



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

Д-р Татяна Петрова Чалъкова

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

## ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

за присъждане на научна и образователна степен  
„ДОКТОР”

Научна специалност „КАРДИОЛОГИЯ”, шифър 03.01.47

**Научен ръководител:**  
*Проф. д-р Йото Йотов, д.м.*

Варна 2023

## СЪДЪРЖАНИЕ

|   |    |
|---|----|
| ЧЕСТО ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ.....                          | 4  |
| 1. ВЪВЕДЕНИЕ.....   | 6  |
| 2. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР.....                                 | 8  |
| 2.1. Артериална хипертония .....                          | 9  |
| 2.2. Дислипидемия .....                                   | 12 |
| 2.3. Затлъстяване .....                                   | 17 |
| 2.4. Съдова възраст .....                                 | 26 |
| 2.5. Начин на живот .....                                 | 30 |
| 2.6. Глобален сърдечно-съдов риск.....                    | 33 |
| 2.7. Недостатъци на досегашните познания.....             | 36 |
| 3. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО .....                     | 37 |
| 3.1. Цел.....   | 37 |
| 3.2. Задачи.....  | 37 |
| 4. УЧАСТНИЦИ И МЕТОДИ.....                                | 38 |
| 4.1. Участници.....                                       | 38 |
| 4.1.1. Критерии за включване: .....                       | 38 |
| 4.1.2 Критерии за изключване: .....                       | 39 |
| 4.2. Методи .....   | 39 |
| 4.2.1. Структурирано интервю.....                         | 39 |
| 4.2.2. Антропометрични данни .....                        | 40 |
| 4.2.3. Лабораторни изследвания .....                      | 40 |
| 4.2.4. Образни изследвания .....                          | 41 |
| 4.2.5. Оценка на риска от ССЗ при участниците с Г1ЗД..... | 41 |
| 4.2.6. Определяне на съдовата възраст .....               | 42 |
| 4.2.7. Статистически методи.....                          | 42 |
| 5. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ.....                             | 46 |
| 5.1. Артериална хипертония .....                          | 46 |
| 5.1.1. Лечение на АХ.....                                 | 51 |
| 5.1.2. Обсъждане .....                                    | 52 |
| 5.2. Дислипидемия .....                                   | 53 |
| 5.2.1. Липиден статус и инсулинова резистентност .....    | 54 |
| 5.2.2. Дислипидемия и артериално налягане.....            | 55 |
| 5.2.3. Липиди и образни маркери за повишен СС риск.....   | 57 |
| 5.2.4. Таргет за липиди и лечение.....                    | 58 |
| 5.2.5. Обсъждане .....                                    | 59 |

|  |     |
|--|-----|
| 5.3. Затлъстяване .....  | 60  |
| 5.3.1. АН и параметри на затлъстяване .....  | 61  |
| 5.3.2. ЕМТ и затлъстяване .....  | 66  |
| 5.3.3. Обсъждане .....   | 68  |
| 5.4. Съдова възраст .....  | 69  |
| 5.4.1. Скорост на каротидно-феморалната пулсова вълна .....                                      | 71  |
| 5.4.2. Обсъждане .....   | 72  |
| 5.5. Начин на живот .....  | 73  |
| 5.5.1. Физическа активност .....   | 73  |
| 5.5.2. Хранене .....   | 74  |
| 5.5.3. Тютюнопушене и алкохол.....   | 75  |
| 5.5.4. Социално-икономически статус и образование.....   | 76  |
| 5.5.5. Професионална заетост на участниците.....   | 78  |
| 5.5.6. Обсъждане .....   | 78  |
| 5.6. Глобален сърдечно-съдов риск.....   | 80  |
| 5.6.1. Рискови фактори при изследваната група .....  | 80  |
| 5.6.2. Глобален сърдечно-съдов риск.....   | 81  |
| 5.6.3. Обсъждане .....   | 84  |
| 6. ИЗВОДИ.....   | 87  |
| 7. ПРИНОСИ .....   | 88  |
| 7.1. Приноси с оригинален характер:.....   | 88  |
| 7.2. Приноси с потвърдителен характер: .....   | 88  |
| 8. ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....  | 89  |
| 9. СПИСЪК С ПУБЛИКАЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....                                     | 90  |
| 9.1. Реферирани пълнотекстови публикации .....   | 90  |
| 9.2. Нереперирани пълнотекстови публикации.....  | 90  |
| 9.3. Реферирани доклади .....  | 90  |
| 10. БЛАГОДАРНОСТИ .....  | 91  |
| 11. ПРИЛОЖЕНИЯ.....  | 92  |
| 11.1 Приложение 1 - Общ въпросник за участници с Т13Д и контроли. ....                           | 92  |
| 11.2 Приложение 2 - Въпросник за оценка на качеството на живот.....                              | 100 |
| 11.3. Приложение 3 - Въпросник за честотата на хранене ( Food frequency questionnaire).<br>..... | 104 |
| 11.4. Приложение 4 - Хранителен дневник. ....  | 113 |
| 11.5. Приложение 5 - Въпросник за оценка на физическата активност. ....                          | 114 |
| 12. БИБЛИОГРАФИЯ.....  | 119 |

## ЧЕСТО ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

### Съкращения на кирилица

**АН** артериално налягане

**АРБ** анготензин рецепторни блокери

**АХ** артериална хипертония

**АКЕ-инхибитори** - Инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим

**БКК** блокери на калциевите канали

**ВСС** внезапна сърдечна смърт

**ЕМТ** епикардната мастна тъкан

**ИБС** исхемична болест на сърцето

**ИР** инсулинова резистентност

**КТ** компютърна томография

**КАБ** коронарната артериална болест

**КАКС** коронарен артериален калциев скор

**МСБ** мозъчно-съдова болест

**МРТ** магнитно-резонансна томография

**ПН** пулсово налягане

**ПМ** предсърдното мъждене

**РААС** ренин-ангиотензин-алдостеронова система

**ССЗ** сърдечно-съдови заболявания

**СЧ** сърдечна честота

**ТГ** триглицериди

**Т1ЗД** тип 1 захарен диабет

**Т2ЗД** тип 2 захарен диабет

## Съкращения на латиница

|                               |   |
|-------------------------------|---|
| <b>b-a PWV</b>                | brachial-ankle pulse wave velocity (брахиалноглезенна пулсова вълна )               |
| <b>BH4</b>                    | terahydrobiopterin (тетрахидробиоптерин)  |
| <b>eNOS</b>                   | endothelial nitric oxide synthase (ендотелна азотен оксид синтаза)                  |
| <b>ePWV</b>                   | estimated pulse wave velocity (изчислена скорост на пулсовата вълна)                |
| <b>FRS</b>                    | Framingham Risk Score (оценка на риска по Фрамингам)                                |
| <b>NADPH</b>                  | Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (никотинамид аденин динуклеотид фосфат) |
| <b>NO</b>                     | Nitrogen oxide (азотен оксид)   |
| <b>ONOO</b>                   | Peroxynitrite (пероксинитрит)   |
| <b>PWV</b>                    | Pulse wave velocity( скорост на пулсовата вълна)                                    |
| <b>ROS</b>                    | Reactive oxygen species (реактивни кислородни частици )                             |
| <b>ST1RE</b><br><b>/STENO</b> | Steno Type 1 Risk Engine  |
| <b>VLDL</b>                   | Very-low-density lipoprotein (липопротеини с много ниска плътност)                  |

## 1. ВЪВЕДЕНИЕ

Захарният диабет тип 1 (Т1ЗД) е хронично метаболитно заболяване с нарастваща честота, като основният патолофизиологичен механизъм при него е липсата на производство на инсулин поради аутоимунно разрушаване на  $\beta$ -клетките на панкреаса [1, 2]. Честотата на Т1ЗД варира в световен мащаб до 350-400 пъти и е между 0,1/100 000 годишно в Китай и Венецуела до повече от 36/100 000 годишно в Сардиния и Финландия [3, 4]. В България средната заболеваемост е 6,99/100 000 годишно (95%CI=6,45–7,54/100 000/година), а вариацията в нея е между 5,09 и 11,54/100 000 годишно [5]. Честотата на Т1ЗД непрекъснато нараства през годините с 2,3-3,4% годишно [6-8].

Въвеждането на инсулинолечението през 20-те години на ХХ-ти век драматично промени съдбата на болните със ЗД. А с последвалото подобряването на лечението по отношение на видове инсулини, начини на приложение и цели, преживяемостта на пациентите с Т1ЗД се подобри и очакваната продължителност на живота непрекъснато се увеличава, макар и да остава по-ниска от тази на общата популация [9]. Това увеличава бремето на заболяването върху обществото и здравната система.

Сърдечно-съдовите заболявания (ССЗ) остават водещата причина за смърт в световен мащаб, като предизвикват фатален изход при 16,7 млн. души годишно и представляват 38% от всички причини за смърт. Според Европейска статистика за сърдечно-съдовите заболявания от 2017 г, ССЗ съставляват причина за 45% от всички смъртни случаи в Европа. Повече от 4 милиона европейци умират всяка година от ССЗ, предимно от исхемична болест на сърцето (ИБС) и мозъчно-съдова болест (МСБ). В България статистика е още по-песимистична, като ССЗ са причина за около 66% от всички смъртни случаи. Освен причина за висока смъртност, ССЗ са и едни от водещите причини за инвалидност и загуба на години активен живот. Това е свързано със загуби за болния, държавата, обществото и здравната система. Икономическите разходи на ЕС, свързани със ССЗ се оценяват на 210 милиарда евро годишно, което включва преки разходи за здравеопазване, както и разходи свързани с преждевременна загуба на производствен ресурс [10].

Основната причина за заболеваемост и смъртност при пациенти с Т1ЗД са ССЗ, като относителният риск от неблагоприятни резултати от ССЗ е шест до десет пъти по-висок от този при общата популация [11].

Съществува разлика в рисковия профил на Т1ЗД и тип 2 захарен диабет (Т2ЗД). В литературата са налице множество данни от проучвания, които касаят предимно Т2ЗД, докато резултатите при Т1ЗД са оскъдни и недостатъчни. Първо, налице са доказателства, че

патогенезата на атеросклерозата се различава при двата основни типа диабет, както и в сравнение с останалото население [12]. Второ, възрастта на проявление на ССЗ е различна при Т1ЗД и Т2ЗД, като те се явяват по-рано в живота на болните с Т1ЗД [13]. Трето, наблюдаваните различия в продължителността и естествената еволюция на ССЗ при болни с Т1ЗД и Т2ЗД подсказват необходимостта да се започне профилактика на ССЗ по-рано при по-младите пациенти с Т1ЗД .

Наред с традиционните, непрекъснато се търсят нови рискови фактори за ССЗ при Т1ЗД с цел профилактика на преждевременната инвалидизация и смъртност.

## 2. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

Захарният диабет тип 1 е хронично заболяване, което обичайно започва в ранна възраст и често води до микро- и макроваскуларни усложнения. Честотата на заболяването е по-ниска от тази на Т2ЗД, а също така етиологичните и патогенетичните фактори за развитието му са различни.

Проучванията върху заболяемостта и смъртността от ССЗ при тази група пациенти са оскъдни, но разкриват, че Т1ЗД е свързан с по-висока смъртност. Освен това, ССЗ са по-чести при пациенти с Т1ЗД и се появяват по-рано в живота им в сравнение с хора без диабет. От своя страна, тези заболявания са основна причина за смърт и за влошено качество на живот при пациенти с Т1ЗД.

Всичко това предполага нуждата от оценка на риска от възникване на ССЗ, както и от инициране на превенцията им по-рано при пациенти с Т1ЗД.

Проследяването на пациентите с Т1ЗД чрез основния биомаркер HbA1c% още от Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) [14], показва че незадоволителният метаболитен контрол преобладава сред факторите за болестност при дългогодишен Т1ЗД.

Затлъстяването е друг важен рисков фактор. Неговото значение при Т1ЗД с голяма давност не е достатъчно проучвано, тъй като такъв тип болни липсват в близкото минало. Последният факт е свързан с по-лошия диабетен контрол в изминалите десетилетия, като заболяването протича с предимно катаболни процеси.

Липидните нарушения са основен рисков фактор за развитие на ССЗ. Освен това, болните с Т1ЗД имат по-често хипертония, като данните от The SASTI study [15] показват, че до 48% от всички с Т1ЗД имат завишено артериално налягане.

Нарастващо е познанието за ролята на епикардната мастна тъкан (ЕМТ) в патогенезата на усложненията на Т1ЗД. Количествената ѝ оценка посредством ядрено-магнитен резонанс (ЯМР) предоставя допълнителна възможност за ранна детекция на фиброинфламаторни промени в миокарда при продължителна давност на заболяването [16].

Друг образен метод, който промени рисковата стратификация, е оценката на коронарния артериален калциев скор (КАКС) чрез компютърна томография (КТ), чрез който има възможност за оценка на общия коронарен товар от атеросклеротични плаки. Той е с ниска цена и притежава по-висока чувствителност спрямо традиционните стрес-тестове за доказване на коронарно засягане [17].



Сравнението на вредните навици на болни със Т13Д спрямо индивиди от същата възрастова група и пол без диабет е важен резултат, който позволява изработване на специфични препоръки.

Всички особености на Т13Д предполагат необходимостта от по-ранно започване на профилактиката на техните ССЗ.

## 2.1. Артериална хипертония

Артериалната хипертония (АХ) е най-често срещаният здравословен проблем при хората над 18-годишна възраст, като в периода 1990-2015 г. се наблюдава съществено повишаване на систолното артериално налягане (САН) при възрастни лица [18]. Освен това, се наблюдава и нарастване на честотата на АХ с възрастта [19,20].

През последните години случаите на АХ и ЗД при възрастни са се увеличили значително [21]. В проучване, проведено за периода 1989-1990 г., се установява, че 24% от всички участници с Т13Д на средна възраст 32,7 години са с АХ [22]. Но по-скорошно проучване (2000-2002 г.), със средна възраст на участниците с Т13Д 37 години, показва разпространение на АХ при 43% от тях [23]. Това, което се установява в шотландското национално проучване е, че около 37% от всички пациенти съобщават за АН >140/90 mm Hg [24]. В обсервационно проучване на Т13Д в Бразилия при средна възраст 21 години и средна продължителност на заболяването 9 години, разпространението на АХ е очаквано ниско в общата популация – 19%. Пациентите с хипертония са по-възрастни, с по-голяма продължителност на Т13Д, по-висок ИТМ и серумни липиди. Процентът на разпространение достига 31% в по-възрастната подгрупа [25]. Дори в най-ранна възраст разпространението на високото АН е значимо. Ретроспективно проучване на деца и юноши с Т13Д сочи, че в сравнение със здрави контроли, развитието на АХ е значително по-високо в групата с Т13Д след 20 години проследяване – 35,2 срещу 11,4%,  $p < 0,001$ , [26]. Това идва да покаже, че Т13Д участва в патогенетичните механизми на повишаването на АН още от най-ранна възраст и че е необходимо стриктно проследяване на АН при лица с Т13Д още от детството.

До голяма степен, честотата на АХ зависи от определените гранични стойности. В Европейските препоръки, които следваме в България, прицелното АН е <140/90 mm Hg при пациенти над 65 години и <130/80 mm Hg при по-млада популация [27]. Същите стойности са възприети и от Американската диабетна асоциация [28]. Но в настоящото ръководство на Американската кардиологична асоциация за управление на АХ, по-ниската граница <130/80 mm Hg е зададена за всички пациенти [29]. Според някои съобщения, рискът от заболявания е най-нисък при САН <120 mm Hg и ДАН е <80 mm Hg при пациенти с диабет [30]. Промяната

на целта за лечение на АН от < 140/90 на <130/80 mm Hg е довело до повишаване на популацията хипертоници в САЩ от 39% на 53% [31].

АХ е основен рисков фактор за сърдечно-съдови заболявания и смъртност в световен мащаб [18, 32-34]. АХ при болни със ЗД представлява силен фактор за развитието на диабетна нефро- и ретинопатия [35]. Високите стойности на артериалното налягане са основен фактор за развитието на диабетна нефропатия като усложнение [36]. Известно е, че по-високите стойности на АН са свързани с по-висок риск от ССЗ, като във възрастта 40-69 години, всяко повишаване на АН с 20/10 mm Hg над 115/75 mm Hg, е свързано с двойно по-висок риск [37]. Допълнителни данни насочват вниманието ни към САН и пулсовото налягане (ПН) повече отколкото ДАН, като по-значими прогностични фактори за ССЗ заболяемост и смъртност [38, 39]. Това е още по-ясно застъпено при хората с диабет [40]. Основното обяснение е повишената артериална ригидност при болните с Т2ЗД, с дълга давност и лош контрол [41] и при болните с Т1ЗД. С увеличаване на възрастта и на давността на Т1ЗД, се повишава и артериалната ригидност [42]. Допълнително се наблюдава връзка със САН, наднорменото тегло, обиколката на талията и гликирания хемоглобин [43-45]. Във връзка с това, при болните с Т1ЗД може да се наблюдава ранно съдово остаряване [46]. Вероятно това, както и наличната автономна дисфункция, допринасят за характерния денонощен профил на АН при пациенти с Т1ЗД, който се проявява с честа липса на обичайното нощно спадане на АН (non-dippers) [47]. Лицата с non-dipping статус имат по-високи 24-часови и нощни стойности на АН, като това се явява силен предиктор за сърдечно-съдова смъртност [48].

Медикаментозното понижаване на АН при диабетици е една от най-ефективните интервенции за предотвратяване на смъртността и инвалидизацията при тези пациенти. Множество данни доказват, че успешното и ефективно лечение на АХ намалява риска от сърдечно-съдови събития и смъртност при пациенти с диабет [28,49-52]. Въпреки това, лечение е приложено едва при 75% от пациентите в проучването в Питсбърг, 87% в САСТІ, 69% в EURODIAB. А при по-младите популации лечението е още по-ниско застъпено – само 26% са провеждали редовно лечение на АХ, а около 50% са останали без антихипертензивно лекарство в продължение на 2-5 години по време на 20-годишното проследяване в ретроспективно проучване [26]. В бразилското проучване само 53,7% от пациентите с АХ са получавали лекарства. Допълнително доказателство за недостатъчно лечение на АХ при пациенти с Т1ЗД се установява в кохортата от Златните години, където само 29% съобщават, че приемат антихипертензивни лекарства в тази много по-възрастна и с много дълга продължителност популация [53]. В проучването САСТІ, хипертониците с Т1ЗД се контролират в 55%, значително повече от групата без ЗД, при които контролът е едва при 32%.

В Европа контролът е слаб в ранните проучвания – само 11,3% в първото проучване EURODIAB [22]. Резултатът се подобрява значително в по-късни изследвания – от 32% на 41% след 7 години проследяване [9]. В по-младата популация с Т13Д в Бразилия контролът на АХ е открит само при 22,9%, въпреки че информираността за АХ е относително добра (66%) [24].

Лечението на диабетиците с АХ трябва да започне задължително с промени в начина на живот - с редуциране на телесното тегло, редовна физическа активност, ограничаване на консумацията на сол, протеини и алкохол [54]. Също така, трябва да се овладее хипергликемията, да се контролира протеинурията и дислипидемията.

Правилният медикаментозен режим при болни със ЗД до голяма степен трябва да бъде индивидуализиран според степента на АХ, възрастта и наличните придружаващи заболявания.

Инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим (АКЕ-инхибиторите) и ангиотензин рецепторните блокери (АРБ) са групи медикаменти, които биха били подходящи като терапия от първа линия при всички болни с АХ и ЗД. Те са с доказани ренопротективни и сърдечно-съдови защитни ефекти при пациенти със захарен диабет, без неблагоприятни метаболитни странични ефекти [55]. Според препоръките на Американската диабетна асоциация няма убедителни доказателства за по-голяма полза на единия клас лекарства пред другия. В подпроучване на клиничното изпитване Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE), високорискови диабетици, лекувани с АКЕ-инхибитора ramipril, са постигнали значително намаляване на всички макроваскуларни усложнения и допълнително 25% намаление на смъртността от ССЗ [56]. От проучването Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET) се установява, че АРБ са равностойни на АКЕ-инхибиторите за намаляване на макроваскуларните усложнения като СС смъртност, миокарден инфаркт, мозъчен инсулт и сърдечна недостатъчност [57]. Същото проучване ни показва, че приложението на комбинацията от двата медикамента не носи допълнителни ползи. Използването на АКЕ-инхибитор или АРБ има и допълнителни ползи при пациенти с бъбречно засягане и микро- и макроалбуминурия, като забавя прогресията на нефросклерозата и на загубата на белтък [58].

Блокерите на калциевите канали (БКК) са с доказан значим ефект за намаляване на АН при болни със ЗД. Няколко проучвания установяват и ефекта им за редуциране честотата на ССЗ при диабетици [59, 60]. Въпреки това, при директно сравнение на БКК и АКЕ-инхибитор, се установява предимство на инхибитора на ренин-ангиотензин системата за намаляване на риска от развитие на ССЗ [61]. Това проучване, обаче, е сравнително отдалечено във времето и с по-стара генерация медикаменти от двата класа. Мета-анализ на 19 клинични проучвания

с над 24 000 пациенти с АХ и Т2ЗД, обаче, показва, че РАС инхибиторите нямат предимство за намаляване ССЗ крайни изходи пред другите класове медикаменти, включително БКК, особено при липса на албинурия [61a].

Бета-1 селективните блокери могат да са част от комплексната терапия на болни със ЗД, особено при наличие на висока сърдечна честота. Ефектът им във вид на монотерапия за момента не е напълно ясен, като тези медикаменти се предпочитат основно при болни с коронарна болест на сърцето и сърдечна недостатъчност [27].

Лечението с диуретици намалява големи сърдечно-съдови инциденти при диабетици до степен, подобна на БКК или АКЕ-инхибитор [62]. Употребата на ниска доза тиазиден диуретик е довела до редуциране на честотата на СС инциденти с 34% спрямо плацебо, както при диабетици, така и при участници без ЗД [63].

Настоящите препоръки и тенденции за медикаментозно лечение на АХ са насочени към използването на комбинирана терапия [27-29]. Комбинациите с фиксирани дози имат няколко предимства – по-добри резултати, икономически изгодни са и, най-вече, подобряват сътрудничеството от страна на пациентите. Тази тенденция на завишена употреба на комбинации в лечението беше отбелязана в проучванията EURODIAB. В по-ранното проучване комбинираната терапия е използвана само при 19%, но в по-късното проучване тя вече е приложена при 33% [64].

Необходимо е навременно откриване и лечение на АХ при пациенти с Т1ЗД, започвайки от ранна възраст. Ефектите от подобрения контрол на АХ върху сърдечно-съдовите събития са изключително значими и ще доведат, от една страна, до подобряване качеството и количеството на живот при болни с Т1ЗД, а от друга страна ще намалят разходите на здравеопазната система. Нужно е по-задълбочено изучаване на ефекта от медикаментозно лечение при лица с Т1ЗД и изготвяне на препоръки, отделно от тези, засягащи болните с Т2ЗД.

## **2.2. Дислипидемия**

Сърдечно-съдовите заболявания са водещата причина за заболяемост и смъртност при диабетици и е една от водещите причини за преждевременна атеросклероза [65]. Самият ЗД е независим рисков фактор за ССЗ и се свързва с по-висок риск от ССЗ. При болни с Т1ЗД е доказано, че ССЗ са основна причина за смърт [66], а дислипидемията е значим рисков фактор за развитие на коронарна болест на сърцето [67, 68]. Това показва нуждата от навременно третиране на нарушения липиден статус при болни с Т1ЗД, за намаляване риска им от развитие на ССЗ.

Централна роля в регулирането на липидния метаболизъм играе инсулинът [69]. В мастната тъкан той инхибира хормон-чувствителната липаза, като по този начин оказва антилиполитично действие – стимулира съхранението на триглицериди в адипоцитите, намалява освобождаването на свободни мастни киселини от мастната тъкан в кръвообращението. В черният дроб инсулинът инхибира производството на VLDL като при хора без Т13Д той индуцира значително намаление на нивата му [70, 71]. Друг ефект на инсулина е активирането повишаване на синтеза на липопротеин липаза, което води до катаболизъм на богатите на триглицериди липопротеини и съответно намаляване плазмените нива на триглицеридите [72]. Чрез повишаване на експресията и активността на LDL В/Е рецептора, инсулинът насърчава клирънса на LDL [73,74]. Инсулинът действа и върху метаболизма на HDL чрез активиране на активността на чернодробната липаза [75].

Промените в липидния статус на пациенти с Т13Д до голяма степен зависят от наличието или липсата на инсулинова терапия и съответно от контрола на гликемията. При нелекувани диабетици с Т13Д се наблюдават основно количествени промени в липидите. Тези болни изпадат в състояние на диабетна кетоацидоза, с тежък инсулинов дефицит и съответно намалена активност на липопротеин липаза. Това, от своя страна, води до намаляване на катаболизма на богатите на триглицериди липопротеини [76]. В резултат на това, наличната хипертриглицеридемия води до спад в плазменото ниво на LDL-холестерола и на HDL-холестерола. Тези аномалии се овладяват бързо след добре титрирана инсулинова терапия [77].

Пациентите с лекуван Т13Д имат различен липиден профил спрямо нелекуваните, но също така той е различен при болните с лош гликемичен контрол в сравнение с болните с оптимален контрол. HbA1c е независимо свързан с нивата на LDL-холестерола, на не-HDL холестерола и на триглицеридите. Повишаването на стойностите на HbA1C води до по-високи стойности на свързаните с него липидни показатели и тези нарушения са наблюдавани най-вече при пациенти с лош гликемичен контрол [78]. В проучване сред британски деца и подрастващи с Т13Д се установява, че стойностите на LDL-холестерола и на не-HDL холестерола се повишават пропорционално на продължителността на диабета [79]. В това проучване общият холестерол, триглицеридите и не-HDL холестеролът корелират положително с HbA1c и около 10% от пациентите са имали стойности на липидите извън препоръчаните. Други проучвания също доказват тази корелация [80, 81]. В проучването САСТ1 1% промяна в HbA1c се свързва с повишаване с 0,101 mmol/l на общия холестерол, с 0,052 mmol/l на триглицеридите, с 0,103 mmol/l на LDL-холестерола и с 0,129 mmol/l на не-HDL холестерола [81]. В изследване на млади пациенти с Т13Д от 2009 г. се установява, че

тези с лош гликемичен контрол са били със значително повече количествени нарушения на липидния статус [82].

При пациентите с Т13Д с неоптимален контрол, поради относителния инсулинов дефицит, се наблюдава завишено ниво на циркулиращите свободни мастни киселини. Това, от своя страна, стимулира производството на липопротеини с много ниска плътност (VLDL), водещо до завишени нива на триглицеридите [83, 84]. Освен това, при тези пациенти се установяват повишени нива на LDL-холестерола в сравнение с индивиди без диабет и с пациенти с диабет тип 1, но които имат оптимален гликемичен контрол [82, 84].

Напълно различен е липидният профил при болни с Т13Д с добър контрол. Наблюдават се нормални или леко понижени нива на триглицеридите [83, 84]. Това е свързано с повишения контрол върху производството на VLDL чрез увеличени плазмени нива на инсулин [85]. По същата причина се наблюдават нормални или понижени стойности на LDL-холестерол [86]. Плазменото ниво на HDL-холестерол е нормално или леко повишено при добре контролирани пациенти с диабет тип 1 [84].

Освен количествените, има и някои качествени аномалии на липопротеините, които се наблюдават дори при болни с Т13Д с добър контрол, при които иначе не се срещат значителни количествени липидни промени. Тези аномалии не се обясняват напълно с хипергликемията и може отчасти да се дължат на периферна хиперинсулинемия. Точните последици от тези промени върху развитието на сърдечно-съдови заболявания при диабет тип 1 все още не са известни, но е вероятно да бъдат атерогенни.

VLDL при пациенти с диабет тип 1 често са обогатени с естерифициран холестерол за сметка на триглицеридите, което води до повишено съотношение VLDL-холестерол/триглицериди [87,88]. Освен това, съотношението свободен холестерол/лецитин в периферния слой на VLDL частиците е повишено [84, 88], като тази промяна повишава риска от ССЗ [89].

Често при болни с Т13Д се наблюдава повишен брой малки плътни LDL частици [82, 90]. Тяхното наличие е свързано с повишен риск от ССЗ [91]. Освен това, при болни с Т13Д може да се наблюдава повишено окисляване на LDL-холестерола [92]. Това е свързано с повишена атерогенност поради бързото образуване на пенести клетки. Често се наблюдава хипертриглицеридемия [84, 88]. А в периферния слой на HDL се установява повишено съотношение сфингомиелин/лецитин, водещо до повишена твърдост на HDL [93]. Освен това, HDL-холестеролът има някои плейотропни ефекти, които са намалени при болни с Т13Д. Това

е свързано с намалената активност на параоксоназа. Вследствие на това защитата срещу оксидативно увреждане на еритроцитите и LDL-холестеролът е по-малко ефективно [94, 95].

Препоръките на ESC/EAS от 2019 г. за захарен диабет категоризират пациентите с диабет според продължителността на заболяването [96]. Пациентите със ЗД тип 1 с продължителност на заболяването  $\geq 20$  години са класифицирани като група с много висок риск, а тези над 10 години – с висок риск. В допълнение, тези указания препоръчват основна цел на антилипемичното лечение да остане намаляването на нивата на LDL-холестерола и са заложили още по-ниски целеви стойности на LDL-холестерола при пациенти със ЗД:  $<1.4$  mmol/L ( $<55$  mg/dL) и редукция с поне 50% за групата с много висок риск и  $<1.8$  mmol/L ( $<70$  mg/dL) и редукция с поне 50% за групата с висок риск. Това подчертава, че пациентите със ЗД са изложени на висок сърдечно-съдов риск. Освен това, препоръките въвеждат концепцията за „група с изключително висок риск“, като това са пациенти, които претърпяват второ съдово събитие в рамките на 2 години от първия инцидент (не непременно от същия тип като първото събитие), докато приемат максимално поносима терапия, базирана на статини. При тези болни може да се има предвид цел за редуциране на LDL-холестеролът  $<40$  mg/dL (1,0 mmol/L). Въпреки че редукцията на LDL-C е основна цел и основният метод на лечение е чрез статини, добавянето на езетимиб, последвано от бемпедоева киселина и инхибитори на PCSK9, е препоръчително, ако целта не е постигната с монотерапия или при проява на странични ефекти от лечение със статини. С препоръчително ниво IIa е прилагането на икозапент етил 2 g два пъти дневно за пациенти, които поддържат трайно високи нива на триглицериди, въпреки прилагането на статини [97].

Основата в лечението на дислипидемията при диабетици са липидопонижаващите лекарства.

Първа стъпка в лечението на дислипидемия са промените в начина на живот. Това е свързано с промяна в диетата с намаляване на консумацията на червени меса, по-голяма консумация на пресни плодове и зеленчуци и риба и рибни продукти, на ядки (средиземноморска диета), със загуба на тегло и с повишаване на физическата активност поне 5 дни в седмицата [98].

Статините са медикаменти на първи избор при инициране на фармакологична терапия на дислипидемията при диабетици [98-101]. Те се свързват със значително намаляване на концентрацията на LDL-холестерола и намаляване на риска от ССЗ както за първичната, така и за вторичната профилактика при пациенти със ЗД.

Езетимиб е медикамент с доказан ефект при диабетици. Добавен към терапията със статин, той засилва намаляването на LDL, което се установява от проучването IMPROVE-IT. Комбинацията е показана за пациенти с диабет с неоптимални липидни стойности, на максимално поносима доза статинова терапия, както при лица, които не могат да понасят максимални дози статини. Езетимиб като монотерапия при пациенти се предписва само при непоносимост към статини, тъй като има умерено силно действие на LDL-холестерола с 20-25% [102,103].

Инхибитори на ензима PCSK9 водят до бързо, значително и продължително намаляване на нивата на LDL-холестерола с над 50% от изходните нива и до подобряване на липидния профил с допълнително дозо-зависимо понижаване на триглицеридите. Безопасни са и се понасят добре. Цената им все още ограничава масовата им употреба в клиничната практика [66].

Омега-3 свободните мастни киселини се използват като допълнителна терапия за намаляване на нивото на триглицеридите. Те са подходящи като допълнение към статинова терапия при болни с висок риск от ССЗ и високи нива на триглицеридите [65, 99]. Икозапент етил е одобрен от FDA лекарство, за което е доказано, че намалява сърдечно-съдовия риск при пациенти с повишени триглицериди в допълнение към максималната статинова терапия [97].

Ниацинът е мощен медикамент за повишаване на HDL-холестерола и умерено намаляване на LDL-холестерола и на триглицеридите. Проучването AIM-HIGH, обаче, не показва значима клинична полза на медикамента а страничните ефекти на медикамента водят до често прекратяване на лечението [104].

Фибратите намаляват серумните нива на триглицериди и повишават нивата на HDL-холестерола. Те трябва да се имат предвид в лечебната схема при индивиди с изразена хипертриглицеридемия и с нисък HDL-холестерол и с висок СС риск, но не трябва да се считат за заместители на статините [105].

Секвестранти на жлъчните киселини се считат за втора линия терапия за понижаване на LDL и се използват в комбинирана терапия [106, 107].

Бемпедоевата киселина е нов медикамент, който може да намали нивото на LDL от 18% до 28 %, без да оказва ефект върху гликемията [108]. Тя е опция за пациенти с непоносимост към статини и с висок сърдечно-съдов риск, които не достигат таргетните стойности на LDL, въпреки максимално поносимото липидо-понижаващо лечение, включващо статин и езетимиб или като средство в комбинираната терапия [109].



### 2.3. Затлъстяване

Затлъстяването, което в миналото е бил рядко срещан проблем при болни с Т13Д, сега е все по-често наличен [110, 111]. Това вероятно е свързано с промените в околната среда, както и е последица от по-интензивните методи на лечение на хипергликемия при болни с Т13Д, както се вижда от проучването DCCT [111]. Затлъстяването се явява като един от основните рискови фактори за развитие на ССЗ. От друга страна, в проучването Global Burden of Disease Study от 2015 г се установява, че повече от 2/3 от смъртните случаи при лица със завишен ИТМ са били следствие на ССЗ [112].

Затлъстяването засяга множество пациенти с Т13Д. Особено болните с Т13Д от женски пол са изложени на повишен риск от развитие на наднормено тегло и затлъстяване [113]. Неговото разпространение се е увеличило през последните десетилетия между 2,8% и 37,1% [114]. Разликата в процентите на разпространение е свързана с различният начин на определяне на затлъстяването, възрастта на изследваното население и страната. Когато затлъстяването се дефинира чрез ИТМ  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ , разпространението му е 8,9% при пациенти от Швеция на възраст  $\geq 18$  години. Но при американски мъже между 35 и 67 години относителният дял нараства до 35,9% [115] и достига до 37,1% при новодиагностицирани с Т13Д болни между 30 и 75 години в Австралия [116]. Така или иначе, натрупаните данни показват ръст в затлъстяването сред болни с Т13Д, въпреки различният подход в проучванията. Проучването SEARCH for Diabetes in Youth установява, че 22,1% от подрастващите с Т13Д са с наднормено тегло в сравнение с 16,1% от подрастващите без Т13Д, които участват в Националното проучване за изследване на здравето и храненето (NHANES). Важно е да се отбележи, че сравнението е проведено в един и същ период от време и на сходна възраст [117]. При възрастни с Т13Д, участващи в Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications (Pittsburgh EDC), разпространението на затлъстяването нараства до 22,7% [110]. В сравнителните данни от възрастни без диабет в NHANES нивата на затлъстяване също се увеличават с течение на времето, достигайки 33,8% [118]. В проучване на клиничния ход на Т13Д, разпространението на затлъстяването се е увеличило от 1% до 31% в рамките на 12 години при пациенти, първоначално рандомизирани на интензивна терапия. Степента на промяна е много по-висока, отколкото в общата популация [119].

Нарушенията в начина на живот са главна причина за разпространението на затлъстяване сред населението. Наличието на диети с висока калорийност, увеличеният размер на порциите, заседналият начин на живот са в основата на развитието на затлъстяването в световен мащаб [120, 121]. Други външни фактори, като наличието на хранителни разстройства, кратката продължителност на съня, стрес и други психосоциални фактори са също съучастват в

неговата етиология. Освен това, съществуват и други немодифицируеми ендогенни биологични фактори, като генетично предразположение или чревната микробиота, които също могат да играят роля в развитието на затлъстяването [122].

Употребата на екзогенен инсулин и интензивното лечение с инсулин се считат за ключов фактор, водещ до наддаването на тегло при пациенти с Т13Д [123]. Инсулинът оказва няколко основни ефекта върху глюкозната хомеостаза: стимулира глюкозната утилизация в периферните тъкани; стимулира транспорта на глюкозата през клетъчната мембрана в цитоплазмата на клетките в черния дроб, мускулите и мастната тъкан; спомага за съхраняване на мастната тъкан чрез липогенно действие и антилиполитичен ефект, увеличава синтезата и складирането на триглицеридите в адипоцитите чрез стимулиране на липопротеинлипазата, повишава естерификацията на свободните мастни киселини и складирането на мастните киселини; има анаболен и антикатаболен ефект в мускулната тъкан, усилва транспорта на аминокиселини в мускулните клетки и стимулира белтъчния синтез. Въпреки благоприятните резултати от проведеното лечение в DCCT, възрастните, получаващи интензивна инсулинова терапия, наддават средно с 5 кг повече от тези, които са лекувани с конвенционална терапия [124]. Последващи проучвания, обаче, показват, че въпреки удвояването на употребата на интензивна инсулинова терапия, ИТМ и разпространението на наднорменото тегло и затлъстяването остават стабилни в рамките на 10-годишно проследяване, и то е подобно на общата педиатрична популация. Тези резултати не подкрепят тезата, че интензивната инсулинова терапия е основната причина за нарастващото разпространение на затлъстяването при пациенти с Т13Д [111].

Загубата на произвеждащите инсулин панкреатични  $\beta$ -клетки, освен до липса на инсулин, води и до  $\alpha$ -клетъчна дисфункция и нарушена секреция на глюкагон. Наблюдава се липса на потискане на глюкагона в постпрандиално състояние [125] и невъзможност за освобождаване на глюкагон по време на хипогликемия [126]. Освен това, егзогенното доставяне на инсулин води до дисбаланс между чернодробните и периферните ефекти на инсулина. Настъпва аномална регулация на гликогенезата и глюконеогенезата на гладно и постпрандиална супресия на секрецията на глюкагон, както и периферна хиперинсулинемия, което може да допринесе както за наддаване на тегло, така и за възникване на хипогликемия [127, 128]. Друг важен фактор е амилинът, който също се секретира от  $\beta$ -клетките и е дефицитен при Т13Д. При хранене той потиска глюкагона и намалява изпразването на стомаха. Дефицитът на амилин води до неспособността да се контролират постпрандиалните нива на глюкоза и има анорексогенни ефекти. Това предполага, че амилинът е важен за цялостната въглехидратна хомеостаза и енергиен баланс и тези функции не се заменят с

монотерапия с инсулин. Проучванията на аналога на амилин прамлинтид показват, че употребата му при Т13Д е свързана с подобрения в постпрандиалния и цялостния контрол на глюкозата, както и че води до загуба на тегло [129, 130, 131].

Друг важен фактор, който потенциално оказва влияние върху теглото при болни с Т13Д, са епизодите на хипогликемия, въпреки че нивата на тежка хипогликемия са намалели с времето [132]. Остро настъпилата хипогликемия е свързана с желание за храна, особено такава, която е богата на въглехидрати. За да се компенсира това, може да възникне прекомерен калориен и въглехидратен прием и последващ пропуск на инжектиране на инсулин, което от своя страна може да доведе до влошаване на гликемичния контрол [133]. В проучването DCCT, обаче, не се установява връзка между хипогликемия и ИТМ [134]. Но при малка кохорта на интензивна инсулинова терапия в същата студия се установява, че тези, които са преживели епизоди на тежка хипогликемия, наддават повече на тегло от тези, които не са [135].

Въпреки че повишената телесна маса е свързана с повишен риск от ССЗ, не всеки пациент с наднормено тегло или затлъстяване има такава предиспозиция. В началото на 80-те години на ХХ-ти век се оформя тезата, че съотношението на обиколката на талията и отношението ѝ към обиколката на ханша предсказват по-добре повишен риск от инсулинова резистентност, хипертония и хипертриглицеридемия [136, 137]. В следствие тезата се доказва чрез използване на образни изследвания – първоначално КТ, а по-късно и на магнитно-резонансна томография (МРТ) [138,139]. Установи се, че количеството мастна тъкан, разположена в коремната кухина, наричана още висцерална мастна тъкан (ВМТ), е ключов фактор в рисковия профил на индивидите. Освен това се оказва, че индивидите с наднормено ниво на ВМТ, независимо от техните ИТМ или общото затлъстяване, са с променен кардиометаболитен рисков профил, предсказващ повишен риск от ССЗ [140, 141, 142]. Като прост и лесно достъпен индекс на абдоминалното затлъстяване може да се използва измерване с метър на обиколката на талията [143]. Установява се, че въпреки доста силната корелация между ИТМ и обиколката на талията, има значителна вариация в обиколката на талията при всяка дадена стойност на ИТМ [144].

Интересен е фактът, че висцерално затлъстяване може да се открие не само при пациенти, които са с общо затлъстяване, но също така и при тези с наднормено тегло или дори с нормално тегло. По този начин, дори след контрол на ИТМ или количеството на общата телесна мазнина, индивиди с високи нива на ВМТ са с инсулинова резистентност, хиперинсулинемия, атерогенна дислипидемия и повишени стойности на АН [141, 142,145, 146].

Широко обсъждани са различни фактори, обясняващи връзката между прекомерното висцерално затлъстяване и метаболитните усложнения [141, 142, 145, 146]. Скорошна е и концепцията за дисфункция на мастната тъкан като основен фактор за тези метаболитни усложнения. Тя се дефинира като хипертрофия на адипоцитите, нарушена адипогенеза, намалено усвояване на свободни мастни киселини, намален синтез на триглицериди, резистентност към инхибиторния ефект на инсулина върху липолизата, фиброза на мастната тъкан, стимулиране на аутофагията на адипоцитите [147, 148], инфилтрация на имунни клетки и възпалителни секреция на цитокини [149, 150, 151].

Натрупването на мастна тъкан се осъществява чрез хипертрофия, хиперплазия или комбинация от двата феномена [152]. По отношение на регионалните различия, известно е, че мастните клетки във висцералните мастни депа имат по-нисък адипогенен капацитет в сравнение с тези от подкожните мастни депа. Съответно разширяването на висцералните мастни депа се осъществява най-вече чрез хипертрофия на адипоцитите, което може отчасти да обясни по-силната връзка между натрупването на висцерална мазнина и свързаните със затлъстяването метаболитни аномалии [153].

Подобно на ВМТ, е установено, че ектопичното натрупване на мастна тъкан води до развитието на метаболитни и сърдечни усложнения. Епикардната мастна тъкан (ЕМТ) се определя като мастно депо, разположено между повърхността на миокарда и висцералния слой на перикарда, и е вид висцерална мазнина [154]. Следователно, както в случая с ВМТ, натрупването на ЕМТ е един от най-важните рискови фактори за атеросклероза и сърдечно-съдови събития. Въпреки това, между ЕМТ и другите видове мастна тъкан се откриват значителни разлики. ЕМТ е разположен между перикарда и миокарда и не е отделена от миокарда и съдовете с фасция, което позволява паракринни или вазокринни ефекти чрез цитокини и хемокини [155, 156]. ЕМТ има защитна функция, включително защита срещу хипотермия, механична защита за коронарното кръвообращение и играе важна роля в енергийното снабдяване на миокарда [157, 158]. Секрецията на адипонектин от епикардиалните адипоцити също е важна функция на ЕМТ. Адипонектинът предпазва коронарната циркулация, подобрява ендотелната функция, намалява оксидативния стрес и индиректно намалява нивото на интерлевкин-6 (IL-6) и С-реактивен протеин (CRP) [159-161]. Въпреки това, при специфични условия като затлъстяване, метаболитен синдром или захарен диабет, защитните свойства на ЕМТ могат да се изменят и тя да добие функцията на вредна тъкан, повишаваща риска от развитие на ССЗ.

Сърдечните мастни депа, като перикардната и епикардната мастна тъкан, са свързани с коронарни събития независимо от традиционните сърдечно-съдови рискови фактори. В

проучването MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) перикардната мастна тъкан се свързва с повишен риск от ССЗ и атеросклероза [162]. Няколко са доказаните механизми, свързващи повишеното количество ЕМТ с коронарната артериална болест (КАБ). Един от тях е променената секреция на адипокини от ЕМТ при болни с КАБ. Доказано е, че при пациенти със затлъстяване, метаболитен синдром или КАБ, епикардните адипоцити отделят по-малко адипонектин и повече лептин, отколкото при здрави хора [163, 164]. От своя страна намалената експресия на адипонектин отслабва ендотелната функция и води до повишено производство на тумор некротизиращ фактор- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), което пък засилва възпалението и оксидативния стрес. Друг важен фактор играе и повишеното ниво на лептин, насърчаващ адхезията на моноцитите, трансформацията на макрофагите в пенести клетки и неблагоприятните промени в нивата на липидите и възпалителните цитокини в мастната тъкан [165]. Всички тези процеси водят до развитие и дестабилизиране на атеросклеротичните плаки [166]. Друг важен механизъм се проявява чрез проинфламаторни характеристики на ЕМТ при пациенти с рискови фактори за ССЗ и/или ИБС. Възпалението играе решаваща роля при атеросклерозата и ЕМТ, като тъкан с потенциални провъзпалителни свойства, е с огромен принос за образуването на коронарна плака [156, 167, 168]. Допълнително има връзка между функцията на ЕМТ и коронарната микроваскуларна дисфункция и артериален спазъм [156, 167, 169, 170]. В проучването Framingham е открита и връзка между ЕМТ и калцификацията на коронарните артерии [171].

Тук е важно да се спомене и метаболитният синдром, представляващ група от метаболитно свързани сърдечно-съдови рискови фактори, чиито основни компоненти се състоят от централно затлъстяване, определено чрез ОТ  $\geq 94$  см при мъжете и  $\geq 80$  см при жените (за европейската раса), плюс две от следните характеристики: повишени нива на триглицериди  $\geq 1,7$  mmol/l или специфично лечение за това нарушение; ниски стойности на HDL-холестерол  $\leq 1,0$  mmol/l при мъжете и  $\leq 1,3$  mmol/l при жените, или специфично лечение за това нарушение; повишено АН  $\geq 130/85$  mmHg или лечение за артериална хипертония; хипергликемия на гладно  $\geq 5,6$  mmol/l или диагностициран преди това захарен диабет [172, 173]. Патогенезата му обхваща множество генетични и придобити фактори, като основна роля играе инсулиновата резистентност. Въпреки че това е състояние, което обикновено се свързва с развитието на диабет тип 2, то може да бъде характеристика и на пациенти с диабет тип 1 [174]. Терминът „двоен диабет“ описва индивиди, които са с доказан Т13Д, но развиват и значителна инсулинова резистентност [175]. Тези индивиди може да са изложени на висок риск от метаболитна дисфункция, включително хипертония, дислипидемия и синдром на поликистозни яйчници.

Освен това се оказва, че инсулиновата резистентност може да има по-голяма роля в развитието на сърдечно-съдови заболявания при диабетици тип 1, отколкото нивото на гликемичен контрол. В проспективна кохорта от 603 диабетици тип 1 в проучването Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications, инсулиновата резистентност, но не и HbA1c, предсказва крайните точки на коронарната артериална болест [176]. По подобен начин, инсулиновата резистентност е по-значим фактор за отлагането на калций по коронарните артерии, отколкото хипергликемията в проучването за калцификация на коронарните артерии при диабет тип 1 [177]. Това предполага, че инсулиновата резистентност може да бъде важна терапевтична цел за намаляване на сърдечно-съдовия риск при болни с Т1ЗД.

Затлъстяването и свързаните с него метаболитни състояния оказват отрицателно влияние върху ССС по няколко начина [178]. Индивидите със затлъстяване са по-склонни да развият ССЗ, особено коронарна артериална болест, миокардна исхемия, сърдечна недостатъчност, предсърдно мъждене и внезапна сърдечна смърт [179]. Освен това, сред затлъстелите индивиди с коронарна артериална болест разпределението на мазнините, а не самият ИТМ, е с по-голямо значение за смъртността [180], което идва да покаже, че висцералното затлъстяване създава много по-висок риск отколкото подкожното затлъстяване [181]. Установено е, че висцерално затлъстяване, независимо от ИТМ, е предшественик на коронарна артериална болест [182]. Затлъстяването, особено висцералното, ускорява прогресирането на атеросклерозата десетилетия преди клиничните прояви на коронарната артериална болест. Това е установено от проведени пост-мортем проучвания сред млади индивиди [183]. Данните от проучването CARDIA, използвайки калцификацията на коронарните артерии като субклиничен предиктор на коронарна артериална болест, показаха, че абдоминално затлъстяване е свързано със субклинична коронарна артериална болест и нейното прогресиране с възрастта, независимо от степента на затлъстяване [184]. Освен ефектите върху атеросклерозата в по-големите артерии, затлъстяването се свързва и с аномалии в коронарната микроваскулатура [185].

Затлъстяването представлява и сериозен рисков фактор за развитие на сърдечна недостатъчност, като индивидите със затлъстяване са двукратно по-застрашени от развитие на сърдечна недостатъчност, отколкото тези с нормално телесно тегло [186]. От проучването Framingham се установява, че всяко увеличение на ИТМ с 1 единица е свързано с 5% повишен риск от сърдечна недостатъчност при мъжете и 7% при жените, след коригиране за други сърдечно-съдови рискови фактори [187]. Освен това, всяко увеличение на обиколката на талията с 10 см се свързва с повишен риск от развитие на сърдечна недостатъчност [188].

Приблизително 50% от хората със затлъстяване имат сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване (СНзФИ), а ВМТ играе ключова роля в развитието, патофизиологията и неблагоприятните резултати при тези болни [189]. Сред 3310 участници от проучването TOPCAT (Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist), които са имали СНзФИ, абдоминалното затлъстяване се е свързало с повишаване на общата смъртност и смъртността от ССЗ [190]. В сравнение със субекти без затлъстяване със СНзФИ, затлъстелите лица със СНзФИ демонстрират по-голямо обемно претоварване, по-неблагоприятно миокардно ремоделиране, по-тежка деснокамерна дисфункция и по-лош капацитет за физически натоварвания [191].

През последните години се публикуват все повече проучвания с епидемиологични данни и за разпространението на СН сред лица с Т13Д. В 10-годишно ретроспективно проучване, извършено от McAllister et al. е имало 1313 случая на СН сред пациенти с Т13Д. Оказва се, че процентът на смъртните случаи от СН е по-висок при пациенти с Т13Д, отколкото при хора без захарен диабет [192]. В скорошно обсервационно проучване е анализирана популация от 59 331 пациенти с Т13Д и 484 241 пациенти с Т23Д в Швеция и Норвегия. Установява се, че пациентите с Т13Д имат по-висок риск от СН и бъбречно заболяване в различни възрастови групи, отколкото пациентите с Т23Д. Същата изследователска група установява и по-голяма сърдечно-съдова смъртност при Т13Д над 55 годишна възраст [193]. По същия начин, в скорошен мета-анализ, включващ 10 наблюдателни проучвания с 166 027 пациенти, относителният риск от сърдечна недостатъчност от 4,29 (95% CI 3,42–4,86) е наблюдаван при пациенти с Т13Д в сравнение със здрави контроли. Този мета-анализ предполага, че Т13Д е свързан с повишен риск от няколко сърдечно-съдови заболявания, сред които СН [194].

Интересен факт е, че нивата на мозъчния натриуретичен пептид са много по-ниски при пациенти със затлъстяване с известна сърдечна недостатъчност в сравнение с пациенти с нормално тегло [195-197]. А след загуба на тегло, нивата им парадоксално се повишават [198]. Потенциалното обяснение е свързано с повишаването на клирънса на активните натриуретични пептиди чрез по-висока експресия на клирънс рецептори върху адипоцитите [199].

Доказана е и връзка между тежестта на диастолната дисфункция на лявата камера и обема на ЕМТ [200-202]. Повишената дебелина на ЕМТ може да промени миокардния метаболизъм, да доведе до повишена консумация и нарушена употреба на кислород и повишена зависимост от окисление на мастни киселини, и по този начин да допринесе за намаляване на сърдечния резерв и кислородния капацитет при СНзФИ със затлъстяване [203, 204].

Съществуват убедителни доказателства за ролята на затлъстяването за по-висок риск от развитие на аритмии, особено предсърдното мъждене (ПМ) и внезапната сърдечна смърт [205-207]. Множество са механизмите, водещи до това, включително предсърдно структурно и електрическо ремоделиране, които допринасят за развитието на аритмогенния субстрат. ПМ се среща с около 50% по-често при индивиди със затлъстяване [208]. Във Фрамингамското проучване всяко увеличение с 1 единица на ИТМ се е свързало с 4% повишен риск от ново появило се предсърдно мъждене [209], а всяко увеличение на ИТМ с 5 единици - с около 29% по-голям риск от инцидентно предсърдно мъждене [210]. Освен това, увеличената мастна тъкан се явява рисков фактор за прогресия на пароксизмалното предсърдно мъждене до перманентно, факт, който е свързано с по-висока смъртност [211].

Допълнително повишаване на риска от развитие на предсърдно мъждене оказва увеличеното количество на ЕМТ [212]. Не са напълно ясни механизмите, чрез които ЕМТ води до ПМ. В литературата се описват няколко потенциални механизма: провъзпалителна активност на ЕМТ; отделяни от ЕМТ реактивни кислородни частици ; мастна инфилтрация на предсърдията; дисфункция на автономната нервна система в ЕМТ.

Доказана е тясната връзка между ПМ и възпалението [213-215]. При затлъстяване ЕМТ губи своите защитни свойства и се превръща в тъкан с провъзпалителен профил, което впоследствие повишава риска от ПМ [216, 217]. Предполага се, че реактивните кислородни частици играят важна роля в патогенезата на ПМ [218], а е доказано е, че ЕМТ продуцира по-голямо количество от тях, отколкото другите мастни депа [219]. Освен това от хистологични изследвания се установява, че мастната инфилтрация в предсърдния миокард играе важна роля в патогенезата на ПМ [220]. Във Фрамингамското проучване се установява, че ЕМТ и мастната инфилтрация са свързани с аномалии в миокардната проводимост [221]. Смята се, че ЕМТ може да промени електрофизиологичните характеристики и йонните потоци чрез инфилтрация на цитокини, адипокини и адипоцити, причинявайки образуване на електрически субстрат за ПМ [222]. Също така депата на сърдечната мастна тъкан са плътно инервирани и свързани с автономната нервна система, което може да играе роля в патогенезата на ПМ [223]. Друг потенциален механизъм, който може да обясни участието на ЕМТ в патогенезата на ПМ, е локалният ефект на ароматазата. Установена е значителна положителна корелация между общото съдържание на ароматаза в ЕМТ и появата и продължителността на предсърдните аритмии [224].

Съществуват и доказателства за връзката между Т13Д и развитието на ПМ. Проведено е изследване на големия набор от данни на Шведския национален диабетен регистър за независима връзка между диабета и ПМ. Направено е проучване случай-контрола върху 36



258 пациенти с Т13Д, съпоставени с 5 контроли по възраст, пол и окръг на пребиваване. След средно проследяване от приблизително 10 години, ПМ е открито при 2% от пациентите с Т13Д и 1,6% в общата популация. Освен това рискът от аритмия се увеличава при лош гликемичен контрол, наличие на микроалбинурия и влошаване на бъбречната функция, както и с възрастта [225]. Друго проучване в Швеция с две други кохорти, обаче, не потвърждава повишения риск от ПМ при пациенти с Т13Д [226]. Въпреки че тези пациенти са имали по-висока честота на други ССЗ, отколкото пациентите с Т23Д, рискът от аритмия е значително повишен при пациенти с Т23Д с давност >20 години. Трябва да се има предвид, че това проучване е критикувано по методологични причини, тъй като въпреки големият брой участници, пациентите с Т13Д са относително по-малко и няма достатъчно статистическа мощ за откриване на връзка с ПМ.

В сравнително наскоро публикуван систематичен преглед и мета-анализ на връзката между ЗД и ПМ са изследвани 29 проучвания на повече от 8 милиона участници [227]. Изследователите са използвали нов метод за машинно търсене на литература. Когато разглеждат различните подтипове на ЗД, те не откриват разлики между тях ( $p=0,4$ ). Относителният риск от ПМ за Т13Д е 1,3 (95% CI 1,0-1,7), 1,3 (1,0-1,7) за Т23Д и 1,2 (1,2-1,3) за неуточнен подтип на ЗД.

Появата на ПМ се обяснява частично с хипогликемичните епизоди. Проведен е систематичен преглед и мета-анализ на връзката между хипогликемията и риска от сърдечна аритмия при пациенти със захарен диабет [228]. Като цяло, хипогликемията е свързана с намаляване на вариабилността на сърдечната честота и с увеличаване на вероятността от поява на аритмия. Дължината на QTc интервала е значително по-удължена по време на епизоди на хипогликемия в сравнение със статуса на еугликемия. В заключение, хипогликемията води до промени в ЕКГ, които водят до повишен риск от аритмия и, следователно, до повече сърдечно-съдови инциденти и смъртност.

Освен с ПМ, затлъстяването е свързано и с повишен риск от внезапна сърдечна смърт (ВСС). Във Фрамингамското проучване е установена около 40% по-висока честота на ВСС при затлъстели индивиди [229]. Това до голяма степен е в резултат на камерни тахикардии или камерно мъждене, свързани със затлъстяването [230, 231]. Един от потенциалните механизми за тази връзка е хипертрофията на лявата камера в резултат на затлъстяване, водеща до повишена камерна ектопия [232]. Освен това, затлъстяването е свързано със забавена камерна реполяризация, както се вижда от удължаването на QT/QTc интервала [233]. В проучването MADIT II (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II) затлъстяването е независим рисков фактор за камерни тахиаритмии при пациенти с исхемична кардиомиопатия, лекувани

с имплантируем кардиовертер-дефибрилатор [230]. Някои данни предполагат, че разпределението на мастната тъкан също е от значение, като се набляга особено на абдоминалното затлъстяване [234]. Освен това има данни и за значението на повишеното количество на ЕМГ, свързано с камерни тахикардии и камерно мъждене [235].

До момента данните относно риска от ВСС при лица Т13Д са ограничени. Проведено е проучване за връзката между Т13Д и Т23Д с риск от ВСС [236]. За периода 2002-2019 г. са изследвани 2771 пациента, сравнени с 8313 контроли. Оказва се, че диабетът е свързан с 1,5 пъти по-високи шансове за ВСС. Сред тези с диабет, шансовете да имат ВСС са били 2,41 пъти по-високи при Т13Д, отколкото при Т23Д (95% CI, 1,53 до 3,80;  $p < 0,001$ ). Случаите на ВСС при Т13Д са били по-склонни да имат арест без свидетели, по-малко вероятно да получат сърдечно-дихателна реанимация и по-малко вероятно да оцелеят в сравнение с тези с Т23Д.

#### **2.4. Съдова възраст**

Старееенето е необратим и неизбежен физиологичен процес [237]. Добре известно е, че смъртността от сърдечни заболявания и инсулт нараства с възрастта, като представлява повече от 40% от всички смъртни случаи при пациенти на възраст 65–74 години и почти 60% от всички смъртни случаи при пациенти на възраст над 85 години [238]. Съдовото стареене е независим рисков фактор за заболяемостта и смъртността от състояния, свързани с възрастта, най-вече от ССЗ [239]. То се характеризира със съдова ригидност, удебеляване на съдовите интима и медиа, повишение в диаметъра на съдовия лумен, реорганизация на извънклетъчния матрикс и ендотелна дисфункция [240].

Натрупаните до момента данни показват, че най-важните съдови промени настъпват с напредване на възрастта и имат две ключови характеристики - генерализирана ендотелна дисфункция и артериална ригидност. Съдовото стареене променя функцията на ендотела, което е в основата на ендотелната дисфункция [241]. Тя включва намаляване на вазодилаторните и антитромботичните свойства, повишаване на оксидативния стрес и на възпалителните цитокини, които благоприятстват атерогенезата и тромбозата и предразполагат към ССЗ. Артериалната ригидност пък е свързана с намаляване на еластичността на артериите, особено на аортата, с напредване на възрастта. Наблюдава се постепенна загуба на еластинови влакна и натрупване на по-твърди колагенови влакна. Рискът от хипертония и редица различни заболявания са тясно свързани с повишената артериална ригидност [242].

Доказана е вече намалена бионаличност на азотен оксид (NO), основен медиатор на вазорелаксация и антиатерогенни процеси и свързаната с възрастта ендотелна дисфункция

[243]. Намаляване на бионаличността на NO може да настъпи поради намаляване на синтеза или поради изразено разграждане на NO. Обичайно ендотелната азотен оксид синтетаза (eNOS) произвежда NO от L-аргинин в присъствието на кофактор тетрахидробиоптерин (BH4) [244]. Някои данни показват свързана с възрастта промяна във функцията на eNOS, което частично е свързано с намаляване на наличността на BH4. Това води до инхибиране на освобождаването на NO и до повишаване на производството на силно окислителния супероксиден анион [245]. Освен това, наличието на субстрата на NOS, L-аргинин, може също да ограничи производството на NO. В допълнение, процесът на стареене е в състояние да повиши разграждането на NO поради прекомерни концентрации на реактивни кислородни частици (ROS), процес, частично медиран от хронично възпаление. Това създава един порочен кръг [246]. В този кръг е включено зависимото от възрастта повишаване на съдовия и кръвния тумор некротизиращ фактор алфа (TNF- $\alpha$ ), което води до висока експресия на никотинамид аденин динуклеотид фосфат (NADPH) оксидаза. В резултат на това се произвежда повече O<sub>2</sub><sup>-</sup>, който от своя страна реагира с NO, за да образува пероксинитрит (ONOO<sup>-</sup>), мощен окислител, участващ в нитрозилирането на антиоксидантни ензими и eNOS [247]. В допълнение, системата ренин-ангиотензин-алдостерон (РААС) може да засили свързаното с възрастта повишаване на инактивирането на NO. С възрастта активността на РААС и концентрацията на ангиотензин II се повишават, което води до повишаване на производството на ROS поради активирането на NADPH оксидазата, което от своя страна стимулира съдово възпаление [248].

Доказателствата сочат, че конвенционалните рискови фактори повишават риска от ССЗ чрез индуциране на ускореното стареене на съдовете чрез засилване на един или повече основни клетъчни и молекулярни процеси на стареене на васкулатурата [249]. Дислипидемията, хипертонията, консумацията на богата на мазнини диета, затлъстяването и захарният диабет предполагат засилено възпаление, оксидативен стрес, митохондриална дисфункция, ендотелна апоптоза, и засилено стареене на съдовата стена [249, 250]. Тютюнопушенето, замърсителите на околната среда и други токсични вещества засилват оксидативния стрес, възпалението, предизвикват увреждане на ДНК и също усилват клетъчното стареене във васкулатурата [249].

През 2008 г. за първи път е въведена концепцията за ранното съдово стареене (early vascular aging, EVA), отнасяща се до преждевременни промени в структурата и функцията на артериите. Смята се, че EVA възниква в резултат от кумулативния ефект на сърдечно-съдови и фактори на околната среда, както и на генетично предразположение [251].

От друга страна, обаче, някои индивиди могат да имат необичайно ниска артериална скованост за тяхната възраст и пол, състояние идентифицирано като свръхнормално съдово стареене (Super normal vascular aging, SUPERNOVA). Тези индивиди могат да бъдат определени като такива с голямо несъответствие между хронологичната и съдовата (биологична) възраст, което прави определянето на адекватна съдова възраст от решаващо значение. И накрая, концепцията за здравословно съдово стареене (Healthy vascular aging, HVA), дефинирана като ниски скорост на пулсовата вълна (pulse wave velocity, PWV) и АН при индивиди над 50 години [252], въпреки своята простота, не е приложима за лекувани индивиди с хипертония.

Нов аспект на знанието за съдовото стареене е търсенето на фактори, които предпазват от EVA и са свързани със здравословното съдово стареене или дори SUPERNOVA, като допълнителен термин е въведен „ADAM“- агресивно намаляване на модификаторите на атеросклерозата [253].

Възможни са няколко подхода за изследване и установяване на съдовото стареене. Измерването на скоростта на каротидно-феморалната пулсова вълна (PWV), което е най-приетият маркер за артериална ригидност, се използва за откриване на ранно съдово стареене, но все още не е наличен точен калкулатор на съдовата възраст, базиран на PWV [254, 255]. Очакваната скорост на пулсовата вълна (ePWV) може лесно да бъде изчислена и с помощта на уравненията, публикувани през 2010 г. [256], които илюстрират как скоростта на каротидно-феморалната пулсова вълна се влияе от възрастта и средната стойност на АН.

Съществуват и други, различни методи за изчисляване на съдовата възраст, но концепцията за изчисляване на съдовата възраст на базата на оценка на сърдечно-съдовият риск (ССР) осигурява лесен начин за демонстриране на ранно съдово стареене. Фрамингамският рисков индекс (Framingham Risk Score, FRS) е популярен метод за стратификация на СС риск, който е публикуван през 2008 г. [257]. FRS предоставя специфични за пола и възрастта оценки на 10-годишен риск за развитие на ССЗ. Систематичната оценка на коронарния риск (SCORE) е може би най-широко използваният инструмент за оценка на 10-годишния риск от фатални ССЗ [258], като е публикуван и метод за изчисляване на съдовата възраст въз основа на SCORE [259]. Скорошно проучване, включващо 172 пациенти, обаче показва, че съдовата възраст, изчислена с различни методи, може значително да се различава една от друга и също така, че идентифицираните субекти с повишена съдова възраст зависят много от използвания метод [260].

През последните години се откриват все повече доказателства за връзката между Т13Д и съдовото стареене. В едно скорошно проучване се прави оценка артериалната скованост при пациенти с Т13Д без известни ССЗ и се сравнява с други инструменти за оценка на риска от ССЗ, използвани при Т13Д [261]. Изследвани са 54 пациенти с давност на заболяването поне 10 години. Една четвърт от пациентите (24%) показват преждевременно повишена скованост на аортата, определена въз основа на каротидно-феморалната скорост на пулсовата вълна, cf-PWV. Cf-PWV е силно свързана с резултата от КАКС, дебелината на каротидната интима-медия, централните хемодинамични параметри и диабетното бъбречно заболяване, както и на изчисления СС риск по системата STENO. В друго скорошно проучване се прави оценка на Steno Type 1 Risk Engine и артериалната ригидност [262]. Изследвани са 179 пациенти с Т13Д, без известни ССЗ. Установява се, че аортната PWV се повишава успоредно с изчисления сърдечно-съдов риск ( $6,4 \pm 1,0$ ,  $8,4 \pm 1,3$  и  $10,3 \pm 2,6$  m/s;  $p < 0,001$ ). Като най-добрите гранични точки на aPWV в проучването се приемат 7,3 m/s (чувствителност: 86%, специфичност: 83%) и 8,7 m/s (чувствителност: 76%, специфичност: 86%) за умерен/висок и висок риск, съответно. През 2021 са изследвани 25 деца с Т13Д. Установява се, че повишената артериална скованост и увеличените разлики между изчислената и измерената PWV, както и между хронологичната и очакваната съдова възраст показват, че EVA може да се развие при деца с Т13Д дори при нормални амбулаторни нива на АН [263].

Скорошни проучвания предполагат, че коронарният артериален калциев скор (КАКС) има предсказваща стойност, особено при асимптоматични субекти с коронарна артериална болест [264, 265]. Доказателствата от Мултиетническото изследване на атеросклерозата (MESA) показват, че измерването на КАКС може значително да помогне за прекласифицирането на тези в риск [266]. Както артериалната ригидност, така и КАКС са важни предиктори за неблагоприятни сърдечно-съдови резултати в общата популация. Съответно е важно да знаем каква е връзката между артериалната ригидност и риска от по-висок КАКС. Малко проучвания са изследвали връзката между тези два параметъра, като са използвали брахиално-глезенната PWV на (b-a PWV) като определящ фактор за ригидност. Той, обаче, отразява артериалната ригидност върху по-голяма артериална дължина и включва както еластични, така и мускулни артерии, и дава по-слаби доказателства за прогнозиране на ССЗ [267]. Проучване, включващо кохорта от Swedish CArdioPulmonary bioImage Study (SCAPIS) показва, че повишената артериална ригидност, определена с cf PWV, е свързана със субклинична атеросклерозата, измерена чрез КАКС [268].

Освен това, КАКС в последните години получи повишено внимание, тъй като не само е неинвазивно изследване, но също така е доказано, че е по-чувствителен от коронарната

ангиография при прогнозиране на бъдещи сърдечни събития при асимптоматични индивиди [269, 270]. Причина за това е, че повечето инфаркти се случват в зони на коронарни съдове без значителна стеноза [271]. Предимствата на КАКС включват ниска цена, възможност за приложение без използване на контрастен материал и минимална подготовка.

В обзор, оценяващ риска от КАБ при болни с Т13Д, КАК сканирането се описва като важен метод за ранно диагностициране на асимптомна коронарна артериална болест при тези пациенти [17].

## **2.5. Начин на живот**

Начинът на живот се влияе от социално-икономически, образователни и културелни фактори. Той е тясно свързан със здравословното състояние на всеки индивид. При лицата с Т13Д, голямо влияние върху начина на живот има подходящата схема на лечение. За по-голяма част от тези пациенти, лечението на избор е интензивна инсулинова терапия, с корекция на дозата според гликемията, съдържанието на макронутриенти в храненията и планирана физическа активност.

Физическата активност има множество известни благоприятни ефекти в общото население, включващи подобряване на общото състояние, намален риск от ССЗ смъртност, хипертония, затлъстяване, дислипидемия, развитие на Т23Д, остеопороза и различни видове рак. Някои от тези ефекти са документирани и при пациенти с Т23Д, но наборът от доказателства за Т13Д е ограничен [272].

Пациентите с Т13Д имат по-ниски от препоръчаните нива на физическа активност, но тези нива са подобни на тези индивиди без диабет [273]. Освен това, заседналият начин на живот се свързва с лош гликемичен контрол при млади пациенти с Т13Д [274]. Влиянието на физическата активност върху гликемичния контрол може също да зависи от формата на тренировката. Смята се, че само редовните тренировъчни програми за аеробни упражнения значително подобряват острия и хроничния гликемичен контрол [275]. Интересно е, че добавянето на кратки упражнения с висока интензивност към аеробни упражнения може да намали риска от късни хипогликемични епизоди, възникващи след тренировка.

Друг важен фактор е, че физическата активност е ефективна при лечението на дислипидемия в общата популация. По-голямата част от проучванията при пациенти с Т13Д подкрепят наличието на благоприятен ефект от физическите упражнения върху нивата на липидите, който е подобен на популацията без диабет и не зависи от нивата на гликемията и намаляването на теглото. При пациенти с Т13Д физическата активност е особено ефективна за повишаване на концентрацията на HDL-холестерола, но също така значително намалява

LDL-холестерола и триглицеридите [276, 277]. Друг важен момент е, че физическите упражнения повишават инсулиновата чувствителност при пациенти с T1DM [278], което може да окаже влияние върху хода на заболяването.

Храненето е от основно значение при болни с T13Д. Според клиничните консенсусни насоки на Международното общество за педиатричен и юношески диабет (ISPAD), диетичните препоръки се основават на принципи на здравословно хранене, подходящи за всички деца и семейства [279]. Това позволява индивидуализирани диетични съвети, които да не се намесват в начина на ежедневна дейност на пациента. Ограниченията върху постоянното дневно съдържание на въглехидрати в храненията може да са важно съображение, когато се използва предварително смесен инсулин или фиксирано базално-болус лечение. В тези схеми на лечение ежедневните вариации на съдържанието на въглехидрати са свързани с повишено ниво на HbA1c [280]. Пациентите, които коригират дозите на инсулина спрямо съдържанието на въглехидрати в храната, не се нуждаят от подобни ограничения, за да постигнат адекватен контрол на гликемията [281].

Някои неправилни хранителни навици могат да имат отрицателен ефект върху метаболитния контрол на заболяването и като следствие, могат да доведат до повишен риск от усложнения. Тези неправилни хранителни навици включват особено честа консумация на храни и напитки с висок гликемичен индекс (GI) или диета с ниско съдържание на въглехидрати и богата на наситени мазнини. Пациентите с T13Д, които често консумират храни с висок гликемичен индекс (GI), имат лошо контролирана постпрандиална гликемия, повишена стойност на HbA1c и понижена концентрация на HDL-холестерола [282]. От друга страна, важно е пациентите да бъдат съветвани да не увеличават приема на наситени мазнини при въвеждане на диета с нисък гликемичен индекс, което се наблюдава в кохортата на DCCT. Другата причина за повишен прием на мазнини при някои пациенти с T13Д може да бъде хранене с ниско съдържание на въглехидрати, което болните използват в опит да се сведе до минимум необходимостта от инсулинови инжекции или да се отслабне. В резултат на това хората с T13Д консумират диета с по-високо съдържание на мазнини и наситени мазнини от препоръчаното и дори по-високо от общото население [283].

Като важни екзогенни рискови фактори за развитие на ССЗ се считат тютюнопушенето и употребата на алкохол.

ССЗ са водеща причина за смърт при пушачите. В световен мащаб повече пушачи умират от сърдечни заболявания, отколкото от респираторни заболявания или всички форми на рак взети заедно. Тютюнопушенето е водещата предотвратима причина за заболяемост и

смъртност в Съединените щати и е основен независим рисков фактор за развитие на сърдечно-съдови заболявания [284]. Рискът от развитие на ССЗ е значително по-висок при възрастни със захарен диабет в сравнение с възрастни без захарен диабет, и пушенето може да увеличи този риск [285]. Доказано е, че тютюнопушенето увеличава риска от преждевременна смъртност и микроваскуларни и макроваскуларни усложнения при възрастни със захарен диабет [286, 287].

Данните от Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS) показват, че разпространението на тютюнопушенето при млади възрастни със захарен диабет е подобно на разпространението в общата популация [288].

Малко са проучванията, изследвали разпространението на употребата на тютюн и кардиометаболитните рискови фактори, свързани с тютюнопушенето при болни с Т13Д. В проучването SEARCH for Diabetes in Youth, проведено при лица между 10 и 22 години, се установява че употребата на тютюн преобладава сред младежите със захарен диабет и подкрепя доказателства, че разпространението на няколко кардиометаболитни рискови фактора е по-високо при настоящите пушачи, отколкото при непушачите [289].

Връзката между консумацията на алкохол и ССЗ е сложна и са публикувани множество отделни изследователски доклади по този въпрос. Поради потенциалните благоприятни ефекти от консумацията на алкохол върху някои резултати от ССЗ, връзката между консумацията на алкохол и ССЗ, по-специално исхемичната болест на сърцето (ИБС), е противоречива и силно обсъждана [290, 291, 292].

Консумацията на алкохол е многоизмерна и няма единно съгласие за това как да се определят различните нива на консумация на алкохол, съответно това, кое да се счита за ниска, умерена и тежка консумация на алкохол, варира в широки граници. Според Европейските препоръки от 2021 г. [293], горната безопасна граница на алкохолна консумация е около 100 г чист алкохол на седмица. Начинът, по който това се изразява в броя на напитките, зависи от размера на порцията, като стандартите се различават в различните страни, най-вече между 8 и 14 гр. на напитка. Например, в Обединеното кралство една стандартна единица е 8 гр. чист алкохол, в САЩ е 14 гр. за стандартна напитка, а в Канада е 13,6 гр. [294]. Тази граница е сходна за мъжете и жените.

Сложна е връзката между диабета и алкохола. Резултатите относно краткосрочния ефект на алкохола при диабетици са противоречиви. Причината е в разликите между проучванията, като например дали алкохолът се приема с или без храна и дали се измерва нивото на глюкозата на гладно. Доказано е, че както гликемичният контрол, така и производството на глюкоза се влияят от алкохола [295, 296]. Освен това, алкохолът също така може да доведе до



хипогликемия [297]. А контролът на диабета може да бъде отрицателно повлиян дори от малки количества алкохол [298].

Има някои доказателства, че умерената консумация на алкохол може да има благоприятно дългосрочно въздействие върху хода на диабета. В едно малко проучване, участниците с диабет, които са пиели по една чаша вино на ден за тримесечен период на изследване, са били с по-ниски стойности на глюкоза на гладно в сравнение с въздържателите [299]. При проведен мета-анализ, изследващ връзката между употребата на алкохол и коронарната болест на сърцето и смъртността при диабет тип 2, се е установило, че нивата на коронарна болест на сърцето и коронарна сърдечна смъртност са значително по-ниски и при трите категории употребяващи алкохол в сравнение с въздържателите [300]. В допълнение, непиещите са имали по-голям риск от обща смъртност в сравнение с групата с употреба на най-малко количество алкохол, но не и в сравнение с групите с прием на по-сериозни количества. Освен това, честотата и количеството на употребата на алкохол са обратно пропорционални на риска от развитие на коронарна артериална болест сред жени в постменопауза с диабет [301].

Относно връзката между Т13Д и употребата на алкохол е проведен систематичен анализ, включващ 13 проучвания [302]. От тях, 8 проучвания съобщават, че етанолът е свързан с повишен риск от хипогликемия поради намаляване на плазмената глюкоза, нарушен контрарегулаторен отговор, усещане за хипогликемия и когнитивна функция, а 5 проучвания не съобщават за повишен риск от хипогликемия. Въпреки това, доказателствата за това как да се предотврати хипогликемия, предизвикана от етанол, са оскъдни. Също така в анализа са включени препоръки от 13 диабетни асоциации. Всички те препоръчват етанолът да се консумира само с храна.

Важно е да се отбележи и връзката между социално-икономическия статус и протичането на Т13Д. Такъв анализ е проведен в проучването Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complication Study. По-ниското образование се свързва с повишен риск от развитие на тежко бъбречно заболяване, както и коронарна артериална болест (КАБ), а по-ниският доход се свързва с автономна невропатия и периферно артериално заболяване [303]. Установено е също, че по-високото ниво на образование е свързано с по-ниска смъртност сред болните с Т13Д [304]. Също така, по-ниският семеен доход е свързан с по-лош гликемичен контрол [305].

## **2.6. Глобален сърдечно-съдов риск**

Глобалната оценка на риска от ССЗ (наричана още оценка на абсолютния риск, оценка на общия риск или оценяване на риска) е интегриран подход към превенцията, който

разпознава опасностите от множество рискови фактори, за да се определи абсолютният риск от развитие на ССЗ. Въпреки че разработването на глобална оценка на сърдечно-съдовия риск е в центъра на много изследвания, има малко сигурност относно нейната ефективност при превенцията на ССЗ [306].

Формулите и таблиците за прогнозиране на СС риск са инструменти, които позволяват идентифицирането на пациенти с висок риск от ССЗ. Тези инструменти позволяват ранни интервенции, свързани с промяна в начина на живот или лекарства за контролиране на модифицируемите СС рискови фактори. В клиничната практика по света се използват множество формули за прогнозиране на сърдечно-съдовия риск. В Съединените щати модифицираният Framingham Risk Score (FRS) е първия и най-често използвания инструмент [307]. Други такива инструменти са: Prospective Cardiovascular Munster Heart Study (PROCAM) [308] в Германия, Системата за оценка на коронарния риск (SCORE) [309] в Европа, United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) [310] в Обединеното кралство, Reynolds Risk Score [311, 312] и др.

Повечето препоръки за превенция на ССЗ при болни с Т13Д са извлечени от проучвания на Т23Д, въпреки че известните рискови фактори може би действат различно при двете заболявания. Изглежда, че хипергликемията оказва по-силно въздействие върху сърдечно-съдовия риск при Т13Д, отколкото при пациентите с Т23Д [313]. Съответно, механизмите за калкулиране на риска, налични за общата популация и за пациентите с Т23Д - като моделите Framingham и UK Prospective Diabetes Study [UKPDS], които не отчитат тези фактори или наличието на микроваскуларни усложнения, подценяват риска от ССЗ при пациенти с Т13Д [314]. В Pittsburgh EDC Study както уравненията на Framingham, така и UKPDS Risk Engine имат лоша прогностична стойност на КАБ при болни с Т13Д. Наблюдаваните и очакваните вероятности се различават значително както за тежките, така и за общите резултати от ИБС, с най-големи несъответствия в най-рисковите категории. Сред малкото рискови резултати, разработени за прогнозиране на ССЗ при Т13Д [315, 316, 317], Steno Type 1 Risk Score [318] е може би с най-обещаващият резултат за прогнозиране на първото фатално или нефатално СС събитие сред популацията на Т13Д. За разлика от други модели, Steno Type 1 Risk Engine включва 10 рискови фактора (възраст, пол, продължителност на диабета, HbA1c, систолно АН, LDL-холестерол, скорост на гломерулна филтрация, албуминурия, тютюнопушене и физическа активност) и демонстрира силно представяне при прогнозиране на 10-годишни СС събития в кохорта от 4306 възрастни с Т13Д без предишни ССЗ събития в Дания [315]. Steno Risk Engine е по-добър в прогнозирането на петгодишен риск от фатално/нефатално атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване в сравнение с шведския T1DM Risk Score и

UKPDS Risk Engine. Освен това, чрез него са идентифицирани индивиди със субклинична атеросклероза при възрастни с Т13Д в Испания и Италия [319, 320].

Друг подход е оценката на риска от ССЗ през целият живот при лица с Т13Д. Пациентите на възраст под 40 години имат по-малък риск от развитие на СС събитие за период от 10 години, но рискът от развитие на ССЗ през целият им живот е много висок. По този начин, оценката на общия риск през целия живот може да бъде по-добра стратегия за идентифициране на пациенти, които са изложени на висок риск по-рано в живота. Въпреки че са разработени модели за пациенти с и без диабет и рискът през целия живот е засегнат в насоките на Европейското кардиологично дружество (ESC) от 2019 г. [98], недостатъците в тези прогностични модели остават. Те класифицират пациентите с Т13Д като такива в много висок риск от ССЗ ( $\geq 10\%$  10-годишен риск от фатални ССЗ), висок риск (5–9% 10-годишен риск от фатално ССЗ) и умерен риск (3–4% 10-годишен риск от фатални ССЗ събития). Според критериите на ESC/EAS повечето пациенти с Т13Д са с висок/много висок риск, което предполага много амбициозни таргетни цели за LDL-холестерол, по-строг контрол на АН и употребата на антиагреганти.

Проведено е и сравнение [321], което оценява съответствието между 2019 ESC/EAS класификация на риска от ССЗ и 10-годишните прогнози за риска от ССЗ, според Steno Type 1 Risk Engine, при 575 възрастни с Т13Д на средна възраст  $36 \pm 12$  години. Използвайки критериите на ESC/EAS, голяма част (45%) от пациентите с Т13Д без ССЗ са класифицирани като такива с много висок риск от ССЗ. Въпреки това сред тях нито един, който е на възраст  $< 35$  години и само 12% от тези на възраст  $\geq 35$  години може да бъде потвърдено, че са изложени на много висок риск от ССЗ чрез алгоритъма за прогнозиране на Steno Type 1 Risk Engine. Това проучване подчертава голямата разлика в двата инструмента, използвани за стратификация на риска.

Използването на сърдечно-съдови образни методи за оценка на риска от атеросклеротично ССЗ при асимптоматични пациенти е противоречиво. Съгласно препоръките Европейското атеросклерозно дружество от 2019 г., оценката на КАКС, каротидната плака и глезенно-брахиален индекс могат да се разглеждат като потенциално полезни при оценката на риска при асимптоматични пациенти с междинен или граничен сърдечно-съдов риск. Американската диабетна асоциация, от своя страна, не препоръчва скрининг на асимптоматични пациенти, тъй като крайният баланс между ползите, разходите и рисковете от такъв подход при асимптоматични пациенти остава спорен, особено в съвременната среда на агресивен контрол на рисковите фактори за КАБ [322].

## 2.7. Недостатъци на досегашните познания

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

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

Към момента не е налична достатъчна оценка на развитието на хипертонична болест, дислипидемия, натрупване на висцерална и епикардна мастна тъкан, както и ранна атеросклероза при болни с Т13Д. Нужно е конкретизиране на ползите от контрола на тези състояния, както и в каква възраст ползите стават значими. Това е от особено значение при преценка на навременна профилактика и лечение.

### **3. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО**

#### **3.1. Цел**

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

#### **3.2. Задачи**

За постигане на дисертационната цел, си поставихме следните задачи:

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

## 4. УЧАСТНИЦИ И МЕТОДИ

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

### 4.1. Участници

Изследвани са общо 183 участници, в съотношение 2:1, от които 124 лица с поне 15-годишна давност на тип 1 захарен диабет (Т1ЗД) и 59 здрави контроли без известни сърдечно-съдови и метаболитни заболявания, съобразени по пол, възраст и приблизително по индекс на телесната маса (ИТМ). След преглед на данните е установен 1 участник, който е с давност на диабета 11 год. Анализът на данните след изключването му от общия брой не показва значими разлики по нито един параметър, затова този участник не е изключен от окончателния анализ.

Броят на изследваните лица с Т1ЗД е определен по следния начин: По данни на Клиниката по детска ендокринология във Варна средно годишно новодиагностицираните случаи на Т1ЗД от региона на Североизточна и Източна България са 12-15, което за 30 год. период предполага около 400 нови пациенти. При 8,7% горна граница на смъртност от Т1ЗД в региона [323], както и предвидени около 20% миграция и 20% отказ за участие, броят на предвидените участници (n=120) е 80-100% от всички налични и желаещи да участват лица с Т1ЗД.

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

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

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

#### ***4.1.1. Критерии за включване:***

- Пациенти с над 15 г. давност на тип 1 захарен диабет;
- Здрави доброволци от същия пол и възраст и със сходен ИТМ;
- Желание за участие, удостоверено с писмено информирано съгласие;

#### **4.1.2 Критерии за изключване:**

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

## **4.2. Методи**

### **4.2.1. Структурирано интервю**

Анамнеза бе снета от всеки участник, като получената информация попълнихме в анкетна карта (Приложение 1). Включихме информация относно демографски данни: датата на диагноза на диабета; история на диабетния контрол (известни стойности на HbA1c%); остри усложнения – ДКА и тежки хипогликемии в последните 5 години, вкл. в последните 3 месеца; налични микроваскуларни и др. усложнения; фамилна обремененост за преждевременно ССЗ и диабет/метаболически синдром, минали и придружаващи заболявания, наличие на остро или хронично възпалително или друго аутоимунно заболяване, прием на медикаменти в момента на проучването – доза и продължителност, вкл. история на приложението на инсулин и последен инсулинов режим, инсулинова доза. Включихме въпроси относно рисковото поведение (тютюнопушене, алкохол, наркотични вещества и др.), особености в хранителните навици, режим на хранене, предпочитани храни; социално-икономически статус, базиран на образование, професия и настоящ доход. Въпросникът за качество на живот и въпросникът за хранителните навици (food questionnaire, 24 hour food recall) са изготвени от специалист по хранене и диететика (Приложение 2, 3, 4). Особеностите и характер на физическата активност в момента са включени в отделна анкетна карта (Приложение 5).

#### **4.2.2. Антропометрични данни**

Антропометричните данни на всеки участник бяха снети по еднакъв протокол. Теглото определихме с точност до 0,1 kg посредством калибрирана дигитална везна SECA 861 (SECA Ltd, Hamburg, Germany). Ръстът измерихме с точност до 1 mm с помощта на преносим ръстомер SECA 214 (Seca Ltd., Hamburg, Germany) при изправен стоеж и глава, позиционирана при хоризонтална Франкфуртска равнина. Обиколката на талията (ОТ) измерихме с точност до 1 mm с неразтеглив, еластичен метър SECA 201 (Seca Ltd., Hamburg, Germany), разположен на хоризонталната линия, разделяща дясната средна аксиларна линия между долния ръб на X-то ребро и крилото на илиачната кост. Изследването се проведе след отстраняване на всички горни дрехи на участниците, в края на спокойно издишване, при липса на разговор с участника. Коремната обиколка измерихме двукратно при спазване на един и същ протокол и използвахме осреднена стойност. ИТМ изчислихме по стандартната формула за всеки участник  $ИТМ = \text{Тегло (kg)} / \text{ръст}^2 (\text{m}^2)$ . Изчислихме индексът ОТ/ръст (ОТ/Р) за всеки участник. Наличието на наднормено тегло (НТ) и затлъстяване определихме по общоприетия начин, като НТ дефинирахме при ИТМ между 25-29,99 kg/m<sup>2</sup>. Като затлъстели определихме онези участници, при които ИТМ е над 30 kg/m<sup>2</sup>. Наличието на абдоминално затлъстяване определихме клинично като  $ОТ \geq 94$  см при мъжете и  $\geq 80$  см при жените. Изчислихме и индекс ОТ/Р, като за абдоминално затлъстяване приехме стойности  $>0,5$  [324].

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

#### **4.2.3. Лабораторни изследвания**

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



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

#### ***4.2.4. Образни изследвания***

Компютър-томографско изследване проведохме на Siemens Somatom Definition 128 Dual Source CT, за определяне на обема епикардна мастна тъкан и за изчисление на коронарния калциев скор. Изследването се проведе нативно, без премедикация, синхронизирано с ЕКГ в диастола, използва се ниско-дозов протокол за определяне на КАК скор (2 x 64 x 0.625 мм колимация, 120 kV напрежение на тръбата, автоматичен ампераж 24-80 mA). Измерването на КАКС (CAC score) се извърши полуавтоматично по метода на Agatston [325] със специализиран софтуер на работна станция Syngo, Siemens Healthineers, Erlangen, Германия.

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

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

#### ***4.2.5. Оценка на риска от ССЗ при участниците с Т13Д***

Изчисляването на глобалния СС риск се извърши с помощта на специфични за Т13Д формули: формулата Steno T1DM risk engine (ST1DMRE) [318] за оценка на индивидуалния 10-годишен сърдечен риск и и според препоръките от 2019 г. на Европейското дружество по кардиология ESC [96] и според Фрамингамския рисков скор.

#### 4.2.6. *Определяне на съдовата възраст*

Проведохме сравнение между реалната хронологична възраст и съдова/сърдечна възраст, изчислена по Фрамингамския рисков скор [257].

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

$$1. ePWV = 7.84 - 0.33 \times \text{age} + 3.8 \times 10^{-3} \times \text{age}^2 - 1.97 \times 10^{-5} \times \text{age}^2 \times \text{MeanBP} + 2.5 \times 10^{-3} \times (\text{age} \times \text{meanBP}) - 1.9 \times 10^{-3} \times \text{mean BP} \quad [256]$$

и

$$2. PWV = 9.58748315543126 - 0.402467539733184 * \text{age} + 4.56020798207263 * 10^{-3} * \text{age}^2 - 2.6207705511664 * 10^{-5} * \text{age}^2 * \text{mbp} + 3.1762450559276 * 10^{-3} * \text{age} * \text{MBP} - 1.83215068503821 * 10^{-2} * \text{MBP} \quad [326],$$

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

Средното АН изчислихме по формулата :

$$\text{MBP} = \text{DBP} + 0.412 * (\text{SBP} - \text{DBP}) \quad [327], \text{ където MBP – средно АН, SBP – систолно АН, DBP – диастолно АН.}$$

Използвахме този метод на изчисление на средното АН, тъй като има данни, че тази формула за изчисление на средното АН е по-добра от класическата  $\text{CrAN} = \text{ДАН} + 0,333 (\text{САН} - \text{ДАН})$  и от други формули, които включват и други параметри за предсказване на ССЗ, като левокамерна мускулна маса, каротидна PWV и др. [328].

#### 4.2.7. *Статистически методи*

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

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

Използвани са следните методи на анализ:

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

2. Метод на статистическото оценяване:

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

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

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

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

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

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

б/ интервални оценки

➤ Достоверна вероятност (сигнификантност) –  $p$

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

➤ Интервали на доверителност (CI)

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

3. Графичен метод.

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

4. Метод на персентилите – при определяне на някои подгрупи са определени квантили (25-ти, 50-ти и 75-ти персентил на разпределението) или тертили (33-ти, 66-ти персентил), ако няма достатъчно участници в квантилите на разпределението. В някои случаи, където е уместно, сме прилагали бинарно разпределение чрез използване на 50-ти персентил за разделяне на участниците в подгрупи на висока и ниска активност поради малък брой на заявите този вид физически движения.

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

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

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

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

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

Където

$\beta_0$  – константа, наречена начална (intercept)

$\beta_i$  – изчислени регресионни коефициенти на променливите

$x_i$  – стойности на признаците  $n$ , включени в уравнението

9. Методи за оценка на съгласието между отделните функции за определяне на СС риск се приложи критерия на Cohen  $\kappa$  (капа). При стойности на капа близо до 1 съгласието между двата метода е перфектно, а ако е близо до 0 – двата метода се разминават. Стойности на  $\kappa=0,61-0,80$  показват добро съгласие между различните начини на изследване [329].

Освен това, за оценка на надежността на методите за изчисление на СС риск използвахме коефициента на вътрекласова корелация (intraclass correlation coefficient, ICC), Коефициентът на вътрекласова корелация е описателна статистика, която може да се използва, когато се правят количествени измервания на единици, които са организирани в групи. Описва колко силно единици в една и съща група си приличат. Той едновременно изразява корелацията и съгласието на различните оценъчни скали. Използвали сме метода на двупосочните смесени ефекти (Two-way mixed effects model). ICC стойност под 0,5 сочи за лоша надежност, между 0,5 and 0,75 – умерена надежност, между 0,75 и 0,9 – добра и над 0,9 отлична надежност [330]. Друг начин за оценка на надежността е чрез използване на коефициентът  $\alpha$  на Cronbach.

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

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

## 5. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

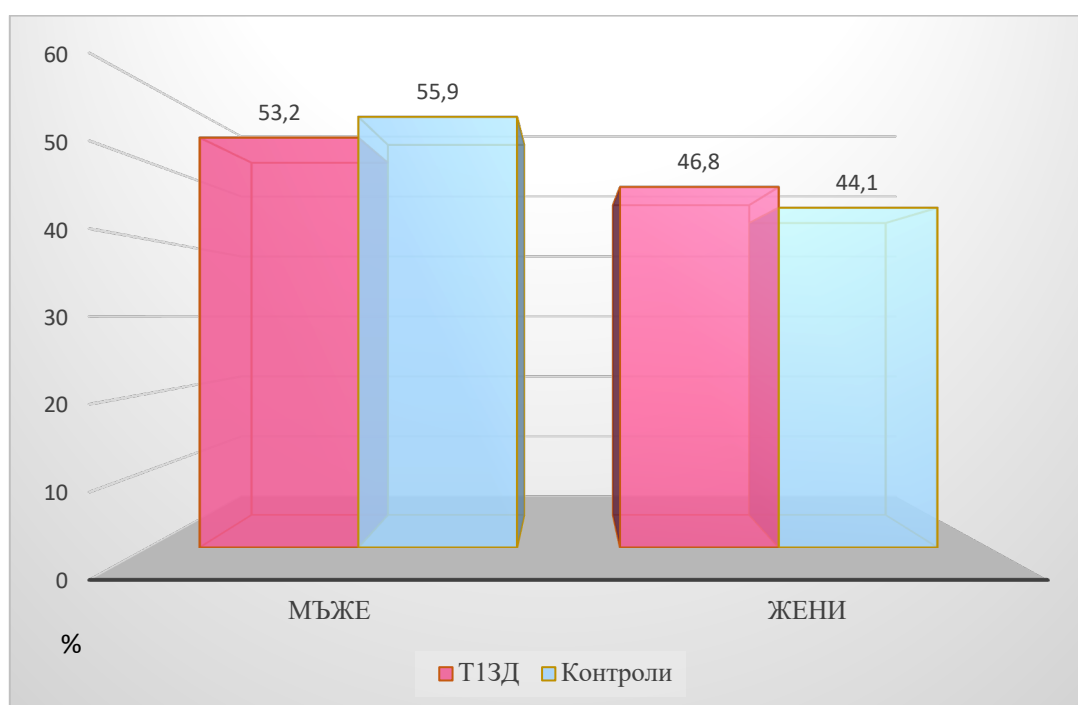
Изследвани са общо 183 участници, разделени в две групи: 124 от тях са с Т13Д и 59 здрави контроли, като двете групи пациенти са съответстващи по възраст и пол. Средна възраст на всички участници  $43,47 \pm 10,06$  год., 95%CI 42-44,94 г., ранг 19-67 г., медиана 45 год. и IQR 37-51 г.

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

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

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

Фиг.1. Разпределение на участниците по пол в двете групи.



### 5.1. Артериална хипертония

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

Средното АН според наличието на Т13Д показва значима разлика от 7,04 mm Hg, 95%CI 1,88–12,20 в САН между тези със и тези без Т13Д и незначима разлика в ДАН – 2,3 mm Hg, 95%CI -0,99–5,59 mm Hg (табл. 1).

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

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

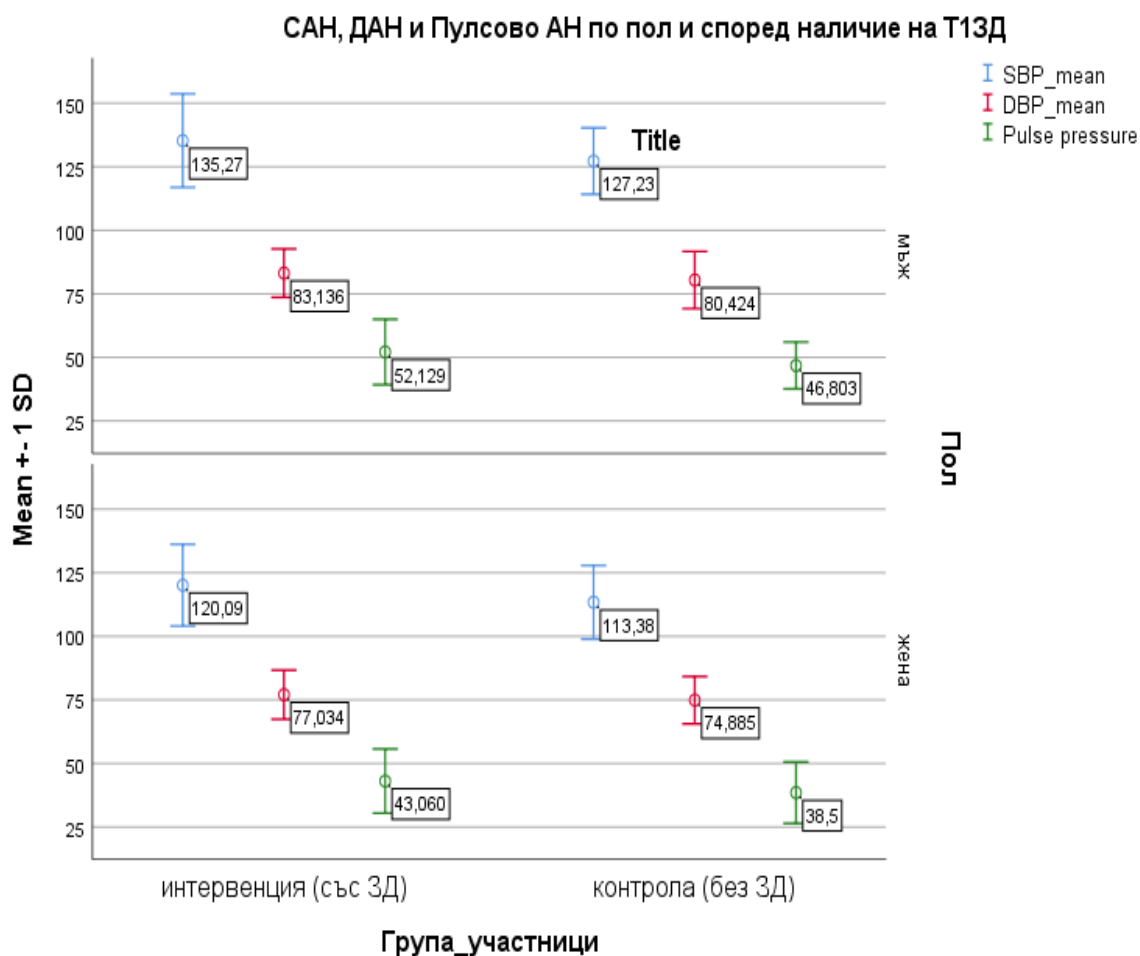
Стойностите на АН при болни с Т13Д и контролните участници по пол са показани в таблица 2 и фиг. 2.

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

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

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

**Фиг. 2.** Систолно, диастолно и пулсово АН по пол и по изследвана група.



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

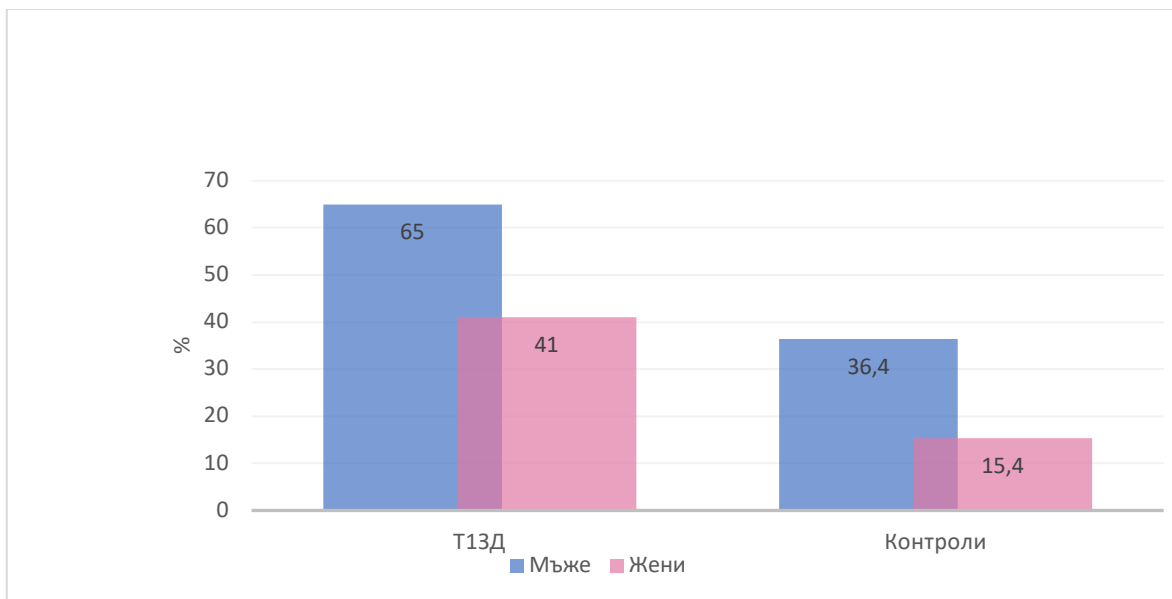


**Табл. 3.** Линејни регресионни модели, използвајќи поэтапен подход за избор на предиктори. Независими променливи: пол, возраст, наличие на Т13Д, ИТМ, креатинин, гликиран хемоглобин.

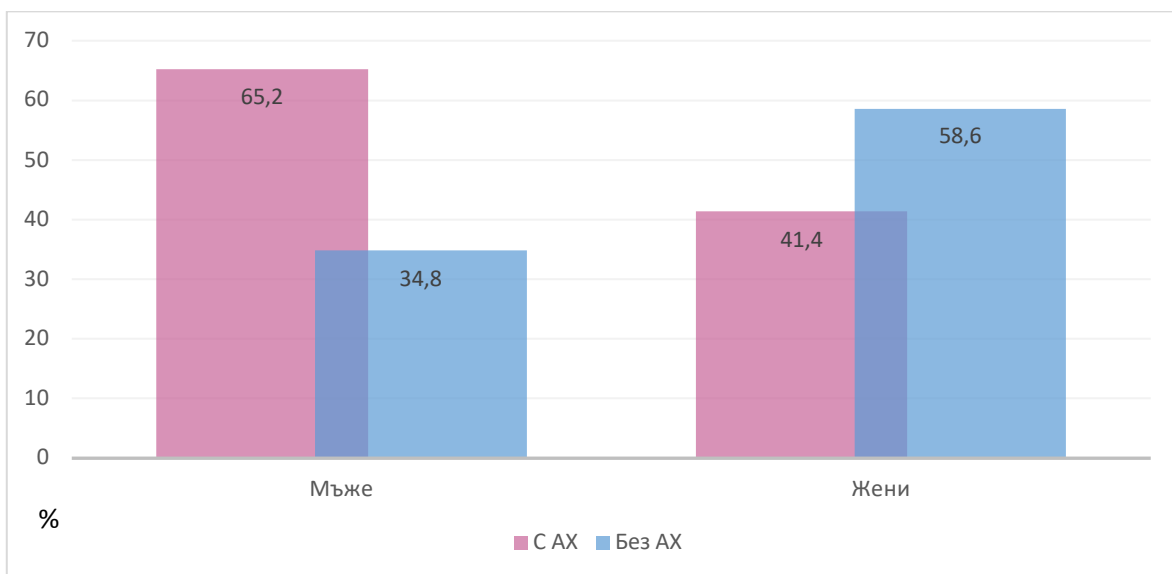
| Модел         | Бета коефициент | Стандартна грешка | p       |
|---------------|-----------------|-------------------|---------|
| <b>САН</b>    |                 |                   |         |
| Константа     | 111.75          | 9.70              | <0.0001 |
| Пол мъже/жени | -11.84          | 2.34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

АХ е налице при 84 (45,4%) от всички учесници. Значително по-честа е тя при пациентите с Т13Д, отколкото при контролите – 67 (54%) срещу 17 (27.1%),  $p=0.001$ . Също така, АХ е по-честа при мъжете, отколкото при жените – 55 (55.6%) срещу 28 (33.3%),  $p=0,011$  (Fisher's test). Разликата в честотата по пол е за сметка на учесниците с Т13Д – 43 мъже (65,2%) срещу 24 жени (41,4%),  $p=0,011$ , Fisher's test, докато при контроли разликата е незначима статистически – 12 мъже (36,4) срещу 4 жени (15,4%),  $p=0,085$  Fisher's test (фиг.3 и 4).

**Фиг. 3.** Честота на АХ според група и пол. Тестване за разлики между половете:  $p=0,008$  за Т13Д и  $p=0,085$  при контролите.



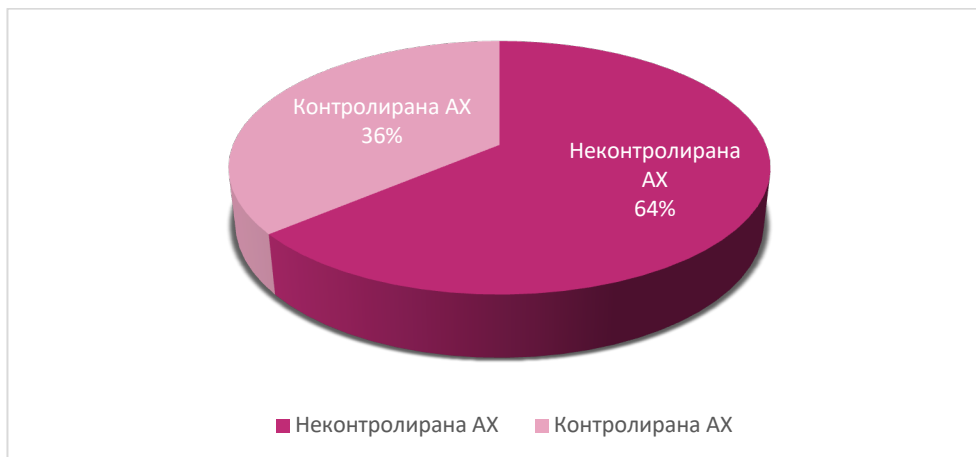
**Фиг. 4.** АХ според пола само при болни с Т13Д



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

Хипертонията е контролирана според целите на ESH/ESC [26] само при 30 (36%) от всички участници с АХ (фиг. 5), без разлика между болните с Т13Д и контролната група – 35,8% срещу 37,5%,  $p=0,9$ .

**Фиг. 5.** Контрол на АН при участници с АХ.



Ако приемем по-строгите цели на АН (<130/80), съгласно насоките на АНА/АСС [29], тогава само 13,25% от участниците с АХ са с контрол на АН, отново без разлика между двете групи.

### **5.1.1. Лечение на АХ**

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

### 5.1.2. Обсъждане

В това проучване установихме значително по-високи САН и ПН и тенденция към по-високо ДАН при пациенти с Т13Д в сравнение с контролите, независимо от техния пол. Средната предвидена разлика в АН между двете групи е 8,4/4,9 mm Hg. Колкото по-високо е артериалното налягане, толкова по-висок е рискът от ССЗ. Има голямо количество данни, които показват, че САН и ПН са по-важни прогностични фактори за заболяемостта и смъртността от ССЗ от ДАН [38, 39]. Това важи особено за пациенти с диабет и АХ. Едно важно обяснение на тази асоциация за повишения СС риск е наличната повишена артериална скованост при пациенти с Т13Д.

Лицата с Т13Д са със значително по-високо разпространение на АХ, отколкото при сходни контроли – всеки втори в сравнение с един на всеки четирима. Тези резултати са в съгласие с данните от други проучвания. В проучването САСТІ [23] разпространението на АХ е 43% при лица с Т13Д срещу 15% в контролната група, въпреки че тяхната кохорта е по-млада (средна възраст 38 години), но давността на Т13Д е сходна – 23 години. Съобщава се, че разпространението на АХ е по-ниско в проучването EURODIAB IDDM Complications, където около една четвърт от пациентите в това кръстосано проучване са били хипертоници [22]. Но, отново, популацията на Т13Д е по-млада (средна възраст 32 години) и с много по-ниска продължителност на заболяването – 14 години. Изследването на епидемиологията на диабетните усложнения в Питсбърг проследява проспективно пациенти с Т13Д в продължение на 10 години, където честотата на АХ е 29% [316]. В нашето проучване 25% от пациентите с хипертония са новодиагностицирани. Не открихме връзка на новооткрита АХ с нивата на НbА1с (пациенти срещу контроли) или лечение на диабет.

Седемдесет процента от пациентите с АХ в проучването са лекувани, но контрол е постигнат само при 36% според по-консервативната граница <140/90 mm Hg, и само при по-малко от 15%, ако са приложени по-строги критерии от <130/80 mm Hg. Нашите резултати са подобни на тези от други проучвания при Т13Д – лечение е приложено в 75% в Pittsburgh, 87% в САСТІ, 69% в EURODIAB [316, 23, 67].

Комбинираната терапия е предпочитаният начин за лечение на АХ от участниците в проучването – 40%, а от тях мнозинството използват „комбинация в едно хапче“. Това е и в съответствие с настоящите препоръки и тенденции за управлението на АХ. Комбинациите с фиксирани дози имат няколко предимства – по-добри резултати, икономически изгодни са и, най-важното, подобряват съответствието с алгоритмите на лечение [27, 28, 29]. Същата тенденция на по-висока употреба на комбинация беше забелязана в проучванията на EURODIAB [22]. АКЕ-инхибиторите са предпочитания клас и, заедно с АРБ, инхибиторите на

системата ренин-ангиотензин II представляват 60% от цялото лечение. Този факт е в съгласие с предишни проучвания при болни с Т13Д [23, 25, 64]. Доказано е, че тези лекарства имат значителни ренопротективни и сърдечно-съдови защитни ефекти при пациенти със захарен диабет, без вредни метаболитни странични ефекти. Интересна констатация е относително високият дял на бета-блокери и лекарствата с централно действие, които заедно съставляват над 40% от всички лекарства. Има няколко възможни обяснения на това откритие. Една от възможните причини е първоначалната автономна невропатия с по-висока сърдечна честота в покой. Друг фактор е терапевтичната инерция на техните лекари, които следват по-стари препоръки и са свикнали да разглеждат бета-блокери и диуретиците като първи избор за лечение на АХ.

## 5.2. Дислипидемия

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

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

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

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

В стойностите на триглицериди няма значима разлика между двете групи, както в абсолютни стойности, така и като отношение с HDL-холестерол. Числово ТГ са средно по-

високи с 0,22 ммол/л при Т13Д, както и отношението ТГ/HDL с 0,28, но тези разлики са незначими статистически,  $p=0,21$  и  $p=0,38$ , респективно. Високи нива на ТГ  $\geq 1,7$  ммол/л са намерени при 13,7% от тези с Т13Д и 13,6% за контроли,  $p=0,978$ .

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

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

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

### **5.2.1. Липиден статус и инсулинова резистентност**

Друг важен маркер, свързан с метаболизма, е инсулиновата резистентност (ИР). ИР означава намалена способност на инсулина да стимулира усвояването на глюкозата. Бета-клетките на панкреаса повишават производството и секрецията на инсулин като компенсаторен механизъм (хиперинсулинемия), докато глюкозният толеранс остава нормален. „Златният стандарт“ за количествено определяне на инсулиновата чувствителност е хиперинсулинемичната еугликемична кламп-техника. Предвид сложния характер на техниката са предложени и други начини за оценки на ИР, като най-популярен е хомеостазният модел за оценка на инсулинова резистентност (НОМА-IR). Основава се на математически модел (НОМА-IR = глюкоза на гладно (mM)  $\times$  инсулин на гладно (mU/L)/22,5) [331]. Нормално той е  $< 2,5$ , а над тази стойност се приема за повишен според някои автори [332]. В настоящото изследване НОМА-IR е значимо по-висок при болните с Т13Д, отколкото при контроли. Поради неравномерно разпределение се сравнява медиана на двете групи 7,07 (IQR 1,99-23,41) при Т13Д срещу 1,56 (IQR 0,86-2,74),  $p < 0,0001$  според непараметричния тест на Mann-Whitney. При групата Т13Д над 2/3 от лицата са с повишен НОМА-IR, а при контролите са само малко над 1/3 ( $\chi^2=16,66$ ,  $p < 0,0001$ ).

Предложен е друг по-нов индекс за оценка на инсулинова резистентност - триглицериди/глюкоза TuG, който се изчислява чрез измерване на триглицеридите и кръвната захар на гладно като:

$$LN [\text{tryglycerides (mg/dL)} \times \text{glucose (mg/dL)} / 2] [333].$$

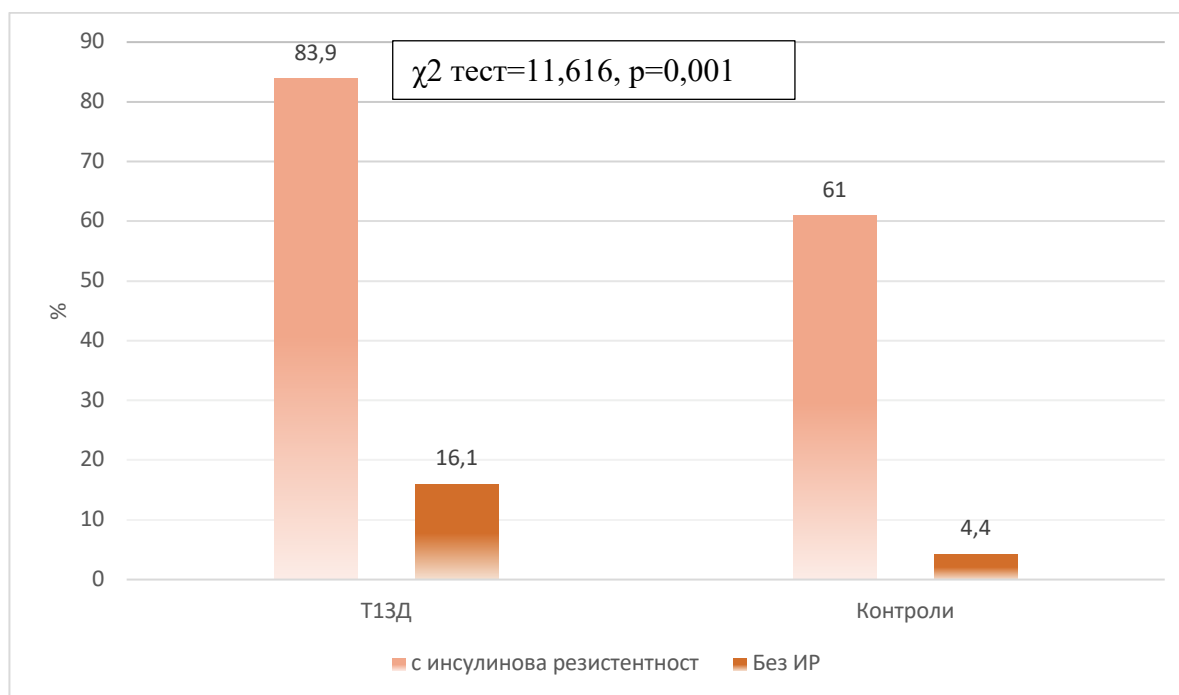
Според едно изследване на Salazar et al. [334], разделителна стойност за инсулинова резистентност е TuG индекс 4,49, с чувствителност 82,6% и специфичност 82,1% (AUC=0.889, 95% CI: 0.854-0.924). При нашите болни резултатът е представен на таблица 5.

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

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

Разликата е 0,30 единици в повече за лицата с Т13Д, 95%CI 0,19-0,42,  $p < 0,0001$  и те често имат ИР отколкото контролите, пресметнато чрез TyG индекс (фиг. 6).

**Фиг. 6.** Наличие на ИР, оценена чрез TyG индекс сред двете групи участници.



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

### 5.2.2. Дислипидемия и артериално налягане

Резултатите от нашето изследване показват, че участници с дислипидемия имат по-високи нива на САН и на ДАН, независимо дали са с Т13Д или без (табл. 6).

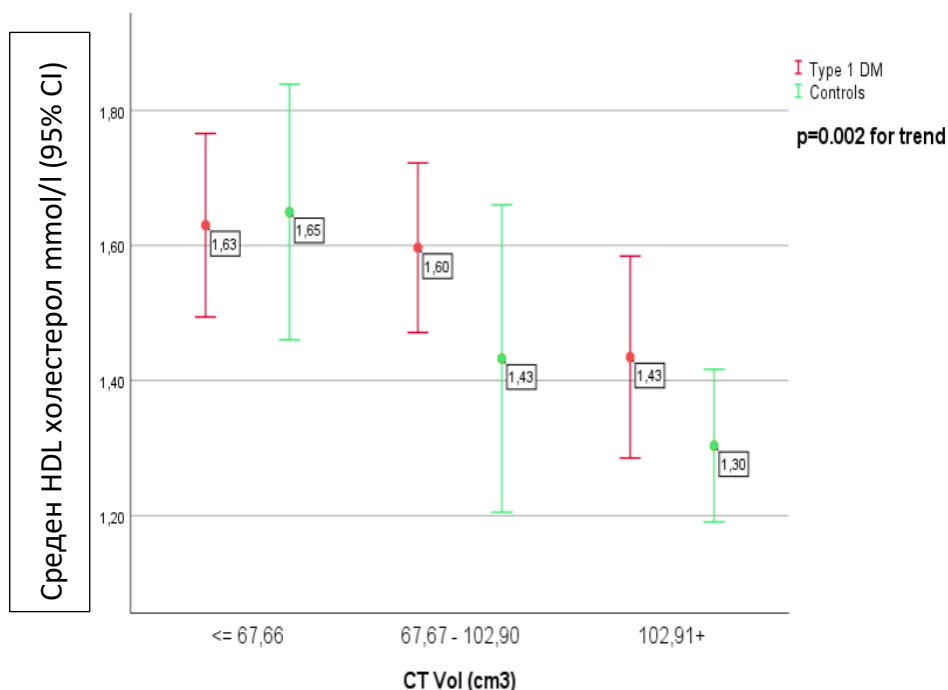




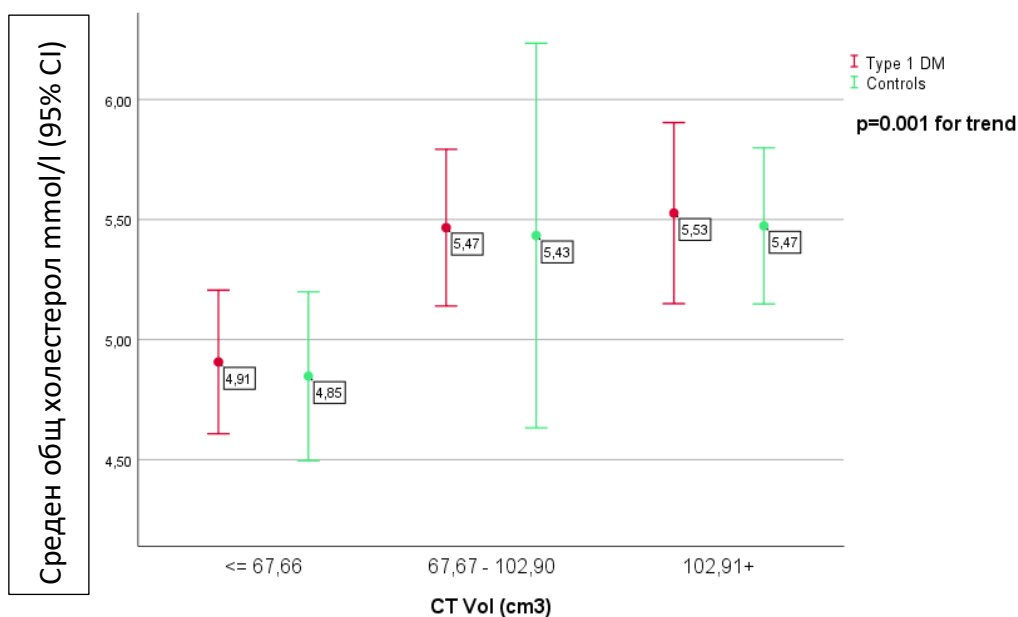
### 5.2.3. Липиди и образни маркери за повишен СС риск

Извършихме оценка на връзката на липидните показатели и епикардна мастна тъкан, оценена чрез КТ-метод и разделена по тертили на разпределението. Всички резултати се оказаха значими и зависимостите не се влияят от това дали участниците са диабетици или не (фиг. 7, 8, 9).

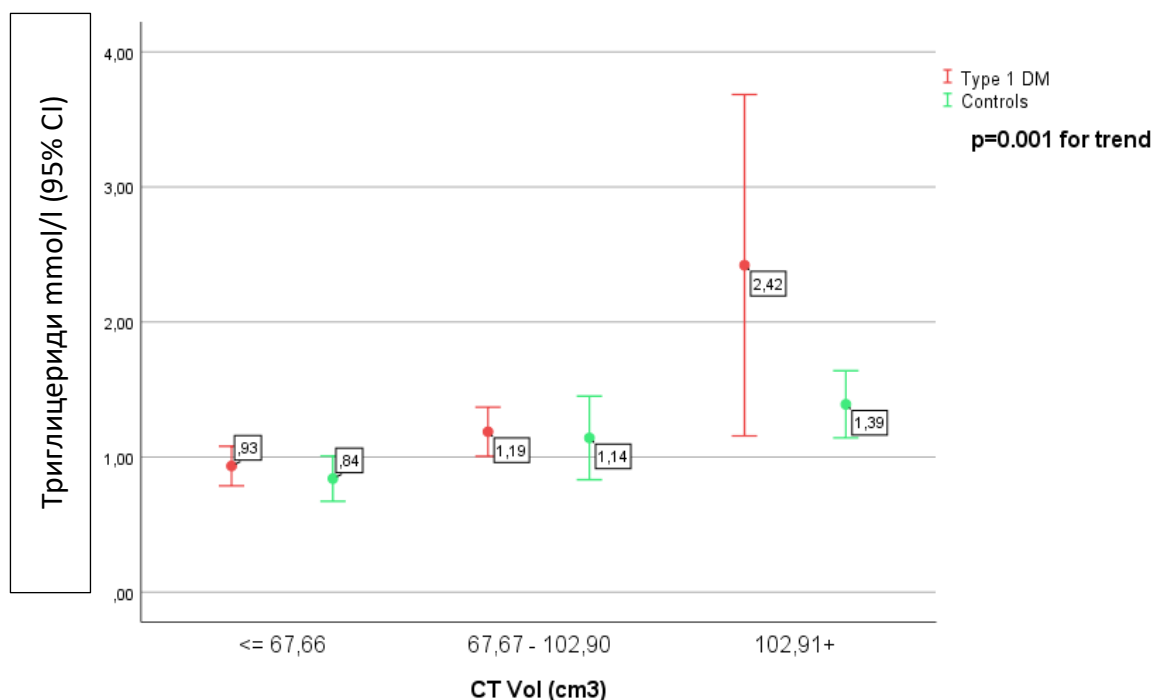
**Фиг. 7.** Разпределение на HDL-холестерол според ЕМТ тертили за болни с Т1ЗД и здрави контроли поотделно.



**Фиг. 8.** Разпределение на общ холестерол според ЕМТ тертили за болни с Т1ЗД и здрави контроли поотделно.



**Фиг. 9.** Разпределение на триглицериди според ЕМТ тертили за болни с Т13Д и здрави контроли поотделно.



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

#### 5.2.4. Таргет за липиди и лечение

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

Според препоръките от 2016 г.[335], където се приемат стойности под <1,8; <2,6; <3,0 според общият СС риск, участниците с постигнати прицелни стойности с Т13Д са 16 на брой (12,9%) и 25 (42,4%) за контроли,  $p<0,0001$ .

Според най-новите препоръки на европейското дружество по кардиология от 2019-2021 [98, 293], където прицелните стойности на LDL-холестерол са <1,4; <1,8; <2,6; <3,0, постигнати таргети се наблюдават само при 3 пациента с Т13Д (2,4%) и 21 (35,6%) при контролите,  $p<0,0001$ .

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

аторвастатинът – 5 участника с Т13Д (4%) и 1 от контролите (1,7%) или 40% от всички с липидопонижаваща терапия. Само 1 участник с Т13Д е на лечение със симвастатин (0,8%) или 6,7% от всички на липидопонижаваща терапия.

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

### **5.2.5. Обсъждане**

В нашето проучване установихме, че дислипидемията е еднакво силно разпространена както при лица с Т13Д, така и при контролите – 56,5% и 62,7%,  $p=0,52$ . Нашите резултати се доближават в голяма степен до вече проведени проучвания, въпреки че повечето от тях обхващат деца и млади възрастни. В SEARCH for Diabetes in Youth population, национално многоцентрово проучване в САЩ, оценяващо деца и млади възрастни с диабет, беше съобщено през 2006 г., че 47% от пациентите на възраст над 10 години са имали LDL > 100 mg/dL (> 2,6 mmol/L), а 15% - > 130 mg/dL (> 3,4 mmol/L) [336]. От тогава са проведени и други мащабни световни проучвания, които показват различно високо разпространение на дислипидемия в детската диабетна популация. През 2008 г. един център в Обединеното кралство показва, че 38% от децата с Т13Д имат LDL > 100 mg/dL (> 2,6 mmol/L) и 10,8% с LDL > 130 mg/dL (> 3,4 mmol/L) [337]. През 2015 г., проучване в Бразилия показва висок LDL > 100 mg/dL при 44% от лицата с Т13Д (на възраст 5–31 години) [338]. Голямо обсервационно проучване на пациенти с Т13Д в шведската клинична практика установи, че всяко 1 mmol/l увеличение на LDL-холестерола води до 9% по-висок риск от ССЗ при индивиди без липидопонижаващи лекарства. Същевременно, LDL-холестеролът не изглежда добър маркер за сърдечно-съдов риск при първична профилактика при пациенти със Т13Д [339]. Проучването EURODIAB Prospective Complications Study на болни с Т13Д също установи, че LDL-холестеролът не предсказва ССЗ [67].

Важно е, че привидно нормалните серумни концентрации на холестерол, често наблюдавани при болни с Т13Д, крият атерогенен липиден профил, с повишен липопротеин с междинна плътност и малък плътен липопротеин с ниска плътност (sdLDL) и дисфункционален липопротеин с висока плътност [340]. Освен това, нивата на HDL-холестерола често са нормални или дори високи, както и в нашата група, освен ако гликемичният контрол е лош или не се е развила нефропатия [341]. Допълнително рискът свързан с развитие на хипертриглицеридемия, е по-висок, отколкото в общата популация [342].

Въпреки тези познания, изследванията свързани с атерогенна дислипидемия при болни с Т13Д са ограничени. В едно неголямо проучване в Испания от 2008 година се установява, че всеки пети болен с Т13Д има хипоалфалипопротеинемия или хипертриглицеридемия [343]. Това не се потвърждава в нашето проучване, като участниците с атерогенна дислипидемия (Триглицериди >1.7 и нисък HDL-холестерол) са само 3,2% от диабетците и 3,4% от контролите.

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

Всички липидни параметри се увеличават линейно и значително с всеки тертил на ЕМТ, с изключение на HDL-холестерол, който намалява по подобен начин, независимо от състоянието на диабета. Резултатите ни съответстват на вече известни в литературата подобни констатации. В проучване на болни с Т23Д, се установява наличието на широка корелация между ЕМТ и нивата на общ холестерол, HDL-холестерол и триглицеридите [344]. Освен това, при изследване от 2008г., оценяващо ехографски измерена ЕМТ и рискови фактори за ССЗ, се установява позитивна асоциация между дебелината на ЕМТ и липидните параметри [345].

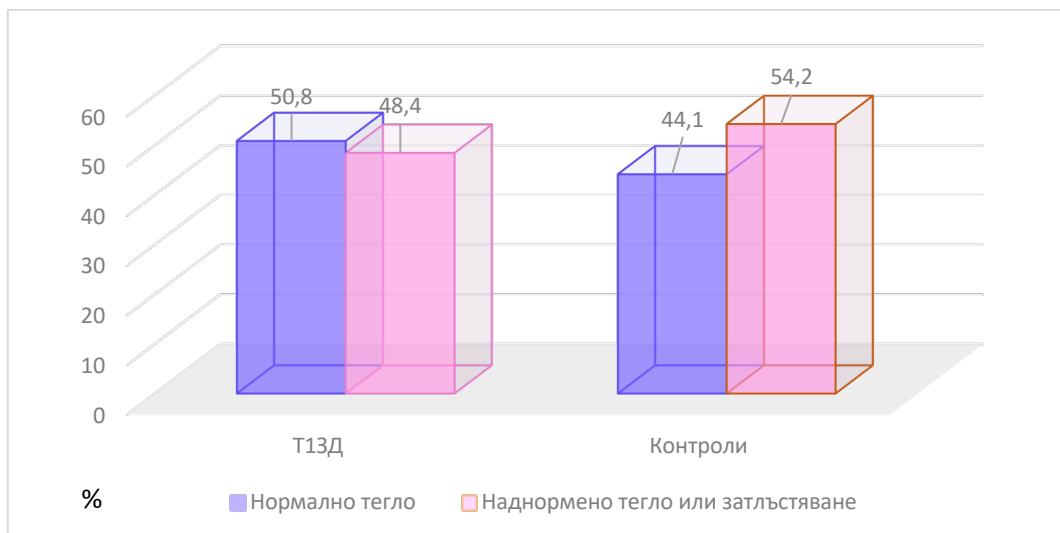
### 5.3. Затлъстяване

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

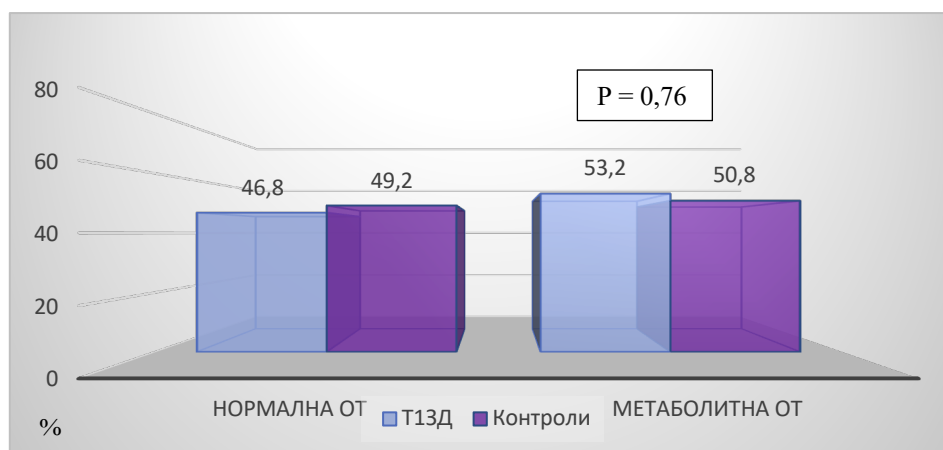
Контролите са по-често с наднормено тегло или затлъстяване – 54,2% от случаите и порядко с нормално тегло – 44,1%. При Т13Д 50,8% са с нормален ИТМ и 48,4% са с наднормено тегло или затлъстяване. ( $p=0,009$ ) (фиг.10)

По отношение на абдоминалното затлъстяване (определено като ОТ >94 см за мъже и >80 см за жени) няма разлика между двете групи (фиг. 11).

**Фиг. 10.** Разпределение на контроли и Т13Д според ИТМ.



**Фиг. 11.** ОТ при контроли и Т13Д.



### **5.3.1. АН и параметри на затлъстяване**

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

**Табл. 8.** ИТМ и хемодинамични показатели при Т13Д и контроли.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

### 5.3.2. ЕМТ и затлъстяване

Установи се отлична корелация между стойностите на ИТМ и измерената чрез КТ и МРТ епикардна мастна тъкан и в двете групи участници (табл. 16). В случая използвахме метода на Pearson поради по-нормалното разпределение на стойностите.

**Табл. 16** Корелация между МРИ и СТ методи за измерване на ЕМТ по категория ИТМ и пол, при болни с Т13Д и при контроли.

|          | Пол  | ИТМ   | Брой | MR/CT Vol-r | MR/CT Vol-p |
|----------|------|-------|------|-------------|-------------|
| Т13Д     | Жени | <25   | 31   | 0,960       | <0,0001     |
|          |      | 25-30 | 18   | 0,964       | <0,0001     |
|          |      | >30   | 8    | 0,930       | 0,007       |
|          | Мъже | <25   | 32   | 0,988       | <0,0001     |
|          |      | 25-30 | 25   | 0,991       | <0,0001     |
|          |      | >30   | 9    | 0,878       | 0,004       |
| Контроли | Жени | <25   | 20   | 0,940       | <0,0001     |
|          |      | 25-30 | 0    | -           | -           |
|          |      | >30   | 5    | 0,928       | 0,023       |
|          | Мъже | <25   | 7    | 0,986       | <0,0001     |
|          |      | 25-30 | 11   | 0,970       | <0,0001     |
|          |      | >30   | 15   | 0,710       | 0,007       |

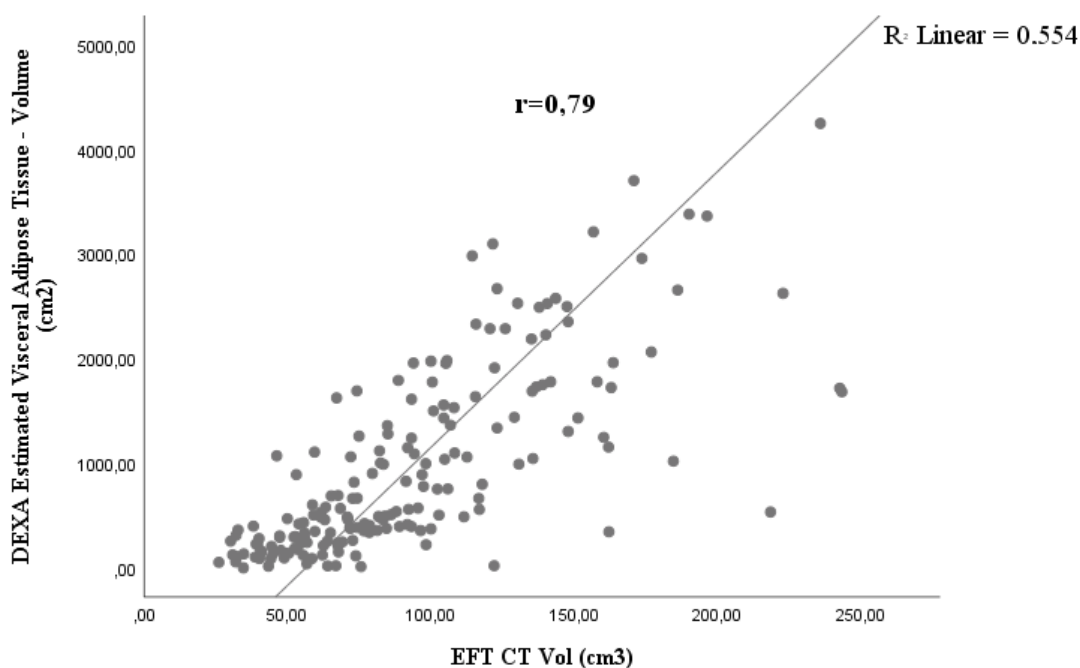
Значима корелация между ЕМТ, измерена по двата метода и ИТМ се установява при мъже с Т13Д и ИТМ<25, докато при тези с ИТМ между 25-30 корелацията е статистически лека към умерена. Поради малкият брой мъже с Т13Д и ИТМ>30, в тази група не се отчита значима корелация между обема на ЕМТ и ИТМ.

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

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

Установява се отлична корелация между двата образни метода за оценка на висцералната мастна тъкан – ЕМТ и изчислена висцерална мастна тъкан чрез DEXA (фиг. 12).

**Фиг. 12.** Корелация между ЕМТ чрез СТ и изчислена висцерална мастна тъкан чрез DEXA.



За всеки 1 см<sup>2</sup> увеличаване на обема ВМТ в областта на корема ЕМТ нараства линейно с 0,03 см<sup>3</sup>, независимо от възраст, пол и наличие на Т13Д (Табл 17).

**Табл. 17.** Множествен линеен регресионен анализ на ЕМТ и връзката и с изчислената висцерална мастна тъкан чрез DEXA, коригирана за пол, възраст и за наличие на Т13Д.

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

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

### **5.3.3. Обсъждане**

Затлъстяването се явява като един от основните рискови фактори за развитие на ССЗ. В доказателство на това са данните от проучването Global Burden of Disease Study от 2015 г, при което се установява, че повече от 2/3 от смъртните случаи при лица със завишен ИТМ, са били следствие на ССЗ [112].

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

Тези резултати до голяма степен корелират на вече известни доказателства, свързани с повишените стойности на ИТМ през последните години [346]. Например в проучването SEARCH for Diabetes in Youth се установява, че 22,1% от подрастващите с Т13Д са с наднормено тегло в сравнение с 16,1% от подрастващите без Т13Д. Всички те участват в Националното проучване за изследване на здравето и храненето (NHANES), затова сравнението е проведено в един и същ период от време и участниците са на сходна възраст [117]. Също така, при възрастни с Т13Д от проучването Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications (Pittsburgh EDC), разпространението на затлъстяването нараства до 22,7% [110], докато в сравнителните данни от възрастни без диабет в NHANES нивата на затлъстяване също се увеличават с течение на времето, достигайки 33,8% [118].

Висок процент на лица с повишена обиколка на талията се установява сред болните с Т13Д и контролите, като разлика между двете групи няма. Достатъчно са доказателствата, установяващи, че нивата на ВМТ, са свързани с променен кардиометаболитен рисков профил, предсказващ повишен риск от ССЗ [140, 141, 142]. Като допълнение към това, нашето изследване доказва, че САН и ДАН нарастват с повишаване на ИТМ и на коремната обиколка независимо от наличието на Т13Д, което допълнително повишава риска от ССЗ при тези лица.

Важен резултат от настоящото проучване е, че от направения анализ се установява увеличена ЕМТ при пациентите с дългогодишен Т13Д, за разлика от здравите контроли. Статистическият анализ демонстрира, че при мъжете с Т13Д се наблюдава значителна корелация между ЕМТ и ИТМ в групите с ИТМ < 25 kg/m<sup>2</sup> и между 25–30 kg/m<sup>2</sup> – резултат,

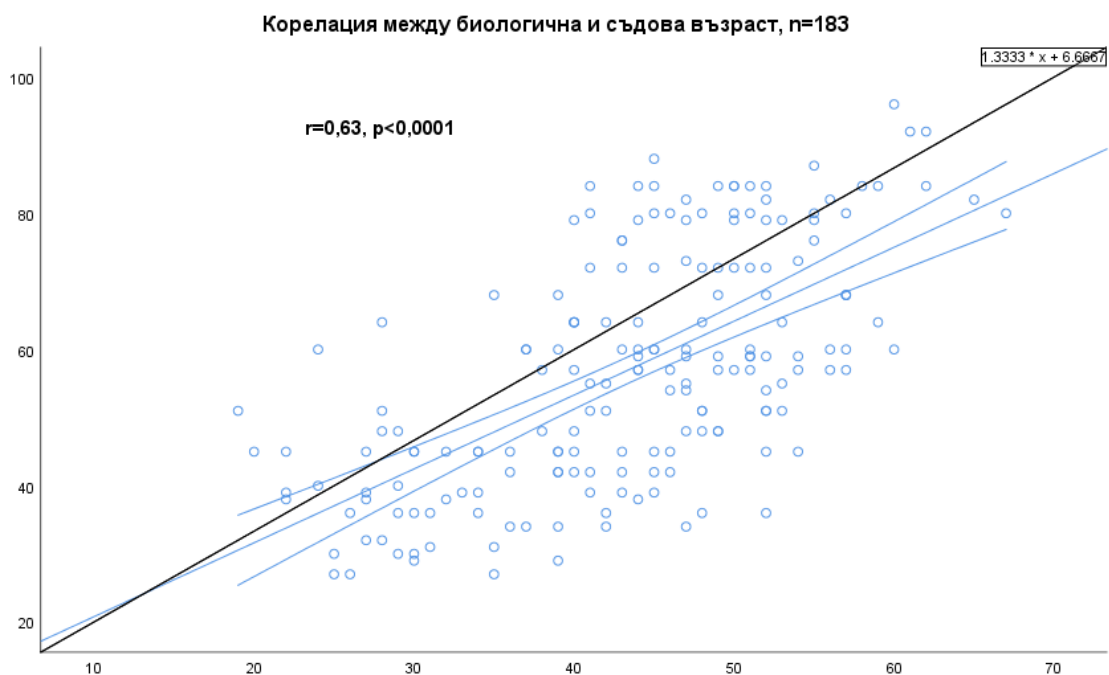
установен и в друго проучване [347]. Трябва да се има предвид, че вероятна причина за липса на добра зависимост при затлъстели диабетици в нашето проучване е свързано с относително малки брой пациенти в тази подгрупа. При контролите от всички групи не се открива корелация между ЕМТ и ИТМ, освен при мъжете в диапазона 25–30 kg/m<sup>2</sup>.

Наличието на много добра корелация между двата метода за определяне на ВМТ потвърждава, че ЕМТ нараства с увеличаване на ВМТ в областта на корема. Като се вземе предвид значимата паракринна и проинфламаторна функция на ЕМТ, увеличеният ѝ обем засилва рисковете за развитие на ССЗ. И това е независимо от наличието на Т13Д. Този резултат допълва вече известните данни, че дебелината на ЕМТ, измерена ехокардиографски, има добра корелация с ВМТ, измерена чрез КТ и МРТ [347a].

#### 5.4. Съдова възраст

Съдовото стареене е независим рисков фактор за ССЗ. Съдовата възраст представлява възраст, определена според съдовия статус, различна от хронологичната. В това изследване направихме сравнение между реалната хронологичната възраст и съдова/сърдечна възраст, изчислена по формула на базата на Фрамингамския рисков скор [257]. Оказа се, че съществува добра корелация между хронологичната и съдовата възраст, независимо от изследваната група – по Pearson  $r=0,63$ ,  $p<0,0001$ , и на Фиг. 13.

**Фиг. 13.** Корелация между биологична и съдова възраст на всички участници.



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

Повече пациенти с T13Д имат по-голяма васкуларна отколкото хронологична възраст в сравнение с контролната група, Chi-square тест=25,86,  $p < 0,0001$  (фиг. 14).

При разпределяне на участниците по категории спрямо разликата в съдовата и хронологичната възраст се установява, че при болни с T13Д 66,1% са с разлика повече от 10 години, докато в контролната група са само 30,5% (табл. 18).

**Фиг. 14.** Разпределение в % на лица с по-висока васкуларна възраст спрямо хронологичната при болни с T13Д и контроли



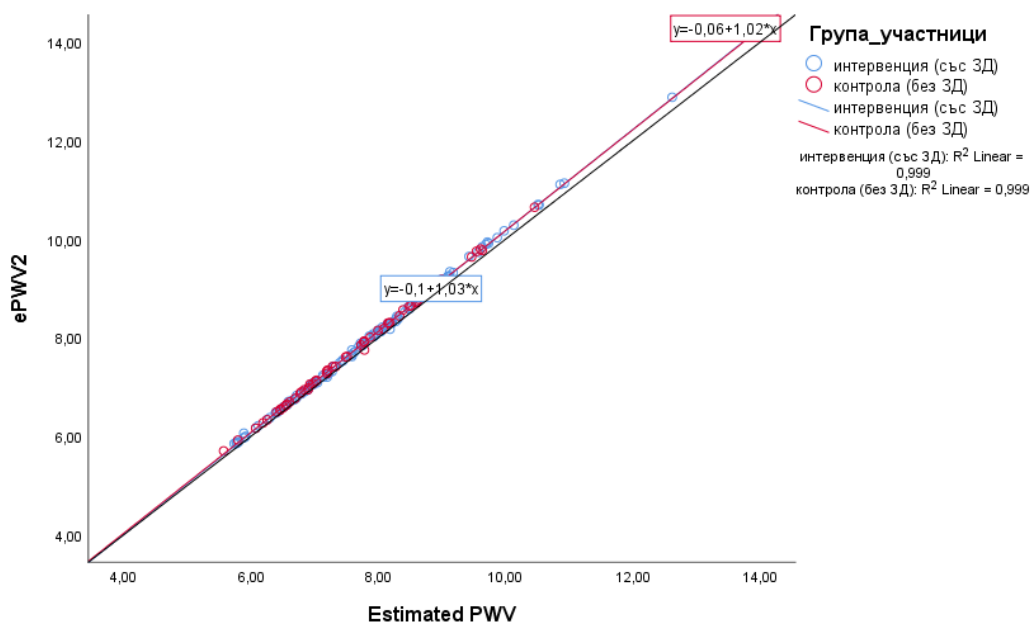
**Табл. 18.** Болни с T13Д и контроли, разпределени по групи според разликата в съдовата и хронологичната възраст,  $p < 0,0001$ .

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

### 5.4.1. Скорост на каротидно-феморалната пулсова вълна

В нашето проучване използвахме и друг метод за установяване на съдовото стареене, като използвахме изчислена скоростта на каротидно-феморалната пулсова вълна (PWV), което е най-приетият маркер за артериална ригидност. Очакваната скорост на пулсовата вълна (ePWV) е лесна за изчисление с помощта на уравнения, които илюстрират как скоростта на каротидно-феморалната пулсова вълна се влияе от възрастта и средното АН. И двата метода за изчисляване на ePWV добре отразяват артериалната ригидност, с коефициент на корелация 0,99,  $p < 0,0001$  (фиг. 15).

**Фиг. 15.** Корелация между двете формули за изчисление на ePWV по групи, регресионни уравнения за изчисление на ePWV по групи и  $R^2$  като мярка на вариабилността.



За съжаление, средните стойности на ePWV са сходни между двете групи – Т13Д и контроли (табл. 19).

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

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

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

По втората формула резултатите са сходни,  $p=0,431$  (табл. 20). Прави впечатление малко по-високите изчислени средни скорости на пулсовата вълна, когато се използва този метод.

**Табл. 20.** Средни стойности на ePWV, изчислена според втората формула при контроли и болни с Т13Д.

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

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

#### 5.4.2. Обсъждане

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



резултати между предсказването на възрастта на съдовете по рисковия профил и по изчисление на скоростта на пулсовата вълна, като последната отразява по-точно промените в съдовата стена.

По отношение на съдовата скованост, нашите резултати не показват значима разлика при болните с Т13Д спрямо контролите. Средните стойности на ePWV са сходни между двете групи. Не са такива резултатите от проведено наскоро проучване, което оценява артериалната скованост при 54 пациента с Т13Д с дълга продължителност на заболяването и все още свободни от известно ССЗ и сравнява cf-PWV с други инструменти за оценка на ССР, използвани при Т13Д. В проучването са включени 32 мъже и 22 жени на възраст  $46 \pm 9,5$  години, с давност на диабета  $27 \pm 8,8$  години, без известни ССЗ. Установено е, че значителна част (24%) от пациентите показват преждевременно артериално втвърдяване, което е силно свързано с рисковия резултат за STENO за бъдещи сърдечно-съдови събития [261]. Тези резултати са сравними с друго скорошно проучване на болни с Т13Д и Т23Д, без ССЗ [262]. В него участват 179 пациента с Т13Д, от тях 50,8% са мъже, а средната възраст е  $41,2 \pm 13,1$  години. Едно от обясненията защо нашите резултати се разминават с установените от други изследователи е, че ние не сме измервали cf-PWV директно, а сме я изчислявали. Въпреки добрата корелация между двата метода, посочена по-горе, директното изследване е винаги за предпочитане като по-точен начин за оценка на съдовата скованост. Още едно обяснение би било наличието на известни разлики в изследваните популации от други автори по отношение на пол, възраст и други.

## **5.5. Начин на живот**

### ***5.5.1. Физическа активност***

Физическата активност при участниците определихме по два начина: чрез въпросник и според отговорите им на въпроси от анкетна карта, която всеки от тях попълни, и чрез поставяне на акцелерометър за обективизиране на двигателната активност. Тук са представени резултатите от анкетния метод [349]. Информацията е свързана с активността за последните 7 дни, като всеки участник трябваше да определи колко дни и за какъв период от време я е провеждал (часове, минути). Като интензивна физическа активност определихме такава, изискваща физически усилия, които карат лицето да се задъхва (напр. бързо каране на велосипед, вдигане на тежести, копаене, аеробика и др.). Като умерена физическа активност определихме такава, изискваща умерени физически усилия и която кара лицето да се задъхва леко (напр. носене на леки товари, каране на велосипед в умерен темп, игра на тенис по двойки и др.). За ходенето пеша се включи и времето за движение по време на работа и къщи,

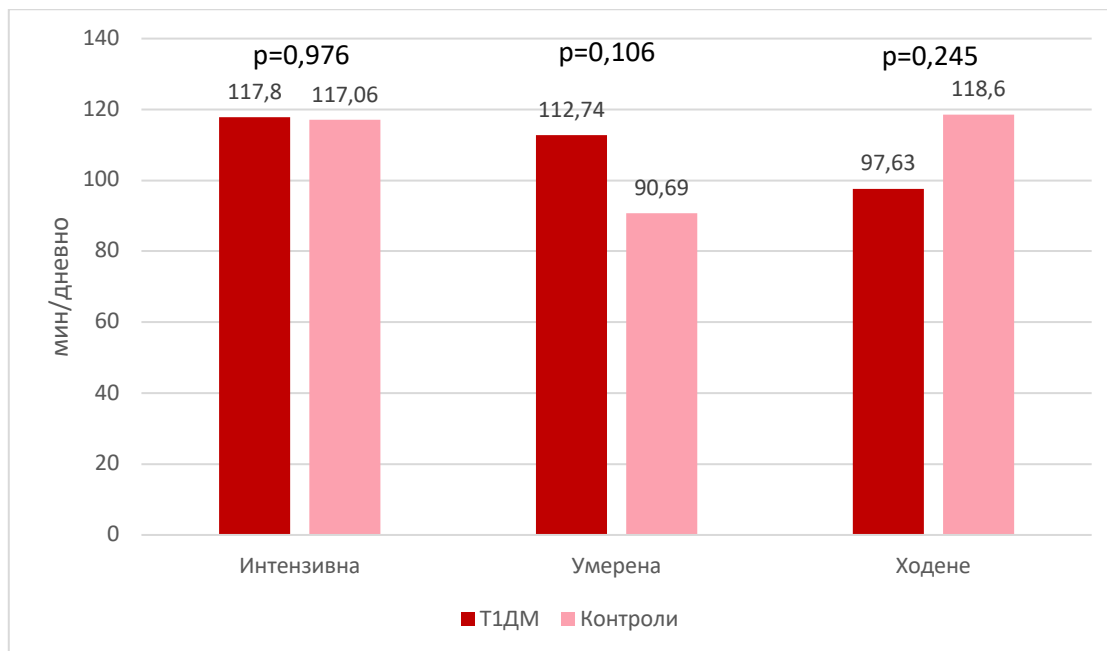
придвижването от едно място до друго, както и всеки вид ходене, свързан с отдых, спорт, тренировка или развлечение. Относно седенето, се включи времето прекарано на работното място, у дома, на бюро, гости, гледането на телевизия в седнало или легнало положение.

Резултатите на нашите участници са представени на табл. 21 и фигура 16. Не се установяват значими разлики във физическата активност при диабетиците спрямо контролите, като и в двете групи се установява висок процент на време, прекарано в седнало положение – общо 84,2% сред всички изследвани.

**Табл. 21.** Физическа активност за 7 дни при участниците с Т1ЗД и контроли.

|                                   | Общо        | Т1ЗД        | Контроли   | p (Т1ЗД с/у к) |
|-----------------------------------|-------------|-------------|------------|----------------|
| Интензивна                        | 95 (51,9%)  | 61 (49,2%)  | 34 (57,6%) | 0,286          |
| Умерена                           | 114 (62%)   | 80 (64,5%)  | 34 (57,6%) | 0,369          |
| Ходене поне 10 мин последователно | 176 (96,2%) | 118 (95,2%) | 58 (98,3%) | 0,300          |
| Седнал                            | 154 (84,2%) | 104 (83,9%) | 50 (84,7%) | 0,800          |

**Фиг. 16.** Средно разпределение на физическата активност по минути дневно в двете групи.



### 5.5.2. Хранене

Съгласно Консенсусните препоръки на ISPAD (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes) за клиничната практика от 2018 г. за храненето при деца и юноши с Т1ЗД, диетичните съвети се основават на принципите на здравословно хранене, подходящи за

всички деца и семейства [279]. Няма специфични препоръки за пациенти с Т13Д, които имат дълга давност на заболяването и могат да са подложени на двойната тежест на болестта.

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

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

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

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

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

### ***5.5.3. Тютюнопушене и алкохол***

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

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

двете групи : вино – 40 (32%) от Т13Д срещу 12 (20%) от контролите, а концентрат – 33 (26,6%) от Т13Д срещу 12 (20%) от контролите (табл. 22).

**Табл. 22.** Средно седмично брой чаши бира, вино и концентрат в групите на Т13Д и контроли.

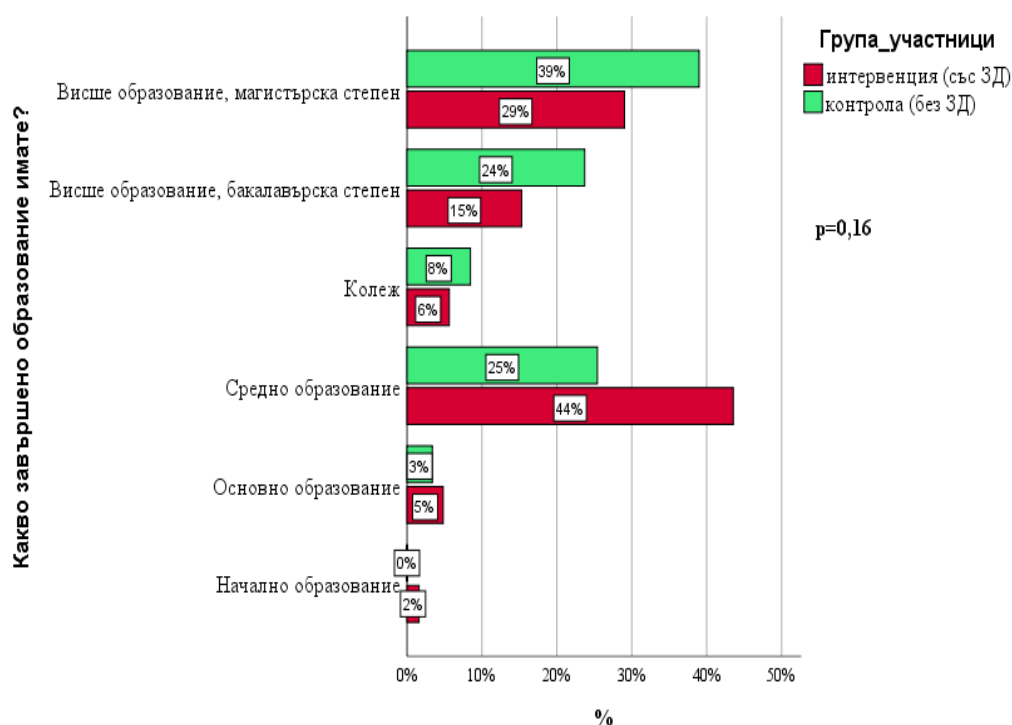
| Вид<br>алкохол      | 1-2 ч/седм. |          | 4-6 ч/седм. |          | Ежедневно |         | >7/седм. |          | p    |
|---------------------|-------------|----------|-------------|----------|-----------|---------|----------|----------|------|
|                     | Т13Д        | Контр.   | Т13Д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

#### 5.5.4. Социално-икономически статус и образование

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

Сред нашите участници при контролите преобладават лицата с висше образование или колеж – в 71%, докато при случаи с Т13Д те са не повече от 50%. Разликата между Т13Д и контролите, обаче, не е статистически значима –  $p=0,161$  (Phi и Cramer's V тестове) (фиг. 17).

**Фиг. 17.** Разпределение на двете групи участници според образованието.



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

Точно 72,6% от лицата с Т13Д са семейни, а 81,4% при контролите. Общо 19,3% от Т13Д попадат в категорията вдовец/несемеен, докато при контролите те са само 6,8%, без да достигне статистическа значимост. (p=0,126, Cramer's V тест). Разпределението според професионалното занимание на участниците е демонстрирано на таблица 23, Cramer's V тест, p=0,006

**Табл. 23.** Разпределение на двете групи участници според професионалното им занимание през последните 6 месеца.

|                        |              |                        | Какво е основното Ви занимание последните 6 месеца? |  |                            |                |  |               |           | Общо   |  |
|------------------------|--------------|------------------------|---|--|----------------------------|----------------|--|---------------|-----------|--------|--|
|                        |              |                        | Домакин/Дом<br>акиня                                | Рабо<br>та на<br>пъле<br>н<br>рабо<br>тен<br>ден | Почас<br>ова<br>работ<br>а | Безраб<br>отен | Студе<br>нт,<br>редов<br>на<br>форма<br>на<br>обуче<br>ние | Пенсио<br>нер | Дру<br>го |        |  |
| Група<br>участни<br>ци | Т13Д         | Брой                   | 11  | 72   | 15                         | 8              | 3  | 9             | 6         | 124    |  |
|                        |              | %                      | 8,9%  | 58,1   | 12,1%                      | 6,5%           | 2,4%   | 7,3%          | 4,8       | 100,0% |  |
|                        | Контр<br>оли | Брой                   | 4   | 49   | 1                          | 0              | 3  | 0             | 2         | 59     |  |
|                        |              | %                      | 6,8%  | 83,1   | 1,7%                       | 0,0%           | 5,1%   | 0,0%          | 3,4       | 100,0% |  |
| Общо                   |              | Брой                   | 15  | 121  | 16                         | 8              | 6  | 9             | 8         | 183    |  |
|                        |              | %                      | 8,2%  | 66,1   | 8,7%                       | 4,4%           | 3,3%   | 4,9%          | 4,4       | 100,0% |  |
|                        |              | Група<br>участн<br>ици |   | %  |                            |                |  |               | %         |        |  |

### 5.5.5. Професионална заетост на участниците

При лицата от групата на Т13Д и контролите се наблюдават известни различия в типа професионална/социална дейност, която те изпълняват. (табл. 24)

**Табл. 24.** Разпределение на лицата с Т13Д според професионална/социална дейност.

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

Cramer's V тест:  $p=0,006$

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

### 5.5.6. Обсъждане

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

До момента литературата включва много проучвания, които се фокусират върху повишаване на разбирането ни за физическата активност при възрастни с Т23Д [350]. Прави впечатление, обаче, че проучванията насочени към уточняване на ФА при Т13Д са ограничени [351, 352]. Освен това, изводите от тях са насочени към проблеми, които са валидни за общото население и с които да се обясни защо лицата с Т13Д не се ангажират с физическа активност [22, 31, 32]. Трябва да признаем, че някои от тези проблеми са общи и за други категории хронични заболявания, популацията на Т13Д е уникална, като се има предвид изискването за управление на гликемията и физическата активност чрез употреба на инсулин.

Относно хранителните навици, настоящото проучване разкри, че както пациентите с Т13Д, така и контролите не следват българските диетични насоки за консумация на енергия и макронутриенти. Въпреки това лицата с Т13Д показват някои благоприятни тенденции в сравнение с контролите. Приемът на мазнини е висок при пациенти с Т13Д, но дори още по-

високи при контролите. Подобни заключения са изведени и в предишни проучвания върху диетата на пациенти с Т13Д от юношеството [353, 354].

Приемът на фибри също е по-нисък от препоръчания в нашето проучване. Нито пациентите, нито контролите отговарят на българското изискване от 25 g фибри на ден, както и плътност на фибрите (12,6 g фибри на 1000 kcal), което е в съгласие с предишни наблюдателни изследвания [355]. Средният прием на протеини на участниците остава в препоръчителния диапазон като процент енергия, но е значително по-висок като абсолютен прием в грамове.

По отношение на тютюнопушенето и консумацията на алкохол се установяват лоши тенденции както при диабетиците, така и при лицата без диабет, като дори по отношение на алкохол лицата с Т13Д показват склонност за по-лош контрол на алкохолната консумация. При положение, че рискът от развитие на ССЗ е значително по-висок при възрастни със захарен диабет в сравнение с възрастни без захарен диабет, а тютюнопушенето може да увеличи този риск [285], контролът върху този фактор на начина на живот при диабетици би следвало да е далеч по-стриктен. Доказано е, че тютюнопушенето увеличава риска от преждевременна смъртност и микроваскуларни и макроваскуларни усложнения при възрастни със захарен диабет [286, 287]. Нашите резултати са сходни с данните от Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS), където разпространението на тютюнопушенето при млади възрастни със захарен диабет е подобно на разпространението в общата популация [288].

Според Европейските препоръки от 2021 г. [293] горната безопасна граница на алкохолна консумация е около 100 г чист алкохол на седмица. В други части на света, обаче, границите са определени по друг начин, което прави сложно провеждането на добра корелация между отделните данни, свързани с алкохолната консумация. Някои доказателства сочат, че умерената консумация на алкохол може да има благоприятно дългосрочно въздействие върху хода на диабета. При проведен мета-анализ, изследващ болни само с Т23Д, е установено, че нивата на коронарна болест на сърцето и коронарна сърдечна смъртност са значително по-ниски в сравнение с тези при въздържателите [300]. От друга страна, обаче, е доказано, че алкохолът може да доведе до епизоди на хипогликемия [297], а контролът на диабета може да бъде отрицателно повлиян дори от малки количества алкохол [298].

В нашата извадка от пациенти с Т13Д се установяват по-добри резултати в нивата на триглицериди и HDL-холестерола при високо образованите пациенти с Т13Д. Най-вероятно тези резултати са свързани с по-високата им хранителна култура, по-добро заплащане и възможността за по-широк достъп до разнообразно и пълноценно хранене. В подкрепа на това

твърдение установихме и обратна корелация между стойностите на ИТМ и образованието. Освен по-доброто разбиране на проблемите, свързани с хроничното заболяване, по-високата образователна степен предполага и по-големи финансови възможности за поддържане на теглото в нормални граници.

Заетостта е основен източник на доходи, но играе и важна роля в социалната адаптация на индивида в обществото и може да има различни психологични влияния върху отделния човек и семейството му. Редовната професионална заетост е важна за физическото, психично и социално здраве на всеки един човек и липсата на професионална реализация се явява важен рисков фактор за развитие на множество хронични заболявания, включително и на ССЗ. В нашето изследване установихме, че участниците с Т13Д по-рядко са на пълен работен ден, а по-често от контролите са неработещи – домакини, безработни или с пенсия или пък работят на непълен работен ден. Тези резултати потвърждават фактът, че хроничните заболявания, каквото е Т13Д, се възприемат недобре от обществото и това пречи на социалната и професионална реализация на диабетиците още в най-ранна възраст. Освен това, това води до получаване на по-ниски доходи, което е фактор за непълноценно хранене, каквото наблюдаваме при нашите болни и до проблеми с лечението и закупуване на медикаменти.

При проведено проучване на възрастни с Т13Д и Т23Д [356], се установява, че 65% са работели на пълен работен ден, като 87% са били с Т23Д. Но само 33% са определили работната си способност като отлична. Друго проучване включва 297 болни с Т13Д, попълнили он-лайн въпросник относно връзката между диабет-асоциирания дистрес и резултатите от работата им [357]. Анализът на резултатите показва, че по-високите нива на диабет-асоцииран дистрес са свързани с по-високи нива на прегаряне и по-ниско ниво на удовлетворение от работата. Освен това, за всеки от съответните резултати специфичен аспект на диабетния дистрес обяснява вариацията в резултата над и отвъд изискванията на работата и контрола във времето. За прегарянето емоционалният аспект на диабетен дистрес (напр. чувството за самота с диабет) е най-важен. Обратно, социалният аспект (напр. притеснение за реакции) е силно свързан с удовлетворението от работата.

## **5.6. Глобален сърдечно-съдов риск**

### ***5.6.1. Рискови фактори при изследваната група***

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

Като рискови фактори (освен ЗД) са определени: наличие на хипертония (АН>140/90 или известна АХ или прием на антихипертензивни медикаменти); дислипидемия (ТГ>1,7 или LDL-хол >3 ммол/л или HDL-хол <1 за мъже или <1,2 ммол/л за жени); абдоминално

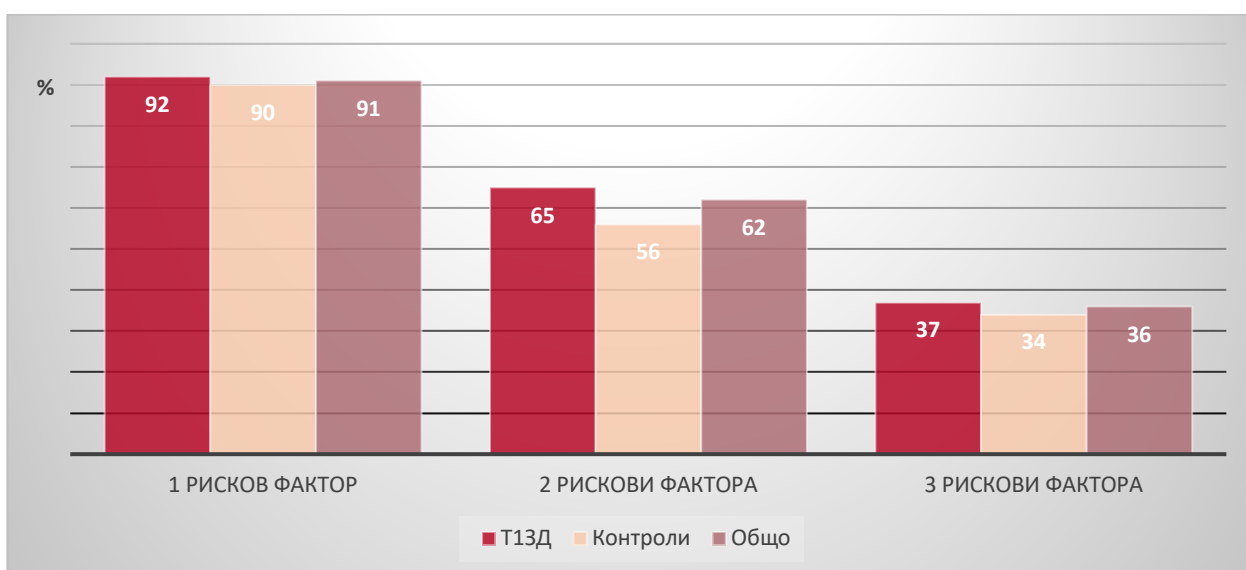


затлъстяване (ОТ>94 см за мъже или >80 см за жени); тютюнопушене в момента; физическа активност (умерена или значима физическа активност през последните 7 дни).

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

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

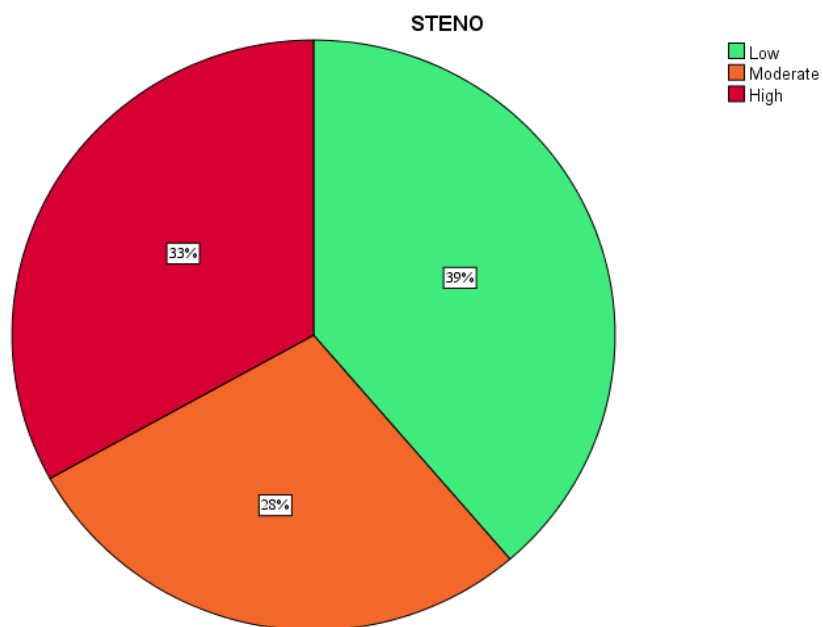
**Фиг. 18.** Участници, разпределени според наличието на рискови фактори и по наличие на Т13Д.



### 5.6.2. Глобален сърдечно-съдов риск

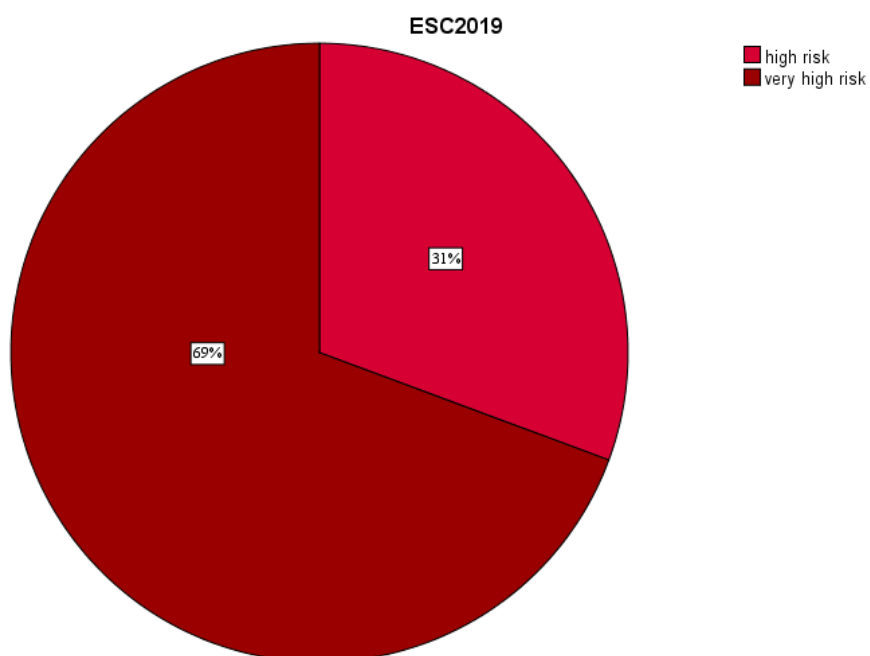
Глобалният сърдечно-съдов риск е оценен по 2 различни начина: при пациенти с Т13Д е изчислен 10-годишен риск от всякакви сърдечно-съдови инциденти според Steno Type 1 Risk Engine [318], който е специфичен за пациенти с Т13Д (фиг. 19), както и чрез рискова оценка според актуални препоръки на ESC/EASD [98] за оценка на глобален СС риск (фиг. 20). При всички участници е оценен 10-годишен риск от всякакви СС инциденти според коригираният Фрамингамски рисков скор [257]. Направено е и сравнение на резултатите и чрез модифицирания ефект на данните от КАКС.

**Фиг. 19.** Разпределение на болните с Т13Д според Стено-2 рисковия профил.



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

**Фиг. 20.** Разпределение на жените с Т13Д според ESC/EASD препоръките.



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

Двата метода за характеризиране на риска (Steno Type 1 Risk Engine и ESC/EASD) не корелират добре – 38,7% от хората с Т13Д, които имат висок и много висок риск според ESC/EASD, са с нисък риск според ST1RE (табл. 25).

**Табл. 25.** Корелация на двата метода на оценка на СС риск (Steno Type 1 Risk Engine и ESC/EASD).

|       |        |           | ESC2019    |                  | Общо   |
|-------|--------|-----------|------------|------------------|--------|
|       |        |           | Висок риск | Много висок риск |        |
| ST1RE | Нисък  | Брой      | 22         | 26               | 48     |
|       |        | % STENO   | 45,8%      | 54,2%            | 100,0% |
|       |        | % ESC2019 | 57,9%      | 30,2%            | 38,7%  |
|       |        | % Общо    | 17,7%      | 21,0%            | 38,7%  |
|       | Умерен | Брой      | 13         | 22               | 35     |
|       |        | % STENO   | 37,1%      | 62,9%            | 100,0% |
|       |        | % ESC2019 | 34,2%      | 25,6%            | 28,2%  |
|       |        | % Общо    | 10,5%      | 17,7%            | 28,2%  |
|       | Висок  | Брой      | 3          | 38               | 41     |
|       |        | % STENO   | 7,3%       | 92,7%            | 100,0% |
|       |        | % ESC2019 | 7,9%       | 44,2%            | 33,1%  |
|       |        | % Общо    | 2,4%       | 30,6%            | 33,1%  |
| Общо  |        | Брой      | 38         | 86               | 124    |
|       |        | % STENO   | 30,6%      | 69,4%            | 100,0% |
|       |        | % ESC2019 | 100,0%     | 100,0%           | 100,0% |
|       |        | % Общо    | 30,6%      | 69,4%            | 100,0% |

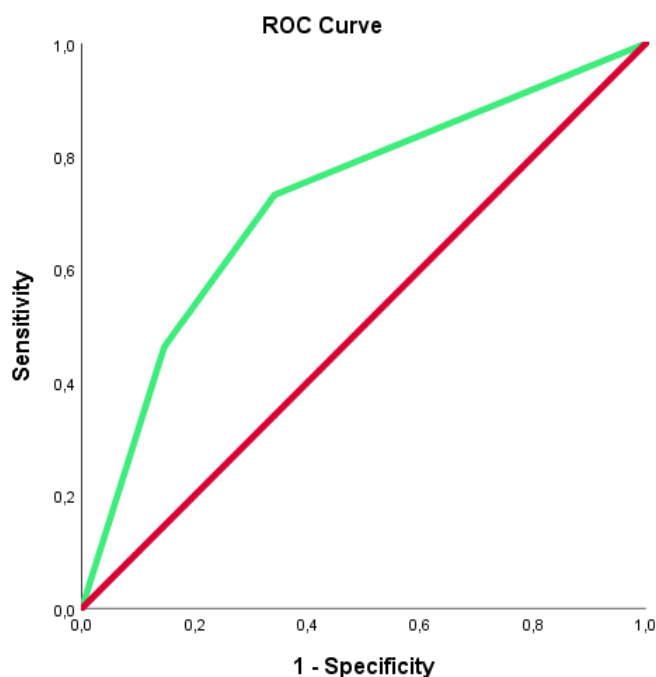
Формалното статистическо тестване установява незадоволително съгласие между двата метода за оценка на глобалния ССР – показател на Cohen kappa=0,059, p=0,229. Изчисленият Intraclass Correlation Coefficient (ICC) е също нисък – 0,276, 95%CI 0,110-0,429, макар да е статистически значим (p<0,0001).

Коронарният калциев артериален скор (КАКС) е изчислен чрез компютърна томография на мултидетекторна машина с двоен източник. Според нашите данни, КАКС е значително по-висок при пациенти с Т13Д в сравнение със здравите контроли – средно 191,88±42,88 (SE) срещу 18,83±7,19 (SE), p=0,38 (непараметричен Kolmogorov–Smirnov test). Повече участници с Т13Д имат КАКС>0 – 47,2% отколкото в контролната група – 27.6%, p=0,001. По този начин,

43,9% от болните с Т13Д, които са имали умерен и висок риск според ST1RE, нямат коронарен калций (имат КАКС=0) и могат да бъдат прекласифицирани в група с по-нисък риск. Съгласието между КАКС и Steno Type 1 Risk Engine е умерено – показател  $\alpha$  на Кронбах 0,628, вътрешнокласов коефициент на корелация 0,457,  $p < 0,0001$ .

Добавянето на КАКС към модела за оценка на клиничния риск подобрява диагностичната точност, с площ под кривата (AUC) 0,72, 95% CI 0,61-0,84,  $p < 0,0001$  (фиг. 21).

**Фиг. 21.** Крива на оператора (ROC) и площ под кривата (AUC) за добавената стойност на КАКС при оценка на СС риск, оценен базисно с помощта на Steno Type 1 Risk Engine.



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

### **5.6.3. Обсъждане**

Голяма част от пациентите с Т13Д в нашата група имат и допълнителни рискови фактори. Близо две трети имат други 2 РФ за развитие на ССЗ, а над една трета са с три или повече. За съжаление, същата рискова характеристика се наблюдава и в контролната група и не намираме съществена разлика между участниците с и без Т13Д. Това е обезпокоителна тенденция за населението на България в млада и средна възраст, тъй като няма да промени съществено бъдещата заболяемост и смъртност от ССЗ. А нашата страна и сега е сред

първенците в света по тази негативна здравна статистика. Още по-обезпокоително е, че голяма част от тези рискови фактори са свързани с начина на живот и са до голяма степен модифицируеми. Резултатите не са благоприятни и в Японско проспективно проучване от 2019 г., в което са анализирани РФ за ССЗ на почти 300 хиляди индивида със и без ЗД [358]. От 207 286 лица без ЗД, 26,3%, 39,6% и 29,0% са били с един, два и три РФ, докато от 13 608 лица със ЗД, 26,7%, 36,4%, 23,8 % и 6,1% са били с един, два, три и четири РФ. И при двете групи, най-високите проценти на постигане на целите са тези за два рискови фактора.

Steno Type 1 Risk Engine е валидиран специфичен за Т1ЗД инструмент, използван за оценка на 10-годишен риск за бъдещи СС събития (фатални и нефатални). Моделът за прогнозиране се основава на десет променливи (възраст, пол, продължителност на диабета, тютюнопушене, САН, LDL-холестерол, HbA1c, eGFR, албуминурия и ниво на физическа активност). Пациентите се категоризират в нисък (< 10%), среден (10,0–19,9%) или висок риск от сърдечно-съдови събития ( $\geq 20\%$ ).

Въз основа препоръките на ESC/EASD 2019 за диабет и ССЗ пациентите могат да бъдат класифицирани в две категории за 10-годишен риск от фатално ССЗ: (1) много висок риск ( $\geq 10\%$ ), включително пациенти с ранно начало на Т1ЗД с голяма продължителност (> 20 години) или увреждане на целевите органи, или три или повече основни сърдечно-съдови рискови фактора; и (2) висок риск (5–10%), включващ всички пациенти, които не са включени в първата категория .

Проучената от нас популация на болни с продължителна давност на Т1ЗД, но все още без изяви на ССЗ, може да се счита за подходяща целева популация при оценката на риска от сърдечно-съдови заболявания. Въпреки липсата на клинично ССЗ, профилът на кардиометаболичния риск е под оптималния, като голяма част от участниците показват неадекватен контрол на традиционните рискови фактори.

Резултатите от нашето проучване са близки с резултатите от друго скорошно изследване на кохорта с Т1ЗД без известни ССЗ и дълга давност [261]. В нашата изследвана популация 33% са с висок риск по STENO (т.е.  $\geq 20\%$ ), докато в сходното изследване около 25% от пациентите са имали висок риск. При тях 37% от пациентите все още са били в групата с нисък риск, докато при нашите участници с Т1ЗД това са 39%.

Както и в нашето проучване, така и в това на Helleputte et. al, въз основа на критериите на ESC за 2019 г., много голяма част (81,5%) от пациентите са класифицирани като много висок риск от ССЗ – при нас това са 69%, а в тяхното проучване 81,5%. По този начин нашите данни показват както хетерогенността в ССР, така и несъответствието между ESC критериите

и STENO резултата, както е докладвано и преди [321]. Това показва нуждата от усъвършенстване на класификацията на СС риск при Т13Д. Докато критериите на ESC – първоначално предназначени за оценка на прогнозата при пациенти с Т23Д, могат да надценят ССР при някои пациенти с Т13Д, STENO резултатът предоставя по-сложна оценка на ССР. STENO се е показал вече като високоефективен модел за прогнозиране на СС събития, позволяващ клинично прилагане [315]. Освен това, две по-скорошни проучвания показаха, че STENO резултатът идентифицира индивиди с Т13Д със субклинична атеросклероза и е свързан с честотата на сърдечно-съдови събития [319, 359].

Трябва да се отбележи, че въпреки че са асимптоматични, болните с дългогодишен Т13Д имат по-висок КАКС [264, 265] от съответните контроли, което предполага по-висок риск за бъдещи коронарни инциденти при тях. Съществува умерено съгласие между прогнозирането на клиничния риск и КАКС категориите при пациенти с Т13Д. Добавянето на КАКС допълнително помага при прекласифицирането на хора с Т13Д, което може да помогне за навременна и необходима профилактика на ССЗ. Доказателствата от Мултиетническото изследване на атеросклерозата също показват, че КАКС измерването може значително да помогне за прекласифицирането на тези в риск [266].

## 6. ИЗВОДИ

1. САН е значително по-високо при пациенти с Т13Д в сравнение с техните здрави връстници, независимо от пола.
2. Разпространението на АХ е по-високо при пациенти с диабет с продължителна давност дори в по-млада възраст.
3. Контролът на АН е далеч от оптимален в тази сравнително млада популация, което изисква по-агресивно управление за предотвратяване на ССЗ.
4. Пациентите с Т13Д с продължителна давност на заболяването показват сходен липиден профил като здравите им контроли. Дислипидемията е честа в тази сравнително млада популация.
5. Участниците с дислипидемия имат по-високи нива на САН и на ДАН, независимо дали са с Т13Д или без. Комбинацията от тези два фактора има адитивен ефект за развитие на ранна атеросклероза.
6. При пациентите с Т13Д по-често се открива инсулинова резистентност спрямо здравите им контроли.
7. ЕМТ като маркер за висцерално затлъстяване е паралел на липидния профил на участниците в проучването. ЕМТ корелира много добре с ВМТ на корема, оценена по метода DEXA и антропометрично. Същата връзка, обаче, не се открива с категориите на КАКС.
8. При оценка на ИТМ, установихме че пациентите с Т13Д са по-склонни да бъдат с наднормено тегло, но по-малко са със затлъстяване, отколкото контролите. По отношение на абдоминалното затлъстяване, оценено по различни начини, не се откри разлика между двете групи.
9. САН и ДАН очаквано нарастват с повишаване на ИТМ и на коремната обиколка, независимо от наличието на Т13Д.
10. Васкуларната възраст при пациенти с Т13Д е по-голяма от хронологичната в сравнение с контролната група. При оценка на скоростта на каротидно-феморалата пулсова вълна, обаче, не се откри разлика между двете групи.
11. В двете изследвани групи се наблюдават висок процент на заседнал начин на живот и липса на следване на българските диетични насоки за консумация на енергия и макронутриенти. Диабетиците показват по-голяма склонност за употреба на алкохол. Разпространението на тютюнопушенето при млади възрастни със захарен диабет е високо и е подобно на разпространението в общата популация.
12. Пациентите с Т13Д са носители на голям брой допълнителни рискови фактори, които повишават още повече риска от развитие на ССЗ. Но разпространението на тези рискови фактори като брой не се отличава значимо от общото за градското население на България на сравнително млада възраст.
13. Методите за оценка на глобалния риск от ССЗ при Т13Д (Steno Type 1 Risk Engine и препоръките на ESC/EASD от 2019г.) не корелират добре.
14. Пациентите с дългосрочен Т13Д имат по-висок КАКС от контролите, което предполага по-висок риск от ССЗ при тях. Съществува умерено съгласие между прогнозирането на клиничния риск и категориите КАКС при пациенти с Т13Д. Добавянето на КАКС допълнително помага за рекласификацията на болните с Т13Д.

## **7. ПРИНОСИ**

### **7.1. Приноси с оригинален характер:**

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

### **7.2. Приноси с потвърдителен характер:**

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



## 8. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

## 9. СПИСЪК С ПУБЛИКАЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

### 9.1. Реферирани пълнотекстови публикации

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

### 9.2. Нереферирани пълнотекстови публикации

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

### 9.3. Реферирани доклади

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

## 10. БЛАГОДАРНОСТИ

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

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

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

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

Благодаря на всички мои учители в кардиологията.

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

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

## 11. ПРИЛОЖЕНИЯ

### 11. 1 Приложение 1 - Общ въпросник за участници с Т1ЗД и контроли.

КОД НА УЧАСТНИКА: \_\_\_\_\_ ДАТА: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

ИМЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: \_\_\_\_\_

#### **ВЪПРОСНИК ЗА УЧАСТНИЦИ С ДИАБЕТ**

##### 1. Откога имате диабет (месец, година)?

.....

##### 2. Имате ли начална диабетна кетоацидоза?

- <sub>1</sub> Да
- <sub>2</sub> Не
- <sub>3</sub> Не мога да отговоря

##### 3. Имали ли сте диабетна кетоацидоза (и) след началото?

- <sub>1</sub> Да
- <sub>2</sub> Не
- <sub>3</sub> Не мога да отговоря

##### 4. Имали ли сте тежка хипогликемия (и) – със загуба на съзнание и/или гърчове?

- <sub>1</sub> Да
- <sub>2</sub> Не
- <sub>3</sub> Не мога да отговоря

##### 5. Ако сте отговорили с „да” на въпрос 10, моля, отговорете колко пъти сте имали тежка хипогликемия.....и кога е била последната (месец, година).....

##### 6. Имате ли запазен усет за хипогликемии (усещате ли с някакви изживявания ниските кръвни захари)?

- <sub>1</sub> Да
- <sub>2</sub> Не
- <sub>3</sub> Не мога да отговоря

##### 7. Колко често измервате кръвната си захар? Отговорете само ако ползвате глюкомер! Ако ползвате сензор, преминете на 14 въпрос!

- <sub>1</sub> 3x дневно
- <sub>2</sub> 2x дневно
- <sub>3</sub> 1x дневно
- <sub>4</sub> 2-5x седмично
- <sub>5</sub> 1x седмично
- <sub>6</sub> когато усещам, че нещо не е наред
- <sub>7</sub> избягвам да измервам кръвната си захар

**8. Ползвате ли сензор? Ако да, какъв?**

- <sub>1</sub> Да, .....
- <sub>2</sub> Не
- <sub>3</sub> Не мога да отговоря

**9. Какво беше началното ви лечение?**

.....

**10. С какви инсулини се лекувате сега и откога сте на тях?**

.....  
.....

**11. Имате ли някакви хронични усложнения (откога)?**

- <sub>1</sub> диабетна невропатия (откога.....)
  - <sub>2</sub> диабетна ретинопатия (откога.....)
  - <sub>3</sub> диабетна нефропатия (откога.....)
  - <sub>4</sub> сърдечно-съдови проблеми (откога.....)
  - <sub>5</sub> други (твърда ръка, инсулинови отоци, и др.).....
- .....

**12. Имате ли някакви придружаващи автоимунни заболявания (откога)?**

- <sub>1</sub> автоимунен тиреоидит (откога.....)
- <sub>2</sub> целиакия=глутенова непоносимост (откога.....)
- <sub>3</sub> ревматоиден артрит (откога.....)
- <sub>4</sub> други (какви, откога).....

**13. Имате ли някакви други придружаващи заболявания (откога)?**

- <sub>1</sub> хипертония..... (мес., година)
- <sub>2</sub> онкологично заболяване..... (мес., година)
- <sub>3</sub> други (какви и откога).....

**14. Приемате ли други медикаменти в момента, освен инсулин? Ако да, какви?**

- <sub>1</sub> Да, .....
- <sub>2</sub> Не
- <sub>3</sub> Не мога да отговоря

**15. Имате ли фамилна обремененост по пряка линия (майка, баща, братя и сестри) със:**

- <sub>1</sub> сърдечно-съдови заболявания – заболели преди 65 г. за жени и 55 г. за мъже.  
Кой?.....  
Какво заболяване (инфаркт? Инсулт?).....
- <sub>2</sub> тип 1 (инсулинозависим при млади до 35-40 г. хора) захарен диабет.....Кой?.....
- <sub>3</sub> тип 2 (инсулинозависим при млади до 35-40 г. хора) захарен диабет.....Кой?.....
- <sub>4</sub> Други хронични заболявания.....Какви?.....

16. Имате ли деца? <sub>1</sub> Да , колко?..... <sub>2</sub> Не

17. Имат ли и какви заболявания (диабет и др.)?

<sub>1</sub> Да, .....

<sub>2</sub> Не

18. Колко често посещавате ендокринолога си?.....

.....

19. Когато имате проблем, свързан с диабета, на кого разчитате най-много за разрешаването му?

<sub>1</sub> на ендокринолога

<sub>2</sub> на личния лекар

<sub>3</sub> на др. медицински лица

<sub>4</sub> на Интернет

<sub>5</sub> на себе си предимно

<sub>6</sub> на други (посочете) .....

20. Колко често се налага да постъпвате в болница?

.....

21. Имате ли решение на ТЕЛК? Ако да, с какъв % инвалидност?

<sub>1</sub> Да, .....%

<sub>2</sub> Не

<sub>3</sub> Не мога да отговоря

22. Колко често измервате ниво на холестерол?

<sub>1</sub> веднъж на всеки 6 месеца

<sub>2</sub> 1 път годишно

<sub>3</sub> По-рядко от 1 път годишно

<sub>4</sub> Не си спомням кога за последно го измервах

<sub>5</sub> Не съм измервал

<sub>6</sub> Не зная какво е това и защо е нужно

23. Колко често измервате кръвното си налягане?

<sub>1</sub> веднъж на всеки 6 месеца

<sub>2</sub> 1 път годишно

<sub>3</sub> По-рядко от 1 път годишно

<sub>4</sub> Не си спомням кога за последно го измервах

<sub>5</sub> Не съм измервал

<sub>6</sub> Не зная какво е това и защо е нужно

24. Колко често измервате гликирания си хемоглобин (HbA1c%)?

<sub>1</sub> веднъж на всеки 3 месеца

<sub>2</sub> веднъж на всеки 6 месеца

<sub>3</sub> 1-2 пъти годишно

<sub>4</sub> По-рядко от 1 път годишно

<sub>5</sub> Не си спомням кога за последно го измервах

<sub>6</sub> Не зная какво е това

**25. Каква е последната измерена стойност за вашия гликиран хемоглобин?**

- <sub>1</sub> .....%  
<sub>2</sub> Не мога да отговоря

**26. Според вас, коя стойност на гликиран хемоглобин е добра?**

- <sub>1</sub> над 10%  
<sub>2</sub> от 9 до 10%  
<sub>3</sub> от 8 до 9%  
<sub>4</sub> под 8%  
<sub>5</sub> под 7.5%  
<sub>6</sub> под 7.0%  
<sub>7</sub> Не мога да отговоря

**27. Пушите ли?**

- Никога не съм      Бивш пушач      Пуша в момента  
пушил  
<sub>1</sub>                      <sub>2</sub>                      <sub>3</sub>

**28. Ако пушите понастоящем, по колко цигари дневно пушите?**

.....цигари/дневно

**29. По колко часа обичайно спите през нощта?**

1. В делнични дни:      ..... часа на нощ  
2. В почивни дни:      ..... часа на нощ

**30. В предходните 10 дни имали ли сте някакво остро заболяване (настинка)?**

- <sub>1</sub> Да, (какво).....  
<sub>2</sub> Не  
<sub>3</sub> Не мога да отговоря

**31. Какви лекарства сте приемали за остро заболяване?**

.....

**32. Други проблеми (хранително/депресивно разстройство, проблеми от друг характер, опити за самоубийство и пр.).....**

.....  
.....  
.....

**33. Какъв е вашият пол?**

- <sub>1</sub> мъж  
<sub>2</sub> жена  
<sub>3</sub> няма да отговоря

**34. Къде е попълнен въпросникът?**

- <sub>1</sub> вкъщи <sub>2</sub> по време на измерванията заедно с изследовател

**35. Кога сте роден/а?**

\_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_\_ ден/месец/година

**36. Какво завършено образование имате?**

- <sub>1</sub> Начално образование (до 4-ти клас)
- <sub>2</sub> Основно образование (до 7-8 клас)
- <sub>3</sub> Средно образование (до 12 клас)
- <sub>4</sub> Колеж
- <sub>5</sub> Висше образование, бакалавърска степен
- <sub>6</sub> Висше образование, магистърска степен

**37. Към коя расова или етническа група се причислявате?**

- <sub>1</sub> Българска
- <sub>2</sub> Турска
- <sub>3</sub> Ромска
- <sub>4</sub> Арменска
- <sub>5</sub> Еврейска
- <sub>6</sub> Друга, моля посочете .....

**38. Какво е Вашето семейно положение?**

- <sub>1</sub> самотен родител
- <sub>2</sub> женен/омъжена или живеещ(а) в съжителство
- <sub>3</sub> разведен родител
- <sub>4</sub> вдовица/вдовец
- <sub>5</sub> друго.....

**39. Какво е основното Ви занимание през последните 6 месеца?**

- <sub>1</sub> Домакин/Домакиня
- <sub>2</sub> Работа на пълен работен ден
- <sub>3</sub> Почасова работа
- <sub>4</sub> Безработен
- <sub>5</sub> Студент редовна форма на обучение
- <sub>6</sub> Пенсионер
- <sub>7</sub> Друго, моля добавете.....



КОД НА УЧАСТНИКА: \_\_\_\_\_

ДАТА: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

ИМЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛ: \_\_\_\_\_

**ВЪПРОСНИК ЗА УЧАСТНИЦИ БЕЗ ДИАБЕТ**

**1. Имате ли някакви хронични заболявания(какво, откога)?**

- <sub>1</sub> Да (какви?).....  
(откога).....  
<sub>2</sub> Не  
<sub>3</sub> Не мога да отговоря

**2. Някога поставяна ли ви е диагноза „диабет“?**

.....

**3. Имате ли някакви автоимунни заболявания (откога)?**

- <sub>1</sub> автоимунен тиреоидит (откога.....).....  
<sub>2</sub> целиакия=глутенова непоносимост (откога.....)  
<sub>3</sub> ревматоиден артрит (откога.....).....  
<sub>4</sub> други (какви, откога).....

**4. Имате ли някакви други придружаващи заболявания (откога)?**

- <sub>1</sub> хипертония..... (мес., година)  
<sub>2</sub> онкологично заболяване..... (мес., година)  
<sub>3</sub> други (какви и откога).....

**5. Имате ли фамилна обремененост по пряка линия (майка, баща, братя и сестри) със:**

- <sub>1</sub> сърдечно-съдови заболявания – заболели преди 55 г. за жени и 65 г. за мъже.  
Кой?.....  
Какво заболяване (инфаркт? Инсулт?).....  
.....  
<sub>2</sub> тип 1 (инсулинозависим при млади до 35-40 г. хора) захарен  
диабет.....Кой?.....  
<sub>3</sub> тип 2 (инсулинозависим при млади до 35-40 г. хора) захарен  
диабет.....Кой?.....  
<sub>4</sub> Други хронични заболявания.....Какви?.....

**6. Имате ли деца? <sub>1</sub> Да , колко?..... <sub>2</sub> Не**

**7. Имат ли и какви заболявания (диабет и др.)?**

- <sub>1</sub> Да, .....  
<sub>2</sub> Не

**8. Приемате ли някакви медикаменти в момента? Ако да, какви?**

- <sub>1</sub> Да, .....  
<sub>2</sub> Не  
<sub>3</sub> Не мога да отговоря

9. Колко често посещавате лекар? .....

10. Колко често се налага да постъпвате в болница?

11. Имате ли решение на ТЕЛК? Ако да, с какъв % инвалидност?

<sub>1</sub> Да, .....%, с диагноза .....

<sub>2</sub> Не

<sub>3</sub> Не мога да отговоря

12. Колко често си правите кръвни изследвания за нивото на холестерол?

<sub>1</sub> веднъж на всеки 6 месеца

<sub>2</sub> 1 път годишно

<sub>3</sub> По-рядко от 1 път годишно

<sub>4</sub> Не си спомням кога за последно го измервах

<sub>5</sub> Не съм измервал

<sub>6</sub> Не зная какво е това и защо е нужно

13. Пушите ли?

Никога не съм      Бивш пушач      Пуша в момента  
пушил

<sub>1</sub>

<sub>2</sub>

<sub>3</sub>

14. Ако пушите понастоящем, по колко цигари дневно пушите?

.....цигари/дневно

15. Консумирате ли алкохол?

<sub>1</sub> Да, всеки ден

<sub>2</sub> Да, 2-3 пъти седмично

<sub>3</sub> Да, 1 път седмично

<sub>4</sub> Да, по-рядко от 1 път седмично

<sub>5</sub> Не, никога

<sub>6</sub> Ако приемате, какъв алкохол предпочитате (посочете)

.....

16. По колко часа обичайно спите през нощта?

1. В делнични дни: ..... часа на нощ

2. В почивни дни: ..... часа на нощ

17. В предходните 10 дни имали ли сте някакво остро заболяване (настинка)?

<sub>1</sub> Да, (какво).....

<sub>2</sub> Не

<sub>3</sub> Не мога да отговоря

18. Какви лекарства сте приемали за остро заболяване?

.....

19. Други проблеми (хранително/депресивно разстройство, проблеми от друг характер, опити за самоубийство и пр.).....

.....  
.....  
.....

20. Какъв е вашият пол?

- <sub>1</sub> мъж
- <sub>2</sub> жена
- <sub>3</sub> няма да отговоря

21. Къде е попълнен въпросникът?

- <sub>1</sub> вкъщи <sub>2</sub> по време на измерванията заедно с изследовател

22. Кога сте роден/а?

\_\_ / \_\_ / \_\_\_\_ ден/месец/година

23. Какво завършено образование имате?

- <sub>1</sub> Начално образование (до 4-ти клас)
- <sub>2</sub> Основно образование (до 7-8 клас)
- <sub>3</sub> Средно образование (до 12 клас)
- <sub>4</sub> Колеж
- <sub>5</sub> Висше образование, бакалавърска степен
- <sub>6</sub> Висше образование, магистърска степен

24. Към коя расова или етническа група се причислявате?

- <sub>1</sub> Българска
- <sub>2</sub> Турска
- <sub>3</sub> Ромска
- <sub>4</sub> Арменска
- <sub>5</sub> Еврейска
- <sub>6</sub> Друга, моля посочете .....

25. Какво е Вашето семейно положение?

- <sub>1</sub> самотен родител
- <sub>2</sub> женен/омъжена или живеещ(а) в съжителство
- <sub>3</sub> разведен родител
- <sub>4</sub> вдовица/вдовец
- <sub>5</sub> друго.....

26. Какво е основното Ви занимание през последните 6 месеца?

- <sub>1</sub> Домакин/Домакия
- <sub>2</sub> Работа на пълен работен ден
- <sub>3</sub> Почасова работа
- <sub>4</sub> Безработен
- <sub>5</sub> Студент редовна форма на обучение
- <sub>6</sub> Пенсионер
- <sub>7</sub> Друго, моля добавете.....

## 11.2 Приложение 2 - Въпросник за оценка на качеството на живот.

### ВЪПРОСНИК ЗА ОЦЕНКА НА КАЧЕСТВОТО НА ЖИВОТА WHOQOL-BREF 26

С този въпросник искаме да оценим качеството на живота Ви. Качеството на живота е субективна оценка, която отразява доколко сте удовлетворени или неудовлетворени от различни области на живота си като здравословно състояние, отношения, материално състояние, духовна област и др.

Моля отговорете на всеки от въпросите. Ако не сте сигурни кой отговор да дадете, изберете този, който Ви изглежда най-подходящ. Това често е първият отговор, който Ви хрумне. Отговаряйте в съответствие на Вашите принципи, надежди, радости и грижи. Молим Ви оценките, които давате да се отнасят за **последните две седмици**. Заградете с кръгче **цифрата** под отговора, който най-добре отразява Вашето мнение по зададения въпрос.

**1. (G1) Как оценявате качеството на живота си?**

Много лошо Лошо Нито добре, нито лошо Добро Много добро  
1 2 3 4 5

**2. (G4) В каква степен сте удовлетворен/а от здравето си?**

Напълно Неудовлетворен Нито удовлетворен, Удовлетворен Напълно  
неудовлетворен нито неудовлетворен удовлетворен  
1 2 3 4 5

**3. (F1.4) Доколко (физическа) болка Ви пречи да извършвате онова, което Ви е необходимо?**

Никак Донякъде Умерено До голяма Изключително  
степен много  
1 2 3 4 5

**4. (F11.3) До каква степен имате нужда от медицинско лечение, за да изпълнявате  
ежедневните си дейности?**

Никак Донякъде Умерено До голяма Изключително  
степен много  
1 2 3 4 5

**5. (F4.1) Доколко се радвате на живота?**

Никак Донякъде Умерено До голяма Изключително  
степен много  
1 2 3 4 5

**6. (F24.2) Според Вас до каква степен животът Ви е изпълнен със смисъл?**

Никак Донякъде Умерено До голяма Изключително  
степен много  
1 2 3 4 5

**7. (F5.3) Доколко сте способен/способна да се концентрирате?**

Никак До някъде Умерено До голяма Изключително  
степен много  
1 2 3 4 5

**8. (F16.1) Чувствате ли се в безопасност в ежедневието си?**

Никак До някъде Умерено До голяма Изключително  
степен много  
1 2 3 4 5

**9. (F22.1) Доколко е здравословна заобикалящата Ви среда?**

Никак До някъде Умерено До голяма степен Изключително много  
1 2 3 4 5

Следващите въпроси се отнасят до това доколко сте изпитвал или сте бил способен да правите определени неща **през последните две седмици.**

**10. (F2.1) Имате ли достатъчно енергия в ежедневието?**

Никак До някъде Средно До голяма степен Изключително много  
1 2 3 4 5

**11. (F7.1) Приемате ли физическата си външност?**

Никак До някъде Умерено До голяма степен Изключително много  
1 2 3 4 5

**12. (F18.1) Имате ли достатъчно пари, за да задоволявате нуждите си?**

Никак До някъде Умерено До голяма степен Изключително много  
1 2 3 4 5

**13. (F20.1) Доколко разполагате с нужната за ежедневието Ви информация?**

Никак До някъде Умерено До голяма степен Изключително много  
1 2 3 4 5

**14. (F21.1) До каква степен имате възможност за почивка и развлечения?**

Никак До някъде Умерено До голяма степен Изключително много  
1 2 3 4 5

Следващите въпроси са относно това до каква степен сте бил **удовлетворен** от различни страни на живота Ви **през последните две седмици.**

**15. (F3.3) Доколко сте удовлетворен/а от съня си?**

Напълно Неудовлетворен Нито удовлетворен, Удовлетворен Напълно  
неудовлетворен нито неудовлетворен удовлетворен  
1 2 3 4 5

**16. (F10.3) Доколко сте доволен/доволна от способността си да извършвате ежедневните си дейности?**

Напълно Неудовлетворен Нито удовлетворен, Удовлетворен Напълно  
неудовлетворен нито неудовлетворен удовлетворен  
1 2 3 4 5

**17. (F12.4) До каква степен сте удовлетворен/а от работоспособността си?**

Напълно Неудовлетворен Нито удовлетворен, Удовлетворен Напълно  
неудовлетворен нито неудовлетворен удовлетворен  
1 2 3 4 5

**18. (F6.3) Доколко сте доволен/а от себе си?**

Напълно Неудовлетворен Нито удовлетворен, Удовлетворен Напълно  
неудовлетворен нито неудовлетворен удовлетворен  
1 2 3 4 5

**19. (F13.3) До каква степен сте удовлетворен/а от личните си взаимоотношения?**

Напълно Неудовлетворен Нито удовлетворен, Удовлетворен Напълно  
неудовлетворен нито неудовлетворен удовлетворен  
1 2 3 4 5

**20. (F15.3) До каква степен сте удовлетворен/а от сексуалния си живот?**

Напълно Неудовлетворен Нито удовлетворен, Удовлетворен Напълно  
неудовлетворен нито неудовлетворен удовлетворен  
1 2 3 4 5

**21. (F14.4) До каква степен сте удовлетворен/а от подкрепата, която получавате от вашите приятели?**

Напълно Неудовлетворен Нито удовлетворен, Удовлетворен Напълно  
неудовлетворен нито неудовлетворен удовлетворен  
1 2 3 4 5

**22. (F17.3) До каква степен сте удовлетворен/а от условията на мястото, където живеете (дом, болница и др.)?**

Напълно Неудовлетворен Нито удовлетворен, Удовлетворен Напълно  
неудовлетворен нито неудовлетворен удовлетворен  
1 2 3 4 5

**23. (F19.3) До каква степен сте удовлетворен/а от достъпа до здравни услуги?**

Напълно Неудовлетворен Нито удовлетворен, Удовлетворен Напълно  
неудовлетворен нито неудовлетворен удовлетворен  
1 2 3 4 5

**24. (F23.3) До каква степен сте удовлетворен/а от транспорта (личен и обществен)?**

Напълно Неудовлетворен Нито удовлетворен, Удовлетворен Напълно  
неудовлетворен нито неудовлетворен удовлетворен  
1 2 3 4 5

**25. (F9.1) Доколко сте способен/а да се придвижвате самостоятелно?**

Много Трудно Нито трудно, Лесно Много  
Трудно нито лесно лесно  
1 2 3 4 5

**26.(F8.1) колко често изпитвате негативни чувства като тъга, отчаяние, тревога и депресия?**

Никога Понякога Нито често, Много Винаги

нито рядко често

1 2 3 4 5

**Този въпросник изследва следните области на живота:**

1. Болка и дискомфорт 13.Научаване на информация и умения
2. Енергия и умора 14.Почивка и свободно време
3. Сън и почивка 15.Околна среда (чистота, тишина)
4. Положителни чувства 16.Транспорт (личен и обществен)
5. Мислене, памет и концентрация 17.Сексуален живот
6. Самочувствие 18.Трудоспособност
7. Външен вид и фигура 19.Лични взаимоотношения
8. Подкрепа от близки и приятели 20.Физическа безопасност
9. Тъга, отчаяние, мъка 21.Домашна среда
- 10.Подвижност 22.Финансови средства
- 11.Ежедневни дейности 23.Здравни и социални грижи
- 12.Зависимост от лечение 24.Духовна сфера/лични убеждения

**Напишете трите най-важни за Вас области на живота (може и такива, които не са включени в горния списък). Подредете ги според важността им.**

1. ....
2. ....
3. ....

### 11.3. Приложение 3 - Въпросник за честотата на хранене ( Food frequency questionnaire).

#### Хранителни навици

##### 1. Колко често спазвате следните основни храненияя?

| a) В делнични дни |                                       |                                       |                                       |                                       |
|-------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
|                   | никога                                | 1-2                                   | 3-4                                   | Всеки ден<br>(5)                      |
| 1. Закуска        | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> |
| 2. Обяд           | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> |
| 3. Вечеря         | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> |

| b) В почивни дни                      |                                       |                                       |
|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| никога                                | 1                                     | 2                                     |
| <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> |
| <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> |
| <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> |

##### 2. Колко често хапвате междинни закуски?

| a) В делнични дни |                                       |                                       |                                       |                                       |
|-------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
|                   | никога                                | 1-2                                   | 3-4                                   | Всеки ден<br>(5)                      |
| 1. Сутрин         | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> |
| 2. Следобед       | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> |
| 3. Вечер          | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> |
| 4. По друго време | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> |

| b) В почивни дни                      |                                       |                                       |
|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| никога                                | 1                                     | 2                                     |
| <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> |
| <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> |
| <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> |
| <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> |

##### 3. Колко често консумирате следните храни и хранителни групи на ЗАКУСКА?

<sub>1</sub> Никога не закузвам, продължете към следващия въпрос

| Храни/Хранителни групи      |   | пъти/седмично                         |                                       |                                       |                                       |                                       |
|-----------------------------|---|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
|                             |   | По-малко от 1                         | 1-2                                   | 3-4                                   | 5-6                                   | 7                                     |
| 2. Плодове                  |   | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>5</sub> |
| 3. Зеленчуци                |   | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>5</sub> |
| 4. Зърнени храни за закуска | а. Зърнени храни, бедни на фибри (напр. царевичен | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>5</sub> |



|  |  |                                       |                                       |                                       |                                       |                                       |
|--|--|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
|  | или оризов чипс, шоколадови топчета)   |                                       |                                       |                                       |                                       |                                       |
|  | б. Пълнозърнести храни за закуска - мюсли  | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>5</sub> |
| 5. Хляб  | а. Бял хляб, питки, тостерен хляб, сухар и др.                                   | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>5</sub> |
|  | б. Пълнозърнест хляб, питки, тостерен хляб, сухар и др.                          | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>5</sub> |
| 6. Мляко и млечни продукти   | а. Мляко или млечни продукти, неподсладени (напр. кисело мляко)                  | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>5</sub> |
|  | б. Мляко или млечни продукти, подсладени (плодово кисело мляко, мляко с шоколад) | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>5</sub> |
| 7. Сирене  |  | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>5</sub> |
| 8. Месо и месни продукти (колбаси, бекон, наденички)                                 |  | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>5</sub> |
| 9. Сладки или солени тестени храни (палачинки, бисквити, кроасани, кексчета, баница) |  | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>5</sub> |
| 10. Яйца (варени, пържени, бъркани, омлет)   |  | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>5</sub> |
| 11. Вода   |  | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>5</sub> |
| 12. Безалкохолни напитки и сокове, съдържащи захар                                   |  | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>5</sub> |
| 13. Кафе   |  | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>5</sub> |
| 14. Чай  |  | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>5</sub> |

**4. Коя е най-честата причина да пропускате закуската?**

1 Никога не пропускам закуска

|                               |   |                               |  |                                |                            |
|-------------------------------|---|-------------------------------|--|--------------------------------|----------------------------|
| <b>Нямам достатъчно време</b> | <b>Не харесвам продуктите за закуска в къщи</b> | <b>Сутрин не съм гладен/а</b> | <b>Не мога да се храня рано сутрин</b> | <b>Няма определена причина</b> | <b>Друга причина</b>       |
| <input type="checkbox"/> 2    | <input type="checkbox"/> 3                      | <input type="checkbox"/> 4    | <input type="checkbox"/> 5             | <input type="checkbox"/> 6     | <input type="checkbox"/> 7 |

**5. Колко често се храните заедно с друг, семейството, приятели или колеги?**

|                | <b>никог а</b>             | <b>По-малко от 1 път седмично</b> | <b>1-2 пъти седмично</b>   | <b>3-4 пъти седмично</b>   | <b>5-6 пъти седмично</b>   | <b>Всеки ден</b>           |
|----------------|----------------------------|-----------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| <b>Закуска</b> | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2        | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 | <input type="checkbox"/> 6 |
| <b>Обяд</b>    | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2        | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 | <input type="checkbox"/> 6 |
| <b>Вечеря</b>  | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2        | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 | <input type="checkbox"/> 6 |

Въпросите от 6-19 отразяват обичайната Ви консумация през последния месец.

**6. Колко порции мляко или млечни продукти (прясно мляко, кисело мляко) консумирате дневно?**

Една порция се равнява на половин чаша (120мл). Включете количеството мляко в кафето или чая, или млякото за зърнената закуска. Не вклюва сирене.

*Отбележете с 0 ако консумираното от Вас количество е средно по-малко от 1 порция дневно.*

1. \_\_\_\_\_ порции нискомаслено или обезмаслено мляко и млечни продукти. (до 2% масленост)
2. \_\_\_\_\_ порции високомаслено мляко и млечни продукти. (над 2 % масленост)

**7. Колко хляб и зърнени храни консумирате дневно?**

*Кръглите питки (60g) са равни на 2 филийки (30g) хляб.*

*Отбележи с 0 ако консумираното от Вас количество е средно по-малко от 1 дневно.*

1. \_\_\_\_\_ филийка/и бял пълнозърнест хляб
2. \_\_\_\_\_ филийка/и бял хляб
3. \_\_\_\_\_ чаша/и каша (напр. ръж, овес, пшеница)
4. \_\_\_\_\_ чаша/и пълнзърнеста зърнена закуска, мюсли
5. \_\_\_\_\_ чаша/и бедна на фибри зърнена закуска (напр. оризов корнфлейкс)

**8. Какъв вид мазнина обикновено използвате при намазване на филийката си хляб?**

*Отбележете само един отговор*

- <sub>1</sub> Растително масло (зехтин, рапично масло, олио)
- <sub>2</sub> Маргарин 70-80% масленост
- <sub>3</sub> Маргарин с намалена масленост 28-60%
- <sub>4</sub> Краве масло с добавени растителни мазнини
- <sub>5</sub> Краве масло
- <sub>6</sub> Не използвам мазнини за намазване върху хляба.

**9. Колко порции плодове ядете?**

За пресни или замразени плодове, порцията е с размер на топка за тенис (напр. ябълка) или два малки плода (напр. кайсии), или половин чаша нарязани плодове.

За консервирани плодове, порцията е с размери на половин чаша.

За сушени плодове, порцията е с размери на четвърт чаша (62.5ml).

- <sub>1</sub> по-малко от 1 порция на седмица
- <sub>2</sub> 1-2 порции на седмица
- <sub>3</sub> 3-4 порции на седмица
- <sub>4</sub> 5-6 порции на седмица
- <sub>5</sub> 1-2 порции на ден
- <sub>6</sub> 3-4 порции на ден
- <sub>7</sub> 5 и повече на ден

**10. Колко порции сурови или готвени зеленчуци ядете ?**

Една порция се равнява на половин чаша нарязани зеленчуци или зеленчук с размера на тенис топка - домати, броколи, салати.

- <sub>1</sub> по-малко от една порция седмично
- <sub>2</sub> 1-2 порции седмично
- <sub>3</sub> 3-4 порции седмично
- <sub>4</sub> 5-6 порции седмично
- <sub>5</sub> 1-2 порции дневно
- <sub>7</sub> 5 и повече порции дневно

**11. а. Колко често консумирате бобовите храни. (напр. леща, боб, грах)?**

\_\_\_\_\_ пъти/седмично

**11. б. Какъв е размера на Вашата порция ?**

Включват се бобовите храни сготвени или сушени, не включват бобовите растения добавени към супи.

- <sub>1</sub> по-малко от половин чаша (100g)
- <sub>2</sub> половин чаша (100g)
- <sub>3</sub> 1 чаша
- <sub>4</sub> 1,5 чаша
- <sub>5</sub> 2 чаши
- <sub>6</sub> 2,5 чаши
- <sub>7</sub> 3 чаши
- <sub>9</sub> повече от 3 чаши

**12. а. Колко често консумирате червено месо (свинско, говеждо, телешко, агнешко) или преработено месо (бекон, кюфте, наденица)?**

\_\_\_\_\_ пъти/седмично

**12. б. Какъв е размера на Вашата порция?**

- <sub>1</sub> по-малко от 1 тесте карти (100 – 120g).
- <sub>2</sub> 1 тесте карти (100 – 120g).
- <sub>3</sub> 1,5 тесте карти
- <sub>4</sub> 2 тестета карти
- <sub>5</sub> 2,5 тестета карти
- <sub>6</sub> 3 тестета карти
- <sub>7</sub> 3,5 тестета карти
- <sub>8</sub> 4 тестета карти
- <sub>9</sub> повече от 4 тестета карти

**13. а. Колко често консумирате бяло месо (птиче месо, заешко)?**

\_\_\_\_\_ пъти/седмично

**13. б. Какъв е размера на Вашата порция ?**

- <sub>1</sub> по-малко от 1 тесте карти (100 – 120g).
- <sub>2</sub> 1 тесте карти (100 – 120g).
- <sub>3</sub> 1,5 тесте карти
- <sub>4</sub> 2 тестета карти
- <sub>5</sub> 2,5 тестета карти
- <sub>6</sub> 3 тестета карти
- <sub>7</sub> 3,5 тестета карти
- <sub>8</sub> 4 тестета карти
- <sub>9</sub> повече от 4 тестета карти

**14. а. Колко често консумирате риба и морски продукти ?**

\_\_\_\_\_ пъти/седмично

**14. б. Какъв е размера на Вашата порция ?**

- <sub>1</sub> по-малко от 1 тесте карти (100 – 120g).
- <sub>2</sub> 1 тесте карти (100 – 120g).
- <sub>3</sub> 1,5 тесте карти
- <sub>4</sub> 2 тестета карти
- <sub>5</sub> 2,5 тестета карти
- <sub>6</sub> 3 тестета карти
- <sub>7</sub> 3,5 тестета карти
- <sub>8</sub> 4 тестета карти
- <sub>9</sub> повече от 4 тестета карти

### **15. Колко порции от солени закуски или “бързи” храни приемате?**

Една порция се равнява на 1 малък пакет чипс или 1 парче пица или друг вид тестено изделие.

- <sub>1</sub> 1 или по-малко от 1 порция на седмица
- <sub>2</sub> 2 порции на седмица
- <sub>3</sub> 3-4 порции на седмица
- <sub>4</sub> 5-6 порции на седмица
- <sub>5</sub> 1-2 порции на ден
- <sub>6</sub> 3-4 порции на ден
- <sub>7</sub> 5 и повече порции на ден

### **16. Колко порции от сладки, бисквити, сладолед, кекс, тестени изделия?**

Една порция се равнява на 1 малък шоколад (напр. Марс – 40 грама) или половин купичка бонбони, бисквити или една топка сладолед.

- <sub>1</sub> 1 или по-малко от 1 порция на седмица
- <sub>2</sub> 2 порции на седмица
- <sub>3</sub> 3-4 порции на седмица
- <sub>4</sub> 5-6 порции на седмица
- <sub>5</sub> 1-2 порции на ден
- <sub>6</sub> 3-4 порции на ден
- <sub>7</sub> 5 и повече порции на ден

### **17. Колко порции от ядки или семена ядете?**

Една порция се равнява на 2 супени лъжици или 30g.

- <sub>1</sub> по-малко от 1 порция на седмица
- <sub>2</sub> 1-2 порции на седмица
- <sub>3</sub> 3-4 порции на седмица
- <sub>4</sub> 5-6 порции на седмица
- <sub>5</sub> 1-2 порции на ден

<sub>6</sub> 1-2 порции на ден

<sub>7</sub> 5 и повече на ден

**18. Кои от следните животински и растителни мазнини използвате обикновено? Помислете за мазнини използвани в ястия от сурови или варени зеленчуци и/или готвени ястия (добавени по време или след готвене)?**

*Изберете 1 или повече отговори.*

<sub>1</sub> Зехтин или Рапично масло

<sub>2</sub> Друго растително масло (напр. Слънчогледово олио)

<sub>3</sub> Маргарин

<sub>4</sub> Краве масло

<sub>5</sub> Краве масло с добавени растителни мазнини

<sub>6</sub> Сметана, заквасена сметана

<sub>7</sub> Майонеза, френски сос

<sub>8</sub> Не използвам никоя от посочените мазнини обикновено

**19. Какво количество от следните напитки консумирате седмично?**

*Отбележете с 0, ако консумираното от Вас количество е средно по-малко от 1 път на седмица.*

1. \_\_\_\_\_ чаша(и) вода (1 чаша =250 мл)

2. \_\_\_\_\_ чаша(и) чай (1 чаша=250 мл)

3. \_\_\_\_\_ чаша(и) кафе (1 чаша=100 мл)

4. \_\_\_\_\_ чаша(и) безалкохолна напитка със захар (1 чаша=250 мл)

5. \_\_\_\_\_ чаша(и) безалкохолна напитка без захар, напр. Coca Cola Zero (1 чаша=250 мл)

6. \_\_\_\_\_ чаша(и) от прясно изцеден плодов сок или пакетиран без добавена захар (1 чаша=250мл)

7. \_\_\_\_\_ чаша(и) сок с добавена захар (1 чаша=250мл)

8. \_\_\_\_\_ чаша(и) бира (сайдер) (1 чаша=330 мл)

9. \_\_\_\_\_ чаша(и) вино (1 чаша=125 мл)

10. \_\_\_\_\_ чаша(и) друг „твърд“ алкохол (1 чаша=40 мл)

**20. Какво е мнението Ви за теглото Ви в момента?**

|                                       |                                       |                                       |                                       |                                       |
|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Аз съм с поднормено тегло             | Аз съм с леко поднормено тегло        | Аз съм нормално тегло                 | Аз съм с леко наднормено тегло        | Аз съм с наднормено тегло             |
| <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>5</sub> |

**21. Според Вас каква е препоръчителната минимална дневна консумация на плодове и зеленчуци за възрастни?**

|                                       |                                       |                                       |                                       |                                       |                                       |                                       |                                       |                                       |
|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| 1 порция                              | 2 порции                              | 3 порции                              | 4 порции                              | 5 порции                              | 6 порции                              | 7 порции                              | 8 порции                              | Не съм запознат                       |
| <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>5</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>6</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>7</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>8</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>9</sub> |

**Само за участниците с диабет:**

**22. Какъв инсулинов режим спазвате в момента на попълване на дневника?**

- На помпена терапия с инсулин .....съм
- На флексибилен режим с ВХ броене съм, с инсулин .....
- На фиксирани болусни дози с инсулин.....съм, в следните дози:
  - Сутрин.....Е
  - Обед.....Е
  - Вечер.....Е
- Базалният ми инсулин е.....в доза.....
- На инсулинови смеси съм, в момента поставям.....
- .....



#### 11.4. Приложение 4 - Хранителен дневник.

Име.....Възраст.....Телефон.....

| <b>Дата:</b>                                   | <b>Вид храна и напитка</b> | <b>Количество на храната и напитката</b> | <b>Инсулин вид и доза</b> |
|--|----------------------------|--|---------------------------|
| <b>Закуска</b><br><b>В колко часа:</b>         |                            |  |                           |
| <b>Сутрешна допълнителна закуска:</b>          |                            |  |                           |
| <b>Обяд</b><br><b>В колко часа:</b>            |                            |  |                           |
| <b>Следобедна закуска</b>                      |                            |  |                           |
| <b>Вечерно хранене</b><br><b>В колко часа:</b> |                            |  |                           |

**Прием на медикаменти освен инсулин, дози**

.....

**Прием на хранителни добавки и поливитамини, дози**

.....

**От къде получавате информация за правилното хранене при диабет?**

.....

## **11.5. Приложение 5 - Въпросник за оценка на физическата активност.**

### **Физическа активност**

Бихме искали да установим вида на Вашата физическа активност във всекидневието ви. Със следващите въпроси ще Ви питаме за времето, прекарано във физическа активност през **последните 7 дни**. Моля, отговорете на всеки от тях, дори и да не възприемате себе си като активна личност. Моля, помислете си за дейностите си по време на работа, придвижването от едно място до друго, както и за свободното си време за почивка, упражнения или спорт.

### **Интензивна физическа активност**

Помислете за всички интензивни дейности, които сте извършвали през **последните 7 дни**. Под интензивна физическа активност се има предвид такава, изискваща физически усилия и която Ви кара да се задъхвате. Мислете *само* за тези дейности, които сте извършвали за поне 10 минути без прекъсване.

1. През **последните 7 дни**, в колко дни имахте **интензивна** физическа активност, като вдигане на тежести, копаене, аеробика или бързо каране на колело?

\_\_\_\_\_ дни/седмично

без усилена физическа активност **→ преминете към въпрос 3**

2. Колко време прекарахте в интензивна физическа активност в един от тези дни?

\_\_\_\_\_ часове на ден **ИЛИ** \_\_\_\_\_ минути на ден

### **Умерена физическа активност**

Помислете за всяка умерена физическа активност, която сте извършвали през последните 7 дни. Под умерена физическа активност се има предвид такава, изискваща умерени физически усилия и която Ви кара да се задъхате леко. Мислете само за тези дейности, които сте извършвали за поне 10 последователни минути.

3. През **последните 7 дни**, в колко от тях сте упражнявали **умерена физическа активност** като носене на леки товари, каране на колело в умерен темп, игра на тенис по двойки? Не включвайте ходенето пеша.

\_\_\_\_\_ дни/седмично

без умерено физическо натоварване **→ Премини към въпрос 5**

4. Обичайно, колко време сте прекарвали в умерена физическа активност в един от тези дни?

.....часове/дневно ИЛИ..... минути/дневно

#### **Ходене**

Помислете за времето, прекарано в ходене през последните 7 дни. Включете и времето на работа и в къщи, придвижването от едно място до друго, както и всеки вид ходене, свързан с отпих, спорт, тренировка или развлечения.

5. Като вземете под внимание **последните 7 дни**, през колко от тях сте имали поне 10 последователни минути **ходене пеша**?

\_\_\_\_\_ дни/седмица

Не ходя пеша



**Премини към въпрос 7**

6. Обичайно колко време сте прекарвали в ходене в един от тези дни?

\_\_\_\_\_ часа на ден ИЛИ \_\_\_\_\_ минути на ден

Не съм сигурен

Последният въпрос (номер 7) е свързан с времето, което прекарахте в седнало положение в делниците през последната седмица. Включете времето, прекарано на работното място, у дома, времето в писане на курсова работа/текст, свободното време. Включва се и времето на седене на бюрото, на гости на приятели, четенето на книга, гледането на телевизия в седнало или легнало положение.

7. През **последната седмица**, в **делничните дни** каква част от времето си прекарахте седнали?

\_\_\_\_\_ часа на ден

Не съм сигурен

**8. Колко време на ден обикновено прекарвате в гледане на телевизия?****а. В делнични дни**

|                                       |                                       |                                       |                                       |                                       |                                       |
|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| По-малко от 1 час                     | От 1 до по-малко от 2 часа на ден     | От 2 до по-малко от 3 часа на ден     | От 3 до по-малко от 4 часа на ден     | От 4 до по-малко от 5 часа на ден     | Повече от 5 часа                      |
| <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>5</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>6</sub> |

**б. В почивни дни**

|                                       |                                       |                                       |                                       |                                       |                                       |
|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| По-малко от 1 час                     | От 1 до по-малко от 2 часа на ден     | От 2 до по-малко от 3 часа на ден     | От 3 до по-малко от 4 часа на ден     | От 4 до по-малко от 5 часа на ден     | Повече от 5 часа                      |
| <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>5</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>6</sub> |

**9. Колко часа на ден прекарвате, използвайки компютър, таблет или смартфон?**

*Моля, не включвайте времето, свързано с работа.*

**а. В делнични дни**

|                                       |                                       |                                       |                                       |                                       |                                       |
|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| По-малко от 1 час                     | От 1 до по-малко от 2 часа на ден     | От 2 до по-малко от 3 часа на ден     | От 3 до по-малко от 4 часа на ден     | От 4 до по-малко от 5 часа на ден     | Повече от 5 часа                      |
| <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>5</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>6</sub> |

**б. В почивни дни**

|                                       |                                       |                                       |                                       |                                       |                                       |
|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| По-малко от 1 час                     | От 1 до по-малко от 2 часа на ден     | От 2 до по-малко от 3 часа на ден     | От 3 до по-малко от 4 часа на ден     | От 4 до по-малко от 5 часа на ден     | Повече от 5 часа                      |
| <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>5</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>6</sub> |

**10. Колко често член от семейството, приятел или колега Ви приканва да.....**

|  |                                       |                                       |                                       |                                       |                                       |
|--|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
|  | много често                           | често                                 | понякога                              | рядко                                 | никога                                |
| 1. ... участвате във физическа дейност (спорт) | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>5</sub> |
| 2. ... ходите/карате колело                    | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>5</sub> |

### 11. Каква е вероятността да кажете - “Не тренирам, защото...”

|   | много вероятно                        | донякъде вероятно                     | малко вероятно                        | много малко вероятно                  |
|---|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| 1. ... нямам свободно време   | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> |
| 2. ... има много по-интересни неща за правене.  | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> |
| 3. ... твърде съм мързелив/нямам мотивация за физическа активност.                                  | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> |
| 4. ... теглото ми не позволява да изпълнявам каквото и да е вид физическа активност.                | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> |
| 5. .... твърде съм срамежлив или се притеснявам, за да тренирам с други.                            | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> |
| 6. ... в квартала, в който живея липсват тротоари, вело алеи или паркове, подходящи за разходки.    | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> |
| 7. ... в следобедните часове или през почивните дни трябва да се грижа за децата си.                | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> |
| 8. .... имам здравословни проблеми и се страхувам да не се нараня или да не навредя на здравето си. | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> |
| 9. ... не мога да си го позволя.  | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> |
| 10. ... няма с кого да тренирам.  | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> |
| 11. ... наоколо няма подходящи спортни съоръжения.  | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> |
| 12. ... на квартала, в който живея, му липсва естетика и не е приятен за разходки или спорт.        | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> |
| 13. ... кварталът ми не е безопасен   | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> |
| 14. ... поради метеорологичните условия.  | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> |
| 15. ... не изпитвам удоволствие от физически дейности.  | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> |
| 16. ... не бих се справил с тежестта на тренировките.   | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> |

**12. Колко уверен/а се чувствате, че можете да.....**

(0 означава "изобщо не съм уверен", а 10 за "много уверен")

|   | 0                                     | 1                                     | 2                                     | 3                                     | 4                                     | 5                                     | 6                                     | 7                                     | 8                                     | 9                                     | 10                                     |
|---|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|--|
| 1. ... спортувате сами?   | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>5</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>6</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>7</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>8</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>9</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>10</sub> |
| 2. ... включите физическата активност в ежедневието си?   | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>5</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>6</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>7</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>8</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>9</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>10</sub> |
| 3. ... спортувате дори по време на ваканция?  | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>5</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>6</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>7</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>8</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>9</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>10</sub> |
| 4. ... продължете да спортувате, дори когато личните Ви и семейни задължения са повече от обикновено? | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>5</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>6</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>7</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>8</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>9</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>10</sub> |
| 5. ... продължете да спортувате, дори когато сте потиснати?   | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>5</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>6</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>7</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>8</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>9</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>10</sub> |
| 6. ... продължете да спортувате, дори когато сте угрижени?  | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>5</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>6</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>7</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>8</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>9</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>10</sub> |

**13. Според Вас какви са препоръките при възрастни по отношение на минималната физическа активност (умерена до интензивна физическа активност на ден)?***\*Умерена до интензивна физическа активност е тази, която изисква умерени до тежки физически дейности и ускорява вашата дихателна и сърдечна честота.*

| 10                                    | 15                                    | 20                                    | 30                                    | 45                                    | 60                                    | Не зная                               |
|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| минути                                | минути                                | минути                                | минути                                | минути                                | минути                                |                                       |
| дневно                                | дневно                                | дневно                                | дневно                                | дневно                                | дневно                                |                                       |
| <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>5</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>6</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>7</sub> |

За обективното измерване на физическата Ви активност, ще получите акселерометър (педометър) и отделен въпросник за отчитане на ежедневиите ви дейности.

## 12. БИБЛИОГРАФИЯ

- [1] Atkinson MA, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment [published correction appears in *Lancet*. 2001 Sep 1;358(9283):766]. *Lancet*. 2001;358(9277):221-229.
- [2] Bluestone JA, Herold K, Eisenbarth G. Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes. *Nature*. 2010;464(7293):1293-1300.
- [3] Silink M. Childhood diabetes: a global perspective. *Horm Res*. 2002;57 Suppl 1:1-5. doi:10.1159/000053304
- [4] Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. *Diabetes Care*. 2000;23(10):1516-1526.
- [5] Tzaneva V, Iotova V, Yotov Y. Significant urban/rural differences in the incidence of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus among Bulgarian children (1982-1998). *Pediatr Diabetes*. 2001;2(3):103-108.
- [6] DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med*. 2006;23(8):857-866.
- [7] Vehik K, Hamman RF, Lezotte D, et al. Increasing incidence of type 1 diabetes in 0- to 17-year-old Colorado youth. *Diabetes Care*. 2007;30(3):503-509.
- [8] Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. EURODIAB ACE Study Group [published correction appears in *Lancet* 2000 Nov 11;356(9242):1690]. *Lancet*. 2000;355(9207):873-876.
- [9] Soedamah-Muthu SS, Fuller JH, Mulnier HE, Raleigh VS, Lawrenson RA, Colhoun HM. All-cause mortality rates in patients with type 1 diabetes mellitus compared with a non-diabetic population from the UK general practice research database, 1992-1999. *Diabetologia*. 2006;49(4):660-666.
- [10] Timmis A, Townsend N, Gale C, et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2017. *Eur Heart J*. 2018;39(7):508-579. doi:10.1093/eurheartj/ehx628
- [11] Rawshani A, Sattar N, Franzén S, et al. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet*. 2018;392(10146):477-486.
- [12] Moreno PR, Murcia AM, Palacios IF, et al. Coronary composition and macrophage infiltration in atherectomy specimens from patients with diabetes mellitus. *Circulation*. 2000;102(18):2180-2184.
- [13] Miller RG, Secrest AM, Sharma RK, Songer TJ, Orchard TJ. Improvements in the life expectancy of type 1 diabetes: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications study cohort. *Diabetes*. 2012;61(11):2987-2992.
- [14] Lachin JM, Bebu I, Bergenstal RM, et al. Association of Glycemic Variability in Type 1 Diabetes With Progression of Microvascular Outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*. 2017;40(6):777-783.
- [15] de Ferranti S.D., de Boer I.H., Fonseca V., Fox C., Golden S.H., Lavie C.J., Magge S.N., Marx N., McGuire D.K., Orchard T.J., Zinman B., Eckel R.H. Type 1 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association and American Diabetes Association. *Circulation* 2014;130(13):1110-1130.
- [16] Farrelly C, Shah S, Davarpanah A, Keeling AN, Carr JC. ECG-gated multiecho Dixon fat-water separation in cardiac MRI: advantages over conventional fat-saturated imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 2012;199(1):W74-W83.
- [17] Burge MR, Eaton RP, Schade DS. The Role of a Coronary Artery Calcium Scan in Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2016;18(9):594-603.
- [18] Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015 [published correction appears in *JAMA*. 2017 Feb 14;317(6):648]. *JAMA*. 2017;317(2):165-182.
- [19] Gurven M, Blackwell AD, Rodríguez DE, Stieglitz J, Kaplan H. Does blood pressure inevitably rise with age?: longitudinal evidence among forager-horticulturalists. *Hypertension*. 2012;60(1):25-33.
- [20] Fryar CD, Ostchega Y, Hales CM, Zhang G, Kruszon-Moran D. Hypertension Prevalence and Control Among Adults: United States, 2015-2016. *NCHS Data Brief*. 2017;(289):1-8.
- [21] Dai S, Robitaille C, Bancej C, Loukine L, Waters C, Baclic O. Executive summary--report from the Canadian Chronic Disease Surveillance System: hypertension in Canada, 2010. *Chronic Dis Can*. 2010;31(1):46-47.
- [22] Collado-Mesa F, Colhoun HM, Stevens LK, et al. Prevalence and management of hypertension in type 1 diabetes mellitus in Europe: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabet Med*. 1999;16(1):41-48.

- [23] Maahs DM, Kinney GL, Wadwa P, et al. Hypertension prevalence, awareness, treatment, and control in an adult type 1 diabetes population and a comparable general population. *Diabetes Care*. 2005;28(2):301-306.
- [24] Livingstone SJ, Looker HC, Hothersall EJ, et al. Risk of cardiovascular disease and total mortality in adults with type 1 diabetes: Scottish registry linkage study. *PLoS Med*. 2012;9(10):e1001321.
- [25] Gomes MB, Coral M, Cobas RA, et al. Prevalence of adults with type 1 diabetes who meet the goals of care in daily clinical practice: a nationwide multicenter study in Brazil. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012;97(1):63-70.
- [26] Ahmadizar F, Souverein P, de Boer A, Maitland-van der Zee AH. Undertreatment of hypertension and hypercholesterolaemia in children and adolescents with type 1 diabetes: long-term follow-up on time trends in the occurrence of cardiovascular disease, risk factors and medications use. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(4):776-785.
- [27] Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension [published correction appears in *Eur Heart J*. 2019 Feb 1;40(5):475]. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-3104.
- [28] de Boer IH, Bangalore S, Benetos A, et al. Diabetes and Hypertension: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(9):1273-1284.
- [29] Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines [published correction appears in *Hypertension*. 2018 Jun;71(6):e136-e139] [published correction appears in *Hypertension*. 2018 Sep;72(3):e33]. *Hypertension*. 2018;71(6):1269-1324.
- [30] Orchard TJ, Forrest KY, Kuller LH, Becker DJ; Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. Lipid and blood pressure treatment goals for type 1 diabetes: 10-year incidence data from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Care*. 2001;24(6):1053-1059.
- [31] Muntner P, Carey RM, Gidding S, et al. Potential US Population Impact of the 2017 ACC/AHA High Blood Pressure Guideline. *Circulation*. 2018;137(2):109-118.
- [32] Zhou B, Perel P, Mensah GA, Ezzati M. Global epidemiology, health burden and effective interventions for elevated blood pressure and hypertension. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(11):785-802.
- [33] Fuchs FD, Whelton PK. High Blood Pressure and Cardiovascular Disease. *Hypertension*. 2020;75(2):285-292.
- [34] Kjeldsen SE. Hypertension and cardiovascular risk: General aspects. *Pharmacol Res*. 2018;129:95-99.
- [35] Lopes de Faria JB, Silva KC, Lopes de Faria JM. The contribution of hypertension to diabetic nephropathy and retinopathy: the role of inflammation and oxidative stress. *Hypertens Res*. 2011;34(4):413-422.
- [36] Raile K, Galler A, Hofer S, et al. Diabetic nephropathy in 27,805 children, adolescents, and adults with type 1 diabetes: effect of diabetes duration, A1C, hypertension, dyslipidemia, diabetes onset, and sex. *Diabetes Care*. 2007;30(10):2523-2528.
- [37] Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies [published correction appears in *Lancet*. 2003 Mar 22;361(9362):1060]. *Lancet*. 2002;360(9349):1903-1913.
- [38] Borghi C, Dormi A, Ambrosioni E, Gaddi A; Brisighella Heart Study working party. Relative role of systolic, diastolic and pulse pressure as risk factors for cardiovascular events in the Brisighella Heart Study. *J Hypertens*. 2002;20(9):1737-1742.
- [39] Franklin SS, Lopez VA, Wong ND, et al. Single versus combined blood pressure components and risk for cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2009;119(2):243-250.
- [40] Wan EYF, Yu EYT, Chin WY, et al. Effect of Achieved Systolic Blood Pressure on Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: A Population-Based Retrospective Cohort Study. *Diabetes Care*. 2018;41(6):1134-1141.
- [41] Elias MF, Crichton GE, Dearborn PJ, Robbins MA, Abhayaratna WP. Associations between Type 2 Diabetes Mellitus and Arterial Stiffness: A Prospective Analysis Based on the Maine-Syracuse Study. *Pulse (Basel)*. 2018;5(1-4):88-98.
- [42] Love KM, Horton WB, Patrie JT, Jahn LA, Hartline LM, Barrett EJ. Predictors of arterial stiffness in adolescents and adults with type 1 diabetes: a cross-sectional study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2022;10(1):e002491.



- [43] Llauradó G, Ceperuelo-Mallafre V, Vilardell C, et al. Arterial stiffness is increased in patients with type 1 diabetes without cardiovascular disease: a potential role of low-grade inflammation. *Diabetes Care*. 2012;35(5):1083-1089.
- [44] Kulecki M, Uruska A, Naskret D, Zozulinska-Ziolkiewicz D. Arterial Stiffness and Type 1 Diabetes: The Current State of Knowledge. *Curr Diabetes Rev*. 2022;18(3):e140621194054.
- [45] González-Clemente JM, Cano A, Albert L, et al. Arterial Stiffness in Type 1 Diabetes: The Case for the Arterial Wall Itself as a Target Organ. *J Clin Med*. 2021;10(16):3616. Published 2021 Aug 16.
- [46] Šuláková T, Strnadel J, Pavlíček J, Poláková R, Seeman T, Feber J. Early Vascular Aging in Children With Type 1 Diabetes and Ambulatory Normotension. *Front Pediatr*. 2021;9:764004. Published 2021 Dec 20.
- [47] Kario K. Nondipping in nocturnal blood pressure in diabetes: an indicator of autonomic nervous dysfunction?. *Am J Hypertens*. 2007;20(5):546-547.
- [48] Dolan E, Stanton A, Thijs L, et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. *Hypertension*. 2005;46(1):156-161.
- [49] Brunström M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *BMJ*. 2016;352:i717. Published 2016 Feb 24.
- [50] Grossman E, Messerli FH. Management of blood pressure in patients with diabetes. *Am J Hypertens*. 2011;24(8):863-875.
- [51] de Sá JR, Rangel EB, Canani LH, et al. The 2021-2022 position of Brazilian Diabetes Society on diabetic kidney disease (DKD) management: an evidence-based guideline to clinical practice. Screening and treatment of hyperglycemia, arterial hypertension, and dyslipidemia in the patient with DKD. *Diabetol Metab Syndr*. 2022;14(1):81. Published 2022 Jun 11.
- [52] Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10 - Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2017;35(5):922-944.
- [53] Bain SC, Gill GV, Dyer PH, et al. Characteristics of Type 1 diabetes of over 50 years duration (the Golden Years Cohort). *Diabet Med*. 2003;20(10):808-811.
- [54] Moore TJ, Conlin PR, Ard J, Svetkey LP. DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) diet is effective treatment for stage 1 isolated systolic hypertension. *Hypertension*. 2001;38(2):155-158.
- [55] Hackam DG, Khan NA, Hemmelgarn BR, et al. The 2010 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: part 2 - therapy. *Can J Cardiol*. 2010;26(5):249-258.
- [56] Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators [published correction appears in *Lancet* 2000 Sep 2;356(9232):860]. *Lancet*. 2000;355(9200):253-259.
- [57] ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358(15):1547-1559.
- [58] Turnbull F, Neal B, Algert C, et al. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med*. 2005;165(12):1410-1419.
- [59] Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet*. 1997;350(9080):757-764.
- [60] Black HR, Elliott WJ, Grandits G, et al. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. *JAMA*. 2003;289(16):2073-2082.
- [61] Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med*. 1998;338(10):645-652.
- [61a] Bangalore S, Fakheri R, Toklu B, Messerli FH. Diabetes mellitus as a compelling indication for use of renin angiotensin system blockers: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ*. 2016; 352: i438
- [62] Whelton PK, Barzilay J, Cushman WC, et al. Clinical outcomes in antihypertensive treatment of type 2 diabetes, impaired fasting glucose concentration, and normoglycemia: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med*. 2005;165(12):1401-1409.
- [63] Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly

- Program Cooperative Research Group [published correction appears in JAMA 1997 May 7;277(17):1356]. *JAMA*. 1996;276(23):1886-1892.
- [64] Soedamah-Muthu SS, Colhoun HM, Abrahamian H, et al. Trends in hypertension management in Type I diabetes across Europe, 1989/1990 - 1997/1999 [published correction appears in Diabetologia. 2003 Nov;46(11):1589]. *Diabetologia*. 2002;45(10):1362-1371.
- [65] Gupta M, Tummala R, Ghosh RK, et al. An update on pharmacotherapies in diabetic dyslipidemia. *Prog Cardiovasc Dis*. 2019;62(4):334-341.
- [66] Libby P, Nathan DM, Abraham K, et al. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute-National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Working Group on Cardiovascular Complications of Type 1 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2005;111(25):3489-3493.
- [67] Soedamah-Muthu SS, Chaturvedi N, Toeller M, et al. Risk factors for coronary heart disease in type 1 diabetic patients in Europe: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetes Care*. 2004;27(2):530-537.
- [68] Grauslund J, Jørgensen TM, Nybo M, Green A, Rasmussen LM, Sjølie AK. Risk factors for mortality and ischemic heart disease in patients with long-term type 1 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2010;24(4):223-228.
- [69] Vergès B. Insulinosensibilité et lipides [Insulin sensitivity and lipids]. *Diabetes Metab*. 2001;27(2 Pt 2):223-227.
- [70] Lewis GF, Uffelman KD, Szeto LW, Steiner G. Effects of acute hyperinsulinemia on VLDL triglyceride and VLDL apoB production in normal weight and obese individuals. *Diabetes*. 1993;42(6):833-842.
- [71] Malmström R, Packard CJ, Caslake M, et al. Effects of insulin and acipimox on VLDL1 and VLDL2 apolipoprotein B production in normal subjects [published correction appears in Diabetes 1998 Sep;47(9):1532]. *Diabetes*. 1998;47(5):779-787.
- [72] Fried SK, Russell CD, Grauso NL, Brolin RE. Lipoprotein lipase regulation by insulin and glucocorticoid in subcutaneous and omental adipose tissues of obese women and men. *J Clin Invest*. 1993;92(5):2191-2198.
- [73] Chait A, Bierman EL, Albers JJ. Low-density lipoprotein receptor activity in cultured human skin fibroblasts. Mechanism of insulin-induced stimulation. *J Clin Invest*. 1979;64(5):1309-1319.
- [74] Mazzone T, Foster D, Chait A. In vivo stimulation of low-density lipoprotein degradation by insulin. *Diabetes*. 1984;33(4):333-338.
- [75] Ruotolo G, Parlavecchia M, Taskinen MR, et al. Normalization of lipoprotein composition by intraperitoneal insulin in IDDM. Role of increased hepatic lipase activity. *Diabetes Care*. 1994;17(1):6-12.
- [76] Taskinen MR. Lipoprotein lipase in diabetes. *Diabetes Metab Rev*. 1987;3(2):551-570.
- [77] Weidman SW, Ragland JB, Fisher JN Jr, Kitabchi AE, Sabesin SM. Effects of insulin on plasma lipoproteins in diabetic ketoacidosis: evidence for a change in high density lipoprotein composition during treatment. *J Lipid Res*. 1982;23(1):171-182.
- [78] Marcovecchio ML, Dalton RN, Prevost AT, et al. Prevalence of abnormal lipid profiles and the relationship with the development of microalbuminuria in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(4):658-663.
- [79] Edge JA, James T, Shine B. Longitudinal screening of serum lipids in children and adolescents with Type 1 diabetes in a UK clinic population. *Diabet Med*. 2008;25(8):942-948.
- [80] Schwab KO, Doerfer J, Naeke A, et al. Influence of food intake, age, gender, HbA1c, and BMI levels on plasma cholesterol in 29,979 children and adolescents with type 1 diabetes--reference data from the German diabetes documentation and quality management system (DPV). *Pediatr Diabetes*. 2009;10(3):184-192.
- [81] Maahs DM, Ogden LG, Dabelea D, et al. Association of glycaemia with lipids in adults with type 1 diabetes: modification by dyslipidaemia medication. *Diabetologia*. 2010;53(12):2518-2525.
- [82] Guy J, Ogden L, Wadwa RP, et al. Lipid and lipoprotein profiles in youth with and without type 1 diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth case-control study. *Diabetes Care*. 2009;32(3):416-420.
- [83] Nikkilä EA, Kekki M. Plasma triglyceride transport kinetics in diabetes mellitus. *Metabolism*. 1973;22(1):1-22. doi:10.1016/0026-0495(73)90024-3
- [84] Dullaart RP. Plasma lipoprotein abnormalities in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Neth J Med*. 1995;46(1):44-54.
- [85] Dashti N, Wolfbauer G. Secretion of lipids, apolipoproteins, and lipoproteins by human hepatoma cell line, HepG2: effects of oleic acid and insulin. *J Lipid Res*. 1987;28(4):423-436.
- [86] Winocour PH, Durrington PN, Ishola M, Anderson DC. Lipoprotein abnormalities in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet*. 1986;1(8491):1176-1178.

- [87] Rivellese A, Riccardi G, Romano G, et al. Presence of very low density lipoprotein compositional abnormalities in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients; effects of blood glucose optimisation. *Diabetologia*. 1988;31(12):884-888.
- [88] Bagdade JD, Ritter MC, Subbaiah PV. Accelerated cholesteryl ester transfer in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest*. 1991;21(2):161-167.
- [89] Kuksis A, Myher JJ, Geher K, et al. Decreased plasma phosphatidylcholine/free cholesterol ratio as an indicator of risk for ischemic vascular disease. *Arteriosclerosis*. 1982;2(4):296-302.
- [90] Skyrme-Jones RA, O'Brien RC, Luo M, Meredith IT. Endothelial vasodilator function is related to low-density lipoprotein particle size and low-density lipoprotein vitamin E content in type 1 diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(2):292-299.
- [91] Austin MA, King MC, Vranizan KM, Krauss RM. Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation*. 1990;82(2):495-506. doi:10.1161/01.cir.82.2.495
- [92] de Castro SH, Castro-Faria-Neto HC, Gomes MB. Association of postprandial hyperglycemia with in vitro LDL oxidation in non-smoking patients with type 1 diabetes--a cross-sectional study. *Rev Diabet Stud*. 2005;2(3):157-164.
- [93] Bagdade JD, Subbaiah PV. Whole-plasma and high-density lipoprotein subfraction surface lipid composition in IDDM men. *Diabetes*. 1989;38(10):1226-1230.
- [94] Boemi M, Leviev I, Sirolla C, Pieri C, Marra M, James RW. Serum paraoxonase is reduced in type 1 diabetic patients compared to non-diabetic, first degree relatives; influence on the ability of HDL to protect LDL from oxidation. *Atherosclerosis*. 2001;155(1):229-235.
- [95] Ferretti G, Bacchetti T, Busni D, Rabini RA, Curatola G. Protective effect of paraoxonase activity in high-density lipoproteins against erythrocyte membranes peroxidation: a comparison between healthy subjects and type 1 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(6):2957-2962.
- [96] Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD [published correction appears in Eur Heart J. 2020 Dec 1;41(45):4317]. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255-323.
- [97] Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019;380(1):11-22.
- [98] Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk [published correction appears in Eur Heart J. 2020 Nov 21;41(44):4255]. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-188.
- [99] Jialal I, Singh G. Management of diabetic dyslipidemia: An update. *World J Diabetes*. 2019;10(5):280-290.
- [100] Ip CK, Jin DM, Gao JJ, et al. Effects of add-on lipid-modifying therapy on top of background statin treatment on major cardiovascular events: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol*. 2015;191:138-148.
- [101] Filippatos TD, Florentin M, Georgoula M, Elisaf MS. Pharmacological management of diabetic dyslipidemia. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017;10(2):187-200.
- [102] Patti AM, Giglio RV, Papanas N, Rizzo M, Rizvi AA. Future perspectives of the pharmacological management of diabetic dyslipidemia. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2019;12(2):129-143.
- [103] Cheung YM, O'Brien R, Ekinici EI. What is new in lipid-lowering therapies in diabetes?. *Intern Med J*. 2019;49(12):1472-1480.
- [104] AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy [published correction appears in N Engl J Med. 2012 Jul 12;367(2):189]. *N Engl J Med*. 2011;365(24):2255-2267.
- [105] Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial [published correction appears in Lancet. 2006 Oct 21;368(9545):1420] [published correction appears in Lancet. 2006 Oct 21;368(9545):1415]. *Lancet*. 2005;366(9500):1849-1861.
- [106] Banach M, Duell PB, Gotto AM Jr, et al. Association of Bempedoic Acid Administration With Atherogenic Lipid Levels in Phase 3 Randomized Clinical Trials of Patients With Hypercholesterolemia. *JAMA Cardiol*. 2020;5(10):1124-1135.
- [107] Bell DS, Al Badarin F, O'Keefe JH Jr. Therapies for diabetic dyslipidaemia. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13(4):313-325.

- [108] Leiter LA, Banach M, Catapano AL, et al. Bempedoic acid in patients with type 2 diabetes mellitus, prediabetes, and normoglycaemia: A post hoc analysis of efficacy and glycaemic control using pooled data from phase 3 clinical trials. *Diabetes Obes Metab.* 2022;24(5):868-880.
- [109] Rubino J, MacDougall DE, Sterling LR, Hanselman JC, Nicholls SJ. Combination of bempedoic acid, ezetimibe, and atorvastatin in patients with hypercholesterolemia: A randomized clinical trial. *Atherosclerosis.* 2021;320:122-128.
- [110] Conway B, Miller RG, Costacou T, et al. Temporal patterns in overweight and obesity in Type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2010;27(4):398-404.
- [111] Baskaran C, Volkening LK, Diaz M, Laffel LM. A decade of temporal trends in overweight/obesity in youth with type 1 diabetes after the Diabetes Control and Complications Trial. *Pediatr Diabetes.* 2015;16(4):263-270.
- [112] GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin A, Forouzanfar MH, et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med.* 2017;377(1):13-27.
- [113] Fröhlich-Reiterer EE, Rosenbauer J, Bechtold-Dalla Pozza S, et al. Predictors of increasing BMI during the course of diabetes in children and adolescents with type 1 diabetes: data from the German/Austrian DPV multicentre survey. *Arch Dis Child.* 2014;99(8):738-743.
- [114] Polsky S, Ellis SL. Obesity, insulin resistance, and type 1 diabetes mellitus. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2015;22(4):277-282.
- [115] Holt SK, Lopushnyan N, Hotaling J, et al. Prevalence of low testosterone and predisposing risk factors in men with type 1 diabetes mellitus: findings from the DCCT/EDIC. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(9):E1655-E1660.
- [116] Fournalos S, Elkassaby S, Varney MD, Colman PG, Harrison LC. Higher body mass index in adults at diagnosis of the slowly progressive form of type 1 diabetes mellitus is associated with lower risk HLA genes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;104(3):e69-e71.
- [117] Liu LL, Lawrence JM, Davis C, et al. Prevalence of overweight and obesity in youth with diabetes in USA: the SEARCH for Diabetes in Youth study. *Pediatr Diabetes.* 2010;11(1):4-11.
- [118] Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. *JAMA.* 2010;303(3):235-241.
- [119] Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group, Nathan DM, Zinman B, et al. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983-2005). *Arch Intern Med.* 2009;169(14):1307-1316.
- [120] Mattes R, Foster GD. Food environment and obesity. *Obesity (Silver Spring).* 2014;22(12):2459-2461.
- [121] Solmi M, Ioannidis JPA, Carvalho AF. Environmental risk factors and interventions for obesity. *Eur J Clin Invest.* 2019;49(5):e13080.
- [122] Sharma M, Li Y, Stoll ML, Tollefsbol TO. The Epigenetic Connection Between the Gut Microbiome in Obesity and Diabetes. *Front Genet.* 2020;10:1329. Published 2020 Jan 15. doi:10.3389/fgene.2019.01329
- [123] Corbin KD, Driscoll KA, Pratley RE, et al. Obesity in Type 1 Diabetes: Pathophysiology, Clinical Impact, and Mechanisms. *Endocr Rev.* 2018;39(5):629-663.
- [124] Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;329(14):977-986.
- [125] Dinneen S, Alzaid A, Turk D, Rizza R. Failure of glucagon suppression contributes to postprandial hyperglycaemia in IDDM. *Diabetologia.* 1995;38(3):337-343.
- [126] McCrimmon RJ, Sherwin RS. Hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes.* 2010;59(10):2333-2339.
- [127] Matteucci E, Giampietro O, Covolan V, Giustarini D, Fanti P, Rossi R. Insulin administration: present strategies and future directions for a noninvasive (possibly more physiological) delivery. *Drug Des Devel Ther.* 2015;9:3109-3118. Published 2015 Jun 17.
- [128] Edgerton DS, Lautz M, Scott M, et al. Insulin's direct effects on the liver dominate the control of hepatic glucose production. *J Clin Invest.* 2006;116(2):521-527.
- [129] Martin C. The physiology of amylin and insulin: maintaining the balance between glucose secretion and glucose uptake [published correction appears in Diabetes Educ. 2006 Sep-Oct;32(5):798]. *Diabetes Educ.* 2006;32 Suppl 3:101S-104S.

- [130] Heptulla RA, Rodriguez LM, Mason KJ, Haymond MW. Twenty-four-hour simultaneous subcutaneous Basal-bolus administration of insulin and amylin in adolescents with type 1 diabetes decreases postprandial hyperglycemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(5):1608-1611
- [131] Edelman S, Garg S, Frias J, et al. A double-blind, placebo-controlled trial assessing pramlintide treatment in the setting of intensive insulin therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29(10):2189-2195.
- [132] Karges B, Rosenbauer J, Kapellen T, et al. Hemoglobin A1c Levels and risk of severe hypoglycemia in children and young adults with type 1 diabetes from Germany and Austria: a trend analysis in a cohort of 37,539 patients between 1995 and 2012. *PLoS Med.* 2014;11(10):e1001742. Published 2014 Oct 7.
- [133] Merwin RM, Moskovich AA, Dmitrieva NO, et al. Disinhibited eating and weight-related insulin mismanagement among individuals with type 1 diabetes. *Appetite.* 2014;81:123-130.
- [134] Purnell JQ, Dev RK, Steffes MW, et al. Relationship of family history of type 2 diabetes, hypoglycemia, and autoantibodies to weight gain and lipids with intensive and conventional therapy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes.* 2003;52(10):2623-2629.
- [135] Weight gain associated with intensive therapy in the diabetes control and complications trial. The DCCT Research Group. *Diabetes Care.* 1988;11(7):567-573.
- [136] Kalkhoff RK, Hartz AH, Rupley D, Kissebah AH, Kelber S. Relationship of body fat distribution to blood pressure, carbohydrate tolerance, and plasma lipids in healthy obese women. *J Lab Clin Med.* 1983;102(4):621-627.
- [137] Kissebah AH, Vydelingum N, Murray R, et al. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982;54(2):254-260.
- [138] Tokunaga K, Matsuzawa Y, Ishikawa K, Tarui S. A novel technique for the determination of body fat by computed tomography. *Int J Obes.* 1983;7(5):437-445.
- [139] Ross R, Goodpaster B, Kelley D, Boada F. Magnetic resonance imaging in human body composition research. From quantitative to qualitative tissue measurement. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;904:12-17.
- [140] Després JP, Moorjani S, Lupien PJ, Tremblay A, Nadeau A, Bouchard C. Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis.* 1990;10(4):497-511.
- [141] Després JP, Lemieux I, Bergeron J, et al. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk [published correction appears in *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008 Jul;28(7):e151]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(6):1039-1049.
- [142] Després JP. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update. *Circulation.* 2012;126(10):1301-1313.
- [143] Pouliot MC, Després JP, Lemieux S, et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol.* 1994;73(7):460-468.
- [144] Després JP. Excess visceral adipose tissue/ectopic fat the missing link in the obesity paradox?. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(19):1887-1889.
- [145] Després JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature.* 2006;444(7121):881-887.
- [146] Tchernof A, Després JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev.* 2013;93(1):359-404.
- [147] Kovsan J, Blüher M, Tarnowski T, et al. Altered autophagy in human adipose tissues in obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(2):E268-E277.
- [148] Blüher M, Bashan N, Shai I, et al. Activated Ask1-MKK4-p38MAPK/JNK stress signaling pathway in human omental fat tissue may link macrophage infiltration to whole-body Insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(7):2507-2515.
- [149] Michaud A, Tordjman J, Pelletier M, et al. Relevance of omental pericellular adipose tissue collagen in the pathophysiology of human abdominal obesity and related cardiometabolic risk. *Int J Obes (Lond).* 2016;40(12):1823-1831.
- [150] Michaud A, Drolet R, Noël S, Paris G, Tchernof A. Visceral fat accumulation is an indicator of adipose tissue macrophage infiltration in women. *Metabolism.* 2012;61(5):689-698.
- [151] Harman-Boehm I, Blüher M, Redel H, et al. Macrophage infiltration into omental versus subcutaneous fat across different populations: effect of regional adiposity and the comorbidities of obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(6):2240-2247.
- [152] Spalding KL, Arner E, Westermark PO, et al. Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature.* 2008;453(7196):783-787.

- [153] Lessard J, Laforest S, Pelletier M, Leboeuf M, Blackburn L, Tchernof A. Low abdominal subcutaneous preadipocyte adipogenesis is associated with visceral obesity, visceral adipocyte hypertrophy, and a dysmetabolic state. *Adipocyte*. 2014;3(3):197-205.
- [154] Sacks HS, Fain JN. Human epicardial adipose tissue: a review. *Am Heart J*. 2007;153(6):907-917.
- [155] Iacobellis G. Local and systemic effects of the multifaceted epicardial adipose tissue depot. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(6):363-371.
- [156] Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation*. 2003;108(20):2460-2466.
- [157] Iacobellis G, Bianco AC. Epicardial adipose tissue: emerging physiological, pathophysiological and clinical features. *Trends Endocrinol Metab*. 2011;22(11):450-457.
- [158] Sacks HS, Fain JN, Holman B, et al. Uncoupling protein-1 and related messenger ribonucleic acids in human epicardial and other adipose tissues: epicardial fat functioning as brown fat. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(9):3611-3615.
- [159] Li R, Wang WQ, Zhang H, et al. Adiponectin improves endothelial function in hyperlipidemic rats by reducing oxidative/nitrative stress and differential regulation of eNOS/iNOS activity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007;293(6):E1703-E1708.
- [160] Deng G, Long Y, Yu YR, Li MR. Adiponectin directly improves endothelial dysfunction in obese rats through the AMPK-eNOS Pathway. *Int J Obes (Lond)*. 2010;34(1):165-171.
- [161] Niedziela M, Wojciechowska M, Zarębiński M, Cudnoch-Jędrzejewska A, Mazurek T. Adiponectin promotes ischemic heart preconditioning- PRO and CON. *Cytokine*. 2020;127:154981.
- [162] Shah RV, Anderson A, Ding J, et al. Pericardial, But Not Hepatic, Fat by CT Is Associated With CV Outcomes and Structure: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(9):1016-1027.
- [163] Eiras S, Teijeira-Fernández E, Shamagian LG, Fernandez AL, Vazquez-Boquete A, Gonzalez-Juanatey JR. Extension of coronary artery disease is associated with increased IL-6 and decreased adiponectin gene expression in epicardial adipose tissue. *Cytokine*. 2008;43(2):174-180.
- [164] Iacobellis G, Pistilli D, Gucciardo M, et al. Adiponectin expression in human epicardial adipose tissue in vivo is lower in patients with coronary artery disease. *Cytokine*. 2005;29(6):251-255.
- [165] Raman P, Khanal S. Leptin in Atherosclerosis: Focus on Macrophages, Endothelial and Smooth Muscle Cells. *Int J Mol Sci*. 2021;22(11):5446. Published 2021 May 21.
- [166] Iacobellis G, Malavazos AE, Corsi MM. Epicardial fat: from the biomolecular aspects to the clinical practice. *Int J Biochem Cell Biol*. 2011;43(12):1651-1654.
- [167] Zhang L, Zalewski A, Liu Y, et al. Diabetes-induced oxidative stress and low-grade inflammation in porcine coronary arteries. *Circulation*. 2003;108(4):472-478.
- [168] Wolf D, Ley K. Immunity and Inflammation in Atherosclerosis. *Circ Res*. 2019;124(2):315-327.
- [169] Kataoka T, Harada K, Tanaka A, et al. Relationship between epicardial adipose tissue volume and coronary artery spasm. *Int J Cardiol*. 2021;324:8-12.
- [170] Pasqualetto MC, Tuttolomondo D, Cutruzzola A, et al. Human coronary inflammation by computed tomography: Relationship with coronary microvascular dysfunction. *Int J Cardiol*. 2021;336:8-13.
- [171] Rosito GA, Massaro JM, Hoffmann U, et al. Pericardial fat, visceral abdominal fat, cardiovascular disease risk factors, and vascular calcification in a community-based sample: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117(5):605-613.
- [172] Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595-1607.
- [173] Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech*. 2009;2(5-6):231-237. doi:10.1242/dmm.001180
- [174] DeFronzo RA, Simonson D, Ferrannini E. Hepatic and peripheral insulin resistance: a common feature of type 2 (non-insulin-dependent) and type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1982;23(4):313-319.
- [175] Teupe B, Bergis K. Epidemiological evidence for "double diabetes". *Lancet*. 1991;337(8737):361-362.
- [176] Orchard TJ, Olson JC, Erbey JR, et al. Insulin resistance-related factors, but not glycemia, predict coronary artery disease in type 1 diabetes: 10-year follow-up data from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Care*. 2003;26(5):1374-1379.
- [177] Schauer IE, Snell-Bergeon JK, Bergman BC, et al. Insulin resistance, defective insulin-mediated fatty acid suppression, and coronary artery calcification in subjects with and without type 1 diabetes: The CACTI study. *Diabetes*. 2011;60(1):306-314.

- [178] Poirier P, Giles TD, Bray GA, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2006;113(6):898-918.
- [179] Auclair A, Martin J, Bastien M, et al. Is There a Role for Visceral Adiposity in Inducing Type 2 Diabetes Remission in Severely Obese Patients Following Biliopancreatic Diversion with Duodenal Switch Surgery?. *Obes Surg*. 2016;26(8):1717-1727.
- [180] Coutinho T, Goel K, Corrêa de Sá D, et al. Central obesity and survival in subjects with coronary artery disease: a systematic review of the literature and collaborative analysis with individual subject data. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(19):1877-1886.
- [181] Fantuzzi G, Mazzone T. Adipose tissue and atherosclerosis: exploring the connection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27(5):996-1003.
- [182] Fujimoto WY, Bergstrom RW, Boyko EJ, et al. Visceral adiposity and incident coronary heart disease in Japanese-American men. The 10-year follow-up results of the Seattle Japanese-American Community Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1999;22(11):1808-1812.
- [183] McGill HC Jr, McMahan CA, Malcom GT, Oalman MC, Strong JP. Relation of glycohemoglobin and adiposity to atherosclerosis in youth. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995;15(4):431-440.
- [184] Reis JP, Loria CM, Lewis CE, et al. Association between duration of overall and abdominal obesity beginning in young adulthood and coronary artery calcification in middle age. *JAMA*. 2013;310(3):280-288.
- [185] Schindler TH, Schelbert HR, Quercioli A, Dilsizian V. Cardiac PET imaging for the detection and monitoring of coronary artery disease and microvascular health. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3(6):623-640.
- [186] Bozkurt B, Aguilar D, Deswal A, et al. Contributory Risk and Management of Comorbidities of Hypertension, Obesity, Diabetes Mellitus, Hyperlipidemia, and Metabolic Syndrome in Chronic Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(23):e535-e578.
- [187] Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, Kannel WB, Vasan RS. Obesity and the risk of heart failure
- [188] Aune D, Sen A, Norat T, et al. Body Mass Index, Abdominal Fatness, and Heart Failure Incidence and Mortality: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies. *Circulation*. 2016;133(7):639-649.
- [189] Haykowsky MJ, Nicklas BJ, Brubaker PH, et al. Regional Adipose Distribution and its Relationship to Exercise Intolerance in Older Obese Patients Who Have Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2018;6(8):640-649.
- [190] Tsujimoto T, Kajio H. Abdominal Obesity Is Associated With an Increased Risk of All-Cause Mortality in Patients With HFpEF [published correction appears in *J Am Coll Cardiol*. 2018 Mar 6;71(9):1059]. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(22):2739-2749.
- [191] Obokata M, Reddy YNV, Pislaru SV, Melenovsky V, Borlaug BA. Evidence Supporting the Existence of a Distinct Obese Phenotype of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2017;136(1):6-19.
- [192] McAllister DA, Read SH, Kerssens J, et al. Incidence of Hospitalization for Heart Failure and Case-Fatality Among 3.25 Million People With and Without Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2018;138(24):2774-2786. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034986
- [193] Kristófi R, Bodegard J, Norhammar A, et al. Cardiovascular and Renal Disease Burden in Type 1 Compared With Type 2 Diabetes: A Two-Country Nationwide Observational Study. *Diabetes Care*. 2021;44(5):1211-1218. doi:10.2337/dc20-2839
- [194] Cai X, Li J, Cai W, et al. Meta-analysis of type 1 diabetes mellitus and risk of cardiovascular disease. *J Diabetes Complications*. 2021;35(4):107833. doi:10.1016/j.jdiacomp.2020.107833
- [195] Horwich TB, Hamilton MA, Fonarow GC. B-type natriuretic peptide levels in obese patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(1):85-90.
- [196] Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation*. 2004;109(5):594-600.
- [197] Pandey A, Berry JD, Drazner MH, Fang JC, Tang WHW, Grodin JL. Body Mass Index, Natriuretic Peptides, and Risk of Adverse Outcomes in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: Analysis From the TOPCAT Trial. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(21):e009664.

- [198] Bertoni AG, Wagenknecht LE, Kitzman DW, et al. Impact of the look AHEAD intervention on NT-pro brain natriuretic peptide in overweight and obese adults with diabetes. *Obesity (Silver Spring)*. 2012;20(7):1511-1518.
- [199] Sarzani R, Dessì-Fulgheri P, Paci VM, Espinosa E, Rappelli A. Expression of natriuretic peptide receptors in human adipose and other tissues. *J Endocrinol Invest*. 1996;19(9):581-585.
- [200] Fontes-Carvalho R, Fontes-Oliveira M, Sampaio F, et al. Influence of epicardial and visceral fat on left ventricular diastolic and systolic functions in patients after myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2014;114(11):1663-1669.
- [201] Cavalcante JL, Tamarappoo BK, Hachamovitch R, et al. Association of epicardial fat, hypertension, subclinical coronary artery disease, and metabolic syndrome with left ventricular diastolic dysfunction. *Am J Cardiol*. 2012;110(12):1793-1798.
- [202] Nerlekar N, Muthalaly RG, Wong N, et al. Association of Volumetric Epicardial Adipose Tissue Quantification and Cardiac Structure and Function. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(23):e009975.
- [203] Peterson LR, Herrero P, Schechtman KB, et al. Effect of obesity and insulin resistance on myocardial substrate metabolism and efficiency in young women. *Circulation*. 2004;109(18):2191-2196.
- [204] Obokata M, Reddy YNV, Pislaru SV, Melenovsky V, Borlaug BA. Evidence Supporting the Existence of a Distinct Obese Phenotype of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2017;136(1):6-19.
- [205] Lavie CJ, Pandey A, Lau DH, Alpert MA, Sanders P. Obesity and Atrial Fibrillation Prevalence, Pathogenesis, and Prognosis: Effects of Weight Loss and Exercise. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(16):2022-2035.
- [206] Pathak RK, Mahajan R, Lau DH, Sanders P. The implications of obesity for cardiac arrhythmia mechanisms and management. *Can J Cardiol*. 2015;31(2):203-210.
- [207] Plourde B, Sarrazin JF, Nault I, Poirier P. Sudden cardiac death and obesity. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2014;12(9):1099-1110.
- [208] Wanahita N, Messerli FH, Bangalore S, Gami AS, Somers VK, Steinberg JS. Atrial fibrillation and obesity--results of a meta-analysis. *Am Heart J*. 2008;155(2):310-315.
- [209] Wang TJ, Parise H, Levy D, et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA*. 2004;292(20):2471-2477.
- [210] Wong CX, Sullivan T, Sun MT, et al. Obesity and the Risk of Incident, Post-Operative, and Post-Ablation Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of 626,603 Individuals in 51 Studies. *JACC Clin Electrophysiol*. 2015;1(3):139-152.
- [211] Tsang TS, Barnes ME, Miyasaka Y, et al. Obesity as a risk factor for the progression of paroxysmal to permanent atrial fibrillation: a longitudinal cohort study of 21 years. *Eur Heart J*. 2008;29(18):2227-2233.
- [212] Wong CX, Sun MT, Odutayo A, et al. Associations of Epicardial, Abdominal, and Overall Adiposity With Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016;9(12):e004378.
- [213] Watanabe T, Takeishi Y, Hirono O, et al. C-reactive protein elevation predicts the occurrence of atrial structural remodeling in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Vessels*. 2005;20(2):45-49.
- [214] Lindhardsen J, Ahlehoff O, Gislason GH, et al. Risk of atrial fibrillation and stroke in rheumatoid arthritis: Danish nationwide cohort study. *BMJ*. 2012;344:e1257. Published 2012 Mar 8.
- [215] Rhee TM, Lee JH, Choi EK, et al. Increased Risk of Atrial Fibrillation and Thromboembolism in Patients with Severe Psoriasis: a Nationwide Population-based Study. *Sci Rep*. 2017;7(1):9973. Published 2017 Aug 30.
- [216] Bambace C, Sepe A, Zoico E, et al. Inflammatory profile in subcutaneous and epicardial adipose tissue in men with and without diabetes. *Heart Vessels*. 2014;29(1):42-48.
- [217] Cheng KH, Chu CS, Lee KT, et al. Adipocytokines and proinflammatory mediators from abdominal and epicardial adipose tissue in patients with coronary artery disease. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(2):268-274.
- [218] Tse G, Yan BP, Chan YW, Tian XY, Huang Y. Reactive Oxygen Species, Endoplasmic Reticulum Stress and Mitochondrial Dysfunction: The Link with Cardiac Arrhythmogenesis. *Front Physiol*. 2016;7:313. Published 2016 Aug 3.
- [219] Salgado-Somoza A, Teijeira-Fernández E, Fernández AL, González-Juanatey JR, Eiras S. Proteomic analysis of epicardial and subcutaneous adipose tissue reveals differences in proteins involved in oxidative stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010;299(1):H202-H209.
- [220] Haemers P, Hamdi H, Guedj K, et al. Atrial fibrillation is associated with the fibrotic remodelling of adipose tissue in the subepicardium of human and sheep atria. *Eur Heart J*. 2017;38(1):53-61.
- [221] Friedman DJ, Wang N, Meigs JB, et al. Pericardial fat is associated with atrial conduction: the Framingham Heart Study. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(2):e000477. Published 2014 Mar 4.



- [222] Zhou M, Wang H, Chen J, Zhao L. Epicardial adipose tissue and atrial fibrillation: Possible mechanisms, potential therapies, and future directions. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2020;43(1):133-145.
- [223] Chen PS, Chen LS, Fishbein MC, Lin SF, Nattel S. Role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation: pathophysiology and therapy. *Circ Res*. 2014;114(9):1500-1515.
- [224] Bernasocchi GB, Boon WC, Curl CL, et al. Pericardial adipose and aromatase: A new translational target for aging, obesity and arrhythmogenesis?. *J Mol Cell Cardiol*. 2017;111:96-101.
- [225] Dahlqvist S, Rosengren A, Gudbjörnsdóttir S, et al. Risk of atrial fibrillation in people with type 1 diabetes compared with matched controls from the general population: a prospective case-control study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(10):799-807. doi:10.1016/S2213-8587(17)30262-0
- [226] Larsson SC, Wallin A, Håkansson N, Stackelberg O, Bäck M, Wolk A. Type 1 and type 2 diabetes mellitus and incidence of seven cardiovascular diseases. *Int J Cardiol*. 2018;262:66-70. doi:10.1016/j.ijcard.2018.03.099
- [227] Xiong Z, Liu T, Tse G, et al. A Machine Learning Aided Systematic Review and Meta-Analysis of the Relative Risk of Atrial Fibrillation in Patients With Diabetes Mellitus. *Front Physiol*. 2018;9:835. Published 2018 Jul 3. doi:10.3389/fphys.2018.00835
- [228] Fitzpatrick C, Chatterjee S, Seidu S, et al. Association of hypoglycaemia and risk of cardiac arrhythmia in patients with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(9):2169-2178. doi:10.1111/dom.13348
- [229] Kannel WB, Plehn JF, Cupples LA. Cardiac failure and sudden death in the Framingham Study. *Am Heart J*. 1988;115(4):869-875.
- [230] Pietrasik G, Goldenberg I, McNitt S, Moss AJ, Zareba W. Obesity as a risk factor for sustained ventricular tachyarrhythmias in MADIT II patients. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007;18(2):181-184.
- [231] Sabbag A, Goldenberg I, Moss AJ, et al. Predictors and Risk of Ventricular Tachyarrhythmias or Death in Black and White Cardiac Patients: A MADIT-CRT Trial Substudy. *JACC Clin Electrophysiol*. 2016;2(4):448-455.
- [232] Messerli FH, Nunez BD, Ventura HO, Snyder DW. Overweight and sudden death. Increased ventricular ectopy in cardiopathy of obesity. *Arch Intern Med*. 1987;147(10):1725-1728.
- [233] el-Gamal A, Gallagher D, Nawras A, et al. Effects of obesity on QT, RR, and QTc intervals. *Am J Cardiol*. 1995;75(14):956-959.
- [234] Empana JP, Ducimetiere P, Charles MA, Jouven X. Sagittal abdominal diameter and risk of sudden death in asymptomatic middle-aged men: the Paris Prospective Study I. *Circulation*. 2004;110(18):2781-2785.
- [235] Fuller B, Garland J, Anne S, Beh R, McNevin D, Tse R. Increased Epicardial Fat Thickness in Sudden Death From Stable Coronary Artery Atherosclerosis. *Am J Forensic Med Pathol*. 2017;38(2):162-166.
- [236] Norby FL, Reinier K, Uy-Evanado A, et al. Sudden Cardiac Death in Patients With Type 1 Versus Type 2 Diabetes. *Mayo Clin Proc*. 2022;97(12):2271-2281. doi:10.1016/j.mayocp.2022.05.021
- [237] Jamil A, Habib S. Delaying vascular aging: A new prospect in medicine. *EXCLI J*. 2019;18:1092-1093. Published 2019 Dec 13.
- [238] Vecoli C, Borghini A, Andreassi MG. The molecular biomarkers of vascular aging and atherosclerosis: telomere length and mitochondrial DNA<sup>4977</sup> common deletion. *Mutat Res Rev Mutat Res*. 2020 Apr-Jun;784:108309.
- [239] Tian XL, Li Y. Endothelial cell senescence and age-related vascular diseases. *J Genet Genomics*. 2014 Sep 20;41(9):485-95.
- [240] Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a "set up" for vascular disease. *Circulation*. 2003 Jan 7;107(1):139-46.
- [241] Kozakova M, Palombo C. Vascular Ageing and Aerobic Exercise. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Oct 12;18(20):10666.
- [242] Boutouyrie P, Chowienczyk P, Humphrey JD, Mitchell GF. Arterial Stiffness and Cardiovascular Risk in Hypertension. *Circ Res*. 2021 Apr 2;128(7):864-886.
- [243] Gimbrone MA Jr, García-Cardeña G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res*. 2016 Feb 19;118(4):620-36.
- [244] Bendall JK, Douglas G, McNeill E, Channon KM, Crabtree MJ. Tetrahydrobiopterin in cardiovascular health and disease. *Antioxid Redox Signal*. 2014 Jun 20;20(18):3040-77.
- [245] Garate-Carrillo A, Navarrete-Yañez V, Ortiz-Vilchis P, Guevara G, Castillo C, Mendoza-Lorenzo P, Ceballos G, Ortiz-Flores M, Najera N, Bustamante-Pozo MM, Rubio-Gayosso I, Villarreal F, Ramirez-Sanchez I. Arginase inhibition by (-)-Epicatechin reverses endothelial cell aging. *Eur J Pharmacol*. 2020 Oct 15;885:173442.

- [246] Liguori I, Russo G, Curcio F, Bulli G, Aran L, Della-Morte D, Gargiulo G, Testa G, Cacciatore F, Bonaduce D, Abete P. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin Interv Aging*. 2018 Apr 26;13:757-772.
- [247] DeVallance E, Li Y, Jurczak MJ, Cifuentes-Pagano E, Pagano PJ. The Role of NADPH Oxidases in the Etiology of Obesity and Metabolic Syndrome: Contribution of Individual Isoforms and Cell Biology. *Antioxid Redox Signal*. 2019 Oct 1;31(10):687-709.
- [248] Paneni F, Diaz Cañestro C, Libby P, Lüscher TF, Camici GG. The Aging Cardiovascular System: Understanding It at the Cellular and Clinical Levels. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Apr 18;69(15):1952-1967.
- [249] Ungvari Z, Tarantini S, Donato AJ, Galvan V, Csiszar A. Mechanisms of Vascular Aging. *Circ Res*. 2018 Sep 14;123(7):849-867.
- [250] Pearson KJ, Baur JA, Lewis KN, Peshkin L, Price NL, Labinskyy N, Swindell WR, Kamara D, Minor RK, Perez E, Jamieson HA, Zhang Y, Dunn SR, Sharma K, Pleshko N, Woollett LA, Csiszar A, Ikeno Y, Le Couteur D, Elliott PJ, Becker KG, Navas P, Ingram DK, Wolf NS, Ungvari Z, Sinclair DA, de Cabo R. Resveratrol delays age-related deterioration and mimics transcriptional aspects of dietary restriction without extending life span. *Cell Metab*. 2008 Aug;8(2):157-68.
- [251] Nilsson PM, Boutouyrie P, Laurent S. Vascular aging: A tale of EVA and ADAM in cardiovascular risk assessment and prevention. *Hypertension*. 2009;54(1):3-10.
- [252] Niiranen TJ, Lyass A, Larson MG, et al. Prevalence, Correlates, and Prognosis of Healthy Vascular Aging in a Western Community-Dwelling Cohort: The Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2017;70(2):267-274.
- [253] Bruno RM, Nilsson PM, Engström G, et al. Early and Supernormal Vascular Aging: Clinical Characteristics and Association With Incident Cardiovascular Events. *Hypertension*. 2020;76(5):1616-1624.
- [254] Nemcsik J, Cseprekál O, Tislér A. Measurement of Arterial Stiffness: A Novel Tool of Risk Stratification in Hypertension. *Adv Exp Med Biol*. 2017;956:475-488.
- [255] Nilsson PM, Boutouyrie P, Laurent S. Vascular aging: A tale of EVA and ADAM in cardiovascular risk assessment and prevention. *Hypertension*. 2009 Jul;54(1):3-10.
- [256] Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. *Eur Heart J*. 2010;31(19):2338-2350.
- [257] D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008 Feb 12;117(6):743-53.
- [258] Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetière P, Jousilahti P, Keil U, Njølstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM; SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003 Jun;24(11):987-1003.
- [259] Cuende JI, Cuende N, Calaveras-Lagartos J. How to calculate vascular age with the SCORE project scales: a new method of cardiovascular risk evaluation. *Eur Heart J*. 2010 Oct;31(19):2351-8.
- [260] Gyöngyösi H, Kőrösi B, Batta D, Nemcsik-Bencze Z, László A, Tislér A, Cseprekál O, Torzsa P, Eörsi D, Nemcsik J. Comparison of Different Cardiovascular Risk Score and Pulse Wave Velocity-Based Methods for Vascular Age Calculation. *Heart Lung Circ*. 2021 Nov;30(11):1744-1751.
- [261] Helleputte S, Van Bortel L, Verbeke F, et al. Arterial stiffness in patients with type 1 diabetes and its comparison to cardiovascular risk evaluation tools. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21(1):97. Published 2022 Jun 9. doi:10.1186/s12933-022-01537-1
- [262] Llauradó G, Cano A, Albert L, et al. Arterial stiffness is highly correlated with the scores obtained from the Steno Type 1 Risk Engine in subjects with T1DM. *PLoS One*. 2019;14(9):e0220206. Published 2019 Sep 4. doi:10.1371/journal.pone.0220206
- [263] Šuláková T, Strnadel J, Pavlíček J, Poláková R, Seeman T, Feber J. Early Vascular Aging in Children With Type 1 Diabetes and Ambulatory Normotension. *Front Pediatr*. 2021;9:764004. Published 2021 Dec 20. doi:10.3389/fped.2021.764004
- [264] Budoff MJ, Shaw LJ, Liu ST, Weinstein SR, Mosler TP, Tseng PH, Flores FR, Callister TQ, Raggi P, Berman DS. Long-term prognosis associated with coronary calcification: observations from a registry of 25,253 patients. *J Am Coll Cardiol*. 2007 May 8;49(18):1860-70.
- [265] Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, Bild DE, Burke G, Folsom AR, Liu K, Shea S, Szklo M, Bluemke DA, O'Leary DH, Tracy R, Watson K, Wong ND, Kronmal RA. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med*. 2008 Mar 27;358(13):1336-45.

- [266] Polonsky TS, McClelland RL, Jorgensen NW, Bild DE, Burke GL, Guerci AD, Greenland P. Coronary artery calcium score and risk classification for coronary heart disease prediction. *JAMA*. 2010 Apr 28;303(16):1610-6.
- [267] Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, Brodmann M, Cífková R, Cosentino F, De Carlo M, Gallino A, Landmesser U, Laurent S, Lekakis J, Mikhailidis DP, Naka KK, Protogerou AD, Rizzoni D, Schmidt-Trucksäss A, Van Bortel L, Weber T, Yamashina A, Zimlichman R, Boutouyrie P, Cockcroft J, O'Rourke M, Park JB, Schillaci G, Sillesen H, Townsend RR. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis*. 2015 Aug;241(2):507-32.
- [268] Muhammad IF, Engvall JE, Persson M, Borné Y, Nilsson PM, Östgren CJ, Engström G. Association of arterial stiffness with coronary artery calcium score in the general-population: the Swedish CARDioPulmonary bioImage study. *J Hypertens*. 2022 May 1;40(5):933-939.
- [269] Sangiorgi G, Rumberger JA, Severson A, Edwards WD, Gregoire J, Fitzpatrick LA, Schwartz RS. Arterial calcification and not lumen stenosis is highly correlated with atherosclerotic plaque burden in humans: a histologic study of 723 coronary artery segments using nondecalcifying methodology. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Jan;31(1):126-33.
- [270] Hecht HS, Narula J. Coronary artery calcium scanning in asymptomatic patients with diabetes mellitus: a paradigm shift. *J Diabetes*. 2012 Dec;4(4):342-50.
- [271] Maddox TM, Stanislawski MA, Grunwald GK, et al. Nonobstructive coronary artery disease and risk of myocardial infarction. *JAMA*. 2014;312(17):1754-1763.
- [272] Chimen M, Kennedy A, Nirantharakumar K, Pang TT, Andrews R, Narendran P. What are the health benefits of physical activity in type 1 diabetes mellitus? A literature review. *Diabetologia*. 2012;55(3):542-551.
- [273] Moy CS, Songer TJ, LaPorte RE, et al. Insulin-dependent diabetes mellitus, physical activity, and death. *Am J Epidemiol*. 1993;137(1):74-81.
- [274] Galler A, Lindau M, Ernert A, Thalemann R, Raile K. Associations between media consumption habits, physical activity, socioeconomic status, and glycemic control in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(11):2356-2359.
- [275] Tonoli C, Heyman E, Roelands B, et al. Effects of different types of acute and chronic (training) exercise on glycaemic control in type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Sports Med*. 2012;42(12):1059-1080.
- [276] Williamson DA, Rejeski J, Lang W, et al. Impact of a weight management program on health-related quality of life in overweight adults with type 2 diabetes. *Arch Intern Med*. 2009;169(2):163-171.
- [277] Rigla M, Sánchez-Quesada JL, Ordóñez-Llanos J, et al. Effect of physical exercise on lipoprotein(a) and low-density lipoprotein modifications in type 1 and type 2 diabetic patients. *Metabolism*. 2000;49(5):640-647.
- [278] Yki-Järvinen H, DeFronzo RA, Koivisto VA. Normalization of insulin sensitivity in type I diabetic subjects by physical training during insulin pump therapy. *Diabetes Care*. 1984;7(6):520-527.
- [279] Smart CE, Annan F, Higgins LA, Jellery E, Lopez M, Acerini CL. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Nutritional management in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:136-154.
- [280] Wolever TM, Hamad S, Chiasson JL, et al. Day-to-day consistency in amount and source of carbohydrate intake associated with improved blood glucose control in type 1 diabetes. *J Am Coll Nutr*. 1999;18(3):242-247.
- [281] Rabasa-Lhoret R, Garon J, Langelier H, Poisson D, Chiasson JL. Effects of meal carbohydrate content on insulin requirements in type 1 diabetic patients treated intensively with the basal-bolus (ultralente-regular) insulin regimen. *Diabetes Care*. 1999;22(5):667-673.
- [282] Buyken AE, Toeller M, Heitkamp G, et al. Glycemic index in the diet of European outpatients with type 1 diabetes: relations to glycated hemoglobin and serum lipids. *Am J Clin Nutr*. 2001;73(3):574-581.
- [283] Snell-Bergeon JK, Chartier-Logan C, Maahs DM, et al. Adults with type 1 diabetes eat a high-fat atherogenic diet that is associated with coronary artery calcium. *Diabetologia*. 2009;52(5):801-809.
- [284] Ezzati M, Lopez AD. Estimates of global mortality attributable to smoking in 2000. *Lancet*. 2003;362(9387):847-852.
- [285] Haire-Joshu D, Glasgow RE, Tibbs TL. Smoking and diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22(11):1887-1898.
- [286] Moy CS, LaPorte RE, Dorman JS, et al. Insulin-dependent diabetes mellitus mortality. The risk of cigarette smoking. *Circulation*. 1990;82(1):37-43.
- [287] Suarez L, Barrett-Connor E. Interaction between cigarette smoking and diabetes mellitus in the prediction of death attributed to cardiovascular disease. *Am J Epidemiol*. 1984;120(5):670-675.

- [288] Ford ES, Mokdad AH, Gregg EW. Trends in cigarette smoking among US adults with diabetes: findings from the Behavioral Risk Factor Surveillance System. *Prev Med.* 2004;39(6):1238-1242.
- [289] Reynolds K, Liese AD, Anderson AM, et al. Prevalence of tobacco use and association between cardiometabolic risk factors and cigarette smoking in youth with type 1 or type 2 diabetes mellitus. *J Pediatr.* 2011;158(4):594-601.e1.
- [290] O'Keefe JH, Bhatti SK, Bajwa A, DiNicolantonio JJ, Lavie CJ. Alcohol and cardiovascular health: the dose makes the poison...or the remedy. *Mayo Clin Proc.* 2014;89(3):382-393.
- [291] Chikritzhs TN, Naimi TS, Stockwell TR, Liang W. Mendelian randomisation meta-analysis sheds doubt on protective associations between 'moderate' alcohol consumption and coronary heart disease. *Evid Based Med.* 2015;20(1):38.
- [292] Roerecke M, Rehm J. Alcohol consumption, drinking patterns, and ischemic heart disease: a narrative review of meta-analyses and a systematic review and meta-analysis of the impact of heavy drinking occasions on risk for moderate drinkers. *BMC Med.* 2014;12:182. Published 2014 Oct 21.
- [293] Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227-3337.
- [294] Kalinowski A, Humphreys K. Governmental standard drink definitions and low-risk alcohol consumption guidelines in 37 countries. *Addiction.* 2016;111(7):1293-1298.
- [295] Glasgow AM, Tynan D, Schwartz R, et al. Alcohol and drug use in teenagers with diabetes mellitus. *J Adolesc Health.* 1991;12(1):11-14.
- [296] Turner BC, Jenkins E, Kerr D, Sherwin RS, Cavan DA. The effect of evening alcohol consumption on next-morning glucose control in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2001;24(11):1888-1893.
- [297] Richardson T, Weiss M, Thomas P, Kerr D. Day after the night before: influence of evening alcohol on risk of hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28(7):1801-1802.
- [298] Cox WM, Blount JP, Crowe PA, Singh SP. Diabetic patients' alcohol use and quality of life: relationships with prescribed treatment compliance among older males. *Alcohol Clin Exp Res.* 1996;20(2):327-331.
- [299] Shai I, Wainstein J, Harman-Boehm I, et al. Glycemic effects of moderate alcohol intake among patients with type 2 diabetes: a multicenter, randomized, clinical intervention trial. *Diabetes Care.* 2007;30(12):3011-3016.
- [300] Koppes LL, Dekker JM, Hendriks HF, Bouter LM, Heine RJ. Meta-analysis of the relationship between alcohol consumption and coronary heart disease and mortality in type 2 diabetic patients. *Diabetologia.* 2006;49(4):648-652.
- [301] Rajpathak SN, Freiberg MS, Wang C, et al. Alcohol consumption and the risk of coronary heart disease in postmenopausal women with diabetes: Women's Health Initiative Observational Study. *Eur J Nutr.* 2010;49(4):211-218.
- [302] Tetzschner R, Nørgaard K, Ranjan A. Effects of alcohol on plasma glucose and prevention of alcohol-induced hypoglycemia in type 1 diabetes-A systematic review with GRADE. *Diabetes Metab Res Rev.* 2018;34(3):10.1002/dmrr.2965. doi:10.1002/dmrr.2965
- [303] Secrest AM, Costacou T, Gutelius B, Miller RG, Songer TJ, Orchard TJ. Associations between socioeconomic status and major complications in type 1 diabetes: the Pittsburgh epidemiology of diabetes complication (EDC) Study. *Ann Epidemiol.* 2011;21(5):374-381.
- [304] Secrest AM, Becker DJ, Kelsey SF, Laporte RE, Orchard TJ. Cause-specific mortality trends in a large population-based cohort with long-standing childhood-onset type 1 diabetes. *Diabetes.* 2010;59(12):3216-3222.
- [305] Zgibor JC, Songer TJ, Kelsey SF, et al. The association of diabetes specialist care with health care practices and glycemic control in patients with type 1 diabetes: a cross-sectional analysis from the Pittsburgh epidemiology of diabetes complications study. *Diabetes Care.* 2000;23(4):472-476.
- [306] Collins DR, Tompson AC, Onakpoya IJ, Roberts N, Ward AM, Heneghan CJ. Global cardiovascular risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease in adults: systematic review of systematic reviews. *BMJ Open.* 2017;7(3):e013650. Published 2017 Mar 24.
- [307] Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation.* 1998;97(18):1837-1847.
- [308] Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Münster (PROCAM) study [published correction appears in *Circulation* 2002 Feb 19;105(7):900]. *Circulation.* 2002;105(3):310-315.
- [309] Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J.* 2003;24(11):987-1003.

- [310] Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, Stratton IM; United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes (UKPDS 56) [published correction appears in *Clin Sci (Lond)* 2002 Jun;102(6):679]. *Clin Sci (Lond)*. 2001;101(6):671-679.
- [311] Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, Gaziano JM, Cook NR. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. *Circulation*. 2008;118(22):2243-2251.
- [312] Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, Gaziano JM, Cook NR. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. *Circulation*. 2008;118(22):2243-2251.
- [313] Lind M, Svensson AM, Kosiborod M, et al. Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2014;371(21):1972-1982.
- [314] Zgibor JC, Piatt GA, Ruppert K, Orchard TJ, Roberts MS. Deficiencies of cardiovascular risk prediction models for type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(8):1860-1865.
- [315] Vistisen D, Andersen GS, Hansen CS, et al. Prediction of First Cardiovascular Disease Event in Type 1 Diabetes Mellitus: The Steno Type 1 Risk Engine. *Circulation*. 2016;133(11):1058-1066.
- [316] Zgibor JC, Ruppert K, Orchard TJ, et al. Development of a coronary heart disease risk prediction model for type 1 diabetes: the Pittsburgh CHD in Type 1 Diabetes Risk Model. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;88(3):314-321.
- [317] Cederholm J, Eeg-Olofsson K, Eliasson B, Zethelius B, Gudbjörnsdóttir S; Swedish National Diabetes Register. A new model for 5-year risk of cardiovascular disease in Type 1 diabetes; from the Swedish National Diabetes Register (NDR). *Diabet Med*. 2011;28(10):1213-1220.
- [318] <https://steno.shinyapps.io/T1RiskEngine/>
- [319] Viñals C, Conget I, Pané A, et al. Steno type 1 risk engine and preclinical atherosclerosis in Mediterranean individuals with type 1 diabetes [published online ahead of print, 2020 Apr 2]. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;e3320.
- [320] Llauradó G, Cano A, Albert L, et al. Arterial stiffness is highly correlated with the scores obtained from the Steno Type 1 Risk Engine in subjects with T1DM. *PLoS One*. 2019;14(9):e0220206. Published 2019 Sep 4.
- [321] Tecce N, Masulli M, Lupoli R, et al. Evaluation of cardiovascular risk in adults with type 1 diabetes: poor concordance between the 2019 ESC risk classification and 10-year cardiovascular risk prediction according to the Steno Type 1 Risk Engine. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):166. Published 2020 Oct 3.
- [322] American Diabetes Association. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: *Standards of Medical Care in Diabetes-2021* [published correction appears in *Diabetes Care*. 2021 Sep;44(9):2183-2185]. *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl 1):S125-S150.
- [323] Patterson CC, Dahlquist G, Harjutsalo V, et al. Early mortality in EURODIAB population-based cohorts of type 1 diabetes diagnosed in childhood since 1989. *Diabetologia*. 2007;50(12):2439-2442.
- [324] Gibson S, Ashwell M. A simple cut-off for waist-to-height ratio (0.5) can act as an indicator for cardiometabolic risk: recent data from adults in the Health Survey for England. *Br J Nutr*. 2020;123(6):681-690. doi:10.1017/S0007114519003301
- [325] Nasir K, Cainzos-Achirica M. Role of coronary artery calcium score in the primary prevention of cardiovascular disease. *BMJ*. 2021;373:n776. Published 2021 May 4. doi:10.1136/bmj.n776
- [326] Greve SV, Blicher MK, Kruger R, et al. Estimated carotid-femoral pulse wave velocity has similar predictive value as measured carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens*. 2016;34(7):1279-1289.
- [327] Meaney E, Alva F, Moguel R, Meaney A, Alva J, Webel R. Formula and nomogram for the sphygmomanometric calculation of the mean arterial pressure. *Heart*. 2000;84(1):64.
- [328] Papaioannou TG, Protogerou AD, Vrachatis D, et al. Mean arterial pressure values calculated using seven different methods and their associations with target organ deterioration in a single-center study of 1878 individuals. *Hypertens Res*. 2016;39(9):640-647.
- [329] Kleinbaum, D., Kupper, L., Nizam, A. and Rosenberg, E., n.d. *Applied regression analysis and other multivariable methods*.
- [330] Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research [published correction appears in *J Chiropr Med*. 2017 Dec;16(4):346]. *J Chiropr Med*. 2016;15(2):155-163.
- [331] Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-419. doi:10.1007/BF00280883
- [332] Gutch M, Kumar S, Razi SM, Gupta KK, Gupta A. Assessment of insulin sensitivity/resistance. *Indian J Endocrinol Metab*. 2015;19(1):160-164. doi:10.4103/2230-8210.146874

- [333] Simental-Mendía LE, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. *Metab Syndr Relat Disord*. 2008;6(4):299-304. doi:10.1089/met.2008.0034
- [334] Salazar J, Bermúdez V, Calvo M, et al. Optimal cutoff for the evaluation of insulin resistance through triglyceride-glucose index: A cross-sectional study in a Venezuelan population. *F1000Res*. 2017;6:1337. Published 2017 Aug 7. doi:10.12688/f1000research.12170.3
- [335] Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999-3058. doi:10.1093/eurheartj/ehw272
- [336] Kershner AK, Daniels SR, Imperatore G, et al. Lipid abnormalities are prevalent in youth with type 1 and type 2 diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *J Pediatr*. 2006;149(3):314-319. doi:10.1016/j.jpeds.2006.04.065
- [337] Edge JA, James T, Shine B. Longitudinal screening of serum lipids in children and adolescents with Type 1 diabetes in a UK clinic population. *Diabet Med*. 2008;25(8):942-948. doi:10.1111/j.1464-5491.2008.02518.x
- [338] Homma TK, Endo CM, Saruhashi T, et al. Dyslipidemia in young patients with type 1 diabetes mellitus. *Arch Endocrinol Metab*. 2015;59(3):215-219. doi:10.1590/2359-3997000000040
- [339] Hero C, Svensson AM, Gidlund P, Gudbjörnsdóttir S, Eliasson B, Eeg-Olofsson K. LDL cholesterol is not a good marker of cardiovascular risk in Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2016;33(3):316-323. doi:10.1111/dme.13007
- [340] Jenkins AJ, Best JD, Klein RL, Lyons TJ. 'Lipoproteins, glycooxidation and diabetic angiopathy'. *Diabetes Metab Res Rev*. 2004;20(5):349-368. doi:10.1002/dmrr.491
- [341] Dean JD, Durrington PN. Treatment of dyslipoproteinaemia in diabetes mellitus. *Diabet Med*. 1996;13(4):297-312. doi:10.1002/(SICI)1096-9136(199604)13:4<297::AID-DIA82>3.0.CO;2-Q
- [342] Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*. 1993;16(2):434-444. doi:10.2337/diacare.16.2.434
- [343] Chillarón JJ, Sales MP, Flores Le-Roux JA, et al. Dislipidemia aterogénica en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 [Atherogenic dyslipidemia in patients with type 1 diabetes mellitus]. *Med Clin (Barc)*. 2013;141(11):465-470. doi:10.1016/j.medcli.2013.03.016
- [344] Wang CP, Hsu HL, Hung WC, et al. Increased epicardial adipose tissue (EAT) volume in type 2 diabetes mellitus and association with metabolic syndrome and severity of coronary atherosclerosis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;70(6):876-882. doi:10.1111/j.1365-2265.2008.03411.x
- [345] Mookadam F, Goel R, Alharthi MS, Jiamsripong P, Cha S. Epicardial fat and its association with cardiovascular risk: a cross-sectional observational study. *Heart Views*. 2010;11(3):103-108. doi:10.4103/1995-705X.76801
- [346] Сердарова МС. Затлъстяване и кардио-метаболически риск при захарен диабет тип 1 – съвременни аспекти и терапевтични възможности. *сп Ендокринология*. Published online 1/2018:14-26.
- [347] Mohammadzadeh M, Mohammadzadeh V, Shakiba M, et al. Assessing the Relation of Epicardial Fat Thickness and Volume, Quantified by 256-Slice Computed Tomography Scan, With Coronary Artery Disease and Cardiovascular Risk Factors. *Arch Iran Med*. 2018;21(3):95-100. Published 2018 Mar 1.
- [347a] Pierdomenico SD, Pierdomenico AM, Cuccurullo F, Iacobellis G. Meta-analysis of the relation of echocardiographic epicardial adipose tissue thickness and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol*. 2013;111(1):73-78. doi:10.1016/j.amjcard.2012.08.044
- [348] Greve SV, Laurent S, Olsen MH. Estimated Pulse Wave Velocity Calculated from Age and Mean Arterial Blood Pressure. *Pulse (Basel)*. 2017;4(4):175-179. doi:10.1159/000453073
- [349] Hagströmer M, Oja P, Sjöström M. The International Physical Activity Questionnaire (IPAQ): a study of concurrent and construct validity. *Public Health Nutr*. 2006;9(6):755-762. doi:10.1079/phn2005898
- [350] Casey D, De Civita M, Dasgupta K. Understanding physical activity facilitators and barriers during and following a supervised exercise programme in Type 2 diabetes: a qualitative study. *Diabet Med*. 2010;27(1):79-84. doi:10.1111/j.1464-5491.2009.02873.x
- [351] Lascar N, Kennedy A, Hancock B, et al. Attitudes and barriers to exercise in adults with type 1 diabetes (T1DM) and how best to address them: a qualitative study. *PLoS One*. 2014;9(9):e108019. Published 2014 Sep 19. doi:10.1371/journal.pone.0108019
- [352] Brazeau AS, Rabasa-Lhoret R, Strychar I, Mircescu H. Barriers to physical activity among patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31(11):2108-2109. doi:10.2337/dc08-0720

- [353] Ewers B, Trolle E, Jacobsen SS, et al. Dietary habits and adherence to dietary recommendations in patients with type 1 and type 2 diabetes compared with the general population in Denmark. *Nutrition*. 2019;61:49-55. doi:10.1016/j.nut.2018.10.021
- [354] Jaacks LM, Liu W, Ji L, et al. Diabetes nutrition therapy and dietary intake among individuals with Type 1 diabetes in China. *Diabet Med*. 2015;32(3):399-406. doi:10.1111/dme.12634
- [355] Soedamah-Muthu SS, Chaturvedi N, Fuller JH, Toeller M; EURODIAB Prospective Complications Study Group. Do European people with type 1 diabetes consume a high atherogenic diet? 7-year follow-up of the EURODIAB Prospective Complications Study. *Eur J Nutr*. 2013;52(7):1701-1710. doi:10.1007/s00394-012-0473-7
- [356] McCarthy M, Vorderstrasse A, Yan J, Portillo A, Dickson VV. Managing Diabetes in the Workplace. *Workplace Health Saf*. 2021;69(5):216-223. doi:10.1177/2165079920965538
- [357] Cook AS, Zill A. Working With Type 1 Diabetes: Investigating the Associations Between Diabetes-Related Distress, Burnout, and Job Satisfaction. *Front Psychol*. 2021;12:697833. Published 2021 Nov 4. doi:10.3389/fpsyg.2021.697833
- [358] Yamada-Harada M, Fujihara K, Osawa T, et al. Relationship Between Number of Multiple Risk Factors and Coronary Artery Disease Risk With and Without Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(11):5084-5090. doi:10.1210/jc.2019-00168
- [359] Boscari F, Morieri ML, Amato AML, et al. Performance of the Steno type 1 risk engine for cardiovascular disease prediction in Italian patients with type 1 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2020;30(10):1813-1819. doi:10.1016/j.numecd.2020.07.006