



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛОВДИВ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО НЕВРОЛОГИЯ
УМБАЛ „Св.Георги” ЕАД, Пловдив, КЛИНИКА ПО НЕВРОЛОГИЯ

Д-р КАРАМФИЛ МИТКОВ БАХЧЕВАНОВ

**РАННИ НЕВРОЛОГИЧНИ И КОГНИТИВНИ НАРУШЕНИЯ ПРИ
МЕТАБОЛИТЕН СИНДРОМ**

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „доктор”

Пловдив, 2017

Дисертационният труд съдържа 196 стандартни машинописни страници, 38 таблици, 18 фигури и 2 приложения.

Книгописът включва 274 заглавия, от които 9 на кирилица и 265 на латиница.

Настоящото проучване е проведено с финансова подкрепа от МУ-Пловдив, в рамките на спечелен научен проект след вътреуниверситетски конкурс “Старт на докторските програми“: № СДП-12/2015, на тема: „Магнитно-резонансна томография на главен мозък и кортизолови нива в асоциация с ранни когнитивни нарушения при пациенти с метаболитен синдром”.

Защитата на дисертационния труд ще се състои на
г. от часа ваудитория на Аудиторен комплекс, Медицински университет- Пловдив, бул. Васил Априлов 15А, гр. Пловдив



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛОВДИВ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО НЕВРОЛОГИЯ
УМБАЛ „Св.Георги” ЕАД, Пловдив, КЛИНИКА ПО НЕВРОЛОГИЯ

Д-р КАРАМФИЛ МИТКОВ БАХЧЕВАНОВ

**РАННИ НЕВРОЛОГИЧНИ И КОГНИТИВНИ НАРУШЕНИЯ ПРИ
МЕТАБОЛИТЕН СИНДРОМ**

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „доктор”

Научна специалност:
03.01.19 Неврология

Научни ръководители
проф. д-р Пенка Атанасова Атанасова, дмн
доц. д-р Митко Димитров Митков, дм

Научен консултант
доц. Радка Иванова Масалджиева, дм

Официални рецензенти:
проф. д-р Параскева Стаменова, дмн
доц. д-р Десислава Богданова, дм

Пловдив, 2017

СЪДЪРЖАНИЕ

I.	ВЪВЕДЕНИЕ.....	5
II.	ХИПОТЕЗИ, ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ПРОУЧВАНЕТО.....	6
III.	МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ.....	7
IV.	РЕЗУЛТАТИ.....	13
V.	ОБСЪЖДАНЕ.....	35
VI.	ИЗВОДИ.....	46
VII.	ПРИНОСИ	47
VIII.	ПУБЛИКАЦИИ И НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	48
IX.	SUMMARY	49

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

Използвани съкращения на думи и изрази на български език

А	- амплитуда
АН	- артериално налягане
АХ	- артериална хипертония
БА	- болест на Алцхаймер
БИМС	- Български институт по метаболитен синдром
ДЛ	- дистална латенция
ДАН	- диастолично артериално налягане
ДПНП	- диабетна полиневропатия
ДСГ	- доплерова сонография
ЕНГ	- електроневрография
ЗД2	- захарен диабет тип 2
ИБС	- исхемична болест на сърцето
ИТМ	- индекс на телесна маса
ИР	- инсулинова резистентност
КЗП	- кръвно-захарен профил
КН	- когнитивни нарушения
МетС	- метаболитен синдром
МРТ	- магнитно резонансна томография
МСБ	- мозъчносъдова болест
САН	- систолно артериално налягане
СМАП	- сумарен моторен акционен потенциал
СНАП	- сетивен нервен акционен потенциал
СРФ	- съдови рискови фактори
ССЗ	- сърдечносъдови заболявания
СТМС	- скала на тежест на метаболитен синдром
ТДС	- транскраниална доплерова сонография
ТМИ	- тихи мозъчни инфаркти
ЦНС	- централна нервна система

Използвани съкращения на думи и изрази на английски език

BNT	- Boston Naming Test
IED	- intra-extra dimensional set-shift
MoCA	- Montreal Cognitive Assessment
MOT	- motor screening task
HDL	- липопротеини с висока плътност
TGL	- триглицериди
TNF α	- тумор некротизиращ алфа

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Метаболитният синдром (МетС) представлява комплекс от взаимно свързани рискови фактори - дисгликемия, дислипидемия, артериална хипертония (АХ) и висцерален тип затлъстяване, които при едновременна изява увеличават многократно риска от развитие на сърдечносъдови заболявания (ССЗ) и захарен диабет тип 2 (ЗД2). Съвременните статистики са изключително тревожни, тъй като един на всеки 4 – 5 човека страда от болестта (около 25% от населението), а разпространението ѝ в световен мащаб значително нараства.

Дискретните неврологични и когнитивни нарушения (КН) на МетС предхождат по-тежката и инвалидизираща клинична картина на ЗД2 с неговите усложнения - сензомоторна полиневропатия, мозъчносъдови инциденти и деменция. Невроендокринните нарушения, срещани при МетС са с непълно изяснена роля в патогенезата на заболяването. Установена е хиперфункция на хипоталамо-хипофизо-адреналната ос. Секрецията на кортизол е с повишени нива и нарушена регулация. Развитието на промени в когницията при МетС са съобщавани в литературата, като те се свързват предимно с нарушенията на глюкозния метаболизъм и изявата на ЗД2, както и други фактори – артериалната хипертония (АХ), по-високи нива на циркулиращи възпалителни медиатори, инсулиновата резистентност (ИР) и дислипидемията и наличието на атеросклетични промени. Кортизолът от своя страна има влияние върху мозъчната неврогенеза и е повишените му нива са свързвани с развитието на КН. Съвременните невроизобразяващи методи (магнитно-резонансна томография - МРТ), извършвани при пациенти с МетС не са категорични относно специфичността на наблюдаваните при синдрома структурни лезии в главен мозък.

Натрупват се данни и за периферно-нервни усложнения на МетС, с изявата на субклинична предимно сензорна полиневропатия. При ЗД2 наличието на полиневропатия се обуславя предимно от нарушението на глюкозния метаболизъм и ИР, но класическите съдови рискови фактори (СРФ - АХ, дислипидемия) също оказват значително влияние върху тежестта на увредата.

Все още в литературата остава ограничен броят на докладваните клинични кохортни проучвания посветени на ранните неврологични и невропсихологични нарушения при МетС. В този аспект е наложително провеждането на научни изследвания, адресирани към поредица от неизяснени въпроси. Всяка нова информация по проблема би допринесла за постигане на по-успешен научно обоснован диагностичен подход и повишена ефективност на мероприятията по превенцията, профилактиката и лечението на МетС. Това ще позволи по-широкообхватна инициативност относно идентифициране на лицата от българската популация в риск, особено при по-младите възрастови групи, каквато е избраната в настоящото проучване.

II. ХИПОТЕЗИ, ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ПРОУЧВА- НЕТО

1. Хипотези

1. При пациенти с МетС (с и без ЗД2) на възраст между 45-55 год., с нормално ежедневно функциониране могат да се установят специфични, скрити от обичайното соматично и неврологично изследване дискретни КН, перифернонервни и мозъчносъдови нарушения, които са във връзка с вида и честотата на наличните СРФ.

2. При пациенти с МетС с и без ЗД2 на възраст между 45-55 год., могат да се установят нарушения в регулацията на кортизоловата секреция, които са в корелация с дискретните когнитивни нарушения и с асимптомни структурни промени на главен мозък, видими на МРТ.

2. Цел

Да се проведе неврологично и невропсихологично проучване при пациенти с МетС на възраст между 45-55 год., като се оцени тяхния съдов рисков статус и в зависимост от тежестта на заболяването да се определи значимостта на риска от неврологични и когнитивни нарушения.

3. Задачи

1. При селектирани пациенти с МетС (с и без ЗД2) и при здрави индивиди на възраст между 45 и 56 години (непокриващи критериите за МетС) да се проведе неврологично изследване и да се регистрират наличните СРФ (по вид, честота и значимост).
2. Да се проведе лабораторно изследване на атерогенни кръвни показатели и на кортизолов ритъм в серум и слюнка.
3. Да се проведе изследване на очни дъна, ДСГ на мозъчни съдове и ЕНГ на периферни сетивни и моторни нерви.
4. Да се приложи и пилотно валидира скала за тежест на МетС
5. Да се проведе невропсихологично изследване за установяване на евентуално налични когнитивни нарушения
6. Да се проведе МРТ на главен мозък и морфометрична обработка на получените образи като се потърси корелация на находките с тестваните и евентуално открити отклонения в когницията
7. Да се проведат сравнителни анализи на данните от изследваните 3 групи лица, и се потърсят корелации значими за ранната диагностика (критерии) на неврологичните и когнитивни нарушения при МетС.

III. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

1. Контингент

Участниците в изследването са 95 български доброволци от региона на гр. Пловдив, които за целите на проучването са оценени според следните критерии:

Критерии за включване: (1) лица от 45 до 55 год., подписали декларация за информирано съгласие; (2) лица, предоставили съпровождаща медицинска документация от личен лекар или от консултиращи специалисти за евентуално вече налични СРФ, които не затрудняват ежедневно им функциониране.

Критерии за изключване: (1) лица с преживян мозъчносъдов и/или сърдечносъдов инцидент; (2) документално диспансеризирани за хронични заболявания на: сърдечносъдовата система (различни от есенциална АХ), ендокринни заболявания (различни от ЗД2), и на централната нервна система (епилепсия, невродегенеративни заболявания, демиелинизиращи заболявания, остри или хронични полиневропатии или анамнеза за такива, различни от ДПНП; преживяна в миналото ЧМТ или невроинфекции, сънна апнея) (3) с анамнестични данни за паметови нарушения; (4) анамнестични данни за злоупотреба с алкохол; (5) лица с данни за психични заболявания (6) лица, които по своя воля са прекъснали изследването.

2. Методи

Необходимите изследвания са извършени в Клиниката по Нервни болести към УМБАЛ „Св. Георги“ ЕАД и принадлежащите към нея лаборатории по Клинична ЕМГ и Доплерова сонография, ЦКЛ към УМБАЛ „Св. Георги“ ЕАД, Клинична лаборатория към УМБАЛ „Каспела“, Българо-немска лаборатория „Зинвест“, Лаборатория по образна диагностика „Русев“ ЕООД и Комплекс по транслационни невронауки към Медицински Университет, Пловдив.

2.1. Анкетен метод

С анкетна карта, изработена за целите на проучването е събрана информация за демографски данни, образователно равнище, наличие на компоненти на МетС и други СРФ (АХ, ЗД2, дислипидемия, периферна съдова болест), данни за тютюнопушене, прием на алкохол и лекарствени средства, фамилна анамнеза за съдови заболявания, наличие на хронични ССЗ. Данните са събрани от автора чрез интервю и от преглед и анализ на наличната медицинска документация за: предходни амбулаторни прегледи от личен лекар или други специалисти и находките от тях; проведени лабораторни и инструментални изследвания с профилактична или диагностична цел във връзка със СРФ.

2.2. Клинични методи

2.2.1. Соматичен и неврологичен преглед с оценка на психичния статус и снемане на физикални показатели - ръст, тегло, изчисляване на индекс на телесна маса (ИТМ), обиколка на талията, амбулаторно измерено артериално налягане (АН).

2.2.2. Лабораторни изследвания

Проведени са изследвания на: периферна кръвна картина; клинично-химични показатели по стандартни методики; кортизолов ритъм - чрез изследване на кортизолови нива в серум и в слюнка, двукратно в денонощието – в 08,00 и в 23,00 часа; допълнителни изследвания (по преценка) - хормонални изследвания, орален глюкозотолерантен тест, кръвнозахарен профил, пикочна киселина, АСАТ, АЛАТ, урея, креатинин, серумни концентрации на Вит. В12, тиреостимулиращ хормон.

Серумният и слюнчен кортизол се изследваха чрез ELISA метод. За серумни нива биологичният материал за пробата е венозна кръв, взета в 8 и 23 ч. при спазване на стандартните изисквания. Взетата цяла кръв се центрофугира, отделеният серум се поставя в епруветка с капаче тип „Епендорф“ (1,5ml епруветки с капаче, производител STARLAB INTERNATIONAL GmbH, модел E1415-0231) и се замразява на -20°C до момента на изследване.

Слюнчен кортизол. Събирането на слюнката е по метод на нестимулирана секреция. Пациентите са инструктувани да не се хранят поне 1 час преди вземането на пробата (най-късно в 22 ч. за вечерна проба, за сутрешна – при възможност да не са закували), поне 60 мин след миене на зъби с четка за вечерна проба, за сутрешна – преди четкане на зъбите (тоалет на устата само с активно, продължително жабурене). Десет минути преди вземането на пробата се съветват да изплакнат неколкократно устата с чиста вода, след което да изпият чаша вода. *Метод на събиране* – пациентите не преглъщат слюнката, а я задържат в устата си, след което я изплюват в предварително стерилизирани полипропиленови епруветки с капаче (15ml центрофужни епруветки, STARLAB INTERNATIONAL GmbH, модел E1415-0200). Събират се 3-5 мл., които след това се замразяват на -20°C до времето на изследване. Непосредствено преди извършване на анализите, пробите се размразяват при стайна температура и са центрофугирани 10 min на 3000xG. За определяне на концентрацията на кортизола в слюнката са използвани 100 μl от супернатанта.

Изследването на кортизол в серум се проведе с реактивен кит на фирма Novatec Immunodiagnostica GMBH, Germany, на анализатор - Sirio S Microplate reader, SEAC, Italy. Референтни граници на кортизол за използваната методика: за часовете 8,00-10,00 ч. е от 60-230 ng/ml, 16 ч. - 30-150ng/ml. За

нивата на слюнчения кортизол в 23 ч. няма установени от производителя референтни граници.

Изследването на кортизоловите нива в слюнка се проведе с реактивен кит на фирма DRG, GMBH, Germany, на анализатор - Sirio S Microplate reader, SEAC, Italy. Методът е специфичен, кръстосана реакция с алдостерон, андростендиол, тестостерон е <0,001%. Референтните граници за сутрешен кортизол са 1,2 – 14,7 ng/mL. За нивата на слюнчения кортизол в 23 ч. няма установени от производителя референтни граници.

2.2.3. Прилагане на скала за тежест на MetC (СТМС)

Формулата за изчисление на СТМС включва факторите: възраст, раса, пол, обиколка на талията, систолно АН, нива на триглицериди (TGL), HDL-холестерол и кръвна захар и се основават на проучването NHANES в САЩ. Въз основа на информацията от анкетната карта и изследванията на всеки участник се изчисли стойността на СТМС (в персентили и z-стойност).

За изчисляване на скала за сърдечно-съдов риск (qRISK) се използва онлайн-калкулатор (<http://qrisk.org>), чрез включените фактори: възраст, пол, етнос, тютюнопушене, наличие на ЗД2, фамилна анамнеза за ранен сърдечносъдов инцидент, за хронична бъбречна недостатъчност, наличие на фибрилацио, прием на антихипертензивни медикаменти, наличие на ревматоиден артрит, отношение общ холестерол/HDL-холестерол, систолно АН, ръст и тегло.

За изчисляване на 10 годишен сърдечно-съдов риск (Framingham) с онлайн калкулатор (<https://www.framinghamheartstudy.org/risk-functions/cardiovascular-disease/10-year-risk.php>) са включени факторите: възраст, пол, систолно АН, прием на антихипертензивни медикаменти, тютюнопушене, наличие на ЗД2, HDL-холестерол, общ холестерол.

2.2.4. Функционалните изследвания включват:

Стандартната 12-канална ЕКГ се проведе с апарат Schiller AT-2 plus и се разчете от кардиолог (Д-р Н. Здравков).

Очни дъна са изследвани с офталмоскоп YZ11D при 63 лица от сертифициран специалист на Клиниката по неврология (д-р В. Дошева).

Екстра- и транскраниална доплерова сонография (ДСГ) се проведе при 75 лица от лицензирани специалисти (Д-р М. Пейчева и Д-р В. Найденов. Като патологични бяха регистрирани находки свързани с атеросклеротични нестенозиращи или стенозиращи промени, повишени пулсативни индекси и нарушена вазореактивност, съгласно публикувани ръководства на Европейски дружество по кардиология и Националния консенсус за ултразвукова диагностика и поведение при екстракраниална каротидна патология.

Електроенцефалография (моторна и сетивна) на периферни нерви се проведе от автора при 48 лица по стандартни методики, с регистриране на дисталната моторна/сетивна латенция (ДЛ) на сумарния моторен и сетивен

акционен потенциал (СМАП/СНАП), амплитудата (А) на СМАП/СНАП; изчислена е скоростта на провеждане по нерва (СП). Проведе се моторна ЕНГ на периферни нерви - N. Peroneus, N. Tibialis и N. Medianus и антидромна сензорна ЕНГ на N. Suralis и N. Medianus. Изследването се проведе за всеки крайник поотделно. След намиране на оптималния интензитет за постигане на СНАП с електростимулация се записваха 20-50 усреднени отговора. Измерва се и се регистрира сетивна ДЛ на СНАП, А на СНАП и се изчислява СП в дистален сегмент на изследвания нерв.

2.3. Невроизобразяващо изследване на главен мозък с МРТ

Образните изследвания на интракраналните анатомични структури са проведени в СМДЛ „Русев 91“ ЕООД с 48 канален магнитно-резонансен томограф MAGNETOM Aera Siemens - Erlangen, Germany 1,5 Тесла или в Комплекс по транслационни невронауки към Медицински Университет, Пловдив, на магнитно-резонансен томограф Discovery MR750w 3.0T, GE Medical Systems. Броят на проведените скенирания е при 66 лица от възрастовата категория от 46 до 55 год. Анализът на получените резултати се извърши от квалифицирани специалисти (д-р Б. Милев и доц. д-р Н. Сираков), според критерии за класифициране на структурните увреди на мозъчен паренхим (European Task Force on Age-Related White Matter Changes (ARWMC) rating scale).

2.4. Компютърен (автоматизиран) морфометричен анализ на мозъчните структури

Целта на морфометричния анализ е от суровите образи, получени при скенирането да се изведат числови стойности за различните мозъчни структури, които позволяват тяхното по-нататъшно анализиране. Образите от МРТ изследването, записани в DICOM формат са подложени на допълнителна компютърна обработка, която се извърши от автора на този труд с програмата Freesurfer v.5.3.0 (<http://freesurfer.net/fswiki/FreeSurferWiki>), разработвана от Лабораторията по компютърно невроизобразяване (Laboratory for Computational Neuroimaging, <http://martinos.org/lab/lcn>) към Athinoula A. Martinos Center for Biomedical Imaging, Harvard University. Изведени са показатели за кортикална дебелина и площ на коровата повърхност, които са представени по мозъчна област, дефинирани според общоприети мозъчни атласи (атлас на Desikan-Killiany).

2.5. Невропсихологично изследване

Невропсихологична батарея от тестове CERAD (CERAD-NB) – набор от стандартизирани тестове, създадени от The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease. Включени са тестове за вербална флуидност (животни), модифициран Boston Naming Test (BNT), памет за списък от думи, конструктивен праксис и припомняне на конструктивен праксис.

Всеки от субтестовите на невропсихологичната батарея CERAD се точкува на базата на сбора от точки от успешните отговори, според метода предложен от Chandler и съавт. (2005).

Оценъчната скала Montreal Cognitive Assessment (MoCA) – тестове за езекутивни функции и праксис, краткосрочна памет, внимание, езикови функции и ориентация за време и място (<http://www.mocatest.org>).

Cambridge Test Automated Battery (CANTAB-Eclipse) използвани 2 CANTAB субтеста – Motor Orientation Task (MOT) и Intra-Extra Dimensional Shift Task (IED).

2.6. Приложение на скринингов въпросник за депресия - PHQ-9

Стандартизиран скринингов въпросник за самооценка на депресивността (настроението), като всеки въпрос отговаря на всеки от 9-те DSM-IV критерия за депресия. Всички лица с данни за значима депресия (≥ 15 т.) при необходимост са консултирани с психиатър, и при необходимост - изключени от проучването.

2.7. Статистически методи

Обработката на резултатите се осъществи методите на дескриптивен анализ, сравняване на групите с тест на Стюдънт, тест на Ман-Уитни, анализ на вариациите (ANOVA) или Kruskal-Wallis (според разпределението на данните). Нормалното разпределение на данните са проверени с помощта на теста на Шапиро-Уилк. Сравнение на относителни дялове се осъществи с χ^2 критерий. При категоричните променливи се приложи методът хи-квадрат или точният тест на Фишер. Изчисли се отношението на шансовете (ОШ). Изчисли се както корелационният коефициент на Пирсън или корелационният коефициент на Спирмън, когато разпространението на данните се различава от нормалното.

За онагледяване се използваха методите на табличното и графично изобразяване.

Нивото на достоверност на нулевата хипотеза е възприето като $p=0,05$, освен ако не е посочено друго.

Статистическата обработка на резултатите се проведе със следните софтуерни продукти: SPSS v.18, статистически програмен език R (версия Microsoft R Open v. 3.2.5). Основната обработка на морфометричните данни се осъществи в софтуерен пакет, част от програмата Freesurfer – QDEC, с множествена корекция на резултата с Монте-Карло симулация (10 000 итерации/повторения).

2.8. Процедура на изследване

Подборът на изследваните се осъществи с помощта на лични лекари, ендокринолози и невролози от Пловдивска област. Насочваните за изследването желаещи лица, са запознати с целта на проучването. За изследването кандидатстваха общо 105 доброволци. В крайните анализи бяха включени данните от изследването на 95 участника.

Декларацията за информирано съгласие е предварително обсъдена и приета от Комисията по научна етика на МУ-Пловдив с протокол №2/13.03.2014 година.

Соматичните прегледи са извършени от автора, а при необходимост пациентите са консултирани в Клиниката по ендокринология на УМБАЛ „Св.Георги“ Пловдив от доц. д-р М. Митков, дм; неврологичните прегледи и невропсихологичните изследвания на участниците са проведени от автора в Клиниката по неврология на УМБАЛ „Св. Георги“ ЕАД - Пловдив. Анализът на резултатите от психометричното тестване се извърши със съдействието на научния консултант – клиничния психолог доц. Р. Масалджиева, дм. Времето за изпълнение на проекта обхваща периода от октомври 2014 г до октомври 2016г. С всеки участник в невропсихологичното изследване е осъществена по 1 визита.

Вземанета на материал за изследване на кортизол (слюнчен и серумен) се осъществи успоредно с невропсихологичното изследване. Нощна проба бе взета в 23 ч., а сутрешната в 8 ч. на следващия ден, в амбулаторни условия, преди невропсихологичното изследване, с цел избягване стресов момент от когнитивните тестове. Кръв за серумен кортизол бе взета при ограничен брой участници в клинична обстановка.

IV. РЕЗУЛТАТИ

1. Резултати от приложените: анкетен метод, физикално, неврологично, лабораторно, функционално и невроизобразяващо изследване (МРТ на главен мозък)

1.1 Демографски характеристики

Участниците, включени в изследването са разделени на две основни групи според това дали припокриват критериите за МетС:

- **I група** - контролна група от лица, непокриващи критериите за МетС
- **II група** – лица, покриващи критериите за МетС (пациенти). Допълнително II група е разделена на 2 подгрупи, според това дали пациентите с МетС имат или нямат ЗД2 – **подгрупа IIА** – МетС без ЗД2 и **подгрупа IIБ** – МетС със ЗД2. Така за анализа на резултатите се формираха общо три групи лица (Табл.1).

Табл.1. Основни демографски характеристики на участниците.

	Общо (n=95)	Група I Контроли (n=49)	Група IIА МетС без ЗД2 (n=33)	Група IIБ МетС със ЗД2 (n=13)
Възраст				
Години (\pm СО)	49,59 (\pm 3,42)	49,45 (\pm 3,37)	50,33 (\pm 3,16)	50,15 (\pm 3,51)
Образование				
Средно	23 (24,21%)	9 (18,37%)	10 (30,30%)	5 (38,46%)
Висше	72 (75,79%)	40 (81,63%)	23 (69,70%)	8 (61,54%)
Пол				
Жени	58 (61,05%)	36 (73,47%)	17 (51,52%)	5 (38,46%)
Мъже	37 (38,95%)	13 (26,53%)	16 (48,48%)	8 (61,54%)

1.2 Резултати от физикалното изследване

Резултатите от физикалните и клинично-лабораторните показатели са представени на Табл.2 и Табл.8.

Значими разлики в ръста на трите групи участници не се установява. Трите групи се различават значимо по показателите: тегло - $F(2,92)=7,54$, $p<0,01$), ИТМ - $F(2,92)=7,30$; $p<0,01$), обиколка на талията - $F(2,92)=15,24$, $p<0,001$), систолно АН (САН) - $F(2,92)=10,64$; $p<0,001$) и диастолно АН (ДАН). Не са открити статистически значими разлики за възраст и ръст.

Значими разлики между групата на пациентите с МетС без и МетС със ЗД2 относно не са открити.

Табл.2. Сравнителна характеристика на основните показатели – компоненти на МетС при трите групи изследвани лица

Показател	Общо (n=95)	Група I	Група IIА	Група IIБ	ANOVA	Сравне- ние	Пост- хок р-стой- ност
		Контроли (n=49)	МетС без ЗД2 (n=33)	МетС със ЗД2 (n=13)			
Височина (см)	167,84 (±8,92)	165,98 (±7,98)	169,94 (±8,70)	169,54 (±11,77)	F=2,27 p = 0,1		
Тегло (kg)	81,16 (±21,99)	73,23 (±16,76)	89,09 (±20,28)	90,95 (±32,14)	F= 7,54 p < 0,01	I-IIА I-IIБ IIА-IIБ	0,003 0,019 0,958
ИТМ	28,47 (±5,88)	26,38 (±4,74)	30,60 (±5,68)	30,96 (±7,60)	F=7,30 p < 0,01	I-IIА I-IIБ IIА-IIБ	0,003 0,024 0,98
Обиколка на талията (см)	94,46 (±14,80)	87,36 (±11,37)	101,62 (±13,61)	103,04 (±16,65)	F=15,24 p < 0,001	I-IIА I-IIБ IIА-IIБ	<0,01 <0,01 0,94
САН	120,42 (±12,56)	115,51 (±12,38)	123,94 (±10,59)	130,00 (±9,57)	F=10,64 p < 0,001	I-IIА I-IIБ IIА-IIБ	0,004 <0,001 0,24
ДАН	78,09 (±8,34)	75,90 (±7,98)	80,00 (±9,01)	81,54 (±5,55)	F=4,92 p < 0,012	I-IIА I-IIБ IIА-IIБ	0,095 0,018 0,765

Забележка: Представени са средни стойности ± стандартно отклонение (SD). Сравнението е проведено чрез анализ на вариациите (ANOVA), с пост-хок тест на Тукей или Геймз-Хауел, при ниво на значимост $p < 0,05$.

1.3 Клинични характеристики (соматичен и неврологичен преглед)

Проведеният неврологичен преглед установи:

I група: С нормален неврологичен статус са 45 участници (91,83%), при 4 (8,1%) контроли се регистрираха симптоми, свързани с коренчева патология (n=2) или синдром на карпалния канал (n=2).

IIА подгрупа: С нормален неврологичен статус са 26 лица (78,8%), а при 8 (24,3%) лица се установиха отклонения предимно от периферно-нервно естество, при 3 (9,1%) лица са намалени Ахиловите рефлекс при налична коренчева патология, както и парестезии с дистална хиперестезия; ранни за възрастта рефлекс на Маринеску-Радовичи - при 2 (6,1%) лица.

IIБ подгрупа: С нормален неврологичен статус са 5 лица (28,5%), а при 8 (61,5%) лица се установиха данни за полиневритен синдром, както и някои патологични рефлекс (положителни рефлекс на Бабински, Маринеску-Радовичи) при 3 (23,1%) лица.

1.4 Резултати от лабораторни, физикални, функционални и образни изследвания

Резултатите от лабораторни изследвания са представени в Табл.3.

Табл.3. Сравнителна характеристика на основни лабораторни показатели – компоненти на MetC при трите групи изследвани лица

Показател	Общо (n=95)	Група I (n=49)	Група ПА(n=33)	Група ПБ(n=13)	ANOVA	Сравнение	Пост-хок р-стойност
Кръвна захар (mmol/L)	5,54 (±1,19)	5,08 (±0,62)	5,50 (±0,82)	7,42 (±1,72)	F=13,58 p < 0,001	I-ПА	0,037
						I-ПБ	0,001
						ПА-ПБ	0,004
Общ холестерол (mmol/L)	5,73 (±1,02)	5,68 (±0,79)	6,13 (±1,03)	4,91 (±1,24)	F=7,90 p < 0,001	I-ПА	0,096
						I-ПБ	0,027
						ПА-ПБ	<0,001
HDL-холестерол (mmol/L)	1,37 (±0,41)	1,59 (±0,38)	1,14 (±0,28)	1,09 (±0,27)	F=21,72 p < 0,001	I-ПА	<0,001
						I-ПБ	<0,001
						ПА-ПБ	0,872
TGL (mmol/L)	1,69 (±1,12)	1,06 (±0,44)	2,46 (±1,34)	2,11 (±0,92)	F=22,17 p < 0,001	I-ПА	<0,001
						I-ПБ	<0,004
						ПА-ПБ	0,589

Забележка: Представени са средни стойности ± стандартно отклонение (SD). Сравнението е проведено чрез анализ на вариациите (ANOVA), с пост-хок тест на Тукей или Геймз-Хауел, при ниво на значимост $p < 0,05$.

Групите значимо се различават по средните измерени стойности на кръвна захар сутрин на гладно ($p < 0,001$). Очаквано най-значими разлики се откриват между нивата на кръвната захар при диабетиците (ПБ) спрямо тези на контролите ($p < 0,001$) и на пациентите с MetC без ЗД2 (ПА) ($p = 0,004$). Статистически значима е и разликата в кръвната захар между групите I и ПА ($p = 0,037$).

Резултати от изследването на общ холестерол: Нивата на холестерола статистически значимо се различават между трите групи. Най-високи са стойностите за ПА група, които са гранично сигнификантно по-високи от тези на I група ($p < 0,096$), а най-ниски за нивата за ПБ група.

Резултати от изследване на HDL-холестерол: Проведеният анализ разкри значими разлики между HDL-холестерола, измерен при лицата от контролната група и останалите две подгрупи ($p < 0,001$), докато между ПА и ПБ групи разлика в нивата на HDL-холестерол не се откри.

Резултати от изследване на TGL: Проведеният анализ разкри значими разлики между контролната група и останалите две подгрупи (I-ПА - $p < 0,001$; I-ПБ - $p = 0,004$), докато между ПА и ПБ групи разлика не се откри.

Изследването на **кортизолови нива в слюнка** се проведе при 58 лица: 30 от I група, 20 от ПА група и 8 от ПБ група. Разпределени спрямо групите средните стойности на кортизоловите нива в слюнка са представени на Табл.4:

Табл.4. Резултат от изследване на кортизол в слюнка и серум

Показател	Група I	Група II	Група IIБ
Слюнчен кортизол 8 ч. (ng/ml)	5,32 (\pm 4,29)	6,65 (\pm 6,02)	5,91 (\pm 1,92)
Слюнчен кортизол 23 ч. (ng/ml)	1,36 (\pm 1,34)	2,01 (\pm 3,79)	1,22 (\pm 0,94)
Серумен кортизол 8 ч. (ng/ml)	198,84 (\pm 80,82)	200,52(\pm 83,04)	143,60 (\pm 48,67)
Серумен кортизол 23 ч. (ng/ml)	61,19 (\pm 33,75)	64,67 (\pm 52,54)	69,07 (\pm 44,01)

Забележка: Представени са средни стойности \pm стандартно отклонение (SD).

Анализът на стойностите не разкри статистически значими разлики между групите за средните сутрешни и вечерни стойности както за нивата серумния, така и за слюнчения кортизол.

Анализира се връзката между стойностите на кортизола и другите компоненти на MetC и СРФ посредством параметричен корелационен анализ на Пирсън. Установи се слаба зависимост между нивата на вечерния слюнчен кортизол и обиколката на талията ($r=0,296$; $p=0,023$) и слаба корелация на сутрешния слюнчен кортизол със стойностите на ДАН, която е с гранична значимост ($r=0,231$, $p=0,086$). Следователно, в изследваната от нас популация можем да възприемем кортизолът като отделен, независим РФ.

Електрокардиография се проведе при 48 участника. В I група са регистрирани 5 находки от ЕКГ, свързани с левокамерна хипертрофия ($n=22$). В един случая (5,3%) от IIА група се регистрира предсърдно мъждене, и в още 4 левокамерна хипертрофия. От IIБ група бяха регистрирани 2 находки на левокамерна хипертрофия.

Изследването на **очни дъна** се проведе при 49 лица. В I група бяха регистрирани промени в съдовете (начална ангиосклероза) в общо 7 случая (28%). В два случая (10,5%) от IIА група беше регистрирана находка – хипертонична ангиопатия. От IIБ група беше регистрирана находка в 1 (20%) случай – диабетна ретинопатия.

Доплеровата сонография се проведе при 77 участника.

За I група патологичните находки са 6 (14,6%), от тях 2 са стенози установени от транскраниална доплерова сонография (ТДС), 2 случая с повишени пулсативни индекси по хипертоничен тип, и 2 със suspectни данни за стенозиращ процес на екстракраниални артерии.

За IIА група с патология са 4 (15,4%). Двама участника са с данни за атероматозни нестенозиращи плаки на екстракраниални артерии и 2 със стенози на интракраниални артерии (установени с ТДС).

Табл. 5. Разпределение в относителните дялове на ДСГ/МРТ находките при трите групи

Липса (-) или наличие (+) на находка (-/+)	Група			Общо	
	I	IIA	IIIB		
-	Брой	34 (70,8%) _a	20 (60,6%) _{a, b}	3 (27,3%) _b	57 (62,0%)
	Отн. дял (%)				
+	Брой	14 (29,2%) _a	13 (39,4%) _{a, b}	8 (72,7%) _b	35 (38,0%)
	Отн. дял (%)				
Общо	Брой	48 (52,2%)	33 (35,9%)	11 (12,0%)	92 (100,0%)
	Отн. дял (%)				

Забележка: Всяка буква в субскрипт отразява отсъствие (при еднакви букви) или наличие (при различни) на значими разлики в относителните дялове, при ниво на значимост $p < 0,05$.

За IIIB група патологични при 4 (40%). От тях 3 са със атероматозни нестенозиращи плаки на екстракраниални съдове и 1 стеноза на интракраниални артерии (ТДС).

Няма статистически значими разлики между пропорциите на абнормни и нормални находки между групите.

Магнитно-резонансна томография на главен мозък (МРТ) се проведе при общо 66 участника. При 24 лица са установени абнормни находки на регистрираните МРТ образи (27,5%), които бяха класифицирани предимно като промени, свързани с хронична мозъчно-съдова болест (МСБ), а при един участник от I група и един участник от IIIB група – данни за мозъчна атрофия.

Между относителните дялове на абнормните МРТ находки от изследването на главен мозък при I група (26,4%) и IIA група (37,5%) липсва значима разлика. Относителният дял на абнормните находки при лицата с MetC и ЗД2 (75%) са значително повече и значимо се различават от тези на контролната група ($\chi^2=6,62$, $p < 0,037$).

Находките от ДСГ и МРТ бяха комбинирани в един общ показател, показващ наличието на структурни и/или функционални мозъчни промени – ДСГ/МРТ (Табл. 5). Относителният дял на абнормните ДСГ/МРТ находки при лицата от IIIB група (72,7%) е повече от двукратно по-голям от този на I група ($\chi^2=7,25$, $p=0,027$).

Допълнително анализирани и установени (в относителните дялове) значими, по-малко значими или отсъстващи зависимости между отчетените „ДСГ/МРТ“ абнормни находки при всяка група поотделно и регистрираните налични или отсъстващи компоненти на MetC/РФ са показани на Табл.6 за трите изследвани групи. В графа „Зависимости“ са показани с (+) положителните взаимовръзки (достовирен относителен риск с 95% доверителен интервал и ниво на статистическа достоверност $p < 0,05$), а с (-) – отсъствие на зависимости между сравняваните показатели.

Табл. 6. Относителен дял и взаимовръзки (+/-) между регистрираните находки от ДСГ/МРТ (означени с „+“) с отчетените значими за изследваните лица от контролната група характеристики/СРФ.

Характеристики / СРФ	Зависимости	Относителен дял на установените (+) ДСГ/МРТ		OR (95% ДИ), p*
		Група I		
Дислипидемия (не/да)	(+)	1(8,3%) / 13(36,1%)		6,217 (0,72—53,78), p=0,046
Група IIА				
Тютюнопушене (не/да)	(+)	2(16,7%)/ 8(35,8%)		2,08 (0,39-11,4), p=0,07
Увеличена обиколка на талия (не/да)	(+)	2(15,4%)/ 11(84,6%)		2,82 (1,75-4,53), p=0,048
Група IIБ				
Дислипидемия (не/да)	(+)	0 / 8 (88,9%)		9,0 (1,42-57,16), p=0,01
Ниски HDL (не/да)	(+)	0 / 8 (100%)		-
Завишени TGL(не/да)	(+)	2 (40%) / 6 (100%)		0,4 (0,14-1,17), p=0,013

1.4. Описателна и сравнителна характеристика на СРФ– компоненти на MetC за трите изследвани групи

На Табл.8 са представени резултати от сравнителен анализ между компонентите на MetC –СРФ при трите групи изследвани лица.

Табл.8. Сравнителна характеристика на компонентите на MetC.

	Общо (n=95)	Група I (n=49)	Група IIА (n=33)	Група IIБ (n=13)	P-стойност
Повишено АН					
Да	45 (47,4%)	13 (26,53%)	21 (63,67%)	11 (84,62%)	< 0,001
Не	50 (52,6%)	36 (73,47%)	12 (36,4%)	2 (15,38%)	
ИТМ					
Норма (18,5-24,9)	33 (34,74%)	24 (48,98%)	5 (15,15%)	4 (30,77%)	0,01
Наднормено (25-29,9)	31 (32,63%)	16 (32,65%)	12 (36,36%)	3 (23,08%)	
Затлъстяване (>30)	31 (32,63%)	9 (18,37%)	16 (48,48%)	6 (46,15%)	
Повишена обиколка на талията					
Да	67 (70,53%)	24 (48,98%)	31 (93,94%)	12 (92,31%)	< 0,001
Не	28 (29,47%)	25 (51,02%)	2 (6,06%)	1 (7,69%)	
Ниски нива на HDL холестерол					
Да	33 (35,9%)	4 (8,20%)	20 (66,7%)	9 (69,20%)	< 0,001
Не	59 (64,1%)	45 (91,80%)	10 (33,3%)	4 (30,80%)	
Повишени нива на TGL					
Да	36 (38,3%)	3 (6,10%)	25 (78,10%)	8 (61,50%)	< 0,001
Не	58 (61,7%)	46 (93,90%)	7 (21,90%)	5 (38,50%)	
Повишена кръвна захар					
Да	39 (41,05%)	10 (20,41%)	16 (48,48%)	13 (100%)	< 0,001
Не	56 (58,95%)	39 (79,59%)	17 (51,52%)	0 (0,00%)	

Забележка: Сравнението на показателите направено с тест хи-квадрат или тест на Фишер. За значим се приема резултат $p < 0,05$.

Табл. 9. Брой и относителен дял на наличните компоненти на МетС в трите групи.

Брой компоненти на МетС	Общо (n=95)	Група I	Група IIА	Група IIБ	Р-стойност
		Контроли (n=49)	МетС без ЗД2 (n=33)	МетС със ЗД2 (n=13)	
Няма	11 (11,58%)	11 (22,4%)	-	-	< 0,0001
Един	22 (23,2%)	22 (44,9%)	-	-	
Два	16 (16,8%)	16 (32,7%)	-	-	
Три	25 (26,37%)	-	20 (60,6%)	5 (38,5%)	
Четири	16 (16,8%)	-	11 (33,3%)	5 (38,5%)	
Пет	5 (5,37%)	-	2 (6,1%)	3 (23,1%)	

Очаквано за всички показатели се откриват статистически значими разлики относно основните компоненти на МетС. С най-нисък относителен дял са абнормните показатели отчетени при контролната група, а с най-висок относителен дял са тези, отчетени при пациентите с МетС и ЗД2.

Броя и относителния дял на наличните компоненти на МетС очаквано се различават между отделните групи. Техният сравнителен анализ е представен на Табл.9.

1.5 Резултати от пилотно приложената СТМС

Скалата за тежест на МетС (СТМС) бе приложена при 64 доброволци, от които 8 лица не завършиха целия цикъл на изследване. Резултатите от изследването на 56 лица са включени в крайните анализи.

Доброволците са разпределени в две основни групи:

- Първа група (контроли) от 29 (51,8%) лица, които не покриват критериите за МетС, но някои от тях (допустимо) са носители на 1 или 2 РФ - компоненти на МетС.
- Втора група от 27 (48,2%) пациенти с МетС (без или със ЗД2).

Основните компоненти на МетС от физикалните измервания (според предварително зададени контролни стойности) и някои изследвани лабораторни показатели са описани на Табл.10.

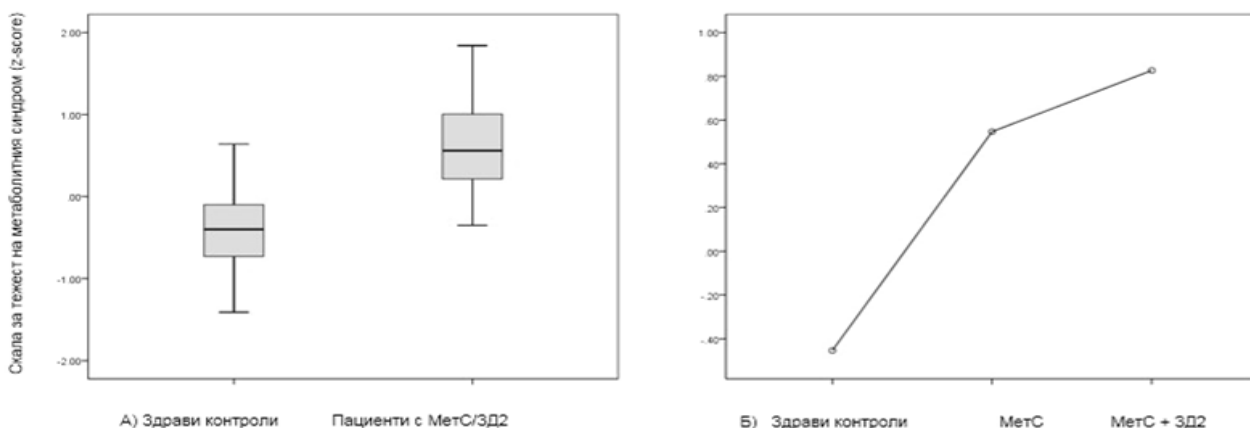
Измерената в два варианта СТМС (като Z-скор и като персентили) показва по-високи, по-рискови средни стойности при пациентите с МетС в сравнение с тези, измерени при контролите ($p < 0,01$) т.е., 0,60 и 69,97%, съответно (Табл. 11). Този важен валидиращ модел много добре показва на както цялостната разлика в СТМС Z-стойност между двете групи (Фиг.1А) която се дължи не само на разликата между контроли (n=29) и пациенти със ЗД2 (n=6), но също така и на значителната разлика в сравнението между контроли и пациентите само с МетС без ЗД2 (n=21) (Фиг.1Б, $pANOVA < 0,001$).

Изчисленият индекс за тежест на МетС при лицата от контролната група според z-score е $-0,45 \pm 0,5$, а според персентили е $34,41 \pm 16,62$. Изчисленият индекс за тежест на МетС при пациентите с МетС е значимо по-висок: z-score $0,60 \pm 0,57$; персентили - $69,97 \pm 17,13$ (Фиг.1) Всички СРФ и

Табл.10. Демографски и клинични характеристики на включените в проучването лица от контролната група и на пациентите с МетС

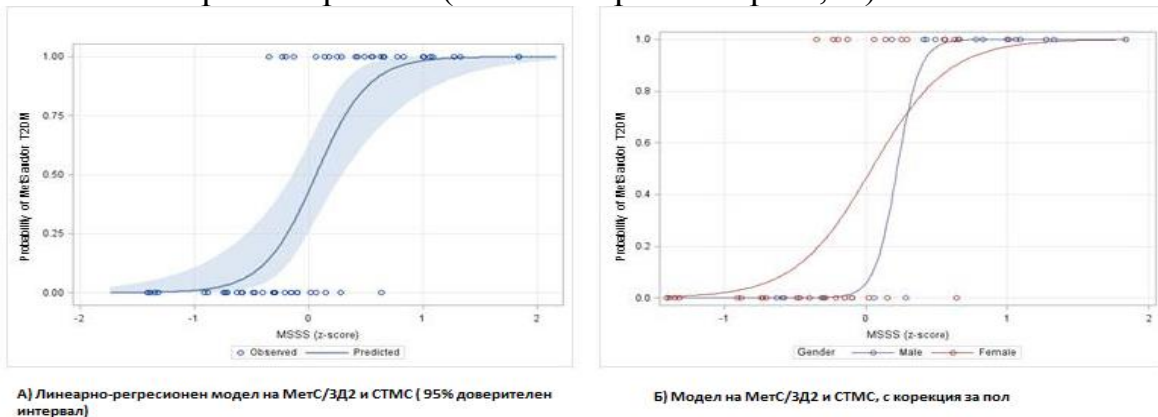
Характеристики [единици]*	Контроли	Пациенти с МетС/ЗД2*	Общо
Брой	29 (51,8)	27 (48,2)	56 (100)
Пол [м/ж]#	6 (20,7) / 23 (79,3)	13 (48,1) / 14 (51,9)	19 (33,9) / 37 (66,1)
Възраст	50,59 ± 3,41	49,59±3,44	50,11±3,43
Образование [средно/висше]	5 (17,2) / 24 (82,8)	8 (29,6) / 19 (70,4)	13 (23,2) / 43 (76,8)
Тютюнопушене [не/бивш пушач/да]	13 (46,4) / 7 (25,0) / 8 (28,6)	11 (20,4) / 7 (13) / 8 (14,8)	24 (24,4) / 14 (25,9) / 16 (29,6)
Прием на лекарства [не/да]	6 (75) / 2 (25)	3 (25) / 9 (75)	9(45) / 11 (55)
Фамилна обремененост [не/да]#	4(44,4) /5 (55,6)	0(0) / 12 (100)	4 (19) / 17(81,0)
Заболявания – СРФ:			
Сърдечносъдови заболявания (ССЗ) [не/да]#	20 (71,4)/8 (28,6)	11 (42,3)/ 15 (57,7)	31 (57,4)/ 23 (42,6)
ЗД2 [не/да]#	29 (100)/ 00	21 (77,8) / 6 (22,2)	50 (89,3) 6/10,7)
Дислипидемия [не/да]#	22 (81,5) /5 (18,5)	14 (53,8) / 12 (46,2)	36(67,9) / 17 (32,1)
АХ [не/да]\$	28 (96,6) / 1 (3,4)	11 (40,7) / 16 (59,3)	39 (69,6)/17(30,4)
Други болести [не/да]	17 (81) / 4 (19)	13 (72,2) / 5 (27,8)	(76,9) / 9(23,1)

Забележка: Брой (процент) или средна стойност (стандартно отклонение); Категорията „да“ се отнася до наличието на симптом, характеристика или положителен (патологичен) резултат; # $p < 0,05$ или \$ $p < 0,01$ – показва наличие на разлика между пациенти с МетС/ЗД2 и контроли, установена с χ^2 -тест или точния тест на Фишер



Фиг. 1. СТМС сравнения между контроли и пациенти с МетС/ЗД2. **Фиг. 1А** - бокс-плот диаграма, илюстрираща разликите между СТМС (Z-скор) между здрави контроли и пациенти. Медиана, интерквартилен диапазон (IQR) и стойности на краен етап в рамките на 1,5 пъти IQR се посочват със средна хоризонтална линия, долната и горната част на кутията линии и мустаци съответно. **Фиг. 1Б** - Резултати от ANOVA от сравнението между СТМС (Z-скор) на 3 подгрупи: здрави контроли, пациенти само с МетС и пациенти с МетС и ЗД2

компоненти на МетС по разбираеми причини са различни между пациентите с МетС и контролите ($p < 0,05$). Изчислените и сравнени показателите за: предсказана възраст на сърцето при двете групи изследвани лица; индексът за 10 годишен сърдечносъдов риск и за тежест на МетС при здравите лица и при пациентите с МетС/ЗД2 са показани на Табл.11. Допълнително изчисленият 10-годишен сърдечносъдов риск е почти двойно по-висок при пациентите с МетС (7,90%) в сравнение с контролите(3,79%); прогнозираната възраст на сърцето възраст е също по-висока (65,08 години), отколкото при контролите (за всички разлики $p < 0,01$).



Фиг. 2. Логистични регресионни модели на случаите с МетС/ЗД2 и СТМС при всички 56 участници **А** - Вероятност за МетС/ЗД2, изразена като нелинейна връзка заедно с СТМС (Z-скор) ($p_{model} < 0,001$). X-ос, СТМС (Z-скор); Y-ос, вероятност за МетС/ЗД2 (където 0,00=няма МетС/ЗД2; 1,00=МетС/ЗД2) при прекъсване на вероятностите на 0,50. **В** - Вероятност от МетС/ЗД2 изразен като нелинейна връзка по протежение на СТМС, коригирана за пол ($p_{model} < 0,001$). X-ос, МESS (Z-скор); Y-ос, вероятност за МетС/ЗД2 (където 0,0 = не МетС/ЗД2; 1,0 = МетС/ЗД2) при прекъсване на вероятност от 0,5. Мъже, синя крива (стръмна графика); Жени, червена крива (по-полегата графика); кръгове, отделни стойности. група с МетС ($n=32$) и група със ЗД2 ($n=16$).

Разликата между предсказаната възраст на сърцето, 10 годишен сърдечносъдов риск, СТМС(z-стойност и персентиля) за двете групи е значима ($p < 0,001$).

Като допълнително второ валидиране на горните констатации, от гледна точка на евентуална връзка между СТМС и МетС/ЗД2 (изход), се приложи регресионен модел. Моделът показва много силна и значителна положителна връзка (Фиг. 2А) за увеличаване на вероятността за изхода с увеличаване на стойностите на СТМС Z-скор ($p < 0,001$; правилното класифициране $> 85\%$); когато връзката се коригира по отношение на пол. (Фиг. 2Б).

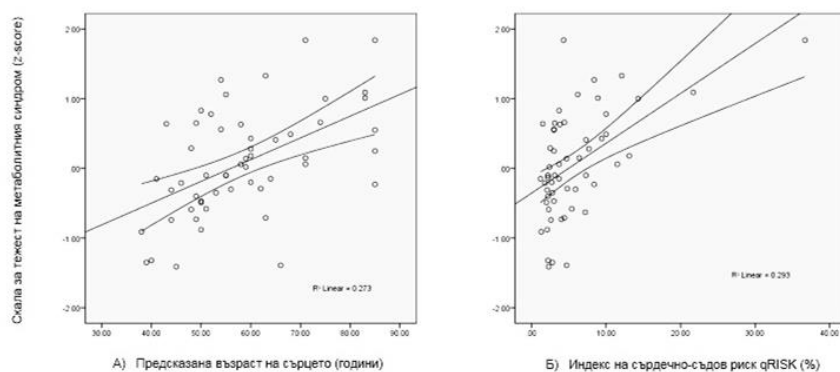
Както е показано на Фиг.2Б, два различни интересни модела на тези отношения се наблюдават при мъже и жени, макар че полът не бе отчетен като значителна коварианта ($p=0,272$) (Фиг.2Б).

1.6 Връзки на СТМС с някои други СРФ за ССЗ или компоненти на МетС

За валидиране на СТМС се потърси и установи положителна корелация между тежестта на МетС с някои други СРФ или компоненти на МетС, които не са използвани досега при изчисляването на скалата. Един от тях е повишено ДАН. Потърси се и се установи положителна корелация между изчислената стойност на СТМС и средната стойност на ДАН (коефициент на корелация на Спирман $Rho = 0,399$, $p < 0,003$).

Тъй като е добре известно, че МетС, неговата тежест или прогресия, са важни СРФ, третия път, по който такава непрекъсната скала може да бъде валидирана нататък, е да се потвърдят статистически значими корелации с компоненти на МетС, които не са били използвани при изчисляване на СТМС с други познати СРФ, или да се валидира сърдечносъдова клинична прогноза. При този избран от нас трети валидиращ път, са разкрити такива положителни корелации между СТМС и: (I) ДАН - $Rho_{Spearman} = 0,399$ ($p < 0,003$); (II) **предсказаната възраст на сърцето** ($Rho = 0,368$, $p < 0,007$); (III) и **QRISK2** - $Rho = 0,524$ ($p < 0,001$, Фиг.3).

В този смисъл, като друг макар и вторичен потвърждаващ модел, ние представяме значителна корелация между предсказаната възраст на сърцето и календарната възраст ($Rho_{Spearman} = 0,381$; $p < 0,005$, не е показано). Трябва да се подчертае, че прогнозираната възраст на сърцето (средно = 58,4) е по-висока с около 8,2 години ($p < 0,001$), отколкото средната календарна възраст на всички участници ($50,11 \pm 3,43$), въпреки факта, че и пациентите с МетС и лицата от контролната група имат еднаква средна календарна възраст.



Фиг. 3. Зависимост между СТМС и предсказаната възраст на сърцето и индекса на сърдечносъдовия риск

2. Резултати от проведеното невропсихологично изследване.

2.1 Резултати от изследването с МоСА тест

В трите групи има много близки средни стойности от теста МоСА – между тях няма статистически значими разлики ($p=0,44$). Сравнението на относителните дялове на участниците с резултат под и над нормата (като отрязваща стойност са използвани представените в официалните инструкции на теста, норма е резултат ≥ 26 точки) също не показва статистически значима разлика в представянето ($p=0,34$).

Табл. 12. Сравнение на резултатите от МоСА тест при трите групи.

Резултат от тест МоСА	Групи			p
	I	IIA	III	
Общ сбор (точки)	26,17 ($\pm 2,11$)	26,42 ($\pm 1,98$)	25,46 ($\pm 3,2$)	0,44
Резултат <26	12 (27,9%)	8 (25,8%)	6 (46,2%)	$\chi^2=1,968$,
≥ 26	31 (72,1%)	23 (74,2%)	7 (53,8%)	0,34

Забележка: Сравнението е направено с тестове на Kruskal-Wallis и тест χ^2 .

Потърсена бе зависимост между броя на наличните MetC компоненти и представянето на МоСА, но такава не бе открита ($r=0,87$, $\chi^2=2,420$, $p=0,468$) (Табл. 13).

Допълнително бе проведен анализ за да се потърси корелационна зависимост между всеки отделен компонент на MetC и успеваемостта в теста. Не бяха открити разлики в представянето и между мъже и жени, въпреки тенденцията за достигане на статистическа значимост ($\Phi=0,181$, $\chi^2=2,589$, $p=0,091$). Поради това допълнително анализирахме резултатите от теста според пола за отделните групи. Единствено за IIA жените имат значимо по-добър резултат от мъжете ($\Phi=0,424$, $\chi^2=5,560$, $p=0,018$).

Табл. 13. Зависимост между резултатите от МоСА и наличието на компоненти на MetC.

Тест	Брой компоненти / честоти						Общо
	0	1	2	3	4	5	
МоСА ≥ 26	8 (13,1%)	14 (23,0%)	9 (14,8%)	16 (26,2%)	10 (16,4%)	4 (6,6%)	61 (70,1%)
МоСА <26	1 (3,8%)	6 (23,1%)	5 (19,2%)	7 (26,9%)	16 (23,1%)	5 (3,8%)	26 (29,9%)

2.2 Резултати от изследването чрез невропсихологична батарея CERAD

Резултатите от отделните субтестове и постигнатия общ резултат от изследването с невропсихологичната батарея CERAD е показано на Табл.14.

Табл. 15. Сравнение на средните стойности според броя налични компоненти на МетС.

Тест	Брой компоненти (n=брой случаи)						p
	0 (n=9)	1 (n=19)	2 (n=14)	3 (n=24)	4 (n=16)	5 (n=5)	
CERAD резултат (±SD)	88,33 ±3,81	82,26 ±7,37	80,28±7, 46	80,00±6, 36	76,75±7, 02	82,80±2, 17	F(5,68)=4,21 p=0,02

Забележка: Представени са средни стойности (±SD). Сравнението на средните стойности се извърши с анализ на вариациите, при ниво на значимост $p < 0,05$

Сравнението на постигнатия общ резултат при теста CERAD показва статистически значими разлики между трите групи ($p < 0,05$). Проведеният постхок анализ на Dunn, разкри гранично значима разлика между I и ПБ ($p = 0,071$) групи, като практически отсъстваше разлика в резултата за подгрупите на случаите (IIA и ПБ групи ($p = 0,756$)). Статистически значими разлики в представянето на отделните субтестове не бяха открити.

За оценка на влиянието на компонентите на МетС върху постигнатия резултат от CERAD първо тествахме дали съществува разлика между постигнатия резултат от теста и **броя налични компоненти** на МетС (общо за всички групи) (Табл. 15). Проведеният анализ показва статистически значима разлика между средните стойности на CERAD-NB, при сравняване на участниците, разпределени според броя на наличните МетС компоненти ($F = 4,207$; $p = 0,02$). Участниците с налични 1 или повече компонента на МетС показват близки резултати. Техният усреднен постигнат резултат ($80,12 \pm 6,29$), бе сравнен с този на участниците, при които няма регистрирани компоненти на МетС ($88,33 \pm 3,81$), като се намери значима разлика между представянето им ($p < 0,001$).

В последващ етап бе проведен корелационен анализ за разкриване на зависимости между компонентите на МетС и резултата от изследването с теста CERAD-NB. За всички компоненти, за които се откри зависимост тя бе с отрицателен знак, т.е. наличието на определен компонент оказва

Табл. 14. Резултати от невропсихологична батарея CERAD-NB.

Тест	Групи			p
	I	IIA	ПБ	
CERAD				
Вербална флуидност	19,22 (±3,74)	18,56 (±4,60)	18,69 (±5,68)	$p > 0,05$
BNT	14,65 (±0,59)	14,59 (±0,71)	14,54 (±0,66)	$p > 0,05$
Памет	21,13 (±3,38)	20,28 (±3,18)	19,15 (±3,46)	$p > 0,05$
Праксис (общ сбор)	10,00 (±1,22)	9,78 (±2,33)	9,77 (±1,36)	$p > 0,05$
Припомняне на думи	7,67 (±1,56)	7,19 (±1,47)	7,08 (±1,71)	$p > 0,05$
Разпознаване на думи	9,75 (±1,70)	9,69 (±0,65)	9,38 (±0,87)	$p > 0,05$
Припомняне на праксис*	9,42 (±2,28)	9,90 (±1,54)	8,73 (±2,24)	$p > 0,05$
Общ сбор	82,55 (±7,30)	79,63 (±6,07)	78 (±7,59)	$p = 0,043$

Забележка: Показани са средните стойности ± CO. Сравнението е проведено с тест Kruskal-Wallis, при ниво на значимост $p < 0,05$. *Показателят „припомняне на конструктивен праксис“ не се включва в крайния общ сбор

негативен ефект върху постигнатия краен резултат от теста. Общият постигнат сбор бе в слаба отрицателна корелационна зависимост от наличието на повишени TGL ($r=(-0,21)$, $p<0,05$), завишени нива на кръвна захар ($r=(-0,23)$, $p<0,05$), увеличена обиколка на талията ($r=(-0,25)$, $p<0,05$). Умерена отрицателна корелационна зависимост се намери с наличието на АХ ($r=(-0,30)$, $p<0,01$).

Проведе се регресионен анализ за оценка на влиянието на MetС компонентите върху когницията. Моделът статистически значимо предсказва резултатът от невропсихологичното изследване ($F(7,77)=5,221$; $p<0,001$), коригиран $R^2=0,260$). В некоригирания модел с най-голямо негативно влияние върху когнитивния статус е повишеното АН ($B=(-3,30)$, $p=0,034$), следван от обиколката на талията и повишените нива на кръвна захар. Резултатът от CERAD-NB показва негативна зависимост и от броя на MetС компонентите ($B=(-1,644)$, $p=0,002$). В следващ етап модела бе коригиран с включването в него на пол, образование, възраст и наличието на депресивни симптоми (оценени според PHQ9). Възрастта и депресивните симптоми не оказаха сигнификатно влияние, поради което в крайния коригиран модел останаха само показателите пол и образование (Табл.16).

След корекцията статистическата значимост на отделните компоненти на MetС намаля и никой от тях самостоятелно не бе в значима зависимост с резултата от невропсихологичното изследване, въпреки че влиянието на факторите остана с негативен знак. Затова тествахме модела с въвеждането на показателя СТМС, като композитен показател за общото влияние на всички компоненти на MetС. Той показва значима негативна зависимост с резултата от CERAD-NB ($B=(-1,726)$, $p=0,039$). Броят на компонентите на MetС остана с гранична статистическа значимост в коригирания модел ($B=(-0,932)$, $p=0,066$).

Табл. 16. Влияние на компонентите на MetС върху постигнатия резултат от CERAD (с корекция по пол и възраст)

Фактори	B	SE	t.	p	95% ДИ	
					Долна граница	Горна граница
СТМС	-1,726	0,822	-2,099	0,034	-3,362	-0,090
Брой компоненти на MetС	-0,932	0,501	-1,860	0,066	-1,928	,065
АХ	-2,384	1,443	-1,652	0,103	-5,258	0,490
Талия	-1,371	1,673	-0,820	0,415	-4,702	1,960
Повишена кр. захар	-1,770	1,482	-1,194	0,236	-4,722	1,181
Ниски нива на HDL	1,152	1,645	0,700	0,486	-2,123	4,427
Завишени TGL	-1,111	1,738	-0,640	0,524	-4,571	2,349
Пол (женски)	3,384	1,482	2,283	0,025	0,433	6,336
Образование (висше)	5,576	1,570	3,551	0,001	2,450	8,703

Забележка: ниво на значимост $p<0,05$.

2.3 Резултати от изследване с невропсихологичната батарея SANTAB

Изследването на вниманието (устойчивост и флексибилност) и екзекутивния контрол се проведе със субтест IED от невропсихологичната батарея SANTAB (Табл. 18). Сравнението на резултатите между отделните групи не разкри статистически значими разлики. Близко до статистическата значимост е показателят IEDErrorsblock8 (брой грешки – блок 8), който отразява превключването на вниманието от един вид стимул към друг. От това дали изследваният ще преодолее тази „бариера“ зависи и изхода от теста, т.е. дали ще го премине успешно. Наблюдава се тенденция за увеличаване на относителния дял на участниците, неуспешно преминали теста (неуспели да превключват към друг стимул на ниво 8) в групите с MetC, особено видно в групата на диабетичите (ПА - 51,5%, ПБ - 66,7%) в сравнение с контролната група (47,7%), като разликата не достигна статистически значимост.

Табл. 18. Резултати от теста IED.

IED показател	Група			P
	I (n=49)	ПА (n=33)	ПБ (n=13)	
IEDStagescompleted (преминати нива)	7,88 (±0,98)	7,94 (±1,43)	8,42 (±0,90)	0,37
	24 (58,5%)	16 (48,5%)	4 (33,3%)	$\chi^2=2,514$
IED успешно преминали теста (да/не)	17 (47,7%)	17 (51,5%)	8 (66,7%)	0,29
IEDTotalerrors (общ брой грешки)	29,68 (±11,69)	25,09 (±11,91)	26,08 (±10,26)	0,22
IEDTotalerrorsadjusted (коригиран общ брой грешки)	43,10 (±20,27)	39,48 (±31,44)	32,33 (±17,46)	0,41
IEDErrorsblock1 (брой грешки – блок 1)	0,51 (±0,60)	0,82 (±0,88)	0,67 (±0,49)	0,19
IEDErrorsblock6 (брой грешки – блок 6)	0,54 (±1,61)	0,36 (±0,55)	1,33 (±1,83)	0,10
IEDErrorsblock8 (брой грешки – блок 8)	20,22 (±10,03)	15,48 (±10,61)	15,08 (±8,30)	0,089
IEDEDSerrors (брой грешки – екстра- дименсионално превключване)	20,22 (±10,03)	15,48 (±10,61)	15,08 (±8,30)	0,089
IEDTotaltrials (Общ брой опити)	97,41 (±19,13)	89,61 (±20,02)	96,25 (±16,44)	0,21
	169377,22	163345,64	166449,67	
IEDTotallatency (Латентност)	(±43260,33)	(±36919,42)	(±37337,72)	0,81
IEDPreEDerrors (Брой грешки пред екстрадименсионално превключване)	6,56 (±7,95)	5,79 (±3,49)	6,67 (±3,63)	0,84

Забележка: Представени са средни стойности и SD. Сравнението е проведено с анализ на вариациите или тест χ^2 , при ниво на значимост $p < 0,05$.

2.4 Влияние на кортизола върху резултатите от приложените когнитивни тестове.

Тествахме дали съществува зависимост между базалните (сутрешни) и вечерни нива на слюнчен кортизол и резултатите от тестовете CERAD-NB и MoCA, както и между отделните съставлящи ги субтестове. Корелационният

Табл. 19. Зависимост между резултати от МоСА и кортизолови нива в слюнка.

Показател	МоСА		МоСА – ексекутивни функции	
	r	p	r	p
Кортизол 8 ч.	-0,341*	0,013	-0,349*	0,010
Кортизол 23 ч.	0,044	0,754	0,099	0,475

Забележка: . Анализът се проведе с тест на Пирсън; r- корелационен коефициент; p - ниво на значимост.

анализ показа зависимост единствено с крайния резултат от МоСА ($r=(-0,341)$, $p=0,13$) и субтеста за ексекутивни функции от МоСА ($r=0,349$, $p=0,10$). Зависимостта е умерена, като по-високите нива на кортизола са свързани с по-ниски резултати на теста. Останалите тествани показатели от МоСА и CERAD не показаха статистически значимост. Липсваше зависимост и между нивата на вечерния кортизол и резултатите от тестовете. Същия анализ беше проведен и по отношение на резултатите от IED, също липсваха значими зависимости.

Значимите показатели от корелационния анализ бяха включени в регресионен модел (Табл.19), който беше стандартизиран по отношение на възраст, пол и образование. От анализа е видно, че по-високите нива на сутрешен кортизол оказват отрицателно влияние върху резултата от тестовете, съответно за краен резултат ($B=(-0,140)$, $p=0,020$) и върху МоСА субтестът за ексекутивни функции ($B=(-0,48)$, $p=0,043$). Ефектът е малък по стойност, но статистически значим.

Допуснахме възможността нивата на кортизола да повлияват резултатите от МоСА теста индиректно, посредством свързаност с други СРФ като напр. повишена обиколка на талията. В същия модел въведохме и отделните компоненти на MetC, като допълнително тествахме и други изследвани рискови фактори. Нито един от тестваните компоненти нямаше самостоятелно значимо влияние върху крайния резултат от теста или върху представянето в субтеста за ексекутивни функции.

3. Резултати от морфометрична обработка на МРТ изображенията при изследвани пациенти с MetC и лица от контролната група (пилотно проучване)

В това пилотно за България проучване са включени образните изследвания от 27 участника.

Табл. 19. Зависимост на резултати от МоСА от нивата на сутрешен кортизол – регресионен анализ

Фактори	B	SE	t.	p	95% ДИ	
					Долна граница	Горна граница
МоСА – общ резултат	-0,140	0,058	-2,404	0,020	-0,257	-0,023
МоСА – ексекутивни функции	-0,046	0,022	-2,077	0,043	-0,09	-0,001

Изследваните показатели са тествани в следните направления:

3.1 Разлики между двете групи участници (контроли и пациенти с МетС)

Фокусирахме се върху избрани области от фронтален дял, които от една страна са богати на рецептори за кортизол, а от друга са функционално свързани с екзекутивните функции, върху които кортизолът оказва влияние. В първи етап на изследването са анализирани данни за вероятно съществуващи разлики между групите (*сравнението е направено при ниво на значимост $p < 0,01$, като минимално възприетото за този тип изследвания*). Първоначално са открити разлики в малки участъци от няколко фронтални области – горен фронтален гирус, предно-каудален сегмент на гирус цингули фронтален полюс, както и в други мозъчни области – в долен париетален дял, латерален окципитален, горен темпорален, пре- и постцентрална области. След първоначалния анализ на резултатите се приложи множествена корекция на резултата с Монте-Карло симулация, след която нито една област не остана статистически значима. Възможна причина за това е ограничения брой изследвани и относително малкия диапазон на стойностите на изследваните показатели.

3.2 Оценка на влиянието на кортизоловите нива върху дебелината на мозъчната кора.

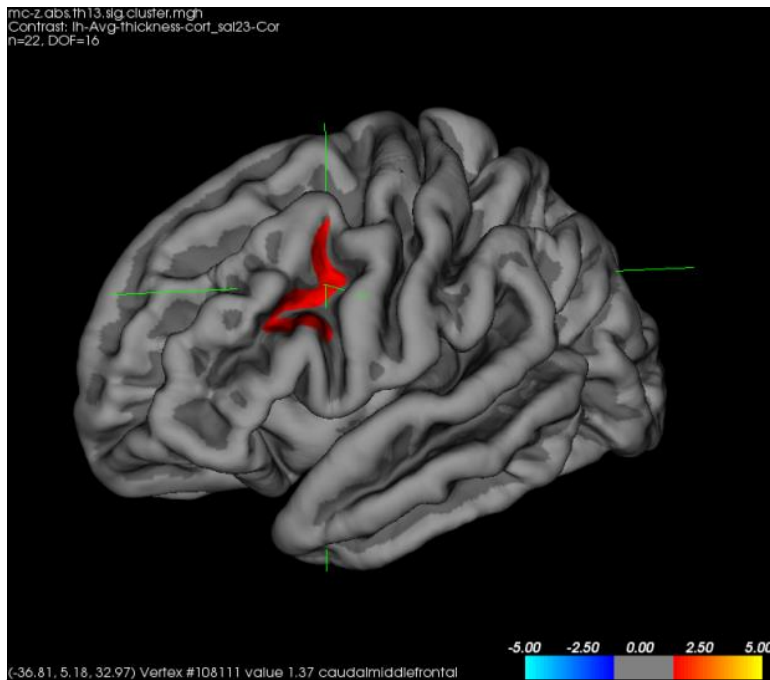
В този втори етап на изследването се потърси възможното влияние на кортизола върху дебелината мозъчната кора при цялата група изследвани лица. В няколко мозъчни области се установи корелационна зависимост с нивата на кортизола, предимно в областта на гирус цингули двустранно, горен и среден фронтален гирус вдясно. Допълнително се отчете корелационна зависимост между кортизолови нива и темпорални области двустранно. Всички изследвани области, с изключение на една показаха негативна зависимост с по-високите нива на кортизол, като значимостта за всички е $p < 0,01$. След Монте-Карло симулация нито една от тези области не остана статистически значима.

Впоследствие се потърси доколко влиянието на кортизола е различно за контролите и групата пациенти с МетС. За почти всички зони на интерес кортизолът показва различно влияние, според наличието или липсата на МетС. Влиянието на кортизола е нееднозначно върху отделните коровите полета, като отново изпъква негативния ефект върху преден цингуларен кортекс (двустранно) и части от среден фронтален дял.

Подобен анализ беше проведен и с вечерните нива на кортизол. След провеждане на множествено сравнение със слаба значимост, малко над минималния праг на чувствителност ($p < 0,05$), остана само една област в лява хемисфера – каудален среден фронтален гирус и прецентрална област вдясно, където зависимостта на дебелината на кората с нивата на кортизол бе положителна (Фиг. 4).

Потърсихме влияние върху дебелината на мозъчната кора от страна на другите компоненти на MetC, но не установихме значим предиктор. Единствено нивата на глюкозата се оказаха с гранична сигнификантност, като показаха негативно влияние върху дебелината на мозъчната кора.

Повечето от значимите клъстери, показали първоначално значимост с нивата на сутрешния кортизол и други СРФ, не запазиха сигнификантността си след симулацията, но този експлоративен анализ ни насочи към възможните области на действие на кортизола в мозъка. Първоначално се проведе корелационен анализ между нивата на кортизол и усредната стойност за дебелина на кората в съответната мозъчна област.



Фиг. 4. Карта – пиална реконструкция на областите със значимо влияние на кортизол върху каудален среден фронтален кортекс, след Монте-Карло симулация, значимост ($-\log(p)$)=3.36, $V_{\text{max}}=16584$, $p=0,002$

Всички усреднени стойности са анализирани относно наличието/отсъствието на корелационна зависимост между нивата на кортизол в слюнка и дебелината на мозъчната кора в отделните мозъчни области за лява и дясна хемисфера. Всяка област бе тествана отделно, областите със сигнификантните зависимости са представени на Табл.22.

Местоположението на показаните първоначална значимост клъстери, се използва за насочен регресионен анализ - проверка на

хипотезата, че дебелината в тези корови области е в зависимост от сутрешните нива на кортизол. Единствено каудалния преден цингуларен кортекс показва значима зависимост от нивата на сутрешния кортизол в слюнка ($B=(-0,023)$, $p=0,034$).

3.3 Зависимост между дебелината на мозъчната кора и резултатите от когнитивните тестове

Допълнително се анализира (предполагаемо) съществуващата зависимост между дебелината на мозъчната кора и резултатът от теста MoCA, за който нивата на кортизол се оказаха с предиктивна стойност. Анализа се фокусира върху фронталните полета, показали зависимост с нивата на кортизол. Според нашите резултати дебелината на мозъчната кора оказва значимо

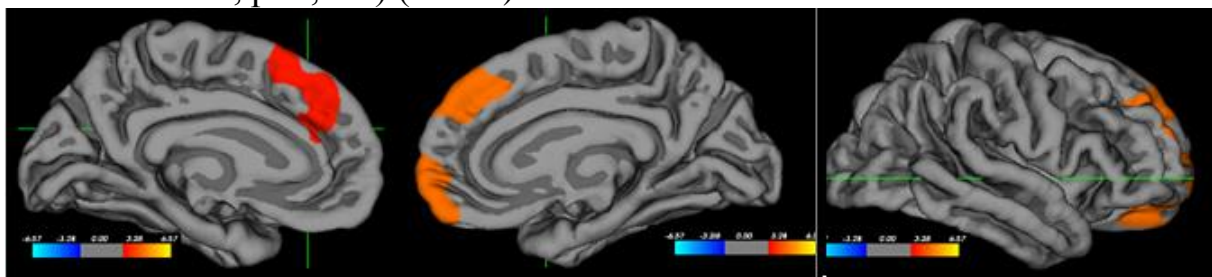
влияние върху успеваемостта в теста МоСА за няколко полета (преди Монте-Карло симулация): горно фронтално, в каудална и рострална област от средно фронтално поле. В положителна зависимост е успеваемостта и от дебелината на мозъчна кора - каудален преден цингулатен кортекс и енториалните полета.

Табл.22. Мозъчни корови полета, показали значими зависимости между дебелината мозъчната кора и нивата на слюнчен кортизол

Мозъчна област		Кортизол 8 ч.	Кортизол 23 ч.
	r	-0,560**	-0,047
Л Каудален преден цингуларен кортекс	p	0,007	0,835
	r	-0,322	-0,017
Д Каудален преден цингуларен кортекс	p	0,143	0,940
	r	-0,439*	0,068
Л Енториален гирус	p	0,041	0,764
	r	0,024	0,059
Д Енториален гирус	p	0,917	0,794
	r	-0,428*	-0,157
Л Долен темпорален гирус	p	0,047	0,486
	r	0,183	0,564**
Л Прецентрален гирус	p	0,415	0,006
	r	-0,403	0,167
Л Трансверзален темпорален горус	p	0,063	0,458
	r	-0,478*	0,324
Д Трансверзален темпорален горус	p	0,024	0,141
	r	-0,082	0,452*
Л Инсула	p	0,716	0,035
	r	0,135	0,100
Д Инсула	p	0,549	0,659

Забележка: Корелационен анализ на Пирсон (значимост $p < 0,05$)

След множествоно сравнение с Монте-Карло симулация една обширна област във фронтален лоб двустранно остана статистически значим предиктор на резултати от приложения тест МоСА. Тя включва части от горен фронтален лоб двустранно, разширяваща се вдясно към фронтален полюс (значимост $(-\log(p))=2,44$, $V_{Tmax}=43182$, $p < 0,001$) и латероорбитофронтална кора, а вляво към преден цингуларен кортекс значимост $(-\log(p))=2,990$, $V_{Tmax}=43182$, $p=0,003$) (Фиг.5).



Фиг.5 Ляво - лява хемисфера, среден образ и вдясно - дясна хемисфера

4. Резултати от проведената моторна и сетивна електроневрография (ЕНГ) на периферни нерви при пациенти с МетС (с и без ЗД2) и лица от контролната група

Според резултатите от соматичния преглед, физикалните и лабораторни изследвания на 48 включени в проучването лица (средна възраст 49,17±2,89 год.) са формирани две основни групи с равен брой участници - 24 пациента с МетС и 24 контроли (непокриващи критериите за МетС). Групата на пациентите с МетС се раздели на 2 подгрупи: 8 лица с и 16 лица без ЗД2 (Табл. 23).

Табл 23. Сравнение между честотата на основните демографски, физикални и лабораторни характеристики на лицата от контролната група и на пациентите с МетС (с и без ЗД2)

Характеристики [единици]*	Група I	Група II (n=24)		Сравнение между отделните групи			Kruskal-Wallis
	(n=24)	МетС (n=16)	ЗД2 (n=8)	P ^a	P ^b	P ^в	
Възраст	48,96 ± 2,85	49,56 ± 3,16	49,00 ± 2,78	NS	NS	NS	0,878
Пол (м/ж; бр.; %)	2/21(12,5/87,5)	7/9(43,8/56,3)	6/2(75/25)				
Височина (см)	165,50 ± 6,72	168,88 ± 9,59	168,88 ± 14,31	NS	NS	NS	0,783
Тегло (кг)*	69,61 ± 12,94	88,68 ± 24,79	98,64 ± 37,46	0,026	NS	NS	0,015
ИТМ*	25,38 ± 3,96	30,74 ± 6,48	33,58 ± 8,37	0,009	0,007	NS	0,001
Обиколка на талията	87,25 ± 10,97	102,34±17,29	104,88 ± 19,93	0,008	0,016	NS	0,002
САН*(mmHg)	113,75 ± 13,77	125,31 ± 7,41	128,75 ± 10,26	0,019	0,009	NS	0,002
ДАН (mmHg)	76,67 ± 8,93	82,19 ± 7,95	83,75 ± 9,91	NS	NS	NS	0,73
Холестерол (mmol/l)	5,68 ± 0,64	5,90 ± 0,91	5,08 ± 1,23	NS	NS	NS	0,095
HDL (mmol/l)	1,65 ± 0,43	1,18 ± 0,28	1,00 ± 0,29	0,002	<0,001	0,528	<0,001
TGL (mmol/l)*	0,95 ± 0,42	2,51 ± 0,97	2,35 ± 1,08	0,001	<0,001	NS	<0,001
Кръвна захар (mmol/l)	5,11 ± 0,71	5,69 ± 0,87	8,26 ± 1,13	NS	<0,001	<0,001	<0,001

Забележка: Представени са средни стойности (±SEM) Групите бяха сравнени с тест на Kruskal-Wallis, при значим резултат бе провеждан пост-хок тест на Dunn, P^a – за Контроли и МетС, P^b – за Контроли и ЗД2, P^в – за МетС без и със ЗД2.

Неврологичният преглед установи малък относителен дял участници (11 лица; 22,9%, от всичките 48) със субективни оплаквания от парестезии в долни крайници, непостоянна болка в глезените и ходилата, както и с единични симптоми за непълен полиневритен синдром (мускулна хипотония в подбедриците, или Ахилова хипорефлексия и/или дискретна дистална хипестезия), които очаквано бяха открити предимно при пациентите с МетС и ЗД2 (n=7 лица; 14,5%).

Сравнените показатели от моторната електроневрография, проведена при трите групи изследвани лица показва (Табл. 24).

Табл. 24. Сравнение между средни стойности на показатели от моторна и сензорна неврография при лица от контролната група и пациентите с МетС (с и без ЗД2).

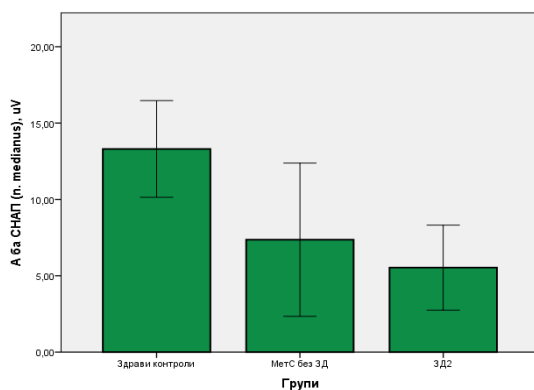
Характеристики [единици]* (n=брой изследвани нерви)	Групи			Пост-хок анализ			
	Контроли	МетС без ЗД2	ЗД2	Р ^а	Р ^б	Р ^в	Р
Моторна неврография :							
N.Medianus ДЛ (n= 92) (ms)	3,0±0,05	3,18±0,06	3,54±0,09	NS	<0,001	0,022	<0,001
N.Tibialis ДЛ (n=91) (ms)	4,73±0,11	4,69±0,16	5,05±0,21	NS	NS	NS	0,383
N.Peroneus ДЛ (n=94) (ms)	4,03±0,08	4,39±0,15	4,76±0,24	NS	0,015	NS	0,012
N.Medianus СП (n=91) (m/s)	54,34±0,87	52,08±0,88	49,3 ± 1,70	NS	0,011	NS	0,012
N.Tibialis СП (n=91) (m/s)	45,4±0,38	45,97±0,69	41,44±0,85	NS	0,001	0,001	<0,001
N.Peroneus СП (n= 94) (m/s)	48,45±3,47	49,79±5,54	44,09±3,42	NS	0,002	<0,001	<0,001
А на СМАП, (mV) N.Medianus (n= 92)	9,46±0,42	8,04±0,58	5,79±0,51	NS	<0,001	0,043	<0,001
А на СМАП, (mV) N.Tibialis* (n= 91)	5,68±0,26	6,11±0,40	5,11±0,44	NS	NS	NS	0,157
А на СМАП, (mV) N.Peroneus* (n= 94)	4,50±0,31	4,71±0,34	4,33±0,59	NS	NS	NS	0,811*
Сензорна неврография:							
N.Medianus ДЛ (n=81) (ms)	2,57 ± 0,05	2,72 ± 0,06	2,89 ± 0,05	NS	0,004	0,254*	0,003
N.Suralis ДЛ (n=85) (ms)	2,69 ± 0,07	2,74 ± 0,07	2,86 ± 0,12	NS	NS	NS	0,192
СП N.Medianus* (n=81) (m/s)	55,43±1,11	52,1 ± 1,13	46,39 ± 2,66	NS	0,004	0,229	0,003
СП N.Suralis (n=85) (m/s)	52,92±1,07	51,94 ± 1,30	49,69 ± 2,02	NS	NS	NS	0,304
А на СНАП, N.Medianus* (uV) (n=84)	13.30±1,57	7.36 ± 2,44	5.53 ± 1,26	<0,001	0,021	NS	<0,001
А на СНАП, N.Suralis* (uV) (n=92)	8,15 ± 0,85	3,95 ± 0,54	2,44 ± 0,46	<0,001	<0,001	0,412	<0,001

Сравнените показатели от сетивната електроневрография, проведена при трите групи изследвани са показани на Фиг.5, 6, 7 и 8.

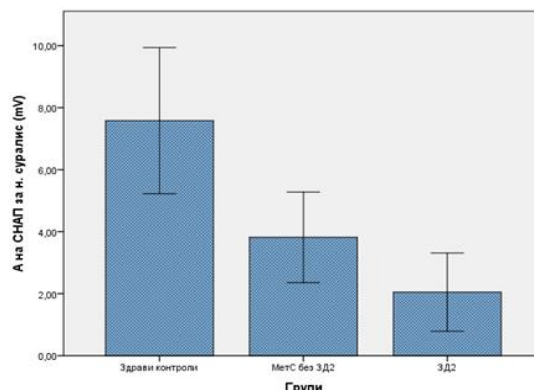
Между сравнените показатели (ДЛ, А на СНАП и СП на N.Medianus, N.Suralis) **на контролите и групата на пациентите с МетС без ЗД2** се намират значими разлики относно: силно намалени А на СНАП за N.Medianus (p<0,001) и N.Suralis (p=0,001) при пациентите с МетС без ЗД2.

Между сравнените показатели **на контролите и групата на пациентите с МетС и ЗД2** се намират значими разлики относно: удължена дистална сетивна латенция на N.Medianus (p=0,004), забавена сетивна СП (p=0,004) и намалена А на СНАП (p<0,001). Силно намалена е и А на СНАП на N.Suralis (p=0,021) при пациентите с МетС и ЗД2.

Между всички сравнени показатели (ДЛ, А на СНАП и СП на N.Medianus и N.Suralis) **на групата на пациентите с МетС без ЗД2 и на тези с МетС ЗД2** липсват нови (според предходното сравнение с контролите) сигнификантни разлики.



Фиг. 5. Средни А на СНАП (в uV) на N. Medianus при контролна група (n=44), пациенти с МетС без ЗД2 (n=28) и пациенти с МетС и ЗД2 (n=12).



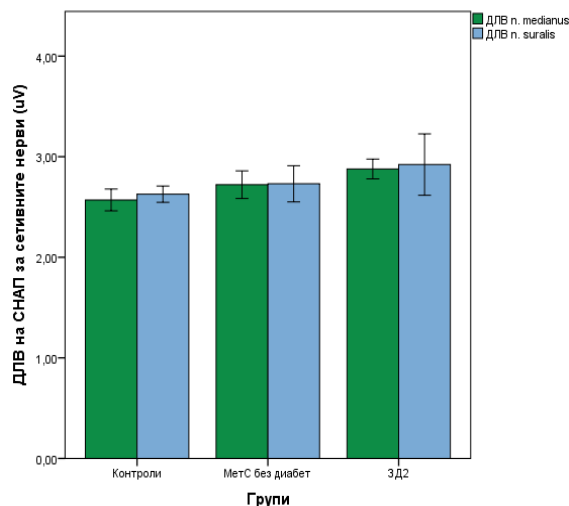
Фиг.6. Сравнение между средните А на СНАП (uV) за N. Suralis от трите групи – контролна група (n=44), група с МетС (n=32) и група със ЗД2 (n=16).

При пациентите с МетС без ЗД2 А на СНАП на N. Medianus е нормална в 3 (10,7%); намалена в 24 (85,7%) нерва, а в 1 (3,6%) нерв СНАП не се регистрира.

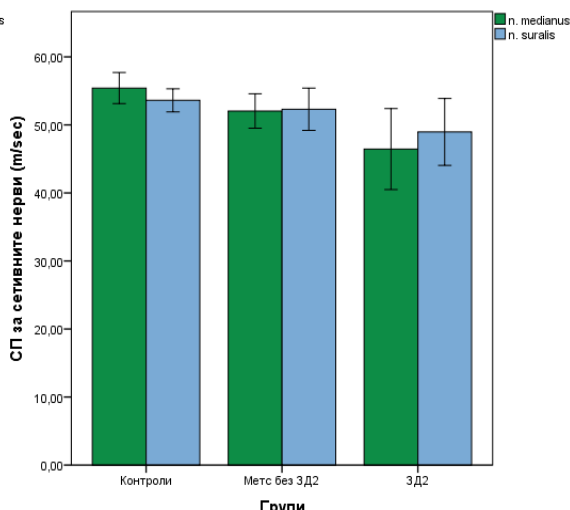
При пациентите с МетС и ЗД2 А на СНАП на N. Medianus е нормална в 1 (8,3%) нерв; намалена в 9 (75%) нерва, а в 2 (16,7 %) нерва СНАП не се регистрира.

При пациентите с Мет с-м без ЗД А на СНАП на N. Suralis е намалена в 26 (81,3 %) нерва, а СНАП не се регистрира в 4 нерва (12,5%).

При пациентите с МетС и ЗД2 А на СНАП на N. Suralis е намалена в 12 нерва (75%), а СНАП липсва в 4 нерва (25 %). Сетивната ДЛ



Фиг. 7. Сравнени средни стойности на сетивните ДЛ (в msec) на СНАП за N. Medianus (n контроли=44, МетС=27, ЗД2=10), N. Suralis (n контроли=45, МетС=28, ЗД2=12).

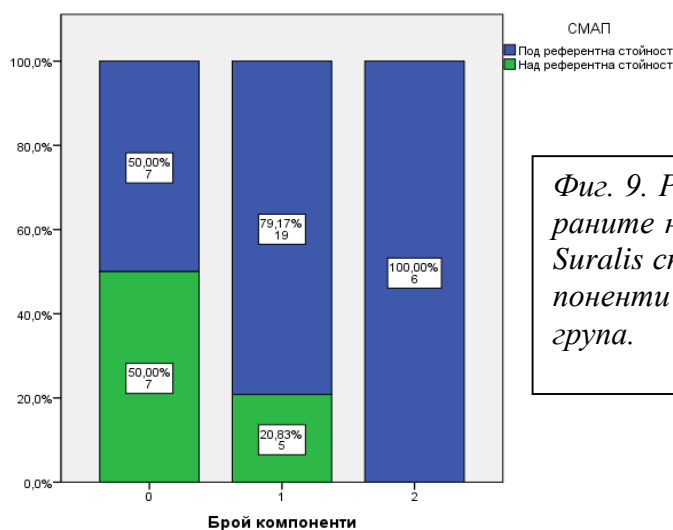


Фиг. 8. Средна стойност на сетивната СП (в msec) на N. Medianus (n контроли=44, МетС=27, ЗД2=10) и N. Suralis (n контроли=45, МетС=27, ЗД2=12).

на СНАП на N. medianus при пациентите със ЗД2 е значимо удължена както спрямо тази на контролите, така и спрямо тази на пациентите с MetC (Фиг.7).

Тъй като ЕНГ показателите от изследването на периферни нерви при лицата от контролната група и пациентите с Met C без ЗД2 не се различават значимо, освен по значимо намалените A на СНАП от изследването на N.Medianus и N. Suralis в групата на пациентите, ние приехме условно това различие за „чувствителен показател” на периферно-нервна увреда при MetC. Във връзка с тази хипотеза на Фиг.9 е показано едно наше допълнително разпределение (в относителен дял) между нормалните и намалените A на СНАП за N.Suralis според броя на липсващи и налични компоненти на MetC при лицата от контролната група.

При всички контроли с налични 2 СРФ – компоненти на MetC, средната A на СНАП от изследването на N. Suralis (респ. N.Medianus) е под референтната стойност (по Фурние); при контролите с 1 СРФ – A на СНАП в 79,17% е намалена спрямо референтната стойност.



Фиг. 9. Разпределение (в отн. дял) на регистрираните нормални и намалени A на СНАП за N. Suralis според броя на липсващи и налични компоненти на MetC при лицата от контролната група.

V. ОБСЪЖДАНЕ

Неврологичното и невропсихологично изследване, проведено при доброволци от възрастовия интервал 45 - 55 год., е основано на приета от нас хипотеза: При пациенти с MetC (с и без ЗД2) в зряла възраст с нормално ежедневно функциониране могат да се установят ранни и скрити от обичайното соматично и неврологично изследване дискретни когнитивни, периферно-нервни и мозъчносъдови нарушения, които са във връзка с вида и честотата на налични CRF – компоненти на MetC.

Получените и анализирани резултати от проведените изследвания между трите групи лица отчете немалък брой налични и значими (за всяка група поотделно) RF-компоненти на MetC и абнормни находки от инструменталните и MPT изследванията. Абнормните характеристики от физикалното и лабораторно изследвания са близки (по вид и честота) до описаните от наши и чужди автори (Янева-Сиракова и съавт., 2011; Stephan и съавт., 2009; Williams и съавт., 2017; Windham и съавт., 2012).

В контролната група основателно са класифицирани лица с нормална периферна кръвна картина и по-малко значим относителен дял на RF: наднормен ИТМ, увеличена обиколка на талията, АХ, по-нисък HDL-холестерол, повишени TGL и кръвна захар, с периферна съдова болест, по-малък брой абнормни ДСГ/МРТ находки и с отрицателен резултат от изчислената СТМС. За контролната група значими остават относителните дялове на отчетената дислипидемия, самостоятелно повишените нива на общия холестерол, на пушачите и редовно консумиращите алкохол.

Лицата, включени във ПА група са класифицирани като пациенти с MetC без ЗД2. При тях се отчете значим за групата относителен дял на компоненти на MetC: наднормен ИТМ, АХ, дислипидемия, повишени нива на общия холестерол и TGL, ниски нива на HDL-холестерола и положителен резултат от изчислената СТМС. С по-малък относителен дял са повишените нива на кръвната захар, абнормните ДСГ/МРТ находки, пушачите и лицата с периферна съдова болест.

При пациентите от ПБ група - с MetC и ЗД2 се отчете значим за групата относителен дял на: наднормен ИТМ, дислипидемия, повишеното АН и редовен прием на алкохол. Всички пациенти са с абнормни нива на кръвната захар и с положителен резултат от изчислената СТМС.

Данните от сравнителния анализ между 3-те изследвани групи се различават значимо, както по брой RF, така и по някои отделни показатели -компоненти на MetC:

Разликите между контроли и диабетици са значими по всички сравнявани показатели с изключение на показателя „ръст“. Между контроли и пациенти от ПА група са отчетени значими разлики за нивата на общия холестерол, на

TGL, стойност по СТМС. Между двете групи пациенти с MetC (ПА и ПБ групи) са отчетени значими разлики относно: тегло, ИТМ, обиколка на талията, систолно артериално налягане, нива на HDL-холестерола и на кръвната захар.

В нашата ПА група с данни за АХ са 22 изследвани (66,6%). Тази заболяемост от АХ е близка до докладваната от Nalado и съавт. (2015) при пациенти на средна възраст $40,27 \pm 16,41$ години – 78,4 %. Подобно на това проучване нашите пациенти също имат 100% дислипидемия, но повишената обиколка на талията се среща значимо по-често при нашите участници в изследването (93,9% срещу 38,7%) (Nalado и съавт., 2015.)

Във връзка със задачата да се установи доколко регистрираните с ДСГ/МРТ функционални и структурни промени в главен мозък корелират с налични компоненти на MetC са отчетени положителни корелации за всяка от изследваните групи поотделно: при лицата от I група – единствено наличието на дислипидемия се оказва независим прогностичен фактор за абнормни стойности на показателя ДСГ/МРТ, като вероятността да се открият абнормни находки е 6,2 пъти по-голяма; при лицата от ПА група - вероятността при лицата с увеличена обиколка на талията да се открият ДСГ/МРТ находки от изследването на главен мозък е 2,82 пъти по-голяма от тази на участниците с нормална обиколка; при лицата от ПБ група - вероятността при диабетичите с MetC и дислипидемия да се открият ДСГ/МРТ находки от изследването на главен мозък е 9,0 пъти по-голяма от тази на участниците с нормални нива на HDL-холестерола и TGL.

Въпреки високият процент на отчетена налична дислипидемия при нашите три групи изследвани (73% за контроли, 100% за ПА и 84% за ПБ група), не се отчете значима корелация с абнормните показатели от психологичните тестове. Независимо от това, ние можем да предположим такова влияние (точният механизъм на възможната връзка между холестерола и риска от влошаване на когнитивните способности понастоящем още не е известен). Според дългосрочни популационни проучвания, повишеният общ холестерол в средна възраст е риск за развитие на съдово когнитивно нарушение в по-късна възраст, а повишените стойности на LDL холестерола корелират с лошо представяне при когнитивното тестване и влошават работната памет (Smith и съавт. 2016; Meusel и съавт. 2017; Gorelick и съавт., 2011).

Честотата на находките от ДСГ при нашите контроли и пациентите от ПА група е близка до тази доказана у нас от С. Андонова (2011) при лица с РФ между 30 и 60 год. Този процент на ДСГ находки от настоящото изследване и от това на С. Андонова е много по-малък от съобщения в едно китайско проучване при индивиди над 45 год възраст - каротидни плаки при 41,5% от изследваните (50,1% мъже и 35,5% жени) (Sierra и съавт., 2012). В нашата най-малка ПБ група участници 4 от 10 изследвани имат атероматозни

нестенозиращи плаки на екстракраниални съдове и 1 отчетена стеноза на интракраниални артерии. В тази връзка отново и основателно може да се предположи атерогенна роля на ЗД2 допълнително утежняващ мозъчносъдовата заболяемост с откритите ранни, мозъчносъдови нарушения.

От проведената МРТ на 66 лица в нашето проучване, при над 1/3 (38%) от скенираните се установяват абнормни находки (корова атрофия и лакунарни лезии), свързани с хронична МСБ. Процентът на намерените от нас ТМИ и корова атрофия при контролите е съпоставим от установения от С. Андонова за лица от 40 до 49 год. (30,1%) и за лица от 50 до 59 год (44,1%) (Андонова С., 2011); но е по-висок от данните докладвани от едно японско проучване което установява честота на ТМИ – 5,2% при лица на средна възраст 54 год (Friedman и съавт., 2014).

При лицата от контролната група само 11 (22,4%) са без налични компоненти на MetC. Тези резултати показват голямата болестност от СРФ-компоненти на MetC сред лица с нормално ежедневно функциониране, които трябва активно да се търсят и контролират. Във ПА и ПБ група пациентите имат средно по 3,45 и 3,85 компонента на MetC. Тези данни демонстрират клиничен континуум – с увеличаване на броя на СРФ-компоненти на MetC, вероятността за развитие на ЗД2 се увеличава, както и появата на неврологични усложнения. Броят на компонентите на MetC е от голямо значение за клиничната прогноза на пациентите. С увеличаване на броя на компонентите на MetC при пациентите нараства рискът от всякаква смъртност, включително сърдечносъдова (Chen и съавт., 2016). Факторите с най-голяма значение за тази смъртност са ниските нива на HDL-холестерола и повишените нива на кръвната захар. Належащо е провеждането на перманентен контрол на метаболитните компоненти в разумни граници (Chen и съавт., 2016).

При изследваните контроли и пациенти с MetC са открити значими разлики между конвенционалните РФ или компоненти на MetC, които са основание да се предположи (при рисковото ниво на техните характеристики) по-висок риск за наличие на MetC/ЗД2. Това се потвърди и от допълнителния анализ на отношението на шансовете (ОШ). Определено може да се посочи, че СРФ са отчетливо по-често срещани сред идентифицираните пациенти от групата MetC/ЗД2, отколкото при лицата от контролната група (непокриващи критериите за MetC).

Новата клинична скала за определяне тежестта на метаболитния синдром (СТМС), изчислена по данни и формули от Gurca и съавт., (2014), апробирана сега у нас при доброволци на средна възраст показва статистически достоверна разлика ($p < 0,05$) и в двата си варианта (като z-стойност и като персентили), с по-високи (т.е., по-рискови) стойности при групата от 27 (48,2%) пациенти с

МетС/ЗД2, идентифицирани от проучването (DeVoe и съавт., 2014). Установените по-високи стойности на СТМС при пациентите с МетС/ЗД2, както и достоверните разлики с групата от здрави лица (в България, при популация, различна от онази в САЩ, при която са били установени зависимостите за моделиране и първоначално изчисляване и формулиране на СТМС), са едни от основните елементи на процеса на валидиране на тази скала за тежест на МетС, приложена за първи път у нас.

С прилагане на втория подход за валидиране на клиничната СТМС се установи значима положителна корелация и с други СРФ за ССЗ или компоненти на МетС, които не са използвани (нищо директно, нищо косвено) досега при изчисляването на СТМС. Такава е установената корелация между стойностите на СТМС и ДАН.

Чрез третия подход за валидирането на СТМС у нас е установена положителна корелация на изчислената СТМС с предсказаната оценка за възрастта на сърцето; с изчислената процентна оценка “qRISK” за 10-годишния риск от ССЗ. Тези характеристики са с по-високи (рискови) стойности за групата пациенти с МетС/ЗД2 (съответно 65,08 год. и qRISK -7,90%).

В същия аспект, като потвърждение, трябва да се разглежда и значимата корелация между предсказаната възраст на сърцето и календарната възраст ($Rho_{\text{Спирман}}=0,381$; $p<0,005$), изчислена за цялата група доброволци на средна възраст с нормално ежедневно функциониране. Предсказаната възраст на сърцето (средно около 58,4 год) на изследвания от нас контингент е по-висока (средно с 8,2 год). и значимо различна ($p<0,001$) от календарната възраст (средно около 50,1 год.) при една и съща средна календарна възраст в двете съставлящи подгрупи (здрави контроли и пациенти с МетС/ЗД2).

Ние считаме за успешно проведеното от нас проучване за пилотно валидиране в България на клиничната СТМС на Gurca и съавт. (2014). Въпреки ограничените брой на включените в проучването здрави доброволци са установени достоверни разлики и корелации между изследваните показатели на две основни групи - здрави-контроли и идентифицирани от проучването пациенти с МетС. Описани са полезни и оригинални за страната резултати от приложената СТМС относно: изчислени стойности на СТМС при пациенти с МетС/ЗД2 и при здрави контроли (за първи път у нас) - база за разработване на стандартизиран норматив относно риска от развитие на МетС при здрави лица от българската популация. Изчислена е по-голяма предсказана възраст на сърцето от календарната възраст за целия изследван контингент; по-голяма предсказана възраст на сърцето при пациентите с МетС/ЗД2, отколкото изчислената при здравите контроли; по-висок 10-годишен сърдечно съдов риск при пациентите с МетС/ЗД2, отколкото изчисления риск при здравите контроли. Доказано зна-

чими са резултатите на проучването, които касаят идентифицирането на пациенти с МетС, при налични компоненти на МетС със стойности гранични на норматива.

Нашата пилотна реализация в България на новоразработената СТМС е успешна и показва своята приложимост, лекота на употреба и съгласуваност по отношение на обхват на значими асоциации с МетС/ЗД2 и свързаните с него СРФ. Тези резултати са оригинални за България и представят разпределението на стойностите на СТМС сред здрави доброволци, които могат да служат като основа за по-нататъшни, големи проучвания, които да установят нормални, референтни стандарти за българското население. Горните констатации могат да се използват за планиране на последващи опити за по-широко, проспективно валидиране и анализ на СТМС в България и ако е необходимо, за нейното по-нататъшно калибриране, модификация и актуализиране.

Настоящото проучване приложи чувствителни психометрични тестове за оценка на когнитивния статус на участниците. Съгласно нашата хипотеза и данните от литературата, в този възрастов диапазон са възможни дискретни когнитивни нарушения, които може да се свържат с влиянието на СРФ. С оглед целта на изследването една от задачите е идентифицирането на евентуални ранни КН, които все още не повлияват ежедневното функциониране. Според опита на предишни автори (Gállego & Martínez-Vila, 2005; Popović и съавт., 2007; Martinic-Popovic и съавт., 2011; Prins и съавт., 2005) тази задача е изпълнима, а състоянието, което се характеризира с тези нарушения се намира хронологично преди лекото когнитивно нарушение. В него индивидите страдат от ССЗ и други заболявания, които увеличават възможността за развитие на мозъчносъдови нарушения. Когнитивният профил в този начален стадий не е напълно установен, но е намерено, че наличието на ССЗ или субклинична МСБ се асоциират с намалена скорост на преработка на информацията, намалена когнитивна флексибилност и слаба ефективност при учене (Garrett и съавт., 2004). Най-новите лонгитудинални проучвания заключават, че наличието на МетС се свързва с повишен риск за леко когнитивно нарушение и упадък в ежедневните дейности, включително при дългосрочно проследяване до 10 години (Viscogliosi и съавт., 2011.).

Анализа на резултатите от изследването с МоСА в нашето проучване не разкри значими разлики в когнитивния статус между контролите и пациентите с МетС със и без ЗД2. Подобни резултати са съобщавани и от други автори. Така например Del Brutto и съавт. (2016), които също използват МоСА като скринингов инструмент, не намират разлика в когнитивния статус между контролната група и групата с МетС. Tournoy и съавт. (2010) използват друг набор от невропсихологични тестове, но също не успяват да докажат влошено когнитивно функциониране в сравнение с контролната група (Tournoy и съавт., 2010). От друга страна Ashrafi и съавт. (2015) успяват да докажат по-

лошо справяне с когнитивните тестове в изследваната от тях група, като за отбелязване е, че изследваните от тях са с по-висока средна възраст ($60,39 \pm 10,2$ год.) (Ashrafi и съавт., 2015). В друго проучване авторите съобщават противоположни резултати – при възрастно население е намерено, че наличието на МетС е свързано с по-добър когнитивен статус (Laudisio и съавт., 2008).

Тестът МоСА е доказан добър инструмент за скрининг при КН от съдов произход - в острия стадий на МСЗ - инсулти, при стенозиращи атеросклеротичен процес на каротидни съдове, при АХ, както и при невродегенеративни заболявания (Blackburn и съавт., 2013; Pоровіс и съавт., 2011; Янева-Сиракова, 2013). Понастоящем за КН при МетС и ЗД2 се предполага с голяма вероятност наличие на невродегенеративна генеза. Относително младата възраст на участниците в нашето проучване, в сравнение с повечето проучвания в литературата, е една предполагаема причина за да не се доловят разлики между двете групи. Друго възможно обяснение е, че нашата контролна група е съставена от лица, които имат налични компоненти на МетС, които са и СРФ, повлияващи евентуално справянето с теста.

Резултатите от изследването със CERAD-NB са показателни за наличието на влошена когнитивна функция при изследваните с МетС в сравнение с контролите. В сравнение с МоСА, CERAD-NB е по-детайлна невропсихологична батарея и е по-подходяща за откриването на дискретни отклонения в когнитивния статус. Нашите резултати са в съгласие с други подобни проучвания, използвали същата батарея (Oh и съавт., 2011; Song и съавт., 2015). В нашето изследване резултатът при отделните субтестове на CERAD-NB не показва значими различия, но изчисления общ сбор е значимо по-нисък в групите на МетС, отколкото у контролите (съотв. $82,55 \pm 7,30$ и $79,63 \pm 6,07$; $p=0,043$). Подобна находка - липса на значимост при отделните субтестове е съобщена от Song и съавт. (2015).

Анализът на влиянието на отделните компоненти върху когницията не успя да открие някой определен компонент със значимо влияние, след корекция по пол и образование. В отделните проучвания, различни компоненти изпъкват като основно допринасящи за по-лошия резултат (както при тестването със CERAD-NB, така и с други тестове) на лицата с МетС – АХ, хипергликемия, завишени нива на TGL, ниски нива на HDL-холестерола, наличието на инсулинова резистентност и ниво на системно възпаление (Del Brutto и съавт., 2016; Vieira и съавт., 2011; Yaffe и съавт., 2004; Hassenstab и съавт., 2010; Dik и съавт., 2007; Toumpou и съавт., 2010). Тъй като отделните компоненти са само „отражение“ на основния патологичен процес, с основание преваляра мнението, че няма един-единствен основен негативен по отношение на когницията компонент. Това се потвърждава и от нашите данни, чрез използването на композитния показател СТМС като мярка за ефекта и тежестта на МетС. Резултатът от когнитивните тестове е в негативна зависимост от тежестта на МетС

(изчислен посредством индекса СТМС – степен на тежест на MetC ($B=(-1,726)$, $p=0,039$). Липсата на адитивно влияние на компонентите на MetC се потвърждава и от факта, че резултатът от CERAD-NB е значимо по-нисък у участниците с дори един компонент на MetC (ср. резултат при 0 компонента – $88,33\pm 3,81$ срещу $80,12\pm 6,29$; $p<0,001$). Самите стойности на резултатите на лицата с 1 до 5 компонента са близки и без значими разлики. Очакваното степенно снижение на когнитивните способности с увеличаване на броя на MetC компонентите не се потвърди в нашето проучване. Може да се приеме, че наличието на влошен сърдечно-съдов рисков статус (изразен с наличието на някой от компонентите на MetC) е достатъчно условие за влошаване на мозъчната функция. Това предположение и нашите резултати са в съгласие с резултатите от 15 годишно проспективно проучване, при което наличието на между един и четири компонента на MetC не променя значимо риска от развитие на КН 15 години по-късно (Neergaard и съавт., 2017). Значимо по-висок риск е наблюдаван само в групите с 5 компонента и най-лош метаболитен контрол. От друга страна неуспехът да установим адитивно негативно влияние на MetC компонентите върху когницията вероятно е следствие от тяхната бинарна природа, т.е. при лицата с 1 и два компонента на синдрома не може да се изключи наличието и на гранична абнормност в другите показатели-СРФ, нужни за поставянето на диагнозата „MetC“.

През 2010 год. Американската Сърдечна Асоциация дефинира концепцията за „идеалното сърдечно-съдово здраве“ и начина за измерване и мониторирането ѝ (Lloyd-Jones и съавт., 2010). Според препоръките тя се състои от 7 основни компонента: непушач (никога не е пушил или бивш >12 месеца), ИТМ < 25 kg/m^2 , настояща умерена физическа активност, здравословна диета, общ холестерол <5,2 без налично лечение, АН <120/<80, кръвна захар <5,6 mmol/l. Поддържането на идеалното сърдечно-съдово здраве е свързано с най-ниска степен на влошаване на когницията и най-ниска степен на мозъчна атрофия (Pase и съавт., 2016).

Друга широко използвана прогностична скала за сърдечно-съдов риск е SCORE. Тя също е показала своите възможности за прогнозиране и прецизиране на КН при пациенти с АХ, приложена върху българско население (Янева-Сиракова, 2013).

До известна степен 4 от критериите за оценка на идеалното сърдечно-съдово здраве се припокриват с критериите за диагноза на MetC. От своя страна СТМС е друг вид инструмент за оценка на сърдечно-съдовото здраве, с доказана валидност за предсказване на бъдещи сърдечно-съдови инциденти.

Резултатите от изследването на устойчивостта и флексибилността на вниманието посредством теста IED не разкри значими различия между групите, въпреки тенденцията за по-лошо справяне в групата на диабетиците. По този начин тезата ни за нарушено внимание под влияние на СРФ и

хормонални фактори не бе потвърдена. Резултатите ни са в съгласие с по-ранно проучване на Collinson и съавт. (2014), които също не разкриват разлики в представянето в IED между проучваните от тях групи с МетС и контроли (Collinson и съавт., 2014).

Част от нашето проучване насочи вниманието към евентуално нарушената регулация на хипоталамо-хипофизарната ос при МетС и нейното влияние върху когнитивните функции. По-високите средни стойности на кортизол у групите с МетС, в сравнение с контролната група, са в съгласие с предположението, че при МетС е налице по-високо базално ниво на кортизола, в сравнение със здрави контроли. В нашето изследване сутрешните нива на кортизол значимо повлияват представянето в теста МоСА (като краен общ сбор), както и представянето в субтеста от МоСА за егзекутивни функции. Подобна зависимост не се наблюдава за другите тестове – CERAD-NB и IED. Възможно обяснение за това е действието на кортизола върху фронталните корови области. Известно е, че по-високите сутрешни нива на кортизола са свързани с изтъняване на определени корови области във фронтален дял (Kremen и съавт., 2010; Stomby и съавт., 2016). Посредством морфометричен анализ бе разкрита връзка с нивата на вечерния кортизол само с малка област от фронтален дял (каудален среден фронтален дял). Самото влияние на кортизола върху фронталните области е в пряка зависимост от различни други РФ, както и от наличие на генетични фактори (Kremen и съавт., 2010). Ефектът на кортизола върху дебелината на коровите области е малък, според съобщения в литературата и е трудно да бъде винаги регистриран винаги. Дали кортизолът е фактор, влияещ негативно на когнитивните функции е обект на дискусия (Singh-Manoux и съавт., 2014). Не са малко проучванията, които свързват по-високите сутрешни кортизолови нива с промени в когницията у диабетици, както у здрави мъже на възраст 65-70 год. (Reynolds и съавт., 2010; Labad и съавт., 2012; Lee и съавт., 2016). Ефектите на кортизола са разнопосочни според това дали се касае за остър стресов момент или за т.нар. „геномен“ ефект, свързан с бавни промени в таргетни структури под въздействията на хронично по-високи нива на хормона, при което се уврежда предимно работната памет (Shields и съавт., 2015). Shields и съавт. (2015) не намират ефекти на кортизола върху егзекутивните функции.

Нашето морфометрично изследване се концентрира основно върху един показател – дебелина на мозъчната кора. Проучванията, изследващи наличието на мозъчна атрофия у пациенти с МетС в предиабетната фаза са относително малко, за разлика от тези провеждани при ЗД2. Едно сравнително скорошно проучване, което включва и група индивиди в средна зряла възраст, подобно на нашите изследвани доброволци, намира ограничена атрофия в областта на медиалния темпорален лоб, в сравнение със здравите контроли

(McIntosh и съавт., 2017). За отбелязване е, че в тяхното проучване участниците са със значително по изразено затлъстяване, отколкото в нашето. Това може да е причина за различни от нашите резултати, макар че при ЗД2 е налице атрофия на медиалния темпорален лоб (den Heijer и съавт., 2003). В друго проучване диабетът се свързва с атрофия и на горен и медиален фронтални гируси (Zhang и съавт., 2014).

Резултатът от МоСА в нашето проучване не се различаваше между контролната и групите с MetC. Анализът на морфометричните изследвания разкри позитивна корелация на МоСА с дебелината на кората във фронталните области. Същите области са под негативното влияние на кортизол и хипергликемия, като резултатът от МоСА показва слаба негативна зависимост от нивата на сутрешния слюнчен кортизол, медирани от ефекта му върху фронталния дял.

Неврологичното усложнение периферна сетивно-моторна невропатия при MetC основно се свързва със съпътстващи нарушения на глюкозния метаболизъм (Tesfaye и съавт., 2010). *При нашите контроли затлъстяването* (в 18,8%) се свързва с развитие на невропатия, засягаща предимно тънките влакна. Smith и съавт. (2013) и Miscio и съавт. (2005) намират субклинична сетивна невропатия при пациенти със затлъстяване, без диабет и с нормогликемия, но с ниска инсулинова чувствителност (Smith и съавт., 2013; Miscio и съавт., 2005). Подобно на периферните тъкани невроните също развиват *инсулинова резистентност*, с аналогични промени в молекулярното сигнализиране и митохондриалната дисфункция, която ги прави по раними на различни нокси (Kim и съавт., 2012).

При пациентите с MetC без ЗД2, които в ежедневието се чувстват здрави, ЕНГ показателите показват значими разлики с тези на контролите и са съвместими със субклинична сетивна аксонопатия: силно намалени А на СНАП или липсващи СНАП на N. Medianus (общо в 25 нерва, 89,3%) и на N. Suralis (общо в 30 нерва, 95,7%). Papanas и съавт. (2012) също намират ЕНГ данни за това, че периферната сетивна невропатия може да присъства още в най-ранния, пре-диабетен стадий на MetC (Papanas & Ziegler, 2012). Още преди това идиопатичната аксонална сетивна невропатия се е свързала с променен метаболизъм, а именно ИР, НГТ и хиперлипидемия/хипертриглицеридемия (Hughes и съавт., 2004).

Анамнезата и неврологичният преглед намират субективни оплаквания и дискретни находки за непълен полиневритен синдром единствено при пациентите с MetC и ЗД2, които са съвместими с наличните физикални и лабораторни абнормности при същите лица. При тази група пациенти също са налице значими разлики между поредица показатели на сетивната и моторна неврография спрямо тези на контролната група, които подчертават ролята на ЗД2 за прогресивния ход на субклиничната сетивна невропатия (аксонопатия) от преддиабетния стадий на заболяването в сетивно-моторна невропатия при

вече доказано наличие на ЗД2 (умерено забавена средна стойност на двигателната СП на N.Medianus, N.Tibialis и N.Peroneus в близо 100 % от изследваните лица; намалената с над 30% средната А на СМАП на N.Medianus; удължената средна сетивна ДЛ на N.Medianus, забавена сетивна СП и намалените А на СНАП за N.Medianus и за N.Suralis). При тези пациенти със ЗД2 дисгликемията, съчетана с нарушенията в липидния метаболизъм и най-вече високите нива на TGL, които са доказано свързани и от Wiggin и съавт. (2009) с усложнението сетивно-моторна полиневропатия (Wiggin и съавт., 2009). В нашето изследване, при сравнение на ЕНГ показателите между двете подгрупи пациенти (с и без MetC) също са отчетени значими разлики, които подчертават неизбежния ход на това мултикомпонентното заболяване. Персистиращите сетивни ЕНГ абнормности (силно намалени А на СНАП) от преддиабетния стадий (MetC без ЗД2) на заболяването вече са „надградени“ (от практическа гледна точка) с над 2/3 абнормни ЕНГ показатели на изследваните нерви, съвместими с електрофизиологичните белези за демиелинизация на моторни и сетивни влакна, които в някои случаи са съчетани и с аксонопатия (намалена с 61% средна А на СМАП на nn.Mediani).

При лицата от контролната група с налични по-малко от 3 компонента на MetC се оказва, че във висок относителен дял (32,65%) са с наднормен ИТМ; със затлъстяване са 18,37%, а с увеличена обиколка на талията са 48,98%. Те са носители и на редица други СРФ (АХ в 26,5%; дислипидемия в 73,5%; дисгликемия в 20,4%) с отношение към патогенезата на MetC.

Не можем да не съобразим обсъждането на находките от ЕНГ с наличните (в относително висок %) абнормни физикални и лабораторни характеристики на лицата от контролната група, които не покриват критериите за MetC. Miscio и съавт. също намират субклинична сетивна невропатия при пациенти със затлъстяване, без ЗД и с нормогликемия, но с ниска инсулинова чувствителност (Miscio и съавт., 2005). *Затлъстяването* се свързва с развитие на невропатия, засягаща предимно тънките не миелинизирани нервни влакна (Smith & Singleton, 2013). Дислипидемията и АХ също са доказани РФ на перифернонервна увреда (Anderson и съавт., 2014). Въпреки, че са одобрени за контроли според избраните критерии за включване в изследването, ние можем да допуснем взаимовръзка между техните налични специфични физикални данни и РФ с получените при сетивната ЕНГ абнормно ниски А на СНАП от изследването на N. Medianus и N. Suralis. Оказа се, че спрямо познатите норми от водещи електрофизиолози в света (Фурние, 2003) при всички контроли носители на 2 СРФ – компоненти на MetC А на СНАП са под референтната стойност (по Фурние), а при контролите с 1 СРФ – А на СНАП е в 79,17% намалена спрямо референтната стойност. Следователно, не само в преддиабетния стадий на MetC могат да се регистрират ЕНГ данни за субклинична сетивна аксонопатия. Това се случва убедително и при т.н. контроли, които са носители

на 1 или 2 от компонента на MetC. Можем да приемем, че при тях вече е налице, макар и в по-лека степен, характерният за MetC дисметаболизъм, който вече е оказал своето негативно въздействие върху невроните.

Нашите резултати от клиничното и електроневрографското изследване на пациенти с MetC в преддиабетния и диабетния стадий на заболяването на първо място насочва вниманието към необходимостта от мероприятия за навременна диагностика както на самия MetC, така и на скритото в преддиабетния стадий неврологично усложнение – *субклинична сетивна невропатия*. Наличието ѝ само по ЕНГ показатели при лица с MetC без ЗД2 е предпоставка за ранна профилактика на евентуално непотърсения активно (в ежедневието на много лица) и нелекуван MetC, както и на съществуващ риск при лицата, които не покриват всички критерии за MetC, но имат отчетено при изследването затлъстяване и/или дислипидемия и/или нарушен глюкозен толеранс от развитие на периферна сетивна невропатия (сетивна аксонопатия в резултат на увреждане на тънките немиелинизирани нервни влакна). Вероятно с един следващ по-широко обхванат електрофизиологичен научен проект относно силата на корелация между ЕНГ показателите и нивата на лабораторните и физикални характеристики, отчетени при пациентите с MetC и контролите (непокриващи критериите за MetC) вероятно ще се получи допълнителна информация за българската популация в риск, а резултатите поубедително ще подкрепят нашето становище относно необходимостта от ранна диагностика и превенция на MetC и съпътстващата субклинична сетивна невропатия. В подкрепа на това наше твърдение са резултатите от няколко малки и по-големи проучвания. Според Zhou и сътр (2011) затлъстяването и АХ са РФ за развитието на невропатия на немиелинизираните нервни влакна и при нормогликемични пациенти (Zhou и съавт., 2011). Hanewinkel R. и съавт., съобщават че MetC се свързва с полиневропатия (OR 1,92, 95% CI 1,09 до 3,38), като асоциацията е по-силна с повече налични от компоненти на синдрома (Hanewinkel и съавт., 2016). Анализирването на отделните компоненти на MetC разкрива асоциации с увеличена обиколка на талията (OR 2,84, 95% CI 1,35 до 5,99) и повишени нива на TGL (OR 2,01, 95% CI 1,11 до 3,62). Подобни зависимости са открити след изключение на участниците със ЗД2. При участниците без полиневропатия MetC се свързва с по-ниски А на N. Suralis. Следователно MetC, абдоминалното затлъстяване и дислипидемията, са силно свързани с развитието на полиневропатия, независимо от наличието на ЗД2 (Hanewinkel и съавт., 2016).

VI. ИЗВОДИ

1. При български доброволци зряла възраст (45-55 год), непокриващи критериите за MetC, се установява висок относителен дял (77,6%) от значими за групата СРФ, но факторът „дислипидемия“ се оказва независим прогностичен фактор за наличие на съдовоисхемични ДСГ/МРТ находки в главен мозък.
2. При българските пациенти с MetC без ЗД2 факторът „увеличена обиколка на талията“, а при пациентите с MetC и ЗД2 – „ниските нива на HDL-холестерола“, значимо и положително корелират с ДСГ/МРТ находките.
3. Относителният дял на абнормните ДСГ/МРТ находки при пациентите с MetC и ЗД2 (72.7%) е двукратно по-голям от този на пациентите с MetC без ЗД2 и 2,3 пъти по-голям от този на контролите (непокриващи критериите за MetC).
4. При пациентите с MetC изчисленият 10-годишен сърдечносъдов риск е близо двойно по-висок в сравнение с този на контролите (7,90% срещу 3,79%), както и прогнозираната възраст на сърцето ($65,08 \pm 12,83$) – значимо по-висока от тази при контролите ($52,1 \pm 9,43$).
5. При всички изследвани е налице положителна корелация между изчислената стойност на СТМС и средната стойност на диастолното артериално налягане, предсказаната възраст на сърцето и изчисленият 10 годишен сърдечносъдов риск.
6. В настоящото проучване невропсихологична батарея CERAD се оказва достоверен и чувствителен инструмент за отчитане на влошаване в когнитивното функциониране при пациентите с MetC и ЗД2 в сравнение с това на контролите.
7. Изчислената степен за тежест на MetC може да се използва като прогностичен маркер за наличие на КН или като по-добър инструмент за това, отколкото е сбора от отделните компоненти на синдрома.
8. Кортизолът е с малък, но значим негативен ефект върху когнитивното функциониране.
9. От изследваната зависимост между дебелината на мозъчната кора (от извършен морфометричен анализ) и успеваемостта от MoCA се оказва, че една обширна област във фронтален лоб двустранно се явява значим предиктор на резултата от MoCA.
10. Посредством моторна ЕНГ и антидромна сензорна ЕНГ на периферни нерви са установени абнормни показатели за: субклинична сетивна аксонална невропатия при пациенти с MetC без ЗД2 и за сензомоторна аксонална невропатия при пациенти с MetC и ЗД2.
11. В близо 80% от контролите, носители на 1 или 2 от критериите на MetC, с антидромна ЕНГ на N.Mediani и N.Surales са установени абнормни показатели за субклинична сензорна аксонопатия.

VII. ПРИНОСИ

1. За първи път у нас се изследва и анализира връзката между СРФ-компонентите на МетС със СТМС и ДСГ/МРТ (*научно-теоретичен и научно-приложен*).
2. За първи път у нас е приложена и започната процедура за валидиране на СТМС сред български доброволци, непокриващи критериите за МетС, но с налични 1 или 2 компоненти на МетС - оригинално за България, което може да послужи за основа на по-нататъшни проучвания, които да установят нормални, референтни стандарти за българското население в зряла възраст (*оригинален научно-приложен*).
3. За първи път у нас се изследва и анализира СТМС при селектирана българска популация с МетС и ЗД2, като е спазен един от основните елементи на процеса „валидиране” на новата скала България (*оригинален научно-приложен*).
4. За първи път у нас (и в света) се анализира зависимостта между степента на тежест на МетС при лица във възрастов интервал 45-55 год. и нивото на когнитивните нарушения (*оригинален, научно-теоретичен и приложен*).
5. За първи път у нас се анализира зависимостта между слюнчения кортизол, когницията и промените в мозъчната кора при лица с МетС (с и без ЗД2) (*оригинален, научно-теоретичен и приложен*).
6. За първи път у нас се провежда скрининг с моторна и сензорна ЕНГ на лица с МетС (с и без ЗД2), при които са установени достоверни данни за субклинична сетивна (при пациенти с МетС без ЗД2) и сетивно-моторна невропатия (при пациенти с МетС и ЗД) (*научно-теоретичен и приложен*).

VIII. Публикации и научни съобщения във връзка с дисертационния труд

Научни публикации във връзка с дисертационния труд

1. **Бахчеванов К**, Атанасова П, Митков М. Ранни неврологични и невропсихологични нарушения при метаболитен синдром. *Българска неврология*, 2016, 17, 1, 10-14
2. Атанасова П, **Бахчеванов К**, Митков М, Чомпалов К. Приложение на клинична скала за определяне тежестта на метаболитния синдром. *Българска неврология*, 2016, 17, 1, 27-30
3. Dimitrov BD, **Bahchevanov KM**, Atanassova PA, Mitkov MD, Massaldjieva RI, Chompalov KA, Hadzhipetrov GK. Metabolic syndrome severity score: range and associations with cardiovascular risk factors. *Arch Med Sci Atheroscler Dis*, 2016, 1: e90–e97. DOI: 10.5114/amsad.2016.62137
4. Атанасова П, **Бахчеванов К**, Митков М. Полиневропатия при пациенти с метаболитен синдром. *Сборник доклади, Първи национален конгрес по ЕМГ, ЕП и ТМС, Пловдив, 2016, 30 септ. -2 окт., 27-33*

Научни съобщения във връзка с дисертационния труд

1. **Bahchevanov K.**, Atanassova P., Mitkov M., Chompalov K. Clinical evaluation of index for assessment of severity of the metabolic syndrome as a cardiovascular risk factor. *European Stroke Conference, Venice, 2016, April 13-15, Abstract ebook: Cerebrovasc Dis 41/S1/16*, p23.
2. **Бахчеванов, К**, Атанасова, П., Митков, М., Чомпалов, К. Клинично приложение на индекса за тежестта на метаболитния синдром като рисков фактор за съдови заболявания. *Сборник Наука и Младост*, Пловдив, 2016, Май 2015, 73-78
3. **Бахчеванов К**, Атанасова П, Митков М. Полиневропатия при пациенти с метаболитен синдром. XV Национален конгрес по неврология с международно участие, 2-5 юни, 2016. *Българска неврология*, 2016, 17, 1, Допълнение 1, 112 стр.
4. **Бахчеванов, К**, Атанасова, П, Митков, М, Терзиева, Д, Масалджиева, Р., Семерджиева, М, Найденов, В, Милев, Б, Чомпалов, К, Дошева, В. Магнитнорезонансна томография на главен мозък и кортизолови нива в асоциация с ранни когнитивни нарушения при пациенти с метаболитен синдром. *Сборник Дни на медицинската наука 2017. Проектна сесия*, 18-21 април 2017г., 40-41.

Участие в научен проект - Спечелен научен проект във вътреуниверситетски конкурс “Старт на докторските програми“: № СДП-12/2015. „Магнитнорезонансна томография на главен мозък и кортизолови нива в асоциация с ранни когнитивни нарушения при пациенти с метаболитен синдром“

IX. SUMMARY

The aim of the study was to investigate the presence of early neurological and cognitive impairments in patients with Metabolic syndrome (MetS), between 45-55 years old, and their relation with the vascular risk factors (VRF) – components of the MetS and hormonal factors. Our study included 95 volunteers who underwent clinical and laboratory testing, registration of VRF, calculation of index of Metabolic syndrome severity score (MSSS), neuropsychological testing (using MoCA test and CERAD neuropsychological battery) and neuroimaging study. Cortisol concentration from nonstimulated saliva was measured and in 27 patients magnetic-resonance brain imaging (MRI) and follow-up morphometry analysis was performed. On the basis of clinical and laboratory studies the investigated individuals were divided into a control group and two MetS groups (with and without diabetes mellitus type 2).

Their risk profile was assessed using several prognostic scales – Metabolic syndrome severity score (MSSS), qRISK cardiovascular risk score and Framingham risk score. As part of the study was the pilot validation of MSSS in Bulgarian population. The MSSS was higher in both MetS groups compared with controls ($p < 0,001$).

We assessed several VRF as a prognostic factors for asymptomatic doppler sonography/magnetic resonance imaging (DSG/MRI) findings. Dyslipidemia was prognostic factor for the control group; for MetS patients without diabetes prognostic value had waist circumference; for MetS patients with diabetes low HDL cholesterol was the most significant prognostic factor.

Results from neuropsychological investigation showed that MetS patients had significantly lower results in testing with CERAD neuropsychological battery. The regression analysis showed that MSSS, as a composite score of the effect of MetS components, is negatively associated with CERAD score ($B = (-1,726)$, $p < 0,05$). Higher morning salivary cortisol levels were negatively correlated with MoCA score ($B = (-0,140)$, $p = 0,020$). Important finding from our study is that controls which have one or two components of MetS showed lower results in cognitive testing, comparable to the results of the MetS patients.

The analysis of MRI morphometry showed that the cortical thickness in caudal middle frontal gyrus and precentral area correlate positively with evening cortisol levels. We analyzed the association between cortical thickness and neuropsychological performance. Our results show that cortical thickness in area in both frontal lobes correlate significantly with MoCA score ($p < 0,001$).

Results from nerve conduction studies in patients with MetS without diabetes showed that the earliest neurophysiological finding is lower amplitudes of sensory nerve action potential from median nerve and sural nerve. Such reduced amplitudes were observed also in controls, who have 1 or 2 VRF. These findings are an early neurophysiological marker for subclinical sensory neuropathy.

In conclusion our study focusses on the importance of VRF for the integrity of the nervous system. The presence of VRF impacts functional and structural integrity of both peripheral and central nervous system in a patients with normal daily functioning. This further emphasize on the importance of early and aggressive prophylactic measures.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторът изказва благодарност на Уважимите членове на Ректорския и Академичния съвет на МУ-Пловдив, на Катедрения съвет на Катедрата по неврология при МУ-Пловдив и на Ръководството на УМБАЛ „Св. Георги“-ЕАД, за предоставената възможност да се изработи настоящия дисертационен труд.

Преди всичко дълбоки благодарности на научните ми ръководители проф. Пенка Атанасова, дмн и доц. Митко Митков, дм. Техните напътствия бяха не по-малко ценни, отколкото търпението им.

Този труд нямаше да бъде възможен без помощта на доц. Радка Масалджиева, дм, чиито насоки за подбор и осъществяването и анализа на невропсихологичното тестване се оказаха решаващи.

Този труд е резултат на колективния усилия на екип, сформиран от множество катедри и лаборатории, а именно:

Изследването на кортизоловите нива бе трудоемка задача. Това бе прецизно извършено от доц. д-р Дора Терзиева, дм. Провеждането на магнитно-резонансното изследване в подходящия обем бе осъществено с помощта на д-р Борислав Милев и доц. Николай Сираков, дм. Доплерсонографските изследвания са дело на д-р Вълчо Найденов и д-р Мариета Пейчева. Изследването на очни дъна стана с помощта на д-р Веселина Дошева.

Благодаря на целия екип за самоотвержената работа.

Благодарност за ценните идеи, препоръките при предварителното обсъждане и финално оформяне на настоящия труд на рецензентите проф. Параскева Стаменова, дмн и доц. Десислава Богданова, дм.

Благодарности на моето семейство, които поеха голяма част от тежестта на този труд.

И накрая благодаря на доц. Недка Чалъкова, дм, която е моят пръв учител по електромиография. Това което ми даде тя – показа ми красотата на тази методика, а заедно с това формира у мен и критичния поглед, необходим за интерпретацията ѝ, е повече отколкото някога съм можел да се надявам да получа.