолно налягане (mmHg)	120 (115- 135)	110 (110- 120)	<b>p&lt;0.00 01</b>	130 (120- 140)	120 (110- 120)	<b>p&lt;0.00 01</b>
LнДиастолно налягане (mmHg)	80 (70- 80)	70 (70- 80)	<b>p&lt;0.00 01</b>	80 (70- 80)	70 (70- 80)	<b>p&lt;0.00 01</b>
InACR (mg/mmol)	0.94 (0.60- 2.00)	0.80 (0.50- 1.23)	<b>P=0.03</b>	1.35 (0.70- 2.25)	0.80 (0.50- 1.30)	<b>P=0.00 9</b>
IneGFR	101 (85- 114)	112 (102- 121)	<b>p&lt;0.00 01</b>	94 (83- 107)	111 (98- 120)	<b>p&lt;0.00 01</b>
Данните са средни стойности ± стандартно отклонение и медиана и разлика между горен и долен квартил. In – 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.



## 2.6 Индиректни индекси за инсулинова чувствителност

Анализ за предиктивната стойност на индекси за инсулинова чувствителност за наличието на MetC по класическите критерии на JIS, представен на таблица 9 с площ под кривата за всеки индекс и установените cut-off стойности с най-добра чувствителност и специфичност за наличие на MetC.

**Таблица 9.** Индиректни индекси за идентифициране на MetC при ЗДТ1.

Индекс	Площ под кривата (AUC)	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 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.

**Таблица 10.** 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 без MetC	НмГТ с MetC	ЗДТ1 без MetC	ЗДТ1 с MetC	P
Брой	24	24	24	24	p>0.05
Възраст (години)	48.9±9.9	49.3±11.0	48.6±10.5	48.9±10.6	p>0.05

<b>ИТМ (кг/м<sup>2</sup>)</b>	26.3±4.4	29.5±3.7*	25.4±4.0#	29.0±3.1 ^	<b>*p=0.026</b> <b>#p=0.002</b> <b>^p=0.009</b>
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
остеопонти н (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)*#	<b>**p&lt;0.0001</b> <b>*p=0.016</b> <b>##p&lt;0.0001</b> <b>#p=0.004</b>
VEGF-A (pg/ml)	403.1±25 6.0	296.9±233 .9	230.9±328 .8	349.2±18 9.6	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)#	<b>##p=0.002</b> <b>#p=0.005</b>
sE- селектин (pg/ml)	68.9±32.2	65.4±34.8	73.1±28.6	82.0±38. 5	p>0.05
Значима разлика *спрямо НМГТ без МетС; # спрямо НМГТ сМетС; ^спрямо ЗДТ1 без МетС					

#### 4. Неалкохолна чернодробна стеатозна болест

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

При 121 лица със ЗДТ1 е направена качествена и количествена оценка на степента на чернодробна стеатоза чрез транзитна еластография с апарат FibroScan, 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  $40.6 \pm 11.8$ , със средна давност на ЗД 12 (5-23) години и със среден ИТМ 24 (22-27) kg/m<sup>2</sup>. Сравнителният анализ между групите с и без наличие на чернодробна стеатоза показва, че както бързодействаща, така и дългодействаща дневна инсулинова доза, маркерите за общо и висцерално затлъстяване, нивата на триглицериди, не-HDL холестерол и алкална фосфатаза, както и крайните тъкани 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.

При 45 лица от изследваната с FibroScan кохорта, отговарящи на различна степен на стеатоза, е проведено едновременно и ехографско изследване.

На таблица 11 е представено разпределението на степените стеатоза, определена количествено с FibroScan спрямо наличието на чернодробна стеатоза на ехографско изследване.

**Таблица 11. Степени 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

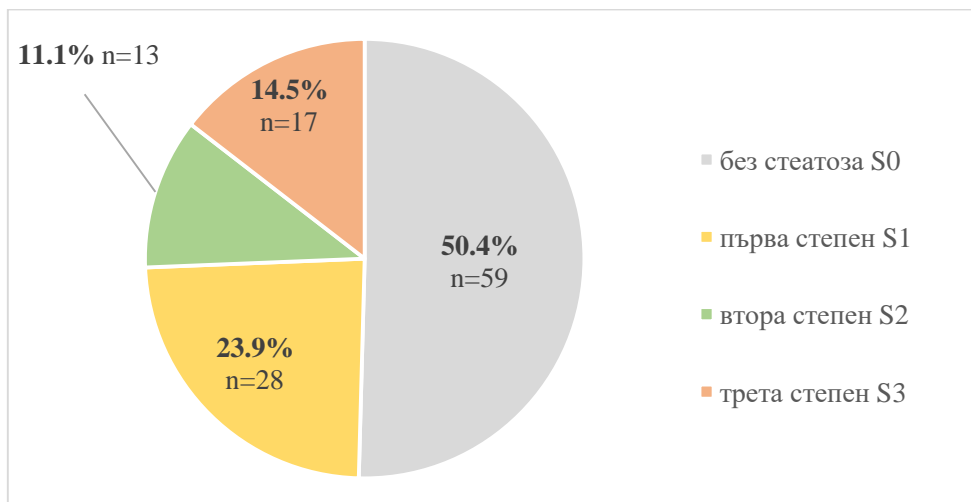
Резултатите показват наличие на 30% фалшиво положителни ехографски данни за наличие на чернодробна стеатоза спрямо количественото изследването с Fibroscan с коефициент на корелация  $r=-0.45$ , ( $p=0.002$ ).

С допълнителен анализ за площ под кривата се определи гранична стойност на CAP score (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 22 е представено разпределението на стеатоза по степени от S0 до S3.

**Фигура 22.** Честота на неалкохолна стеатозна болест при ЗДТ1.



#### 4.4.Рискови фактори за НАСБ при ЗДТ1

Дългосрочният гликемичен контрол, оценен чрез HbA1c, се оказва независим рисков фактор за наличие на стеатозна чернодробна болест при изследваната популация от ЗДТ1. 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 корелация 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.

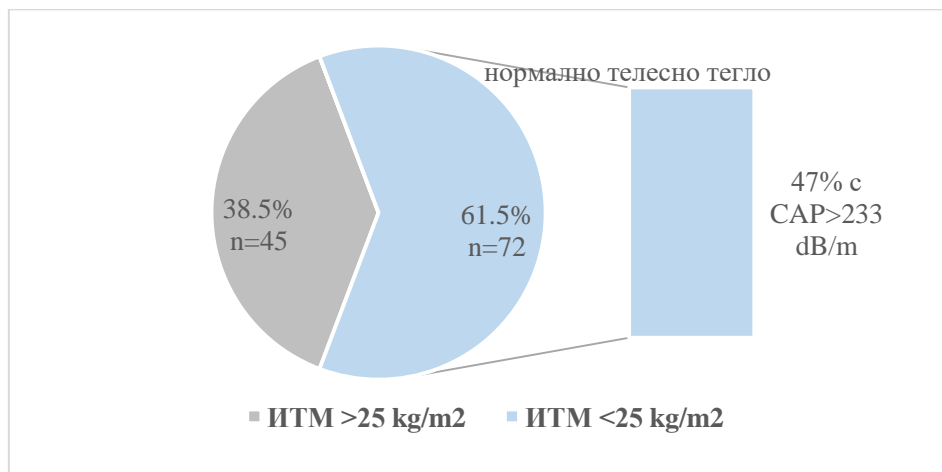
При матричния анализ стойността на САР корелира с показателите за общо и висцерално затлъстяване, обща дневна инсулинова доза,  $I_{\text{дневна}}$  доза бързодействащ инсулин,  $I_{\text{дневна}}$  доза дългодействащ инсулин, нивата на общ холестерол, триглицериди, не-HDL холестерол, ApoB100, пикочна 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]).

Допълнително изследваната кохорта е разделена според телесното тегло на нормално (ИТМ <25 kg/m<sup>2</sup>) и наднормено (ИТМ >25 kg/m<sup>2</sup>). Като разпределението на изследваните с FibroScan лица според ИТМ и честотата на стеатоза в групата с нормално телесно тегло са представени на фигура 23.

**Фигура 23.** Разпределение на изследваната кохорта според ИТМ (n=117) и честота на стеатоза в подгрупата с нормално телесно тегло.

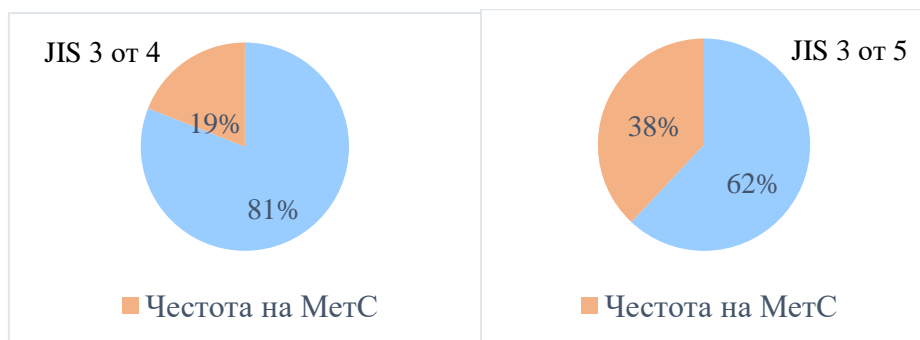


Линеен регресионен анализ разкри, че НАСБ при слаби индивиди със ЗДТ1 корелира независимо с обиколката на талия, определяща 22% от нейната вариабилност (AUC 0.729 [95% CI: 0.605 – 0.852], p=0.010), докато при пациенти със ЗДТ1 и ИТМ >25kg/m<sup>2</sup> определящ фактор за наличието на НАСБ вероятно отново е талията, но без да достига сигнификантна значимост (p=0.061). В настоящия анализ НАСБ в групата с ИТМ >25kg/m<sup>2</sup> корелира единствено с факторите, по които е контролиран анализът – гликемия (HbA1c) и давност на ЗД (AUC 0.670 (95% CI: 0.504 – 0.836)).

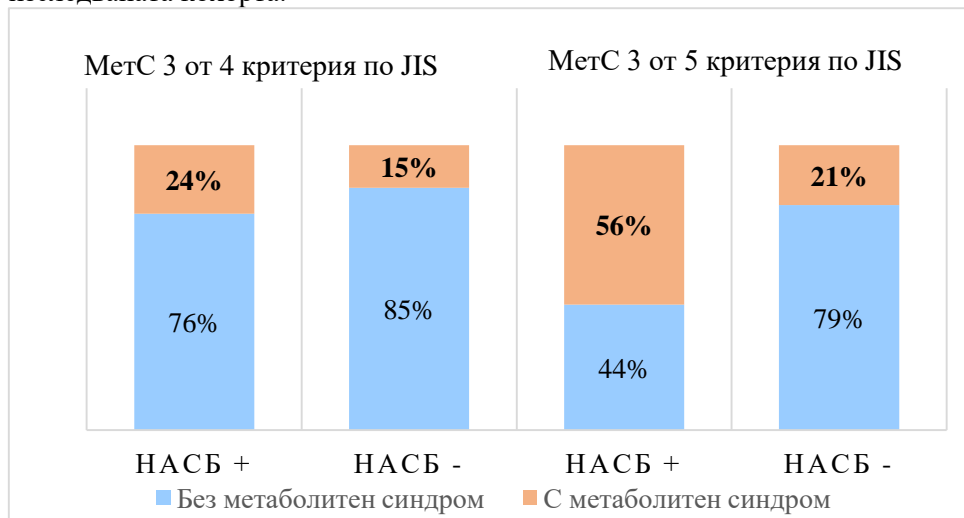
#### 4.5.НАСБ и метаболитен синдром

На фигура 24 е демонстрирана честотата на MetC в изследваната кохорта в % според дефиницията на JIS, а на фигура 25 е представена честотата на MetC според дефиницията на JIS с и без хипергликемия в определението според наличието на НАСБ (CAP >233 dB/m).

**Фигура 24.** Честота на MetC в изследваната за стеатоза подгрупа със ЗДТ1 (n=118) според дефиницията на JIS съответно без (3 от 4 критерия) и с наличие на хипергликемия (3 от 5 критерия).



**Фигура 25.** Честота на MetC според наличието на НАСБ (НАСБ+) в изследваната кохорта.



#### 4.6. Сравнителен анализ между изследването FibroScan с други методи за диагноза на стеатоза – чернодробни ензими и индиректни индекси

В около 50 % от изследваната популация се наблюдават нормални нива на чернодробни ензими при наличие на инструментално диагностицирана НАСБ, количествено определена с FibroScan, представено на таблица 12. **Таблица 12.** Честота на чернодробни ензими в референтни граници спрямо степента на стеатоза (S1-S3), определена с FibroScan (НАСБ+).

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

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 ( $r=0.49$ ,  $p<0.0001$ ), както и с индекса HSI с коефициент на корелация  $r=0.34$ ,  $p<0.0001$ .

**Таблица 13.** Връзка на индексите за стеатоза и фиброза и техните категории с наличието на НАСБ според Fibroscan (CAP >233 dB/m).

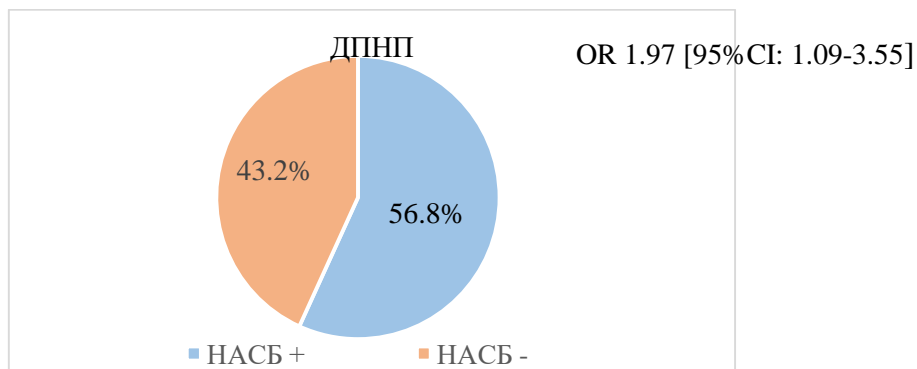
<b>FLI категории</b>	<b>Fibroscan CAP &gt;233 dB/m</b>	<b>Fibroscan CAP &lt;233 dB/m</b>
<b>1 &lt;30</b>	50.0%	86.4%
<b>30 &lt; 2 &lt;60</b>	34.5%	10.2%
<b>3 &gt;60</b>	15.5%	3.4%
<b>HSI категории</b>	<b>FibroScan CAP&gt;233</b>	<b>FibroScan CAP&lt;233</b>
<b>1 &lt;30</b>	6.9%	6.7%
<b>30&lt;2&lt;36</b>	32.8%	63.3%
<b>3&gt;36</b>	60.3%	30.0%

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

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 ( $r=-0.22$ ,  $p=0.027$ ), демонстрирано на фигура 26.

**Фигура 26.** Честота на ДПНП спрямо наличието на НАСБ (НАСБ +,  $SAP >233$  dB/m) и относителен риск за ДПНП.



#### IV. Хронични усложнения при ЗДТ1

##### 1. Връзка между хроничните усложнения и наличието на MetC при ЗДТ1.

На таблица 14 е 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 дефиницията на JIS в класическия вариант (изпълнение на 3 от 5 критерия) и JIS без критерий за хипергликемия (изпълнение на 3 от 4 критерия).

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



**Таблица 14.** Връзка между хроничните усложнения и наличието на MetC при ЗДТ1.

Хронични усложнения	MetC + JIS 3/5	MetC - JIS 3/5	p	MetC + JIS 3/4	MetC - JIS 3/4	p
Диабетна ретинопатия	44.0% (59/134)	24.2% (64/265)	<b>p&lt;0.0001</b>	53.2% (33/62)	26.5% (89/336)	<b>p&lt;0.0001</b>
Диабетна невропатия	73.6% (100/134)	51.3% (136/265)	<b>p&lt;0.0001</b>	83.9% (52/62)	54.5% (183/336)	<b>p&lt;0.0001</b>
Микроалбуминурия (ACR > 3.0)	19.4% (26/134)	8.7% (23/265)	p=0.003	25.8% (16/62)	9.8% (33/336)	<b>p=0.001</b>
Ишемична болест на сърцето	12.7% (17/134)	0.8% (2/265)	<b>p&lt;0.0001</b>	17.7% (11/62)	2.4% (8/336)	<b>p&lt;0.0001</b>
Централна мозъчно-съдова болест	6.0% (8/134)	0.0% (0/265)	<b>p&lt;0.0001</b>	9.7% (6/62)	0.6% (2/336)	<b>p&lt;0.0001</b>
Периферна съдова болест	2.2% (3/134)	1.1% (3/265)	p>0.05	4.8% (3/62)	0.9% (3/336)	p=0.051

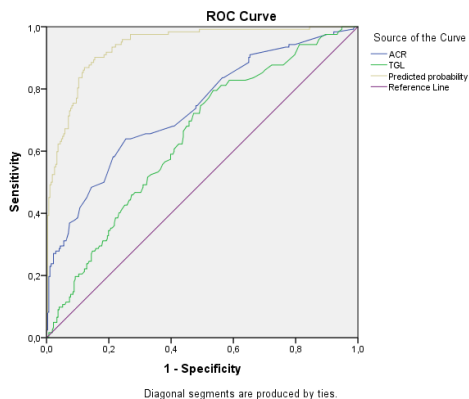
По отношение на диабетната ретинопатия, микроалбуминурия и диабетна полиневропатия е направен сравнителен анализ на основни кардио-метаболически параметри в групите със ЗДТ1 според наличието на всяко усложнение и е извършена логистична регресия за оценка на вероятната връзка на кардио-метаболическите параметри и наличието на всяко едно усложнение. Анализите са контролирани по възраст, давност на ЗД и HbA1c. Представени са площите под кривата за отделните променливи, както и за модела като цяло и установените cut off стойности с най-добра чувствителност и специфичност за наличие на диабетна ретинопатия и микроалбуминурия съответно на фигура 27 и фигура 28.

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.

**Фигура 27.** Основни детерминанти на диабетна ретинопатия при ЗДТ1.

Логистична регресия метод Forward Stepwise					
Предиктивна променлива	Wald (df)	p	OR	95% CI	
Лвъзраст (години)	1.513 (1)	0.219	0.429	0.111	1.652
Лдавност (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

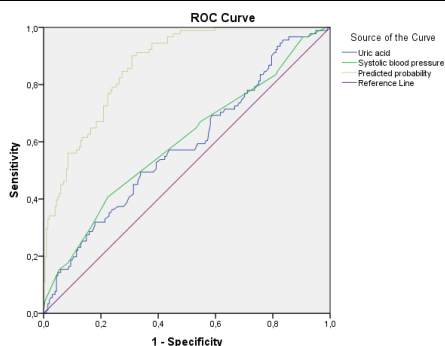


Предиктивна и променлива	AUC	CI	p	Cut-off	Чувствителност	Специфичност	OR	CI	p
ACR (mg/mmol)	0.734	0.680 - 0.789	<0.0001	1.1	64	74	1.866	1.500 - 2.323	<0.0001
Триглицерид и (mmol/l)	0.643	0.585 - 0.700	<0.0001	1.1	57	62	1.377	1.124 - 1.687	0.001
Предиктивна стойност на модела	0.938	0.914 - 0.962	<0.0001						

**Фигура 28.** Основни детерминанти на микроалбуминурия при ЗДТ1.

Логистична регресия метод Forward Stepwise					
Предиктивна променлива	Wald (df)	p	OR	95% CI	
Lпвъзраст (години)	5.657 (1)	0.017	0.123	0.022	0.692
Lпдавност (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
Lпсистолно налягане (mmHg)	7.141 (1)	0.008	440.194	5.066	38248.736
Lппикочна киселина (umol/L)	6.778 (1)	0.009	1.007	1.002	1.012

ln – логаритмична трансформация при ненормално разпределение на данните



Diagonal segments are produced by ties.

Предиктивни и променливи	AUC	CI	p	Cut-off	Чувствителност	Специфичност	OR	CI	P
Пикочна киселина (umol/L)	0.584	0.513 - 0.655	<b>0.021</b>	240	57	56	2.006	1.224 - 3.287	0.001
Систолично налягане (mmHg)	0.599	0.527 - 0.671	<b>0.007</b>	118	65	47	2.310	1.314 - 4.060	<0.0001
Предиктивна стойност на модела	0.867	0.827 - 0.907	<b>&lt;0.0001</b>						

## 2. Диабетна автономна невропатия.

Диабетната автономна невропатия е оценена при 282 лица със ЗДТ1 и 79 лица с НМГТ. Извършен е дескриптивен анализ за оценка на вероятната връзка с ниво на статистическа значимост и относителен риск за развитие на сърдечна автономна невропатия при наличие на отклонение в изследваните кардио-метаболитните параметри и диабетни усложнения, представен на таблица 15.

**Таблица 15.** Кардио-метаболитни параметри и относителен риск и ниво на значимост за наличие на доказана автономна диабетна невропатия.

Параметър	OR	p
Албуминурия (ACR>3.0)	3.8 (95%CI: 2.6-5.4)	<b>&lt;0.0001</b>
AGEs >2.2	1.3 (95%CI: 1.1-1.5)	<b>&lt;0.0001</b>
Общотелесна мастна тъкан -над нормата по пол	1.2 (95%CI: 1.0-1.4)	<b>0.011</b>
Висцерална мастна тъкан – площ (VFA)	1.4 (95%CI: 1.2-1.6)	<b>&lt;0.0001</b>
Систолно артериално налягане >130	1.3 (95%CI: 1.1-1.7)	<b>0.002</b>
Диабетна ретинопатия	3.0 (95%CI: 2.0-4.6)	<b>&lt;0.0001</b>
Диабетна невропатия	4.5 (95%CI: 2.3-8.7)	<b>&lt;0.0001</b>
Дислипидемия	1.9 (95%CI: 1.3-2.9)	<b>0.002</b>
Артериална хипертония	2.3 (95%CI: 1.6-3.5)	<b>&lt;0.0001</b>
МетС IDF	1.7 (95%CI: 1.1-2.6)	<b>0.017</b>
МетС IIS (класическа дефиниция)	2.3 (95%CI: 1.5-3.4)	<b>0.001</b>
МетС IIS (без хипергликемия)	2.2 (95%CI 1.4-3.3)	<b>&lt;0.0001</b>

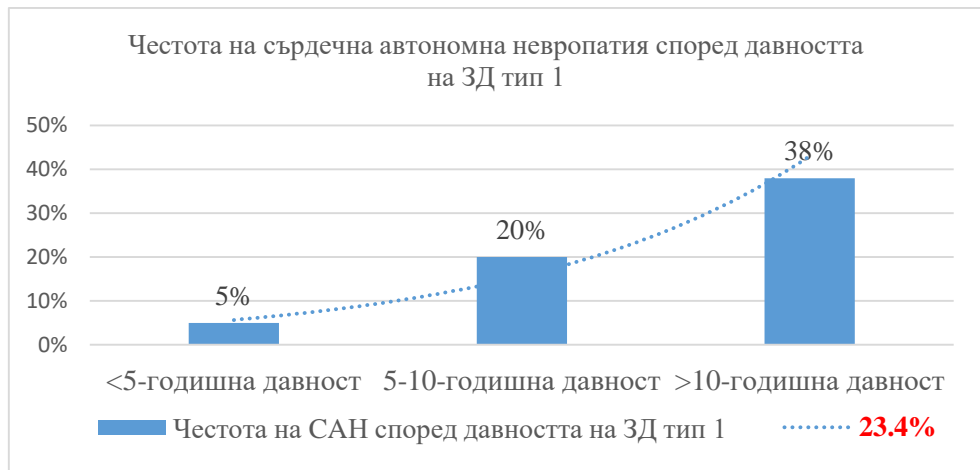
Логистичен регресионен анализ установи, че наличието на 1 компонент на МетС увеличава риска за наличие на сърдечна автономна невропатия със 46%,  $p<0.0001$ , наличието на 2 компонента увеличава риска със 71%,  $p=0.036$ , като наличието на по-голям брой компоненти не оказва значимо влияние независимо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

**Таблица 16.** Корелация между кардио-метаболитните параметри и изчислен единен фактор съответно за симпатикусова и парасимпатикусова активност при изследваната кохорта със ЗДТ1, контролирани по възраст.

Параметри	Симпатикусова активност (SNS)		Парасимпатикусова активност (PSNS)		
	R	p	R	p	
<b>HbA1c (%)</b>	-0.06	0.539	<b>-0.24</b>	<b>0.006</b>	
<b>ИТМ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	-0.07	0.451	-0.10	0.283	
<b>Общотелесна мастна маса (%)</b>	-0.16	0.079	0.02	0.813	
<b>lnACR (отношение албумин/креатинин)</b>	-0.06	0.521	-0.01	0.924	
<b>lneGFR (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b>	0.02	0.812	0.08	0.388	
<b>lnОбиколка на талия (cm)</b>	-0.06	0.500	<b>-0.17</b>	<b>0.064</b>	
<b>lnVFA (cm<sup>2</sup>)</b>	0.01	0.973	0.01	0.952	
<b>lnОбщ холестерол (mmol/l)</b>	0.08	0.389	-0.01	0.959	
<b>lnLDL холестерол (mmol/l)</b>	0.11	0.221	-0.01	0.879	
<b>lnHDL холестерол (mmol/l)</b>	0.09	0.320	0.08	0.363	
<b>lnТриглицериди (mmol/l)</b>	-0.03	0.757	-0.07	0.408	
<b>Lp(a) (nmol/l)</b>	0.08	0.351	0.05	0.608	
<b>ApoA1 (g/L)</b>	0.11	0.205	<b>0.17</b>	<b>0.057</b>	
<b>ApoB100 (g/L)</b>	0.09	0.305	-0.02	0.871	
<b>lnАЛАТ (U/L)</b>	-0.03	0.773	0.04	0.688	
<b>lnАСАТ (U/L)</b>	-0.04	0.681	-0.02	0.825	
<b>lnГГТ (U/L)</b>	0.06	0.511	0.03	0.751	
<b>lnАФ (U/L)</b>	0.07	0.430	-0.01	0.982	
<b>lnСАН (mmHg)</b>	0.06	0.472	-0.04	0.640	
<b>lnДАН (mmHg)</b>	0.09	0.294	0.04	0.665	
<b>lnПикочна киселина (umol/L)</b>	0.01	0.981	-0.08	0.369	
<b>lnAGEs</b>	<b>-0.21</b>	<b>0.019</b>	<b>-0.17</b>	<b>0.064</b>	
<b>lnCRP (mg/L)</b>	-0.11	0.200	-0.16	0.081	
<b>Регресионен множествен анализ, метод Stepwise</b>					
		<b>F (df)</b>	<b>p</b>	<b>R</b>	<b>R<sup>2</sup></b>
<b>Предиктивна променлива, контролирани по пол и възраст (t, p)</b>					
<b>SNS Модел</b>					
възраст lnAGEs (-3.749, <0.0001)		34.306 (2,218)	<b>&lt;0.0001</b>	0.489	0.239
<b>PSNS Модел</b>					
възраст lnAGEs (-3.580, p<0.0001)		25.191 (2,218)	<b>&lt;0.0001</b>	0.433	0.188
Независими променливи, включени в анализа, не в модела: lnОбиколка на талия, ApoA1, HbA1c.					

На фигура 29 е показана честотата на сърдечна автономна невропатия при ЗДТ1 в групите според давността на ЗД и общата честота в изследваната кохорта със ЗДТ1 в %.

**Фигура 29.** Обща честота и честота на сърдечна автономна невропатия в изследваната кохорта със ЗДТ1 според давността.



Дескриптивен сравнителен анализ на трите клинични теста – дълбоко дишане (Е/І 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 между групите със ЗДТ1 и НмГТ е представен на таблица 17.

**Таблица 17.** Честота в %, ниво на статистическа значимост и относителен риск за наличие на сърдечна автономна невропатия на клиничните тестове – дълбоко дишане, проба на Валсалва и ортостатична проба при ЗДТ1 и НмГТ.

	ЗДТ1	НмГТ	OR	p
<b>Сърдечна автономна невропатия</b>	23.5% (66/281)	6.3% (5/79)	1.25(95% CI: 1.14-1.37)	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Е/І Ratio</b>	18.9% (53/281)	10.3% (8/78)	NA	0.088
<b>Valsalva</b>	43.4% (122/281)	28.2% (22/78)	1.71 (95% CI: 1.09-2.66)	<b>0.018</b>
<b>30:15 Ratio</b>	26.0% (73/281)	10.3% (8/78)	2.55(95% CI: 1.28-5.07)	<b>0.003</b>

## ОБСЪЖДАНЕ

### *Немодифицируеми кардио-метаболитни рискови фактори при ЗДТ1*

Мъжкният *пол* се оформя като рисков за неблагоприятен метаболитен профил при ЗДТ1, независимо от гликемията и давността на заболяването, след като сравнителният анализ на основните метаболитни параметри между двата пола показва значимо по-високи нива на всички липидни атерогенни показатели, систолно и диастолно артериално налягане и пикочна киселина при мъже със ЗДТ1 в сравнение с изследваните жени със ЗДТ1. Единствено показателят  $Lp(a)$  не показва значима разлика между двата пола, вероятно поради по-скоро силната му генетична детерминираност, отколкото като фактор, зависим от пола или от текущия метаболитен статус при пациентите. По отношение на компонентите на MetC в изследваната популация със ЗДТ1 се наблюдава значимо нарастване на честотата на АХ с *възрастта*, предимно поради значимо линейно повишаване на систолното артериално налягане, вероятно във връзка с физиологично повишаване на артериалната ригидност. От останалите компоненти на MetC, само обиколката на талия при жени със ЗДТ1 е значимо по-висока при възраст над 40 години, независимо от гликемията. Наблюдава се значимо повишаване на честотата на MetC при ЗДТ1 паралелно с повишаване на АХ за разлика от проучването DCCT, при което честотата на MetC се повишава главно поради нарастващото затлъстяване в групите с възходяща възраст. Това вероятно се дължи на предварително изключване на участници с висок сърдечно-съдов риск, вкл. с АХ и тежка дислипидемия в проучването DCCT. Наблюдава се също значимо нарастване на крайните продукти на гликиране (AGEs) с напредване на възрастта, което вероятно е свързано с хроничната хипергликемия при ЗДТ1, водеща до прогресивно натрупване на неензимно гликирани липиди или протеини във времето. Индексите за инсулинова чувствителност eGDR, lnGDR и WtHR демонстрират 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. Липсата на значима разлика в нивата на АСР 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 се осигури адекватна оценка на честотата на АХ сред популацията със ЗДТ1. Въпреки тенденциите към намаляване на смъртността при хората с диабет, главно поради оптимизиране на гликемичния контрол, фактор като възраст на изява респ. *давността на захарния диабет* остава водещ и немодифицируем за развиващата се СС заболеваемост. Проведен е сравнителен анализ на основните кардио-метаболитни параметри в групи с различна давност на захарния диабет, 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. Единствените метаболитни фактори, които показват значима разлика между групата с най-голяма *давност* на ЗД (>10 години) спрямо останалите групи, вкл. и спрямо НмГТ, са АХ и микроалбуминурията. Те са известни независими рискови фактори за СС заболеваемост и смъртност, както в общата, така и в популация на ЗДТ1. Не се наблюдава значимо нарастване в повечето показатели на общотелесно и висцерално затлъстяване в групите с различна давност, с изключение на процентът общотелесна мастна маса, който 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 локален липогенетичен ефект на екзогенния инсулин в местата на приложение, без 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*, 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. Всъщност един от основните сърдечно-съдови рискови фактори при ЗДТ1, за разлика от други популации, свързани с нарастващата давност на заболяването, е хроничната експозиция на хипергликемия.

### ***Модифицируеми рискови фактори при ЗДТ1***

Според литературни данни ендотелни промени възникват в много ранни етапи на дисгликемия. *Хипергликемията* се оказва с по-сериозен ефект при ЗДТ1 в сравнение със ЗДТ2, тъй като често е по-продължителна предвид възрастта на изява. В настоящото проучване като зависими от гликемията се дискутират почти всички атерогенни липидни частици. В литературата са описани редица количествени липидни промени при ЗДТ1 в зависимост от влошения гликемичен контрол, докато е известно, че качествени промени настъпват независимо и при условия на постигната нормогликемия. 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. 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 оптимизиран гликемичен контрол да се постигне намаляване на общия атерогенен риск. 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.

Настоящото проучване показва висока честота на *наднормено тегло и затлъстяване* сред популацията от пациенти със ЗДТ1 след като почти всеки втори пациент със ЗДТ1 е с повишена обиколка на талия според нормите по пол, с което то следва съвременните тенденции за доближаване на ИТМ на пациентите със ЗДТ1 до ИТМ на общата популация, растящ с тенденция в посока нагоре. Затлъстяването заема централна роля в развитието на кардио-метаболитни усложнения, тъй като се съчетава и с други рискови фактори, което се потвърждава и от наблюдаваната значимо по-висока честота на АХ и дислипидемия в групата с ИТМ  $>25 \text{ kg/m}^2$  в проведения анализ. Интересен е фактът, че групата със ЗДТ1 и ИТМ  $>25 \text{ kg/m}^2$  не показва по-лош гликемичен контрол в сравнение с тази с нормално телесно тегло. 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. 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 инсулиновата резистентност, като

инжектирането на екзогенен инсулин промотира повишаване на телесното тегло.

При нашия сравнителен анализ ИТМ не се променя значимо в изследваните групи според давността на заболяването. Вероятно причините за високото тегло в тази популация се дължат и на множество фактори преди изязвата 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 наднормено тегло и затлъстяване още преди изява на ЗДТ1 в нашата кохорта общо достига 20.5%. 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.

При поданализ на групата лица със ЗДТ1 и нормално телесно тегло според ИТМ, се установи, че, всяко 5то с ИТМ  $<25 \text{ kg/m}^2$  има неустановено висцерално затлъстяване, оценено с повишена обиколка на талията според нормите по пол. Изглежда обиколката на талия е по-надежден антропометричен показател при лица със ЗДТ1 в сравнение с ИТМ.

**Артериалната хипертония** засяга една трета от нашата кохорта (АН  $>130/85\text{mmHg}$ ), превръщащи я във втори по честота метаболитен компонент след повишената обиколка на талията. Както стана ясно, АХ показва пропорционално нарастване с възрастта в изследваната популация, което не е изненадващо, предвид естественото развитие на атериална ригидност с процеса на стареене. Затова последващите анализи между кардио-метаболитните променливи за установяване на независими детерминанти за наличие на АХ в изследваната популация, 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. Половите различия в телесната мастна тъкан и разпределението ѝ са добре документирани - жените се характеризират с по-голяма общотелесна мастна маса и предилекционно натрупване на мастна тъкан в глутеофеморалната област, докато мъжете са по-податливи към висцерално затлъстяване. В изследваната кохорта, обиколка на талия за мъже над 92 см повишава относителния риск за наличие на АХ 1.8 пъти като забележително е, че тази гранична стойност е по-ниска от определената за наличие на MetС стойност на талията от 94 см при мъже. Следователно, вероятно прагът за развитие на метаболитни отклонения в тази популация е по-нисък от този на общата популация и ЗДТ2. При жени със ЗДТ1 по-решаващ фактор изглежда е генерализираното затлъстяване, 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 също доста по-ниска от граничната стойност за определяне на микроалбуминурия. Вероятно бъбречните промени, водещи до развитие на АХ започват развитието си много по-рано преди клиничната изява на микроалбуминурия. Основен проблем в клиничната практика е липсата на ясни критерии за лечение на АХ при ЗДТ1, на което се дължи терапевтичната инерция по отношение на това метаболитно усложнение при ЗДТ1.

По отношение на **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, особено когато се касае за младата популация от лица със ЗДТ1, при която липидните показатели се показват в нормални граници. В нашето проучване впечатлението прави честота на отклонения в нивата на LDL холестерол, достигаща 79.8% според индивидуалните рискови категории на Американската диабетна асоциация и 87.6% според Европейското дружество по кардиология. По този начин LDL холестерол е с отчетливо по-висока честота на отклонение в сравнение с показателите за атерогенна дислипидемия по определението за MetC – HDL холестерол и триглицериди. ApoB също показва сходна тенденция, като 193 от изследваните 285 лица със ЗДТ1 имат ApoB извън таргетни нива според рисковите групи на Американската диабетна асоциация, а според Европейското дружество те са 220 от изследвани 285. Прави впечатление, че нивата на HDL холестерол в нашата популация са по-високи в сравнение с тези при контролната група здрави лица, като това е потвърдено и от други задълбочени проучвания при ЗДТ1 и не се свързва с по-голяма протективна роля на конкретния липиден маркер. Регресионният анализ определи пикочната киселина и систолното артериално налягане като независими фактори за наличие на атерогенна дислипидемия при жени със ЗДТ1, вероятно свързано с известната тенденция за „струпване“ на сърдечно-съдовите рискови фактори и появата им едновременно в определен момент. При мъже със ЗДТ1 единствено наличието на общотелесната мастна над 20% се свързва с 1.5 пъти по-висок риск за наличие на дислипидемия.

Въпреки че не участва в дефиницията на MetC, *пикочната киселина* е метаболитно отклонение с интересна роля в общия кардио-метаболически риск, предвид нормалните ѝ стойности в популацията със ЗДТ1. В нашата кохорта също бяха отчетени значимо по-ниски нива на урикемия в сравнение с контролната група с НмГТ. Установи се, че с повишаване на нивата на

пикочна киселина, нараства и честотата на MetC при ЗДТ1, независимо от използваната дефиниция. Регресионният анализ демонстрира, че нивата на пикочна киселина се явяват независим рисков фактор за наличие на дислипидемия, което ги определя като още един модифицируем рисков фактор, който може бъдат атакуван отделно с цел понижаване на общия сърдечно-съдов риск.

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. 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 съпоставима с докладвани към момента резултати в световен мащаб, но въпреки използваните класически дефиниции при всички изследвани кохорти, ултимативният характер на критерият за хипергликемия при популацията със ЗДТ1 може да доведе до преекспониране на честотата на MetC. Дискутабилен остава и въпросът дали дефинициите за MetC успяват да отговорят напълно на поставената цел да стратифицират пациентите с повишен сърдечно-съдов риск при ЗДТ1, тъй като към момента нито една от тях не обхваща критерии като фамилна анамнеза за ЗДТ2, наличие на стеатозна болест, хиперурикемия, проинфламаторното и протромботично състояние, поликистозна болест на яйчниците, обструктивна сънна апнея – фактори, доказано свързани с общия метаболитен риск при пациентите.

Въпреки натрупаните данни в подкрепа на практическата значимост на **остеопонтин като биомаркер** за сърдечно-съдов риск, 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. Нашите резултатите също потвърждават противоречивата роля на остеоопонтин като нов маркер за

MetС, тъй като не се открива статистически значима разлика между двете групи със ЗДТ1, както и между двете групи с нормогликемия. Резултатите ни по отношение на VEGF-A са сходни и доказват водещо значение на хипергликемията за експресия на VEGF-A.

Поради неизменната връзка на *неалкохолната стеатозна болест* 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<sup>2</sup>. Резултатите от сравнителния биоимпедансен анализ на телесния състав разкриват, че показателите за общо и висцерално затлъстяване са значимо по-високи при групата със ЗДТ1 и НАСБ спрямо групата без регистрирана НАСБ, и освен това нарастват линейно с повишаване на степента на стеатоза. Граничната стойност за идентифициране на стеатоза, оценена с FibroScan, варира в различните проучвания като дефинираната гранична стойност в настоящия анализ е 233 dB/m. Тя показва най-чисока чувствителност и специфичност за откриване на стеатоза спрямо сравнителен анализ с ехографско изследване. Данни от друг автор при българска популация също утвърждават 233 dB/m като демаркационна стойност, при която се приема наличие на НАСБ чрез изследване с FibroScan.

Нашият анализ показва значимо повишение на прандиалните и базални инсулинови дози при нарастване на степента на стеатоза. 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 вероятно поради възникналата на ниво черен дроб инсулинова резистентност и трудностите за нейното преодоляване. В същото време, не се наблюдава значима промяна в инсулиновите дози на единица телесно тегло. Поради различната генеза на двата типа диабет и липсата на градиент между

портална и периферна хиперинсулинемия при ЗДТ1, инсулиновите нужди вероятно не следва да бъдат функция на телесното тегло, както е при ЗДТ2. Гликемията се очертава като основен детерминант за наличието на НАСБ при възрастна популация със ЗДТ1. Регресионен анализ разкрива 3.2 пъти по-висок относителен риск за наличие на чернодробна стеатоза при лош метаболитен контрол ( $HbA1c >7\%$ ). 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 и неблагоприятен кардио-метаболитен профил при ЗДТ1. Нашият анализ също демонстрира значима връзка на НАСБ с диабетната полиневропатия, като основен рисков фактор и за двете състояния е хипергликемията.

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. Този cut-off е с близка стойност до определения за повишена обиколка на талия според критериите на MetC 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 клинични 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 ( $ИТМ <25 \text{ kg/m}^2$ ) ( $p=0.01$ ), докато в групата с наднормено телесно тегло ( $ИТМ >25 \text{ kg/m}^2$ ) вероятно обиколката на талия също е определящ фактор, който обаче не достига статистическа значимост



( $p=0.061$ ). При наличие на наднормено тегло, стеатозата демонстрира по-силна връзка с факторите, според които е контролиран анализът, а именно с НbA1c и възрастта.

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 или т.нар. „lean NAFLD“ 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  $<25 \text{ kg/m}^2$ . Възможно е наличието на инсулиновата резистентност дори в отсъствие на затлъстяване и ЗД, което е в подкрепа на теорията, 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.

Една от причините НАСБ да остава недооценена в клиничната практика е, че представлява асимптоматично състояние, при което рутинните чернодробни маркери не кореспондират с манифестна изява на състоянието, както се потвърди и от нашето проучване, където дори при втора и трета степен на стеатоза чернодробните ензими остават в референтни граници. При ЗДТ1 те се очертават като ненадеждни маркери за проста стеатоза.

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 и по-слаба чувствителност на метода при наличие на лека стеатоза, 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.

## ***Метаболитни компоненти и хронични усложнения на ЗДТ1***

Наличието на MetC или на отделни негови компоненти при ЗДТ1 е често и доказано свързано с повишен риск за хронични усложнения и СС заболяемост и смъртност при ЗДТ1. В нашето проучване честотата на микро- и макросъдовите усложнения при ЗДТ1 значимо нараства в групата с дефиниран MetC, независимо от използваното определение - последните актуални дефиниции на IDF и JIS, както и преработената от нас дефиниция на JIS без гликемия. При регресионен анализ, контролиран по възраст, давност и гликемия, се установи се, албуминурия с много по-ниска от докладваната в литературата прагова стойност  $>1.1 \text{ mg}/\text{mmol}$ , както и ниво на триглицеридите с прагова стойност  $>1.1 \text{ mmol}/\text{l}$  се оказват независими детерминанти за наличие на диабетна ретинопатия при ЗДТ1. По отношение на микроалбуминурията като независими детерминанти се отнасят наличието на пикочна киселина  $>240 \text{ }\mu\text{mol}/\text{l}$  и систолно артериално налягане над  $118 \text{ mmHg}$ , 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 гликемичният контрол. Това е логичен резултат, след като хипергликемията е доказан и водещ рисков фактор за диабетна полиневропатия.

## ***Сърдечна автономна невропатия***

Като доказан независим фактор за сърдечно-съдова смъртност при ЗДТ1, специално внимание заслужава едно рядко, но пренебрегвано усложнение, каквото е сърдечната автономна невропатия със средна честота сред нашата популация възрастни със ЗДТ1 23.4%. 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, а още повече, този защитен ефект доказано персистира повече в продължение на години при проследяване, вероятно поради феномена на метаболитната памет. В тази връзка образуването и необратимото натрупване на крайни тъкани продукти (AGEs) дават оценка на гликемично състояние за по-дългосрочен период и показват значима зависимост, както със симпатикусовата, така и с парасимпатикусовата активност в изследваната кохорта със ЗДТ1. 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

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 с пероферна невропатия 4.5 пъти по-висок риск за развитие на сърдечна автономна невропатия. Макар и по-слабо, се установи и влиянието на модифицируеми метаболитните параметри като АХ, дислипидемия, площ на висцералната мастна тъкан и систолно налягане, както и оформен MetС за наличието на това усложнение. АХ е основен рисков фактор за сърдечна автономна невропатия като нашето проучване доказва също, че наличието единствено на хипертония определя с еднаква сила риска за наличие на автономна дисфункция, така както наличието на MetС 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, може да се предполага че хипертонията и висцералното затлъстяване могат да предшестват хипергликемията като рисков фактор на автономен дисбаланс в тази популация. 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>) е с повишена обиколка на талията спрямо нормите по пол и етнос, и това е свързано със

значимо по-неблагоприятен кардио-метаболически 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 MetC.

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 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 MetC, 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 mg/mmol и ниво на триглицериди >1.1 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  $\mu$ mol/L и систолно артериално налягане >118 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 MetC 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-метаболитни 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.

## 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

## 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 метаболически синдром“, Договор №Д-120/2018г.

## 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 метаболитен 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. **М. 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. **М. 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

## **Благодарности**

Искам да изкажа преди всичко искрената си благодарност към моя научен ръководител проф.д-р Цветалина Танкова, дмн за безрезервната подкрепа, нескончаемата ѝ енергия и безценните напътствия по пътя на изготвянето на настоящия дисертационен труд.

Благодаря на всички мои колеги от Клиника по Диабетология на УСБАЛЕ „Акад.Ив.Пенчев“ за ежедневната подкрепа, стимул за работа и топлото отношение, с чиято помощ изготвянето на настоящия труд стана възможно. Искрена благодарност изказвам към екипа на Клиника по биохимична и радиоимунологична лаборатория на УСБАЛЕ „Акад.Иван Пенчев“, без чиято подкрепа научното изследване нямаше да се реализира в настоящия обем. Не на последно място благодаря на всички пациенти, взели участие в настоящото изследване.

Сърдечно благодаря на проф.Людмила Матева, доц. Димитър Попов и д-р Цветелина Маринова за осъществяване на част от инструменталните изследвания във връзка с настоящия труд.

Изказвам огромната си благодарност и на моето семейство за безрезервната си любов и огромно търпение.