

**„АДЖИБАДЕМ СИТИ КЛИНИК УМБАЛ ТОКУДА“ ЕАД
КЛИНИКА ПО ВЪТРЕШНИ БОЛЕСТИ**

Д-р Десислава Иванова Горчева

**РОЛЯ НА GDF-15 КАТОПРОГНОСТИЧЕН МАРКЕР ЗА
ДИАБЕТНА КАРДИОМИОПАТИЯ ПРИПАЦИЕНТИ СЪС
ЗАХАРЕН ДИАБЕТ ТИП 2 И ДИАБЕТНА БЪБРЕЧНА
БОЛЕСТ.**

АВТОРЕФЕРАТ

на

**ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД
ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНА
И НАУЧНА СТЕПЕН
“ДОКТОР”**

Докторска програма: „Вътрешни болести”

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ:

Доц. д-р Лъчезар Боянов Лозанов, д.м.

София, 2026 г.

Дисертационният труд е представен на 158 страници, съдържа 31 фигури и 29 таблици. Библиографията включва 203 литературни източника, от които 5 на кирилица и 198 на латиница

Дисертационният труд е обсъден и предложен за защита от разширен научен колегиум на Клиниката по Вътрешни болести към „Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда“

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 01.07.2026 г. от 13:00 часа в аулата на „Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда“ на заседание на научно жури в състав:

Вътрешни членове:

1. Проф. д-р Валери Любенов Гелев, д.м.
2. Доц. д-р Александър Иванов Осиченко, д.м.

Външни членове:

3. Доц. д-р Милена Красимилова Николова-Влахова, д.м.
4. Доц. д-р Пламен Радоев Попиванов, д.м.
5. Доц. д-р Румяна Бойкова Димова-Драганова, д.м.

Материалите по защитта на дисертацията са на разположение в Отдел Наука и образование на „Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда“ гр. София, бул. „Н. Вапцаров“ 51Б

СЪДЪРЖАНИЕ

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ.....	3
ВЪВЕДЕНИЕ	4
ЦЕЛ И ЗАДАЧИ.....	6
Цел на проучването.....	6
Задачи на проучването	6
Материал на проучването.....	7
Методи в проучването.....	8
РЕЗУЛТАТИ	14
ОБСЪЖДАНЕ на РЕЗУЛТАТИТЕ	33
ИЗВОДИ И ПРЕПОРЪКИ ЗА КЛИНИЧНАТА ПРАКТИКА. ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....	49
ИЗВОДИ.....	49
ПРЕПОРЪКИ ЗА КЛИНИЧНАТА ПРАКТИКА.....	50
ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....	52
ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ ПО ТЕМАТА.....	53
БЛАГОДАРНОСТИ	54

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

GDF 15	растежен фактор на диференциация 15
ЗДт2	захарен диабет тип 2
GLP-1	глюкагоноподобен пептид -1
SGLT2i	инхибитор на натриево-глюкозния котранспортер 2
ХБЗ	хронично бъбречно заболяване
ДББ	диабетна бъбречна болест
DCM	диабетна кардиомиопатия
DD	диастолна дисфункция
АХ	артериална хипертония
СН	сърдечна недостатъчност
NTproBNP	N-терминален про-мозъчен натриуретичен пептид
IL -6	интерлевкин 6
hsCRP	високо -чувствителен С реактивен протеин
DN	диабетна нефропатия
eGFR	изчислена гломерулна филтрация
TGF-β	трансформиращ растежен фактор β
ЕхоКГ	ехокардиография
ЕКГ	електрокардиография
ССЗ	сърдечносъдови заболявания
CRS	кардиоренален синдром
KIDGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
FA /FFA	мастни киселини/свободни мастни киселини
ACRU	албумин/креатинин отношение в урина
AER	скорост на екскреция на албумина
МАУ	микроалбуминурия
АУ	албуминурия
TnI/T	тропонин I / тропонин T
ESA	Европейската кардиологична общност
CAD	коронарна артериална болест

ВЪВЕДЕНИЕ

Приблизително 1/3 от хората със захарен диабет тип 2 (ЗДт2) имат сърдечно заболяване, а честотата на хроничното бъбречно заболяване (ХБЗ) стига до 40% при ЗДт2. Честотата им се потенцира от нарастващата честота на ЗДт2 и от общите им патогенетични механизми. Едновременното им развитие води до инвалидизация на пациента и финансови разходи за обществото. Ето защо диагностицирането на диабетните съдови увреждания в ранен етап е от особено важно значение.

Физиологично бъбрекът и сърцето работят в тандем, поддържайки обема на извънклетъчната течност, гломерулната филтрация, сърдечния дебит и артериалното налягане, тяхната взаимовръзка е особено очевидна при болестни състояния, когато бъбречните и сърдечни нарушения се потенцират и създават, порочен кръг, наречен в практиката „кардиоренален синдром“ (CRS). В резултат на този синдром се очаква нарастване на сърдечно-съдовия риск, във всеки етап на бъбречното увреждане.

Диабетната кардиомиопатия (DCM) е често подценявано усложнение на ЗДт2, което води до явна сърдечна недостатъчност в резултат на ранно настъпваща диастолна дисфункция (DD). Въпреки, че са известни настъпващите миокардни промени при DCM, дължащи се на потиснат глюкозен метаболизъм и повишен обмен на мастни киселини (FA), при лица с диабет, до момента няма единна ефективна и специфична методология за нейната диагностика.

Ролята на **Диабетната нефропатия (DN)** или **Диабетна бъбречна болест (ДББ)** като самостоятелен рисков фактор за макроваскуларни диабетни увреждания е потвърдена в не малко дългосрочни проучвания, но недостатъчно е оценяван сърдечно-съдовия риск в отделните етапи на бъбречното увреждане. ДББ е нов термин, предложен от KIDGO, да замени „диабетна нефропатия“, с аргумента за всеобхватност на термина, определящ значимостта на проблема, като отделна нозологична единица.

По инерция и рутина, в практиката, все още се използват и двата термина, включително и в настоящето изложение.

В опит да се постави ранна диагноза, се търсят различни нови диагностични биомолекули за ранна миокардна увреда, които биха допълнили диагностичната стойност на известните до момента маркери (NTproBNP, hsTroponinI, IL6, apoB и др.) за стратифициране на риска от СН при пациентите със ЗДт2.

В този обсег на нови биомаркери, попада и **факторът на диференциация на растежа (GDF-15)**, определен като далечен член на суперсемејството на TGF- β поради структурна хомология с него. Увеличаваш се по време на тъканно увреждане, високите му нива се свързват с повишен кардиометаболитен риск и са установени при много болести в това число сърдечно-съдови заболявания, ХБЗ и диабет.

Изложените факти определят необходимостта от комплексна популационно специфична оценка на диабетната кардиомиопатия в българска диабетна популация и отношението на малко познатия до момента маркер GDF-15 към нея в условията на ДББ. Липсват достатъчно доказателства за референтни граници, прогностична стойност и диагностична ефективност на GDF-15 при диабетици, без известна сърдечна патология. Липсва алгоритъм за ефективното приложение на GDF-15 в българската практика за стратификация на кардиоренален риск.

Настоящият дисертационен труд е насочен към запълване на тези пропуски чрез цялостен диагностично – прогностичен подход на изследване.

ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Цел на проучването

Чрез сравнителен анализ и оценка на някои известни сърдечно-съдови рискови фактори и метаболитни отклонения при пациенти със ЗДт2, с и без ДББ, да се определи честотата на диабетната кардиомиопатия и значението на GDF-15 в диагностичния алгоритъм за ранна миокардна дисфункция при тези пациенти, с оглед по-широко и рутинно използване на GDF-15 в диагностичния процес и клиничната практика.

Задачи на проучването

1. Да се изследват и съпоставят метаболитните, възпалителни и сърдечно – бъбречни показатели в двете групи: здрави контроли и лица със ЗДт2.
2. Да се изследва честотата на DCM при пациенти със ЗДт2, без известно до момента сърдечно-съдово заболяване и връзката ѝ с някои демографски, антропометрични и показатели на гликемичния контрол.
3. Да се изследва и сравни честотата ДББ при пациенти със ЗДт2, с и без DCM и да се сравни честотата на DD в различните степени на ДББ.
4. Да се изследват и сравнят нивата на различни сърдечно-съдови рискови маркери (NTproBNP, тропонин, GDF-15, eGFR, hsCRP) както и някои метаболитни показатели (HbA1c, apoB, липиден профил) при пациенти със ЗДт2, без и с ДББ, при установена и отсъстваща DD.
5. Да се изследва връзката на същите сърдечно-съдовите рискови маркери и метаболитни показатели от задача 4, с някои демографски, антропометрични и показатели на гликемичния контрол.
6. Да се изследва честотата на повишен GDF-15 при пациенти със ЗДт2, с и без DD, със и без DN и да се съпостави с резултатите на останалите сърдечни и метаболитни показатели.
7. Да се изработи и предложи диагностичен алгоритъм с участието на GDF-15 за изследване и ранна диагноза на диабетна кардиомиопатия, при пациенти със ЗДт2 съобразно степента на ДББ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Материал на проучването

Проучването е напречно изследване, на 131 пациенти, на възраст от 18 до 75г. При 110 от тях има поставена диагноза ЗДт2 и са преминали през отделението по Ендокринология на УМБАЛ Токуда, през периода 2022г.–2025г., като са подписали стандартно информирано съгласие за изследване. Останалите 21 лица са здрави контроли, без диабет и без изключващо заболяване, посочено по-долу. Лицата със ЗДт2 са разпределени в четири групи (А, В, С, Д) според наличието на албуминурия и DD, в група (Е) са здравите контроли, Таблица 1.

Таблица 1. Описателно представяне на работните групи

Група, n = брой лица/ процент % от всички	DD	DN	Тип
A, n = 32, 29.1%	–	–	Диабетици без увреждания
B, n=13, 11.8%	–	+	Само с Диаб. нефропатия
C, n=26, 23.6%	+	+	Комбинирана увреда (DD и DN)
D, n=39, 35.5%	+	–	Само с диастолна дисфункция
E, n=21	–	–	Здрави контроли

Проучването е проведено основно в две направления:

A. Комплексно кръвно изследване на всички пациенти със ЗДт2 и здрави контроли, включващо:

- биохимични лабораторни изследвания за оценка на метаболитен статус.
- изследвания за оценка бъбречна функция - чрез изследване на екскреция на албумин в 24-часова урина,
- изследвания за оценка на сърдечен статус чрез специализирани кръвни изследвания на различни сърдечно-съдови показатели и възпалителни маркери.

B. Образни изследвания, включващи: електрокардиографски запис и ултразвуково изследване на сърце с конвенционален 2DEхограф от сертифициран кардиолог за оценка на диастолна функции.

Наличието или отсъствието на диастолана дисфункция е обозначено съответно с DD(+) или DD(-), степента на албуминурия/24ч. за лицата с диабет, е обозначено съответно с DN(-) за албуминурия под 30мг/24ч и DN (+) за албуминурия > 30мг/ 24. Пациентите с микроалбуминурия под 30мг/ 24, но с eGFR под 60мл/мин/24ч, са

включени в групите с налична диабетна нефропатия DN (+), предвид факта, че са налице апротеинурични форми на диабетна нефропатия.

Критериите за включване са: наличието на ЗДт2 – верифициран по анамнестични данни и данни от наличната медицинска документация и болнична информационна система (БИС) и липса на изключващи критерии. Всички участници са с препоръчителен индекс на телесна маса (БМИ) до 36kg/m² включително.

Критерии за изключване са:

1. Лица извън посочените по-горе възрастова граница и индекс на телесна маса;
2. Известна коронарна болест или преживян съдов инцидент (мозъчен или сърдечен), известна СН, ритъмна патология, клапно сърдечно заболяване или известна кардиомиопатия.
3. Нарушена бъбречна функция в резултат на недиабетна причина, неопластично заболяване или хронично белодробно заболяване, хемопатии, тироидни хормони извън референтни стойности или други доказани ендокринни заболявания.
4. Известни психични разстройства и/или злоупотребяващи с алкохол, над стандарта (над 20гр. дневно концентрат за жени и 30гр. при мъже);
5. Активна инфекция към момента на изследването.
6. Активно чернодробно заболяване или чернодробна недостатъчност.

Изключващите критерии са подбрани според направения литературен обзор за влиянието на тези заболявания върху нивата на GDF-15.

Група Е - здрави контроли - лица без диастолна дисфункция (DD) и без захарен диабет. В 95,2% са лица под 46год. и само едно лице 4,8%, е в групата между 46 и 64 годишна възраст. В същата група 81.0% (n=17) имат БМИ под 25кг/м² и само 19% (n=4) са с БМИ между 25 и 34,9кг/м².

Методи в проучването

Клинични методи

а) **Анамнеза** – снета на всички пациенти и здрави контроли за оценка на включващи критерии, прегледана е съпътстващата документация и БИС за минали и придружаващи диабета заболявания.

б) Обективен физикален статус –снети са антропометричните показатели (ръст, тегло) на участниците и артериално налягане, извършена е аускултация на бял дроб и сърце и преглед на цяло тяло, с аускултация на периферни съдове.

На базата на клиничните методи е калкулиран индекс на телесна маса (БМИ) по формула: $\text{БМИ} = \frac{\text{тегло}(\text{кг})}{\text{ръст}(\text{м}^2)}$ и pre test probability of CAD (PTR of CAD, ESC 2019 г.), където резултат $\leq 5\%$ - е много ниска вероятност, от 5% до $\leq 15\%$ ниска вероятност, $>15\%$ - умерена/висока вероятност за обструктивна CAD.

В проучването участват пациенти с БМИ до 36kg/m^2 и с PTR of CAD до 15%. При резултат над 30% от PTR of CAD, е препоръчан друг образен метод за обективизиране на CAD.

Параклинични методи

Инструментални образни.

а) **Електрокардиографски (ЕКГ) триканален запис** – извършен в отделението по Ендокринология, при всички участници за оценка на сърдечен ритъм и реполаризация.

б) **Конвенционална трансторакална двуразмерна (2D) ехокардиография (ЕхоКГ)** с M- и B mode режими на изобразяване, с Dörppler модалности: импулсно вълнов (PWD) и непрекъснато вълнов доплер (CWD), цветен (CFM), енергиен (PD) и тъканен доплер (TDI), извършена трансторакално при всички участници, в частично ляво декубитално положение. Изследването е извършено с ултразвукова апаратура – модел Philips EPIC 7C, разположен в кардиологичен кабинет на ДКЦ Токуда.

Параметрите използвани в ехокардиографската оценка са: размер на ляво предсърдие (LA) и индексирани обем на ляво предсърдие (LAVI), фракция на изтласкване на лява камера (EFLV), изчислена по метода на Simpson, краен диастолен размер на лява камера (LVDD), краен систолен размер на лява камера, дебелината на междукамерната преграда (IVST), крайна диастолен дебелина на задната стена на LV.

За оценка на левокамерната хипертрофия (LVH) е измерена масата на лявата камера (LVM) и е изчислен LVM индекс (LVMI), след корекция за телесна повърхност (BSA). За реф. стойности за LVH се приемо при: LVMI >115 g/m² за мъже и LVMI >95 g/m² за жени.

Ехокардиографското изследване се фокусира върху:

- Оценка на систолна функция на LV – запазена или не.
- Оценка на диастолна функция на LV – налична или не DD.
- Оценка на клапен апарат - наличие или не на структурна клапна патология.

Критериите за диагностициране на диастолна дисфункция в настоящето проучване са базирани на препоръките от ASE2016г.

Повишеното налягане на пълнене на камерите е основната патофизиологична последица от напреднала диастолна дисфункция, която се оцени по резултатите от PWD измерванията на LA и LAVI, последвани от оценка на митралния приток измерени с TDI в апикална позиция с четири кухинен и допълнително двукухинен срез, при скорост на движение от 50 до 100 mm/s, в края на издишването след поне три последователни сърдечни цикъла и изчислена средната измерена стойност, в препоръчителен минимален ъгъл <20 градуса между ултразвуковия лъч и оста на анализираната сърдечна тъкан.

Наляганията на пълнене са повишени, когато средното налягане в белодробните капиляри е >12 mm Hg или когато крайното диастолно налягане на LV (налягане на пълнене на лявата камера LVFP) е >16 mm Hg (хемодинамичен метод).

Основните параметри, използвани за оценка на диастолната дисфункция са :

1. **Пикова E скорост** - гранична стойност: >50 cm/s
2. **E/A** - митрално съотношение – > 0,8
3. **Съотношение E/e'** - гранична стойност: средно >14 (септално >15, странично >13)
4. **LAVI** - гранична стойност: >34 mL/m²
5. **TRpV** - гранична стойност: >2,8 m/s
6. **Септален e'** - гранична стойност <7 cm/s или латерален e'—гранична стойност <10 cm/s.

Важна стъпка, при ехокардиографската оценка на пациентите, е определяне фракцията на изтласкване EF, която при диабетната кардиомиопатия е запазена.

За оценка на диастолната функция при **запазена фракция на изтласкване, EF над 50%**, е приложен алгоритъм от ASE/EACVI 2016г., **използващ 4тери от по-горе посочените показателя, като се имат предвид техните cut off стойности** а именно: **e' скоростта** – септално <7 cm/sec латерално e' < 10 cm/sec, **средно E/e' > 14, LA Volume index > 34 m m2, TR Vmax > 2.8 m/sec**, При три от посочените параметъра извън **cut off стойности** е налице диастолна дисфункция, при 2 показателя с абнормни стойности и два с нормални, диастолната функция не може да бъде оценена, състоянието е междинно налага допълнителни параметри, при три показателя с нормални параметри диастолната функция е нормална.

За целта на проучването **беше важно наличието или отсъствието на DD** независимо от степента ѝ, но тя беше отразена в изследванията.

Лабораторни методи на изследване

Биохимичните изследвания са проведени в клиничната лаборатория към УМБАЛ Токуда. Лабораторните тестове, кръвни и уринни, са извършени с интегрирана автоматична система Alinity ci-series Abbott. Използвани са оригинални реактиви и контроли, както и калибратори, верифицирани за работа на посочената аналитична система. Кръвните проби са взети на гладно, по стандарти на Световната Здравна Организация (СЗО). Лабораторните методи включват.

а) Серумни и уринни лабораторни изследвания -, Таблица 2- общи серумни; Таблица 3- серумни хормонални; Таблица 4- общи уринни; и Таблица 5 – серумни специализирани:

Таблица 2 Серумни общи лабораторни изследвания.

Показател	Метод	Референтни стойности
HbA1c (%)	Турбидиметричен инхибиращ имуноанализ за хемолизирана цяла кръв (ELISA)	4.0 – 6.0 %
Пълна кръвна картина	Автоматичен хематологичен анализатор Sysmex XN-1000, оптичен метод	Според лабораторните норми
Креатинин	Jaffe кинетичен метод	49 – 90 µmol/l
eGFR (СКД-EPI 2012)	Изчислителна формула	60 – 120 ml/min
Общ холестерол	Ензимен метод със завършек по Trinder	3.5 – 6.2 mmol/l
Триглицериди	Ензимен колориметричен метод, модиф. по Fossati	0.6 – 2.0 mmol/l
HDL-холестерол	Директен ензимен метод с детергентна акселерация	1.04 – 2.15 mmol/l
LDL-холестерол	Директен ензимен метод	1.81 – 4.1 mmol/l
non-HDL холестерол	Формула: OX – HDL-choI	2.5 – 4.0 mmol/l

Таблица 3. Серумни хормонални лабораторни изследвания

Показател	Метод	Референтни стойности
TSH	Индиректен имунохимичен метод на хемилуминисцентен микрочастичков принцип (CMIA)	0.55 – 4.78 mU/l

Таблица 4. Общи уринни лабораторни изследвания

Показател	Метод	Референтни стойности / интерпретация
24-часова екскреция на албумин	Имунотурбидиметричен метод	0 – 20 mg/l
Нормоалбуминурия	24-часова урина	< 30 mg/24 h
Умерена микроалбуминурия	24-часова урина	30 – 300 mg/24 h
Изразена албуминурия / протеинурия	24-часова урина	> 300 mg/24 h
ACR (албумин/креатинин)	Сутрешна порция урина	0 – 8.5 mg/mmol
PCR/APR (протеин/креатинин)	Сутрешна порция урина	0 – 17 mg/mmol

Таблица 5. Специализирани лабораторни изследвания

Показател	Метод	Референтни стойности
Apolipoprotein B (Apo B)	Имунотурбидиметричен двустъпален ензимен метод, Abbott Alinity ci-series	Жени: 0.46 – 1.42 g/l; Мъже: 0.49 – 1.74 g/l
Interleukin-6 (IL-6)	Електрохемилуминесцентна детекция (CLIA), Atellica Siemens	0 – 4.0 U/l
hs-Troponin	Имунотурбидиметрия	0 – 34.1 ng/l
NT-proBNP	Имунотурбидиметричен метод (CMIA)	0 – 125 pg/ml
hs-CRP	Имунотурбидиметричен метод	0 – 5 mg/l
GDF-15	Лабораторен имуноанализ	337 – 1060 pg/ml

Статистически методи:

Статистическата обработка е извършена с помощта на софтуер SPSS, (Statistical Package for the Social Sciences) версия 22. Резултатите са представени в табличен и графичен вид, чрез обобщаващи статистически характеристики като абсолютни честоти (n) и/или относителни честоти (%) за категорияните променливи. Количествените променливи са представени като средна аритметична (m) и стандартно отклонение (sd) или като медиана (me) и интерквартилен размах (IQR – 25-ти и 75-ти персентиля), в зависимост от формата на разпределението.

Формата на честотните разпределения е оценена за нормалност с теста на Колмогоров-Смирнов. Връзките между две групи при категорияни променливи са оценени с Хи- квадрат тест (или екзактен тест на Фишер, когато е приложим).

Резултатите при стойност на $p < 0.05$ са приети за значими, с грешка от първи род 5% и гарантиране на резултатите с 95%. Само за хи – квадрат анализа, поради малкия брой пациенти в някой групи, стойностите на $p < 0.05$ и 0.10 са приети за гранични.

Средните резултати (средна аритметична или съответно медиана, в зависимост от формата на разпределението) на две групи са сравнени с t-тест за независими извадки или с непараметричен тест на Ман-Уитни. При повече от две групи са прилагани, съответно, дисперсионен анализ или тест на Кръскал-Уолис.

Връзките между количествените променливи са оценени с корелационните коефициенти на Пийърсън (r) и Спирман (ρ). Силата на връзката е приета за слаба (< 0.3), умерена ($> 0.3-0.5$), значителна ($> 0.5-0.7$), силна ($> 0.7-0.9$) и много силна (> 0.9).

РЕЗУЛТАТИ

1. Резултати от сравнението между пациенти със ЗДт2 и здрави контроли

От проведения сравнителен анализ в двете групи: пациенти и здрави контроли според физикални параметри и лабораторни показатели и тяхната статистическа съпоставимост се наблюдаваха следните резултати представени в табличен вид:

Таблица 6. По демографски показатели.

Показател	Пациенти	Контроли здрави	Р стойност	Установени резултати
Пол (мъже)	52.7%	38.1%	0.219	Няма статистически значима разлика в пола между двете групи.
Възраст (години)	58 ± 11	32 ± 9	<0.001	Пациентите със ЗДт.2 са значително по-възрастни.
Възрастови групи	Повечето пациенти са 46–64г. (56.4%) или 65+ (30.9%),	Почти всички контроли са <46 г.	< 0.001	Контролната група е значително по-млада.

Таблица 7. По телесни показатели

Показател	Пациенти	Контроли	Р стойност	Извод
БМИ (kg/m ²)	30.1 ± 4.0	22.9 ± 3.2	<0.001	Пациентите са средно, със затлъстяван, контролите — в норма.
Категории	78% с наднормено тегло /затлъстяване	81% с нормално тегло	<0.001	Значима разлика — затлъстяването е типично за пациентите със ЗДтип 2.

Таблица 8. Според бъбречна функция и усложнения

Показател	Пациенти	Контроли	Р стойност	Извод
Микроалбуминурия (MaU)	24.6% имат микро-/макроалбуминурия	—	—	Признак за диабетна нефропатия при част от пациентите.
Диастолна дисфункция (DD)	59.1% положителна	0%	<0.001	Значителна честота на DD при пациентите.
eGFR(ml/min/1.73 m ²) средна стойност	92 (70–102)	106 (101–121)	<0.001	По-ниска бъбречна функция / eGFR при пациентите.

Таблица 9. По основни биохимични маркери.

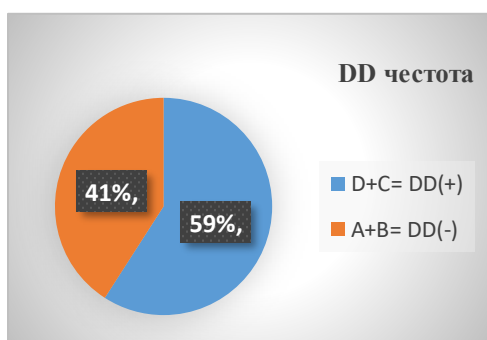
Маркер	Резултати пациенти	Контроли	Р стойност	Извод
GDF-15 (pg/ml)	Мед.1547 (IQR 1116 – 2348)	467 (398–485)	<0.001	GDF-15 е силно повишен при пациентите — маркер за възпаление и метаболитен стрес.
IL-6 (pg/ml)	2.97 (1.70–5.21)	2.13(1.51–3.58)	0.044	По-висок IL-6 — умерено възпаление при пациентите.
HbA1c (%)	7.5 (6.4–8.9)	5.1 (4.9–5.1)	<0.001	Диабетна декомпенсация при пациентите.

Маркер	Резултати пациенти	Контроли	P стойност	Извод
apoB (g/l)	1.01 (0.81–1.19)	0.75 (0.65–0.90)	<0.001	По-висок apoB → атерогенен липиден профил.
NT-proBNP (pg/ml)	55.3 (30.1–124.0)	36.6 (24.1–49.2)	0.038	По-високи стойности при пациентите — ранни промени в сърдечната функция.
hsTroponinI (pg/ml)	2.5 (1.3–3.7)	1.3 (1.3–1.3)	<0.001	По-висок при пациенти, макар повечето са в норма.
HDL (mmol/l)	1.05 (0.89–1.30)	1.63 (1.12–1.82)	<0.001	HDL значително по-нисък при пациентите.
hsCRP (mg/l)	2.77 (1.30–5.90)	0.65 (0.40–0.97)	<0.001	По-висок CRP → хронично възпаление при пациентите.

Може да се каже, че извадката е представителна по пол, но не и по другите изследвани показатели. Пациенти със захарен диабет тип 2, са по-често във възрастовия диапазон между 45 – 65г обясняващ резултата по възраст. Клинично лицата с диабет тип 2 имат БМИ над 25кг/ м2, имат по-ниски стойности на eGFR и по лоши показатели за липиден профил, хронично възпаление и сърдечно страдание спрямо здравите контроли, което обяснява получената статистически значимата разлика със здравите контроли.

2. Резултати, свързани с диабетна кардиомиопатия

Наличие на диастолна дисфункция DD (+) се установи в 65лица от диабетната група, т.е. общ относителен дял на DD(+) е **59.1%**. срещу 41% лица без диастолна дисфункция, Фигура 1.



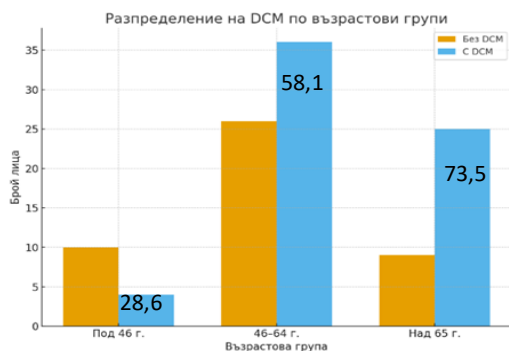
Фигура 1: Разпределение на диастолната дисфункция в изследваната популация и в работните групи.

Диабетна кардиомиопатия и пол

Не се установи статистическа значима зависимост между DD и пола на участниците. Разпределението е почти изравнено: 34мъже с DD(+) към 31жени с DD(+), или 54% срещу 47%. Разпределението на лицата с DD+ срещу DD- в двата пола също се установи идентично т. е. полът в това проучване не е определящ за наличието на DD.

Диабетна кардиомиопатия и възраст

За разлика от пола, **възрастта на пациента** показва статистическа значима зависимост и положителна връзка с DD ($p = 0.015$). Най-висока честота на DD (+) делът се установи при лицата над 65г. - 73.5%, а най-ниска-при хората под 46г. – 28,6%, Фигура 2.

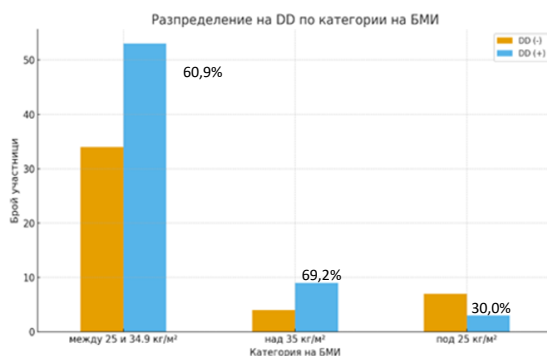


Фигура 2: Разпределение на диастолната дисфункция по възрастови групи.

Анализът показва, че вероятността за диабетна кардиомиопатия значително нараства с възрастта и потвърждава, че патологията е по-рядка в по-младата възраст.

Диабетна кардиомиопатия и БМИ

Най-голям дял DD(+) се наблюдава в групата с БМИ между 25 и 34.9 кг/м² – около 79% от всички пациенти. В тази група, делът на лицата с DD (+) е по висок (60.9%), в сравнение с тези без DD (39.1%) Фигура 3.



Фигура 3. Честота на DD според степента на БМИ, ($p = 0,225$).

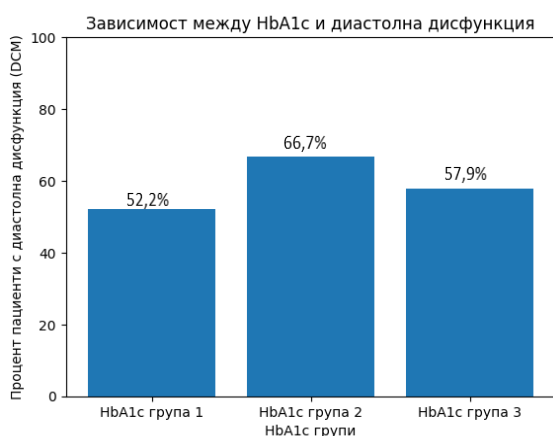
С нарастване на БМИ се наблюдава тенденция към по-висока честота на DD, въпреки че повечето участници попадат в интервала 25–34.9 кг/м². Разликите в установените честотите на DD(+) лицата, между различните степени БМИ **не са** статистически значими.

Диабетна кардиомиопатия и гликиран хемоглобин (HbA1c)

Участниците са разпределени според стойностите на HbA1c в 3 групи: В първата група с HbA1c 4.0–7.0% попадат 46 души (41.8% от всички участници), във втората с HbA1c 7.0% - 9,5% - 45 души (40.9%), в третата с HbA1c над - 9,5% – 19 души (17.3%).

Сравнителното разпределение на DD(+) в рамките на всяка HbA1c група е в полза на DD(+), дори и в третата най – малобройна група с HbA1c над - 9,5% :Най-голям дял пациенти с DD + се наблюдава във **втората група** (n=30) или 46.2% от всички DD(+) спрямо останалите две групи - съответно 36,9% за първата група и 16,9% за третата група

Фигура 4



Фигура 4 Зависимост между Гликиран Хб и DD, $p = 0,486$.

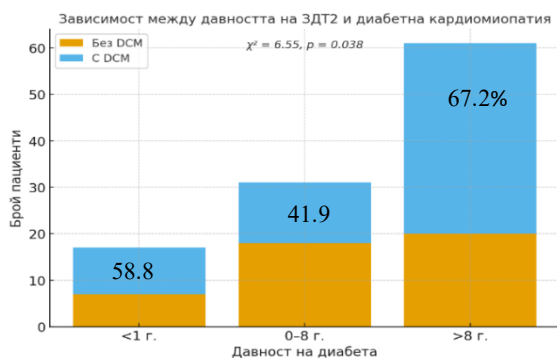
Резултатите показват, че честотата на DD се увеличава при по-високи стойности на HbA1c, като най-голям дял пациенти с DD се наблюдават при HbA1c в средния диапазон (втората група), но разликите между групите не са големи, $p = 0.486$, което предполага, че освен HbA1c, вероятно и други фактори оказват влияние върху развитието на диабетната кардиомиопатия.

Диабетна кардиомиопатия и давност на диабета

Участниците са разделени в три категории по давност на диабета: **под 1 година, между 1 и 8 години и над 8 години.**

В изследваната кохорта пациенти, повечето са с диабет над 8г, $n = 62$ или 56.4%, 31 диабетика (28,2%) с давност от 1 до 8г и 15% или 17 души имат с диагноза диабет под 1г. Най-ниска е честотата на DD (+), при пациентите с диабет до 8 години, докато при тези с давност над 8 години почти две трети в групата вече имат изявена кардиомиопатия и диастолна дисфункция.

Резултатите очертават **видима тенденция** и статистически значима връзка за по-висока честота на DCM при по-голяма давност на диабета (**p = 0.038**). Фигура 5



Фигура 5: Зависимост между давността на ЗДТ2 и DD.

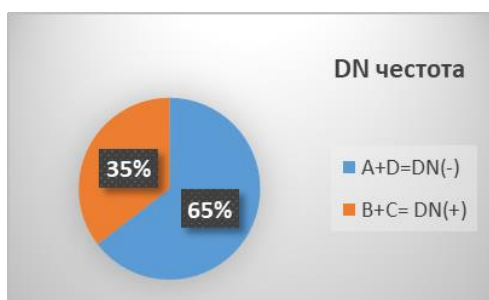
Получените резултати потвърждават клиничното значение на ранното кардиологично оценяване при пациенти със ЗДТ2.

Диабетна кардиомиопатия и антидиабетна терапия.

Определиха се 4-тери, най- често използвани терапевтични схеми: **Терапия 1:** GLP- 1RA и Метформин – 13 лица или 11,8%; **Терапия 2:** Инсулинова терапия +/- Метформин – 20 лица или 18,2%; **Терапия 3:** SGLT2 инх. +/- Метформин – 28 лица или 25.5% и **Терапия 4:** Други медикаменти изключая описаните (инсулин, SGLT2 инх. и GLP- 1 RA) в първите 3 групи – 49лица или 44.5%.

Анализът установи, че при терапии 2 и 3 има по-висок дял на пациенти с DD (+) (над 64%), докато при терапиите 1 и 4 – процентът е по-нисък (около 53%). Наблюдава се отклонение между реалните и очакваните стойности, особено при: Терапия 2 с инсулин: повече случаи с DD (+) от очакваното, а при терапия 4 - лек превес на случаите без DD от очакваното. Разпределението на DD по терапевтични групи **показва тенденции, които не са статистически значими.**

3. Резултати, свързани с диабетна нефропатия



При изследването на 24ч микроалбуминурия (МАУ) в изследваната диабетна кохорта се установи – ‘честота на диабетната нефропатия, Фигура 6.

Фигура 6: Разпределение на DN в кохортата пациенти

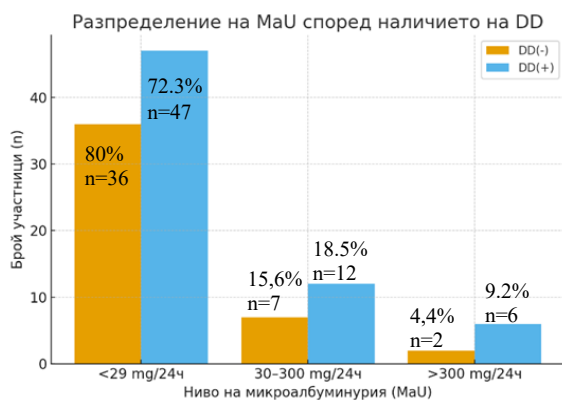
Наблюдава се: с МАУ под 30мг/ 24ч, или DN(-) – 83 души (65%), с МАУ между 30 – 300мг/ 24ч – 19 души и с над 300мг/ 24ч – 8 души или 27 души с АУ над 30мг/24ч.,DN(+) 35%.

Наличието или отсъствието на диастолна дисфункция се установи **идентично** като дял в различните подгрупи албуминурия, а именно под 30мг/24ч – 72.3% в групата с DD(+), срещу 80% в групата с DD(-). Подобно е съотношението на пациентите и в другите две групи с МАУ от 30 до 300мг/24ч и DD (+) - са 18,5%, с МАУ над 300мг/24ч и DD(+) - 9,2%, в другата група с DD–, съответно разпределението е 15,6% с МАУ между 30 - 300мг/24ч и 4,4% с МАУ над 300мг/ 24ч. Таблица 10.

Таблица 10: Разпределение на пациентите според наличието на диастолна дисфункция (DD) и степента на албуминурия (АУ).

ДИАСТОЛНА ДИСФУНКЦИЯ			АЛБУМИНУРИЯ (АУ)			Общо
			под 29мг/24	от 30 до 300мг/24ч	над 300мг/24ч	
DD(+/-)	-	n	36	7	2	45
		%	80.0%	15.6%	4.4%	100.0%
	+	n	47	12	6	65
		%	72.3%	18.5%	9.2%	100.0%
Общо		n	83	19	8	110
		%	75.5%	17.3%	7.3%	100.0%

За разлика от изводите в литературната справка, получените резултати установяват липса на силна статистически обоснована зависимост между DD и DN и в двете посоки ($p=0.555$), т. е. степента на албуминурията не е пряко свързана с наличието на DD и обратно, Фигура7.



Фигура7. Разпределението на албуминурията в двете групи диастолна дисфункция

4. Резултати от сравнението на лабораторните показатели

4.1 В групата без диастолна дисфункция

При сравняване на различните биомаркери за сърдечно, бъбречно или метаболитно увреждане в трите групи албуминурия при пациенти без DD, се установи, че единствено hsTropoin I има статистически значима разлика ($p = 0.009$) между групите. За останалите показатели средната стойност или формата на разпределение на резултатите е приблизително една и съща Таблица 11.

Таблица 11: Разпределение на изследваните показатели в различните подгрупи диабетна нефропатия при диабетици без диастолна дисфункция.

		Пациенти без DD (-) и албуминурия АУ									
		под 29мг/24ч			от 30 до 300мг/24ч			над 300мг/24ч			
Показател	измерител	m/me	sd/25p	75p	m/me	sd/25p	75p	m/me	sd/25p	75p	P
БМИ кг/м ²	m, sd	29.34	3.91		29.45	6.22		27.80	4.53		0.882
резултат GDF 15 pg/ml (337-1060)	me, IQR (25p, 75p)	1414.5	942.4	2002.7	1375.8	1142.5	4644.3	1926.4	1920.4	1932.4	0.480
резултат IL6 pg/ml (0 до 4.0)	me, IQR (25p, 75p)	3.31	2.25	5.55	2.82	1.50	6.18	2.35	1.99	2.70	0.515
HbA1c (4,0 – 6,0%)	me, IQR (25p, 75p)	6.9	6.3	8.8	7.6	5.6	9.9	8.4	8.2	8.6	0.576
ароВ g/l (0,46 - 1,74)	me, IQR (25p, 75p)	1.02	0.86	1.19	0.91	0.84	1.14	1.18	1.14	1.21	0.392
NTproBNP pg/ml (0 - 125)	me, IQR (25p, 75p)	36.00	16.70	61.75	130.10	16.10	712.90	59.25	35.00	83.50	0.198
hsTropoin I ng/l (0-53.5)	me, IQR (25p, 75p)	1.30	1.30	2.60	4.00	1.90	24.70	1.90	1.30	2.50	0.009
HDLmmol/l (1.04-2,15)	me, IQR (25p, 75p)	1.00	0.91	1.19	1.05	0.94	1.36	1.40	1.24	1.56	0.235
hsCRP mg/l (0-5)	me, IQR (25p, 75p)	2.28	1.31	5.63	2.77	1.20	3.53	1.59	0.68	2.50	0.570
eGFRml/min (60/120)	me, IQR (25p, 75p)	100.00	90.00	107.50	89.00	68.00	113.00	101.00	99.00	103.00	0.534
LDLmmol/l (1,8 - 4,1)	m, sd	3.25	0.88		3.00	0.97		3.39	0.44		0.767

За NT-proBNP резултатите отчитат само тенденция към повишение при нарастване на АУ над 30–300 мг/24ч, макар и със статистически незначими разлики. При липидните показатели (LDL, HDL, АроВ), възпалителните маркери (IL-6, hsCRP) и проучвания GDF15 не се установява статистически значима връзка с АУ в тази група без диастолна дисфункция. Бъбречната функция (eGFR) е запазена във всички групи, което потвърждава, твърдението че МАУ може да е ранен сърдечно-съдов маркер, а не резултат от бъбречно увреждане.

4.2 В групата с диастолна дисфункция

В тази група, от всички изследвани показатели - резултатите на маркер GDF 15 и IL-6 се откриват със статистически значима разлика $p = 0.030$ за GDF15 и $p =$

0.049 за IL-6 между трите подгрупи албуминурия и нарастват значимо с увеличаване на албуминурията. Маркерите за значимост на hsCRP ($p = 0.074$) и eGFR ($p = 0.052$) също сочат, че възпалението и бъбречната функция също се влошават с нарастване на МАУ, макар и без статистическа сигурност Таблица 12.

Таблица 12. Разпределение на изследваните показатели в различните групи на пациентите с диабетна нефропатия с диастолна дисфункция.

		Пациенти с DD+ и албуминурия АУ									
		под 29mg/24ч			от 30 до 300mg/24ч			над 300mg/24ч			
Показател	измерител	m/me	sd/25p	75p	m/me	sd/25p	75p	m/me	sd/25p	75p	p
БМИ кг/м ²	m, sd	30.30	3.79		31.75	3.79		31.00	3.85		0.486
GDF 15 pg/ml (337- 1060)	me, IQR (25p, 75p)	1553.0	1031.4	2348.0	1853.8	1220.0	2641.8	2931.5	2290.5	3902.6	0.030
IL6 pg/ml (0 - 4.0)	me, IQR (25p, 75p)	2.40	1.60	5.21	4.46	2.19	4.89	5.42	4.20	7.10	0.049
HbA1c (4,0 – 6,0%)	me, IQR (25p, 75p)	7.5	6.3	8.8	7.8	6.6	9.3	8.8	7.0	9.4	0.389
apoB g/l (0,46 - 1,74)	me, IQR (25p, 75p)	0.94	0.80	1.16	1.05	0.79	1.33	1.05	0.48	1.30	0.850
NTproBNP pg/ml (0 -125)	me, IQR (25p, 75p)	63.60	35.00	124.00	108.50	35.65	179.40	212.60	35.00	1992.00	0.501
hsTroponin I ng/l (0-53.5)	me, IQR (25p, 75p)	2.50	1.30	4.50	3.20	2.20	9.34	2.50	2.20	11.43	0.514
HDL mmol/l (1.04-2,15)	me, IQR (25p, 75p)	1.07	0.87	1.43	1.00	0.81	1.24	0.88	0.80	1.06	0.301
hsCRP mg/l (0-5)	me, IQR (25p, 75p)	2.42	1.15	6.73	2.94	1.86	8.88	6.57	4.19	14.38	0.074
eGFR ml/min (60/120)	me, IQR (25p, 75p)	86.00	69.00	97.00	91.00	73.00	100.00	47.00	7.00	85.00	0.052
LDL mmol/l (1,8 -4,1)	m, sd	2.87	0.82		3.44	1.10		2.88	1.31		0.161

Маркерите hsTroponin I и NT-proBNP **не показват** статистически значими различия, което може да се дължи на факта, че при вече установена диастолна дисфункция те са вече леко раздвижени и са по-малко чувствителни към допълнителното влияние на албуминурията.

5. Резултати от корелационен анализ на изследваните показатели според възрастта, пола, БМИ и антидиабетната терапия.

Корелационен анализ по Spearman's rho на изследваните кардиоренални и метаболитни показатели установи:

По възраст: **NT-proBNP** ($\rho=0.621$, $p<0.001$) и **GDF-15** ($\rho=0.355$, $p<0.001$) силно се увеличават с възрастта, което е очаквано като маркери на кардиоваскуларно стареене и

стрес. **eGFR намалява** с възрастта ($\rho = -0.711$, $p < 0.001$) очакван спад на бъбречната функция с възрастта. **IL-6 и hsTroponin I** имат слаба, но значима положителна връзка с възрастта, израз на нисък възпалителен и миокарден стрес при застаряване. Не се наблюдават значими връзки между възрастта и липидни показатели (LDL, HDL, apoB) и HbA1c.

По БМИ: Единствен **hsCRP** ($\rho = 0.258$, $p = 0.006$) има значима, слаба по сила, положителна връзка с нарастване на БМИ, (хронично възпаление при по-високото тегло). Очаквано за HDL холестерол ($\rho = -0.189$, $p = 0.048$) е налице слаба отрицателна корелация с теглото – по висок БМИ - по-нисък антиатерогенен ефект. Останалите маркери (NT-proBNP, IL-6, GDF-15) не показват значима зависимост от БМИ, Таблица 13.

Таблица 13. Корелационен анализ на лабораторните показатели по възраст и БМИ.

Показател	Корелация с възраст	p	Интерпретация	Корелация с БМИ	p	Интерпретация
GDF-15	$\rho = 0.355$	0.000	Умерена положителна, значима	$\rho = -0.030$	0.756	Няма връзка
IL-6	$\rho = 0.219$	0.021	Слаба положителна, значима	$\rho = 0.176$	0.067	Почти значима тенденция (+)
HbA1c	$\rho = -0.072$	0.456	Няма връзка	$\rho = -0.021$	0.831	Няма връзка
apoB	$\rho = -0.145$	0.132	Няма връзка	$\rho = 0.103$	0.285	Няма връзка
NT-proBNP	$\rho = 0.621$	0.000	Силна положителна, значима	$\rho = -0.052$	0.587	Няма връзка
hsTroponin I	$\rho = 0.230$.016	Слаба положителна, значима	$\rho = 0.116$	0.226	Няма връзка
HDL	$\rho = 0.156$	0.104	Няма връзка	$\rho = -0.189$	0.048	Слаба отрицателна, значима
hsCRP	$\rho = 0.154$	0.109	Няма връзка	$\rho = 0.258$	0.006	Слаба положителна, значима
eGFR	$\rho = -0.711$	0.000	Силна отрицателна, значима	$\rho = -0.067$	0.487	Няма връзка
LDL	$r = -0.186$	0.051	Почти значима (-) тенденция	$\rho = 0.111$	0.249	Няма връзка

По пол: Статистически значима разлика $p < 0,005$ единствено за **HDLchol**, който е значимо по висок при жените. За GDF 15 **не се установява** статистически значима разлика при сравняване на двата пола, **но медианата и при двата пола е над референтните стойности**, вероятно свързана с наличието на диабет при тези лица

Резултати насочват към извода, че **възрастта и телесната маса**, а не полът, са основните фактори, определящи вариациите в изследваните биомаркери.

Корелации според антидиабетна терапия: Установяват се единствено значими различия по HbA1c, като той е най-висок в групата на лечение с инсулин и най-нисък в групата с „друга“ терапия, извън посочената. Относно възпалителните и сърдечни маркери (IL-6, hsCRP, NTproBNP, hsTnI) не се установяват съществени разлики, което означава, че типът лечение не оказва отчетливо влияние върху възпалението или сърдечния риск сред наблюдаваните пациенти.

Бъбречната функция (eGFR) и липидният профил (HDL, LDL, apoB) са сходни, което предполага, че различните терапии, не водят до различия в тези метаболитни параметри. **За маркерът GDF-15 се установи, че е повишен при всички групи (над горната референтна граница), което вероятно отразява метаболитния стрес и хроничното възпаление, свързани със ЗДт2.**

6. Резултати, свързани с GDF-15

Факторът за растежна диференциация 15, с референтната стойност определена от лаборатория 337-1060 pg/ml, се установи повишен в 84пациента от изследваните диабетици или 76% от представителната извадка Фигура 8.



Фигура 8: Честота на повишен GDF 15 в изследваната кохорта.

Асоциация между GDF-15 и давност на диабета

С напредване на заболяването нараства и GDF-15 ($p=0.033$), вероятно в резултат на продължителната хипергликемия и свързания с нея клетъчен стрес, стимулиращи секрецията на GDF-15. За NTproBNP и eGFR гранична значимост, с тенденция към повишение на NTproBNP и понижаване на eGFR при ЗД с по голяма давност, сигнал за начални прояви на сърдечно и бъбречно засягане с времето. Другите показатели (IL-6, HbA1c, CRP, липиди) не показват статистически разлики. Таблица 14.

Таблица 14. Резултати при анализ на изследваните показатели и давност на диабета.

	измерител	давност на ЗД т2									p
		под 1 г.			1-7 г.			8+ г.			
		m/me	sd/25p	75p	m/me	sd/25p	75p	m/me	sd/25p	75p	
БМИ кг/м2	m, sd	31.03	3.55		29.22	4.65		30.26	3.76		0.288
GDF 15 pg/ml (337-1060)	me, IQR (25p, 75p)	1275.728	924.300	1850.324	1390.300	1103.048	1882.160	1908.320	1185.444	2751.600	0.033
IL6 pg/ml (0 до 4.0 U/l)	me, IQR (25p, 75p)	3.77	2.26	5.21	2.98	1.90	4.60	2.71	1.64	5.29	0.650
HbA1c (4,0 – 6,0%)	me, IQR (25p, 75p)	6.6	6.3	9.3	7.5	6.2	8.3	7.7	6.5	8.9	0.328
apoB (0,46 - 1,74)	me, IQR (25p, 75p)	1.03	0.71	1.14	0.99	0.85	1.30	1.02	0.82	1.20	0.765
NTproBNP (0 - 125)	me, IQR (25p, 75p)	36.30	17.30	115.00	44.00	20.40	60.00	73.70	35.00	124.00	0.052
hsTropoin I (0- 53.5)	me, IQR (25p, 75p)	2.60	1.30	4.50	2.10	1.30	2.80	2.50	1.30	3.70	0.361
HDL (1.04- 2,15)	me, IQR (25p, 75p)	0.95	0.85	1.11	1.10	0.92	1.36	1.06	0.90	1.32	0.331
hsCRP (0- 5)	me, IQR (25p, 75p)	2.88	1.32	4.80	2.15	1.20	5.90	2.99	1.19	6.19	0.989
eGFR (60/120)	me, IQR (25p, 75p)	93.00	83.00	107.00	97.00	84.00	105.00	87.50	69.00	99.00	0.062
LDL (1,8 - 4,1)	m, sd	3.06	1.00		3.31	0.98		2.96	0.85		0.221

Установената тенденция за по-висок HbA1c при дългогодишен диабет е логична и обективна, отразявайки клиничното затруднение в поддържането на добър гликемичен контрол с времето. За показател БМИ, не се наблюдават съществени различия – затлъстяването присъства и в ранните, и в късните стадии на ЗД.

Асоциация между GDF-15 и диастона дисфункция.

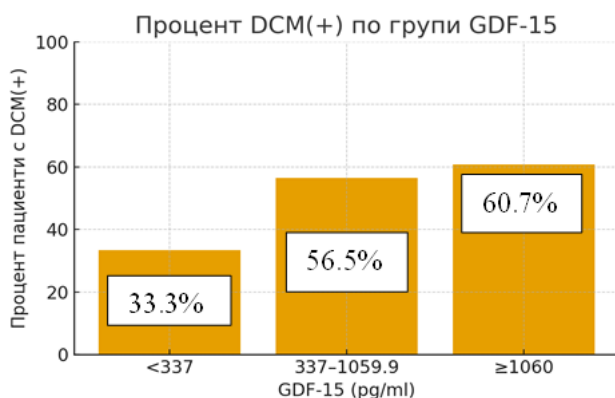
Въпреки че GDF-15 носи заряд на сърдечен биомаркер, анализът в настоящето проучване, между неговите наднормени стойности и наличието на диастолна дисфункция – **не установи статистически значима зависимост $p=0.613$** . В групата пациенти със завишен GDF-15, $n=84$, малко повече от половината 60.7% имаха диастолна дисфункция, като разпределението на DD (+) е подобно във всичките три групи на GDF-15, Таблица 15.

Таблица 15: GDF 15 и диастолна дисфункция.

		GDF 15 pg/ml			Общо	
		<337	337-1059.9	1060+		
DCM (+/-)	-	n	2	10	33	45
		%	66.7%	43.5%	39.3%	40.9%
	+	n	1	13	51	65
		%	33.3%	56.5%	60.7%	59.1%
Общо		n	3	23	84	110
		%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Наблюдава се, отчетливо нарастване честотата на DD (+), при повишаване на нивата на GDF-15: в групата под 337 pg/ml - само 33.3% от пациентите имат DD (+); между 337–1059.9 pg/ml — са 56.5%; а в групата над 1060 pg/ml — пациентите с DD (+) са 60.7%. Делът на пациенти без DD намалява с повишаване на GDF-15: от 66.7% (ниски нива) до 39.3% (високи нива). Повечето пациенти са в групата с високи нива на GDF-15 (≥ 1060 pg/ml) – 84 от 110 души ($\approx 76\%$), в тази група над половината имат DD (+) (60.7%).

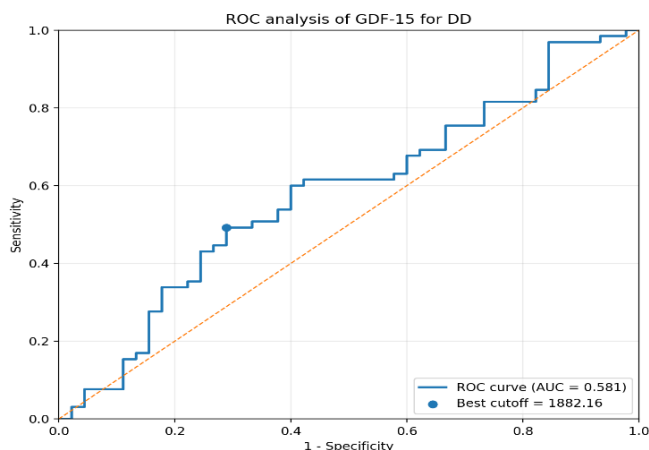
Фигура 9:



Фигура 9: Наличието на DD(+) в различните групи GDF-15 според стойностите му.

Разликата между групите не е достатъчно голяма за да се приеме статистически значим резултат, макар да има визуална тенденция с повече DD (+) при високи стойности на GDF-15),

Резултати от приложен **ROC анализ**, за оценка на диагностичната стойност на GDF-15 по отношение на наличието на DD : AUC=0.581, с 95% доверителен интервал 0.466–0.692, Оптималната гранична стойност, определена чрез индекса на Youden, е 1882.16 pg/ml. При този **cut-off**, чувствителността на маркера е 49.2%, а специфичността — 71.1%. При този праг GDF-15 **има умерена специфичност**, но сравнително ниска Чувствителност. Допълнителният сравнителен анализ показва, че медианната стойност на GDF-15 е по-висока при пациентите с DD(+) спрямо DD(-) (1825.39 pg/ml срещу 1401.72 pg/ml), **но въпреки това, тази разлика не достига статистическа значимост (Mann–Whitney $p = 0.153$)** Фигура 10



Фигура 10: ROC крива на GDF-15 за предсказване на DD.

(AUC = 0.581, cut-off - 1882.16 pg/ml, чувствителност 49.2%, специфичност 71.1%).

Независимо от тенденцията към по-високи стойности при пациентите с DD(+), ниската AUC стойност и ограничената чувствителност говорят за слаба дискриминационна способност на GDF-15 за разграничаване на DD(+) от DD(-) пациентите, което **ограничава приложението му като самостоятелен диагностичен показател за DD и неговата роля е по скоро подпомагаща.**

Асоциация между GDF-15 и албуминурия.

Не се установи статистически значима връзка между двата показателя ($p=0.378$) – въпреки, че висок GDF-15 има при над 70 % от пациентите в различните групи на албуминурия и стига до 100% в групата с албуминурия над 300мг/24ч. Но от друга страна само близо 30%, от лицата с висок GDF-15 имат микроалбуминурия над 30мг/24ч, Таблица 16.

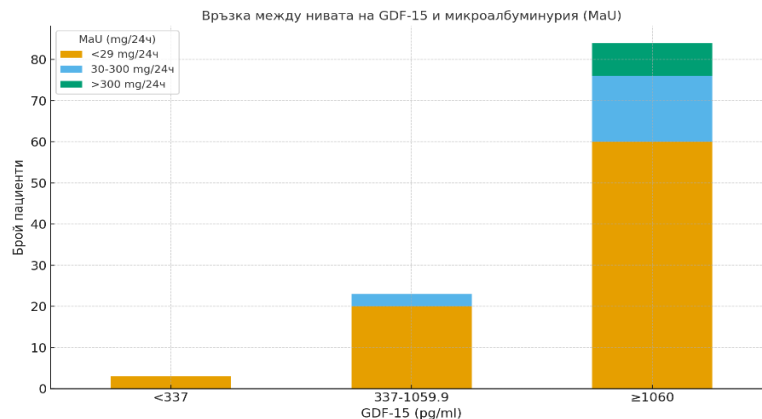
Таблица 16: GDF-15 в различните стадии на албуминурия /24ч

			GDF-15 pg/ml			Total
			<337	337-1059.9	1060+	
Албуминурия/24ч	под 29мг/24ч	Count	3	20	60	83
		% within MaU	3.6%	24.1%	72.3%	100.0%
		% within GDF 15 pg/ml	100.0%	87.0%	71.4%	75.5%
	от 30 до 300мг/24ч	Count	0	3	16	19
		% within MaU	0.0%	15.8%	84.2%	100.0%
		% within GDF 15 pg/ml	0.0%	13.0%	19.0%	17.3%
	над 300мг/24ч	Count	0	0	8	8
		% within MaU	0.0%	0.0%	100.0%	100.0%
		% within GDF 15 pg/ml	0.0%	0.0%	9.5%	7.3%
Total		Count	3	23	84	110
		% within MaU	2.7%	20.9%	76.4%	100.0%
		% within GDF 15 pg/ml	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Прави впечатление, че в първата група GDF-15 <337 pg/ml) n=3 (2.7% от общия брой) всички участници (100%) имат нормална AU (<29 mg/24ч) т.е. при ниски, поднормени нива на GDF-15 не се наблюдава бъбречно увреждане. Във втората група

с нормален GDF-15, n=23 (20.9% от всички), 87% имат нормална АУ (<29 mg/24ч), 13% имат албуминурия (30–300 mg/24ч) и 0% имат макроалбуминурия (>300 mg/24ч), т.е. **преобладаващият брой пациенти все още нямат значима албуминурия, само 10% имат АУ над 30mg/24ч.** За третата група с високо GDF-15 (≥ 1060 pg/ml) n=84, (76.4% от всички) 71.4% са с нормална АУ, 19.0% с микроалбуминурия над 30mg/24ч и 9.5% с макроалбуминурия, т.е. **в групата с високи стойности на GDF-15 също преобладават случаите с албуминурия под 29mg/24ч,** но нараства делът пациенти с по изразена албуминурия и почти всички случаи с макроалбуминурия са в тази група.

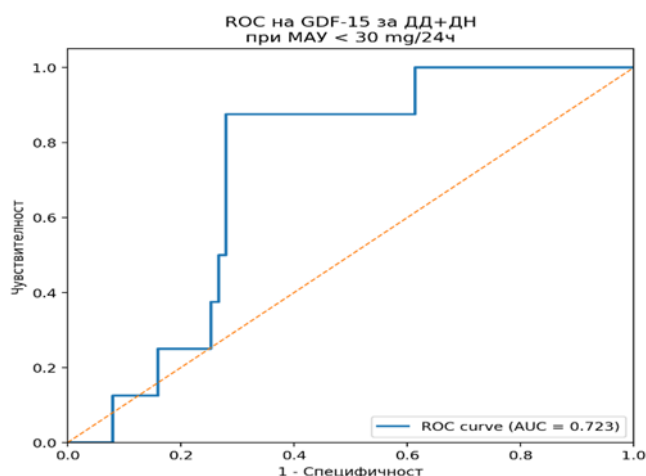
Тоест с повишаване на GDF-15 се увеличава броят на пациентите с албуминурия 30–300mg и > 300mg/24ч и при ≥ 1060 pg/ml вече се вижда отчетлив ръст на бъбречното увреждане. Графично зависимостта между GDF-15 и МаU изглежда така Фигура 11



Фигура 11: Разпределението на албуминурията в трите групи GDF -15.

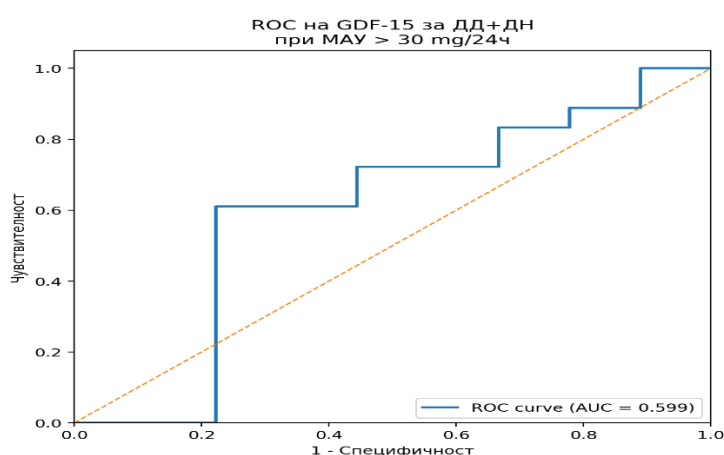
Приложи се ROC анализ на GDF-15 за **комбинирано увреждане DD(+)** и **DN(+)** или работна група C, срещу пациенти без DD (-) и без DN(-) работна група A има известна разлика в двете групи албуминурия под 30mg/24ч и над нея. **В групата с МАУ под 30mg/24ч:** от общо 83лица: 8 са с DD(+) и DN(+)**и 75 са DD(-) и DN(-).** **ROC резултат е:** AUC = 0.723; 95% CI: 0.578 – 0.851; **Оптимален cut-off (Youden): GDF-15 = 1896.2pg/ml - Чувствителност = 87.5%; Специфичност = 72.0%. Разпределение:** Медиана при DD(+) и DN(+): 2035.3 pg/ml; Медиана без DD (-) и DN(-): 1427.3 pg/ml; **p = 0.038 (Mann–Whitney).**

Като заключение - При пациентите с **МАУ под 30 mg/24ч,** GDF-15 показва **добра до умерена дискриминационна способност** за наличие на комбинирано увреждане DD(+)и DN(+). Фигура 12



Фигура 12: ROC крива на GDF-15 за предсказване на DD(+) DN(+) при MAU < 30мг/24ч.

В другата група с MAU над 30мг/24ч: от общо 27 лица 18 са с DD(+) и DN(+) и 9 са DD(-) и DN(-). **ROC резултат е:** AUC = 0.599; 95% CI: 0.322 – 0.846; Оптимален cut-off (Youden): GDF-15 = 2001.5pg/ml - Чувствителност = 61.1%; Специфичност = 77.8%. Разпределение: Медиана при DD(+) и DN(+): 2205.9 pg/ml; Медиана без DD(-) и DN(-): 1390.3 pg/ml; p = 0.425 (Mann–Whitney). Фигура 13



Фигура 13: ROC крива на GDF-15 за предсказване на DD(+) DN(+) при MAU > 30мг/24ч.

В заключение: При пациентите с MAU над 30 mg/24ч, **GDF-15 има слаба дискриминационна способност**, а резултатът е нестабилен заради малка извадка и широкия доверителен интервал.

Корелации на GDF-1 с останалите биомаркери

Корелационният анализ по Spearman's, установи най-силни и значими корелации на GDF-15 с другия сърдечен биомаркер **NT-proBNP** (Spearman's rho 0.456 и p0.002) както и с възпалителния цитокин **IL-6** (Spearman's rho 0.287 и p 0.002) в права посока, **Таблица 17.**

Значима корелация, но обратна по посока е връзката на GDF-15 с eGFR (Spearman's rho=0.416 и p 0.000) т.е. с влошената бъбречна функция. Слаба, гранично значима отрицателна зависимост е установена на GDF-15 с apoB. Не се установяват значими връзки между GDF-15 и BMI, HbA1c, LDL, HDL, hsCRP или hsTroponin I,

Таблица 17. Корелационни връзки между GDF-15 и останалите показатели.

Показател		Повишен GDF 15 pg/ml
BMI кг/м2	Spearman's rho	-0.030
	p	0.756
IL6 pg/ml (0 до 4.0 U/l)	Spearman's rho	0.287
	p	0.002
HbA1c (4,0 – 6,0%)	Spearman's rho	0.093
	p	0.332
apoB (0,46 - 1,74)	Spearman's rho	-0.188
	p	0.050
NTproBNP (0 - 125)	Spearman's rho	0.456
	p	0.000
hsTroponin I (0- 53.5)	Spearman's rho	0.098
	p	0.307
HDL (1.04-2,15)	Spearman's rho	-0.172
	p	0.072
hsCRP (0-5)	Spearman's rho	0.151
	p	0.115
eGFR (60/120)	Spearman's rho	-0.416
	p	0.000
LDL (1,8 - 4,1)	Spearman's rho	-0.113
	p	0.242

Може да се каже, че по-високите нива на GDF-15 се срещат при пациенти с повишен NT-proBNP, IL-6 и понижена eGFR и отразяват възпалителен, кардиоваскуларен и бъбречен стрес, което е типично при хроничните заболяване като захарен диабет със системен стрес.

Предвид тенденцията за „подмладяване“ на захарен диабет тип 2 и пряката му зависимост от BMI на засегнатите лица, се приложи корелационен анализ между изследваните показатели с **възрастта и BMI** на участниците, Таблица 18

Таблица 18: Корелационни данни между изследваните показатели от една страна и възрастта и BMI от друга.

показател	възраст		BMI кг/м2
резултат GDF 15 pg/ml (337-1060)	Spearman's rho	0.355	-0.030
	p	0.000	0.756
резултат IL6 pg/ml (0 до 4.0 U/l)	Spearman's rho	0.219	0.176
	p	0.021	0.067
HbA1c (4,0 – 6,0%)	Spearman's rho	-0.072	-0.021
	p	0.456	0.831
apoB (0,46 - 1,74)	Spearman's rho	-0.145	0.103

	p	0.132	0.285
NTproBNP (0 - 125)	Spearman's rho	0.621	-0.052
	p	0.000	0.587
hsTroponin I (0- 53.5)	Spearman's rho	0.230	0.116
	p	0.016	0.226
HDL (1.04-2,15)	Spearman's rho	0.156	-0.189
	p	0.104	0.048
hsCRP (0-5)	Spearman's rho	0.154	0.258
	p	0.109	0.006
eGFR (60/120)	Spearman's rho	-0.711	-0.067
	p	0.000	0.487
LDL (1,8 - 4,1)	Spearman's rho	-0.186	0.111
	p	0.051	0.249

Най-силни и статистически значими връзки с възрастта се наблюдават при GDF-15 ($\rho = 0.355$, $p=0.000$) потвърждаващ хипотезата, че е маркер за клетъчен стрес и стареене и NT-proBNP ($\rho = 0.621$, $p=0.000$), като израз на сърдечно натоварване. И очаквано обратна корелация се установи за eGFR ($\rho = -0.711$, $p=0.000$), очаквано е тъй като бъбречната функция намалява с възрастта. Другия сърдечен маркер hsTroponin I също показва очаквана положителна връзка с възрастта ($p=0.016$) но умерена по сила.

При останалите показатели не се установяват значими корелационни връзки.

По отношение на БМИ се наблюдава значима положителна корелация между hsCRP ($\rho = 0.258$, $p=0.006$), по-висок в групите с по-висок БМИ, докато за HDL ($\rho = -0.189$, $p=0.048$) връзката е отрицателна - по-висок БМИ - по нисък HDL холестерол. Останалите показатели не показват значима корелационна зависимост от БМИ.

При проследяване на корелациите между изследваните показатели в различните групи GDF-15 (под нормен, в норма и повишен), средните стойности на **IL6**, ($p=0.005$). и **NTproBNP** ($p=0.006$) нарастваха успоредно с повишаване на GDF-15 Таблица 19

Таблица 19. Интерпретация на резултатите, получени при анализ на GDF 15 (под норма, в норма и над норма) и показателите за гликемичен контрол, липиден профил, тегло, бър. функция и сърдечни маркери.

Показател/GDF-15/	<337	337–1059.9	>1060	p-стойност	Извод
БМИ (кг/м ²)	26.6	30.7	30.0	0.244	Няма значима разлика, но има тенденция към по-висок БМИ при по-висок GDF-15.
IL-6 (pg/ml)	1.5	2.4	3.8	0.005	Значимо покачване – силна връзка между GDF-15 и възпаление.

Показател/GDF-15/	<337	337–1059.9	>1060	p-стойност	Извод
HbA1c (%)	7.2	6.8	7.6	0.607	Без статистически значима разлика; гликемичен контрол сходен.
apoB	0.86	1.05	1.00	0.428	Без значими различия в липидния профил в трите групи.
NT-proBNP (pg/ml)	14.2	35.0	62.8	0.006	Значимо повишение – асоциация с натоваарване / увреждане на сърцето.
hsTroponin I	2.5	2.5	2.5	0.536	Без разлика – няма остро миокардно увреждане.
HDL	1.11	1.14	1.03	0.392	Незначителни промени.
hsCRP	1.01	2.72	2.99	0.783	Тенденция нагоре, но незначима – IL-6 е по-чувствителен маркер тук.
eGFR (ml/min/1.73m²)	106	94	88.5	0.075	Тенденция към намалена бъбречна функция при високо GDF-15.
LDL (mmol/l)	2.65	3.36	3.01	0.192	Лека тенденция нагоре, но незначима.

Стойност на GDF-15 в работни групи D, B, C, D.

При анализа на стойностите на GDF-15 в зависимост от наличието на диастолна дисфункция и диабетна нефропатия в съответните работни групи не се установиха статистически значими разлики между групите ($p=0,444$), Таблица 20.

Таблица 20 Стойностите на GDF -15 в различните работни групи.

		GDF 15 pg/ml			Total	
		<337	337-1059.9	1060+		
Група	Група A/ (DD-;DN-)	Count	2	8	22	32
		% within Group	6.3%	25.0%	68.8%	100.0%
		% within GDF 15 pg/ml	66.7%	34.8%	26.2%	29.1%
	Група B/ (DD-;DN+)	Count	0	2	11	13
		% within Group	0.0%	15.4%	84.6%	100.0%
		% within GDF 15 pg/ml	0.0%	8.7%	13.1%	11.8%
	Група C/ (DD+;DN+)	Count	0	2	24	26
		% within Group	0.0%	7.7%	92.3%	100.0%
		% within GDF 15 pg/ml	0.0%	8.7%	28.6%	23.6%
Група D/ (DD+;DN-)	Count	1	11	27	39	
	% within Group	2.6%	28.2%	69.2%	100.0%	
	% within GDF 15 pg/ml	33.3%	47.8%	32.1%	35.5%	
Total	Count	3	23	84	110	
	% within Group	2.7%	20.9%	76.4%	100.0%	
	% within GDF 15 pg/ml	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	

Основни наблюдения: В група C (DD+; DN+) - най-висока честота на висок GDF-15 от всички групи 92.3% от участниците – т.е. **повишен GDF-15 е най-чест при комбинирано увреждане (DD+; DN+)**. В група B - 84.6% имат високо GDF-15 и никой няма GDF-15 поднормен, т.е. диабетната нефропатия, изолирано също води до значително повишаване на GDF-15, което потвърждава, че GDF-15 отразява метаболитния и ендотелен стрес, характерен за Нефропатията, Фигура 14.



Фигура 14: Процентно разпределение на пациентите с висок GDF-15 в работните групи.

В група D - диастолна дисфункция без нефропатия 69.2% имат високо GDF-15, т.е. диастолната дисфункция е свързана с увеличение на GDF-15, но по-слабо, отколкото в групата с изолирана нефропатия или комбинираната сърдечно-бъбречна патология.

И накрая група A, „най- здравата“ група - 68.8% имат високо ниво на GDF-15. Можем да направим извод, че дори при липса на клинична DD и DN, се установява висок GDF-15 отразяващ субклинични биохимични промени при диабет без усложнения или възрастов ефект.

Нива на GDF-15 при здрави контроли.

При изследване на GDF-15 в контролната група здрави лица, в отсъствието на ЗДт2, не установиха лица с висок GDF-15, но се проведе сравнителен анализ на биохимичните показатели и сърдечни маркери между лицата с поднормен и лицата с нормален GDF-15, който не установи значими разлики в резултатите между двете групи, $p > 0.05$, вероятно обяснимо с младата възраст, липсата на заболявания, което предполага отсъствие на метаболитен стрес и възпаление.

Приложения корелационен анализ, не установи статистическа зависимост между GDF-15 и останалите показатели в контролната група ($p > 0.05$), Таблица 21

Таблица 21: GDF-15 в контролна група – корелационен анализ.

Показател срещу GDF-15	Spearman's rho	p-стойност	Интерпретация
БМИ (kg/m ²)	-0.354	0.115	Умерена отрицателна, но не значима връзка – тенденция GDF-15 ↑ при по-нисък БМИ
IL-6 (pg/ml)	-0.005	0.982	Няма връзка
HbA1c (%)	0.230	0.317	Слаба положителна, незначима връзка
apoB (g/L)	0.209	0.364	Слаба положителна, незначима
NT-proBNP (pg/ml)	0.169	0.464	Слаба положителна, незначима
hs-Troponin I (pg/ml)	0.189	0.412	Слаба положителна, незначима
HDL (mmol/L)	-0.185	0.422	Слаба отрицателна, незначима
hsCRP (mg/L)	0.330	0.144	Умерена положителна тенденция (възможна връзка с възпаление), но $p > 0.05$

Показател срещу GDF-15	Spearman's rho	p-стойност	Интерпретация
eGFR (mL/min/1.73m ²)	0.165	0.474	Без значима връзка
LDL (mmol/L)	0.196	0.395	Слаба положителна, незначима

Наблюдават се две потенциални тенденции: Отрицателна умерена по сила връзка между GDF-15 и БМИ ($\rho = -0.354$, $p = 0.115$) и положителна умерена по сила връзка между GDF-15 и hsCRP ($\rho = 0.330$, $p = 0.144$) възможна асоциация между GDF-15 и моментен възпалителен статус.

ОБСЪЖДАНЕ на РЕЗУЛТАТИТЕ

Настоящото проучване има за цел да оцени значението на фактора на растежна диференциация – 15, сравнявайки го с други известни сърдечно-съдови рискови и метаболитни показатели, за ранната диагноза на диабетна кардиомиопатия, при пациенти със ЗДт2, разглеждайки в различните стадии на диабетната бъбречна болест, Анализира се неговата корелация със други известни сърдечно съдовите и метаболитни маркери, тяхната зависимост от физикални параметри и демографски показатели, като се сравни с резултатите при здрави контроли, за да се изработи алгоритъм за практическо приложение.

Сравнителният анализ между пациенти и здрави контроли – потвърди сигнификантно по-високи нива на GDF-15, IL-6, hsCRP, apoB, NT-proBNP, при пациентите, потвърждавайки възпалителния и кардиометаболитен риск тях спрямо здравите контроли. При пациентите, HDL холестерол е по-нисък, а HbA1c и hsTroponinI са с по-високи средни стойности, което показва комбинация от метаболитен и потенциален сърдечен стрес при лицата с диабет. Почти 60% от пациентите със ЗДт2 имат DD и някаква степен на DN, което доказва полиорганно увреждане при хронично метаболитно заболяване, докато контролната група е млада, метаболитно здрава и без органни промени с нормални нива на GDF-15.

Диабетна кардиомиопатия – честота и асоциации.

Диагнозата е рядко срещана по документи в клиничната практика, По тази причина честота на диабетната кардиомиопатия е вариабилна в широк диапазон от 20 до 60% по литературна справка.

В настоящето проучване DD (+) се установи в 59% от диабетно болните лица. В същото време DN, също с висока честота при ЗДг2, като независим сърдечно-съдов рисков фактор, се очаква да засили риск от DCM.

В проучването не се установи статистически значима асоциация между DD и DN, $p = 0.56$. **Повече от половината (55%) от лицата DN(-) имат DD(+)**, спрямо 45% които **нямат** диастолна дисфункция и обратно, наличието на диастолна дисфункция не означава винаги наличие на диабетна нефропатия - 72,3% от лицата с DD(+), имат албуминурия под 30mg/24ч, макар и с лек превес в групата без DD (-), тези лица са – 80%.

Тоест за практиката - **отсъствието на албуминурия, не означава отсъствие и на миокардно увреждане и обратно.**

Въпреки липсата на статистическа значимост, се очертава **асоциация между наличието на DD и риска от бъбречно увреждане, изразено чрез степента албуминурия**, като най-отчетливо видима в групата с макроалбуминурия (>300 mg/24ч), където честотата на DD (+) е приблизително два пъти по-висока в сравнение с DD(-) (9.2% срещу 4.4%).

Диабетна кардиомиопатия според пола, възрастта и индекса на телесна маса.

Резултатите при разглеждане на диастолната дисфункция като функция на физикални параметри – пол, възраст, тегло – установиха еднакво разпределени на DD(+) при мъже и жени - т.е. полът не е определящ фактор.

За разлика от пола, с увеличаване на възрастта се увеличава и процентът пациенти с диастолна дисфункция. Диабетната кардиомиопатия е по-често срещана при по-възрастните пациенти, особено след 65г. възраст.

Възрастта е важен рисков фактор за появата на диабетна кардиомиопатия.

Най-голям абсолютен брой пациенти с диастолна дисфункция в средната възрастова група (46–64г.) вероятно се дължи и на по-големия брой лица в тази възрастова категория, характерна за изявата на захарния диабет, което съответства на

твърдението, че сърдечната патология се развива по-често в по-късна възраст.

Въпреки участието на инсулиновата резистентност в патогенезата на DCM, анализът на резултатите при настоящата извадка не установи съществена разлика в **честотата на диабетната кардиомиопатия между отделните БМИ категории ($p = 0.225$)**. Най-висок дял от пациентите с DD(+) се наблюдава сред лицата с БМИ между 25 и 34.9 кг/м², но теглото в настоящето проучване не показва пряко отношение върху DD, въпреки тенденцията към по-висока честота на DD(+) с нарастване на БМИ.

Липсата на пряка зависимост между БМИ и DD в настоящето проучване, въпреки, факта че БМИ играе ключова роля в патогенезата на DCM като медиатор, може би е лимитирания БМИ при включване в проучването, поради ефект върху изследвания GDF-15, а също така теглото е времеви показател и точния му ефект върху DD е трудно да се определи.

Асоциации на диабетна кардиомиопатия с HbA1c, давност на диабета и антидиабетна терапия.

При пациентите с по-високи стойности на HbA1c има умерена тенденция към по-висока честота на DCM, въпреки че, резултатите **не бяха статистически значими между двете променливи**.

Контролът на гликемията има значение за сърдечното състояние, но може би не е единственият фактор, определящ появата на DD, вероятно и други фактори, като продължителност на ЗДт2, АХ, липидни отклонения и възраст, също оказват комбинирано влияние върху развитието на кардиомиопатията.

С увеличаване **продължителността на захарния диабет** рискът от съдови диабетни усложнения се повишава, което се потвърди и в нашето проучване. Положителна статистически значима зависимост между продължителността на ЗДт2 и развитието на диабетна кардиомиопатия.

Наблюдаваната нелинейна тенденция – за по-висока честота на DD(+) при давност

на диабета под 1 година 58.8%, спрямо 41.9% в групата с давност 1-8г. може да се обясни с няколко факта: по малкия брой пациенти в групата с давност под 1г. n = 17, повишава вероятността от статистическа вариабилност, късната диагностика на ЗДт2, дава възможност за продължителна недиагностицирана хипергликемия и ранно начало на миокардните структурни промени, съпътстващите сърдечносъдови рискови фактори (АХ, дислипидемия, затлъстяване, възраст), повишават риска за DD при новооткрит диабет.

От друга страна при пациентите с давност на диабета 1–8 години, е налице активно лечение и проследяване, което временно забавя миокардното ремоделиране.

Въпреки тази неочаквана междинна вариабилност, тенденцията остава ясна и статистически значима - **по-голямата давност на диабета е свързана с по-висока честота на DCM** което съответства на патофизиологичните механизми, според които хроничната хипергликемия води до натрупване на крайни продукти на гликемията (AGEs), оксидативен стрес и митохондриална дисфункция и като резултат ремоделиране на миокарда и риск за DD.

Резултатите потвърждават хипотезата че DCM е **субклинично налична** още в ранните етапи на ЗДт2, защото е **кумулятивен процес**, зависим от продължителността и тежестта на метаболитните нарушения и съпътстващите недиабетни фактори.

Въпреки доказаните кардиоренални ползи на новите класове глюкозопонижаващи препарати SGLT2 инх. и GLP-1 аналози, резултати не установиха статистически значима зависимост между типа терапия и наличието на DD. Все пак се наблюдаваха **различия в пропорциите между групите DD+ /-** , които могат да имат **клинично, но не и статистическо значение.**

При пациентите на инсулинова терапия и терапия с SGLT2 инх. се наблюдава по-висок относителен дял на DD(+) случаите, което може да се обясни с клиничния профил

на пациентите, за които тези терапии се прилагат. Резултатът за Терапия 4, заемаща най-голям дял (44.5% от всички), с приблизително равномерно разпределение по DD, може да се обясни с това, че тя обичайно се прилага при по-леките, не усложнени сърдечносъдови форми на ЗДт2.

Фактор на растежна диференциация -15 – честота и асоциации.

В настоящето проучването са анализирани освен GDF-15 и други сърдечносъдови (NTproBNP, GDF-15 ,TroponinI) показатели, маркери за хронично възпаление (CRP, IL-6) за липиден и гликемичен статус, физикални параметри (телесно тегло, БМИ) и са съпоставени както в различните групи албуминурия, така и двете групи DD.

В групата без диастолна дисфункция изследваните показатели имат една и съща форма на разпределение, независеща от нивото на албуминурията. Единствено при резултатите за **hsTroponin I** е установена статистически значима разлика **в различните групи албуминурия**, което интерпретираме, че дори при запазена диастолна функция, пациентите с албуминурия имат данни за повишено сърдечно натоварване Таблица 22.

Таблица 22: Показатели при пациенти без диастолна дисфункция – клинична интерпретация.

Показател	Тенденция между различните групи АУ	Р стойност	Изводи
БМИ (кг/м ²)	Подобни стойности между групите	0.882	Телесното тегло не оказва съществено влияние върху АУ при пациенти без ДД.
GDF15 (pg/ml)	Повишение при >300 мг/24ч, но с голяма вариабилност	0.480	GDF15 (маркер за клетъчен стрес и стареене) показва тенденция към нарастване, но без статистическа значимост.
IL-6 (pg/ml)	Без отчетлива тенденция	0.515	Възпалението не се различава съществено според нивото на албуминурията.
HbA1c (%)	Леко по-високи стойности при по-висока МАУ	0.576	Гликемичният статус не е решаващ фактор за МАУ при пациенти без ДД.
АpoB (g/l)	Леко повишение при макроалбуминурия	0.392	Липидните показатели не се различават съществено.
NT-proBNP (pg/ml)	Повишен при МАУ 30–300 мг/24ч	0.198	Тенденция към повишаване на NT-proBNP (натоварване на сърдечния мускул), но без статистическа значимост.
hsTroponin I (ng/l)	Значимо повишен при МАУ 30–300 мг/24ч	p = 0.009	Единственият статистически значим показател. Свидетелства за субклинично миокардно увреждане при пациенти с микроалбуминурия, дори при липса на диастолна дисфункция.
HDL (mmol/l)	Няма съществена разлика	0.235	Нивата на „протективният“ HDLхол, не се влияят от нивото на МАУ.

hsCRP (mg/l)	Без отчетлива тенденция	0.570	Възпалението (hsCRP) не е свързано със степента на албуминурия.
eGFR (ml/min)	Запазен във всички групи	0.534	Бъбречната функция е нормална и не се различава значимо при повишена АУ.
LDL (mmol/l)	Незначителни вариации	0.767	Няма връзка между LDL и АУ.

Маркерът NT-proBNP също показва тенденция към повишение в групата на АУ между 30–300 мг/24ч, което свързваме с начални промени в сърдечната хемодинамика, незначими статистически. Липидните показатели (LDL, HDL, ApoB), възпалителните маркери (IL-6, hsCRP), в това число и GDF-п15 **нямат статистически значима връзка** със степента на АУ в тази група.

Бъбречната функция (eGFR) е запазена във всички групи на АУ при отсъствие на DD, което говори, че микроалбуминурията, в този случай може да се приеме по-скоро за ранен сърдечно-съдов маркер, а не маркер за или резултат от бъбречно увреждане.

Резултатите подкрепят хипотеза, **че мониторингът на албуминовата екскреция при пациенти без DD може да има значение за ранна идентификация на индивиди с повишен сърдечен риск, при които да се обмисли по-активно наблюдение и превантивни мерки.**

В групата с диастолна дисфункция, нарастването на албуминурията е съпроводено със **значимо активиране на възпалителни и стресови механизми (IL-6 и GDF15)**, както и тенденция към влошаване на бъбречната функция. В този случай, МАУ вече не е само ранен сърдечно съдов маркер, а индикатор за прогрес и системно увреждане, засягащо сърдечно-съдовата и бъбречна система, Таблица 23.

Таблица 23. Показатели при пациенти с DD(+) в различните степени на албуминурия.

Показател	Тенденция между групите АУ	Р стойност	Изводи
BMI (кг/м ²)	Без съществена промяна	0.486	Индексът на телесна маса е сходен при различните степени на АУ – наднормено тегло/затлъстяване се наблюдава във всички групи на АУ.
GDF15 (pg/ml)	Значително нарастване с повишаване на АУ	0.030	Статистически значимо увеличение. GDF15 е маркер на митохондриален и клетъчен стрес , което подсказва, че при DD+ повишената албуминурия е свързана с по-изразено клетъчно увреждане и метаболитен стрес.
IL-6 (pg/ml)	Постепенно повишение с АУ	0.049	Значимо увеличение. Потвърждава ролята на възпалителните процеси при пациенти с DD+, особено при по-висока албуминурия.
HbA1c (%)	Леко повишаване, без значимост	0.389	Няма съществена разлика – гликемичният контрол не влияе значимо върху степента на АУ при DD+.
ApoB (g/l)	Без тенденция	0.850	Липидният метаболизъм не се различава в различните степени на АУ.
NT-proBNP (pg/ml)	Повишение с АУ, особено при >300 мг/24ч	0.501	Макар незначимо статистически, се вижда тенденция към нарастване , съответстваща на по-високо сърдечно натоварване при протеинурия.

Показател	Тенденция между групите АУ	P стойност	Изводи
hsTroponin I (ng/l)	Лека тенденция, без значимост	0.514	При DD+ няма статистическа разлика — вероятно тропониновите стойности вече са хронично повишени при всички поради очаквано сърдечно ремоделиране.
HDL хол. (mmol/l)	Постепенно намаление с МАУ	0.301	Без статистическа значимост, но тенденция към по-нисък HDL хол. при по-висока АУ – по висок атерогенен риск
hsCRP (mg/l)	Нараства при макроалбуминурия	0.074	Почти значима тенденция – подсказва засилен възпалителен процес при по-тежка АУ.
eGFR (ml/min)	Намалява при >300 мг/24ч	p = 0.052	Почти значима разлика – показва влошаване на бъбречната функция при пациенти с изразена албуминурия.
LDL хол. (mmol/l)	Без отчетлива тенденция	0.161	Няма значима връзка между LDL холестерол и АУ.

При пациентите с установена диастолна дисфункция **повишението на GDF-15 (p = 0.030) и IL-6 (p = 0.049) е статистически значимо с увеличаване на степента на албуминурията.** Наблюдаваната тенденция към понижениe на eGFR (p = 0.052) и повишениe на hsCRP (p = 0.074) допълнително потвърждава връзката между бъбречното засягане и възпалението в тази група пациенти с установена диастолна дисфункция.

Високите нива на GDF-15 и IL6 в условията на диастолна дисфункция могат да бъдат сигнал за по-висока албуминурия и бъбречно увреждане в резултат от възпалителен и клетъчно-стресов отговор. Ето защо приемаме, че при наличие на диастолна дисфункция, по-високата албуминурия отразява системен възпалителен (IL 6) и клетъчен стрес (GDF-15), съпътстван от започващо влошаване на бъбречната функция (eGFR), и може да служи като белег за по-неблагоприятен сърдечно-съдов риск.

Анализът на резултатите от изследваните биомаркери **в двете групи пациенти, с и без диастолна дисфункция** показва ясно разграничение в характера на връзката между албуминурията и миокардното увреждане върху изследваните биомаркери. Извода, който се налага е, че при DD(-) пациентите - **МАУ е маркер за ранно сърдечно засягане, докато при DD(+)** тя отразява **прогресия на системно възпаление, клетъчен стрес и бъбречна дисфункция.** Резултатите подчертават и потвърждават значението на албуминурията като **универсален, но стадий-зависим биомаркер**, чиято интерпретация трябва да се отчита според наличието или отсъствието на DD.

Корелационни зависимости на GDF – 15 с възрастта, пола и БМИ

Проведения корелационен анализ между изследваните биохимични показатели сред които и GDF-15, отразяват мястото на GDF-15 в процесите на стареене, възпаление и метаболитен статус.

Резултатите ясно демонстрират възрастта като ключов фактор, асоцииран с повишени стойности на кардиореналните маркери (NT-proBNP, GDF-15), понижени стойности на eGFR и с умерено нарастване на възпалителни и миокардни показатели (IL-6, hsTnI). От друга страна, БМИ се свързва основно с възпалителна активност (hsCRP) и по-нисък HDL холестерол, но не оказва значимо влияние върху останалите биомаркери.

В настоящото проучване половата принадлежност не оказва значимо влияние на изследваните показатели.

Тези зависимости подчертават два различни, **но взаимосвързани процеса** – възрастово обусловено кардиоренално стареене и метаболитно-възпалителен стрес при повишен БМИ, които заедно засилват риска за сърдечно-съдови и бъбречни усложнения при пациентите със ЗДт2 с възрастта.

GDF-15 и антидиабетна терапия

Терапията GLP-1RA + метформин се свързва с най-добри стойности на HbA1c докато тези на инсулин имат най-високи стойности на HbA1c, може би защото високия Гликиран Хб е индикация за стартиране на инсулинова терапия. Относно възпалителните и сърдечни маркери (IL-6, hsCRP, NTproBNP, hsTnI) не се установяват съществени разлики, което означава, че типът лечение не оказва отчетливо влияние върху възпалението или сърдечния риск сред наблюдаваните пациенти, вероятно момента променлива. Бъбречната функция (eGFR) и липидният профил (HDL, LDL, apoB) са сходни, което предполага, че различните терапии не водят до различия в тези метаболитни параметри.

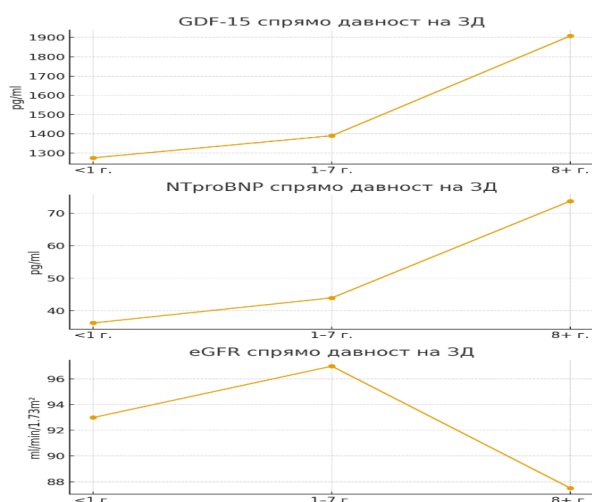
За маркерът GDF-15 се установи, че е повишен при всички групи терапии което вероятно отразява метаболитния стрес и хроничното възпаление, свързани със ЗДт2

GDF-15 и давността на диабета, Таблица 24

Таблица 24. Основни тенденции и значимост на връзката между показателите и давността на диабета.

Показател	p	Значимост	Основни тенденции / Интерпретация
БМИ	0.288	НЕ	Без статистически значима разлика. Най-висок БМИ при ЗД <1г. (31.0кг/м ²), най-нисък при диабет между 1–7г. (29.2кг/м ²).
GDF-15	0.033	Значима разлика	Ясна тенденция към нарастване с давността на диабета: 1276 → 1390 → 1908 pg/ml. GDF-15 е маркер на метаболитен стрес и стареене, което съответства с по-дълга продължителност на ЗД.
IL-6	0.650	НЕ	Без разлика, макар че при ново диагностицираните пациенти (<1г.) IL-6 е леко по-висок (3.77), вероятно поради остро метаболитно възпаление.
HbA1c	0.328	НЕ	Тенденция към по-високи стойности при по-дълга давност (6.6 → 7.7%), но без статистическа значимост.
apoB	0.765	НЕ	Сходни стойности между групите – липидният риск не се различава.
NTproBNP	0.052	Почти значима	Наблюдава се тенденция към нарастване с давността на диабета (36 → 44 → 74 pg/ml). Може би отразява прогресивното нагояване на сърцето или ранни признаци за сърдечна дисфункция.
hsTroponin I	0.361	НЕ	Без значима разлика; леко повишен при нови случаи.
HDL хол.	0.331	НЕ	Леко повишение с давността, но незначимо.
hsCRP	0.989	НЕ	Почти идентични стойности – хроничното възпаление е стабилно във всички групи.
eGFR	0.062	Почти значима	Наблюдава се понижаване на бъбречната функция с времето (93 → 97 → 87.5 ml/min). Вероятна тенденция към влошаване с прогресията на ЗД.
LDL хол.	0.221	НЕ	Без значима разлика, стойности в нормални граници.

Показателят за метаболитен стрес **GDF-15**, значимо нараства с по-голямата давност на диабета, отразявайки прогреса на метаболитното увреждане. Сърдечния маркер NTproBNP – нараства при по-дълъг ЗД, отразявайки възможна ранна миокардна увреда. Бъбречната функция eGFR – намалява при дългогодишен диабет, отразявайки тенденцията към развитие на нефропатия, Фигура 15



Фигура 15: Давността на диабета и GDF-15, NTproBNP и GFR.

Гликемичния профил и възпалените маркери (HbA1c, IL-6, CRP) са без значима промяна, но са стабилно умерено повишени. За липидните маркери не се различават съществено между групите.

Резултатите отразяват кумулативен метаболитен и сърдечно-бъбречен стрес с напредване на ЗДт2.

Асоциация между GDF-15 и диабетната нефропатия

Предвид целта на настоящето проучване и оценка ролята на GDF-15 при ДББ, резултатите показват, че с повишаване на GDF-15 се увеличава вероятността за висока албуминурия и при стойности на GDF-15 над ~337 pg/ml вече се появяват пациенти с албуминурия над 30mg/24ч. Макроалбуминурия се среща само при пациенти с GDF-15 ≥ 1060 pg/ml Таблица 25

Таблица 25: Асоциация между GDF-15 и албуминурията при захарен диабет тип 2.

Ниво на GDF-15	тенденция в албуминурия (АУ)	Възможна интерпретация
<337 pg/ml	Преобладават пациентите с нормална АУ	Без увреждане
337–1059.9 pg/ml	Преобладават пациентите с нормална АУ, но има и пациенти с леки отклонения в АУ над 30mg/24ч	Начален риск
≥ 1060 pg/ml	Повишена честота на пациентите с албуминурия над 30mg/24ч.	Явно бъбречно увреждане.

Над 75% от пациентите с нормална АУ под 30mg/24ч имат високи GDF-15 нива, **възможен ранен предупредителен маркер**, преди появата на изразена албуминурия.

Всички тежки случаи на албуминурия (над 300 mg/24ч) са при пациенти с високи GDF-15, което подчертава прогностичната му стойност и положителната корелация между GDF-15 и съдовите диабетни увреждания.

Корелационни връзки между GDF-15 и останалите биомаркери

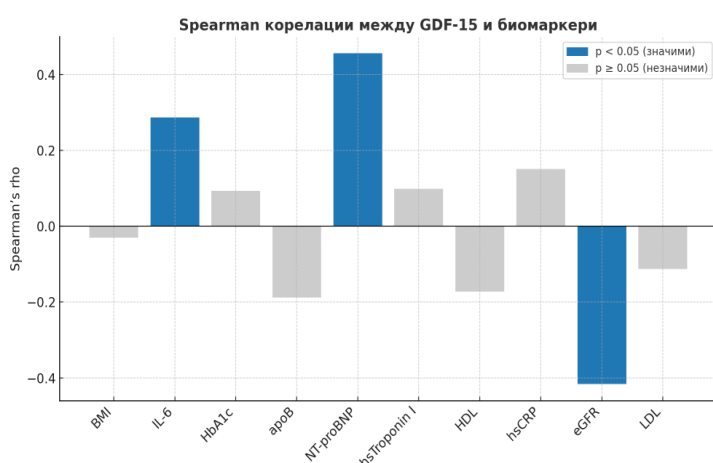
Съпоставяйки GDF-15 с останалите биомаркери в настоящето проучване, се установява, че GDF-15 показва значими корелации с маркерите на възпаление (IL-6), с маркерите за сърдечна недостатъчност (NT-proBNP) и тези за бъбречна функция (eGFR). Няма значими връзки с липидните показатели, с HbA1c или с ВМІ. Това подкрепя твърденията за ролята на GDF-15 като индикатор за общо системно увреждане и стрес, а не като маркер на метаболитен статус Таблица 26

Таблица 26: Резултати от корелационния анализ на GDF-15 с останалите показатели.

Показател	rho		Извод относно връзката на GDF-15 с показателя
BMI (индекс на телесна маса)	-0.030	0.756	Няма връзка между GDF-15 и BMI.
IL-6	0.287	0.002	Умерена, значима положителна връзка – по-високи нива на GDF-15 се свързват с повишен IL-6 (възпалителен процес).
HbA1c	0.093	0.332	Липса значима връзка с гликирания хемоглобин.
АpoB	-0.188	0.050	Слаба, гранично значима отрицателна връзка – при по-висок GDF-15 може леко да намалява АpoB.
NT-proBNP	0.456	0.000	Силна, статистически значима положителна връзка – GDF-15 нараства при по-високи стойности на NT-proBNP (миокарден стрес/дисфункция).
hsTroponin I	0.098	0.307	Няма значима връзка.
HDL	-0.172	0.072	Слаба отрицателна, не достига значимост , но има тенденция – при по-висок GDF-15 може да се наблюдава по-нисък HDL.
hsCRP	0.151	0.115	Слаба положителна, не значима , но има тенденция към връзка с възпаление.
eGFR	-0.416	0.000	Умерена отрицателна връзка – при по-висок GDF-15 намалява бъбречната функция.
LDL	-0.113	0.242	Няма значима връзка.

Наблюдават се положителни корелации на GDF-15: с миокарден стрес (NT-proBNP) и с възпалителната активност (IL-6). Отрицателните корелации на висок GDF-15 с намалена бъбречна функция (eGFR) и гранична обратна тенденция с АpoB при по-висок GDF-15. Без значими връзки: между GDF-15 с BMI, HbA1c, LDL, HDL, hsCRP, hsTroponinI.

Потвърждава се ролята на GDF-15 като индикатор за системен клетъчен стрес, Фигура 16:



Фигура 16: Визуализация посредством „бар – графика“, Сините колони са статистически значими ($p < 0.05$). Сивите – незначими ($p \geq 0.05$). Ясно се открояват трите значими зависимости: с NT-proBNP (положителна), с IL-6 (положителна) и с eGFR отрицателна).

GDF-15 се повишава паралелно с възпалителните и кардиоренални маркери, без съществена връзка с метаболитните параметри.

Връзка между GDF-15 и възрастта и БМИ

Възрастта, като един от основните фактори в етиопатогенезата на ЗДг2 и DCM, се асоциира с повишени стойности на GDF-15, NT-proBNP и hsTroponin I, което отразява засилен клетъчен стрес, повишено сърдечно натоварване и субклинично миокардно увреждане при по-възрастните пациенти, както и с влошаване на бъбречната функция, оценено чрез понижен eGFR.

Анализът във връзка с БМИ показва влияние главно върху метаболитно-възпалителните показатели, като по-високият БМИ се асоциира с хронично нискостепенно възпаление, отразено в по-високи стойности на hsCRP, и с по-неблагоприятен липиден профил, характеризиращ се с по-ниски стойности на HDL-холестерол. **Липса на връзка** между възраст/БМИ с останалите HbA1c, apoB и LDL холестерол.

GDF-15 и диастолната дисфункция – обобщение.

При разглеждане на резултатите представени по горе в двете групи диастолна дисфункция и последващите корелационни анализи се потвърди първоначалната хипотеза, че GDF-15, свързан с митохондриален стрес, възпаление и сърдечно ремоделиране, може да бъде предиктор за системно кардио-ренално ангажиране, като са наблюдавани отчетливи различия в поведението на GDF-15:

при пациенти с DD(-) – се наблюдава тенденция към повишение на GDF-15 със степента на микроалбуминурията (от 1414 pg/ml при МАУ < 29 мг/24ч до 1926 pg/ml при МАУ > 300 мг/24ч), но без статистическа значимост ($p = 0.480$) и приемаме, че се дължи на ранното му нараства още в първите етапи на сърдечно-бъбречно взаимодействие, когато все още няма функционални промени в миокарда, т. е. вероятен ранен адаптационен сигнал за клетъчен стрес в сърдечната тъкан.

при пациентите с DD(+) също се наблюдава значително увеличение на GDF-15 с

повишаването на МАУ – от 1553 pg/ml при нормална екскреция до 2931 pg/ml при макроалбминурия, но със статистическа значимост ($p = 0.030$) което означава, че GDF-15 е тясно свързан с тежестта на диастолната дисфункция и степента на системно увреждане.

В допълнение, при същите пациенти с DD(+), IL-6 също нараства, което подсилва връзката между възпалителната активност и повишения GDF-15, в съчетание с тенденцията към понижаване на eGFR при висока АУ, допълнително подкрепя хипотезата за „кардиоренален синдром“ при който GDF-15 отразява степента на взаимно засягане на сърце и бъбреци.

При оценка на другите доказали се сърдечни биомаркери се потвърди ролята на hsTropoin I - при DD(-) състояние, като единствен, статистически значим маркер отразяващ възможно ранно миокардно увреждане. При DD(+) обаче не се променя вероятно поради постоянно високи стойности при хронична увреда.

За за NT-proBNP и при двете групи DD(+) и DD(-), резултатите не достигат статистическа значимост, но показват тенденция към нарастване при по-висока МАУ, което интерпретираме като нарастващо сърдечно натоварване. Маркерът NT-proBNP, не е толкова чувствителен, колкото GDF- 15.

Повишените нива на GDF-15 се асоциират с по-висока честота на DD, което предполага, значението му като биомаркер за наличие или риск за диабетна кардиомиопатия. Ниските нива на GDF-15 (<337 pg/ml) се срщат по-често при пациенти без DCM, което може да означава защитен или нормален профил.

Резултатите от ROC анализите отчитат, че GDF-15 като самостоятелен маркер не демонстрира достатъчно добра диагностична ефективност за наличие на DD в изследваната популация. По добра ефективност установя ROC анализа приложен за комбинирана увреда DD + DN. При МАУ <30 mg/24ч: ROC резултата е AUC 0.723 →

по-добро представяне на GDF-15 като диагностична стойности, спрямо резултата от групата с МАУ >30 mg/24ч: AUC 0.599 → по-слабо представяне, което ни насочва, че GDF-15 може да има по-голяма стойност за ранно разграничаване на пациенти с едновременно DD и DN още преди изявена албуминурия, докато при вече повишена МАУ дискриминационната му стойност намалява.

Резултатите подкрепят работната хипотеза, че по-високите стойности на GDF-15 са свързани с по-честа поява на диабетна кардиомиопатия. Клиничното значение на получените резултати, е препоръката при пациенти с високи стойности на GDF-15 да се назначат допълнителни изследвания за уточняване на сърдечната функция и структура (ехокардиография). Както и включване на GDF-15 в диагностичния панел за DCM.

За съжаление в литературата, няма база данни, за сравнение на получената честота на висок GDF-15 в диабетна популация. Наблюдава се прогресивно увеличаване честотата на **GDF-15 с нарастване на миокардните и бъбречни увреждания.**

От липса на увреждания (без диабетни усложнения) към изолирана нефропатия/DD до най-висок % повишен GDF-15 при комбинирани съдови увреди (сърдечни и бъбречни),
Таблица 27

Таблица 27. Сравнение на групите в низходящ ред според най- висок процент GDF-15.

Група	% с висок GDF-15	Клинично значение
C (DD+;DN+)	92.3%	Най-високо рискова група / с комбинирана патология
B (DD-;DN+)	84.6%	Изолирана нефропатия
D (DD+;DN-)	69.2%	Изолирана диастолна дисфункция
A (DD-;DN-)	68.8%	Диабетици без диабетни усложнения

По-високите стойности на GDF-15 в групата на изолираните DD+ или DN+ утвърждават GDF-15 като чувствителен биомаркер на системно възпаление, оксидативен и метаболитен стрес. Нефропатията има по-силен ефект върху повишението на GDF-15 от изолираната диастолна дисфункция.

Резултатите дават основание да приемем, че GDF-15 може да бъде надежден показател за тежестта на диабетните органични усложнения. Стойностите му нарастват най-много при съчетание на **диастолна дисфункция и диабетна нефропатия**, което предполага, че може да се използва като **прогностичен маркер за комбинирано сърдечно-бъбречно увреждане при диабет**.

Резултатите от цялото проучване ни позволяват да приемем, че **GDF-15, е мултисистемен биомаркер**, отразяващ едновременно митохондриален стрес, възпалителна активност, начално сърдечно ремоделиране и нарушена бъбречна функция и може да има **диагностична и прогностична стойност** при пациенти със ЗДт2 и ДББ за ранна миокардна увреда.

Повишените стойности на GDF-15 показват ясна асоциация със степента на албинурия при пациенти с диастолна дисфункция, докато при лица без диастолна дисфункция се наблюдава само тенденция към нарастване. Това подкрепя ролята на GDF-15 като **предиктор и маркер на прогресираща диастолна дисфункция**, отразяващ сърдечно-клетъчния стрес и системното възпаление. В комбинация с hsTroponin I, сигнализиращ за ранно миокардно увреждане, GDF15 може да служи като **интегрален биомаркер за ранно откриване и стадийно проследяване на сърдечната диастолна патология при лица със захарен диабет тип 2**, Фигура 17



Фигура 17: Схематично представяне на значението на GDF-15, в развитието на диабетните усложнения (собствена разработка), където двата маркера действат **последователно: hsTroponin I – като ранен алармен сигнал, а GDF-15 – като индикатор за прогресия и ремоделиране.**

Маркер GDF15 демонстрира **прогресивно и статистически значимо нарастване при пациенти с диастолна дисфункция**, като повишените му стойности са тясно свързани със степента на албинурията и възпалителната активност. За разлика

от hsTropoin I, който маркира **ранно субклинично увреждане**, при пациенти без диастолна дисфункция, маркерът на растежна диференциация **GDF-15**, изглежда **почувствителен индикатор за напреднало клетъчно и структурно ремоделиране** на миокарда при вече изявена диастолна дисфункция.

Повишаването на GDF-15 в контекста на нарастваща албинурия може да се разглежда **като нов предиктор за прогресия, като нов и обещаващ биомаркер за стратификация на риска от прогресия към диастолна дисфункция, за предсказване на комбинирано кардио-ренално увреждане.**

ИЗВОДИ И ПРЕПОРЪКИ ЗА КЛИНИЧНАТА ПРАКТИКА. ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

ИЗВОДИ

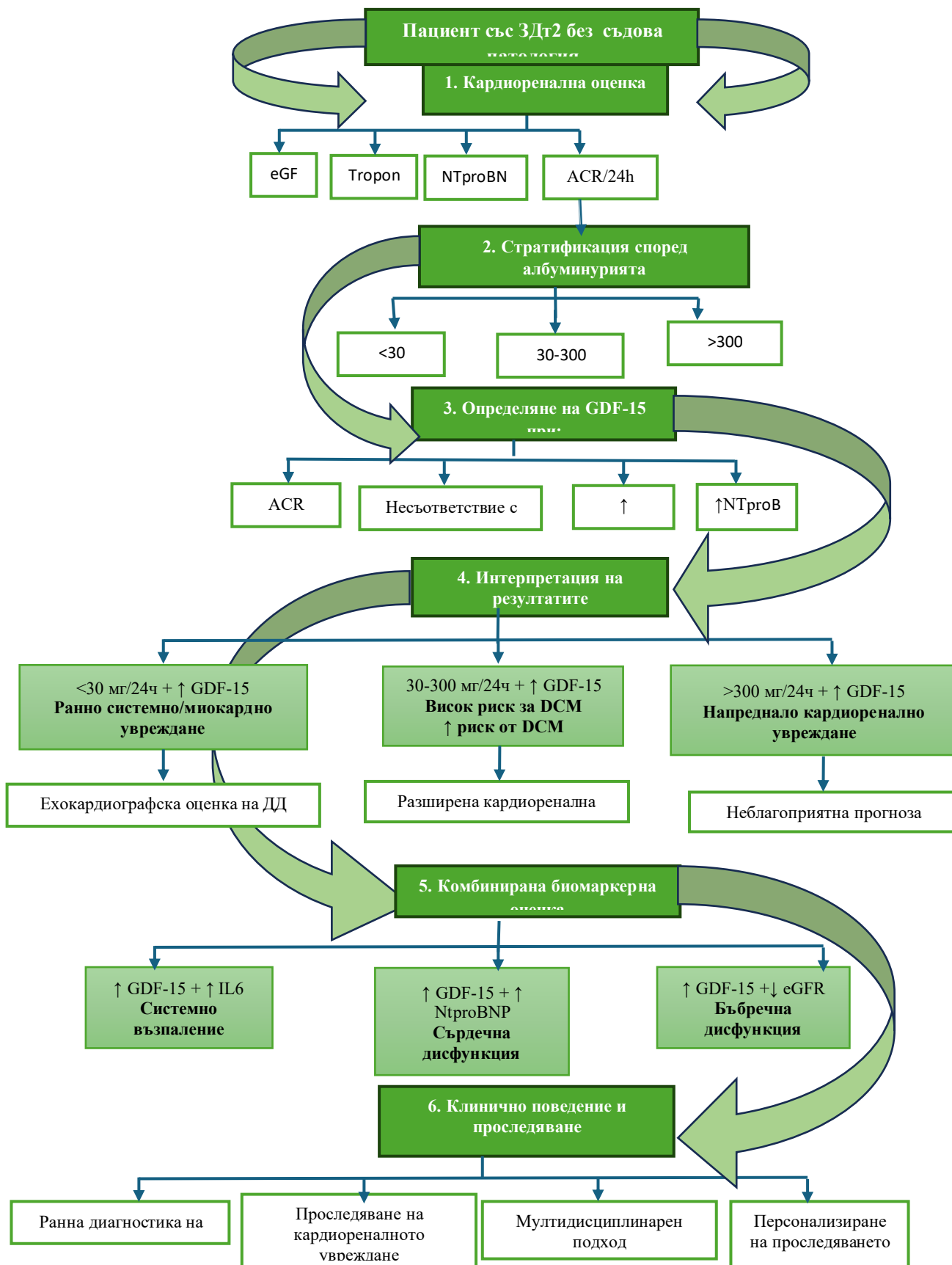
1. Пациентите с диабет тип 2 имат ясно изразен метаболитен, възпалителен и сърдечно-бъбречен профил на увреждане спрямо здрави контроли. С напредване на диабета се наблюдава кардио-ренално „стареене“ (NT-proBNP, GDF-15, eGFR).
2. Диастолната дисфункция е честа първа изява на диабетна кардиомиопатия — до 60% при пациенти със Здт2 без други сърдечносъдови заболявания (освен хипертония), особено при албуминурия >30 мг/24ч.
3. Налице е връзка между диастолната дисфункция и степента на албуминурията, най-силно изразена при АУ >300мг/24ч, макар и не статистически значима. Диастолна дисфункция може да се установи и при отсъствие на нефропатия (55% срещу 45%).
4. Появата на диастолната дисфункция зависи от възрастта и давността на диабета, но може да се установи дори при диабет <1 година. Полът, теглото, HbA1c и антидиабетната терапия не оказват съществено влияние.
5. Комбинацията от албуминурия >30мг/24ч и повишен hsTropoin I може да е ранен предиктор за субклинично миокардно увреждане.
6. Повишените GDF-15 и IL-6 при диастолна дисфункция сигнализират за прогресия на системното увреждане.
7. Маркерът GDF-15 при пациенти със ЗДтип 2 може да се свързва с:
 - Миокардно увреждане и диабетна кардиомиопатия
 - По-висока албуминурия или Намалена бъбречна функция (eGFR)
 - Повишени възпалителни маркери (IL-6)
 - Със сърдечна недостатъчност (NT-proBNP)
8. GDF-15 е индикатор за системен стрес и увреждане, не за метаболитен контрол.
9. Нефропатията оказва по-силен ефект върху GDF-15 от миокардното увреждане.
10. Стойностите на GDF-15 са най-високи при съчетание на диастолна дисфункция и диабетна нефропатия - прогностичен маркер за кардио-ренален метаболитен синдром.
11. Може да се използва за стратификация на риска при пациенти с диабет, хипертония или ХБЗ без известна съдова патология.

ПРЕПОРЪКИ ЗА КЛИНИЧНАТА ПРАКТИКА

1. **Ранен ехокардиографски скрининг при пациенти с диабет тип 2** особено при пациенти с албуминурия над 30мг/24ч и с по-голяма давност на диабета.
2. **Използване на GDF-15 като биомаркер за стратификация на сърдечно - бъбречния риск** като част от рутинната оценка при пациенти със ЗДт2.
3. **Комбинирана оценка на кардио-ренални биомаркери за ранно откриване на субклинично миокардно увреждане** чрез интегрирано използване на албуминурия, hsTroponin I, NT-proBNP и GDF-15 за по-ранна терапевтична интервенция
4. **Интегриран мултидисциплинарен подход при проследяване на пациенти с диабет без сърдечна патология с повишени стойности на GDF-15, албуминурия и NT-proBNP** съвместно от ендокринолог, кардиолог и нефролог, за осигуряване на навременно откриване на комбинирани сърдечно-бъбречни увреждания и оптимизиране на терапевтичната стратегия.
5. **Диагностично - прогностичен алгоритъм за приложение на GDF-15 при пациенти със захарен диабет тип 2, за оценка на кардио-ренално увреждане.**

Предложеният алгоритъм илюстрира мястото на GDF-15 като интегративен биомаркер за ранна стратификация на кардио-реналния риск и диагностика на субклинична диабетна кардиомиопатия и може да бъде включен в диагностично-прогностичен алгоритъм за диабетна кардиомиопатия при пациенти със ЗДт2, Фигура 18 –

Легенда: 1. Кардио-ренална оценка с изследване на: eGFR, албуминурия, hs TroponinI, NTproBNP. 2. Стратификация според албуминурията (<30мг, 30-300мг и >300мг/24ч). 3. Определяне на GDF-15 при: налична албуминурия, съмнение за субклинично миокардно увреждане (hsTroponin, NTproLNP) и при несъответствие между клинична картина (КК) и стандартните маркери. 4. Диагностична интерпретация на резултатите 5. Комбинирана оценка 6. Клинично поведение и проследяване



Фигура 18: Алгоритъм на приложение на GDF-15 в практиката за оценка на кардиоренален риск при пациенти със ЗДТ2 ,без съдова патология в 6 стъпки (Д.Горчева)

ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. **За първи път в България** е проведено задълбочено клинично изследване върху ролята на биомаркера **GDF-15**, в диагностиката и прогностичната оценка на **диабетната кардиомиопатия** при пациенти със ЗДт2, в зависимост от степента на **албуминурия**.
2. **Доказана е асоциация** между повишените нива на **GDF-15** и **наличието на диастолна дисфункция**, както и с тежестта на албуминурията, което потвърждава ролята му като **биомаркер за ранно комбинирано сърдечно-бъбречно увреждане** при лица с диабет.
3. **Показано е, че GDF-15 има по-силна зависимост от нефропатията**, отколкото от изолираното миокардно увреждане. Откритието подкрепя концепцията за **кардиоренален континуум** и ролята на GDF-15 като интегративен показател на системен стрес и увреждане.
4. **Разкрито е, че комбинацията от албуминурия >30 мг/24 ч и повишен GDF-15** може да бъде **ранен предиктор за сърдечно-бъбречна дисфункция**, още преди клиничната изява на диастолна дисфункция. Откритие има **пряко клинично значение** за ранното идентифициране на високорискови пациенти.
5. **Потвърдена е корелацията** между **GDF-15** и **маркерите на възпаление (IL-6), сърдечна недостатъчност (NT-proBNP) и бъбречна функция (eGFR)**, което утвърждава GDF-15 като **мултисистемен биомаркер**, отразяващ степента на системното увреждане при диабет.
6. Предложен е **нов подход за стратификация на риска, чрез включване на GDF-15 в диагностичен алгоритъм на диабетната кардиомиопатия**, който надгражда класическите биомаркери (NT-proBNP, hsTroponin I, IL-6) и позволява по-прецизна оценка на субклиничното увреждане, приложим в клиничната практика.
7. **Дисертационният труд има принос и за националната научна общност**, тъй като представлява първото систематизирано изследване на GDF-15, извършено от специалист ендокринолог в България, с принос към въвеждането на съвременни биомаркери в оценката на диабетните усложнения.

ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ ПО ТЕМАТА

1. **Yankova L, Gorcheva D, Koleva V, Tihomirova V, Lozanov L.** Clinical significance of growth differentiation factor-15 in patients with type 2 diabetes for early detection of cardiac complications. Clin Chim Acta. 2024;558 Suppl 1:P1587. doi:10.1016/j.cca.2024.118233.
2. **Горчева Д, Лозанов Л.** Диабетна кардиомиопатия – диагностично предизвикателство в ендокринологичната практика (обзор със собствени данни). Ендокринология. 2024;1:14-26. ISSN 1310-8131 (Print), ISSN 2683-0787 (Online).
3. **Горчева Д.** Биомаркер GDF-15 и неговото приложение в практиката – обзор със собствени данни. MEDINFO. 2025;4:33-35.
4. **Горчева Д.** Сложната връзка между диабета и сърдечно-съдовите усложнения. Диабетна кардиомиопатия – едно рядко диагностицирано усложнение. Устен доклад, 14-ти Интердисциплинарен симпозиум „Захарен диабет – предизвикателства в лечението на усложненията и придружаващите заболявания“; декември 2023 Аджибадем Сити Клиник, Токуда Болница, София .
5. **Горчева Д.** Диабетна кардиомиопатия – нови диагностични възможности за ендокринологичната практика. Пленарен доклад, 15-ти Национален интердисциплинарен конгрес на БДА; юни 2024; Пампорово, България.
6. **Gorcheva D, Kalinkova M.** Clinical evaluation of the marker GDF-15 in the diagnostic algorithm for the early diagnosis of diabetic cardiomyopathy and diabetic nephropathy in patients with type 2 DM in a Bulgarian population. Poster presentation SCDE-P01, 4th Global Meeting on Diabetes and Endocrinology; 2024 Nov 25–26; Bangkok, Thailand.

БЛАГОДАРНОСТИ

Изказвам искрена благодарност на:

- Ръководството на АСК УМБАЛ Токуда ЕАД за създадените условия за разработване и защита на докторантури.
- Доц Лъчезар Лозанов, д.м -научния ми ръководител за подкрепата и професионално съдействие в избора ми на тема.
- На моите Рецензенти: проф. д-р Валери Гелев, д.м., доц. д-р Милена Николова-Влахова, д.м., доц. д-р Александър Осиченко, д.м. доц. д-р Пламен Попиванов, д.м., доц. д-р Румяна Димова-Драганова, д.м. и останалите членове на научното жури за отделеното време и ценните насоки.
- Проф. д-р Милена Станева д.м – за търпението, професионализма и конструктивните идеи, които спомогнаха дисертацията да добие завършен вид.
- Доц Емилия Насева, д.м, племеницата ми Мария Цолова и сина ми Иво Горчев за статистическата обработка на данните.
- Д-р Веселина Колева, Д-р Любомира Янкова и екипа на Клинична лаборатория на АСК Умбал Токуда за лабораторната обработка на резултатите и дискусиите по темата.
- Проф. д-р Татяна Иванова д.м , проф. Симеон Стойнев д.м.н. за моралния стимул и подкрепа.
- На моите колеги и медицински сестри от отделението по Ендокринология и нефрология за помощта при събирането на материала.
- И не напоследно място на моето семейство, за търпението и обичта с която ме подкрепяха в моменти на трудност и специално на моята сестра Красимира Кирова за техническите напътствия по време на подготовката ми.