



**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛЕВЕН**

**ФАКУЛТЕТ ПО МЕДИЦИНА**

---

**КАТЕДРА „ДЕРМАТОЛОГИЯ, ВЕНЕРОЛОГИЯ И АЛЕРГОЛОГИЯ“**

**Д-р Гургана Любомирова Петрова-Георгиева**

**КЛИНИКО-ЕПИДЕМИОЛОГИЧНА И ЛАБОРАТОРНА ОЦЕНКА НА  
ЗНАЧИМОСТТА НА АКАНТОЗИС НИГРИКАНС КАТО КЛИНИЧЕН  
СКРИНИНГОВ МАРКЕР ЗА ИНСУЛИНОВА РЕЗИСТЕНТНОСТ ПРИ  
ДЕЦА И ПОДРАСТВАЩИ С МЕТАБОЛИТЕН СИНДРОМ**

**АВТОРЕФЕРАТ**

на дисертационен труд за придобиване на образователна и научна степен  
„Доктор“

**Научна специалност: ДЕРМАТОЛОГИЯ И ВЕНЕРОЛОГИЯ**

**Научни ръководители:**

**Проф. д-р Димитър Константинов Господинов, д.м.н**

**Доц. д-р Чайка Кирилова Петрова, д.м.**

**Плевен, 2019 г.**

Дисертационният труд е апробиран пред Разширен катедрен съвет в Катедра „Дерматология, венерология и алергология“ към Медицински университет – Плевен (Протокол № 8/23.11.2018 г.). Насочен е за публична защита със Заповед на Ректора № 19/04.01.2019 г.

Защитата ще се състои на 10.04.2019 г. в 12.00 ч. в зала "Амброаз Паре"

пред Научно жури в състав:

1. Проф. д-р Ваня Недкова, д.м. – Вътрешен член за МУ-Плевен – Катедра „Детски болести“ към Факултет „Медицина“
2. Проф. д-р Снежина Василева, д.м. – Външен член за МУ-Плевен
3. Доц. д-р Ивелина Йорданова, д.м. – Вътрешен член за МУ-Плевен – Катедра „Дерматология, венерология и алергология“ към Факултет „Медицина“
4. Доц. д-р Даниела Грозева, д.м. – Външен член за МУ-Плевен
5. Доц. д-р Гриша Матеев, д.м. – Външен член за МУ-Плевен

Резервни членове:

1. Проф. д-р Димитър Господинов, д.м.н. – Вътрешен член за МУ-Плевен – Катедра „Дерматология, венерология и алергология“ към Факултет „Медицина“
2. Доц. д-р Свилен Досев, д.м. – Външен член за МУ-Плевен

Дисертационният труд съдържа 174 печатни страници:

Съкращения и въведение – 3 стр.

Литературен обзор – 45 стр.

Цел и задачи на проучването – 2 стр.

Материал и методи – 11 стр.

Резултати от собствените проучвания – 44 стр.

Обсъждане на резултатите – 14 стр.

Изводи и приноси – 3 стр.

Книгопис – 20 стр./ 227 заглавия, 11 на кирилица и 216 на латиница

Приложения – 20 стр./ 45 таблици, 39 фигури

Научна продукция по темата на дисертацията – 2 стр.

## СЪДЪРЖАНИЕ

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Използвани съкращения.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 5         |
| Въведение.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 7         |
| <b>ЧАСТ I. ЦЕЛ, ЗАДАЧИ, МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ.....</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>9</b>  |
| 1. Цел и задачи на проучването.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 9         |
| 2. Материал и методи.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 10        |
| 2.1 Материал.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 10        |
| 2.2 Методи.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 11        |
| <b>ЧАСТ II. РЕЗУЛТАТИ ОТ СОБСТВЕНИТЕ ПРОУЧВАНИЯ.....</b>                                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>13</b> |
| 1. Резултати от клинично-епидемиологичния анализ.....                                                                                                                                                                                                                                                                               | 13        |
| 1.1 Епидемиологични данни за честотата и възрастово-половото<br>разпределение на акантозис нигриканс сред деца и подрастващи<br>с метаболитен синдром.....                                                                                                                                                                          | 13        |
| 1.2 Епидемиологични данни за локализацията и степента на изява на<br>акантозис нигриканс при деца и подрастващи с метаболитен<br>синдром.....                                                                                                                                                                                       | 18        |
| 1.3 Епидемиологични данни за наличието, типа и родствената<br>обвързаност на фамилната обремененост за инсулин-резистентни<br>състояния при деца и подрастващи с метаболитен синдром и<br>акантозис нигриканс.....                                                                                                                  | 23        |
| 2. Резултати от проучване на основните компоненти на комплекса,<br>характеризиращ метаболитния синдром и връзките му със<br>степената на изява и локализацията на акантозис<br>нигриканс.....                                                                                                                                       | 29        |
| 2.1 Оценка на корелационните зависимости на степените на тежест<br>на акантозис нигриканс с показателите, характеризиращи<br>количеството и абдоминалното разпределение на наднормената<br>мастна тъкан в организма, инсулиновия, въглехидратния и<br>кардио-липидния статус при деца и подрастващи с метаболитен<br>синдром.....   | 29        |
| 2.2 Оценка на корелационните зависимости на областите на засягане<br>на акантозис нигриканс с показателите, характеризиращи<br>количеството и абдоминалното разпределение на наднормената<br>мастна тъкан в организма, инсулиновия, въглехидратния и<br>кардио-липидния статус при деца и подрастващи с метаболитен<br>синдром..... | 39        |
| 2.3 Оценка на значимостта на акантозис нигриканс като<br>прогностичен белег за дислипидемия и артериална<br>хипертония.....                                                                                                                                                                                                         | 44        |

|                                                        |                                                                                                                                                                                                 |           |
|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.4                                                    | Описание на количествените променливи величини, характеризиращи метаболитния синдром при деца и подрастващи с акантозис нигриканс.....                                                          | 51        |
| <b>ЧАСТ III. ОБСЪЖДАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ.....</b>         |                                                                                                                                                                                                 | <b>54</b> |
| 1.                                                     | Обсъждане на резултатите от клинично-епидемиологичния анализ                                                                                                                                    | 54        |
| 2.                                                     | Обсъждане на резултатите от проучване на основните компоненти на комплекса, характеризиращ метаболитния синдром и връзките му със степента на изява и локализацията на акантозис нигриканс..... | 60        |
| ИЗВОДИ ОТ ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....                     |                                                                                                                                                                                                 | 66        |
| ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....                    |                                                                                                                                                                                                 | 67        |
| НАУЧНА ПРОДУКЦИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД..... |                                                                                                                                                                                                 | 68        |
| ПРИЛОЖЕНИЯ.....                                        |                                                                                                                                                                                                 | 69        |

## СЪКРАЩЕНИЯ

|                                |                                                             |
|--------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| <b>AЗ</b>                      | Абдоминално затлъстяване                                    |
| <b>АН</b>                      | Акантозис нигриканс                                         |
| <b>АХ</b>                      | Артериална хипертония                                       |
| <b>БИМС</b>                    | Български институт по метаболитен синдром                   |
| <b>ЗД 2</b>                    | Захарен диабет тип 2                                        |
| <b>ИР</b>                      | Инсулинова резистентност                                    |
| <b>ИЧ</b>                      | Инсулинова чувствителност                                   |
| <b>МС</b>                      | Метаболитен синдром                                         |
| <b>ОГТТ</b>                    | Орален глюкозо-толерантен тест                              |
| <b>ОТ</b>                      | Обиколка талия                                              |
| <b>ОХ</b>                      | Общ холестерол                                              |
| <b>СМК</b>                     | Свободни мастни киселини                                    |
| <b>СПЯ</b>                     | Синдром на поликистозните яйчници                           |
| <b>ТГ</b>                      | Триглицериди                                                |
| <b>ХИ</b>                      | Хиперинсулинемия                                            |
| <b>ВМІ (ИТМ)</b>               | Body mass index (Индекс на телесната маса)                  |
| <b>CDC</b>                     | Centers for Disease Control and Prevention                  |
| <b>EGFR</b>                    | Epidermal growth factor receptor                            |
| <b>EGIR</b>                    | European Group for the Study of Insulin Resistance          |
| <b>FGFR</b>                    | Fibroblast growth factor receptor                           |
| <b>HDL-C</b>                   | High-density lipoprotein cholesterol                        |
| <b>IDF</b>                     | International Diabetes Federation                           |
| <b>IGF-1</b>                   | Insulin-like growth factor 1                                |
| <b>IGF-BP-1</b>                | Insulin-like growth factor binding protein 1                |
| <b>IGF-1R</b>                  | Insulin-like growth factor 1 receptor                       |
| <b>ISPAD</b>                   | International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes |
| <b>MSI</b>                     | Metabolic syndrome institute                                |
| <b>NCEP</b>                    | National Cholesterol Education Program                      |
| <b>NCHS</b>                    | National Center for Health Statistics                       |
| <b>NHLBI</b>                   | National Heart, Lung, and Blood Institute                   |
| <b>TGF-<math>\alpha</math></b> | Transforming growth factor alpha                            |
| <b>WHO</b>                     | World Health Organization                                   |



## ВЪВЕДЕНИЕ

---

Кожата е огледало на човешкото тяло, в което вътрешния дисбаланс на организма често се отразява. Макар повечето дерматологични заболявания да произлизат от подлежащите слоеве на кожата, промените върху нейната повърхност могат, също така, да се превърнат в алармиращи симптоми при диагностицирането на редица вътрешни болести. Често видимостта и достъпността на кожата я правят първия орган на тялото, който проявява признаци на основно заболяване. Това подчертава значението и необходимостта от по-задълбочено проучване на някои кожни изменения, свързани с вътрешни заболявания, както и съответните им биохимични, хормонални и метаболитни причини и взаимовръзки.

Акантозис нигриканс (АН) се явява ярък пример за кожна проява на метаболитен дисбаланс, чиято изява алармира за своевременно, целенасочено изследване на въглехидратно-липидния профил и при необходимост провеждане на съответните лечебно-профилактични мероприятия.

В клиничната практика АН се счита за дерматологичен маркер за инсулинова резистентност (ИР) и хиперинсулинемия (ХИ), характерни за група заболявания като метаболитен синдром (МС), синдром на поликистозните яйчници (СПЯ), захарен диабет тип 2 (ЗД-2) и др. Докато преди няколко десетилетия акантозис нигриканс се е асоциирала предимно с малигнени заболявания в зряла възраст, днес тя засяга все по-често подрастващите със затлъстяване. Най-честата форма на АН е обезитет-зависимата, която е обекта на нашето проучване още от детска възраст.

Съществува научно потвърждение, че при пациенти с АН има повишен риск от развитие на метаболитен синдром, стартиращ по време на пубертета, чиято превенция още в тази възраст е ключова в борбата с някои от водещите причини за смъртността при възрастните, като сърдечно-съдови и мозъчно-съдови инциденти, захарен диабет тип 2 и др.

Подобни проучвания при деца и подрастващи в световен мащаб са ограничен брой и са концентрирани в рамките на няколко етноса от следните държави - Индия, Япония, Мексико, Испания. Изследователите от Балканските страни разглеждат АН като съпътстващ симптом при малигнени заболявания и синдроми. В България П. Попхристов е първият, който описва обезитет-зависимата форма на АН в детската възраст още през 1961 г., възникваща в резултат на продължителното триене на кожата в областта на гънките при изразен обезитас или поради ендокринни влияния.

(Попхристов, 1961) Две десетилетия по-късно В. Андреев, Л. Боянов и Н. Цанков също обръщат внимание на тази дерматоза. (Andreev et al., 1981) В своята статия „Generalized Acanthosis nigricans” те разглеждат АН като част от възможен параендокринен синдром, развиващ се в хода на злокачествен процес. Няколко десетилетия по-късно се появяват единични проучвания, свързващи АН със затлъстяването и инсулиновата резистентност на Т. Танкова (Tankova et al., 2002) и на М. Константинова (Константинова и сътр., 2012).

Всичко това подчертава необходимостта от натрупването на допълнителни данни относно значимостта на АН като лесно достъпен, информативен и икономически ефективен маркер за ранна диагноза на инсулиновата резистентност, насочваща към своевременна превантивна намеса срещу бъдещи усложнения.



## ЧАСТ I

---

### ЦЕЛ, ЗАДАЧИ, МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

#### 1. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ПРОУЧВАНЕТО

##### ЦЕЛ НА ПРОУЧВАНЕТО

ДА СЕ АНАЛИЗИРА ЗНАЧЕНИЕТО НА АКАНТОЗИС НИГРИКАНС КАТО СКРИНИНГОВ МАРКЕР ЗА ИНСУЛИНОВА РЕЗИСТЕНТНОСТ ПРИ ДЕЦА И ПОДРАСТВАЩИ С МЕТАБОЛИТЕН СИНДРОМ, КАТО СЕ ПРОУЧИ НЕЙНАТА ЧЕСТОТА, ВЪЗРАСТОВО-ПОЛОВО РАЗПРЕДЕЛЕНИЕ, КЛИНИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА, КАКТО И ВЗАИМОВРЪЗКИТЕ Й С НЯКОИ МЕТАБОЛИТНИ И СЪРДЕЧНО-СЪДОВИ ПОКАЗАТЕЛИ.

##### ЗАДАЧИ НА ПРОУЧВАНЕТО

1. Да се изработи индивидуална карта на пациентите с метаболитен синдром и акантозис нигриканс, като документ за изследване на заболялите лица.
2. Да се проучи честотата, възрастово-половото разпределение, локализацията и степента на изява на акантозис нигриканс сред деца и подрастващи с метаболитен синдром.
3. Да се оцени честотата на фамилната обремененост за свързаните с инсулиновата резистентност заболявания и да се анализира връзката със степента на акантозис нигриканс.
4. Да се проучи корелационната зависимост на акантозис нигриканс с количеството (BMI) и разпределението на наднормената мастна тъкан (OT) в организма при деца и подрастващи с метаболитен синдром.
5. Да се анализира връзката на акантозис нигриканс с показателите за хиперинсулинемия (IRI), инсулинова резистентност (НОМА-IR) и инсулинова чувствителност (QUICKI) при деца и подрастващи с метаболитен синдром.
6. Да се изследва корелацията между акантозис нигриканс и въглехидратния статус (глюкоза 0 мин. и 120 мин. от ОГТТ) при деца и подрастващи с метаболитен синдром.
7. Да се проучи връзката на акантозис нигриканс със стойностите на систолното и диастолното артериално налягане и стойността на серумните липиди (холестерол, HDL-холестерол, триглицериди) при деца и подрастващи с метаболитен синдром.

8. Да се изработи диагностичен алгоритъм за ранна превенция на късните усложнения на метаболитния синдром при деца и подрастващи с акантозис нигриканс.

## 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

### 2.1. Материал

#### Вид на проучването

Срезово (трансверзално) проучване

#### Обект на проучването:

- ❖ **Група от 168 деца и подрастващи с метаболитен синдром** на възраст между 10 и 18 год., диагностицирани по Критериите за метаболитен синдром, адаптирани за деца и подрастващи, предложени от IDF (2007), разпределени в две подгрупи:
  - Група от 132 деца и подрастващи с метаболитен синдром **и акантозис нигриканс**;
  - Група от 36 деца и подрастващи с метаболитен синдром **без акантозис нигриканс**;
- ❖ **Група от 30 деца и подрастващи без метаболитен синдром**, без акантозис нигриканс и други системни заболявания, служеща за контролна, сравнима по пол и възраст, селектирана за периода юли-септември 2015 г.

#### Място на проучването:

Проучването на пациентите е проведено в Отделение по ендокринология, Клиника по педиатрия, УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ Плевен в сътрудничество със следните звена:

- Катедра "Дерматология, венерология и алергология" – за клинична оценка на акантозис нигриканс;
- Катедра „Клинична лаборатория и имунология" – за биохимични изследвания;
- Медико-диагностична лаборатория по нуклеарна медицина – за изследване на имунореактивен инсулин (IRI).

#### Обхват на проучването:

- Ретроспективно проучване на 69 деца и подрастващи с метаболитен синдром за периода от януари 2010 г. до ноември 2014 г.;
- Проспективно проучване на 99 деца и подрастващи с метаболитен синдром за периода от декември 2014 г. до юни 2018 г.;

- Проспективно проучване на 30 клинично здрави деца и подрастващи с нормална телесна маса за периода юли – септември 2015 г.

#### **Единица на проучването:**

Общо условие за включване в проучването е наличието на метаболитен синдром със и без акантозис нигриканс. Към всяка единица от настоящето проучване са приложени съответните критерии за включване и за изключване.

#### **Критерии за включване:**

- Деца и подрастващи на възраст между 10 и 18 години;
- Деца и подрастващи с метаболитен синдром, диагностицирани по Критериите за метаболитен синдром, адаптирани за деца и подрастващи (IDF, 2007);
- Деца и подрастващи, непровеждащи терапия с инсулинов очувствител, както и медикаменти за понижаване на кръвното налягане и серумните липиди;
- Подписано информирано съгласие от родителя и/или детето.

#### **Критерии за изключване:**

- Възраст под 10 години (във връзка с консенсуса на СЗО за липсата на критерии за поставяне на диагноза „метаболитен синдром“ при деца под 10 год. възраст);
- Деца с установени: захарен диабет тип 1 или тип 2, ендокринопатии, повърхностни гъбични заболявания на кожата, онкологични заболявания;
- Деца, приемащи някои от следните медикаменти: инсулин, палифермин, никотинова киселина, фузидова киселина, антиретровирусни, системни кортикостероиди, орални контрацептиви, растежен хормон, диетилбестрол, метилтестостерон, антагонисти на фолиевата киселина;
- При неподписано информирано съгласие.

Данните от формирана по този начин извадка са нанесени в индивидуална карта на пациента. (Прил.1)

## **2.2. Методи**

### **Клинични методи**

- *Клиничен преглед*

## Цел, задачи, материал и методи

Снемане на анамнеза и физикален статус за определяне наличието, локализацията, степените на тежест и субективната симптоматика на акантозис нигриканс.

- *Антропометрия*

- Определяне на ръст и телесно тегло за изчисляване на Индекс на телесната маса (ВМІ) като критерий за диагноза на затлъстяването и наднорменото количество мастна тъкан в организма;

- Определяне на обиколка талия (ОТ) като критерий за централно (абдоминално) разпределение на мастната тъкан.

- *Определяне стадията на пубертетно развитие* по скалата на Tanner (1970), която дефинира различните етапи на полово развитие въз основата на външни първични и вторични полови характеристики като размера на гърдните жлези, пубисното окосмяване и тестикуларния обем при момчетата.

- *Измерване на артериалното налягане* със сфигмоманометър по метода на Рива-Рочи-Коротков.

### Лабораторни методи

Биохимични изследвания за определяне на серумна глюкоза, холестерол, триглицериди, HDL-холестерол.

Хемилуминисцентен имунометричен метод за определяне на имунореактивен инсулин (IRI) на 0 мин.от ОГТТ.

Определяне *Степента на инсулинова резистентност* чрез изчисляване на Homeostatic model assessment (НОМА-IR); *Степента на инсулинова чувствителност* чрез изчисляване на Quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI).

### Статистически методи

Анализът на данните е извършен със статистически пакет IBM SPSS Statistics 25.0.0. Всички стойности са представени като средна стойност±стандартно отклонение (SD). За статистически достоверни са приемани разлики, при които  $p \leq 0,05$ . При обработка на данните са използвани следните стратегии и методи за анализ:

1. Метод на статистическа организация и представяне на данните;
2. Метод на статистическо оценяване;
3. Дескриптивен анализ - за първична изява на проявилите се закономерности;
4. Дисперсионен (вариационен) анализ;
5. Корелационен анализ;
6. Множествен линеен регресионен анализ.

## ЧАСТ II

### РЕЗУЛТАТИ ОТ СОБСТВЕНИТЕ ПРОУЧВАНИЯ

#### 1. РЕЗУЛТАТИ ОТ КЛИНИКО-ЕПИДЕМИОЛОГИЧНИЯ АНАЛИЗ

##### 1.1. Епидемиологични данни за честотата и възрастово-половото разпределение на акантозис нигриканс сред деца и подрастващи с метаболитен синдром

###### 1.1.1. Епидемиологични данни за възрастово-половото разпределение на метаболитния синдром

В настоящето проучване участват 168 деца и подрастващи, селектирани според съответните критерии за диагностициране на метаболитен синдром в детска възраст на Международната диабетна федерация (IDF, 2007), преминали през Сектор Ендокринология на Детска клиника УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ Плевен за периода януари 2010 г. – юни 2018 г.

Разпределението на децата с МС по възрастови групи и пол е представено на таблица 1. Относителните дялове на различните *възрастови категории* свидетелстват за най-висока честота на пациентите с МС във възрастта 13-15 год. – 66 (39,3%), без да се наблюдава статистически значима разлика между трите възрастови групи ( $p > 0,05$ ).

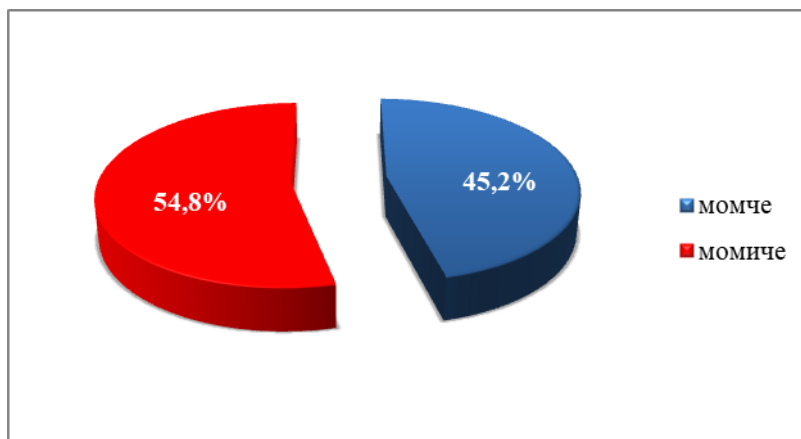
**Таблица 1:** Крос-таблица на възрастовите групи и пола при пациенти с метаболитен синдром

|                  |            |           | Пол    |        | Общо   |
|------------------|------------|-----------|--------|--------|--------|
|                  |            |           | момче  | момиче |        |
| Възрастова група | 10-12 год. | Брой      | 34     | 22     | 56     |
|                  |            | % от Общо | *20,2% | *13,1% | 33,3%  |
|                  | 13-15 год. | Брой      | 28     | 38     | 66     |
|                  |            | % от Общо | 16,7%  | 22,6%  | 39,3%  |
|                  | 16-18 год. | Брой      | 14     | 32     | 46     |
|                  |            | % от Общо | *8,3%  | *19,0% | 27,4%  |
| Общо             |            | Брой      | 76     | 92     | 168    |
|                  |            | % от Общо | 45,2%  | 54,8%  | 100,0% |

Стойности, които споделят \* са статистически значими, при ниво на значимост  $p < 0,05$ .

*Половото разпределение* на общия брой пациенти с МС демонстрира статистически значим превес на женския пол – 92 момичета (54,8%) към 76 (45,2%) момчета ( $p < 0,05$ ). (Фиг.1) Наблюдава се статистически значима разлика между двата пола във възрастовите категории 10-12 год. в полза на мъжкия пол (20,2%) ( $p < 0,05$ ) и във възрастта 16-18 г., в полза на женския пол (19%) ( $p < 0,05$ ) (Табл.1).

## Резултати



**Фигура 1:** Полово разпределение на пациентите с метаболитен синдром

При проученото разпределение на изследваните деца с МС според пубертетното развитие, определено по скалата на Tanner, се наблюдава превес на категорията „късен пубертет“ (IV-V стадий по Tanner) (51,2%), без наличие на статистически значима разлика в сравнение с останалите пубертетни категории ( $p > 0,05$ ). При изследване на пубертетното развитие и пола се наблюдава статистически значимо превалиране на момчетата в предпубертетен стадий (I стадий по Tanner) – (19%), както и значим превес на момичета в късната фаза на пубертета (IV-V стадий по Tanner) (38,7%) ( $p < 0,05$ ) (Табл.2).

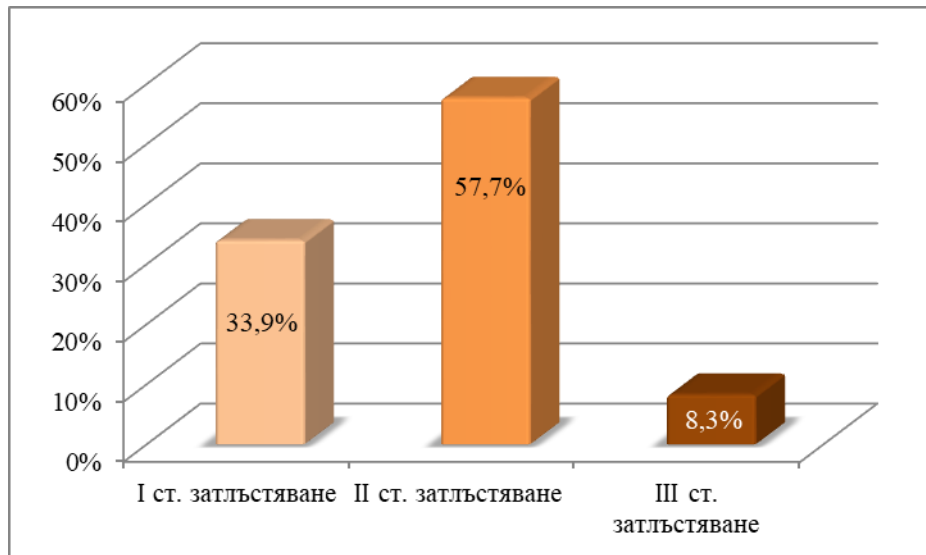
**Таблица 2:** Честотна таблица между фазите на полово развитие според Tanner и пола

|                           |                                  |           | Пол    |        | Общо   |
|---------------------------|----------------------------------|-----------|--------|--------|--------|
|                           |                                  |           | момче  | момиче |        |
| Полово развитие по Tanner | Предпубертет (Tanner I)          | Брой      | 32     | 10     | 42     |
|                           |                                  | % от Общо | *19,0% | *6,0%  | 25,0%  |
|                           | начален пубертет (Tanner II-III) | Брой      | 23     | 17     | 40     |
|                           |                                  | % от Общо | 13,7%  | 10,1%  | 23,8%  |
|                           | късен пубертет (Tanner IV-V)     | Брой      | 21     | 65     | 86     |
|                           |                                  | % от Общо | *12,5% | *38,7% | 51,2%  |
| Общо                      |                                  | Брой      | 76     | 92     | 168    |
|                           |                                  | % от Общо | 45,2%  | 54,8%  | 100,0% |

Стойности, които споделят \* са статистически значими, при ниво на значимост  $p < 0,05$ .

Направеното разпределение на пациентите с МС според степента на наднормената телесна маса спрямо ръста, определена по нормативите за физическо и пубертетно развитие на българските деца от 0 до 18 год. възраст (Н. Станимирова 2007), сочи статистически значим превес на затлъстяване II ст. - 97 (57,7%), в сравнение със затлъстяване I степен - 57 (33,9%), и деца със затлъстяване III степен - 14 (8,3%) ( $p < 0,05$ ). (Фиг.2)

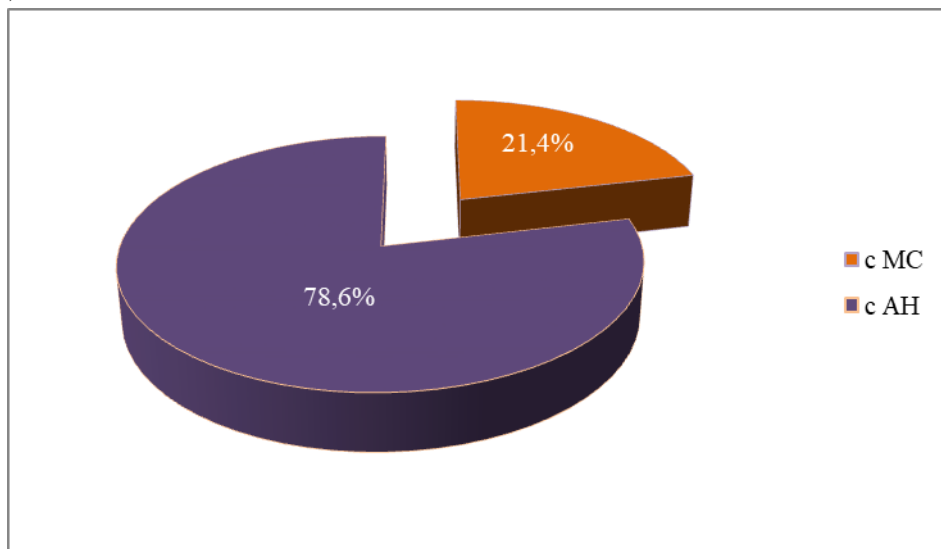
## Резултати



**Фигура 2:** Разпределение на степента на затлъстяване при пациенти с метаболитен синдром

### 1.1.2 Епидемиологични данни за честотата и възрастово-половото разпределение на акантозис нигриканс при деца и подрастващи с метаболитен синдром

Акантозис нигриканс се открива при 132 (78,6%) от пациентите с МС. (Фиг.3)



**Фигура 3:** Относителен дял на акантозис нигриканс сред пациентите с метаболитен синдром

От всички изследвани 132 деца с АН, най-висока честота се открива във възрастова група 13-15 год. - 55 (41,7%) – 22 (16,7%) момчета и 33 (25%) момичета, следвани от 41 (31,1%) деца във възрастта 10-12 год. – 25 (18,9%) момчета и 16 (12,2%) момичета, и 36 (27,3%) подрастващи между 16 и 18 год. възраст – 7 (5,3%) момчета и 29 (22%) момичета, без статистически значима разлика между групите ( $p > 0,05$ ) (Табл.3).

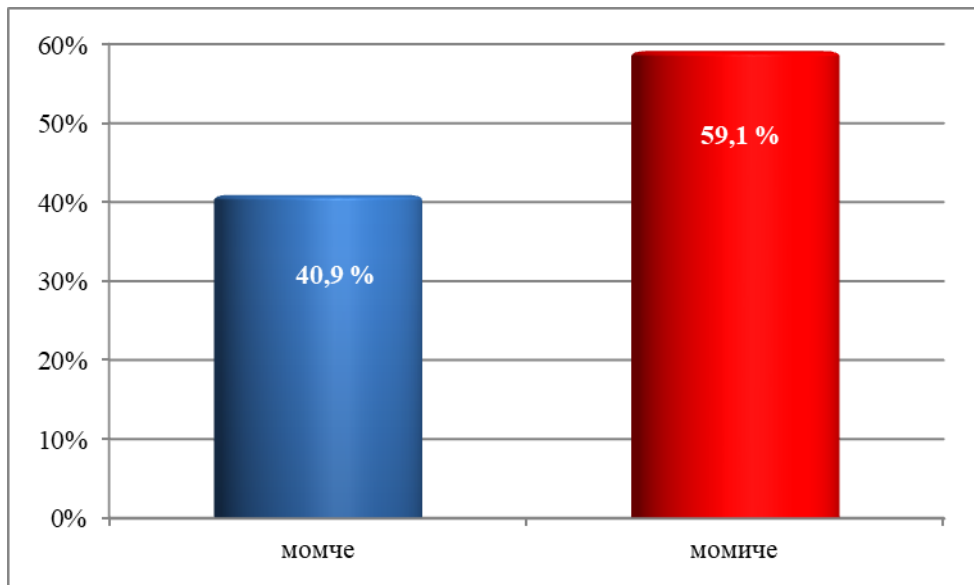
## Резултати

**Таблица 3:** Крос-таблица между възрастовата група и пола при пациенти с АН

|                  |            |           | Пол    |        | Общо   |
|------------------|------------|-----------|--------|--------|--------|
|                  |            |           | момче  | момиче |        |
| Възрастова група | 10-12 год. | Брой      | 25     | 16     | 41     |
|                  |            | % от Общо | *18,9% | *12,1% | 31,1%  |
|                  | 13-15 год. | Брой      | 22     | 33     | 55     |
|                  |            | % от Общо | 16,7%  | 25,0%  | 41,7%  |
|                  | 16-18 год. | Брой      | 7      | 29     | 36     |
|                  |            | % от Общо | *5,3%  | *22,0% | 27,3%  |
| Общо             |            | Брой      | 54     | 78     | 132    |
|                  |            | % от Общо | 40,9%  | 59,1%  | 100,0% |

Стойности, които споделят \* са статистически значими, при ниво на значимост  $p < 0,05$ .

Половото разпределение на децата с АН демонстрира значимо превалиране на женския пол – 78 момичета (59,1%) към 54 (40,9%) момчета ( $p < 0,05$ ) (фиг.4). Наблюдава се статистически значима разлика между двата пола във възрастовите групи 10-12 год. в полза на мъжкия пол (18,9%) ( $p < 0,05$ ) и във възрастта 16-18 год. в полза на женския пол (22%) ( $p < 0,05$ ).



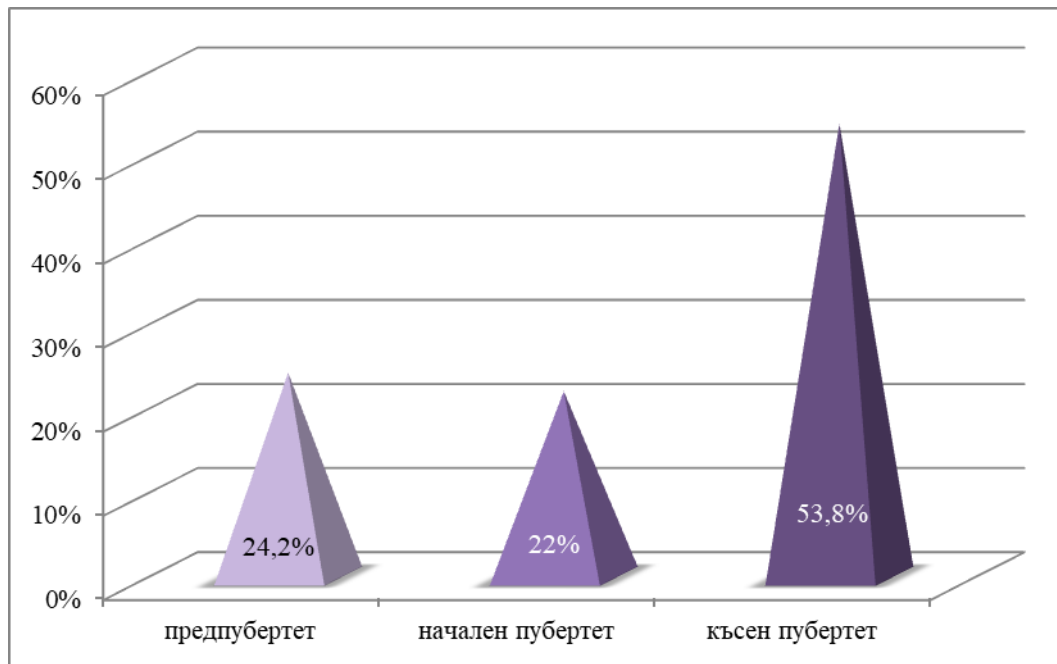
**Фигура 4:** Разпределение на пациентите с акантозис нигриканс по пол

Данните от разпределението на пациентите с АН според стадия на половото развитие показват, че 32 (24,2%) от децата са в предпубертетна фаза (I стадий по Tanner) – 23 (17,4%) момчета и 9 (6,8%) момичета, 29 (22%) са в начален пубертет (II-III стадий по Tanner) – 18 (13,6%) момчета и 11 (8,4%) момичета, и 71 (53,8%) са в късен пубертет (IV-V стадий по Tanner) – 13 (9,9%) момчета и 58 (43,9%) момичета (Фиг.5). Наблюдава се значим превес на късната фаза на пубертетно развитие в сравнение с групата предпубертетни деца и тези в начален пубертет ( $p < 0,05$ ), както и сигнификантна разлика между половете в предпубертета и ранния пубертет



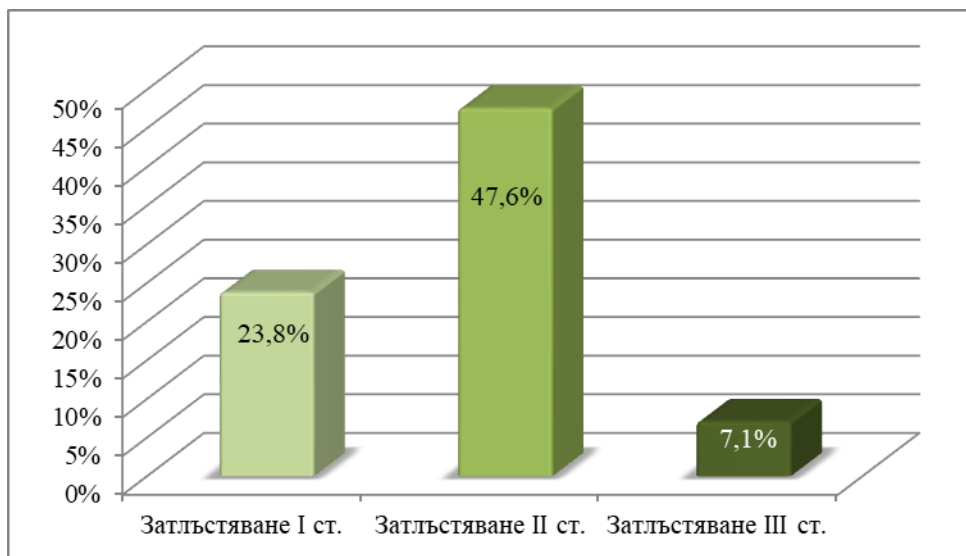
## Резултати

в полза на мъжкия пол ( $p < 0,05$ ) и значим превес на женския пол в късната фаза на пубертетно развитие ( $p < 0,05$ ).



**Фигура 5:** Разпределение по стадий на пубертетно развитие при пациенти с акантозис нигриканс

Разпределението на различните степени на затлъстяване при пациенти с АН сочи статистически значим превес на затлъстяване II ст. - при 80 (47,6%) от децата с АН, в сравнение със затлъстяване I ст. - при 40 (23,8%) от пациентите с АН, и затлъстяване III ст. - при 12 (7,1%) ( $p < 0,05$ ) (Фиг.6).

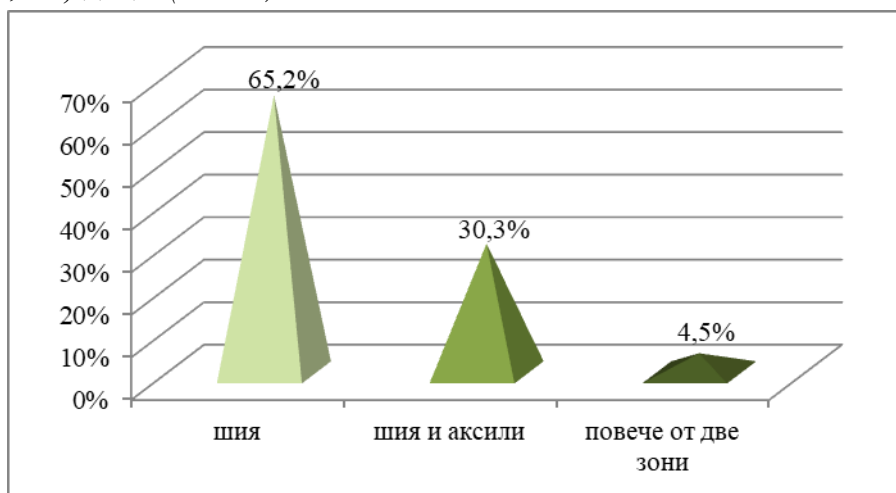


**Фигура 6:** Разпределение по степен на затлъстяване при пациенти с акантозис нигриканс

**1.2 Епидемиологични данни за локализацията и степента на изява на акантозис нигриканс при деца и подрастващи с метаболитен синдром**

**1.2.1 Разпределение и честота на областите на засягане на АН според възрастта и пола при пациенти с МС**

Разпределението на областите на засягане на АН при пациентите с МС сочи незначим превес при засягане на една локализационна зона (шия) ( $p > 0,05$ ) - при 86 (65,2%) деца, последвана от засягането на две области (шия и аксилни) - при 40 (30,3%) пациенти, и повече от две локализационни зони - при 6 (4,5%) деца. (Фиг.7)



**Фигура 7:** Разпределение на областите на засягане на акантозис нигриканс при пациенти с метаболитен синдром

Разпределението на локализационните области на АН според възрастовата група демонстрира статистически незначим превес на възрастова категория 13-15 год. при засягане на една локализационна област (шия) - 32 (24,2%), и при засягане на две локализационни зони (шия и аксилни) - 22 (16,7%) ( $p > 0,05$ ). При засягане на повече от две зони се наблюдава незначим превес на възрастта 16-18 год. – 3 (2,3%) (Табл.4).

**Таблица 4:** Крос-таблица между възрастовата група и областите на засягане на АН

|                  |            |           | АН локализация |               |                  | Общо   |
|------------------|------------|-----------|----------------|---------------|------------------|--------|
|                  |            |           | шия            | шия и аксилни | повече от 2 зони |        |
| Възрастова група | 10-12 год. | Брой      | 28             | 11            | 2                | 41     |
|                  |            | % от Общо | 21,2%          | 8,3%          | 1,5%             | 31,1%  |
|                  | 13-15 год. | Брой      | 32             | 22            | 1                | 55     |
|                  |            | % от Общо | 24,2%          | 16,7%         | ,8%              | 41,7%  |
|                  | 16-18 год. | Брой      | 26             | 7             | 3                | 36     |
|                  |            | % от Общо | 19,7%          | 5,3%          | 2,3%             | 27,3%  |
| Общо             |            | Брой      | 86             | 40            | 6                | 132    |
|                  |            | % от Общо | 65,2%          | 30,3%         | 4,5%             | 100,0% |

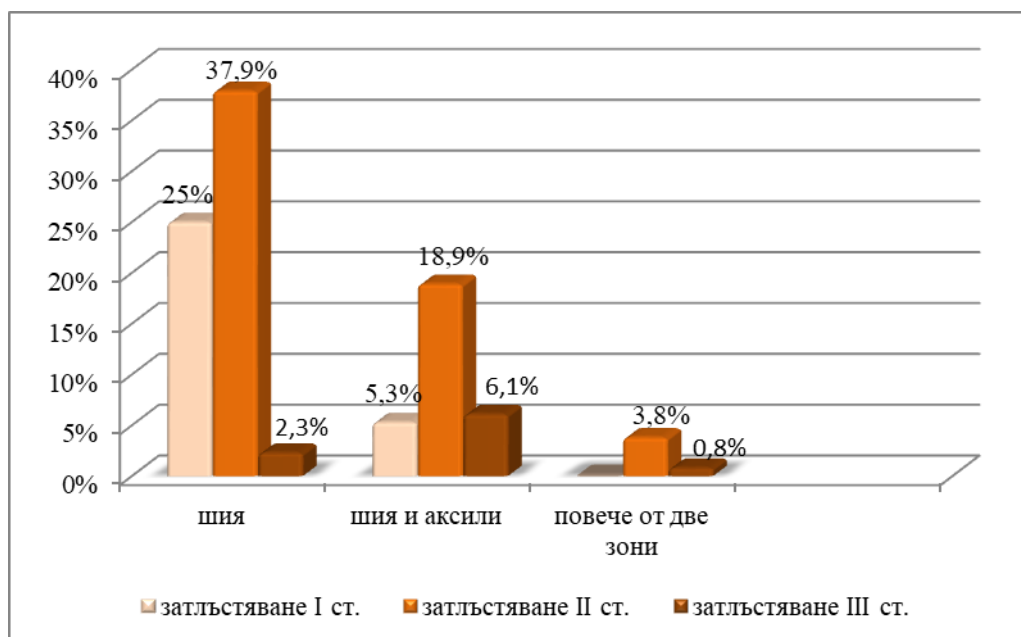
Стойности, които споделят \* са статистически значими, при ниво на значимост  $p < 0,05$ .

## Резултати

Разпределението на локализационните зони на АН според пола при пациенти с МС показва преобладаване на женския пол и в трите локализационни области, без наличие на значима разлика между половете ( $p>0,05$ ).

Разпределението на локализационните зони на АН спрямо пубертетното развитие при пациенти с МС показва незначим превес на подрастващите със завършено пубертетно развитие (IV-V стадий по Tanner) ( $p>0,05$ ).

Разпределението на областите на засягане на АН според степените на затлъстяване демонстрира статистически значим превес на затлъстяване II ст. спрямо затлъстяване III ст. при засягане на една област (шийна) (37,9%), както и при засягане на две зони (шия и аксилни) ( $p<0,05$ ). При засягане на повече от две локализационни области се наблюдава наличие само на затлъстяване II (3,8%) и III ст. (0,8%), липсат пациенти с по-ниска степен на затлъстяване. (Фиг.8)

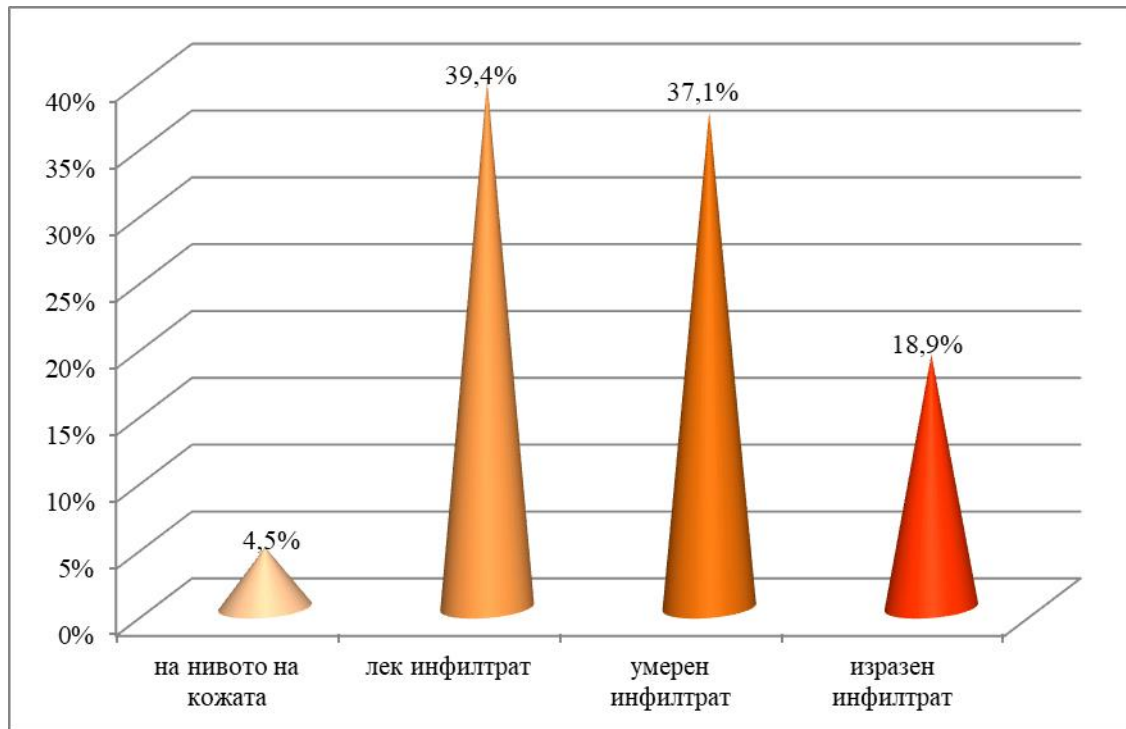


**Фигура 8:** Разпределение на локализационните области на акантозис нигриканс спрямо степените на затлъстяване при пациенти с метаболитен синдром

### 1.2.2 Разпределение на степените тежест на АН в шийната област според възрастта и пола при пациенти с МС

Данните от разпределението на тежестта на АН в шийната област при пациенти с МС сочат преваляване на децата с лек инфилтрат - 52 (39,4%) и с умерен - 49 (37,1%), последвани от тези с изразен инфилтрат - 25 (18,9%) и от пациентите с текстура на нивото на кожата, които са 6 (4,5%), без да се наблюдава статистически значима разлика между групите ( $p>0,05$ ). (Фиг.9)

## Резултати



**Фигура 9:** Разпределение на тежестта на акантозис нигриканс при пациенти с метаболитен синдром

Разпределението на тежестта на АН спрямо възрастовите групи показва незначим превес на възрастова група 13-15 год. при леката (17,4%) и умерена (15,9%) инфилтрация ( $p > 0,05$ ) (Табл.5).

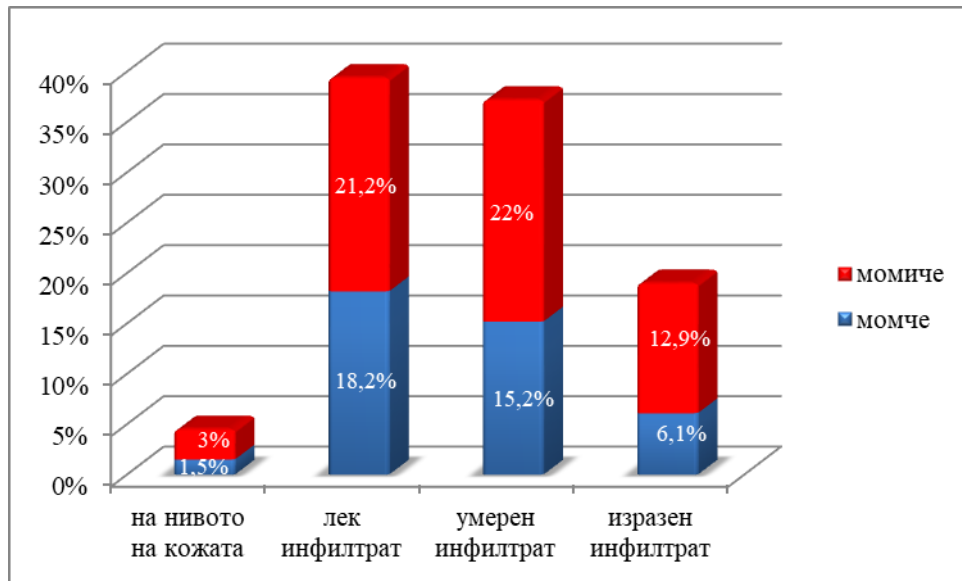
**Таблица 5:** Крос-таблица между възрастовата група и степените на тежест на АН

|                  |            |           | АН_текстура         |               |                  |                   | Общо    |
|------------------|------------|-----------|---------------------|---------------|------------------|-------------------|---------|
|                  |            |           | на нивото на кожата | лек инфилтрат | умерен инфилтрат | изразен инфилтрат |         |
| Възрастова група | 10-12 год. | Брой      | 2                   | 14            | 15               | 10                | 41      |
|                  |            | % от Общо | 1,5%                | 10,6%         | 11,4%            | 7,6%              | 31,1%   |
|                  | 13-15 год. | Брой      | 2                   | 23            | 21               | 9                 | 55      |
|                  |            | % от Общо | 1,5%                | 17,4%         | 15,9%            | 6,8%              | 41,7%   |
|                  | 16-18 год. | Брой      | 2                   | 15            | 13               | 6                 | 36      |
|                  |            | % от Общо | 1,5%                | 11,4%         | 9,8%             | 4,5%              | 27,3%   |
| Общо             |            | Брой      | 6                   | 52            | 49               | 25                | 132     |
|                  |            | % от Общо | 4,5%                | 39,4%         | 37,1%            | 18,9%             | 100,0 % |

Стойности, които споделят \* са статистически значими, при ниво на значимост  $p < 0,05$ .

Разпределението на тежестта на АН според пола показва превес на женския пол при всички степени на тежест на АН, без да се наблюдава статистически значима разлика спрямо мъжкия пол ( $p > 0,05$ ). (Фиг.10)

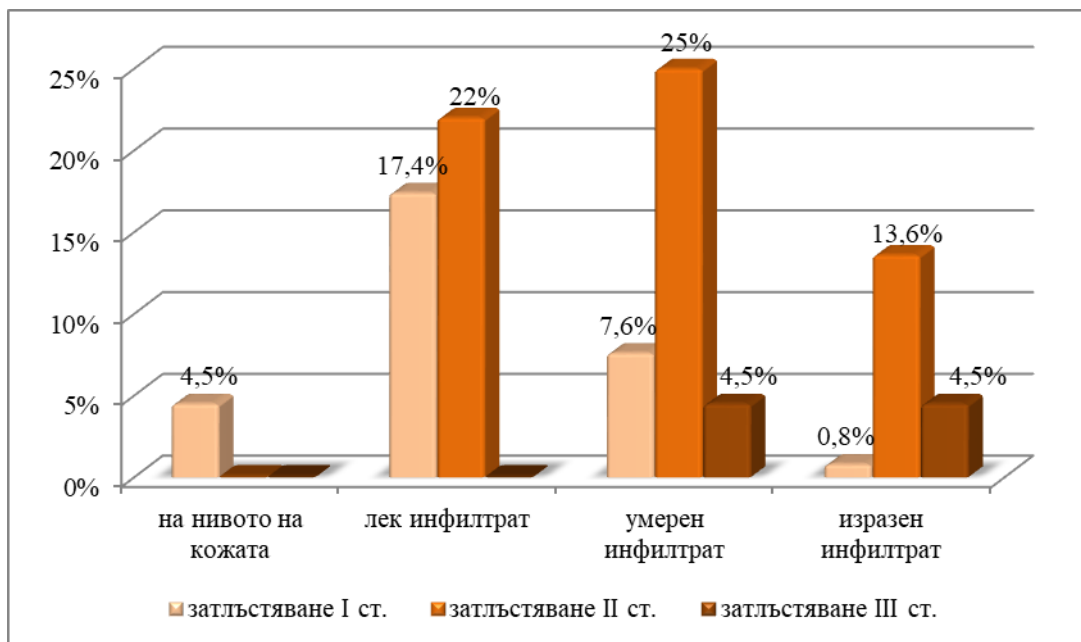
## Резултати



**Фигура 10:** Разпределение на тежестта на акантозис нигриканс според пола

Разпределението на тежестта на АН според стадия на полово развитие демонстрира незначим превес на децата със завършено пубертетно развитие (IV-V стадий по Tanner) ( $p > 0,05$ ).

Разпределението на тежестта на АН според степените на затлъстяване показва статистически значим превес на затлъстяване II ст. спрямо затлъстяване III ст. в групата с лека (22%) и умерена инфилтрация (25%) ( $p < 0,05$ ), както и незначим превес на затлъстяване II ст. спрямо III ст. в групата с изразен инфилтрат ( $p > 0,05$ ). (Фиг. 11)

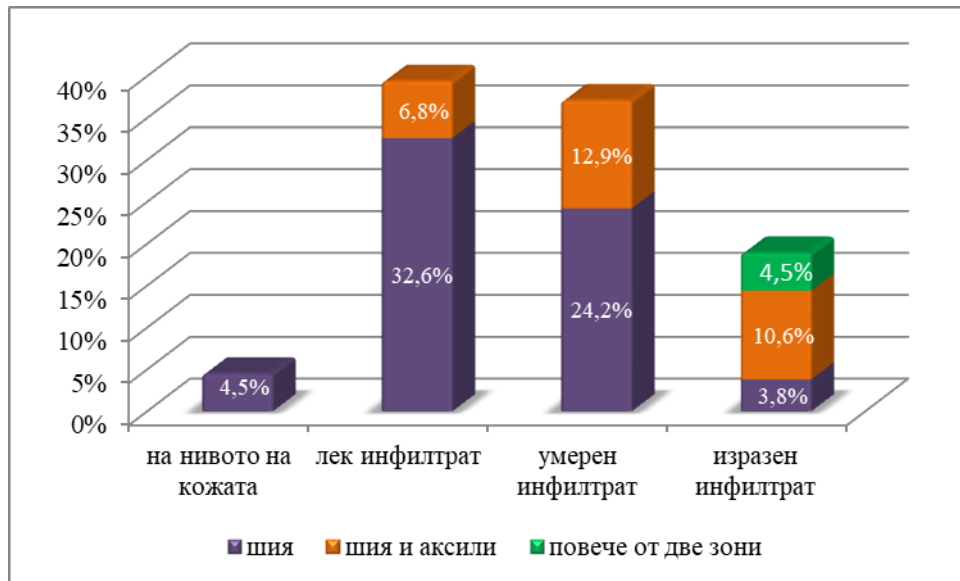


**Фигура 11:** Разпределение на тежестта на акантозис нигриканс спрямо степените на затлъстяване

## Резултати

### 1.2.3 Разпределение на степените на тежест на АН в шийната област според броя и вида засегнати участъци с АН при пациенти с МС

Разпределението на тежестта на АН, определена като процент по броя засегнати участъци е малко в една засегната област (шия) при текстура „на нивото на кожата“ (4,5%), преобладаващо в две засегнати зони при „лека“ и „умерена“ инфилтрация, следвано от повече от две зони на засягане при текстура „изразен инфилтрат“. (Фиг.12)



**Фигура 12:** Разпределение на тежестта на акантозис нигриканс според броя и типа на засегнатите зони на акантозис нигриканс при пациенти с метаболитен синдром

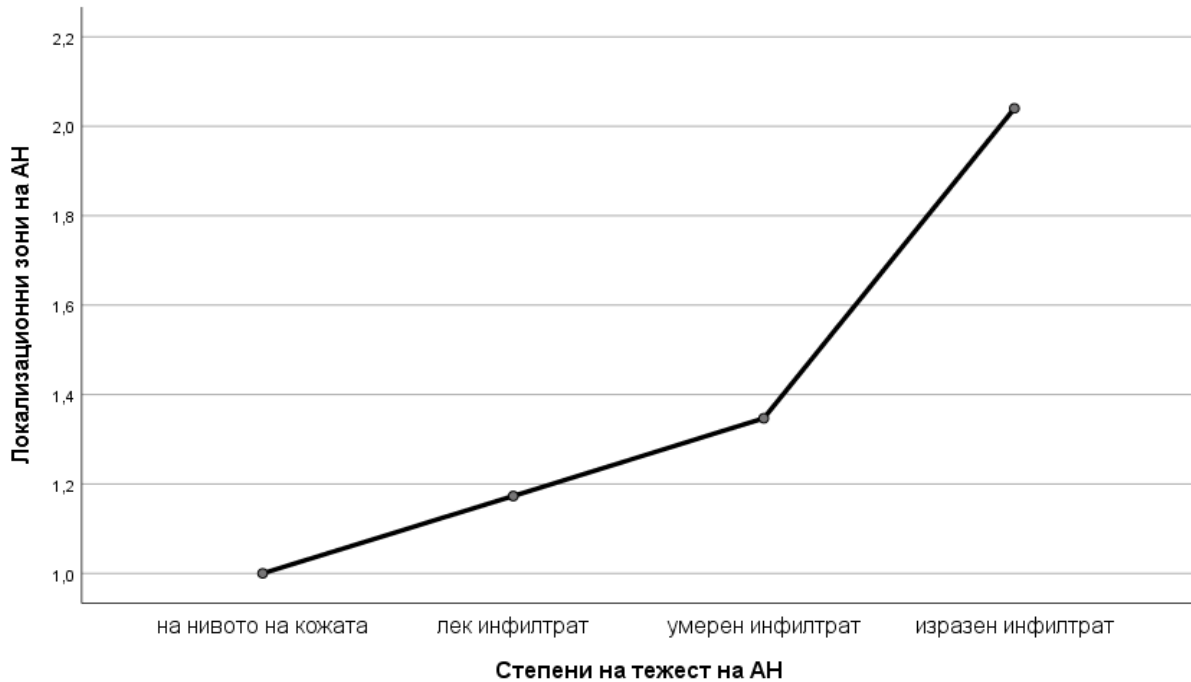
Наблюдава се тенденция за увеличаване броя на засегнатите участъци с нарастване степента на АН. Този факт ни насочи да определим дали степените на тежест на АН е значим закономерен фактор, който оказва влияние върху броя на засегнатите зони. Дисперсионният анализ демонстрира наличието на силно значима корелационна зависимост ( $p=0,000$ ). (Табл.6)

**Таблица 6:** ANOVA анализ на връзката степени на тежест на АН – брой и тип на засегнатите участъци

| ANOVA                                           |                    |     |                               |        |          |
|-------------------------------------------------|--------------------|-----|-------------------------------|--------|----------|
| Брой и тип засегнати зони с акантозис нигриканс |                    |     |                               |        |          |
|                                                 | Сума от квадратите | df  | Средна стойност от квадратите | F      | Sig. (p) |
| Между групите                                   | 14,011             | 3   | 4,670                         | 20,261 | ,000     |
| Вътре в групите                                 | 29,504             | 128 | ,231                          |        |          |
| Общо                                            | 43,515             | 131 |                               |        |          |

## Резултати

За преодоляване вероятността за грешка тип I, т.е вероятността за грешка на множествените сравнения, а оттам и за грешка на експеримента, използваме *post hoc* тестове, в частност тест по Bonferroni. Той потвърждава силните зависимости между степените на тежест на АН и броя засегнати зони, демонстрирайки: наличие на сигнификантна разлика между средните стойности на засегнатите зони на АН при различните степени на тежест, както и че с увеличаване степента на тежест на АН се увеличава броя засегнати зони при деца и подрастващи с МС. (Фиг.13)



**Фигура 13:** Средни стойности на локализационните зони на АН според степените на тежест на АН при деца с метаболитен синдром

### ***1.3 Епидемиологични данни за наличието, типа и родствена та обвързаност на фамилната обремененост за инсулин-резистентни състояния при деца и подрастващи с метаболитен синдром и акантозис нигриканс***

#### ***1.3.1 Честота на фамилната обремененост със заболявания, свързани с инсулинова резистентност при деца и подрастващи с метаболитен синдром***

При родителите на всички изследвани 168 деца с МС е проведено анкетно проучване за наличие на фамилна обремененост с едно или повече инсулин-резистентни състояния (абдоминално затлъстяване, захарен диабет тип 2, сърдечно-съдови заболявания/инциденти) според родството по

## Резултати

сърбрена линия от първа и втора степен. Родителите на 149 (88,7%) деца съобщават за наличие на такава фамилна обремененост при един или повече роднини от първа и/или втора сърбрена линия, без да се установява значима полова разлика при обременените. (Табл.7)

**Таблица 7:** Крос-таблица на фамилността за инсулин-резистентни състояния и пола при пациенти с метаболитен синдром

|           |              |           | Пол   |        | Общо   |
|-----------|--------------|-----------|-------|--------|--------|
|           |              |           | момче | момиче |        |
| Фамилност | обременени   | Общо      | 68    | 81     | 149    |
|           |              | % от Общо | 40,5% | 48,2%  | 88,7%  |
|           | необременени | Брой      | 8     | 11     | 19     |
|           |              | % от Общо | 4,8%  | 6,5%   | 11,3%  |
| Общо      |              | Брой      | 76    | 92     | 168    |
|           |              | % от Общо | 45,2% | 54,8%  | 100,0% |

Стойности, които споделят \* са статистически значими, при ниво на значимост  $p < 0,05$ .

На таблица 8 е представено разпределението на фамилността за инсулин-резистентни състояния при 149 деца от различни възрастови групи. Наблюдава се превес на възрастова категория 13-15 год. - 57 (33,9%), следвана от възрастова група 10-12 год. - 53 (31,5%) и категория 16-18 год. – 39 (23,2%), без значима разлика между трите групи ( $p > 0,05$ ).

**Таблица 8:** Крос-таблица между фамилната обремененост за инсулин-резистентни състояния и възрастовата група при пациенти с метаболитен синдром

|           |              |           | Възрастова група |            |            | Общо   |
|-----------|--------------|-----------|------------------|------------|------------|--------|
|           |              |           | 10-12 год.       | 13-15 год. | 16-18 год. |        |
| Фамилност | обременени   | Брой      | 53               | 57         | 39         | 149    |
|           |              | % от Общо | 31,5%            | 33,9%      | 23,2%      | 88,7%  |
|           | необременени | Брой      | 3                | 9          | 7          | 19     |
|           |              | % от Общо | 1,8%             | 5,4%       | 4,2%       | 11,3%  |
| Общо      |              | Брой      | 56               | 66         | 46         | 168    |
|           |              | % от Общо | 33,3%            | 39,3%      | 27,4%      | 100,0% |

Стойности, които споделят \* са статистически значими, при ниво на значимост  $p < 0,05$ .

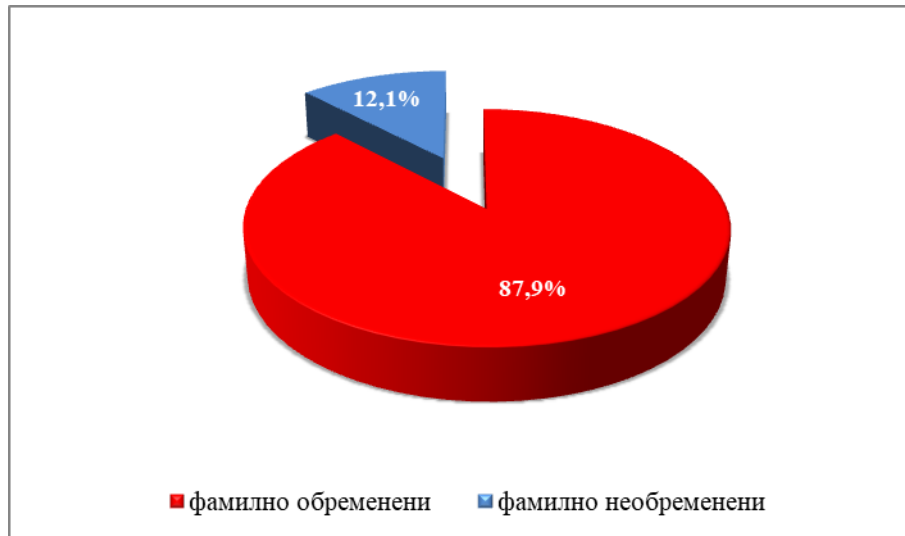
### 1.3.2 Честота и разпределение на фамилната обремененост с инсулинова резистентност според възрастта и пола при деца и подрастващи с акантозис нигриканс

В изследваната група с АН се наблюдава същата тенденция в честотата на разпространение на фамилната обремененост за инсулин-резистентни състояния, както в общата група с метаболитен синдром. На фиг.14 е представен относителния дял на фамилно обременените и фамилно



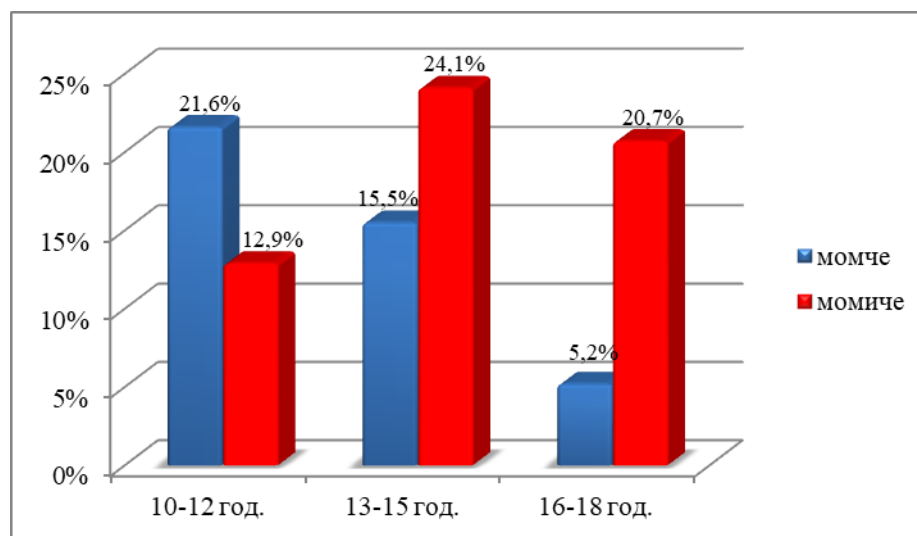
## Резултати

необременените за инсулин-резистентни състояния, демонстрирайки значителен превес на фамилно обременените деца – 116 (87,9%).



**Фигура 14:** Относителен дял на фамилната обремененост за инсулин-резистентни състояния при пациенти с акантозис нигриканс

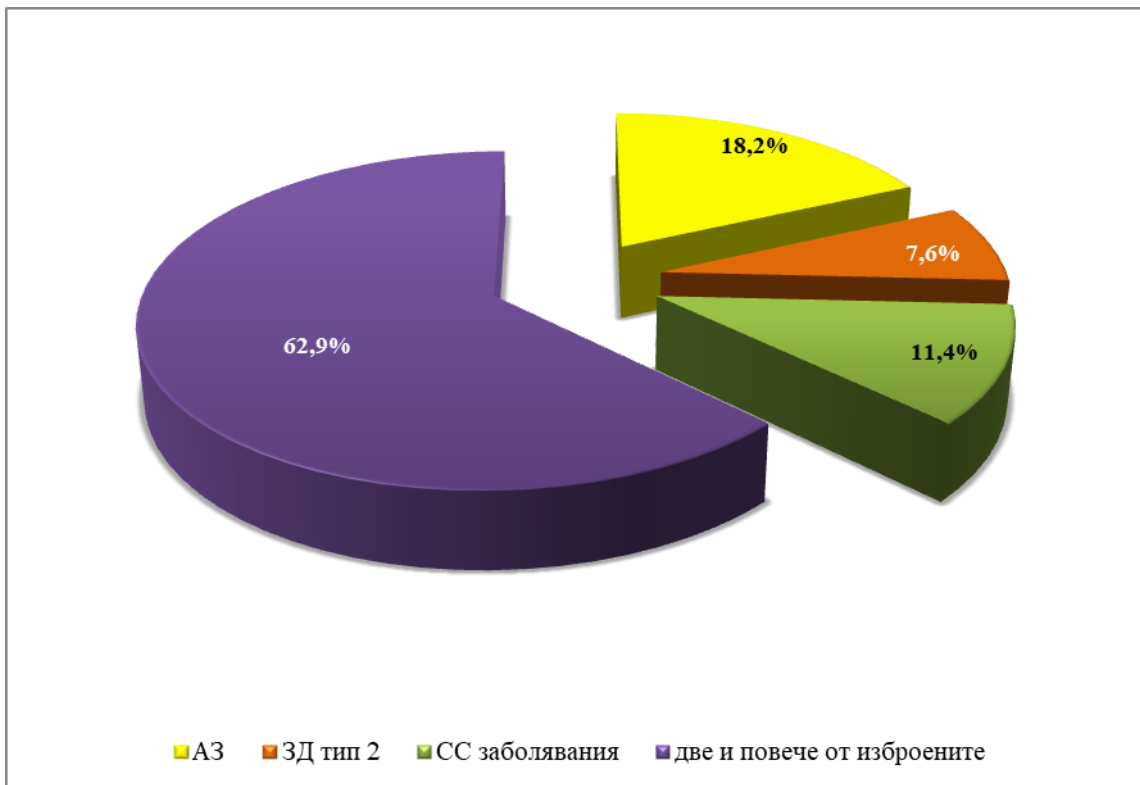
На фиг.15 е представено разпределение на наличието на фамилна обремененост за инсулин-резистентни състояния според възрастовата група и пола на пациентите с АН. Наблюдава се превес на възрастова категория 13-15 год. (39,6%). Във възрастова група 10-12 год. се наблюдава сигнификантен превес на мъжкия пол - 25 (21,6%) момчета и 15 (12,9) момичета ( $p < 0,05$ ). В категория 13-15 год. има 18 (15,5%) момчета и 28 (24,1%) момичета, без значима разлика ( $p > 0,05$ ). Във възрастта 16-18 год. се наблюдава статистически значим превес на женския пол – 24 (20,7%) момичета на 6 (5,2%) момчета ( $p < 0,05$ ).



**Фигура 15:** Разпределение на наличието на фамилната обремененост според пола и възрастта при пациенти с акантозис нигриканс

*1.3.3 Разпределение, честота и корелационни зависимости на фамилната обремененост според типа на заболяването и родствена обвързаност при деца и подрастващи с акантозис нигриканс*

Разпределението на фамилната обремененост за инсулин-резистентни състояния според типа на заболяването (абдоминално затлъстяване, захарен диабет тип 2, сърдечно-съдова патология или с две или повече от изброените) сочи значителен превес на фамилно обременените с две или повече инсулин-резистентни състояния (62,9%). (Фиг.16)



**Фигура 16:** *Разпределение на фамилната обремененост за инсулин-резистентни състояния според типа на заболяването при пациенти с акантозис нигриканс*

Изследвайки влиянието на фамилната обремененост за ИР-състояния според типа на заболяването върху степените на тежест и областите на засягане на АН, е приложен дисперсионен анализ. При ANOVA анализ на връзката между тежестта и локализационните зони на АН в различните групи фамилна обремененост за инсулин-резистентни състояния според типа на заболяването, не се наблюдава статистически значима зависимост ( $p > 0,05$ ). Следователно, можем да заключим, че фамилната обремененост за инсулин-резистентни състояния според типа на заболяването не е фактор, влияещ върху степените на тежест и броя и типа на засегнатите участъци на АН. (Табл.9, Табл.10)

## Резултати

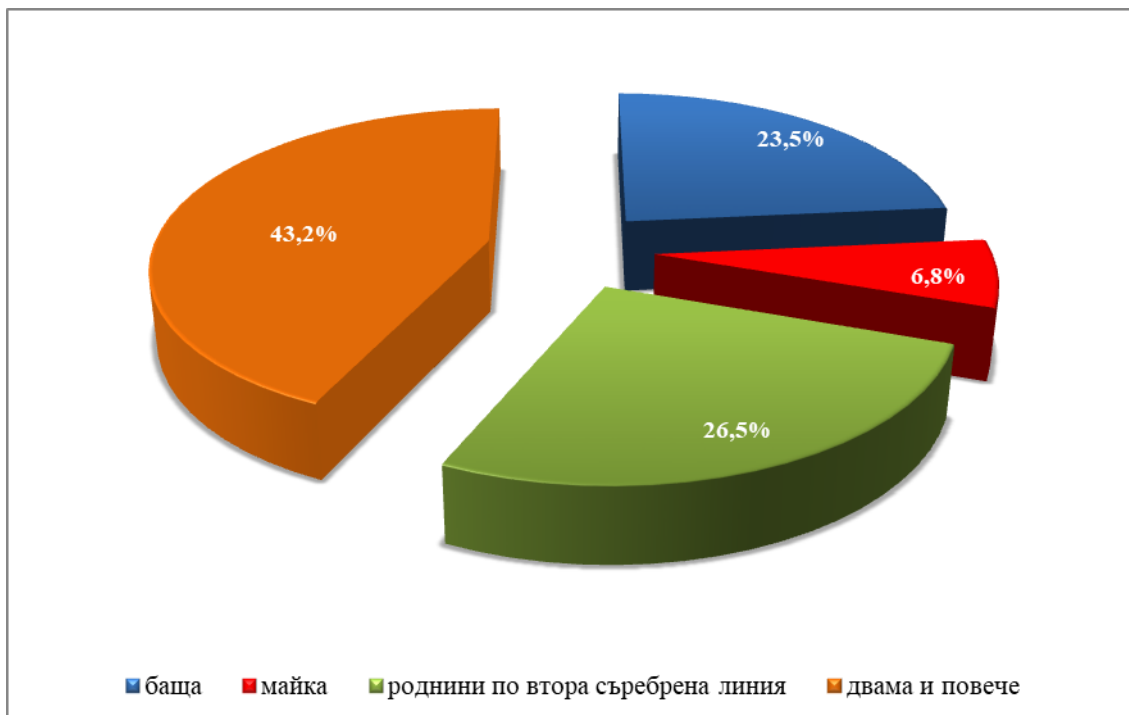
**Таблица 9:** ANOVA анализ на тежестта на акантозис нигриканс и фамилната обремененост

| ANOVA                                    |                    |     |                               |       |          |
|------------------------------------------|--------------------|-----|-------------------------------|-------|----------|
| Степени на тежест на акантозис нигриканс |                    |     |                               |       |          |
|                                          | Сума от квадратите | df  | Средна стойност от квадратите | F     | Sig. (p) |
| Между групите                            | 4,178              | 3   | 1,393                         | 2,090 | ,105     |
| Вътре в групите                          | 85,299             | 128 | ,666                          |       |          |
| Общо                                     | 89,477             | 131 |                               |       |          |

**Таблица 10:** ANOVA анализ на областите на засягане на акантозис нигриканс и фамилната обремененост

| ANOVA                                           |                    |     |                               |       |          |
|-------------------------------------------------|--------------------|-----|-------------------------------|-------|----------|
| Брой и тип засегнати зони с акантозис нигриканс |                    |     |                               |       |          |
|                                                 | Сума от квадратите | df  | Средна стойност от квадратите | F     | Sig. (p) |
| Между групите                                   | ,972               | 1   | ,972                          | 2,970 | ,087     |
| Вътре в групите                                 | 42,543             | 130 | ,327                          |       |          |
| Общо                                            | 43,515             | 131 |                               |       |          |

Разпределението на фамилната обремененост за инсулин-резистентни състояния според родствената обвързаност показва незначимо преобладаване на децата, обременени с двама или повече роднини от първа и/или втора сребрена линия – 57 (43,2%) ( $p > 0,05$ ). (Фиг.17)



**Фигура 17:** Разпределение на фамилната обремененост за инсулин-резистентни състояния според родствената обвързаност при пациенти с акантозис нигриканс

## Резултати

Изследвайки влиянието на фамилната обремененост за ИР-състояния според родствената обвързаност (баща, майка, роднини от II съребрена линия) върху степените на тежест и областите на засягане на АН, е приложен дисперсионен анализ. При ANOVA анализ на връзката между тежестта и локализационните зони на АН в различните групи фамилна обремененост за инсулин-резистентни състояния според типа родствена връзка се наблюдава статистически значима зависимост между типа родствена обремененост и тежестта на АН ( $p=0,03$ ). (Табл.11)

**Таблица 11:** ANOVA анализ на тежестта на акантозис нигриканс и фамилната обремененост според типа родствена връзка

| ANOVA                                    |                    |     |                               |       |          |
|------------------------------------------|--------------------|-----|-------------------------------|-------|----------|
| Степени на тежест на акантозис нигриканс |                    |     |                               |       |          |
|                                          | Сума от квадратите | df  | Средна стойност от квадратите | F     | Sig. (p) |
| Между групите                            | 5,701              | 3   | 1,900                         | 2,904 | ,037     |
| Вътре в групите                          | 83,776             | 128 | ,655                          |       |          |
| Общо                                     | 89,477             | 131 |                               |       |          |

За преодоляване вероятността за грешка тип I, т.е вероятността за грешка на множествените сравнения, а оттам и за грешка на експеримента, използваме *post hoc* тестове, в частност тест по Bonferroni. Той потвърждава силните зависимости между степените на тежест на АН и фамилната обремененост според типа родствена обвързаност, демонстрирайки: наличие на сигнификантна разлика между средните стойности на степените на тежест на АН при различните родствени връзки, както и че при обременените по баща се наблюдава по-висока степен на тежест на АН. (Фиг.18)

По отношение на връзката фамилна обремененост според типа родствена връзка и областите на засягане на АН, не се наблюдава статистически значима зависимост ( $p>0,05$ ). Следователно, можем да заключим, че фамилната обремененост за инсулин-резистентни състояния според типа на родствената връзка не е фактор, влияещ върху броя и типа засегнати участъци с АН. (Табл.12).

## Резултати



**Фигура 18:** Средни стойности на тежестта на АН според родствената обремененост при деца с метаболитен синдром

**Таблица 12:** ANOVA анализ на областите на засягане на акантозис нигриканс в различните групи фамилна обремененост според родствената връзка

| ANOVA                                           |                    |     |                               |      |          |
|-------------------------------------------------|--------------------|-----|-------------------------------|------|----------|
| Брой и тип засегнати зони с акантозис нигриканс |                    |     |                               |      |          |
|                                                 | Сума от квадратите | df  | Средна стойност от квадратите | F    | Sig. (p) |
| Между групите                                   | ,760               | 3   | ,253                          | ,759 | ,519     |
| Вътре в групите                                 | 42,755             | 128 | ,334                          |      |          |
| Общо                                            | 43,515             | 131 |                               |      |          |

## 2. РЕЗУЛТАТИ ОТ ПРОУЧВАНЕ НА ОСНОВНИТЕ КОМПОНЕНТИ НА КОМПЛЕКСА, ХАРАКТЕРИЗИРАЩ МЕТАБОЛИТНИЯ СИНДРОМ (НАДНОРМЕНА АБДОМИНАЛНА МАСТНА ТЪКАН, ИНСУЛИНОВ, ВЪГЛЕХИДРАТЕН И КАРДИО-ЛИПИДЕН СТАТУС) И ВРЪЗКИТЕ МУ СЪС СТЕПЕНТА НА ИЗЯВА И ЛОКАЛИЗАЦИЯТА НА АКАНТОЗИС НИГРИКАНС

### 2.1 Оценка на корелационните зависимости на степените на тежест на акантозис нигриканс с показателите, характеризиращи количеството и абдоминалното разпределение на наднормената мастна тъкан в организма, инсулиновия, въглехидратния и кардио-липидния статус при деца и подрастващи с метаболитен синдром

При оценяване зависимостите на степените на тежест на АН с показателите, характеризиращи количеството (BMI) и абдоминалното разпределение на наднормената мастна тъкан в организма (OT),

## Резултати

инсулиновия (IRI, НОМА-IR, QUICKI), въглехидратния (глюкоза на 0 мин. и 120 мин. от ОГТТ) и кардио-липидния статус (холестерол, трилигидериди, HDL-холестерол, систолно и диастолно артериално налягане) при деца и подрастващи с метаболитен синдром, най-напред е приложен корелационен анализ за проверка наличие на статистически значими взаимовръзки между изследваните показатели. Установяват се следните сигнификантни\* зависимости между тежестта на АН и изследваните показатели (Табл.13):

- значителни по сила правопрпорционални корелационни зависимости: IRI ( $r=0,710$ ;  $p=0,000$ ), НОМА-IR ( $r=0,685$ ;  $p=0,000$ );
- значителни по сила обратнопрпорционални корелационни зависимости: QUICKI ( $r=-0,637$ ;  $p=0,000$ );
- умерени по сила правопрпорционални корелационни зависимости: BMI ( $r=0,486$ ;  $p=0,000$ ), ОТ ( $r=0,469$ ;  $p=0,000$ );
- незначителни по сила корелационни зависимости: глюкоза 120' ( $r=0,247$ ;  $p=0,004$ ), триглицериди ( $r=0,188$ ;  $p=0,031$ ), систолично артериално налягане ( $r=0,173$ ;  $p=0,048$ ), диастолично артериално налягане ( $r=0,274$ ,  $p=0,001$ ).

*Таблица 13: Корелационен анализ между степените на тежест на акантозис нигриканс и изследваните показатели*

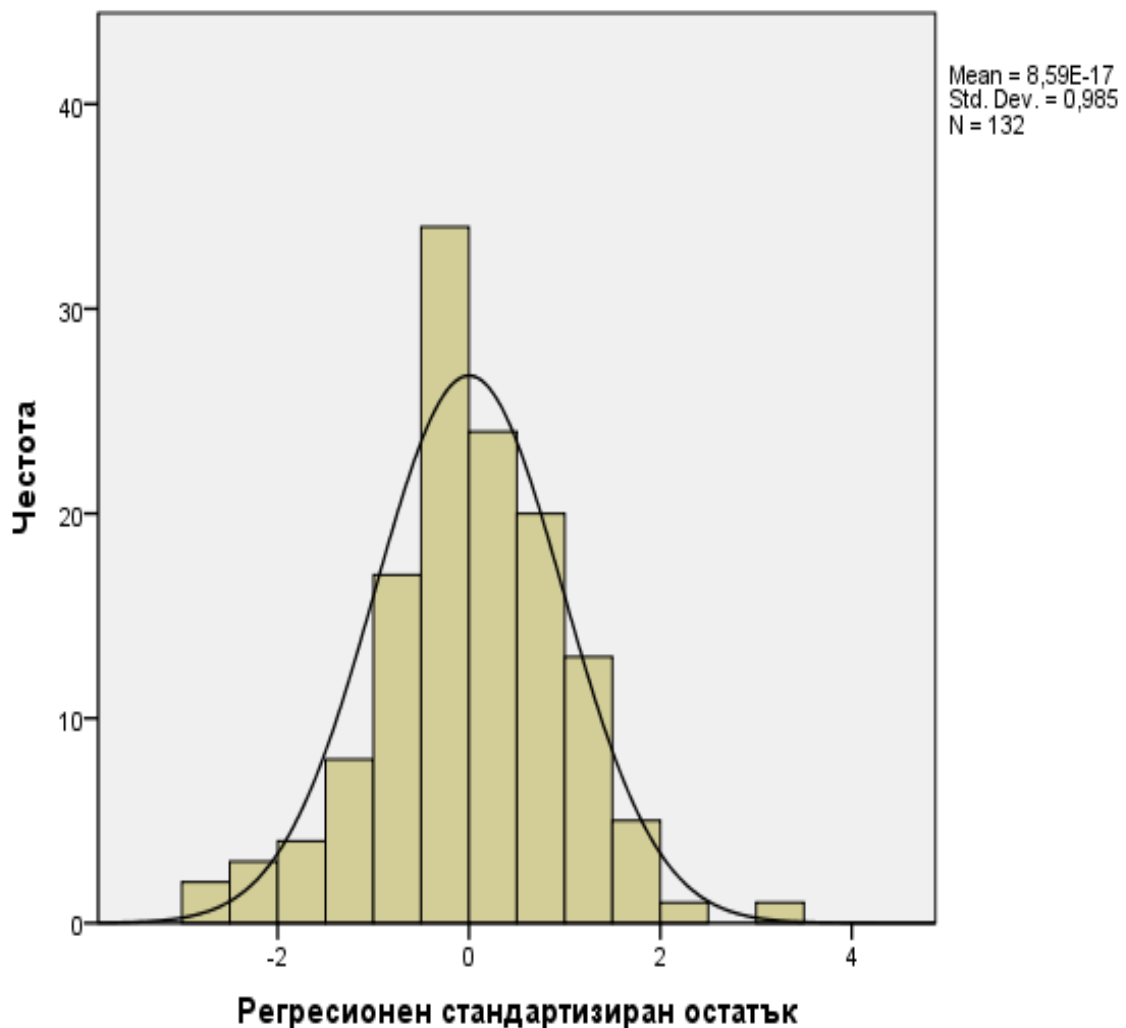
| Степени на тежест на АН | Корелация по Pearson (r) | p      |
|-------------------------|--------------------------|--------|
| BMI                     | 0,486                    | *0,000 |
| ОТ                      | 0,469                    | *0,000 |
| Глюкоза 0'              | 0,124                    | 0,158  |
| Глюкоза 120'            | 0,247                    | *0,004 |
| IRI                     | 0,710                    | *0,000 |
| НОМА-IR                 | 0,685                    | *0,000 |
| QUICKI                  | -0,637                   | *0,000 |
| Холестерол              | 0,030                    | 0,730  |
| Триглицериди            | 0,188                    | *0,031 |
| HDL-холестерол          | -0,039                   | 0,656  |
| Систолично налягане     | 0,173                    | *0,048 |
| Диастолично налягане    | 0,274                    | *0,001 |
| * $p<0,05$              |                          |        |

За оценка ефекта на факторите, с които се установяват сигнификантни корелационни зависимости, върху степените на тежест на АН, се конструира математически модел на взаимодействие между изучаваните явления чрез прилагане на множествена линейна регресия. За целта са спазени следните изисквания, наложени от методът на най-малките квадрати (Least Square Differences – LSD):

## Резултати

- нормалност на разпределение на данните;
- голяма по обем извадка – 7-8 пъти по-голяма от броя на променливите величини, включени в анализа, даваща достоверна представа за степента на връзка между променливите;
- независимост на променливите величини – за избягване на мултиколинеарност (връзка между повече от две променливи) от регресионния модел трябва да се изключат корелиращите независими променливи величини с установен корелационен коефициент ( $r$ ) по-голям от 0,8.

Нормалността на разпределението е графично представена чрез построяване на хистограма, демонстрираща приблизително централно разположение на категориите данни (по хоризонталната ос), с висока относителна честота (по вертикалата) и симетричен полигон на разпределението. Това предполага нормалност на разпределението. (Фиг.19)



Фигура 19: Хистограма на разпределението

## Резултати

Преди да се извърши оценка на размера на извадката се прилагат следните критерии за включване на променливите величини. За още по-голяма достоверност при включване на независимите променливи е приложен стъпков регресионен анализ – на всеки етап от проверката за избор на фактори се извършва нова проверка на вече включените в предходните етапи фактори. От регресионния анализ отпадат освен показателите, при които не са открити значими зависимости: глюкоза 0 мин., холестерол и HDL-холестерол, така и тези при които са открити незначителни по сила корелационни зависимости ( $r < 0,3$ ): триглицериди, систолично и диастолично артериално налягане. Така построения многофакторен регресионен модел включва: един зависим (результативен) признак – степените на тежест на АН, и пет независими (фактор-признаци) – BMI, OT, IRI, HOMA-IR и QUICKI ( $r < 0,8$ ).

За оценка размера на извадката, която трябва да бъде поне 8 пъти по-голяма от броя на включените в анализа променливи величини (5 на брой), се установява достатъчно голям размер на изследваната извадка ( $8 \times 5 = 40$ ) – повече от 3 пъти по-голяма ( $N = 132$ ).

След като се установи, че конструираният модел описва добре експерименталните данни, следваща стъпка е използването на модела за предикция или изясняване на механизмите на изследваните процеси. Преди обаче един модел да може да се използва на практика, той следва да бъде валидизиран, т.е да има добри екстраполационни качества.

Така конструираният регресионен модел цели да оцени значимостта на BMI, OT, IRI, HOMA-IR и QUICKI като фактори, предсказващи степените на тежест на АН. Значимостта на регресионния модел е потвърдена с помощта на дисперсионен анализ (ANOVA) ( $p = 0,000$ ) (Табл. 14 ).

**Таблица 14:** Оценка на значимостта на регресионния модел

| ANOVA <sup>b</sup>                                                      |          |                    |     |                |        |                   |
|-------------------------------------------------------------------------|----------|--------------------|-----|----------------|--------|-------------------|
| Модел                                                                   |          | Сума от квадратите | df  | Среден квадрат | F      | p                 |
| 1                                                                       | Регресия | 52,329             | 5   | 10,466         | 35,499 | ,000 <sup>a</sup> |
|                                                                         | Остатък  | 37,148             | 126 | ,295           |        |                   |
|                                                                         | Общо     | 89,477             | 131 |                |        |                   |
| a. Предиктори: (Константа), QUICKI, BMI , HOMA_IRI, обиколка_талия, IRI |          |                    |     |                |        |                   |
| b. Зависима променлива: Степени на тежест на АН                         |          |                    |     |                |        |                   |



## Резултати

Регресионният модел е валидизиран въз основа на следните критерии:

### 1. Проверка за наличие на силно отличаващи се стойности (outliers).

За целта минималната и максималната стойност на стандартизираните остатъци не трябва да надвишава  $\pm 3$ . В нашия случай не се наблюдават такива отклонения (Табл. 15).

**Таблица 15:** Тест за оценка наличието на силно отличаващи се стойности

| Статистика на остатъците <sup>b</sup> |           |            |        |                   |     |
|---------------------------------------|-----------|------------|--------|-------------------|-----|
|                                       | Минимална | Максимална | Средна | Станд. отклонение | N   |
| Предсказана стойност                  | ,29       | 2,14       | 1,22   | ,632              | 132 |
| Остатък                               | -0,432    | 1,180      | ,000   | ,533              | 132 |
| Стандартизирана предсказана стойност  | -0,245    | 1,853      | ,000   | 1,000             | 132 |
| Стандартизиран остатък                | -1,636    | 2,578      | ,000   | ,981              | 132 |

а. Зависима променлива: Степени на тежест на АН

### 2. Проверка за независимост на данните

Проверката е осъществена въз основа на статистиката на Durbin-Watson. Стойности на d, близки до 2, сочат наличие на независимост. (Табл. 16)

**Таблица 16:** Статистика на Durbin-Watson за проверка на независимостта на данните

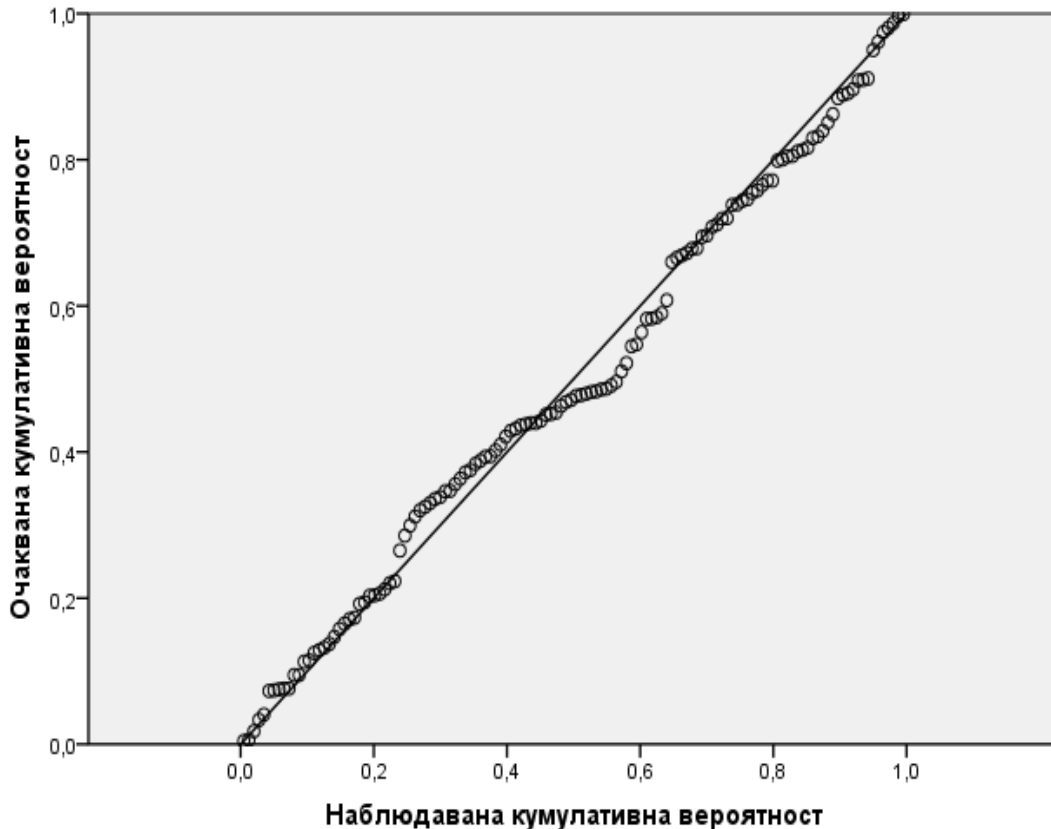
| Описание на модела <sup>b</sup> |                   |                |                         |                   |                   |
|---------------------------------|-------------------|----------------|-------------------------|-------------------|-------------------|
| Модел                           | R                 | R <sup>2</sup> | Изравнен R <sup>2</sup> | Стандартна грешка | Durbin-Watson (d) |
| 1                               | ,765 <sup>a</sup> | ,585           | ,568                    | ,543              | 2,121             |

а. Предиктори: (Константа), QUICKI, BMI, НОМА\_IRI, обиколка\_талия, IRI  
 б. Зависима променлива: Степени на тежест на АН

### 3. Проверка за нормалност на разпределението на остатъците

## Резултати

Остатъците се използват като мярка за експериментална грешка и се дефинират като разликата между предсказаната от модела стойност и реално регистрираната (наблюдавана) такава. Графиката следва да е права линия, когато стойностите отговарят на изискването за нормалност, както е в случая. (Фиг.20)



**Фиг. 20** Нормална P-P графика на регресионните стандартизирани остатъци. Зависима променлива – степени на тежест на АН

Цел на проучването също така е да установи статистическата значимост на всеки от независимите фактори (BMI, OT, IRI, HOMA-IR и QUICKI) като предиктори за степените на тежест на АН при контролираното влияние на всички фактори, включени в модела на изследваната връзка. От изследваните пет променливи величини, е установено едновременното влияние на три от тях – BMI ( $p=0,02$ ), IRI ( $p=0,05$ ) и QUICKI ( $p=0,01$ ) върху тежестта на АН. Останалите два параметъра – OT и HOMA-IR са изключени от регресионния модел, поради наличие на мултиколинеарност – значителни по сила сигнификантни зависимости с другите, включени в модела независими променливи, съответно с BMI ( $r=0,79$ ;  $p=0,000$ ) и IRI ( $r=0,95$ ;  $p=0,000$ ) Регресионните коефициенти (бета) на трите фактора, влияещи върху тежестта на АН са положителни за BMI ( $\beta=0,216$ ) и за IRI ( $\beta= 0,354$ ) и отрицателен за QUICKI ( $\beta=-0,214$ ), което означава, че с

## Резултати

нарастване стойността на BMI и IRI с единица, степента на АН нараства съответно с 0,216 и 0,354, и с намаляване на QUICKI с единица, тежестта на АН се увеличава с 0,214. (Табл.17)

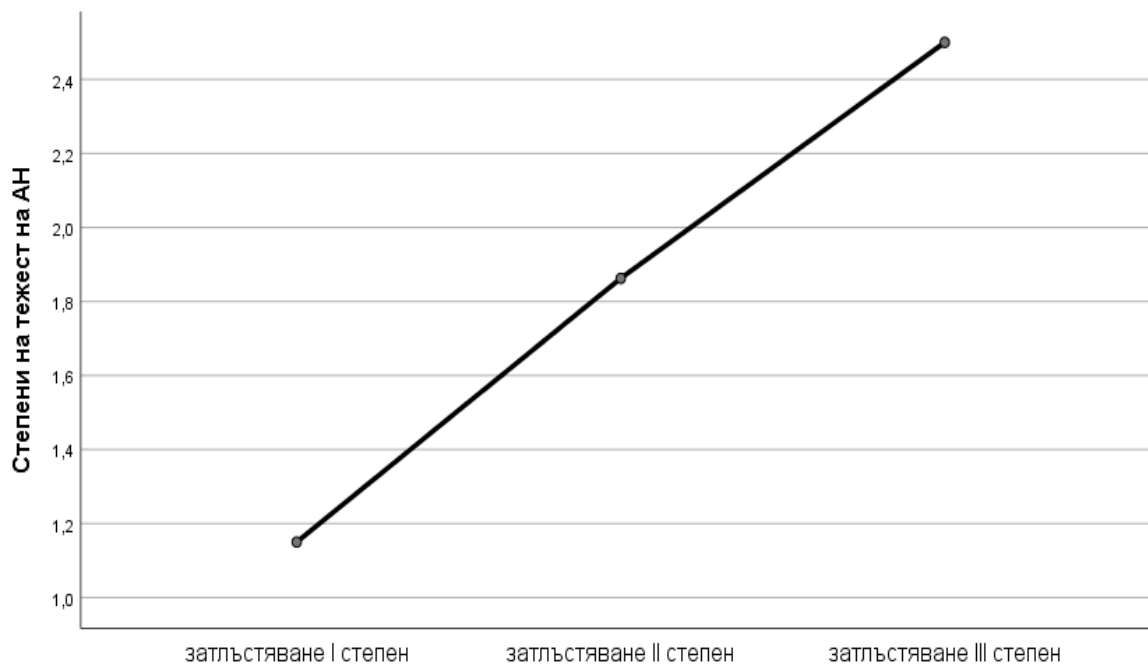
**Таблица 17:** Оценка на значимостта на множествения регресионния модел

| Коефициенти <sup>а</sup> |                |                               |               |                             |        |       |
|--------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|-----------------------------|--------|-------|
| Модел                    |                | Нестандартизирани коефициенти |               | Стандартизирани коефициенти | t      | p     |
|                          |                | B                             | Станд. грешка | Бета                        |        |       |
| 1                        | (Константа)    | ,928                          | ,759          |                             | 1,222  | ,224  |
|                          | ITM            | ,031                          | ,014          | ,216                        | 2,288  | ,024* |
|                          | обиколка_талия | ,002                          | ,007          | ,035                        | ,363   | ,717  |
|                          | IRI            | ,020                          | ,011          | ,354                        | 1,915  | ,058* |
|                          | HOMA_IRI       | ,026                          | ,041          | ,111                        | ,623   | ,534  |
|                          | QUICKI         | -2,421                        | ,974          | -,214                       | -2,485 | ,014* |

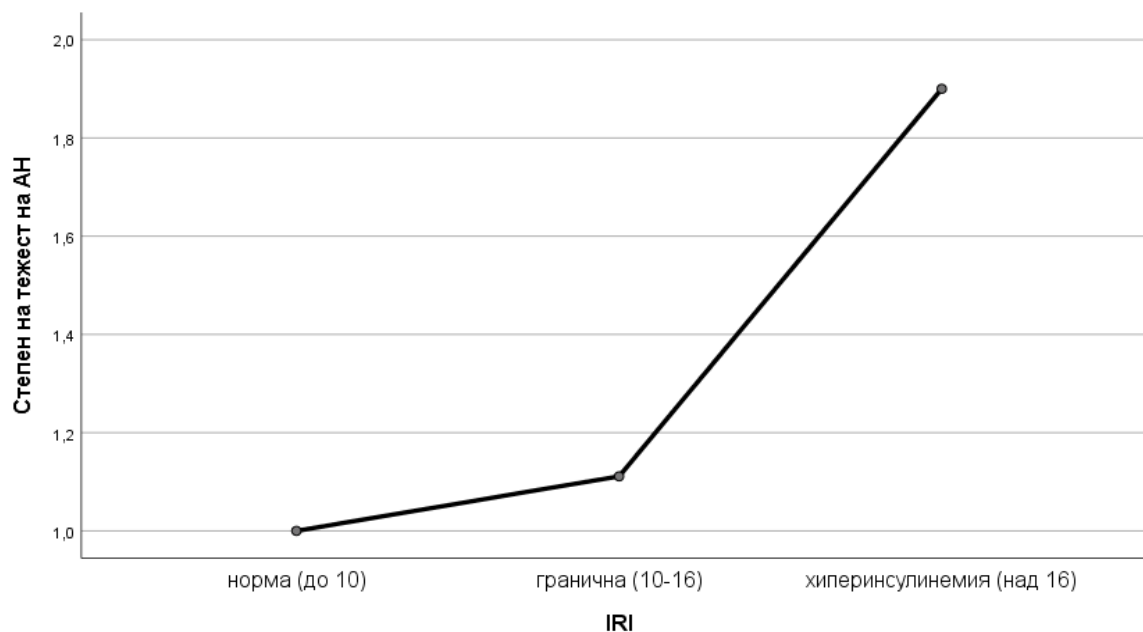
а. Зависима променлива: Степени на тежест на АН

Анализът на данните показва, че количеството наднормена мастна тъкан (BMI), показателят, характеризиращ базалната хиперинсулинемия и инсулинова резистентност (IRI) и този, характеризиращ инсулиновата чувствителност (QUICKI) са значими прогностични фактори за степените на тежест на акантозис нигриканс. С нарастване количеството наднормена мастна тъкан и инсулиновата резистентност, и с намаляване на инсулиновата чувствителност, нарастват степените на тежест на АН. (Фиг.21, Фиг.22, Фиг.23)

## Резултати

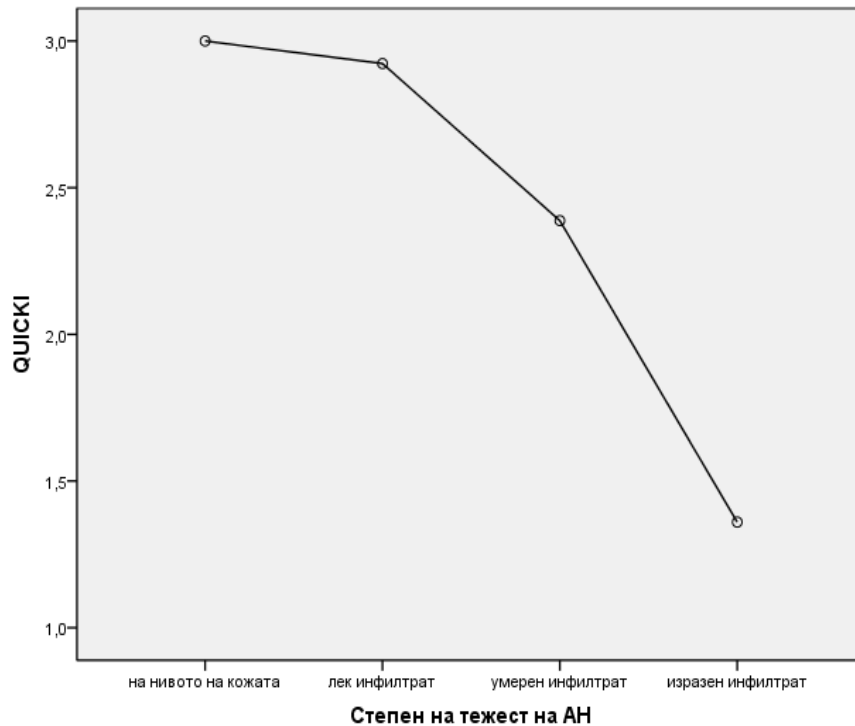


**Фигура 21:** Средни стойности на степените на тежест на АН шийната област при различните степени на затлъстяване според ВМІ при деца и подрастващи с МС



**Фигура 22:** Средни стойности на степените на тежест на АН в шийната област според показателя, характеризиращ инсулиновия статус (IRI) при деца и подрастващи с МС

## Резултати



**Фигура 23:** Средни стойности на QUICKI според степените на тежест на АН при деца и подрастващи с МС

Наличието на мултиколинearност в предходния регресионен модел ни дава основание за изграждане на нов, включващ изключените от предния независими променливи – ОТ и НОМА-IR с цел да се провери хипотезата за значимостта на тези параметри върху степените на тежест на АН. Значимостта на регресионния модел е потвърдена с помощта на дисперсионен анализ (ANOVA) ( $p=0,000$ ). (Табл.18)

**Таблица 18:** Оценка на значимостта на регресионния модел

| ANOVA <sup>b</sup>                                                      |          |                    |     |                |        |                   |
|-------------------------------------------------------------------------|----------|--------------------|-----|----------------|--------|-------------------|
| Модел                                                                   |          | Сума от квадратите | df  | Среден квадрат | F      | p                 |
| 1                                                                       | Регресия | 47,066             | 2   | 23,533         | 71,579 | ,000 <sup>a</sup> |
|                                                                         | Остатък  | 42,411             | 129 | ,329           |        |                   |
|                                                                         | Общо     | 89,477             | 131 |                |        |                   |
| a. Предиктори: (Константа), QUICKI, BMI , НОМА_IRI, обиколка_талия, IRI |          |                    |     |                |        |                   |
| b. Зависима променлива: Степени на тежест на АН                         |          |                    |     |                |        |                   |

Регресионният модел е валидизиран въз основа на следните критерии:

## Резултати

### 1. Проверка за наличие на силно отличаващи се стойности (outliers).

За целта минималната и максималната стойност на стандартизираните остатъци не трябва да надвишава  $\pm 3$ . В нашия случай не се наблюдават такива отклонения. (Табл. 19)

*Таблица 19: Тест за оценка наличието на силно отличаващи се стойности*

| Статистика на остатъците <sup>b</sup>           |           |            |        |                   |     |
|-------------------------------------------------|-----------|------------|--------|-------------------|-----|
|                                                 | Минимална | Максимална | Средна | Станд. отклонение | N   |
| Предсказана стойност                            | ,60       | 4,19       | 1,70   | ,599              | 132 |
| Остатък                                         | -1,442    | 1,832      | ,000   | ,569              | 132 |
| Стандартизирана предсказана стойност            | -1,836    | 4,141      | ,000   | 1,000             | 132 |
| Стандартизиран остатък                          | -2,515    | 3,044      | ,000   | ,992              | 132 |
| а. Зависима променлива: Степени на тежест на АН |           |            |        |                   |     |

### 2. Проверка за независимост на данните

Проверката е осъществена въз основа на статистиката на Durbin-Watson. Стойности на d, близки до 2, сочат наличие на независимост. (Табл. 20)

*Таблица 20: Статистика на Durbin-Watson за проверка на независимостта на данните*

| Описание на модела <sup>b</sup>                                        |                   |                |                         |                   |                   |
|------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------|-------------------------|-------------------|-------------------|
| Модел                                                                  | R                 | R <sup>2</sup> | Изравнен R <sup>2</sup> | Стандартна грешка | Durbin-Watson (d) |
| 1                                                                      | ,725 <sup>a</sup> | ,526           | ,519                    | ,573              | 2,083             |
| а. Предиктори: (Константа), QUICKI, BMI, НОМА_IRI, обиколка_талия, IRI |                   |                |                         |                   |                   |
| b. Зависима променлива: Степени на тежест на АН                        |                   |                |                         |                   |                   |

### 3. Проверка за нормалност на разпределението на остатъците

Остатъците се използват като мярка за експериментална грешка и се дефинират като разликата между предсказаната от модела стойност и реално регистрираната (наблюдавана) такава. Графиката следва права линия, когато стойностите отговарят на изискването за нормалност, както е в случая.

## Резултати

Цел на проучването също така е да установи статистическата значимост на всеки от независимите фактори (ОТ и НОМА-IR) като предиктори за степените на тежест на АН при контролираното влияние и на двата фактора, включени в модела на изследваната връзка. От изследваните две променливи величини, е установено едновременното влияние и на двете – ОТ ( $p=0,000$ ) и НОМА-IR ( $p=0,000$ ) върху тежестта на АН. Регресионните коефициенти (бета) на двата фактора, влияещи върху тежестта на АН са положителни за ОТ ( $\beta=0,256$ ) и за НОМА-IR ( $\beta=0,593$ ), което означава, че с нарастване стойността на ОТ и НОМА-IR с единица, тежестта на АН нараства със съответно 0,256 и 0,593. (Табл.21)

**Таблица 21:** Оценка на значимостта на множествения регресионния модел

| Коефициенти <sup>a</sup>                        |                |                               |               |                             |        |      |
|-------------------------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------|-----------------------------|--------|------|
| Модел                                           |                | Нестандартизирани коефициенти |               | Стандартизирани коефициенти | t      | p    |
|                                                 |                | B                             | Станд. грешка | Бета                        |        |      |
| 1                                               | (Константа)    | ,863                          | ,414          |                             | -2,083 | ,039 |
|                                                 | обиколка_талия | ,018                          | ,005          | ,256                        | 9,122  | ,000 |
|                                                 | НОМА_IRI       | ,137                          | ,015          | ,593                        | 9,122  | ,000 |
| a. Зависима променлива: Степени на тежест на АН |                |                               |               |                             |        |      |

Анализът на данните показва, че абдоминалното разпределение на наднормената мастна тъкан (ОТ) и показателят, характеризиращ инсулиновата резистентност (НОМА-IR) са значими прогностични фактори за степените на тежест на акантозис нигриканс. С нарастване абдоминалната обиколка и инсулиновата резистентност, нарастват и степените на тежест на АН.

### **2.2 Оценка на корелационните зависимости на областите на засягане на акантозис нигриканс с показателите, характеризиращи количеството и абдоминалното разпределение на наднормената мастна тъкан в организма, инсулиновия, въглехидратния и кардио-липидния статус при деца и подрастващи с метаболитен синдром**

При оценяване зависимостите на областите на засягане на АН с показателите, характеризиращи количеството (BMI) и абдоминалното разпределение на наднормената мастна тъкан в организма (ОТ), инсулиновия (IRI, НОМА-IR, QUICKI), въглехидратния (глюкоза на 0 мин. и 120 мин. от ОГТТ) и кардио-липидния статус (холестерол, трилигидериди, HDL-холестерол, систолно и диастолно артериално налягане) при деца и подрастващи с метаболитен синдром, най-напред е

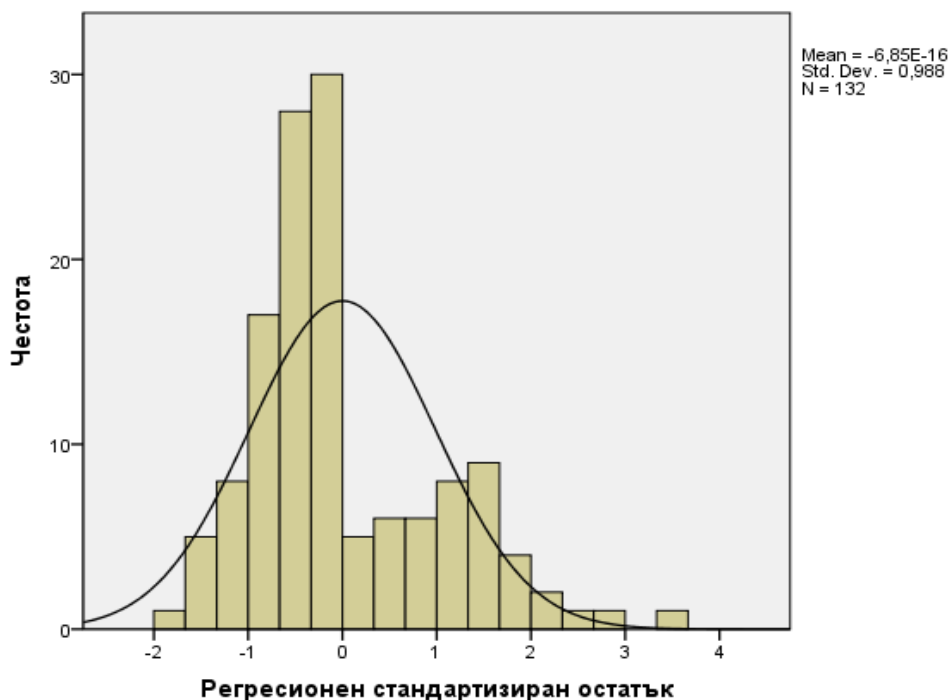
## Резултати

приложен корелационен анализ за проверка наличие на статистически значими взаимовръзки между изследваните показатели. Установяват се следните сигнификантни зависимости между областите на засягане на АН и изследваните показатели.

- умерени по сила правопрпорционални корелационни зависимости: ВМІ ( $r=0,313$ ;  $p=0,000$ ), НОМА-ІR ( $r=0,464$ ;  $p=0,000$ );
- умерени по сила обратнопрпорционални корелационни зависимости: QUICKI ( $r=-0,433$ ;  $p=0,000$ );
- незначителни по сила корелационни зависимости: ІRІ ( $r=0,215$ ;  $p=0,013$ ), систолично артериално налягане ( $r=0,233$ ;  $p=0,007$ ), диастолично артериално налягане ( $r=0,196$ ,  $p=0,024$ ).

За установяване на причинно-следствените връзки между областите на засягане на АН и факторите, с които се установяват сигнификантни корелационни зависимости, се конструира математически модел на взаимодействие между изучаваните явления чрез прилагане на множествена линейна регресия при спазени изброените в предходния раздел изсиквания.

Нормалността на разпределението е графично представена чрез построяване на хистограма, демонстрираща леко отклонение на разположението на категорийните данни вляво, с висока относителна честота и относително симетричен полигон на разпределението. Това предполага относителна нормалност на разпределението. (Фиг.24)



Фиг.24 Хистограма на разпределението



## Резултати

Преди да се извърши оценка на размера на извадката се прилагат следните критерии за включване на променливите величини. За още по-голяма достоверност при включване на независимите променливи е приложен стъпков регресионен анализ.

От регресионния анализ отпадат освен показателите, при които не са открити значими зависимости: ОТ, глюкоза 0 мин. и 120 мин. от ОГТТ, холестерол, триглицериди и HDL-холестерол, така и тези при които са открити незначителни по сила корелационни зависимости ( $r < 0,3$ ): IRI, систолично и диастолично артериално налягане. Така построения многофакторен регресионен модел включва: един зависим (результативен) признак – областите на засягане на АН, и три независими (фактор-признаци) – BMI, HOMA-IR и QUICKI ( $r < 0,8$ ).

За оценка размера на извадката, която трябва да бъде поне 8 пъти по-голяма от броя на включените в анализа променливи величини (3 на брой), се установява достатъчно голям размер на изследваната извадка ( $8 \times 3 = 24$ ) – повече от 5 пъти по голяма ( $N = 132$ ).

В настоящия регресионен анализ е избегната мултиколинеарността, поради липса на корелиращи независими променливи величини с установен корелационен коефициент ( $r$ ) по-голям от 0,8.

След като се установи, че конструираният модел описва добре експерименталните данни, следваща стъпка е използването на модела за предикция или изясняване на механизмите на изследваните процеси. Преди обаче един модел да може да се използва на практика, той следва да бъде валидизиран, т.е да има добри екстраполационни качества.

Така конструираният регресионен модел цели да оцени значимостта на BMI, HOMA-IR и QUICKI като фактори, предсказващи броя и вида на областите на засягане на АН. Значимостта на регресионния модел е потвърдена с помощта на дисперсионен анализ (ANOVA) ( $p = 0,000$ ). (Табл.22)

**Таблица 22:** Оценка на значимостта на регресионния модел

| ANOVA <sup>b</sup> |          |                    |     |                |        |                   |
|--------------------|----------|--------------------|-----|----------------|--------|-------------------|
|                    | Модел    | Сума от квадратите | df  | Среден квадрат | F      | p                 |
| 1                  | Регресия | 14,180             | 3   | 4,727          | 20,624 | ,000 <sup>a</sup> |
|                    | Остатък  | 29,335             | 128 | ,229           |        |                   |
|                    | Общо     | 43,515             | 131 |                |        |                   |

a. Предиктори: (Константа), QUICKI, BMI, HOMA\_IRI  
b. Зависима променлива: Области на засягане на АН

## Резултати

Регресионният модел е валидизиран въз основа на следните критерии:

### 1. Проверка за наличие на силно отличаващи се стойности (outliers).

За целта минималната и максималната стойност на стандартизираните остатъци не трябва да надвишава  $\pm 3$ . В нашия случай не се наблюдават такива отклонения. (Табл. 23)

**Таблица 23:** Тест за оценка наличието на силно отличаващи се стойности

| Статистика на остатъците <sup>b</sup> |           |            |        |                   |     |
|---------------------------------------|-----------|------------|--------|-------------------|-----|
|                                       | Минимална | Максимална | Средна | Станд. отклонение | N   |
| Предсказана стойност                  | ,91       | 2,14       | 1,52   | ,632              | 132 |
| Остатък                               | -0,586    | 1,162      | ,000   | ,533              | 132 |
| Стандартизирана предсказана стойност  | -0,377    | 1,989      | ,000   | 1,000             | 132 |
| Стандартизиран остатък                | -1,896    | 2,978      | ,000   | ,981              | 132 |

а. Зависима променлива: Области на засягане на АН

### 2. Проверка за независимост на данните

Проверката е осъществена въз основа на статистиката на Durbin-Watson. Стойности на d, близки до 2, сочат наличие на независимост. (Табл. 24)

**Таблица 24:** Статистика на Durbin-Watson за проверка на независимостта на данните

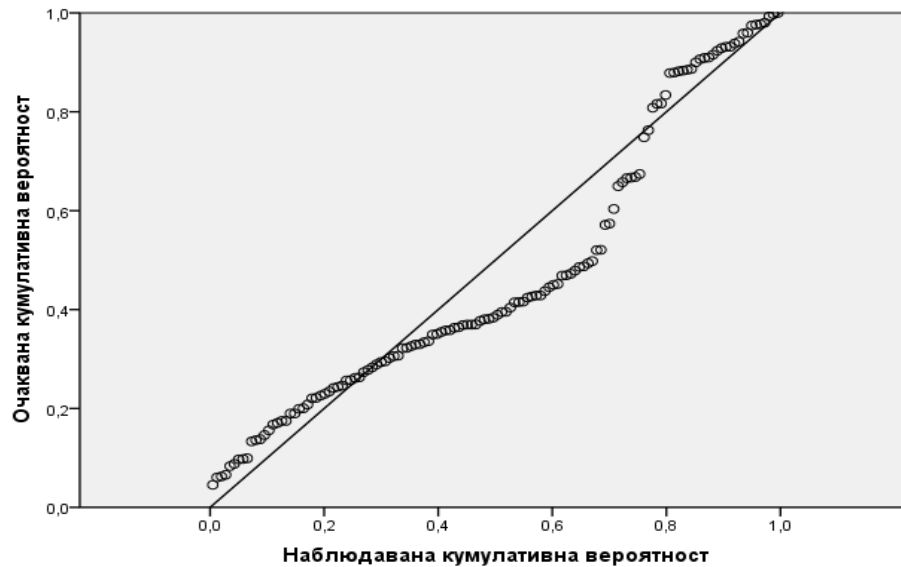
| Описание на модела <sup>b</sup> |                   |                |                         |                   |                   |
|---------------------------------|-------------------|----------------|-------------------------|-------------------|-------------------|
| Модел                           | R                 | R <sup>2</sup> | Изравнен R <sup>2</sup> | Стандартна грешка | Durbin-Watson (d) |
| 1                               | ,571 <sup>a</sup> | ,326           | ,310                    | ,479              | 2,121             |

а. Предиктори: (Константа), QUICKI, BMI, НОМА\_IRI  
 б. Зависима променлива: Области на засягане на АН

### 3. Проверка за нормалност на разпределението на остатъците

Остатъците се използват като мярка за експериментална грешка и се дефинират като разликата между предсказаната от модела стойност и реално регистрираната (наблюдавана) такава. Графиката следва да е права линия. В случая се наблюдава леко отклонение от правата линия, което говори за относителна нормалност на разпределението на остатъците. (Фиг.25)

## Резултати



**Фигура 25:** Относително нормална P-P графика на регресионните стандартизирани остатъци. Зависима променлива – областите на засягане на АН

Цел на проучването също така е да установи статистическата значимост на всеки от независимите фактори (BMI, HOMA-IR и QUICKI) като предиктори за областите на засягане на АН при контролираното влияние на всички фактори, включени в модела на изследваната връзка. От изследваните три променливи величини, е установено едновременното влияние на две от тях – BMI ( $p=0,000$ ) и HOMA-IR ( $p=0,000$ ) върху областите на засягане на АН. Останалият един параметър – QUICKI не се доказва като статистически значим независим фактор, влияещ върху областите на засягане на АН. Регресионните коефициенти (бета) на двата фактора, влияещи върху броя засегнати участъци с АН са положителни за BMI ( $\beta=0,287$ ) и за HOMA-IR ( $\beta=0,428$ ) което означава, че с нарастване стойността на BMI и HOMA-IR с единица, тежестта на АН се увеличава със съответно 0,287 и 0,428. (Табл.25)

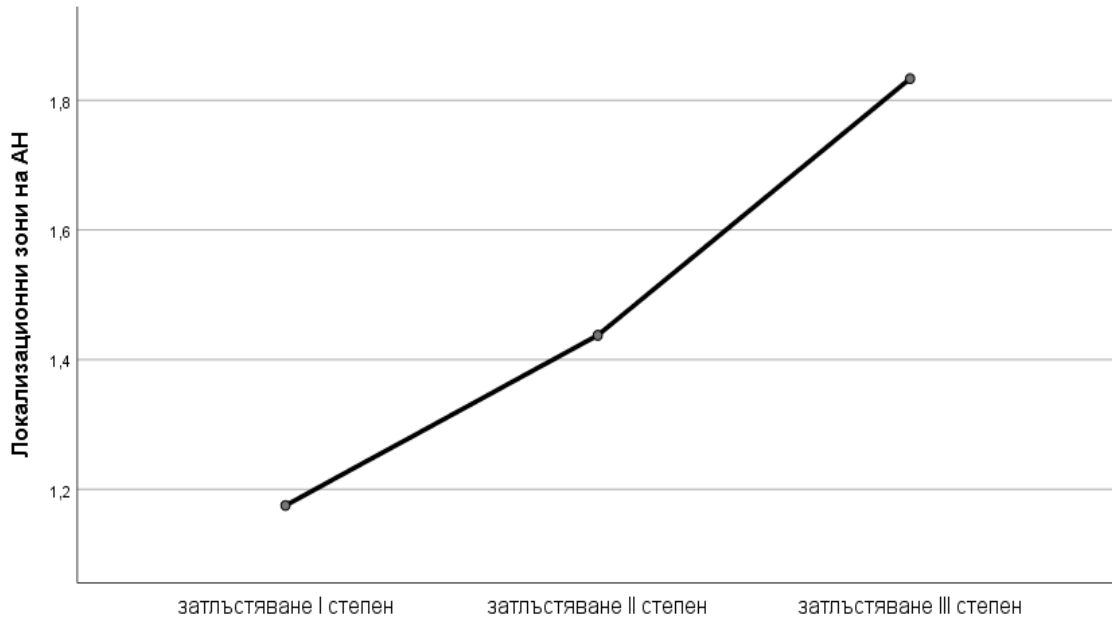
**Таблица 25:** Оценка на значимостта на множествения регресионния модел

| Коефициенти <sup>a</sup> |             |                               |               |                             |       |       |
|--------------------------|-------------|-------------------------------|---------------|-----------------------------|-------|-------|
| Модел                    |             | Нестандартизирани коефициенти |               | Стандартизирани коефициенти | t     | p     |
|                          |             | B                             | Станд. грешка | Бета                        |       |       |
| 1                        | (Константа) | -,120                         | ,564          |                             | -,212 | ,832  |
|                          | BMI         | ,029                          | ,008          | ,287                        | 3,678 | ,000* |
|                          | HOMA_IRI    | ,069                          | ,017          | ,428                        | 4,088 | ,000* |
|                          | QUICKI      | ,252                          | ,820          | ,032                        | ,307  | ,760  |

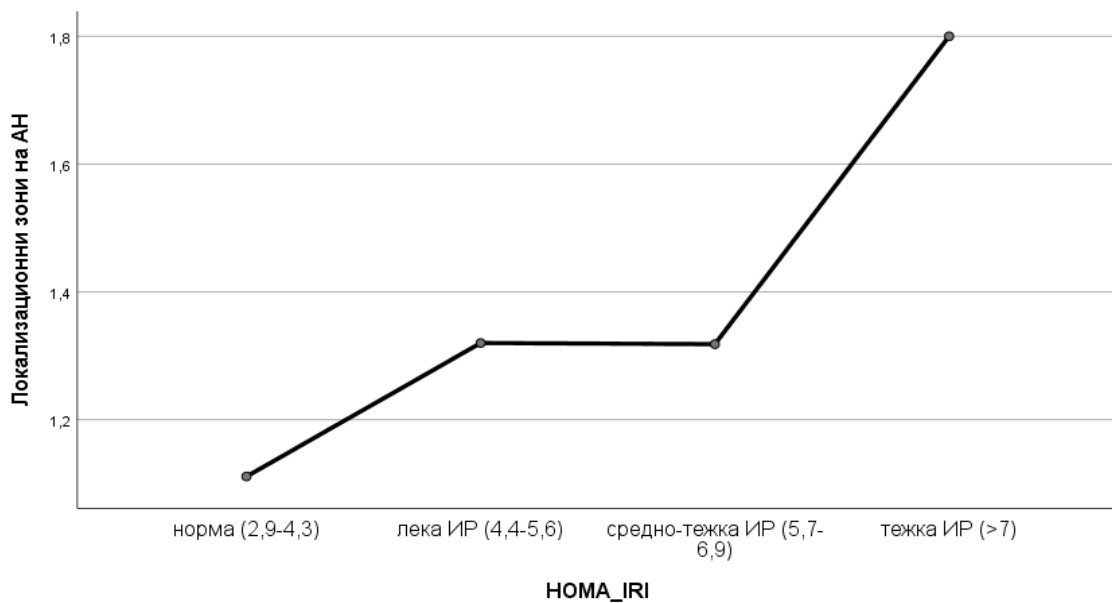
a. Зависима променлива: Области на засягане на АН

## Резултати

Анализът на данните показва, че количеството наднормена мастна тъкан (BMI) в организма и показателят, характеризиращ инсулиновата резистентност (НОМА-IR) са значими прогностични фактори за броя и вида на областите на засягане на акантозис нигриканс. С нарастване количеството наднормена мастна тъкан и инсулинова резистентност, нараства и броят на областите, засегнати с АН. (Фиг.26, Фиг.27)



**Фигура 26:** Средни стойности на броя локализационните зони на АН при различните степени на затлъстяване според BMI при деца и подрастващи с МС

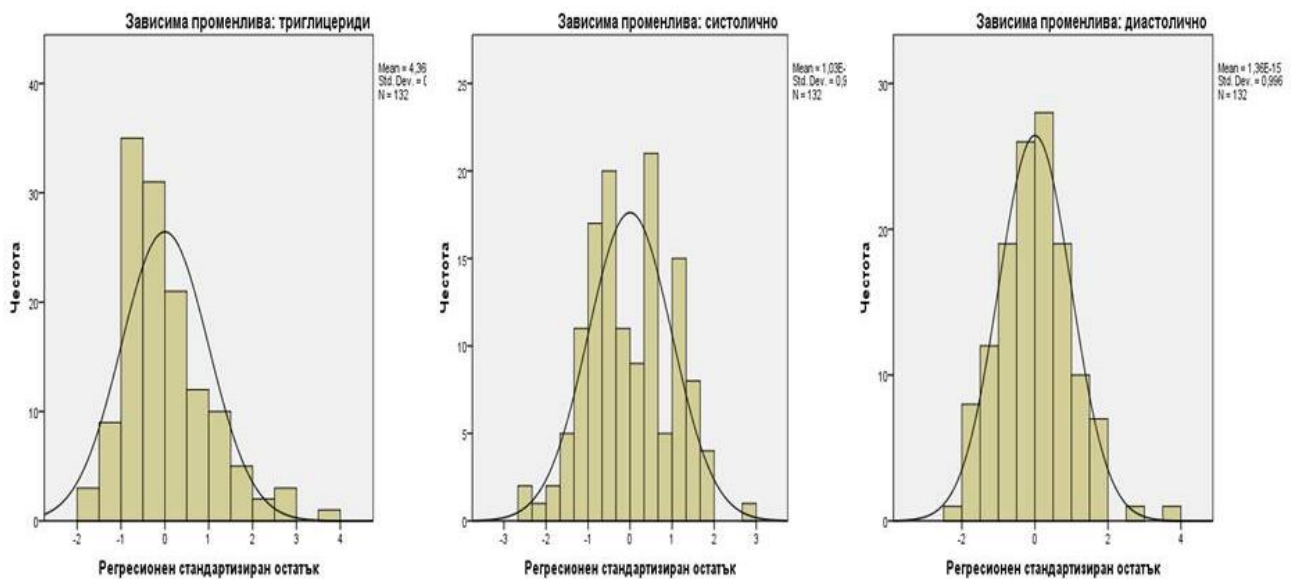


**Фигура 27:** Средни стойности на локализационните зони на АН в според степента на инсулинова резистентност (НОМА-IR) при деца и подрастващи с МС

### 2.3 Оценка на значимостта на акантозис нигриканс като прогностичен белег за дислипидемия и артериална хипертония

Независимо от незначителните корелационни взаимовръзки между тежестта на АН и стойностите на триглицеридите ( $r$ ,  $p$ ), систолното и диастолното артериално налягане, решихме да оценим нейната значимост като фактор, влияещ върху стойността на триглицеридите и артериалното налягане. За целта е конструиран математически модел на взаимодействие между изучаваните явления чрез прилагане на множествена линейна регресия. Зависимите променливи са триглицеридите, систолното и диастолното артериално налягане, а независимата променлива е тежестта на АН. За улеснение при интерпретацията на анализа някои от данните за трите зависими променливи са обединени в общи таблици.

Нормалността на разпределението е графично представена чрез построяване на хистограми на трите зависими променливи (триглицериди, систолно и диастолно налягане), демонстриращи централно разположение на категориите данни (по хоризонталната ос), с висока относителна честота (по вертикалата) и симетричен полигон на разпределението. Това предполага нормалност на разпределението. (Фиг.28)



Фигура 28: Нормални хистограми на разпределението

След като се установи, че конструираният модел описва добре експерименталните данни, следва валидизиране на модела. Така конструираният регресионен модел цели да оцени значимостта на тежестта на АН като фактор, предсказващ хипертриглицеридемия и артериална хипертония при деца и подрастващи с МС. Значимостта на регресионния

## Резултати

модел е потвърдена с помощта на дисперсионен анализ (ANOVA), охарактеризиращ трите зависими променливи - Триглицериди ( $p=0,031$ ), систолно ( $p=0,048$ ) и диастолно ( $0,001$ ). (Табл.26)

**Таблица 26: Оценка на значимостта на регресионния модел**

| ANOVA <sup>b</sup> |          |                    |     |                |        |                   |
|--------------------|----------|--------------------|-----|----------------|--------|-------------------|
| Модел              |          | Сума от квадратите | df  | Среден квадрат | F      | p                 |
| Триглицериди       | Регресия | 1,919              | 1   | 1,919          | 4,739  | ,031 <sup>a</sup> |
|                    | Остатък  | 52,627             | 130 | ,405           |        |                   |
|                    | Общо     | 54,546             | 131 |                |        |                   |
| Систолно           | Регресия | 482,991            | 1   | 482,991        | 3,994  | ,048 <sup>a</sup> |
|                    | Остатък  | 15719,274          | 130 | 120,917        |        |                   |
|                    | Общо     | 16202,265          | 131 |                |        |                   |
| Диастолно          | Регресия | 1016,845           | 1   | 1016,845       | 10,571 | ,001 <sup>a</sup> |
|                    | Остатък  | 12505,337          | 130 | 96,195         |        |                   |
|                    | Общо     | 13522,182          | 131 |                |        |                   |

a. Предиктори: (Константа), Степените на тежест на АН  
b. Зависими променливи: Триглицериди, Систолно, Диастолно

Регресионният модел е валидизиран въз основа на следните критерии:

### 1. Проверка за наличие на силно отличаващи се стойности (outliers).

За целта минималната и максималната стойност на стандартизираните остатъци не трябва да надвишава  $\pm 3$ . В нашия случай не се наблюдават такива отклонения и за двете изследвани зависими величини. (Табл.27, Табл.28, Табл.29)

**Таблица 27: Тест за оценка наличието на силно отличаващи се стойности на триглицериди**

| Статистика на остатъците <sup>b</sup> |           |            |        |                   |     |
|---------------------------------------|-----------|------------|--------|-------------------|-----|
|                                       | Минимална | Максимална | Средна | Станд. отклонение | N   |
| Предсказана стойност                  | 1,0720    | 1,5113     | 1,3216 | ,12102            | 132 |
| Остатък                               | -1,01485  | 2,49800    | ,00000 | ,63383            | 132 |
| Стандартизирана предсказана стойност  | -2,062    | 1,267      | ,000   | 1,000             | 132 |
| Стандартизиран остатък                | -1,295    | 3,034      | ,000   | ,996              | 132 |

a. Зависима променлива: Триглицериди

## Резултати

**Таблица 28:** Тест за оценка наличието на силно отличаващи се стойности на систолно артериално налягане

| Статистика на остатъците <sup>b</sup> |           |            |        |                   |     |
|---------------------------------------|-----------|------------|--------|-------------------|-----|
|                                       | Минимална | Максимална | Средна | Станд. отклонение | N   |
| Предсказана стойност                  | 121,40    | 128,37     | 125,36 | 1,920             | 132 |
| Остатък                               | -26,043   | 31,634     | ,0000  | 10,954            | 132 |
| Стандартизирана предсказана стойност  | -2,062    | 1,567      | ,000   | 1,000             | 132 |
| Стандартизиран остатък                | -2,368    | 2,877      | ,000   | ,996              | 132 |

а. Зависими променливи: Систолно налягане

**Таблица 29:** Тест за оценка наличието на силно отличаващи се стойности на диастолно артериално налягане

| Статистика на остатъците <sup>b</sup> |           |            |        |                   |     |
|---------------------------------------|-----------|------------|--------|-------------------|-----|
|                                       | Минимална | Максимална | Средна | Станд. отклонение | N   |
| Предсказана стойност                  | 74,53     | 84,64      | 80,27  | 2,786             | 132 |
| Остатък                               | -20,269   | 35,360     | ,000   | 9,770             | 132 |
| Стандартизирана предсказана стойност  | -2,062    | 1,567      | ,000   | 1,000             | 132 |
| Стандартизиран остатък                | -2,067    | 3,005      | ,000   | ,996              | 132 |

а. Зависими променливи: Диастолно налягане

## 2. Проверка за независимост на данните

Проверката е осъществена въз основа на статистиката на Durbin-Watson. Стойности на  $d$ , близки до 2, сочат наличие на независимост. (Табл.30)

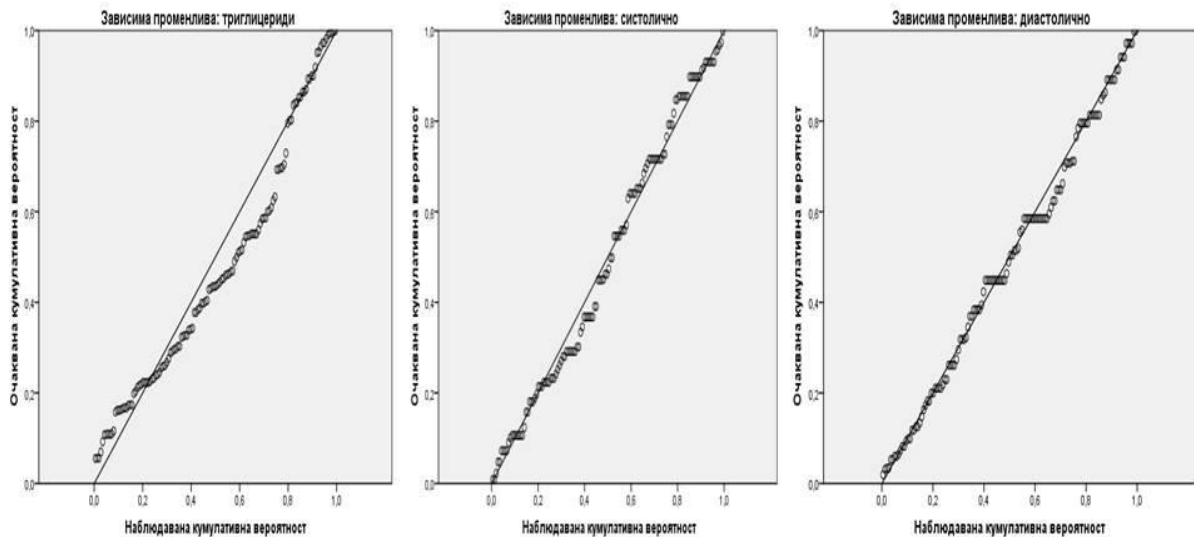
**Таблица 30:** Статистика на Durbin-Watson за проверка на независимостта на данните

| Описание на модела <sup>b</sup> |                   |                |                         |                   |                   |
|---------------------------------|-------------------|----------------|-------------------------|-------------------|-------------------|
| Модел                           | R                 | R <sup>2</sup> | Изравнен R <sup>2</sup> | Стандартна грешка | Durbin-Watson (d) |
| 3-Гл.                           | ,188 <sup>a</sup> | ,035           | ,028                    | ,63262            | 2,025             |
| Сист.                           | ,173              | ,030           | ,022                    | 10,996            | 1,754             |
| Диаст.                          | ,274              | ,075           | ,068                    | 9,808             | 2,048             |

а. Предиктори: (Константа), Степени на тежест на АН  
 б. Зависими променливи: Триглицериди, Систолно, Диастолно налягане

### 3. Проверка за нормалност на разпределението на остатъците

Остатъците се използват като мярка за експериментална грешка и се дефинират като разликата между предсказаната от модела стойност и реално регистрираната (наблюдавана) такава. Графиката следва да е права линия, както е в случая и при трите зависими променливи, което говори за нормалност на разпределението на остатъците. (Фиг.29)



**Фигура 29:** Нормални P-P графики на регресионните стандартизирани остатъци за двете зависими променливи (IRI и HOMA-IR)

Цел на проучването също така е да установи статистическата значимост на независимия фактор (степената на тежест на АН) като предиктор за възникване на хипертриглицеридемия и артериална хипертония. Установено е значимото влияние на тежестта на АН и върху трите променливи – триглицериди ( $p=0,031$ ), систолно ( $p=0,048$ ) и диастолно ( $p=0,001$ ) Регресионните коефициенти (бета) са положителни и за трите величини - триглицериди ( $\beta=0,188$ ), систолно ( $\beta= 0,173$ ) и диастолно ( $\beta=-0,274$ ), което означава, че с нарастване тежестта на АН с единица, стойността на триглицеридите, систолното и диастолното артериално налягане се увеличава съответно с 0,188, 0,173 и 0,274. (Табл.31)

Анализът на данните демонстрира, че тежестта на АН е значим прогностичен фактор, влияещ върху стойностите на триглицеридите и артериалното налягане. С нарастване тежестта на АН, нарастват триглицеридите и кръвното налягане. (Фиг.30, Фиг.31, Фиг.32)

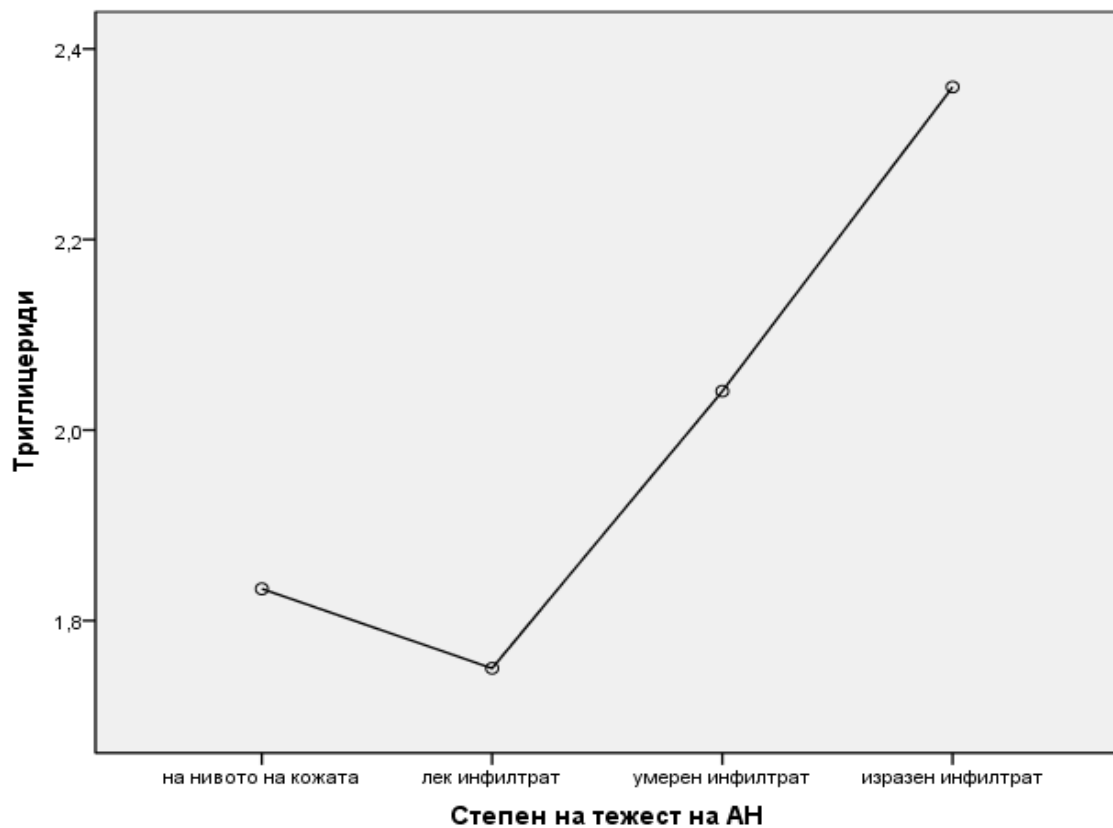


## Резултати

**Таблица 31:** Оценка на значимостта на множествения регресионния модел

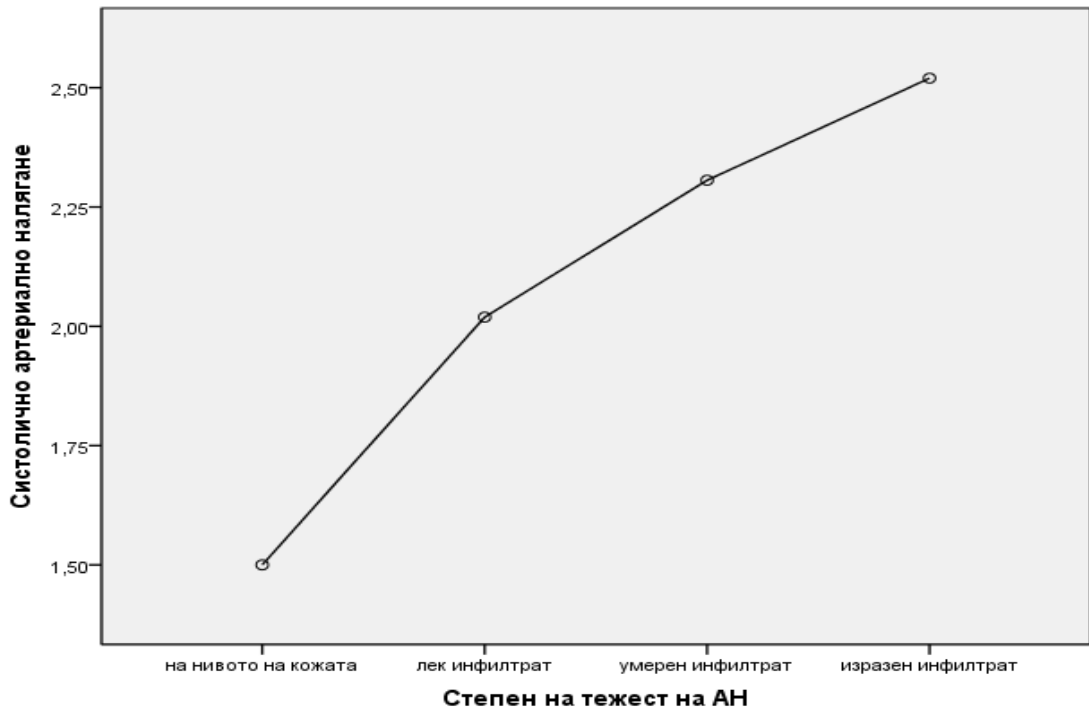
| Коефициенти <sup>а</sup> |               |                               |               |                             |        |       |
|--------------------------|---------------|-------------------------------|---------------|-----------------------------|--------|-------|
| Модел                    |               | Нестандартизирани коефициенти |               | Стандартизирани коефициенти | t      | p     |
|                          |               | B                             | Станд. грешка | Бета                        |        |       |
| Триглицериди             | (Константа)   | 1,072                         | ,127          |                             | 8,419  | ,000  |
|                          | АН – текстура | ,146                          | ,067          | ,188                        | 2,177  | ,031  |
| Систолно                 | (Константа)   | 121,396                       | 2,201         |                             | 55,166 | ,000  |
|                          | АН – текстура | 2,323                         | 1,162         | ,173                        | 1,999  | ,048  |
| Диастолно                | (Константа)   | 74,527                        | 1,963         |                             | 37,971 | ,000  |
|                          | АН – текстура | 3,371                         | 1,037         | ,274                        | 3,251  | 0,001 |

а. Зависими променливи: Триглицериди, Систолно, Диастолно налягане

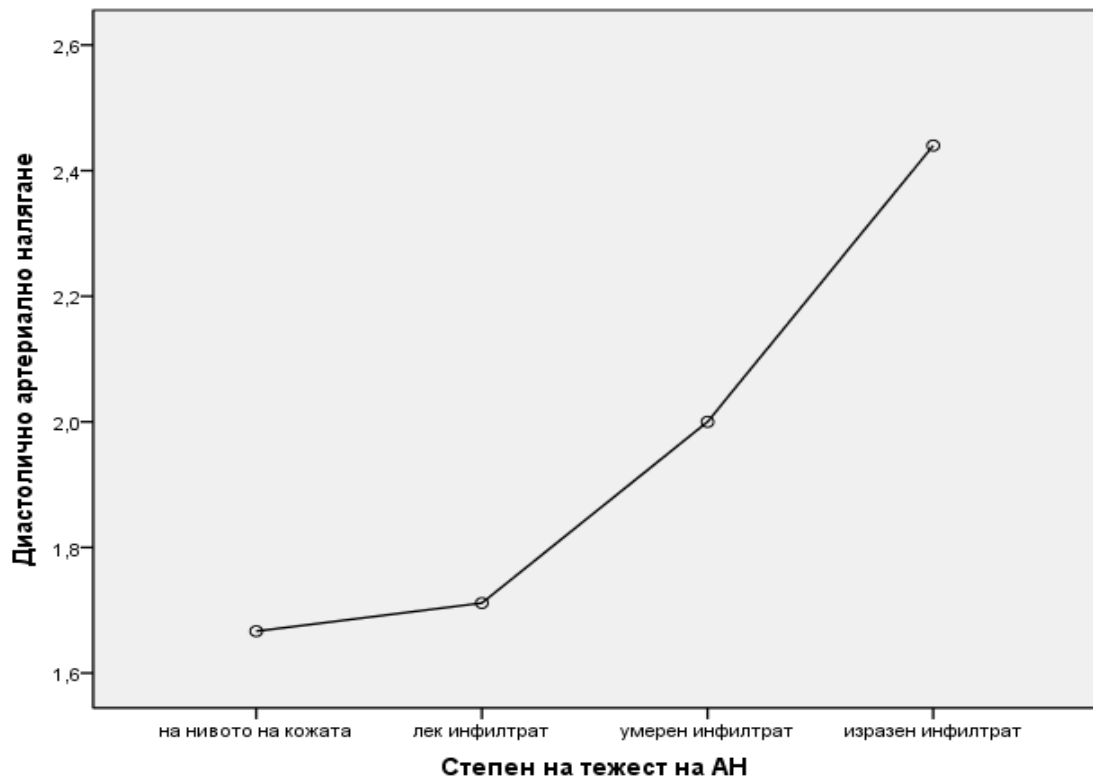


**Фигура 30:** Средни стойности на триглицеридите според степените на тежест на АН при деца и подрастващи с МС

## Резултати



**Фигура 31:** Средни стойности на систолното артериално налягане според степените на тежест на АН при деца и подрастващи с МС



**Фигура 32:** Средни стойности на диастолното артериално налягане според степените на тежест на АН при деца и подрастващи с МС

## 2.4 Описание на количествените променливи величини, характеризиращи метаболитния синдром при деца и подрастващи с акантозис нигриканс

За описание на количествените променливи величини, характеризиращи основните компоненти на МС - количеството (ВМІ) и абдоминалното разпределение (ОТ) на наднормената мастна тъкан в организма, инсулиновия (ІRI, НОМА-ІR, QUICKI), въглехидратния (глюкоза 0 мин. и 120 мин. от ОГТТ) и кардио-липидния статус (холестерол, триглицериди, HDL-холестерол, систолично и диастолично артериално налягане) при деца и подрастващи с АН, е използвана дескриптивна статистика. За охарактеризиране на централната тенденция на изследваните количествени променливи е използвана средна аритметична стойност, а във връзка с разсейването на стойностите на разглежданите величини, използваната мярка на разсейване е стандартно отклонение.

Дескриптивната статистика на табл. 32 демонстрира по-висока средна стойност на ВМІ и ОТ в групата с АН, в сравнение с групата без АН, както и статистически значим превес в сравнение с контролната група ( $p < 0,05$ ).

*Таблица 32: Сравнителен анализ на количеството (ВМІ) и абдоминалното разпределение (ОТ) на наднормената мастна тъкан в организма в групата с АН, в групата без АН и при контролна група*

| Дескриптивна статистика |                |     |      |                 |        |
|-------------------------|----------------|-----|------|-----------------|--------|
| група                   |                | N   | Ранг | Средна стойност | SD     |
| МС с АН                 | ИТМ            | 132 | 34,0 | *33,479         | 5,7567 |
|                         | Обиколка талия | 132 | 74   | 95,86           | 11,815 |
| МС без АН               | ИТМ            | 36  | 15,0 | 31,169          | 4,3642 |
|                         | Обиколка талия | 36  | 43   | 92,44           | 9,673  |
| здрави контроли         | ИТМ            | 30  | 8,5  | *21,147         | 2,2665 |
| * $p < 0,05$            |                |     |      |                 |        |

Дескриптивният анализ показва по-високи средни стойности на серумния инсулин (ІRI), показателя, характеризиращ ІР (НОМА-ІR) и ІЧ (QUICKI) при деца с АН в сравнение с деца без АН, както и статистически значими разлики в сравнение с контролна група ( $p < 0,05$ ). Налице е базална хиперинсулинемия (ІRI -  $26,6 \pm 14,4$ ), инсулинова резистентност (НОМА-ІR –  $6,2 \pm 3,6$ ) и понижена инсулинова чувствителност (QUICKI –  $0,49 \pm 0,07$ ) в групата с АН в сравнение с контролна група. (Табл.33)

## Резултати

**Таблица 33:** Сравнителен анализ на показателите, характеризиращи инсулиновия статус (IRI, HOMA-IR и QUICKI) в групата с АН, в групата без АН и при контролна група.

| Дескриптивна статистика |          |     |      |                 |         |
|-------------------------|----------|-----|------|-----------------|---------|
| Група                   |          | N   | Ранг | Средна стойност | SD      |
| МС с АН                 | IRI      | 132 | 92,7 | *26,635         | 14,4958 |
|                         | HOMA_IRI | 132 | 20,2 | *6,221          | 3,5792  |
|                         | QUICKI   | 132 | ,50  | *,4916          | ,07306  |
| МС без АН               | IRI      | 36  | 40,5 | 21,219          | 9,7677  |
|                         | HOMA_IRI | 36  | 11,1 | 4,651           | 2,8219  |
|                         | QUICKI   | 36  | ,58  | ,4861           | ,09363  |
| здравни контроли        | IRI      | 30  | 10,8 | 10,108          | 2,6906  |
|                         | HOMA_IRI | 30  | 3,3  | 2,291           | ,7650   |
|                         | QUICKI   | 30  | ,20  | ,5860           | ,04839  |
| *p<0,05                 |          |     |      |                 |         |

Дескриптивната статистика показва незначимо по-високи, макар и нормални средни стойности на кръвната захар на гладно и на втория част от ОГТТ при деца с АН в сравнение с деца без АН и здрави контроли (глюкоза 0 мин. от ОГТТ –  $5,2 \pm 0,8$  mmol/l; глюкоза 120 мин. от ОГТТ -  $6,8 \pm 1,3$ ) ( $p > 0,05$ ). (Табл.34)

**Таблица 34:** Сравнителен анализ на показателите, характеризиращи въглехидратния статус (глюкоза 0 мин. и 120 мин. от ОГТТ) в групата с АН, в групата без АН и при контролна група.

| Дескриптивна статистика |             |     |      |                 |        |
|-------------------------|-------------|-----|------|-----------------|--------|
| Група                   |             | N   | Ранг | Средна стойност | SD     |
| МС с АН                 | глюкоза_0   | 132 | 5,3  | 5,217           | ,8334  |
|                         | глюкоза_120 | 132 | 7,6  | 6,791           | 1,3130 |
| МС без АН               | глюкоза_0   | 36  | 2,1  | 5,188           | ,5179  |
|                         | глюкоза_120 | 36  | 4,5  | 6,769           | 1,1094 |
| здравни контроли        | глюкоза_0   | 30  | 2,8  | 4,710           | ,5287  |
|                         | глюкоза_120 | 30  | 5,3  | 5,827           | 1,0184 |

## Резултати

Дескриптивната статистика демонстрира (Табл.35):

- нормална средна стойност на холестерола ( $4,1 \pm 0,7$  mmol/l) в групата с АН, без статистическа значимост в сравнение в групата без АН ( $p > 0,05$ );
- гранична средна стойност на триглицеридите ( $1,3 \pm 0,6$  mmol/l), по-висока в групата с АН в сравнение с групата без АН ( $p > 0,05$ );
- гранична средна стойност на HDL-холестерол ( $1,1 \pm 0,3$  mmol/l) при изследваните деца с АН;
- по-високи средни стойности на систоличното ( $125 \pm 11,1$  mm/Hg) и диастоличното ( $80 \pm 10,1$ ) артериално налягане, отговарящи на високо нормално кръвно налягане, в групата с АН в сравнение с групата без АН ( $p > 0,05$ );

**Таблица 35:** Сравнителен анализ на показателите, характеризиращи кардио-липидния статус (холестерол, триглицериди, HDL-холестерол, систолично и диастолично артериално налягане) в групата с АН и в групата без АН.

| Дескриптивна статистика |              |     |      |                 |        |
|-------------------------|--------------|-----|------|-----------------|--------|
| Група                   |              | N   | Ранг | Средна стойност | SD     |
| МС с АН                 | холестерол   | 132 | 3,9  | 4,169           | ,7156  |
|                         | триглицериди | 132 | 3,28 | 1,3216          | ,64528 |
|                         | HDL-C        | 132 | 2,2  | 1,100           | ,3094  |
|                         | систолично   | 132 | 60   | 125,36          | 11,121 |
|                         | диастолично  | 132 | 60   | 80,27           | 10,160 |
| МС без АН               | холестерол   | 36  | 3,1  | 4,186           | ,7550  |
|                         | триглицериди | 36  | 2,10 | 1,1625          | ,57010 |
|                         | HDL-C        | 36  | 2,1  | 1,181           | ,3546  |
|                         | систолично   | 36  | 35   | 123,28          | 10,383 |
|                         | диастолично  | 36  | 48   | 77,03           | 10,211 |

## ЧАСТ III

---

### ОБСЪЖДАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ

#### 1. ОБСЪЖДАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ ОТ КЛИНИКО-ЕПИДЕМИОЛОГИЧНИЯ АНАЛИЗ

##### *1.1. Обсъждане на епидемиологичните данни за честотата и възрастово-половото разпределение на акантозис нигриканс сред деца и подрастващи с метаболитен синдром*

Множество проучвания през последното десетилетие от цял свят демонстрират съществен прираст в наличието на МС сред децата и подрастващите с наднормено тегло и затлъстяване. Като предразполагащи епидемиологични фактори за развитието на МС, голяма част от тях посочват мъжкия пол и пубертетната възраст. В своя систематичен обзор Friend et al. (2013) извършват 35 сравнения на разпространението на МС сред момчета и момичета, разглеждайки 27 проучвания. Те посочват в общата популация значим превес на мъжкия пол (5,2%) в сравнение с женския (3,1%), както и значимо нарастване в честотата на МС сред подрастващите в пубертна възраст (5,6%) в сравнение с тези преди навлизане в пубертета (2,9%). (Табл.36) Нашето проучване установява, че при изследваните пациенти с МС, преминали през Сектор Ендокринология на Детска клиника УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ Плевен значимо доминиране на мъжкия пол се доказва само за възрастта 10-12 год. При по-голямата възрастова категория се наблюдава значим превес на женския пол (54,8%). Ние обвързваме тази разлика с включването на голям брой деца в предпубертетна възраст в разглежданите проучвания от литературата. А е известно, че до пубертета затлъстяването доминира у момчетата, което се променя с навлизане в пубертета в полза на женския пол. Нашите данни за превалирането на подрастващите с МС във възрастова група 13-15 год. със завършено пубертетно развитие потвърждава становището от по-горе разглежданите източници.

**Таблица 36:** Сравнение на честотата и половото разпределение на метаболитния синдром при деца и подрастващи в различни проучвания по света

| Проучване                    | Държава  | Кохорта (N) | С МС (%) | Момчета (%) | Момичета (%) |
|------------------------------|----------|-------------|----------|-------------|--------------|
| Neto et al. (2011)           | Бразилия | 456         | 7,7      | 10,2        | 5            |
| Romero-Velarde et al. (2016) | Мексико  | 120         | 36,7     | 33,3        | 41,7         |
| Dura-Trave et al (2016)      | Испания  | 106         | 30,2     | 38,0        | 23,2         |
| Martinez-Torres et al (2017) | САЩ      | 890         | 6        | 9           | 3            |
| Gupta et al (2018)           | Индия    | 2100        | 3,3      | 73,9        | 26,1         |
| Нашето проучване (2018)      | България | 168         | 100      | 45,2        | 54,8         |

Основен и задължителен компонент в диагностицирането на МС се явява централното затлъстяване. Това автоматично определя предимно абдоминалната локализация на наднормената мастна тъкан при всички наши пациенти. Нашето проучване сочи, че при деца с МС преобладава средностепенното затлъстяване.

Поради ограничения брой проучвания относно честотата и възрасто-половото разпределение на АН сред пациенти (деца и възрастни) с МС, направихме съответните сравнения сред изследваната от нас обща група с пациенти със затлъстяване. Нашето проучване показва по-висока честота на АН сред пациентите с МС (78,6%) в сравнение с честотата на АН при пациенти само със затлъстяване (Табл.37).

**Таблица 37:** Сравнение на резултатите от честотата, възрасто-половото разпределение на АН при деца и подрастващи според степента на затлъстяване

| Проучване               | Държава   | Кохорта (N) | Честота на АН (%) | Възраст (години) | Пол (м/ж) | Степен на затлъстяване             |
|-------------------------|-----------|-------------|-------------------|------------------|-----------|------------------------------------|
| Mukhtar et al (2001)    | Мексико   | 181         | 49,2              | 12-15            | -         | 181 (BMI >25 kg/m <sup>2</sup> )   |
| Shalitin et al (2005)   | Израел    | 256         | 56,6              | 5-22             | 109/147   | 22 (BMI 85–95P)<br>234 (BMI >95P)  |
| Guran et al (2008)      | Турция    | 160         | 41,9              | -                | 42/25     | 160 (BMI >25 kg/m <sup>2</sup> )   |
| Kluczynik et al (2012)  | Бразилия  | 194         | 58,2              | 2-19             | 66/128    | 30 (BMI 85–95P)<br>164 (BMI >95P)  |
| Ng et al (2014)         | Хонг Конг | 543         | 54,0              | 5-18             | 346/197   | 124 (BMI 90–97P)<br>419 (BMI >97P) |
| Нашето проучване (2018) | България  | 168         | 78,6              | 10-18            | 54/78     | 132 (BMI >97P)                     |

Ние обвързваме намерената по-високата честота на АН сред нашите пациенти с по-тясно селектираната кохорта от хоспитализирани деца.

Известно е, че се наблюдава по-висока честота на АН сред децата с високостепенно затлъстяване (при по-голямо количество мастна тъкан) в сравнение с тези с наднормена телесна телесна маса. (Nsiah-Kumi et al., 2010; Ng HY. et al., 2014)

Половото разпределение на изследваните от нас деца с АН демонстрира статистически значимо преваляване на женския пол – 78 момичета (59,1%) към 54 (40,9%) момчета, което вероятно се дължи на по-високата честота на момчетата в нашата кохорта. Болшинството проучвания сочат, че няма полова предилекция на АН, т.е пола не е фактор, оказващ влияние върху развитието на АН. (Ng et al., 2014) Все пак според голяма част от тях АН преобладава сред мъжкия пол. Това би могло да бъде свързано, от една страна, с половите различия в разпределението на мастната тъкан, а от друга, с разликите по отношение чувствителността към инсулина в различните мастни депа при двата пола. (Hoffman et al., 2000) В зряла възраст мъжете акумулират повече висцерална мастна тъкан, докато жените – повече периферна и подкожна мастна тъкан. Натрупването на висцерална (абдоминална) мастна тъкан, отговорна за развитието на метаболитни усложнения, заедно с намалената инсулинова чувствителност сред мъжкия пол и липсата на предполагаемото протективно действие на естрогените, обуславят по-висока ИР сред момчетата, отколкото при момчетата. Това предполага и по-широкото разпространение на АН сред мъжкия пол. (Kluczynik et al., 2012; Geer et al., 2009)

Най-висока честота на АН се открива във възрастова група 13-15 год. - 55 (41,7%), при подрастващи със завършено пубертетно развитие - 71 (53,8%), като този факт показва тенденция на зачестяване след навлизане в пубертета. Увеличеният относителен дял на АН в посочената възрастова група по време на пубертетното развитие се дължи, както на все по-ранната проява на затлъстяването при децата, така и на физиологично намалената инсулинова чувствителност и придобитата инсулинова резистентност, осигуряващи механизъм за увеличаване анаболните ефекти на инсулина и растежния хормон по време на ускорения пубертетен растеж. (Caprio et al., 1989; Moran et al., 1999; Kobaissi et al., 2004, Gunadi et al., 2013)

### ***1.2 Обсъждане на епидемиологичните данни за локализацията и степента на изява на акантозис нигриканс при деца и подрастващи с метаболитен синдром***

Нашето проучване сочи, че разпределението на областите на засягане на АН при изследваните пациенти с МС демонстрира превес при засягане на една локализационна зона (шия) - при 65,2% деца. Поради ограничения



брой проучвания относно разпределението на засегнатите участъци с АН при деца, ние правим нашето сравнение с резултати и при възрастни. От табл.38 се вижда, че нашите резултати се доближават до тези от други подобни проучвания от различни части на света при деца, потвърждавайки шийната област като основна предилекционна зона на АН. В своето проучването при възрастни пациенти със ЗД тип 2, Bahadursingh et al. (2014) посочват, че областите с най-широко разпространение са повече от две (шия, аксилни, заедно с метакарпофалангеалните стави на пръстите на ръцете, колената и/или лактите). Тази разлика в резултатите, според нас, би могла да се дължи, от една страна на повишената инсулинова резистентност и епизодични прояви на хиперинсулинемия (изолирана хиперинсулинемия) при пациенти със ЗД тип 2, и от друга – на инсулиновите инжекции (особено на мястото на инжектиране) със своя потенциален пролиферативен ефект, които могат да стимулират появата на АН на по-голям брой локализации по тялото по механизма на активиране на рецепторите за IGF (Mailler-Savage et al., 2008).

*Таблица 38: Сравнение на резултатите от областите на засягане на АН при деца с МС с други проучвания при деца и възрастни*

| Проучване                 | Държава  | Кохорта (N)                    | С АН (%) | Шия (%) | Шия и аксилни (%) | Повече от две зони (%) |
|---------------------------|----------|--------------------------------|----------|---------|-------------------|------------------------|
| Puri et al (2011)         | Индия    | 30 възрастни                   | 100      | 93,3    | 66,6              | 40                     |
| Bahadursingh et al (2014) | Тринидад | 311 възрастни с ЗД тип 2       | 52,7     | 18,4    | -                 | 39,3                   |
| Sayarifard et al (2017)   | Иран     | 71 деца със затлъстяване       | 67,6     | 68,7    | 27,1              | 4,2                    |
| Нашето проучване (2018)   | България | 168 деца със затлъстяване и МС | 78,6     | 65,2    | 30,3              | 4,5                    |

Нашите данни от разпределението на тежестта на АН в шийната област при деца с МС сочат преваляване на II и III степен на тежест по скалата на Burke - лек (39,4%) и умерен инфилтрат (37,1%). Поради липсата на проучвания относно степените на тежест на АН в шийната област при деца, ние правим нашето сравнение с ограничен брой резултати при възрастни. От табл.39 се вижда, че нашето проучване много се доближава по резултати до проучването на Venkatswami et al (2012) при 150 възрастни с АН, при които преобладават същите степени на тежест в шийната област. Проучването на Albeer et al (2013) при 60 възрастни пациенти със затлъстяване показва превес на по-високата степен на тежест на АН – III ст. (умерен инфилтрат). Ние считаме, че увеличената давност, нарастването на степента на

затлъстяване и инсулинова резистентност при възрастните е причина за увеличаване степента на тежест на АН в шийната област. Проучването на Bahadursingh et al (2014) при 311 възрастни със ЗД тип 2 демонстрира превес на най-ниската степен на тежест на АН в шийната област. Ние обясняваме това със становището на Adderley-Rolle et al. (2017), което сочи че регреса на АН при пациенти със ЗД тип 2 се дължи на подобрената инсулинова чувствителност и хиперинсулинемия вследствие приема на антидиабетични средства.

**Таблица 39:** Сравнение на резултатите от степента на засягане на шийната област с АН при деца с МС с други проучвания при възрастни

| Проучване                 | Държава  | Кохорта (N)                    | С АН (%) | I ст. | II ст. | III ст. | IV ст. |
|---------------------------|----------|--------------------------------|----------|-------|--------|---------|--------|
| Venkatswami et al (2012)  | Индия    | 150 възрастни                  | 100      | 14,0  | 38,7   | 32,0    | 15,3   |
| Albeer et al (2013)       | Египет   | 60 възрастни със затлъстяване  | 50       | 3,3   | 33,3   | 53,3    | 10,0   |
| Bahadursingh et al (2014) | Тринидад | 311 възрастни с ЗД тип 2       | 52,7     | 39,6  | 22,6   | 26,2    | 11,6   |
| Нашето проучване (2018)   | България | 168 деца със затлъстяване и МС | 78,6     | 4,5   | 39,4   | 37,1    | 18,9   |

### ***1.3 Обсъждане на епидемиологичните данни за наличието, типа и родствена обвързаност на фамилната обремененост при деца и подрастващи с акантозис нигриканс и метаболитен синдром***

При близо 90% от изследваните деца с МС се открива фамилна обремененост с едно или повече инсулин-резистентни състояния (абдоминално затлъстяване, захарен диабет тип 2, сърдечно-съдови заболявания/инциденти), налични у един или повече роднини по сребрена линия от първа и/или втора степен. Нашите резултати потвърждават отдавна известния факт, че рискът от развитие на МС нараства значително при деца и подрастващи, фамилно обременени с някои от компонентите на МС (абдоминално затлъстяване, ЗД тип 2, сърдечно-съдова патология). (Guerro-Romero et al., 2010; Yoo et al., 2012; Santoro et al., 2013). Въпреки това, броят на проучванията, които директно изследват фамилната обремененост с отделните компоненти на МС при роднини от I и II сребрена линия при пациенти с АН са ограничен брой, както сред детската популация, така и при възрастните.

В изследваната група с АН се забелязва една и съща тенденция в честотата на разпространение на фамилната обремененост за инсулин-резистентни състояния, както в общата група с метаболитен синдром. Наблюдава се

## Обсъждане

значителен превес в относителния дял на децата и подрастващите, фамилно обременени с поне един от основните компоненти на МС (87,9%). Нашите резултати демонстрират преваляване на фамилната обремененост с повече от два компонента на МС (62,9%), макар и без статистически значима разлика, вероятно дължаща се на недостатъчния брой изследвани пациенти. Нашите резултати са съизмерими с тези от други подобни проучвания, изследващи фамилната обремененост при пациенти с АН, характеризиращи основно фамилната обремененост със ЗД тип 2 и сърдечно-съдова патология. (Табл.40)

**Таблица 40:** Сравнение на резултатите от фамилната обремененост с основни компоненти на МС при деца с АН и МС с други проучвания при деца и възрастни

| Проучване                 | Държава  | Кохорта (N)                    | С АН (%)                   | АЗ   | ЗД тип 2 | СС заболявания | Повече от две |
|---------------------------|----------|--------------------------------|----------------------------|------|----------|----------------|---------------|
| Нашето проучване (2018)   | България | 168                            | 78,6                       | 18,2 | 7,6      | 11,4           | 62,9          |
| Bahadursingh et al (2014) | Тринидад | 311<br>възрастни<br>с ЗД тип 2 | 52,7                       | -    | 82,6     | 66,6           | -             |
| Kong et al (2007)         | САЩ      | 1133 деца<br>и<br>възрастни    | 17 деца<br>21<br>възрастни | -    | 21,4     | 68,8           | -             |
| Stoddart et al (2002)     | САЩ      | 2205 деца<br>и<br>възрастни    | 34,2                       | -    | 42,3     | -              | -             |
| Mukhar et al (2001)       | Мексико  | 675 деца                       | 18,9                       | -    | 41       | -              | -             |

Това ни дава основание да приемем нашите резултати за доверителни и да заключим, че при децата и подрастващите с АН и МС преобладава фамилната обремененост за две или повече инсулин-резистентни състояния.

Резултатите от разпределението на фамилната обремененост за инсулин-резистентни състояния според типа родствена обремененост (по баща, по майка, по роднини от II съребрена линия (баба и дядо) или по повече от двама родственици) показва преобладаване на децата, обременени с двама или повече роднини от първа и/или втора съребрена линия – 57 (43,2%), без статистически значима разлика, вероятно дължаща се на недостатъчния брой изследвани. В литературата няма данни за други подобни проучвания по света, които изследват фамилната обремененост за основните компоненти на МС (абдоминално затлъстяване, ЗД тип 2, сърдечно-съдова патология – хипертония, дислипидемия) при пациенти с АН и МС в детска възраст и при възрастни. Това ни дава основание да заключим, че при

децата и подрастващите с АН и МС преобладава фамилната обремененост с двама или повече родственици от първа и/или втора сребрена линия.

Анализирайки връзката на фамилната обремененост за инсулин-резистентни състояния *според вида на заболяването* със степените на тежест и областите на засягане на АН, откриваме, че не се наблюдава статистически значима корелация, с което можем да заключим, че тя не е фактор, влияещ върху степените на тежест и броя и типа предилекционни зони на АН при деца и подрастващи с МС.

Анализирайки връзката на *типа родствена обремененост* за инсулин-резистентни състояния (по баща, по майка или по роднини от II сребрена линия) със *степените на тежест на АН*, откриваме статистически значим превес на обременените по баща в сравнение с обременените по роднини от II сребрена линия (баба и/или дядо).

По отношение връзката между *типа родствена обремененост* за инсулин-резистентни състояния и *областите на засягане на АН* не открихме статистически значима корелационна зависимост. Липсата на други подобни проучвания в световен мащаб не дава възможност за сравнение на получените от нас резултати.

След доказаното влияние на фамилната обремененост за инсулин-резистентни състояния според типа родствена обремененост върху *тежестта на АН*, се приложи по-задълбочен анализ, който да охарактеризира основните параметри на дадената корелационна зависимост – сила и посока. Установи се слаба, но статистически значима правопрпорционална зависимост между степента на АН и типа фамилна обремененост, както и значима права връзка между тежестта на АН и типа родствена обремененост. С нашите резултати установяваме, че с нарастване на фамилната обремененост за абдоминално затлъстяване по бащина линия нараства и тежестта на АН.

## **2. ОБСЪЖДАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ ОТ ПРОУЧВАНЕ НА ОСНОВНИТЕ КОМПОНЕНТИ НА КОМПЛЕКСА, ХАРАКТЕРИЗИРАЩ МЕТАБОЛИТНИЯ СИНДРОМ (НАДНОРМЕНА АБДОМИНАЛНА МАСТНА ТЪКАН, ИНСУЛИНОВ, ВЪГЛЕХИДРАТЕН И КАРДИО-ЛИПИДЕН СТАТУС) И ВРЪЗКИТЕ МУ С ЛОКАЛИЗАЦИЯТА И СТЕПЕНТА НА ИЗЯВА НА АКАНТОЗИС НИГРИКАНС**

Наблюдават се множество проучвания в детска възраст, които показват нарастване в честотата на АН с увеличаване количеството наднормена мастна тъкан в организма (ВМІ). (Stuart et al., 1994; Mukhtar et al., 2001;

Stoddart et al., 2002; Hirschler et al., 2002; Kobaissi et al., 2004; Miura et al., 2006; Guran et al., 2007; Chang et al., 2008; Caceres et al., 2008). Единични са тези, демонстриращи връзка Обсъждане нати области и степените на тежест на АН с нарастващия BMI. Bahadursingh et al. (2014) в своето проучване при 311 възрастни със ЗД тип 2 изтъкват наличието на правопрпорционална зависимост между тежестта на АН в шийната област и BMI. Този резултат съвпада с нашите резултати, с още по-голяма степен на значимост, сочещи, че с увеличаване степента на затлъстяване при децата нараства тежестта на АН в шийната област. Подобна значима правопрпорционална корелационна зависимост откриваме и при изследване на връзката между броя засегнати области с АН и BMI, т.е с нарастване степените на затлъстяване нараства и броя на засегнатите участъци. Ограниченият брой подобни проучвания при възрастни и липсата на такива в детска възраст, ни дават основание да приемем нашите резултати за доверителни и да заключим, че в детска възраст затлъстяването се явява съществен фактор, оказващ огромно влияние върху степените на тежест на АН и броя на засегнатите участъци. С нарастване количеството наднормена мастна тъкан в организма, нараства тежестта на АН и броя на засегнатите зони.

Получените до тук резултати ни мотивираха да потърсим зависимост между степените на тежест на АН в шийната област и броя и типа на засегнатите зони. Открихме наличие на силно значима правопрпорционална корелация – с нарастване тежестта на АН в шийната област се увеличава и броя на засегнатите участъци. Анализът по Bonferroni потвърждава тази зависимост и дава основание да заключим, че тежестта на АН в шийната зона е значим фактор, оказващ влияние върху броя и типа засегнати зони.

Както вече посочихме, наблюдават се множество проучвания в детска възраст, които демонстрират нарастване в честотата на АН с увеличаване количеството наднормена телесна маса (BMI). По-ограничен е броят на онези, демонстриращи нарастване в относителния дял на АН с увеличаване абдоминалното разпределение на наднормената мастна тъкан (OT) при деца и подрастващи (Nguyen et al., 2001; Higgins et al., 2008; Dubnov-Raz et al., 2011; Kluczynik et al., 2012). ). А още по-ограничено е количеството на онези, демонстриращи връзката между степените на тежест на АН и броя засегнати участъци и нарастващата абдоминална мастна тъкан. Bahadursingh et al. (2014) в своето проучване при 311 възрастни със ЗД тип 2 доказват наличие на правопрпорционална зависимост между тежестта на АН в шийната област и обиколката на талията. Този резултат съвпада с нашите резултати, сочещи, че с увеличаване OT нараства тежестта на АН в

шийната област при деца и подрастващи с МС. Ограниченият брой подобни проучвания, както в детска възраст, така и при възрастни, ни дава основание да заключим, че в детска възраст абдоминалното затлъстяване се явява съществен фактор, оказващ влияние върху степените на тежест на АН.

Няколко проучвания в детска възраст и при възрастните демонстрират нарастване в честотата на АН с увеличаване на някои от показателите, характеризиращи инсулиновата резистентност и чувствителност (IRI, НОМА-IR или QUICKI), както и статистически значима разлика в средните стойности на изследваните показатели при пациенти с АН, в сравнение с такива без АН (Silva et al., 2007; Guran et al., 2007; Caceres et al., 2008; Ice et al., 2009; Kong et al. 2009; Brickman et al., 2010). Настоящото проучване демонстрира базална хиперинсулинемия, средно тежка степен на инсулинова резистентност и по-ниска инсулинова чувствителност при деца и подрастващи с АН в сравнение с контролна група от здрави лица. Нашите резултати съвпадат с други подобни проучвания при деца и подрастващи със затлъстяване, като демонстрират по-високи средни стойности на изследваните показатели, характеризиращи ИР. Известно е, че с нарастване броя на елементите, характеризиращи МС, нараства и инсулиновата резистентност. (Fu et al., 2004; Guran et al., 2008,) (Табл.41)

**Таблица 41:** Сравнение на показателите, характеризиращи инсулиновия статус при деца с АН и МС с други проучвания при деца и възрастни

| Проучване                | Държава  | Кохорта (N)                    | С АН (%) | IRI       | НОМА-IR | QUICKI    |
|--------------------------|----------|--------------------------------|----------|-----------|---------|-----------|
| Нашето проучване (2018)  | България | 168 деца със затлъстяване и МС | 78,6     | 26,6±14,4 | 6,2±3,5 | 0,49±0,07 |
| Park et al (2017)        | Корея    | 179 деца със затлъстяване      | 48,3     | -         | 5,5±2,8 | -         |
| Koh et al (2016)         | Корея    | 74 деца със затлъстяване       | 53,6     | 24,1±21,0 | 5,7±4,7 | 0,31±0,02 |
| Venkatswami et al (2014) | Индия    | 300 възрастни                  | 31,3     | 28,1±10,6 | -       | -         |

По-ограничен е броят на изследванията, демонстриращи асоциацията между степените на тежест на АН и показателите, характеризиращи степента на инсулинова резистентност и инсулинова чувствителност. Koh et al. (2016) в своето проучване при 74 деца и подрастващи със затлъстяване показват, че тежестта на АН нараства с увеличаване стойността на IRI, НОМА-IR, и с намаляване на QUICKI. Този резултат съвпада с нашите резултати, сочещи, че с увеличаване на серумния инсулин (IRI) и инсулиновата резистентност (НОМА-IR), и с намаляване на инсулиновата

чувствителност (QUICKI), нараства тежестта на АН в шийната област при деца и подрастващи с МС. Освен наличието на взаимосвързаност между степените на тежест на АН и показателите, характеризиращи ИР и ИЧ, настоящето проучване се задълбочава, изследвайки причинно-следствените връзки между дадените зависимости. Резултатите сочат силна статистическа значимост и значителна по сила правопрпорционална зависимост между тежестта на АН и показателите, характеризиращи ИР, както и силна, значима обратнопропорционална зависимост с показателя за ИЧ, при деца и подрастващи с МС. Ограниченият брой подобни проучвания, както при деца, така и при възрастни ни дават основание да приемем, че в детска възраст хиперинсулинемията, инсулиновата резистентност и намалената инсулинова чувствителност се явяват съществени фактори, оказващи влияние върху степените на тежест на АН. По отношение на връзката брой засегнати участъци с АН – хиперинсулинемия и ИР, нашите резултати сочат, че с нарастване стойността на показателя, характеризиращ ИР (НОМА-IR), се увеличава броя на засегнатите области. В световната литературна база данни не открихме други подобни проучвания, което ни дава основание да заключим, че инсулиновата резистентност е значим фактор, оказващ влияние върху броя на зоните, засегнати от АН при деца и подрастващи с МС.

В медицинската литература има известен брой проучвания, които анализират въглехидратния статус при пациенти с АН в детска възраст, голям брой от които изследват единствено кръвната захар на гладно (0 мин. от ОГТТ) и показват нормални средни стойности. Проучването на Yamazaki et al. (2003) с 439 деца с наднормена телесна маса е едно от малкото изследващи, освен препрандиалните стойности на глюкозата (на 0 мин. от ОГТТ), така и постпрандиалните (стойността на кръвна захар на втория час от ОГТТ). (Табл.7) Те демонстрират значимо по-високи, макар и нормални стойности на кръвната глюкоза на гладно и нарушен глюкозен толеранс на втория час от ОГТТ при деца с АН в сравнение с деца без АН. Тези резултати съвпадат частично с данните от нашето проучване, според което при деца с АН се наблюдават нормална глюкоза на гладно и нормален глюкозен толеранс, което се дължи на по-малкият брой изследвани деца в сравнение с тези от Yamazaki. (Табл.42)

Изследвайки хипотезата дали стойността на кръвната захар на гладно и на втория час от ОГТТ е фактор влияещ върху степента и зоните на засягане на АН при деца и подрастващи с МС, ние открихме много слабо значимо влияние на кръвната глюкоза на втория час от ОГТТ върху тежестта на АН и незначимото влияние върху броя области на засягане на АН. Поради

незначителната корелационна зависимост между АН и показателите характеризиращи въглехидратния статус, те са изключени от по-нататъчния регресионен анализ. Ние считаме, че с увеличаване на броя пациенти, включени в проучването, ще нарастне и силата на корелационната зависимост между изследваните фактори. Това би подкрепило множеството литературни данни подкрепящи тезата, че АН е надежден маркер за риск от развитие на нарушен глюкозен толеранс. (Kong et al., 2010).

**Таблица 42:** Сравнение на показателите, характеризиращи въглехидратния статус при деца с АН и МС с други проучвания при деца

| Проучване               | Държава  | Кохорта (N)                        | С АН (%)             | Глюкоза 0 <sup>с</sup><br>от ОГТТ | Глюкоза 120 <sup>с</sup><br>от ОГТТ |
|-------------------------|----------|------------------------------------|----------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|
| Нашето проучване (2018) | България | 168 деца със затлъстяване и МС     | 76,8                 | 5,2±0,8                           | 6,7±1,3                             |
| Koh et al. (2016)       | Корея    | 74 деца със затлъстяване           | 53,6                 | 5,4±2,1                           | -                                   |
| Rafalson et al. (2013)  | САЩ      | 1740 деца                          | 28,2                 | 5,3±2,3                           | -                                   |
| Yamazaki et al. (2003)  | Япония   | 439 деца с наднормена телесна маса | 16 бр. са изследвани | 5,3±1,7                           | 8,0±3,6                             |

Има известен брой проучвания, анализиращи липидния статус при деца и подрастващи с АН, които представят гранични стойности на общия холестерол и HDL-холестерола, гранични и повишени стойности на триглицеридите, както и средни стойности на систолното и диастолното артериално налягане >90 Р при деца и подрастващи с АН и затлъстяване. Нашите резултати съвпадат частично с тези от разглежданата литература, като демонстрират гранични средни стойности на триглицеридите и HDL-холестерола, както и средни стойности на систолното и диастолното налягане >90 Р. Различие се наблюдава в средната стойност на серумния холестерол, която в нашето изследване е в границите на нормата.

Съществуват данни, сочещи че инсулинът има пряко регулиращо въздействие върху триглицеридите и HDL холестерола и потенциална роля в регулиране на кръвното налягане. (Mitchell et al., 1992) Освен това пациенти с хиперинсулинемия и нормален глюкозен толеранс имат по-високо кръвно налягане и стойности на триглицеридите в сравнение с пациентите с нормални нива на инсулин. (Lichtenstein et al., 1987; Zavaroni et al., 1985) Това съвпада с установените по-високи средни стойности на триглицеридите, HDL-холестерола и кръвното налягане при нашите пациенти с АН и МС. (Табл. 43)



## Обсъждане

Изследвайки хипотезата дали тежестта на АН и броя засегнати участъци са фактори, влияещи върху стойността на холестерола, триглицеридите и HDL-холестерола при пациенти с МС в детска възраст, ние открихме:

- значимото влияние на тежестта на АН и незначимото на броя засегнати участъци върху стойността на триглицеридите;
- незначимото влияние на тежестта и броя на засегнатите участъци на АН върху стойността на общия холестерол и HDL-холестерола.

**Таблица 43:** Сравнение на показателите, характеризиращи липидния статус и кръвното налягане при деца с АН и МС с други проучвания при деца

| Проучване               | Държава  | Кохорта (N)                    | С АН (%)          | Холестерол  | Триглицериди  | HDL-X         | Систолично     | Диастолично   |
|-------------------------|----------|--------------------------------|-------------------|-------------|---------------|---------------|----------------|---------------|
| Yamazaki et al (2003)   | Япония   | 432 деца със З.                | 16 бр. изследвани | 4,7±<br>0,8 | 2,06±<br>1,25 | 1,16±<br>0,21 | 136,5±<br>18,9 | 70,1±<br>12,3 |
| Guran et al (2008)      | Турция   | 160 деца със З.                | 53,1              | 4,6±<br>0,9 | 1,2±<br>0,6   | 1,2±<br>0,3   | 119,9±<br>16,0 | 79,2±<br>13,1 |
| Koh et al (2016)        | Корея    | 74 деца със З.                 | 53,6              | 4,4±<br>0,9 | 1,37±<br>0,6  | 1,11±<br>0,27 | -              | -             |
| Park et al (2017)       | Корея    | 179 деца със З.                | 48,3              | -           | 1,27±<br>0,55 | 1,27±<br>0,3  | 120,6±<br>13,4 | 70,04±<br>8,6 |
| Нашето проучване (2018) | България | 168 деца със затлъстяване и МС | 76,8              | 4,1±<br>0,7 | 1,32±<br>0,6  | 1,1±<br>0,3   | 125,3±<br>11,1 | 80,2±<br>10,1 |

За да охарактеризираме влиянието на тежестта на АН върху стойността на триглицеридите, ние използвахме линеен регресионен анализ, демонстриращ, че с нарастване тежестта на АН се увеличава стойността на триглицеридите. Липсата на други подобни проучвания при деца и възрастни ни дават основание да приемем, че АН е значим прогностичен фактор за развитие на триглицеридемия.

Изследвайки хипотезата дали тежестта на АН е фактор влияещ върху стойността на систоличното и диастоличното артериално налягане при деца и подрастващи с МС, ние открихме значимото влияние на тежестта на АН върху артериалното налягане. Регресионният анализ демонстрира слаба, но значима правопрпорционална зависимост, показваща, че с нарастване тежестта на АН, се покачва систоличното и диастоличното налягане. Всичко това ни дава основание да заключим, че АН е значим фактор за развитие на артериална хипертония при деца и подрастващи с МС в по-късна възраст.

## ИЗВОДИ ОТ ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. Установява се широко разпространение на акантозис нигриканс в детска и юношеска възраст сред пациентите с метаболитен синдром (78,6%).
2. Наблюдава се значим превес на акантозис нигриканс при женския пол (59,1%) сред пациентите със затлъстяване II степен във възрастта 13-15 год. със завършено пубертетно развитие.
3. Шийната област се доказва като основна зона на засягане и най-висок дял на II степен на тежест (лек инфлтраг) на акантозис нигриканс според скалата на Burke при деца и подрастващи с метаболитен синдром.
4. Тежестта на акантозис нигриканс се явява значим прогностичен фактор за броя и типа предилекционни зони при деца и подрастващи с метаболитен синдром. С увеличаване на степените на тежест на акантозис нигриканс в шийната област, нараства и броя на засегнатите участъци.
5. Сред децата и подрастващите с акантозис нигриканс и метаболитен синдром преобладава фамилната обремененост за две или повече инсулин-резистентни състояния (62,9%), както и фамилната обремененост с двама или повече родственици от първа и/или втора съребрена линия (43,2%).
6. Фамилната обремененост за инсулин-резистентни състояния води до по-ранна изява на акантозис нигриканс при мъжкия пол още в началото на пубертета 10-12 год. при деца и подрастващи с метаболитен синдром.
7. Количеството (BMI) и абдоминалното разпределение (OT) на наднормената мастна тъкан в организма оказват статистически значимо влияние върху степените на тежест на акантозис нигриканс и броя на засегнатите области при деца и подрастващи с метаболитен синдром.
8. С увеличаване степента на инсулинова резистентност (IRI, HOMA-IR) и с намаляване на инсулиновата чувствителност (QUICKI) нараства тежестта на акантозис нигриканс и броя на засегнатите участъци при деца и подрастващи с метаболитен синдром, с което се доказва прогностичното му значение за развитие на бъдещи кардио-метаболитни заболявания.
9. Тежестта на акантозис нигриканс се явява значим прогностичен фактор за развитие на хипертриглицеридемия при деца и подрастващи с метаболитен синдром. По-високата степен на тежест на акантозис нигриканс в шийната област се асоциира с повишаване на триглицеридите, без промени в серумните нива на холестерола.
10. Тежестта на акантозис нигриканс е значим прогностичен фактор за възникване на артериална хипертония при деца и подрастващи с метаболитен синдром. Увеличената степен на тежест на акантозис

нигриканс в шийната област се свързва с повишаване на систоличното и/или диастоличното артериално налягане и увеличен риск за развитие на по-късни кардио-васкуларни усложнения.

## **ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД**

### **Оригинални приноси**

1. За първи път в България се провежда мащабно проучване върху акантозис нигриканс при български деца и подрастващи със затлъстяване и метаболитен синдром.
2. За първи път в нашата страна са проучени възрастово-половата и клиничко-морфологичната характеристика на акантозис нигриканс при български деца.
3. За първи път са анализирани епидемиологичните данни за наличието, вида на заболяването (обременени с абдоминално затлъстяване, захарен диабет тип 2, сърдечно-съдова патология) и родствената обвързаност (по баща, по майка, по роднини от втора съребрена линия) на фамилната обремененост при български деца и подрастващи с акантозис нигриканс.
4. За първи път е анализиран комплекса, характеризиращ метаболитния синдром (наднормена абдоминална мастна тъкан, инсулинов, въглехидратен и кардио-липиден статус) и връзките му с локализационните области и степените на тежест на акантозис нигриканс в шийната област при български деца.

### **Научно-практически и потвърдителни приноси**

5. Създаден е документ-карта за изграждане на база данни относно детайлизиране на клиничната картина чрез оценка на степените на тежест и областите на засягане на акантозис нигриканс според скалата на Burke и съпътстващия метаболитен, въглехидратен и кардио-липиден статус при деца и подрастващи.
6. Въз основа на резултатите от проведеното проучване е предложен лесноизпълним алгоритъм на поведение при деца и подрастващи с акантозис нигриканс, засилващ вниманието на дерматолози, педиатри-ендокринолози, педиатри-кардиолози относно прогностичната стойност на акантозис нигриканс като маркер за инсулинова резистентност при деца и подрастващи с метаболитен синдром.
7. Потвърдена е значимостта на акантозис нигриканс като клиничен критерий за инсулинова резистентност и прогностичен фактор развитие на по-късни кардио-метаболитни усложнения при деца и подрастващи с метаболитен синдром.

## УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ И ПУБЛИКАЦИИ

### Публикации, свързани с дисертационния труд

1. Петрова Г., Петрова Ч., Господинов Д. Акантозис нигриканс – патогенетични механизми на образуване и клинична изява. Дерматология и венерология, 2017, 4: 18-25.
2. Петрова Г., Петрова Ч., Господинов Д. Затлъстяването – от древността до наши дни. Българска наука и медицина, 2016, бр.5 <https://medicina.nauka.bg/broj5>
3. Петрова Г, Петрова Ч, Господинов Д. Акантозис нигриканс при деца и подрастващи с метаболитен синдром, Дерматология и венерология, 2015; 53 (1): 22 – 27.
4. Petrova G., Petrova Ch., Halvadhziyan I., Elkina S., Botsova V., Kostova S. Acanthosis nigricans as a screening tool and predictor for insulin resistance in children and adolescents with metabolic syndrome and polycystic ovary syndrome. J Biomed & Clin Res, 2014; 7(1): 59-60

### Участия в научни форуми и курсове, свързани с дисертационния труд

#### В България:

1. Петрова Г, Господинов Д. Съвременни познания за акантозис нигриканс, IX Национална научно-практическа конференция „Пролетни Варненски дерматологични дни“, 2015, доклад.
2. Петрова Г., Петрова Ч., Господинов Д. Клинико-лабораторни корелации между акантозис нигриканс и инсулиновата резистентност при деца, IX Национална научно-практическа конференция „Пролетни Варненски дерматологични дни“, 2015, доклад.
3. Петрова Г., Петрова Ч., Господинов Д. Акантозис нигриканс – връзка с показателите за затлъстяване и инсулинова резистентност при деца и подрастващи с метаболитен синдром, XVII Научно-практическа конференция на БДД – клон Плевен, 2014, доклад.

#### В чужбина:

4. Petrova G., Petrova Ch., Gospodinov D. Insulin resistance in children: assessment by degree of severity of acanthosis nigricans, 23-th World Congress of Dermatology, 2015, Vancouver, Canada, poster.
5. Petrova G., Petrova C., Elkina S., Botsova V., Inkov I. Prevalence of acanthosis nigricans in Bulgarian children with metabolic syndrome. XII Congress of European Society of Pediatric Dermatology, 2014, Kiel, Germany, poster.
6. Petrova G. Dermatology for pediatrics – course. XII World Congress of Pediatric Dermatology, 2013, Madrid, Spain.

# ПРИЛОЖЕНИЕ 1

КАРТА ЗА ОЦЕНКА НА  
ПАЦИЕНТ С АКАНТОЗИС  
НИГРИКАНС №.....

ЛЕЧЕБНО ЗАВЕДЕНИЕ  
УМБАЛ „Д-р Георги Странски“  
гр.Плевен

Име

Фамилия

|  |  |
|--|--|
|  |  |
|--|--|

ШИЯ (вид/тактилност): \_\_\_\_\_

ЕГН

|  |
|--|
|  |
|--|

АКСИЛИ (вид): \_\_\_\_\_

Възраст / Пол

|                 |
|-----------------|
| ..... / М или Ж |
|-----------------|

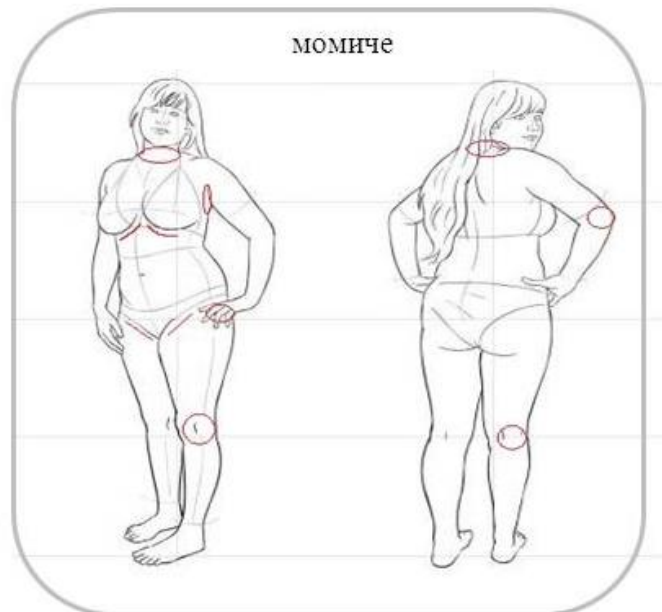
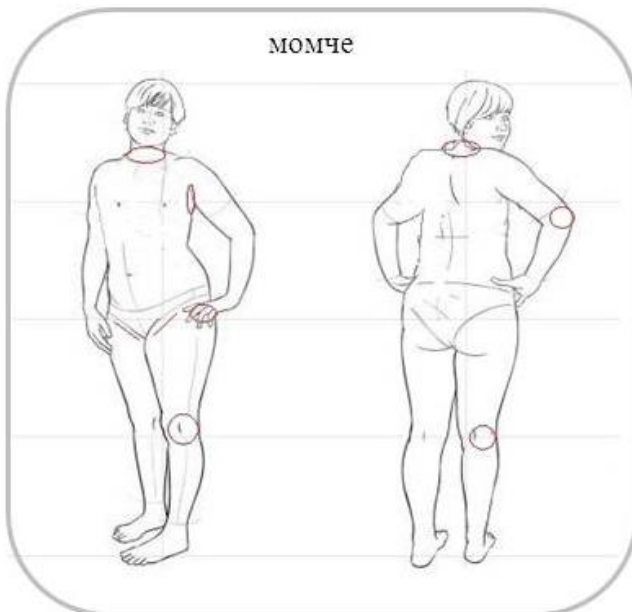
Друга локализация: \_\_\_\_\_

*Антропометрия:* ВМІ.....; Обиколка талия.....

*Въглехидратен статус:* Глю 0'.....; Глю 120'.....; IRI.....;  
НОМА IRI.....; QUICKI.....

*Кардио-липиден статус:* Холестерол.....; Триглицериди.....;

HDL-C.....; Sys.....; Dia.....



| Шия                                                | Характеристика на лезията                                                                                                                                                                         |
|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>0</b>                                           | <i>Липсваща:</i> Не се визуализира при близко наблюдение                                                                                                                                          |
| <b>1</b>                                           | <i>Налична:</i> ясно забележим при близко наблюдение, невидим за обикновения наблюдател, без рязка граница от околната тъкан                                                                      |
| <b>2</b>                                           | <i>Лека степен:</i> органичен до основата на черепа, не се разпространява латерално (обикновено < 7 см на ширина)                                                                                 |
| <b>3</b>                                           | <i>Средно тежка степен:</i> с разпространение се към латералните краища на шията (задната част на m.sternocleidomastoideus), обикновено 7-15 см, може да не се забелязва при фронтално наблюдение |
| <b>4</b>                                           | <i>Тежка степен:</i> с разпространение към предната част на шията (>15 см), видимо при фронтално наблюдение                                                                                       |
| <b>Аксили</b>                                      |                                                                                                                                                                                                   |
| <b>0</b>                                           | <i>Липсваща:</i> Не се визуализира при близко наблюдение                                                                                                                                          |
| <b>1</b>                                           | <i>Налична:</i> ясно забележим при близко наблюдение, невидим за обикновения наблюдател, без рязка граница от околната тъкан                                                                      |
| <b>2</b>                                           | <i>Лека степен:</i> с локализация в централната част на аксилата, може да остане незабелязана от пациента                                                                                         |
| <b>3</b>                                           | <i>Средна степен:</i> с локализация в цялата аксиларна ямка (видима лезия само при вдигнати ръце)                                                                                                 |
| <b>4</b>                                           | <i>Тежка степен:</i> с разпространение към предната част на шията (видима при спуснати към тялото ръце)                                                                                           |
| <b>Шия (тактиленост на засегнатата повърхност)</b> | <i>Характеристика на засегнатата повърхност при допир</i>                                                                                                                                         |
| <b>0</b>                                           | Гладка повърхност: не се различава от нормалната кожна повърхност при допир                                                                                                                       |
| <b>1</b>                                           | Груба повърхност: различава се от нормалната кожна повърхност при допир                                                                                                                           |
| <b>2</b>                                           | Грапава, надигната, видимо загрубяла повърхност                                                                                                                                                   |
| <b>3</b>                                           | Изключително надигната видимо загрубяла повърхност тип „хълмове и долини“                                                                                                                         |
| <b>Стави на пръстите</b>                           | Наличие/отсъствие на акантозис нигриканс                                                                                                                                                          |
| <b>Лакти</b>                                       | Наличие/отсъствие на акантозис нигриканс                                                                                                                                                          |
| <b>Колене</b>                                      | Наличие/отсъствие на акантозис нигриканс                                                                                                                                                          |

\*Източник: Burke JP. et al. A quantitative scale of acanthosis nigricans. Diabetes Care, 1999: 22 (10): 1655-1659.

Оценка на риска: нисък (наличие на I или II ст. АН в шийна и/или аксиларна област); умерен (наличие на III ст. АН в шийната и/или аксиларната област, понижена инсулинова чувствителност и леко изразена инсулинова резистентност); висок (наличие на IV ст. АН, изразена инсулинова резистентност, нарушения във въглехидратния и/или кардиолипидния статус).

Дата: \_\_\_\_\_

Лекар: \_\_\_\_\_

## ПРИЛОЖЕНИЕ 2

### АЛГОРИТЪМ ЗА ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ДЕЦА С АКАНТОЗИС НИГРИКАНС И СВРЪХТЕГЛО

